

MONOGRAPHIE DE PRODUIT
INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

PrBAMBEVI^{MD}
bevacizumab pour injection

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

Norme reconnue

Antinéoplasique

APOTEX INC.
150 Signet Drive
Toronto (Ontario)
M9L 1T9

Date d'approbation initiale :
23 septembre 2021

Date de révision :
06 octobre 2022

Numéro de contrôle de la présentation : 257734

BAMBEVI^{MD} est une marque déposée d'Apotex Inc.

RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE

1 INDICATIONS	05/2022
3 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES	05/2022
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION; 4.2 Dose recommandée et modification posologique	05/2022
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS; Hypertension, Protéinurie, Hémorragie du SNC, Hémorragie ailleurs que dans le SNC, Thrombopénie, Système nerveux, Cicatrisation des plaies; 7.1.4 Personnes âgées	05/2022

TABLE DES MATIÈRES

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

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....	4
1. INDICATIONS.....	4
1.1 Enfants	5
1.2 Personnes âgées	5
2. CONTRE-INDICATIONS	5
3. MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES	6
4. POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	7
4.1 Considérations posologiques.....	7
4.2 Dose recommandée et modification posologique	8
4.3 Reconstitution	9
4.4 Administration	9
4.5 Dose oubliée	9
5. SURDOSAGE	9
6. FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE ..	9
7. MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	10
7.1 Populations particulières.....	19
7.1.1 Femmes enceintes	19
7.1.2 Allaitement	19
7.1.3 Enfants.....	20
7.1.4 Personnes âgées.....	20
8. EFFETS INDÉSIRABLES.....	20
8.1. Aperçu des effets indésirables.....	21
8.2. Effets indésirables identifiés lors des essais cliniques	21

8.3.	Effets indésirables moins fréquents identifiés lors des essais cliniques	60
8.4.	Résultats de laboratoire anormaux : hématologique, chimie clinique et autres données quantitatives	63
8.5.	Effets indésirables identifiés après la mise en marché	63
9.	INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES.....	64
9.2	Aperçu des interactions médicamenteuses	65
9.4	Interactions médicament-médicaments	65
9.5	Interactions médicament-aliment.....	66
9.6	Interactions médicament-herbe médicinale	66
9.7	Interactions médicament-épreuve de laboratoire	66
10.	PHARMACOLOGIE CLINIQUE	66
10.1	Mode d'action	66
10.2	Pharmacodynamie.....	66
10.3	Pharmacocinétique	66
11.	ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT.....	68
12.	INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION	68
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....		61
13.	RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	69
14.	ESSAIS CLINIQUES.....	70
14.1	Conception de l'essai comparatif et aspects démographiques de l'étude	70
14.2	Études comparatives de biodisponibilité.....	74
14.3	Immunogénicité	75
14.4	Essais Cliniques – Médicament Biologique De Référence.....	76
15.	MICROBIOLOGIE	93
16.	TOXICOLOGIE NON CLINIQUE	93
16.1	Pharmacologie et toxicologie comparatives et non cliniques	95
16.1.1	Pharmacodynamique comparative non clinique	95
16.1.2	Toxicologie comparative	97
17.	MONOGRAPHIE AYANT SERVI DE RÉFÉRENCE.....	97
RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS.....		98

PrBAMBEVI^{MD}

bevacizumab pour injection

BAMBEVI^{MD} (bevacizumab) est un produit biologique biosimilaire (un biosimilaire) d'AVASTIN[®].

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

1. INDICATIONS

Les indications ont été approuvées en s'appuyant sur les similitudes entre BAMBEVI (bevacizumab pour injection) et le produit biologique de référence AVASTIN.

BAMBEVI (bévacizumab) est indiqué pour le traitement du :

- **Cancer colorectal métastatique (CCRm)**

BAMBEVI 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-médicaments](#) pour obtenir plus de renseignements sur l'emploi de BAMBEVI 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](#) qui contient des recommandations sur les ajustements posologiques.

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

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

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

BAMBEVI, en association avec le 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 BAMBEVI.

L'efficacité de BAMBEVI 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 BAMBEVI.

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

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

L’efficacité du bevacizumab dans le cancer épithélial de l’ovaire, le cancer des trompes de Fallope ou le cancer primitif du péritoine, récidivants et résistants aux sels de platine, est fondée sur une étude menée chez des patientes dont la maladie avait progressé dans les 6 mois suivant le plus récent schéma de chimiothérapie 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 le bevacizumab.

- **Gliome malin (grade IV de l’OMS) – Glioblastome**

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

L’efficacité du bevacizumab 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

Enfants (< 18 ans) : D’après les données présentées que Santé Canada a évaluées, l’innocuité et l’efficacité de BAMBEVI chez les patients de moins de 18 ans n’ont pas été établies. Par conséquent, Santé Canada n’a pas autorisé une indication pour l’utilisation chez les enfants (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#) et [7.1.3 Enfants](#)).

1.2 Personnes âgées

Voir la section [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#) et [7.1.4 Personnes âgées, Populations particulières, Personnes âgées](#).

2. CONTRE-INDICATIONS

BAMBEVI est contre-indiqué chez les patients qui ont une hypersensibilité connue à :

- ce médicament ou à l’un des ingrédients de la préparation de ce dernier, incluant les ingrédients non médicinaux (pour une liste complète des ingrédients, voir [6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE](#)) ou à un composant du contenant.
- tout produit à base de cellules ovariennes de hamster chinois ou à tout autre anticorps recombinant humain ou humanisé.

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

3. MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES

Mises en garde et précautions importantes

- **Troubles oculaires**

BAMBEVI n'est pas conçu pour un emploi intravitréen, et un tel emploi n'est pas autorisé. Des événements indésirables locaux et généralisés, liés à un emploi intravitréen non autorisé, ont été signalés après la commercialisation du produit (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#), Généralités).

- **Perforations gastro-intestinales**

L'administration de BAMBEVI peut entraîner une perforation gastro-intestinale, fatale dans certains cas. La perforation gastro-intestinale, parfois associée à un abcès intra-abdominal, s'est produite à n'importe quel moment du traitement par le bevacizumab (c.-à-d. qu'elle n'était pas en corrélation avec la durée de l'exposition au médicament). Le tableau clinique caractéristique 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 traités par BAMBEVI qui se plaignent de douleur abdominale. L'incidence des perforations gastro-intestinales, parfois fatales, chez les patients traités par le bevacizumab est de 0,3 à 3,2 %. Des perforations gastro-intestinales (y compris des fistules et des abcès gastro-intestinaux) ont été signalées chez jusqu'à 2,7 % des patients atteints d'un cancer colorectal métastatique, 0,6% des patientes atteintes de cancer de l'ovaire sensible aux sels de platine et 1,7 % des patientes dans les études sur le cancer de l'ovaire résistant aux sels de platine. L'incidence de perforation gastro-intestinale chez les patients traités par l'irinotécan plus le 5-fluorouracile et la leucovorine en bolus, en association avec le bevacizumab, était de 2 %. Le traitement par BAMBEVI doit être arrêté de façon définitive chez les patients qui ont une perforation gastro-intestinale (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#), Appareil digestif, et [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#), Troubles gastro-intestinaux).

- **Complications de la cicatrisation des plaies**

L'administration de BAMBEVI peut provoquer la déhiscence, parfois fatale, d'une plaie. Le traitement par BAMBEVI doit être arrêté de façon définitive chez les patients qui subissent la déhiscence d'une plaie nécessitant une intervention médicale. Il faut interrompre le traitement par BAMBEVI au moins 28 jours avant toute intervention chirurgicale non urgente. Après une intervention chirurgicale majeure, il faut attendre au moins 28 jours ou la guérison complète de la plaie avant d'instaurer un traitement par BAMBEVI (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#), Considérations périopératoires, Cicatrisation des plaies).

- **Hémorragie**

Les hémorragies graves ou mortelles – y compris l'hémoptyisie, l'hémorragie gastro-intestinale, l'hémorragie du système nerveux central, l'épistaxis et l'hémorragie vaginale – ont été 5 fois plus fréquentes chez les patients traités par le bevacizumab. Il ne faut donc pas administrer BAMBEVI en présence d'hémorragie grave ou d'hémoptyisie récente (voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#), [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#) et [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)).

4. POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.1 Considérations posologiques

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

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

- perforations gastro-intestinales (perforation gastro-intestinale, formation de fistules dans le tube digestif, abcès intra-abdominal);
- fistule interne se formant ailleurs que dans le tube digestif, fistule œsotrachéale ou toute fistule de grade 4;
- déhiscence d'une plaie et complications de la cicatrisation de plaie nécessitant une intervention médicale;
- fasciite nécrosante;
- hémorragie grave ou hémoptyisie récente;
- accident thromboembolique artériel grave;
- accident thromboembolique veineux menaçant le pronostic vital (grade 4), y compris une embolie pulmonaire;
- hypertension grave non maîtrisée par des médicaments;
- crise hypertensive ou encéphalopathie hypertensive;
- syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible;
- syndrome néphrotique.

Interrompre temporairement le traitement par BAMBEVI :

- pendant au moins 4 semaines avant toute intervention chirurgicale non urgente;
- 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 modification posologique

Santé Canada n'a pas autorisé d'indication du produit chez les enfants (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#), Populations particulières, Enfants).

Cancer colorectal métastatique

La dose de BAMBEVI recommandée est de 5 mg/kg de poids corporel, 1 fois tous les 14 jours en perfusion intraveineuse.

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

La dose de BAMBEVI recommandée est de 15 mg/kg de poids corporel, 1 fois toutes les 3 semaines en perfusion intraveineuse, en association avec une chimiothérapie par le carboplatine plus le paclitaxel.

Lors des essais cliniques, les patients ont reçu jusqu'à 6 cycles de traitement où le bevacizumab s'ajoutait à une chimiothérapie par le carboplatine et le paclitaxel, après quoi le bevacizumab a été administré en monothérapie jusqu'à la progression de la maladie.

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

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

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

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

La dose recommandée de BAMBEVI est de 10 mg/kg de poids corporel, administrée 1 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 BAMBEVI est de 15 mg/kg, 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 de BAMBEVI recommandée est de 10 mg/kg de poids corporel, 1 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 de 90 mg/m² par voie orale (dose maximale de 160 mg) de lomustine est recommandée pendant le premier cycle; en

l'absence de toxicité hématologique de grade > 1 pendant le premier cycle, la dose peut être augmentée jusqu'à 110 mg/m² (dose maximale de 200 mg) à partir du deuxième cycle (voir aussi [14.5 ESSAIS CLINIQUES – MÉDICAMENT BIOLOGIQUE DE RÉFÉRENCE](#)).

4.3 Reconstitution

BAMBEVI doit être préparé par un professionnel de la santé qui se conformera aux techniques d'asepsie. La quantité nécessaire de BAMBEVI est prélevée, puis elle est diluée 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 bevacizumab 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 d'une décoloration.

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

4.4 Administration

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

La première dose de BAMBEVI 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 BAMBEVI NE DOIVENT PAS ÊTRE ADMINISTRÉES NI MÉLANGÉES AVEC DES SOLUTIONS DE DEXTROSE OU DE GLUCOSE. Le bevacizumab a un profil de dégradation dépendant de la concentration lorsqu'il est dilué avec des solutions de dextrose (5 %).

Aucune incompatibilité entre BAMBEVI et les sacs en polychlorure de vinyle ou en polyoléfine n'a été observée.

4.5 Dose oubliée

Si une dose de BAMBEVI a été omise, votre médecin décidera à quel moment vous devrez recevoir la dose suivante.

5. SURDOSAGE

En plus des effets indésirables possibles décrits ci-dessous, la plus forte dose de bevacizumab 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 traiter une surdose présumée, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

6. FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE

Pour aider à veiller à la traçabilité de produits biologiques, incluant des biosimilaires, les professionnels de la santé devraient reconnaître l'importance d'enregistrer la marque nominative et la dénomination commune (l'ingrédient actif), ainsi que d'autres identifiants propres aux produits, comme le numéro d'identification de médicament (DIN) et le numéro de lot du produit fourni.

Formes posologiques, concentrations, composition et emballage

Voie d'administration	Forme posologique/ concentration/composition	Ingrédients non médicinaux
Intraveineuse	Flacons de 100 mg et de 400 mg (solution à 25 mg/mL pour injection)	le α,α -tréhalose dihydraté, le phosphate de sodium, le polysorbate 20, l'eau pour injection

BAMBEVI est offert en flacons de verre transparent à usage unique, avec bouchon de caoutchouc butylique et sans agent de conservation, contenant du bevacizumab à 25 mg/mL, soit 100 mg dilués dans 4 mL ou 400 mg dilués dans 16 mL. Les ingrédients non médicinaux sont le α,α -tréhalose dihydraté, le phosphate de sodium, le polysorbate 20, et l'eau pour injection. Boîtes contenant 1 flacon.

Description

BAMBEVI (bevacizumab) 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 voir l'encadré [Mises en garde et précautions importantes](#) au début de la Partie : Renseignements pour le professionnel de la santé.

Généralités

Aucune étude n'a été menée pour établir l'effet du médicament sur la capacité à conduire ou à faire fonctionner de la machinerie.

Tous les patients qui arrêtent le traitement par BAMBEVI 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 événements indésirables oculaires graves individuels ou en grappes et touchant de nombreux patients ont été signalés après l'emploi intravitréen non autorisé du bevacizumab suivant le recours à des méthodes variables et non validées de mélange, d'entreposage et de manipulation des flacons de bevacizumab dans des situations où l'emploi du produit avait été autorisé pour l'administration intraveineuse à des patients cancéreux. Ces événements comprenaient :

l'endophtalmie infectieuse (entraînant dans certains cas une cécité permanente; la propagation extraoculaire de l'infection menant à une méningoencéphalite a été signalée dans 1 cas), l'inflammation intraoculaire¹ (dont endophtalmie stérile, uvéite et hyalite) (entraînant dans certains cas une cécité permanente), le décollement de la rétine, la rupture de l'épithélium pigmentaire rétinien, l'augmentation de la pression intraoculaire, l'hémorragie intraoculaire (dont hémorragie vitréenne ou hémorragie rétinienne) et l'hémorragie conjonctivale.

Dans une étude d'observation menée à partir d'une base de données sur des réclamations², comparant un emploi intravitréen non autorisé du bevacizumab à un traitement autorisé chez des patients traités pour une dégénérescence maculaire humide liée à l'âge, un risque accru d'inflammation intraoculaire associée au bevacizumab a été signalé (rapport des risques instantanés [RRI] ajusté : 1,82; intervalle de confiance (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).

Emploi intravitréen non autorisé : Événements de nature générale

Dans une étude d'observation menée à partir d'une base de données sur des réclamations³ comparant un emploi intravitréen non autorisé du bevacizumab avec un traitement autorisé chez des patients traités pour une dégénérescence maculaire humide liée à l'âge, un risque accru d'accident vasculaire cérébral hémorragique a été signalé avec le bevacizumab (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 confondues⁴. Dans un essai clinique contrôlé à répartition aléatoire qui visait à comparer le bevacizumab dans cet emploi non autorisé avec un traitement autorisé chez des patients atteints de dégénérescence maculaire humide liée à l'âge⁵, un risque accru d'événements indésirables de nature générale graves a été signalé avec le bevacizumab, la plupart de ces événements ayant entraîné une hospitalisation (rapport des risques [RR] ajusté : 1,29; IC à 95 % : 1,01 - 1,66) (incidence : 24,1 %; point de comparaison : 19,0 %). Les événements indésirables de nature générale graves les plus fréquents et signalés directement au commanditaire comprenaient l'infarctus du myocarde, l'accident vasculaire cérébral et l'hypertension.

Appareil cardiovasculaire

Hypertension

Une augmentation de l'incidence de l'hypertension a été constatée chez les patients traités par le bevacizumab. 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 le bevacizumab (voir [8 EFFETS](#)

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

² Ibid.

³ Ibid.

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

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

INDÉSIRABLES

Les données d'innocuité clinique portent à croire que l'incidence de l'hypertension pourrait être liée à la dose. Toute hypertension préexistante doit être adéquatement maîtrisée avant l'instauration du traitement par BAMBEVI. Il n'existe aucune information sur l'effet du bevacizumab chez les patients qui ont une hypertension non maîtrisée lors de l'instauration du traitement par le bevacizumab. Il faut surveiller fréquemment (p. ex., toutes les 2 à 3 semaines) la tension artérielle pendant le traitement par BAMBEVI de façon à déceler les complications potentiellement graves du traitement, notamment une encéphalopathie hypertensive et un syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible (voir **Système nerveux** et **8 EFFETS INDÉSIRABLES**).

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

Thromboembolie (voir 8 EFFETS INDÉSIRABLES)

Thromboembolie artérielle

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

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

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

Thromboembolie veineuse

Les patients peuvent courir un risque d'accident thromboembolique veineux, y compris d'embolie pulmonaire, pendant un traitement par BAMBEVI.

Dans un essai clinique, des patientes atteintes d'un cancer du col de l'utérus persistant, récidivant ou métastatique qui avaient reçu le bevacizumab ont présenté un risque accru d'accident thromboembolique veineux (voir **8 EFFETS INDÉSIRABLES**, Thromboembolie veineuse). L'emploi de BAMBEVI n'est pas autorisé dans le traitement du cancer du col de l'utérus.

Il faut mettre fin au traitement par BAMBEVI chez les patients qui subissent un accident thromboembolique veineux menaçant le pronostic vital (grade 4), y compris une embolie pulmonaire. Il faut surveiller de près l'état des patients qui présentent une thromboembolie

veineuse de grade 3 ou moins, conformément aux lignes directrices locales, et prendre les mesures qui s'imposent pour traiter la thromboembolie veineuse, y compris l'arrêt du traitement par BAMBEVI si leur état se détériore.

Insuffisance cardiaque congestive et cardiomyopathie

Des événements associés à une insuffisance cardiaque congestive (ICC) ont été signalés lors 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 BAMBEVI à des patients atteints d'une maladie cardiovasculaire importante 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 qui ont présenté une ICC étaient atteints d'un cancer du sein métastatique et avaient reçu un traitement antérieur par des anthracyclines ou une radiothérapie antérieure de la paroi thoracique gauche ou encore ils présentaient d'autres facteurs de risque d'ICC (voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)). L'emploi de BAMBEVI n'est pas autorisé pour le traitement du cancer du sein métastatique. Les signes et les symptômes de l'ICC sont, entre autres, des symptômes non spécifiques comme la fatigue, une sensation de faiblesse et des évanouissements et, selon le côté du cœur qui est atteint, une douleur abdominale, des nausées, une orthopnée, un œdème pulmonaire et/ou périphérique, de l'essoufflement, des palpitations et/ou des battements cardiaques irréguliers.

En cas d'apparition d'une insuffisance cardiaque symptomatique pendant un traitement par BAMBEVI, il faut traiter celle-ci à l'aide des traitements standard. Il faut envisager sérieusement de mettre fin au traitement par BAMBEVI lorsqu'une ICC d'importance clinique se manifeste, en pesant bien les risques et les bienfaits d'une telle décision.

Appareil digestif (voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#))

Perforations et fistules gastro-intestinales

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

Dans un essai clinique, des patientes atteintes d'un cancer du col de l'utérus persistant, récidivant ou métastatique qui avaient reçu du bevacizumab ont présenté un risque accru de fistule entre le vagin et une partie quelconque du tube digestif (fistule entéro-vaginale) (voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#), **Troubles gastro-intestinaux**, Perforations et fistules gastro-intestinales). Des antécédents de radiothérapie constituent un autre facteur de risque important pour la formation de fistules entéro-vaginales. L'emploi de BAMBEVI n'est pas autorisé dans le traitement du cancer du col de l'utérus.

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

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

Les patients traités par BAMBEVI peuvent courir un risque accru de fistule.

L'emploi du bevacizumab a été associé à des cas de fistule grave, y compris à des événements ayant entraîné la mort.

Il faut arrêter le traitement par BAMBEVI de façon définitive chez les patients qui présentent toute fistule de grade 4. Il n'existe que très peu d'information sur l'emploi continu du bevacizumab par des patients atteints d'autres types de fistules. En cas de fistule interne située à l'extérieur de l'appareil digestif, il faut mettre fin au traitement par BAMBEVI.

Des fistules non gastro-intestinales graves et parfois mortelles (par exemple des fistules œsotrachéales, bronchopleurales, biliaires, vaginales, rénales et vésicales) ont été observées à une incidence plus élevée chez les patients traités par le bevacizumab que chez les témoins. Des perforations non gastro-intestinales ont été observées, quoique rarement (entre $\geq 0,1$ % et < 1 %), dans des études cliniques portant sur diverses indications; ces perforations sont survenues à différents moments, allant de 1 semaine à plus de 1 an après le début du traitement par le bevacizumab, la plupart d'entre elles étant survenues dans les 6 premiers mois du traitement par le bevacizumab. En outre, des fistules ont été signalées lors de l'utilisation du produit après sa commercialisation. Même si 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, la possibilité que BAMBEVI contribue à l'augmentation de ce risque ne peut être exclue.

Fistule œsotrachéale

Des cas de fistule œsotrachéale ont été signalés lors d'études sur l'emploi du bevacizumab en association avec une chimiothérapie administrée seule ou avec une chimiothérapie et une radiothérapie concomitante chez des patients atteints d'un cancer du poumon ou de l'œsophage. Jusqu'à présent, aucune fistule œsotrachéale n'a été signalée chez des patients atteints d'un cancer colorectal métastatique, mais la possibilité que les fistules figurent parmi les effets indésirables rares associés à l'emploi du bevacizumab pour des indications autres que le cancer du poumon ou de l'œsophage ne peut être exclue.

Il faut mettre fin de façon définitive au traitement par BAMBEVI chez les patients qui ont une fistule œsotrachéale.

Appareil génito-urinaire

Insuffisance ovarienne

BAMBEVI 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 BAMBEVI (voir **Populations particulières, Femmes enceintes** et [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)).

Les effets à long terme du traitement par BAMBEVI sur la fertilité restent à élucider.

Protéinurie

Les patients qui ont des antécédents d'hypertension courent un risque accru de protéinurie lors du traitement par BAMBEVI. Certaines données portent à croire qu'une protéinurie de grade ≥ 1 pourrait être liée à la dose de bevacizumab. 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 BAMBEVI. Les patients qui présentent un résultat de 2+ ou supérieur à un examen des urines par bandelette réactive doivent subir des analyses plus poussées après une collecte des urines de 24 heures.

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

Des données tirées d'une étude sur l'innocuité menée après la commercialisation du produit ont montré une très faible corrélation entre le rapport protéine/créatinine urinaire et le taux de protéines dans les urines de 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 fréquence était plus élevée chez les patients traités par le bevacizumab en association avec une chimiothérapie, comparativement à ceux ayant reçu une chimiothérapie seule. Les données sur l'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 le bevacizumab (voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)). Des cas de protéinurie (peu importe le grade) ont été rapportés chez 21,5 % (53/247) des patientes du groupe bevacizumab contre 4,3 % (10/233) des patientes du groupe sous chimiothérapie. Une protéinurie de grade ≥ 3 a été observée chez 10,9 % (27/247) des patientes traitées par le bevacizumab contre 0,9 % (2/233) des patientes traitées uniquement par chimiothérapie. L'incidence de la protéinurie de grade 3 était élevée chez les patientes traitées par le bevacizumab. Une protéinurie de grade 4 (syndrome néphrotique) a été observée chez tout au plus 1,4 % des patientes traitées par le bevacizumab 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 sont limitées dans le cas des patients qui ont une protéinurie $\geq 0,5$ g lors de la collecte des urines de 24 heures, car ces patients étaient exclus des essais cliniques.

Hématologie

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

Les patients traités par BAMBEVI ont un risque accru d'hémorragie, plus particulièrement d'hémorragie associée à la tumeur. BAMBEVI peut entraîner un saignement gastro-intestinal, une hématomérose, 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 BAMBEVI de façon définitive chez les patients qui ont une hémorragie de grade 3 ou 4 (c.-à-d. 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'examens physiques.

Il n'existe aucune information sur le profil d'innocuité du bevacizumab chez les patients qui ont

une diathèse hémorragique congénitale ou une coagulopathie acquise ou encore chez ceux qui ont reçu une dose complète d'anticoagulant pour le traitement d'une thromboembolie avant l'instauration du traitement par le bevacizumab puisque ces patients ont été exclus des essais cliniques. Par conséquent, il faut faire preuve de prudence avant d'instaurer un traitement par BAMBEVI chez ces patients. Toutefois, les patients ayant présenté une thrombose veineuse pendant le traitement par le bevacizumab n'ont pas semblé avoir une hausse du taux d'hémorragies de grade 3 ou plus lors de l'administration d'une dose complète de warfarine en concomitance avec le bevacizumab.

Hémorragie du système nerveux central

Des hémorragies du SNC, parfois mortelles, ont été observées avec l'emploi du bevacizumab. 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 le bevacizumab 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 BAMBEVI.

Le risque d'hémorragie du SNC chez les patients qui ont des métastases touchant le SNC et qui sont traités par le bevacizumab 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 bevacizumab-lomustine, comparativement à 0,7 % des patients du groupe lomustine, ont présenté une hémorragie intracrânienne.

Hémorragie ailleurs que dans le 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 touchant pas le SNC.

Hémorragie pulmonaire et hémoptysie

Les patients atteints d'un cancer du poumon non à petites cellules qui reçoivent un traitement par BAMBEVI peuvent courir un risque d'hémorragie pulmonaire ou d'hémoptysie graves, voire mortelles. L'administration de BAMBEVI aux patients qui ont subi récemment une hémorragie pulmonaire ou une hémoptysie (> ½ cuillerée à thé de sang rouge) est déconseillée (voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#), [Hémorragie](#)).

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

Des taux accrus de neutropénie grave, de neutropénie fébrile ou d'infection accompagnée ou non d'une neutropénie grave (y compris des décès) ont été observés chez des patients traités par certains schémas chimiothérapeutiques myélotoxiques en association avec le bevacizumab, 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 le bevacizumab en association avec une chimiothérapie (p. ex., cisplatine et gemcitabine) que chez les patients ayant reçu uniquement la chimiothérapie. Une incidence accrue de thrombopénie (peu importe le grade) a été signalée chez les patientes traitées par le bevacizumab (57,9 %; 143/247) comparativement aux patientes recevant uniquement une chimiothérapie (51,1 %; 119/233) dans l'essai clinique sur le cancer de l'ovaire sensible aux sels de platine. Une thrombopénie de grade ≥ 3 a été observée chez 40,1 % (99/247) des patientes traitées par le bevacizumab 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 le bevacizumab. 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 le bevacizumab ont présenté une thrombopénie accompagnée ou suivie d'un événement hémorragique, comparativement aux patientes traitées par chimiothérapie seule (voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)).

Fonctions hépatique, biliaire et pancréatique

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

Réactions d'hypersensibilité et 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 de BAMBEVI, 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 à BAMBEVI 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 lors des essais cliniques et dans les données de pharmacovigilance comprennent : une hypertension, des crises hypertensives accompagnées de signes et de symptômes neurologiques, une respiration sifflante, une désaturation en oxygène, une hypersensibilité de grade 3, une douleur thoracique, des céphalées, un frisson solennel et une diaphorèse.

Système nerveux

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

Dans de rares cas, des patients traités par le bevacizumab ont présenté des signes et des symptômes évocateurs d'un SEPR, une affection neurologique rare qui peut être associée, notamment, aux signes et aux symptômes suivants : convulsions, céphalées, altération de l'état mental, troubles visuels ou cécité corticale, avec ou sans hypertension associée. Trois cas (2 cas confirmés et 1 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 EFFETS INDÉSIRABLES](#)). Lors des essais cliniques, le taux d'incidence du SEPR a atteint 0,8 %. La fréquence du 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 les symptômes énumérés ci-dessus. L'imagerie cérébrale, en particulier l'imagerie par résonance magnétique (IRM), confirme le diagnostic de SEPR. L'apparition des symptômes a été signalée entre 16 heures et 1 an après l'instauration du traitement par le bevacizumab. Il faut mettre fin au traitement par BAMBEVI chez les patients qui présentent un tel syndrome et traiter les symptômes spécifiques de chaque patient, y compris maîtriser l'hypertension. Les signes et les symptômes du SEPR disparaissent généralement en quelques jours, mais il peut rester des séquelles neurologiques. L'innocuité de la reprise du traitement par BAMBEVI chez les patients qui ont présenté un SEPR est inconnue (voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)).

Ostéonécrose de la mâchoire (ONM)

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

Les interventions dentaires effractives 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 BAMBEVI. 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 effractives, 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 des plaies

BAMBEVI peut nuire au processus de cicatrisation. Des complications graves de la cicatrisation des plaies ayant mené au décès ont été signalées. Dans l'étude AVF4095g sur le cancer de l'ovaire récidivant et sensible aux sels de platine, un cas (0,4 %) grave mais non mortel de déhiscence de plaie a été signalé chez une patiente traitée par le bevacizumab, 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 intervention chirurgicale majeure, il faut attendre au moins 28 jours ou la guérison complète de la plaie chirurgicale avant d'instaurer un traitement par BAMBEVI. Chez les patients qui présentent une complication de la cicatrisation au cours du traitement par BAMBEVI, il faut interrompre le traitement jusqu'à ce que la plaie soit complètement guérie. L'administration de BAMBEVI doit être interrompue temporairement en cas d'intervention chirurgicale non urgente (voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)).

Une fasciite nécrosante, parfois mortelle, a été signalée, quoique rarement, chez des patients traités par le bevacizumab, 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 BAMBEVI et amorcer un traitement approprié sans tarder chez les patients qui présentent une fasciite nécrosante (voir [8.5 EFFETS INDÉSIRABLES IDENTIFIÉS APRÈS LA MISE EN](#)

Systeme rénal

L'innocuité et l'efficacité de BAMBEVI n'ont pas été étudiées chez les patients atteints d'insuffisance rénale (voir [Protéinurie](#) et **Appareil génito-urinaire** 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. Il a été établi que les IgG traversent la barrière placentaire et que BAMBEVI 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 bevacizumab, seul ou en association avec des agents chimiothérapeutiques reconnus pour leurs effets embryotoxiques (voir [8.5 EFFETS INDÉSIRABLES IDENTIFIÉS APRÈS LA MISE EN MARCHÉ](#)).

Par conséquent, BAMBEVI 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 2 méthodes de contraception efficaces pendant le traitement par BAMBEVI et durant au moins 6 mois après la dernière dose de BAMBEVI.

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

Il a été montré que le bevacizumab exerce 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 certaines malformations fœtales macroscopiques 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 bevacizumab peut avoir un effet indésirable sur la fertilité des femmes (voir [16.1 PHARMACOLOGIE ET TOXICOLOGIE COMPARATIVES ET NON CLINIQUES](#)). 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 bevacizumab que dans le groupe témoin (39,0 contre 2,6 %). Après l'arrêt du traitement par le bevacizumab, la fonction ovarienne est revenue à la normale chez la majorité des patientes (86 %). Les effets à long terme du traitement par le bevacizumab sur la fertilité ne sont pas connus (voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)).

7.1.2 Allaitement

Il n'a pas été établi si le bevacizumab est excrété, ou non, dans le lait humain. Étant donné que les IgG sont excrétées dans le lait et que le bevacizumab pourrait nuire à la croissance et au

développement du nourrisson, il faut aviser les femmes d'arrêter l'allaitement pendant le traitement par BAMBEVI et de ne pas allaiter durant au moins 6 mois après la dernière dose de BAMBEVI.

7.1.3 Enfants

L'emploi de BAMBEVI n'est pas approuvé chez les patients de moins de 18 ans. L'innocuité et l'efficacité de BAMBEVI chez cette population n'ont pas été établies. L'ajout du bevacizumab au traitement de référence n'a pas procuré de bienfait clinique chez les enfants qui participaient à deux études cliniques de phase II : une première menée chez des enfants atteints d'un gliome de haut grade et l'autre, chez des enfants ayant un rhabdomyosarcome (RMS) métastatique ou un sarcome des tissus mous autre qu'un rhabdomyosarcome (voir [14.5 ESSAIS CLINIQUES – MÉDICAMENT BIOLOGIQUE DE RÉFÉRENCE, Études chez les 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 bevacizumab (voir [16.1 PHARMACOLOGIE ET TOXICOLOGIE COMPARATIVES ET NON CLINIQUES, Toxicologie comparative](#)).

7.1.4 Personnes âgées

Les patients qui sont traités par BAMBEVI en association avec une chimiothérapie et qui ont des antécédents de thromboembolie artérielle ou de diabète ou encore 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 BAMBEVI à ces patients (voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)). Au cours des essais cliniques à répartition aléatoire, les sujets de plus de 65 ans ont présenté un risque plus élevé d'accidents thromboemboliques artériels (y compris d'accident vasculaire cérébral, d'accident ischémique transitoire et d'infarctus du myocarde), de leucopénie de grade 3 ou 4, de neutropénie, de thrombopénie, de protéinurie, de diarrhée et de fatigue pendant le traitement par le bevacizumab que les sujets de 65 ans ou moins (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil cardiovasculaire et 8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)). Il faut peser soigneusement les risques et les bienfaits de l'administration de BAMBEVI aux patients de plus de 65 ans avant d'instaurer le traitement.

Dans l'étude AVF4095g, le profil d'innocuité du bevacizumab 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 du bevacizumab 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 qui ont reçu une association de carboplatine, de paclitaxel et de bevacizumab présentaient un risque relatif plus élevé de protéinurie que les patients plus jeunes.

8. EFFETS INDÉSIRABLES

Les profils d'effets indésirables étaient comparables lors des études cliniques qui ont servi à comparer BAMBEVI et le produit biologique de référence. La description des effets indésirables dans la présente section est fondée sur les données cliniques obtenues pour le produit biologique de référence.

8.1. Aperçu des effets indésirables

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

Les effets indésirables les plus graves comprenaient :

- Perforations gastro-intestinales (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#))
- Hémorragie, notamment des cas d'hémorragie pulmonaire ou d'hémoptysie, dont la fréquence 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](#))
- Fistule non gastro-intestinale
- Crise hypertensive
- 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 l'apparition d'une hypertension et d'une protéinurie au cours du traitement par le bevacizumab est vraisemblablement liée à la dose.

Dans l'ensemble des essais cliniques, les effets indésirables les plus fréquents chez les patients ayant reçu le bevacizumab étaient la fatigue ou l'asthénie, la diarrhée, l'hypertension et la douleur abdominale.

8.2. Effets indésirables identifiés lors des essais cliniques

Puisque les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières, les taux des effets indésirables qui sont observés peuvent ne pas refléter les taux 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 effets indésirables d'un médicament qui sont tirés d'essais cliniques s'avèrent utiles pour la détermination des événements indésirables liés aux médicaments et pour l'approximation des taux.

Le [tableau 1](#) contient la liste des effets indésirables liés à l'emploi du bevacizumab en association avec divers schémas chimiothérapeutiques utilisés pour diverses indications. Ces effets se sont produits à un taux différant d'au moins 2 % comparativement au groupe témoin (effets de grade 3 à

5 selon les critères NCI-CTC [critères communs de toxicité du National Cancer Institute]), ou à un taux différenciant d'au moins 10 %, toujours par rapport au groupe témoin (effets de grade 1 à 5 selon les critères NCI-CTC) dans le cadre d'au moins un des principaux essais cliniques. Les effets indésirables énumérés dans ce tableau figurent dans l'une des catégories suivantes : très fréquents ($\geq 10\%$) et fréquents (de $\geq 1\%$ à $< 10\%$). Les effets indésirables du médicament sont classés dans le tableau ci-dessous en fonction de la fréquence la plus élevée observée dans les principaux essais cliniques. Pour chaque catégorie, les effets indésirables sont présentés en ordre décroissant de gravité. Certains effets indésirables sont des effets souvent observés avec la chimiothérapie; cela dit, BAMBEVI peut exacerber ces effets lorsqu'il est pris en association avec des agents chimiothérapeutiques. Ces effets comprennent le syndrome d'érythrodysesthésie palmoplantaire avec la capécitabine ou la doxorubicine liposomale pégylée, la neuropathie sensorielle périphérique avec le paclitaxel ou l'oxaliplatine et les troubles unguéaux ou l'alopécie avec le paclitaxel.

TABLEAU 1. Effets indésirables fréquents et très fréquents

Classification par appareil, système ou organe	Effets de grade 3 à 5 selon les critères NCI-CTC† (différence $\geq 2\%$ entre les groupes dans au moins 1 essai clinique)		Effets de tous grades (différence entre les groupes $\geq 10\%$ dans au moins 1 essai)
	Très fréquents ($\geq 10\%$)	Fréquents ($\geq 1\%$ à $< 10\%$)	Très fréquents ($\geq 10\%$)
Infections et infestations		État septique Abscess Cellulite Infection	
Troubles de la circulation sanguine et du système lymphatique	Neutropénie fébrile Leucopénie Neutropénie Thrombopénie	Anémie Lymphopénie	
Troubles métaboliques et nutritionnels		Déshydratation Hyponatrémie	Anorexie Hypomagnésémie Hyponatrémie
Troubles du système nerveux	Neuropathie sensorielle périphérique	Accident vasculaire cérébral Syncope Somnolence Céphalées	Dysgueusie Céphalées
Troubles oculaires			Trouble oculaire Larmolement accru
Troubles cardiaques		Insuffisance cardiaque congestive Tachycardie Supraventriculaire	
Troubles vasculaires	Hypertension	Thromboembolie (artérielle) Thrombose veineuse profonde Hémorragie	Hypertension
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux		Embolie pulmonaire Dyspnée Hypoxie Épistaxis	Dyspnée Épistaxis Rhinite Toux
Troubles gastro-intestinaux	Diarrhée Nausées Vomissements Douleur abdominale	Perforation intestinale – Iléus Occlusion intestinale Fistule recto-vaginale* Trouble gastro-intestinal Stomatite Proctalgie	Constipation Stomatite Hémorragie rectale
Troubles endocriniens			Insuffisance ovarienne**
Troubles de la peau et du		Syndrome	Dermatite exfoliative

Classification par appareil, système ou organe	Effets de grade 3 à 5 selon les critères NCI-CTC† (différence ≥ 2 % entre les groupes dans au moins 1 essai clinique)		Effets de tous grades (différence entre les groupes ≥ 10 % dans au moins 1 essai)
	Très fréquents (≥ 10 %)	Fréquents (≥ 1 % à < 10 %)	Très fréquents (≥ 10 %)
tissu sous-cutané		d'érythrodysesthésie palmoplantaire	Sécheresse de la peau Dyschromie
Troubles de l'appareil locomoteur et du tissu conjonctif		Faiblesse musculaire Myalgie Dorsalgie	Arthralgie
Troubles rénaux et urinaires		Protéinurie Infection des voies urinaires	Protéinurie
Troubles généraux et réactions au point d'administration	Asthénie Fatigue	Douleur Léthargie Inflammation des muqueuses	Pyrexie Asthénie Douleur Inflammation des muqueuses
Troubles de l'appareil reproducteur et des seins		Douleur pelvienne	
Examens			Perte pondérale

* Les fistules recto-vaginales constituent le type de fistule 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 du National Cancer Institute

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 bevacizumab administrée à 788 patients traités par l'association d'irinotécan, de 5-fluorouracile et de leucovorine (IFL) dans l'étude AVF2107g.

Tableau 2. Événements indésirables de grade 3 ou 4 selon les critères NCI-CTC (événements ayant une incidence d'au moins 2 % plus élevée dans le groupe 2) dans l'étude AVF2107g

Classification par appareil, système ou organe (MedDRA) Événement indésirable	Groupe 1 IFL* + placebo (n = 396)	Groupe 2 IFL* + bevacizumab (n = 392)
Patients ayant présenté au moins 1 événement indésirable	293 (74,0 %)	333 (84,9 %)
Troubles cardiaques Hypertension	9 (2,3 %)	43 (11,0 %)
Troubles du sang et du système lymphatique Leucopénie	123 (31,1 %)	145 (37,0 %)
Troubles gastro-intestinaux Douleur abdominale non précisée autrement Diarrhée non précisée autrement	20 (5,1 %) 98 (24,7 %)	28 (7,1 %) 127 (32,4 %)
Troubles généraux et réactions au point d'administration Douleur non précisée autrement	12 (3,0 %)	20 (5,1 %)

Classification par appareil, système ou organe (MedDRA) Événement indésirable	Groupe 1 IFL* + placebo (n = 396)	Groupe 2 IFL* + bevacizumab (n = 392)
Troubles vasculaires		
Thromboembolie (artérielle)**	3 (0,8 %)	12 (3,1 %)
Thrombose veineuse	25 (6,3 %)	35 (8,9 %)

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

** Ce terme représente une liste cumulative des accidents thromboemboliques d'origine artérielle comprenant l'infarctus du myocarde, l'accident vasculaire cérébral, l'accident ischémique transitoire et d'autres types de thromboembolie artérielle.

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

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

Le profil d'innocuité pour le groupe qui a reçu l'association de 5-fluorouracile et de leucovorine (5-FU et LV) plus le bevacizumab (groupe 3) et pour l'ensemble des patients des groupes IFL plus placebo (groupe 1) et IFL plus bevacizumab (groupe 2) admis en même temps à l'étude figure au [tableau 3](#)

TABLEAU 3. Événements indésirables de tous grades signalés pendant le traitement, après la répartition aléatoire, dans l'étude AVF2107g (événements ayant une incidence d'au moins 10 % plus élevée dans les groupes 2 ou 3 que dans le groupe 1) : Patients du groupe 3 et patients des groupes 1 et 2 admis en même temps

Classification par appareil, système ou organe (MedDRA) Événement indésirable	Groupe 1 IFL + placebo (n = 98)	Groupe 2* IFL + bevacizumab (n = 102)	Groupe 3 5-FU et LV en bolus + bevacizumab (n = 109)
Troubles cardiaques			
Hypertension	14 (14,3 %)	22 (21,6 %)	37 (33,9 %)
Troubles généraux et réactions au point d'administration			
Douleur non précisée autrement	34 (34,7 %)	51 (50,0 %)	43 (39,4 %)
Troubles gastro-intestinaux			
Constipation	28 (28,6 %)	41 (40,2 %)	32 (29,4 %)
Hémorragie rectale	2 (2,0 %)	17 (16,7 %)	9 (8,3 %)
Stomatite	13 (13,3 %)	24 (23,5 %)	19 (17,4 %)
Troubles du métabolisme et de la nutrition			
Anorexie	29 (29,6 %)	44 (43,1 %)	37 (33,9 %)
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux			
Épistaxis	10 (10,2 %)	36 (35,3 %)	35 (32,1 %)
Dyspnée	15 (15,3 %)	26 (25,5 %)	27 (24,8 %)
Rhinite non précisée autrement	12 (12,2 %)	26 (25,5 %)	23 (21,1 %)
Troubles de la peau et du tissu sous-cutané			

Classification par appareil, système ou organe (MedDRA) Événement indésirable	Groupe 1 IFL + placebo (n = 98)	Groupe 2* IFL + bevacizumab (n = 102)	Groupe 3 5-FU et LV en bolus + bevacizumab (n = 109)
Sécheresse de la peau	7 (7,1 %)	7 (6,9 %)	22 (20,2 %)
Dermatite exfoliatrice	3 (3,1 %)	3 (2,9 %)	21 (19,3 %)
Décoloration de la	3 (3,1 %)	2 (2,0%)	17 (15,6 %)
Troubles du système nerveux			
Dysgueusie	8 (8,2 %)	12 (11,8 %)	21 (19,3 %)
Troubles oculaires			
Troubles oculaires non précisés autrement	2 (2,0 %)	6 (5,9 %)	20 (18,3 %)

* Les données montrent que le profil d'innocuité de l'association du schéma IFL et du bevacizumab (groupe 2) au moment où la décision a été prise était suffisamment solide; par la suite, l'admission de patients au groupe ayant reçu l'association de 5-FU et de LV plus le bevacizumab (groupe 3) a été cessée.

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

Des événements de grade 3 ou 4 selon les critères NCI-CTC ont été signalés chez 71,2 % des patients du groupe 5-FU et LV plus placebo et 87 % des patients du groupe 5-FU et LV plus bevacizumab (voir le [tableau 4](#)). Le [tableau 5](#) présente les événements indésirables fréquents de tous grades dont l'incidence dans le groupe 5-FU et LV plus bevacizumab était supérieure d'au moins 10 % à celle du groupe 5-FU et LV plus placebo.

TABLEAU 4. Événements indésirables de grade 3 ou 4 selon les critères du NCI-CTC signalés pendant le traitement, après la répartition aléatoire, dans l'étude AVF2192g (événements ayant une incidence d'au moins 2 % plus élevée dans le groupe 2)

Classification par appareil, système ou organe (MedDRA) Événement indésirable	Groupe 1 5-FU et LV + placebo (n = 104)	Groupe 2 5-FU et LV + bevacizumab (n = 100)
Patients ayant présenté au moins 1 événement indésirable	74 (71,2 %)	87 (87,0 %)
Troubles cardiaques		
Hypertension	3 (2,9 %)	16 (16,0 %)
Troubles généraux et réactions au point d'administration		
Asthénie	12 (11,5 %)	17 (17,0 %)
Douleur non précisée autrement	2 (1,9 %)	6 (6,0 %)
Infections et infestations		
Abcès	1 (1,0 %)	3 (3,0 %)
Sepsi	3 (2,9 %)	8 (8,0 %)
Troubles du système nerveux		
Syncope	2 (1,9 %)	4 (4,0 %)
Ischémie cérébrale	1 (1,0 %)	3 (3,0 %)
Troubles vasculaires		
Thromboembolie (artérielle)*	5 (4,8 %)	9 (9,0 %)

* Ce terme représente une liste cumulative des accidents thromboemboliques d'origine artérielle comprenant l'infarctus du myocarde, l'accident vasculaire cérébral, l'ischémie cérébrale, l'infarctus cérébral et d'autres types de thromboembolie artérielle.

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

La durée médiane de l'observation relative à l'innocuité a été de 23 semaines pour le groupe 1 et de 31 semaines pour le groupe 2.

5-FU et LV : 5-fluorouracile et leucovorine

TABLEAU 5. Événements indésirables de tous grades (selon les critères du NCI-CTC) signalés pendant le traitement, après la répartition aléatoire, dans l'étude AVF2192g (événements ayant une incidence d'au moins 10 % plus élevée dans le groupe 2 que dans le groupe 1)

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

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

La durée médiane de l'observation relative à l'innocuité a été de 23 semaines pour le groupe 1 et de 31 semaines pour le groupe 2.

5-FU et LV : 5-fluorouracile et leucovorine

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

Tableau 6. Tous les événements indésirables non hématologiques* de grade 3 à 5 et les événements hématologiques* de grade 4 ou 5 selon les critères du NCI-CTC (peu importe le lien de causalité avec le médicament) survenus chez au moins 1 % des patients de l'étude E4599 (CPNPC)

Catégorie de toxicité et terme	Groupe témoin	Groupe traité
	Carboplatine et paclitaxel	Bevacizumab + carboplatine et paclitaxel
	(n = 441)	(n = 427)
Sang et moelle osseuse		
Neutrophiles	76 (17,2 %)	113 (26,5 %)
Leucocytes	11 (2,5 %)	19 (4,4 %)
Plaquettes	1 (0,2 %)	7 (1,6 %)
Cardiovasculaire (arythmie)		

Catégorie de toxicité et terme	Groupe témoin	Groupe traité
	Carboplatine et paclitaxel	Bevacizumab + carboplatine et paclitaxel
	(n = 441)	(n = 427)
Tachycardie sinusale	4 (0,9 %)	7 (1,6 %)
Arythmie supraventriculaire	7 (1,6 %)	2 (0,5 %)
Cardiovasculaire (général)		
Hypertension	3 (0,7 %)	33 (7,7 %)
Thrombose, embolie	14 (3,2 %)	24 (5,6 %)
Hypotension	11 (2,5 %)	14 (3,3 %)
Ischémie cardiaque	3 (0,7 %)	7 (1,6 %)
Symptômes d'ordre général		
Fatigue	57 (12,9 %)	67 (15,7 %)
Symptôme général	1 (0,2 %)	19 (4,4 %)
Fièvre	6 (1,4 %)	7 (1,6 %)
Peau et tissu sous-cutané		
Éruption cutanée, desquamation	4 (0,9 %)	10 (2,3 %)
Gastro-intestinal		
Nausées	25 (5,7 %)	27 (6,3 %)
Vomissements	20 (4,5 %)	25 (5,9 %)
Anorexie	17 (3,9 %)	24 (5,6 %)
Déshydratation	18 (4,1 %)	23 (5,4 %)
Constipation	15 (3,4 %)	13 (3,0 %)
Diarrhée	9 (2,0 %)	15 (3,5 %)
Stomatite	5 (1,1 %)	2 (0,5 %)
Hémorragique		
Hémoptysie	2 (0,5 %)	9 (2,1 %)
Méléna/saignement gastro-intestinal	2 (0,5 %)	5 (1,2 %)
Hépatique		
Alanine aminotransférase (ALAT)	3 (0,7 %)	5 (1,2 %)
Infection et neutropénie fébrile		
Infection sans neutropénie	12 (2,7 %)	30 (7,0 %)
Neutropénie fébrile	8 (1,8 %)	23 (5,4 %)
Infection avec neutropénie de grade 3 ou 4	9 (2,0 %)	19 (4,4 %)
Autre infection	1 (0,2 %)	5 (1,2 %)
Neurologique		
Neuropathie sensorielle	48 (10,9 %)	39 (9,1 %)
Étourdissements, sensation de tête légère	8 (1,8 %)	14 (3,3 %)
Confusion	10 (2,3 %)	11 (2,6 %)
Syncope	9 (2,0 %)	8 (1,9 %)
Neuropathie motrice	8 (1,8 %)	7 (1,6 %)
Ischémie vasculaire cérébrale	3 (0,7 %)	6 (1,4 %)
Anxiété/agitation	6 (1,4 %)	1 (0,2 %)
Métabolique et analyses de laboratoire		
Hyperglycémie	17 (3,9 %)	17 (4,0 %)

Catégorie de toxicité et terme	Groupe témoin	Groupe traité
	Carboplatine et paclitaxel	Bevacizumab + carboplatine et paclitaxel
	(n = 441)	(n = 427)
Hyponatrémie	5 (1,1 %)	16 (3,7 %)
Hypokaliémie	5 (1,1 %)	8 (1,9 %)
Appareil locomoteur		
Faiblesse musculaire	15 (3,4 %)	17 (4,0 %)
Autre événement musculosquelettique	0 (0,0 %)	6 (1,4 %)
Allergique et immunologique		
Réaction allergique	13 (2,9 %)	17 (4,0 %)
Douleur		
Douleur osseuse	18 (4,1 %)	18 (4,2 %)
Myalgie	21 (4,8 %)	17 (4,0 %)
Arthralgie	16 (3,6 %)	18 (4,2 %)
Douleur abdominale	6 (1,4 %)	14 (3,3 %)
Céphalées	2 (0,5 %)	13 (3,0 %)
Douleur thoracique	4 (0,9 %)	9 (2,1 %)
Autre douleur	8 (1,8 %)	6 (1,4 %)
Douleur tumorale	5 (1,1 %)	5 (1,2 %)
Pulmonaire		
Dyspnée	66 (15,0 %)	56 (13,1 %)
Pneumonite/infiltrats pulmonaires	11 (2,5 %)	21 (4,9 %)
Hypoxie	15 (3,4 %)	14 (3,3 %)
Toux	8 (1,8 %)	10 (2,3 %)
Autre événement pulmonaire	5 (1,1 %)	7 (1,6 %)
Épanchement pleural	3 (0,7 %)	5 (1,2 %)
Rénal/génito-urinaire		
Protéinurie	0 (0,0 %)	13 (3,0 %)

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

Le [tableau 7](#) ci-dessous comprend les événements indésirables dont la fréquence était plus élevée d'au moins 2 % dans le groupe bevacizumab que dans le groupe témoin.

Tableau 7. Événements indésirables dont la fréquence différait d'au moins 2 % entre les groupes de traitement : Sujets traités de l'étude E4599 (CPNPC)

Catégorie de toxicité selon les critères NCI-CTC et terme ^a	N ^{bre} (%) de patients	
	Groupe témoin	Groupe traité
	Carboplatine et paclitaxel (n = 441)	Bevacizumab + carboplatine et paclitaxel (n = 427)
Tout événement	286 (64,9 %)	327 (76,6 %)
Sang et moelle osseuse		

N ^{bre} (%) de patients		
Catégorie de toxicité selon les critères NCI-CTC et terme ^a	Groupe témoin	Groupe traité
	Carboplatine et paclitaxel (n = 441)	Bevacizumab + carboplatine et paclitaxel (n = 427)
Neutropénie	76 (17,2 %)	112 (26,2 %)
Symptômes d'ordre général		
Fatigue	57 (12,9 %)	67 (15,7 %)
Infection et neutropénie fébrile		
Infection sans neutropénie	12 (2,7 %)	22 (5,2 %)
Neutropénie fébrile	8 (1,8 %)	19 (4,4 %)
Cardiovasculaire (général)		
Hypertension	3 (0,7 %)	32 (7,5 %)
Métabolique et analyses de laboratoire		
Hyponatrémie	5 (1,1 %)	15 (3,5 %)
Douleur		
Céphalées	2 (0,5 %)	13 (3,0 %)
Rénal/génito-urinaire		
Protéinurie	0 (0,0 %)	13 (3,0 %)

Remarque : Les événements ont été regroupés en fonction de la fréquence relative la plus élevée dans l'ensemble des groupes de traitement.

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

TABLEAU 8. Événements indésirables (peu importe le lien de causalité avec le médicament) survenus chez au moins 4 %* des patients de l'étude AVF0757g (CPNPC)

Classification par appareil, système ou organe Terme privilégié	Groupe témoin	Groupe traité	Groupe traité
	Carboplatine et paclitaxel	Bevacizumab à 7,5 mg/kg + carboplatine et paclitaxel	Bevacizumab à 15 mg/kg + carboplatine et paclitaxel
	(N = 32)	(N = 32)	(N = 34)
Corps entier			
Asthénie	22 (68,8 %)	24 (75,0 %)	26 (76,5 %)
Céphalées	3 (9,4 %)	10 (31,3 %)	16 (47,1 %)
Douleur	13 (40,6 %)	13 (40,6 %)	14 (41,2 %)
Douleur thoracique	9 (28,1 %)	6 (18,8 %)	12 (35,3 %)
Infection	8 (25,0 %)	10 (31,3 %)	12 (35,3 %)
Fièvre	4 (12,5 %)	11 (34,4 %)	11 (32,4 %)

Classification par appareil, système ou organe Terme privilégié	Groupe témoin	Groupe traité	Groupe traité
	Carboplatine et paclitaxel	Bevacizumab à 7,5 mg/kg + carboplatine et paclitaxel	Bevacizumab à 15 mg/kg + carboplatine et paclitaxel
	(N = 32)	(N = 32)	(N = 34)
Douleur abdominale	3 (9,4 %)	4 (12,5 %)	8 (23,5 %)
Dorsalgie	2 (6,3 %)	5 (15,6 %)	4 (11,8 %)
Frissons	3 (9,4 %)	4 (12,5 %)	4 (11,8 %)
Réaction non évaluable	1 (3,1 %)	4 (12,5 %)	0 (0,0 %)
Candidose	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	3 (8,8 %)
Cellulite	0 (0,0 %)	2 (6,3 %)	2 (5,9 %)
Abcès	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	2 (5,9 %)
Blessure accidentelle	1 (3,1 %)	1 (3,1 %)	2 (5,9 %)
Trouble des muqueuses	2 (6,3 %)	1 (3,1 %)	2 (5,9 %)
Réaction allergique	2 (6,3 %)	1 (3,1 %)	0 (0,0 %)
Appareil cardiovasculaire			
Hypertension	1 (3,1 %)	5 (15,6 %)	6 (17,6 %)
Hémorragie	0 (0,0 %)	4 (12,5 %)	0 (0,0 %)
Hypotension	1 (3,1 %)	4 (12,5 %)	3 (8,8 %)
Vasodilatation	3 (9,4 %)	4 (12,5 %)	4 (11,8 %)
Syncope	2 (6,3 %)	2 (6,3 %)	4 (11,8 %)
Accident vasculaire cérébral	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	2 (5,9 %)
Thrombophlébite profonde	0 (0,0 %)	1 (3,1 %)	2 (5,9 %)
Phlébite	1 (3,1 %)	0 (0,0 %)	2 (5,9 %)
Tachycardie	1 (3,1 %)	1 (3,1 %)	2 (5,9 %)
Thrombose	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	2 (5,9 %)
Arrêt cardiaque	2 (6,3 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)
Appareil digestif			
Nausées	15 (46,9 %)	16 (50,0 %)	17 (50,0 %)
Anorexie	8 (25,0 %)	9 (28,1 %)	14 (41,2 %)
Constipation	13 (40,6 %)	13 (40,6 %)	14 (41,2 %)
Diarrhée	6 (18,8 %)	9 (28,1 %)	14 (41,2 %)
Dyspepsie	7 (21,9 %)	8 (25,0 %)	6 (17,6 %)
Stomatite	3 (9,4 %)	5 (15,6 %)	8 (23,5 %)
Vomissements	6 (18,8 %)	6 (18,8 %)	8 (23,5 %)
Candidose orale	0 (0,0 %)	3 (9,4 %)	1 (2,9 %)
Dysphagie	2 (6,3 %)	1 (3,1 %)	3 (8,8 %)
Flatulence	2 (6,3 %)	1 (3,1 %)	3 (8,8 %)
Trouble rectal	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	3 (8,8 %)
Nausées et vomissements	0 (0,0 %)	2 (6,3 %)	0 (0,0 %)
Chéilite	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	2 (5,9 %)
Anomalie aux épreuves de la fonction hépatique	1 (3,1 %)	1 (3,1 %)	2 (5,9 %)

Classification par appareil, système ou organe Terme privilégié	Groupe témoin	Groupe traité	Groupe traité
	Carboplatine et paclitaxel	Bevacizumab à 7,5 mg/kg + carboplatine et paclitaxel	Bevacizumab à 15 mg/kg + carboplatine et paclitaxel
	(N = 32)	(N = 32)	(N = 34)
Hémorragie rectale	1 (3,1 %)	1 (3,1 %)	2 (5,9 %)
Stomatite ulcéreuse	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	2 (5,9 %)
Sang et système lymphatique			
Leucopénie	10 (31,3 %)	15 (46,9 %)	19 (55,9 %)
Anémie	7 (21,9 %)	6 (18,8 %)	10 (29,4 %)
Thrombopénie	5 (15,6 %)	2 (6,3 %)	7 (20,6 %)
Ecchymose	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	4 (11,8 %)
Anémie hypochrome	1 (3,1 %)	1 (3,1 %)	2 (5,9 %)
Métabolisme et nutrition			
Œdème périphérique	6 (18,8 %)	7 (21,9 %)	5 (14,7 %)
Hyperglycémie	3 (9,4 %)	4 (12,5 %)	7 (20,6 %)
Perte pondérale	0 (0,0 %)	2 (6,3 %)	6 (17,6 %)
Phosphatase alcaline accrue	1 (3,1 %)	0 (0,0 %)	3 (8,8 %)
Déshydratation	2 (6,3 %)	1 (3,1 %)	3 (8,8 %)
Hypocalcémie	1 (3,1 %)	2 (6,3 %)	1 (2,9 %)
Œdème	0 (0,0 %)	1 (3,1 %)	2 (5,9 %)
Hausse du taux d'ALAT	1 (3,1 %)	0 (0,0 %)	2 (5,9 %)
Hausse du taux d'ASAT	2 (6,3 %)	0 (0,0 %)	2 (5,9 %)
Appareil locomoteur			
Arthralgie	16 (50,0 %)	17 (53,1 %)	14 (41,2 %)
Myalgie	16 (50,0 %)	9 (28,1 %)	9 (26,5 %)
Arthrite	2 (6,3 %)	4 (12,5 %)	0 (0,0 %)
Douleur osseuse	0 (0,0 %)	3 (9,4 %)	2 (5,9 %)
Crampes aux jambes	1 (3,1 %)	1 (3,1 %)	3 (8,8 %)
Myasthénie	2 (6,3 %)	1 (3,1 %)	3 (8,8 %)
Système nerveux			
Névrite périphérique	9 (28,1 %)	8 (25,0 %)	13 (38,2 %)
Paresthésie	7 (21,9 %)	9 (28,1 %)	12 (35,3 %)
Insomnie	14 (43,8 %)	8 (25,0 %)	5 (14,7 %)
Dépression	2 (6,3 %)	5 (15,6 %)	8 (23,5 %)
Anxiété	4 (12,5 %)	3 (9,4 %)	7 (20,6 %)
Confusion	0 (0,0 %)	2 (6,3 %)	5 (14,7 %)
Étourdissements	4 (12,5 %)	4 (12,5 %)	5 (14,7 %)
Neuropathie	9 (28,1 %)	4 (12,5 %)	5 (14,7 %)
Somnolence	1 (3,1 %)	0 (0,0 %)	4 (11,8 %)
Agitation	0 (0,0 %)	2 (6,3 %)	0 (0,0 %)
Nervosité	2 (6,3 %)	2 (6,3 %)	2 (5,9 %)
Amnésie	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	2 (5,9 %)

Classification par appareil, système ou organe Terme privilégié	Groupe témoin	Groupe traité	Groupe traité
	Carboplatine et paclitaxel	Bevacizumab à 7,5 mg/kg + carboplatine et paclitaxel	Bevacizumab à 15 mg/kg + carboplatine et paclitaxel
	(N = 32)	(N = 32)	(N = 34)
Ataxie	1 (3,1 %)	0 (0,0 %)	2 (5,9 %)
Labilité émotionnelle	0 (0,0 %)	1 (3,1 %)	2 (5,9 %)
Appareil respiratoire			
Toux accrue	8 (25,0 %)	12 (37,5 %)	17 (50,0 %)
Épistaxis	2 (6,3 %)	10 (31,3 %)	15 (44,1 %)
Dyspnée	11 (34,4 %)	14 (43,8 %)	14 (41,2 %)
Hémoptysie	2 (6,3 %)	9 (28,1 %)	4 (11,8 %)
Pharyngite	3 (9,4 %)	5 (15,6 %)	9 (26,5 %)
Rhinite	0 (0,0 %)	8 (25,0 %)	7 (20,6 %)
Voix changée	0 (0,0 %)	5 (15,6 %)	8 (23,5 %)
Sinusite	1 (3,1 %)	3 (9,4 %)	7 (20,6 %)
Trouble pulmonaire	3 (9,4 %)	6 (18,8 %)	6 (17,6 %)
Bronchite	1 (3,1 %)	3 (9,4 %)	4 (11,8 %)
Hoquet	1 (3,1 %)	2 (6,3 %)	2 (5,9 %)
Épanchement pleural	0 (0,0 %)	2 (6,3 %)	0 (0,0 %)
Pneumonie	2 (6,3 %)	2 (6,3 %)	1 (2,9 %)
Asthme	2 (6,3 %)	1 (3,1 %)	2 (5,9 %)
Peau et tissu sous-cutané			
Alopécie	17 (53,1 %)	20 (62,5 %)	22 (64,7 %)
Éruption cutanée	3 (9,4 %)	11 (34,4 %)	8 (23,5 %)
Prurit	0 (0,0 %)	5 (15,6 %)	2 (5,9 %)
Transpiration	3 (9,4 %)	4 (12,5 %)	4 (11,8 %)
Acné	1 (3,1 %)	0 (0,0 %)	4 (11,8 %)
Organes sensoriels			
Dysgueusie	1 (3,1 %)	3 (9,4 %)	2 (5,9 %)
Amblyopie	2 (6,3 %)	0 (0,0 %)	3 (8,8 %)
Otalgie	2 (6,3 %)	1 (3,1 %)	3 (8,8 %)
Acouphène	1 (3,1 %)	2 (6,3 %)	1 (2,9 %)
Appareil génito-urinaire			
Infection des voies urinaires	0 (0,0 %)	1 (3,1 %)	5 (14,7 %)
Cystite	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	3 (8,8 %)
Incontinence urinaire	1 (3,1 %)	0 (0,0 %)	2 (5,9 %)
Pollakiurie	3 (9,4 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)

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

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

Classification par appareil, système ou organe Terme privilégié	Groupe témoin	Groupe traité	Groupe traité
	Carboplatine et paclitaxel	Bevacizumab à 7,5 mg/kg + carboplatine et paclitaxel	Bevacizumab à 15 mg/kg + carboplatine et paclitaxel
	(N = 32)	(N = 32)	(N = 34)
Corps entier			
Asthénie	22 (68,8 %)	24 (75,0 %)	26 (76,5 %)
Céphalées	3 (9,4 %)	10 (31,3 %)	16 (47,1 %)
Douleur thoracique	9 (28,1 %)	6 (18,8 %)	12 (35,3 %)
Infection	8 (25,0 %)	10 (31,3 %)	12 (35,3 %)
Fièvre	4 (12,5 %)	11 (34,4 %)	11 (32,4 %)
Douleur abdominale	3 (9,4 %)	4 (12,5 %)	8 (23,5 %)
Dorsalgie	2 (6,3 %)	5 (15,6 %)	4 (11,8 %)
Réaction non évaluable	1 (3,1 %)	4 (12,5 %)	0 (0,0 %)
Candidose	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	3 (8,8 %)
Cellulite	0 (0,0 %)	2 (6,3 %)	2 (5,9 %)
Abcès	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	2 (5,9 %)
Appareil cardiovasculaire			
Hypertension	1 (3,1 %)	5 (15,6 %)	6 (17,6 %)
Hémorragie	0 (0,0 %)	4 (12,5 %)	0 (0,0 %)
Hypotension	1 (3,1 %)	4 (12,5 %)	3 (8,8 %)
Syncope	2 (6,3 %)	2 (6,3 %)	4 (11,8 %)
Accident vasculaire cérébral	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	2 (5,9 %)
Thrombophlébite profonde	0 (0,0 %)	1 (3,1 %)	2 (5,9 %)
Thrombose	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	2 (5,9 %)
Appareil digestif			
Anorexie	8 (25,0 %)	9 (28,1 %)	14 (41,2 %)
Diarrhée	6 (18,8 %)	9 (28,1 %)	14 (41,2 %)
Stomatite	3 (9,4 %)	5 (15,6 %)	8 (23,5 %)
Vomissements	6 (18,8 %)	6 (18,8 %)	8 (23,5 %)
Candidose orale	0 (0,0 %)	3 (9,4 %)	1 (2,9 %)
Trouble rectal	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	3 (8,8 %)
Nausées et vomissements	0 (0,0 %)	2 (6,3 %)	0 (0,0 %)
Chéilite	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	2 (5,9 %)
Stomatite ulcéreuse	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	2 (5,9 %)
Sang et système lymphatique			
Leucopénie	10 (31,3 %)	15 (46,9 %)	19 (55,9 %)
Anémie	7 (21,9 %)	6 (18,8 %)	10 (29,4 %)
Thrombopénie	5 (15,6 %)	2 (6,3 %)	7 (20,6 %)
Ecchymose	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	4 (11,8 %)

Métabolisme et nutrition			
Hyperglycémie	3 (9,4 %)	4 (12,5 %)	7 (20,6 %)
Perte pondérale	0 (0,0 %)	2 (6,3 %)	6 (17,6 %)
Phosphatase alcaline accrue	1 (3,1 %)	0 (0,0 %)	3 (8,8 %)
Œdème	0 (0,0 %)	1 (3,1 %)	2 (5,9 %)
Appareil locomoteur			
Arthrite	2 (6,3 %)	4 (12,5 %)	0 (0,0 %)
Douleur osseuse	0 (0,0 %)	3 (9,4 %)	2 (5,9 %)
Crampes aux jambes	1 (3,1 %)	1 (3,1 %)	3 (8,8 %)
Système nerveux			
Névrite périphérique	9 (28,1 %)	8 (25,0 %)	13 (38,2 %)
Paresthésie	7 (21,9 %)	9 (28,1 %)	12 (35,3 %)
Dépression	2 (6,3 %)	5 (15,6 %)	8 (23,5 %)
Anxiété	4 (12,5 %)	3 (9,4 %)	7 (20,6 %)
Confusion	0 (0,0 %)	2 (6,3 %)	5 (14,7 %)
Somnolence	1 (3,1 %)	0 (0,0 %)	4 (11,8 %)
Agitation	0 (0,0 %)	2 (6,3 %)	0 (0,0 %)
Amnésie	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	2 (5,9 %)
Labilité émotionnelle	0 (0,0 %)	1 (3,1 %)	2 (5,9 %)
Appareil respiratoire			
Toux accrue	8 (25,0 %)	12 (37,5 %)	17 (50,0 %)
Épistaxis	2 (6,3 %)	10 (31,3 %)	15 (44,1 %)
Dyspnée	11 (34,4 %)	14 (43,8 %)	14 (41,2 %)
Hémoptysie	2 (6,3 %)	9 (28,1 %)	4 (11,8 %)
Pharyngite	3 (9,4 %)	5 (15,6 %)	9 (26,5 %)
Rhinite	0 (0,0 %)	8 (25,0 %)	7 (20,6 %)
Voix changée	0 (0,0 %)	5 (15,6 %)	8 (23,5 %)
Sinusite	1 (3,1 %)	3 (9,4 %)	7 (20,6 %)
Trouble pulmonaire	3 (9,4 %)	6 (18,8 %)	6 (17,6 %)
Bronchite	1 (3,1 %)	3 (9,4 %)	4 (11,8 %)
Épanchement pleural	0 (0,0 %)	2 (6,3 %)	0 (0,0 %)
Peau et tissu sous-cutané			
Alopécie	17 (53,1 %)	20 (62,5 %)	22 (64,7 %)
Éruption cutanée	3 (9,4 %)	11 (34,4 %)	8 (23,5 %)
Prurit	0 (0,0 %)	5 (15,6 %)	2 (5,9 %)
Acné	1 (3,1 %)	0 (0,0 %)	4 (11,8 %)
Organes sensoriels			
Dysgueusie	1 (3,1 %)	3 (9,4 %)	2 (5,9 %)
Appareil génito-urinaire			
Infection des voies urinaires	0 (0,0 %)	1 (3,1 %)	5 (14,7 %)
Cystite	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	3 (8,8 %)

* En raison du nombre de sujets étudiés et des fréquences relevées (1 patient par groupe équivaut à < 4 %), le tableau est condensé et correspond au tableau des événements indésirables dont la fréquence était supérieure d'au moins 4 % dans les groupes bevacizumab que dans le groupe témoin ayant reçu un traitement actif.

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

Tableau 10. Ensemble des effets indésirables liés au traitement survenus à une fréquence ≥ 1 % dans les deux groupes de l’étude AVF4095g

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

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

Effets toxiques –Catégorie et terme	Groupe témoin	Groupe de traitement
	Carboplatine + gemcitabine + placebo	Carboplatine + gemcitabine + bévacizumab
	(n = 233)	(n = 247)
Douleur aux extrémités	4 (1,7 %)	10 (4,0 %)
Troubles du système nerveux		
Étourdissements	3 (1,3 %)	13 (5,3 %)
Dysgueusie	9 (3,9 %)	10 (4,0 %)
Céphalées	22 (9,4 %)	41 (16,6 %)
Hypoesthésie	3 (1,3 %)	3 (1,2 %)
Neuropathie périphérique	7 (3,0 %)	8 (3,2 %)
Neuropathie sensorielle périphérique	3 (1,3 %)	1 (0,4 %)
Troubles psychiatriques		
Insomnie	1 (0,4 %)	6 (2,4 %)
Troubles rénaux et urinaires		
Protéinurie	7 (3,0 %)	49 (19,8 %)
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux		
Toux	4 (1,7 %)	4 (1,6 %)
Dysphonie	4 (1,7 %)	18 (7,3 %)
Dyspnée	7 (3,0 %)	10 (4,0 %)
Dyspnée à l'effort	4 (1,7 %)	4 (1,6 %)
Épistaxis	24 (10,3 %)	106 (42,9 %)
Congestion nasale	2 (0,9 %)	5 (2,0 %)
Douleur oropharyngée	3 (1,3 %)	7 (2,8 %)
Rhinorrhée	4 (1,7 %)	17 (6,9 %)
Congestion des sinus	1 (0,4 %)	4 (1,6 %)
Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés		
Alopécie	7 (3,0 %)	12 (4,9 %)
Sécheresse de la peau	(0,00 %)	5 (2,0 %)
Ecchymose	(0,00 %)	3 (1,2 %)
Érythème	3 (1,3 %)	4 (1,6 %)
Pétéchies	2 (0,9 %)	6 (2,4 %)
Prurit	4 (1,7 %)	4 (1,6 %)
Éruption cutanée	14 (6,0 %)	17 (6,9 %)
Décoloration de la peau	(0,0 %)	5 (2,0 %)
Hyperpigmentation de la peau	(0,0 %)	3 (1,2 %)
Troubles vasculaires		
Thrombose veineuse profonde	1 (0,4 %)	4 (1,6 %)
Bouffées vasomotrices	4 (1,7 %)	4 (1,6 %)
Hypertension	15 (6,4 %)	80 (32,4 %)

Effets toxiques –Catégorie et terme	Groupe témoin	Groupe de traitement
	Carboplatine + gemcitabine + placebo	Carboplatine + gemcitabine + bévacizumab
	(n = 233)	(n = 247)
Thrombose	(0,00 %)	4 (1,6 %)

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

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

Tableau 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 le bévacizumab et une chimiothérapie ou par une chimiothérapie seule dans l'étude AVF4095g

Effets toxiques –Catégorie et terme	Groupe témoin	Groupe de traitement
	Carboplatine + gemcitabine + placebo	Carboplatine + gemcitabine + bévacizumab
	(n = 233)	(n = 247)
Trouble des systèmes sanguin et lymphatique		
Thrombopénie	119 (51,1 %)	143 (57,9 %)
Troubles gastro-intestinaux		
Diarrhée	68 (29,2 %)	95 (38,5 %)
Gastrite	(0,0 %)	5 (2,0 %)
Saignement des gencives	1 (0,4 %)	17 (6,9 %)
Douleur aux gencives	(0,0 %)	8 (3,2 %)
Glossodynie	(0,0 %)	8 (3,2 %)
Hémorroïdes	6 (2,6 %)	19 (7,7 %)

Effets toxiques –Catégorie et terme	Groupe témoin	Groupe de traitement
	Carboplatine + gemcitabine + placebo	Carboplatine + gemcitabine + bévacizumab
	(n = 233)	(n = 247)
Nausées	153 (65,7 %)	179 (72,5 %)
Douleur buccale	3 (1,3 %)	13 (5,3 %)
Hémorragie rectale	10 (4,3 %)	21 (8,5 %)
Stomatite	16 (6,9 %)	38 (15,4 %)
Mal de dents	4 (1,7 %)	12 (4,9 %)
Vomissements	69 (29,6 %)	82 (33,2 %)
Troubles généraux etaffections au point d'administration		
Douleur au point d'insertion du cathéter	5 (2,1 %)	14 (5,7 %)
Douleur thoracique	9 (3,9 %)	18 (7,3 %)
Fatigue	175 (75,1 %)	202 (81,8 %)
Inflammation des muqueuses	23 (9,9 %)	38 (15,4 %)
Troubles immunitaires		
Hypersensibilité au médicament	18 (7,7 %)	30 (12,1 %)
Allergie saisonnière	3 (1,3 %)	9 (3,6 %)
Infections et infestations		
Cellulite	8 (3,4 %)	14 (5,7 %)
Grippe	1 (0,4 %)	9 (3,6 %)
Herpès buccal	2 (0,9 %)	9 (3,6 %)
Sinusite	21 (9,0 %)	36 (14,6 %)
Infection des voies respiratoires supérieures	28 (12,0 %)	42 (17,0 %)
Lésions, intoxications etcomplications liées à l'intervention		
Contusion	21 (9,0 %)	43 (17,4 %)
Épreuves de laboratoire		
Hausse de la tension artérielle	(0,0 %)	7 (2,8 %)
Baisse de l'hémoglobine	21 (9,0 %)	30 (12,1 %)
Troubles métaboliqueset nutritionnels		
Hyperglycémie	17 (7,3 %)	23 (9,3 %)
Hyponatrémie	5 (2,1 %)	12 (4,9 %)
Troubles musculosquelettiques et destissus conjonctifs		
Arthralgie	44 (18,9 %)	69 (27,9 %)
Dorsalgie	31 (13,3 %)	51 (20,6 %)
Spasmes musculaires	14 (6,0 %)	21 (8,5 %)
Douleur musculosquelettique	15 (6,4 %)	21 (8,5 %)
Raideur musculosquelettique	1 (0,4 %)	9 (3,6 %)

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

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

Tableau 12. Tous les événements indésirables liés au traitement survenus à une fréquence ≥ 1 % dans l'un ou l'autre des groupes de traitement de l'étude MO22224

Classification par appareil, système ou organe Terme privilégié	Groupe témoin Chimiothérapie (n = 181)	Groupe traité Chimiothérapie + bevacizumab (n = 179)
Troubles du sang et du système lymphatique		
Neutropénie	46 (25,4 %)	52 (29,1 %)
Anémie	40 (22,1 %)	29 (16,2 %)
Leucopénie	25 (13,8 %)	21 (11,7 %)
Thrombopénie	12 (6,6 %)	10 (5,6 %)
Lymphopénie	7 (3,9 %)	1 (0,6 %)
Troubles oculaires		
Larmolement accru	0 (0,0 %)	3 (1,7 %)
Troubles gastro-intestinaux		
Nausées	8 (4,4 %)	14 (7,8 %)
Diarrhée	8 (4,4 %)	11 (6,1 %)
Vomissements	13 (7,2 %)	8 (4,5 %)
Constipation	9 (5,0 %)	6 (3,4 %)
Douleur abdominale haute	1 (0,6 %)	4 (2,2 %)
Douleur abdominale	3 (1,7 %)	3 (1,7 %)
Stomatite aphteuse	1 (0,6 %)	3 (1,7 %)
Dyspepsie	1 (0,6 %)	2 (1,1 %)
Œsophagite	2 (1,1 %)	2 (1,1 %)
Stomatite	0 (0,0 %)	2 (1,1 %)
Troubles généraux et réactions au point d'administration		
Fatigue	38 (21,0 %)	41 (22,9 %)
Inflammation des muqueuses	10 (5,5 %)	20 (11,2 %)
Pyrexie	2 (1,1 %)	3 (1,7 %)
Trouble de santé physique général	1 (0,6 %)	2 (1,1 %)
Œdème périphérique	1 (0,6 %)	2 (1,1 %)
Asthénie	5 (2,8 %)	1 (0,6 %)
Troubles du système immunitaire		
Hypersensibilité	3 (1,7 %)	2 (1,1 %)
Infections et infestations		
Abcès dentaire	0 (0,0 %)	4 (2,2 %)
Infection	2 (1,1 %)	3 (1,7 %)
Infection localisée	0 (0,0 %)	2 (1,1 %)
Paronychie	1 (0,6 %)	2 (1,1 %)
Infection dentaire	0 (0,0 %)	2 (1,1 %)
Infection des voies urinaires	3 (1,7 %)	2 (1,1 %)

Infection unguéale	2 (1,1 %)	1 (0,6 %)
Bronchite	2 (1,1 %)	0 (0,0 %)
Infection fongique buccale	2 (1,1 %)	0 (0,0 %)
Examens		
Perte pondérale	4 (2,2 %)	6 (3,4 %)
Hausse du taux de gamma-glutamyl transférase	1 (0,6 %)	2 (1,1 %)
Baisse du nombre de plaquettes	4 (2,2 %)	2 (1,1 %)
Troubles du métabolisme et de la nutrition		
Baisse de l'appétit	10 (5,5 %)	8 (4,5 %)
Hypomagnésémie	0 (0,0 %)	2 (1,1 %)
Troubles de l'appareil locomoteur et du tissu conjonctif		
Douleur aux extrémités	1 (0,6 %)	3 (1,7 %)
Douleur musculosquelettique	3 (1,7 %)	1 (0,6 %)
Troubles du système nerveux		
Neuropathie sensorielle périphérique	11 (6,1 %)	30 (16,8 %)
Troubles rénaux et urinaires		
Protéinurie	0 (0,0 %)	18 (10,1 %)
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux		
Épistaxis	0 (0,0 %)	9 (5,0 %)
Dyspnée	0 (0,0 %)	3 (1,7 %)
Embolie pulmonaire	2 (1,1 %)	3 (1,7 %)
Troubles de la peau et du tissu sous-cutané		
Syndrome d'érythrodysesthésie palmoplantaire	8 (4,4 %)	19 (10,6 %)
Alopécie	11 (6,1 %)	15 (8,4 %)
Trouble unguéal	1 (0,6 %)	7 (3,9 %)
Effet toxique unguéal	0 (0,0 %)	7 (3,9 %)
Onycholyse	3 (1,7 %)	7 (3,9 %)
Érythème	1 (0,6 %)	4 (2,2 %)
Éruption cutanée	1 (0,6 %)	4 (2,2 %)
Dystrophie unguéale	1 (0,6 %)	3 (1,7 %)
Lésion cutanée	1 (0,6 %)	2 (1,1 %)
Ulcère cutané	0 (0,0 %)	2 (1,1 %)
Dermatite	2 (1,1 %)	0 (0,0 %)
Troubles vasculaires		
Hypertension	0 (0,0 %)	31 (17,3 %)
Thrombose veineuse	0 (0,0 %)	2 (1,1 %)

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

Les événements indésirables les plus fréquents ($\geq 20\%$) survenus dans le groupe traité par le bevacizumab en association avec la DLP étaient l'inflammation des muqueuses, la fatigue, la

protéinurie, le syndrome d'érythrodysesthésie palmoplantaire et l'hypertension. L'événement indésirable le plus fréquent dans le groupe ayant reçu la DLP seule était la fatigue.

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

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

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

Tableau 13. Événements 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 le bevacizumab et une chimiothérapie ou par la chimiothérapie seule (par cohorte de chimiothérapie) dans l'étude MO22224

Classification par appareil, système ou organe Terme privilégié	Groupe témoin	Groupe traité
	Paclitaxel + placebo (n = 55)	Paclitaxel + bevacizumab
Troubles du sang et du système lymphatique		
Neutropénie	12 (21,8 %)	24 (40,0 %)
Leucopénie	6 (10,9 %)	9 (15,0 %)
Anémie	10 (18,2 %)	7 (11,7 %)
Thrombopénie	0 (0,0 %)	2 (3,3 %)
Troubles oculaires		
Larmoiement accru	0 (0,0 %)	3 (5,0 %)

Conjonctivite	0 (0,0 %)	2 (3,3 %)
Troubles gastro-intestinaux		
Douleur abdominale	8 (14,5 %)	7 (11,7 %)
Douleur abdominale haute	1 (1,8 %)	4 (6,7 %)
Stomatite aphteuse	0 (0,0 %)	3 (5,0 %)
Dyspepsie	0 (0,0 %)	2 (3,3 %)
Sous-occlusion intestinale	0 (0,0 %)	2 (3,3 %)
Vomissements	7 (12,7 %)	2 (3,3 %)
Ascite	4 (7,3 %)	0 (0,0 %)
Troubles généraux et réactions au point d'administration		
Fatigue	21 (38,2 %)	20 (33,3 %)
Pyrexie	3 (5,5 %)	6 (10,0 %)
Inflammation des muqueuses	0 (0,0 %)	4 (6,7 %)
Détérioration de l'état physique général	0 (0,0 %)	2 (3,3 %)
Asthénie	2 (3,6 %)	0 (0,0 %)
Troubles hépatobiliaires		
Hyperbilirubinémie	0 (0,0 %)	2 (3,3 %)
Infections et infestations		
Infection	2 (3,6 %)	9 (15,0 %)
Infection des voies urinaires	4 (7,3 %)	6 (10,0 %)
Cystite	2 (3,6 %)	4 (6,7 %)
Bronchite	0 (0,0 %)	2 (3,3 %)
Infection liée à un dispositif	0 (0,0 %)	2 (3,3 %)
Sinusite	0 (0,0 %)	2 (3,3 %)
Infection des voies respiratoires	2 (3,6 %)	0 (0,0 %)
Examens		
Perte pondérale	0 (0,0 %)	2 (3,3 %)
Troubles du métabolisme et de la nutrition		
Baisse de l'appétit	6 (10,9 %)	3 (5,0 %)
Hypomagnésémie	0 (0,0 %)	2 (3,3 %)
Troubles de l'appareil locomoteur et du tissu conjonctif		
Douleur musculosquelettique	4 (7,3 %)	3 (5,0 %)
Douleur osseuse	2 (3,6 %)	0 (0,0 %)
Troubles du système nerveux		
Neuropathie sensorielle périphérique	12 (21,8 %)	22 (36,7 %)
Céphalées	3 (5,5 %)	2 (3,3 %)
Paresthésie	2 (3,6 %)	0 (0,0 %)
Troubles psychiatriques		
Anxiété	2 (3,6 %)	0 (0,0 %)
Troubles rénaux et urinaires		
Protéinurie	0 (0,0 %)	7 (11,7 %)
Fistule vésicale	0 (0,0 %)	2 (3,3 %)

Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux		
Épistaxis	0 (0,0 %)	5 (8,3 %)
Dyspnée	0 (0,0 %)	3 (5,0 %)
Embolie pulmonaire	3 (5,5 %)	0 (0,0 %)
Troubles de la peau et du tissu sous-cutané		
Alopécie	8 (14,5 %)	12 (20,0 %)
Trouble unguéal	0 (0,0 %)	7 (11,7 %)
Onycholyse	3 (5,5 %)	7 (11,7 %)
Effets toxiques unguéaux	0 (0,0 %)	6 (10,0 %)
Dystrophie unguéale	1 (1,8 %)	3 (5,0 %)
Troubles vasculaires		
Hypertension	3 (5,5 %)	12 (20,0 %)
Embolie veineuse	0 (0,0 %)	2 (3,3 %)
Troubles du sang et du système lymphatique		
Anémie	8 (12,7 %)	11 (17,7 %)
Lymphopénie	4 (6,3 %)	0 (0,0 %)
Troubles gastro-intestinaux		
Douleur abdominale haute	1 (1,6 %)	3 (4,8 %)
Sous-occlusion intestinale	5 (7,9 %)	1 (1,6 %)
Troubles généraux et réactions au point d'administration		
Inflammation des muqueuses	7 (11,1 %)	18 (29,0 %)
Asthénie	3 (4,8 %)	1 (1,6 %)
Pyrexie	3 (4,8 %)	1 (1,6 %)
Infections et infestations		
Infection des voies urinaires	3 (4,8 %)	5 (8,1 %)
Abcès dentaire	0 (0,0 %)	4 (6,5 %)
Cystite	1 (1,6 %)	3 (4,8 %)
Bronchite	2 (3,2 %)	0 (0,0 %)
Examens		
Perte pondérale	4 (6,3 %)	6 (9,7 %)
Troubles du métabolisme et de la nutrition		
Déshydratation	1 (1,6 %)	3 (4,8 %)
Troubles de l'appareil locomoteur et du tissu conjonctif		
Douleur musculosquelettique	0 (0,0 %)	2 (3,2 %)
Troubles du système nerveux		
Neuropathie sensorielle périphérique	0 (0,0 %)	5 (8,1 %)
Céphalées	0 (0,0 %)	2 (3,2 %)
Troubles psychiatriques		
Dépression	2 (3,2 %)	0 (0,0 %)
Troubles rénaux et urinaires		
Protéinurie	1 (1,6 %)	13 (21,0 %)

Hydronéphrose	3 (4,8 %)	0 (0,0 %)
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux		
Épistaxis	0 (0,0 %)	4 (6,5 %)
Troubles de la peau et du tissu sous-cutané		
Syndrome d'érythrodysesthésie palmoplantaire	8 (12,7 %)	17 (27,4 %)
Érythème	1 (1,6 %)	4 (6,5 %)
Dermatite	2 (3,2 %)	0 (0,0 %)
Troubles vasculaires		
Hypertension	4 (6,3 %)	19 (30,6 %)
Thrombose veineuse	0 (0,0 %)	2 (3,2 %)
Troubles du sang et du système lymphatique		
Neutropénie	25 (39,7 %)	21 (36,8 %)
Anémie	30 (47,6 %)	17 (29,8 %)
Leucopénie	13 (20,6 %)	9 (15,8 %)
Thrombopénie	12 (19,0 %)	8 (14,0 %)
Troubles gastro-intestinaux		
Douleur abdominale	6 (9,5 %)	7 (12,3 %)
Nausées	3 (4,8 %)	7 (12,3 %)
Diarrhée	1 (1,6 %)	6 (10,5 %)
Constipation	7 (11,1 %)	5 (8,8 %)
Vomissements	7 (11,1 %)	5 (8,8 %)
Sous-occlusion intestinale	3 (4,8 %)	4 (7,0 %)
Douleur abdominale haute	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 %)
Ascite	4 (6,3 %)	1 (1,8 %)
Distension abdominale	3 (4,8 %)	0 (0,0 %)
Troubles généraux et réactions au point d'administration		
Fatigue	12 (19,0 %)	14 (24,6 %)
Détérioration de l'état physique général	0 (0,0 %)	2 (3,5 %)
Inflammation des muqueuses	3 (4,8 %)	1 (1,8 %)
Pyrexie	5 (7,9 %)	1 (1,8 %)
Symptômes généraux	2 (3,2 %)	0 (0,0 %)
Infections et infestations		
Infection	4 (6,3 %)	8 (14,0 %)
Infection des voies urinaires	6 (9,5 %)	4 (7,0 %)
Rhinopharyngite	0 (0,0 %)	2 (3,5 %)

Infection dentaire	0 (0,0 %)	2 (3,5 %)
Examens		
Perte pondérale	1 (1,6 %)	3 (5,3 %)
Baisse du nombre de plaquettes	4 (6,3 %)	2 (3,5 %)
Gain pondéral	0 (0,0 %)	2 (3,5 %)
Troubles du système nerveux		
Neuropathie sensorielle périphérique	1 (1,6 %)	5 (8,8 %)
Troubles rénaux et urinaires		
Protéinurie	0 (0,0 %)	2 (3,5 %)
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux		
Dyspnée	4 (6,3 %)	6 (10,5 %)
Toux	0 (0,0 %)	2 (3,5 %)

DLP = doxorubicine liposomale pégylée

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

Tableau 14. Résumé des événements indésirables liés au traitement survenus à une fréquence ≥ 1 % dans l'un ou l'autre des groupes de traitement de l'étude EORTC 26101

Classification par appareil, système ou organe Terme privilégié	Groupe témoin Lomustine (n = 147)	Groupe traité Bevacizumab + lomustine (n = 278)
Troubles gastro-intestinaux		
Nausées	21 (14,3 %)	57 (20,5 %)
Vomissements	7 (4,8 %)	19 (6,8 %)
Stomatite	4 (2,7 %)	21 (7,6 %)
Constipation	8 (5,4 %)	15 (5,4 %)
Diarrhée	5 (3,4 %)	18 (6,5 %)
Douleur abdominale	2 (1,4 %)	9 (3,2 %)
Sécheresse buccale	2 (1,4 %)	4 (1,4 %)
Parodontopathie	0 (0,0 %)	6 (2,2 %)
Hémorragie buccale	0 (0,0 %)	5 (1,8 %)
Reflux gastro-œsophagien pathologique	2 (1,4 %)	2 (0,7 %)
Douleur œsophagienne	0 (0,0 %)	4 (1,4 %)
Dyspepsie	2 (1,4 %)	1 (0,4 %)
Hémorroïdes	0 (0,0 %)	3 (1,1 %)
Hémorragie rectale	0 (0,0 %)	3 (1,1 %)
Troubles généraux et réactions au point d'administration		
Fatigue	51 (34,7 %)	143 (51,4 %)

Malaise	3 (2,0 %)	8 (2,9 %)
Œdème périphérique	2 (1,4 %)	4 (1,4 %)
Pyrexie	0 (0,0 %)	5 (1,8 %)
Troubles du système immunitaire		
Hypersensibilité	1 (0,7 %)	5 (1,8 %)
Infections et infestations		
Infection des voies urinaires	1 (0,7 %)	5 (1,8 %)
Zona	1 (0,7 %)	3 (1,1 %)
Infection pulmonaire	2 (1,4 %)	2 (0,7 %)
Infection de plaie	0 (0,0 %)	4 (1,4 %)
Infection des voies respiratoires supérieures	0 (0,0 %)	3 (1,1 %)
Lésions, intoxications et complications liées à l'intervention		
Complication de la cicatrisation des plaies	0 (0,0 %)	5 (1,8 %)
Déhiscence de plaie	0 (0,0 %)	4 (1,4 %)
Examens		
Perte pondérale	2 (1,4 %)	9 (3,2 %)
Élévation de la gamma-glutamyltransférase	2 (1,4 %)	3 (1,1 %)
Troubles du métabolisme et de la nutrition		
Baisse de l'appétit	4 (2,7 %)	26 (9,4 %)
Troubles de l'appareil locomoteur et du tissu conjonctif		
Arthralgie	1 (0,7 %)	12 (4,3 %)
Myalgie	1 (0,7 %)	7 (2,5 %)
Faiblesse musculaire	0 (0,0 %)	3 (1,1 %)
Troubles du système nerveux		
Céphalées	3 (2,0 %)	12 (4,3 %)
Neuropathie sensorielle périphérique	1 (0,7 %)	11 (4,0 %)
Dysgueusie	0 (0,0 %)	7 (2,5 %)
Étourdissements	1 (0,7 %)	5 (1,8 %)
Hémorragie intracrânienne	0 (0,0 %)	5 (1,8 %)
Neuropathie motrice périphérique	1 (0,7 %)	3 (1,1 %)
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux		
Épistaxis	1 (0,7 %)	34 (12,2 %)
Embolie pulmonaire	0 (0,0 %)	13 (4,7 %)
Dysphonie	0 (0,0 %)	9 (3,2 %)
Dyspnée	1 (0,7 %)	8 (2,9 %)
Toux	1 (0,7 %)	3 (1,1 %)
Rhinite allergique	1 (0,7 %)	3 (1,1 %)
Pneumonite	3 (2,0 %)	0 (0,0 %)
Troubles de la peau et du tissu sous-cutané		
Prurit	1 (0,7 %)	8 (2,9 %)
Éruption cutanée maculopapuleuse	3 (2,0 %)	6 (2,2 %)

Alopécie	1 (0,7 %)	6 (2,2 %)
Sécheresse de la peau	0 (0,0 %)	5 (1,8 %)
Dermatite acnéiforme	0 (0,0 %)	3 (1,1 %)
Érythème	2 (1,4 %)	0 (0,0 %)
Troubles vasculaires		
Hypertension	2 (1,4 %)	65 (23,4 %)
Embolie	0 (0,0 %)	10 (3,6 %)

L'ensemble des événements indésirables se sont produits chez 425 patients admis à l'étude EORTC 26101 et ayant reçu soit la lomustine en monothérapie ou le bevacizumab en association avec la lomustine. Tous les participants à l'étude avaient présenté une première progression de la maladie après la radiothérapie et une chimiothérapie concomitante ou adjuvante administrée pour le traitement du glioblastome. Parmi les patients ayant abandonné n'importe lequel des traitements à l'étude en raison d'événements indésirables, 21,9 % étaient dans le groupe bevacizumab-lomustine, comparativement à 10,2 % dans le groupe lomustine. Parmi les patients ayant reçu l'association bevacizumab-lomustine (n = 278), les événements indésirables les plus fréquents (≥ 20 %), tous grades confondus (peu importe leur lien avec le médicament), étaient la fatigue (61,9 %), l'hypertension (33,1 %), les céphalées (31,7 %), les nausées (24,5 %) et les convulsions (23,7 %). Les événements indésirables de grade ≥ 3 signalés le plus souvent et à un taux d'incidence d'au moins 2 % étaient l'hypertension (15,1 %), les convulsions (6,1 %), la fatigue (5,0 %), l'embolie pulmonaire (4,7 %), la dyspnée (2,2 %) et les infections pulmonaires (2,2 %).

Renseignements supplémentaires sur certains effets indésirables graves du médicament

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

Troubles cardiovasculaires

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

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

L'hypertension était généralement bien maîtrisée par des antihypertenseurs oraux tels que des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, des diurétiques ou des inhibiteurs calciques. Elle a rarement entraîné l'abandon du traitement par le bevacizumab ou l'hospitalisation. Des cas d'encéphalopathie hypertensive, dont certains ont eu une issue fatale, ont été signalés, quoique très rarement. Le traitement par BAMBEVI doit être arrêté de façon

définitive chez les patients qui présentent une encéphalopathie hypertensive. L'encéphalopathie hypertensive est une complication de l'hypertension maligne. Les signes et les symptômes sont, entre autres, 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 jusqu'à des valeurs proches de la normale sur une période de plusieurs heures.

Syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible (SEPR) (anciennement appelé syndrome de leucoencéphalopathie postérieure réversible) (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#))

Trois cas de SEPR (2 cas confirmés et 1 cas non confirmé) ont été signalés dans une étude clinique portant sur le cancer de l'ovaire récidivant et sensible aux sels de platine. Lors des essais cliniques, le taux d'incidence du SEPR a atteint 0,8 %.

Les symptômes du SEPR disparaissent ou s'atténuent généralement en quelques jours, mais il peut y avoir 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 (1 patiente du groupe traité a présenté un SEPR de grade 3, et 1 patiente recevant la monothérapie après permutation a présenté un SEPR de grade 4).

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

Thromboembolie artérielle

Une incidence accrue d'accidents thromboemboliques artériels – notamment des accidents vasculaires cérébraux, un infarctus du myocarde, des accidents ischémiques transitoires et d'autres accidents thromboemboliques artériels – a été constatée chez les patients traités par le bevacizumab, quelle que soit l'indication.

Au cours des essais cliniques, l'incidence globale allait jusqu'à 5,9 % dans les groupes bevacizumab et jusqu'à 1,7 % dans les groupes témoins ayant reçu la chimiothérapie. Les accidents thromboemboliques artériels ont eu une issue fatale chez 0,8 % des patients qui ont reçu le bevacizumab en association avec une chimiothérapie, contre 0,5 % des patients qui ont reçu uniquement la chimiothérapie. Il s'est produit des AVC (y compris un AIT) chez 2,3 % des patients traités par le bevacizumab et 0,5 % des patients ayant reçu la chimiothérapie seule. Il s'est produit un infarctus du myocarde chez 1,4 % des patients traités par le bevacizumab, comparativement à 0,7 % du groupe témoin.

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

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

Dans le cadre de l'étude EORTC 26101, la fréquence des événements thromboemboliques d'origine artérielle de tous les grades survenus chez des patients ayant eu une première récidive

du glioblastome a été comparable entre le groupe bevacizumab-lomustine et le groupe lomustine en monothérapie (11,5 % c. 10,9 %). Les accidents thromboemboliques artériels signalés le plus souvent (chez plus de 1 % des patients, peu importe le groupe de traitement) étaient l'hémiplégie (19 patients [6,8 %] du groupe bevacizumab-lomustine c. 11 patients [7,5 %] du groupe lomustine) et l'embolie (11 [4,0 %] c. 3 [2,0 %]).

Thromboembolie veineuse

Dans les essais cliniques portant sur l'ensemble des indications, l'incidence globale des accidents thromboemboliques veineux se situait entre 2,8 et 17,3 % dans les groupes traités par le bevacizumab, et entre 3,2 et 15,6 % dans les groupes ayant reçu uniquement la chimiothérapie. Les accidents thromboemboliques veineux comprenaient la thrombose veineuse profonde et l'embolie pulmonaire.

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

Dans l'étude AVF4095g, 8,1 % des patientes traitées par le bevacizumab et 4,3 % des patientes traitées par chimiothérapie seule ont présenté des accidents thromboemboliques veineux. Des accidents thromboemboliques veineux de grade ≥ 3 ont été notés chez 4,5 % des patientes traitées par le bevacizumab 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 BAMBEVI 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 jusqu'à 10,6 % des patientes traitées par une chimiothérapie et le bevacizumab et jusqu'à 5,4 % des patientes traitées uniquement par la chimiothérapie. L'emploi de BAMBEVI n'est pas autorisé dans le traitement du cancer du col de l'utérus.

Dans le cadre de l'étude EORTC 26101 menée auprès de patients ayant connu une première récurrence du glioblastome, le taux d'accidents thromboemboliques veineux, tous grades confondus, a été plus élevé chez les patients du groupe bevacizumab-lomustine (13/278 [4,7 %]) que chez ceux du groupe lomustine en monothérapie (3/147 [2,0 %]). Tous les patients ont eu des manifestations de grade ≥ 3 .

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

Dans les essais cliniques sur le bevacizumab, des cas d'ICC ont été observés pour toutes les indications étudiées jusqu'à présent en oncologie, mais surtout chez des patientes atteintes d'un cancer du sein métastatique. Dans l'étude AVF4095g, des cas d'ICC de grade ≥ 3 ont été observés chez deux patientes de chaque groupe de traitement. Cela dit, le taux d'ICC (peu importe le grade) était plus élevé dans le groupe bevacizumab (2,0 %) que dans le groupe témoin (0,9 %), et 12,6 % des patientes du groupe bevacizumab ont présenté des événements indésirables de nature cardiaque (peu importe le grade), comparativement à 9,0 % des patientes du groupe témoin. Dans l'étude AVF2119g, l'incidence de l'ICC de grade 3 ou plus était de 2,2 % chez les patientes traitées par le bevacizumab 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 le bevacizumab 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 le bevacizumab en association avec le docetaxel, contre 0 % dans le groupe docetaxel. Dans l'étude AVF3694g, l'incidence de l'ICC de grade 3 ou plus était comme suit : 2 % chez les patientes traitées par le bevacizumab en association avec des taxanes, contre 0 % chez les patientes ayant reçu uniquement des taxanes; 2,9 % chez les patientes ayant reçu le bevacizumab avec des anthracyclines, contre 0 % chez celles ayant reçu uniquement des anthracyclines; 1 % chez les patientes traitées par le bevacizumab en association avec la capécitabine, contre 0,5 % chez les patientes ayant pris uniquement la capécitabine.

La plupart des patients ont présenté une atténuation des symptômes et/ou une amélioration de la fonction ventriculaire gauche après l'instauration d'un traitement médicamenteux approprié. Dans la plupart des essais cliniques sur le bevacizumab, les patients atteints d'ICC préexistante des classes II à IV selon la NYHA étaient exclus; par conséquent, il n'existe pas de données 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 qui ont reçu du bevacizumab avec une dose cumulative de doxorubicine excédant 300 mg/m², il y a eu une incidence accrue d'ICC. Cet essai clinique de phase III comparait un protocole comprenant le rituximab, le cyclophosphamide, la doxorubicine, la vincristine, la prednisone (R-CHOP) en association avec le bevacizumab à un protocole R-CHOP sans bevacizumab. Même si, dans l'un et l'autre groupe, l'incidence d'ICC était supérieure à celle observée antérieurement avec un traitement par la doxorubicine, le taux était plus élevé dans le groupe traité par le protocole R-CHOP en association avec le bevacizumab. 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 qui reçoivent des doses cumulatives de doxorubicine supérieures à 300 mg/m² en association avec du bevacizumab.

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

L'emploi du bevacizumab a été associé à des cas graves de fistules (0,8 %, 14 patients sur 1 804).

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

D'autres types de fistules dans des régions de l'organisme autres que le tube digestif (p. ex., œsotrachéales, bronchopleurales, urogénitales et biliaires) n'ont été signalés que peu fréquemment (de $\geq 0,1$ % à < 1 %) dans les différentes indications. Des cas de fistule ont aussi été signalés lors de l'utilisation du produit après sa commercialisation.

Des événements ont été signalés à divers moments pendant le traitement, entre 1 semaine et plus de 1 an après le début du traitement par le bevacizumab; la plupart des fistules sont apparues dans les 6 premiers mois du traitement.

Troubles Gastro-intestinaux

Perforations et fistules gastro-intestinales (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#))

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

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

Dans le cadre des essais cliniques sur le bevacizumab, l'incidence des fistules gastro-intestinales (tous grades confondus) a atteint 2 % chez les personnes atteintes d'un cancer colorectal métastatique ou d'un cancer de l'ovaire, mais ces fistules ont également été signalées, quoique moins fréquemment, chez les patients atteints d'autres types de cancer.

Dans un essai clinique mené auprès de patientes atteintes d'un cancer du col de l'utérus persistant, récidivant ou métastatique, l'incidence des fistules entéro-vaginales était de 8,3 % chez les patientes traitées par le bevacizumab et de 0,9 % chez les 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 BAMBEVI n'est pas autorisé dans le traitement du cancer du col de l'utérus.

Dans le cadre de l'étude EORTC 26101 menée auprès de patients ayant connu une première récurrence du glioblastome, 6 (2,2 %) patients du groupe bevacizumab-lomustine ont subi un événement lié à une perforation gastro-intestinale, comparativement à aucun patient du groupe lomustine. Dans la majorité des cas, les événements étaient de grade ≥ 3 (4 [1,4 %] patients). Chez 1 des 4 patients ayant subi un événement indésirable grave lié à une perforation gastro-intestinale, la perforation du gros intestin s'est avérée fatale. Les événements se sont résorbés chez 4 des 6 patients (66,7 %).

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

Troubles Génito-urinaires

Insuffisance ovarienne

Une sous-étude a servi à évaluer la fréquence des nouveaux cas d'insuffisance ovarienne, définie comme une aménorrhée d'une durée de 3 mois ou plus, des taux d'hormone folliculostimulante (FSH) ≥ 30 mUI/mL et un résultat négatif à un test de grossesse par mesure de la β -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 traitées par le bevacizumab (39,0 % c. 2,6 %). L'âge ne semblait pas avoir d'effet sur l'apparition de l'insuffisance ovarienne chez des patientes réparties au hasard et ayant reçu le protocole mFOLFOX6 (schéma modifié de 5-fluorouracile, d'acide folinique et d'oxaliplatine) en

plus du bevacizumab, par rapport aux patientes réparties au hasard et ayant reçu 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 l'arrêt du traitement par le bevacizumab, la fonction ovarienne est revenue à la normale chez une majorité de femmes (86 %). Les effets à long terme du traitement par le bevacizumab sur la fertilité ne sont pas connus.

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 qui ont pris le bevacizumab. La protéinurie variait en intensité, allant de la protéinurie à l'état de trace, cliniquement asymptomatique et passagère, jusqu'au syndrome néphrotique. Une protéinurie de grade 3 a été signalée chez jusqu'à 8,1 % des patients traités, et une protéinurie de grade 4 (syndrome néphrotique), chez jusqu'à 1,4 % des patients traités. Dans l'étude AVF4095g, une proportion plus élevée de patientes du groupe bevacizumab (21,5 %) ont présenté une protéinurie comparativement au groupe sous chimiothérapie (4,3 %). Une protéinurie de grade ≥ 3 a été signalée chez 10,9 % des patientes du groupe bevacizumab et 0,9 % des patientes du groupe sous chimiothérapie.

Dans les études à l'échelle mondiale, le taux de protéinurie de grade 3 ou 4 allait de 0,7 à 7,4 %. Dans une analyse exploratoire combinée portant sur 8 273 patients traités dans le cadre de 7 essais cliniques à répartition aléatoire, 5,4 % des patients (271 sur 5 037) traités par le bevacizumab en association avec une chimiothérapie ont présenté une protéinurie de grade 2 ou plus qui s'est corrigée chez 74,2 % des patients (201 sur 271). Le traitement par le bevacizumab a été recommencé par 41,7 % des patients (113 sur 271). Sur ces 113 patients, 47,8 % (54 sur 113) ont subi un second épisode de protéinurie de grade 2 ou plus.

L'incidence globale des événements indésirables de tous grades évoquant une insuffisance rénale était plus élevée dans les groupes traités par le bevacizumab en association avec la chimiothérapie par le cisplatine et la gemcitabine que dans le groupe ayant reçu seulement la chimiothérapie.

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 le bevacizumab. 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 BAMBEVI.

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

Dix essais cliniques à répartition aléatoire de phase III, contrôlés et portant sur diverses indications (cancer colorectal avancé ou métastatique, cancer du rein, CPNPC, cancer du sein et cancer du pancréas) ont été menés chez 8 036 patients au total. L'incidence d'hémorragie intracrânienne (tous grades confondus)⁶ allait de 0 % à < 1 % dans les groupes témoins et les

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

groupes bevacizumab. Par ailleurs, l'incidence des événements de grade 5 variait entre 0 % et moins de 1 % tant dans les groupes témoins que dans les groupes ayant reçu le bevacizumab.

Hémorragie non liée au SNC

Dix-huit patients (dans les études sur le cancer du poumon non à petites cellules) ont cessé au moins une composante du traitement à l'étude prématurément en raison d'une hémorragie. Dans les essais cliniques portant sur toutes les indications, l'incidence globale des hémorragies de grade 3 à 5 selon les critères du NCI-CTC se situait entre 0,4 et 6,9 % dans les groupes bevacizumab, comparativement à une incidence de 0 à 4,5 % dans le groupe témoin n'ayant reçu que la chimiothérapie. Les hémorragies observées au cours des études cliniques sur le bevacizumab 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 le bevacizumab contre 32,6 % des patientes du groupe témoin. Des événements de grade 3 ont été signalés à une incidence supérieure dans le groupe bevacizumab (5,7 %) par rapport au groupe témoin (0,9 %). L'épistaxis était l'événement de grade 3 le plus souvent signalé dans le groupe bevacizumab.

Hémorragie liée à la tumeur

Des cas d'hémorragie liée à la tumeur ont été observés lors des études sur le bevacizumab. Des hémorragies pulmonaires majeures ou massives ou des hémoptysies ont été signalées principalement dans les études portant sur des patients atteints d'un 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 ou anti-inflammatoires, le traitement par des anticoagulants, une radiothérapie antérieure, un traitement par le bevacizumab, 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 une corrélation statistiquement significative avec les hémorragies a été démontrée étaient le traitement par le bevacizumab et la présence de cellules squameuses. Les patients atteints d'un CPNPC et ayant des tumeurs dont l'examen histologique mettait en évidence la présence de cellules squameuses ou des tumeurs à cellules mixtes majoritairement squameuses ont été exclus des études subséquentes, alors que les patients dont on ne connaissait pas l'histologie tumorale ont été inclus.

Chez les patients atteints d'un CPNPC où l'examen histologique ne révélait pas la prédominance de cellules squameuses, des événements hémorragiques pulmonaires de tous grades se sont produits à une fréquence pouvant atteindre 9 % avec le traitement par le bevacizumab en association avec une chimiothérapie, comparativement à une fréquence de 5 % chez les patients ayant reçu la chimiothérapie seule. Des événements hémorragiques pulmonaires de grade 3 à 5 se sont produits chez jusqu'à 2,3 % des patients traités par le bevacizumab en association avec une chimiothérapie et moins de 1 % des patients ayant reçu la chimiothérapie seule. Les hémorragies pulmonaires ou hémoptysies de grade 3 à 5 peuvent survenir soudainement et, dans jusqu'aux deux tiers des cas, ces événements ont mené au décès du patient.

Il y a eu 4 cas d'hémorragie cérébrale, dont 3 étaient de grade 4 et 1, de grade 2. Aucun des patients ayant une hémorragie cérébrale n'avait de métastase cérébrale au départ.

Des hémorragies gastro-intestinales, y compris des saignements rectaux et des mélénas, ont été signalées chez les patients atteints d'un cancer colorectal et ont été jugées comme liées à la

tumeur. Dans de rares cas, des hémorragies liées à la tumeur ont été observées avec d'autres types de tumeurs et à d'autres emplacements, notamment des hémorragies touchant le SNC chez des patients qui avaient des métastases touchant le SNC et chez des patients atteints d'un glioblastome.

Dix essais cliniques à répartition aléatoire de phase III, contrôlés et portant sur diverses indications (cancer colorectal avancé ou métastatique, cancer du rein, CPNPC, cancer du sein et cancer du pancréas) ont été menés chez 8 036 patients au total. L'incidence d'hémorragie gastro-intestinale (tous grades confondus)⁷ allait de < 1 % à 9 % dans les groupes témoins et de 1 % à 10 % dans les groupes bevacizumab. Par ailleurs, l'incidence des événements de grade 5 variait entre 0 % et moins de 1 % dans les groupes témoins et entre 0 % et 1 % dans les groupes ayant reçu le bevacizumab.

Hémorragie cutanéomuqueuse

Dans l'ensemble des essais cliniques sur le bevacizumab, des hémorragies cutanéomuqueuses ont été signalées chez jusqu'à 50 % des patients traités par le bevacizumab. Il s'agissait le plus souvent d'une épistaxis de grade 1 (critères du NCI-CTC) qui a duré moins de 5 minutes, qui s'est corrigée sans intervention médicale et qui n'a pas nécessité de modification du traitement par le bevacizumab. Selon les données sur l'innocuité clinique, la fréquence des hémorragies cutanéomuqueuses mineures (comme l'épistaxis) dépendrait de la dose administrée.

Il y a aussi eu 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](#))

Une hausse du taux de neutropénie grave, de neutropénie fébrile ou d'infection accompagnée ou non de neutropénie grave, ayant eu une issue fatale dans certains cas, a été observée chez les patients qui ont reçu certains schémas chimiothérapeutiques myélotoxiques ou myélosuppresseurs en association avec le bevacizumab, plutôt que la chimiothérapie administrée seule. Ces hausses se sont produites principalement chez des patients de l'étude ECOG4599 qui étaient atteints d'un cancer du poumon non à petites cellules et qui ont été traités par le carboplatine plus le paclitaxel en association avec le bevacizumab (26,2 % dans le groupe ayant reçu le bevacizumab contre 17,2 % dans le groupe ayant reçu la chimiothérapie); elles se sont également produites en association avec des agents chimiothérapeutiques myélosuppresseurs utilisés pour traiter le cancer colorectal métastatique (19,7 % dans le groupe bevacizumab contre 13,6 % dans le groupe chimiothérapie de l'étude AVF2107g). Dans l'étude AVF4095g, les taux d'infection rapportés étaient de 58,3 % (144/247) dans le groupe bevacizumab 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 le bevacizumab, la fréquence des décès attribuables à la neutropénie ou à une infection survenant dans les 21 jours après la dernière dose de bevacizumab dans le cadre du traitement de l'étude était généralement faible. Dans les essais sur le carcinome colorectal métastatique, la fréquence des cas de neutropénie et d'infections mortelles était de 0,9 % et de 1,3 %, respectivement, chez les patients traités par le bevacizumab et la chimiothérapie et chez les patients traités par la chimiothérapie seule. Les événements survenus chez les patients traités par le bevacizumab comprenaient la sepsie, la fasciite nécrosante, l'abcès péritonéal et la péritonite. Dans l'étude AVF3708, un essai non

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

comparatif ayant mené à l'approbation du bevacizumab dans le traitement du glioblastome multiforme récidivant, sur les 163 patients traités par le bevacizumab, 1 patient (0,6 %) est décédé en raison d'une infection neutropénique. Dans les essais sur le cancer du poumon non à petites cellules, la fréquence des décès attribuables à la neutropénie et à une infection était de 1,0 % et de 0,3 %, respectivement, chez les patients traités par le bevacizumab et une chimiothérapie et chez les patients traités par la chimiothérapie seule. Les événements survenus chez les patients traités par le bevacizumab étaient, entre autres, l'infection neutropénique, la neutropénie fébrile, l'infection, l'infection des voies respiratoires, la pneumonie, la bronchopneumonie et l'empyème. Aucun décès attribuable à une neutropénie et à une infection n'a été signalé dans l'étude AVF4095g sur le cancer de l'ovaire dans les 21 jours suivant la dernière dose du traitement à l'étude.

Au cours de l'étude EORTC 26101, la fréquence de l'ensemble des infections était de 31,3 % dans le groupe bevacizumab; celle des infections des grades 3 à 5 était de 7,9 %. Parmi tous les cas d'infection signalés, 1 cas a été mortel.

Thrombopénie

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

L'incidence de thrombopénie était plus élevée chez les patients traités par le bevacizumab en association avec une chimiothérapie (p. ex., cisplatine et gemcitabine) que chez les patients traités par la chimiothérapie seule. L'incidence de thrombopénie de grade 3 était élevée chez les patients traités par le bevacizumab. Les sujets de plus de 65 ans semblaient présenter un risque plus élevé de thrombopénie de grade 3 ou plus que les 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 le bevacizumab. Au total, 262 patientes ont présenté au moins une thrombopénie et/ou un épisode de saignement. Sur ce nombre, 114 patientes 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 bevacizumab + chimiothérapie (56,6 %) que dans le groupe 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 bevacizumab 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 bevacizumab (2,3 mois) que dans le groupe sous chimiothérapie (0,8 mois).

Réactions d'hypersensibilité et réactions à la perfusion (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#))

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

Les réactions liées à la perfusion signalées dans les essais cliniques et dans les données de pharmacovigilance étaient, notamment : l'hypertension, la crise hypertensive accompagnée de signes et de symptômes neurologiques, la respiration sifflante, la désaturation en oxygène,

l'hypersensibilité de grade 3, la douleur thoracique, les céphalées, le frisson solennel et la 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 le bevacizumab 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 bevacizumab en association avec la chimiothérapie (6,5 %; 16/247) que dans le groupe sous chimiothérapie seule (3,9 %; 9/233).

Décès

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

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

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

Dans le cas du cancer de l'ovaire, des événements indésirables mortels se sont produits chez 0,4 % des patientes traitées par le bevacizumab 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 5 patientes du groupe bevacizumab et 1 patiente du groupe sous chimiothérapie sont décédées en raison d'événements indésirables. Une patiente de chaque groupe a présenté un événement indésirable de grade 5 en cours de traitement (hémorragie intracrânienne dans le groupe bevacizumab et infarctus aigu du myocarde dans le groupe sous chimiothérapie). Dans le groupe bevacizumab, les autres causes de décès survenant au-delà de 21 jours après la dernière dose de bevacizumab dans le cadre du traitement à l'étude comprenaient une sepsie, une insuffisance respiratoire et des événements indésirables non précisés. Par ailleurs, une autre patiente du groupe bevacizumab 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, 9 patientes du groupe bevacizumab et 6 patientes du groupe ayant reçu la chimiothérapie sont décédées en raison d'événements indésirables. Dans le groupe traité par le bevacizumab en association avec la chimiothérapie, les causes de décès répertoriées étaient une pneumonie par aspiration (2 patientes), une sepsie (2 patientes), un arrêt cardiaque, une insuffisance cardiopulmonaire, un trouble gastro-intestinal, une détérioration de l'état physique général et un état de choc. Dans le groupe ayant reçu la 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 bevacizumab en monothérapie).

Considérations périopératoires

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

Étant donné que le bevacizumab peut nuire à la cicatrisation des plaies, les patients qui ont subi une intervention chirurgicale majeure dans les 28 jours précédant le début du traitement par le bevacizumab ont été exclus des essais de phase III.

Dans tous les essais cliniques sur le cancer colorectal métastatique, aucune hausse du risque d'hémorragie postopératoire ou de complications de la cicatrisation des plaies n'a été notée chez les patients qui ont subi une intervention chirurgicale majeure de 28 à 60 jours avant le début du traitement par le bevacizumab. Une incidence accrue d'hémorragie postopératoire ou de complications de la cicatrisation des plaies a été constatée dans les 60 jours suivant l'intervention chirurgicale majeure si le patient était traité par le bevacizumab au moment de l'opération. 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 du groupe bevacizumab sur 247 (1,6 %) et 3 patientes du groupe sous chimiothérapie sur 233 (1,3 %) ont présenté des complications liées à la cicatrisation des plaies.

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

Au cours de l'étude EORTC 26101, l'incidence des complications de la cicatrisation des plaies, tous grades confondus (y compris la cicatrisation des plaies chirurgicales), était plus élevée dans le groupe bevacizumab-lomustine que dans le groupe lomustine (4,7 % c. 0,7 %); il en était de même en ce qui concerne l'incidence des manifestations de grade ≥ 3 (1,8 % c. 0,7 %).

Immunogénicité

Comme c'est le cas de toutes les protéines thérapeutiques, il existe un risque de réaction immunitaire au bevacizumab. Dans les essais cliniques portant sur le traitement adjuvant du carcinome du côlon, 14 des 2 233 patients évaluable (0,63 %) ont obtenu un résultat positif à un test de dépistage d'anticorps anti-bevacizumab produits en cours de traitement, réalisé à l'aide du dosage par électrochimiluminescence. Trois de ces 14 patients ont obtenu un résultat positif à un test de dépistage d'anticorps neutralisants anti-bevacizumab réalisé par le test d'immunoabsorption enzymatique (ELISA). L'importance clinique de ces réactions qui se manifestent par des anticorps anti-bevacizumab reste à établir. Aucun échantillon n'a été recueilli dans l'étude AVF4095g sur le cancer de l'ovaire récidivant et sensible aux sels de platine ni dans l'étude MO22224 sur le cancer de l'ovaire résistant aux sels de platine pour l'évaluation des anticorps humains antihumains (HAHA).

Les résultats des épreuves d'immunogénicité dépendent fortement de la sensibilité et de la spécificité de la méthode utilisée; en outre, ils 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 le bevacizumab et de l'incidence des anticorps contre d'autres produits peut être trompeuse.

Perforations de la cloison nasale

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

Populations particulières et états pathologiques

Sexe

Dans les études cliniques sur le CPNPC métastatique, les patientes traitées par le bevacizumab couraient un risque accru d'effets indésirables de grade 3 tels que la fatigue, la douleur abdominale et l'hypertension, comparativement aux hommes et aux femmes ayant reçu une chimiothérapie. Les effets indésirables de grade 1 ou 2 n'étaient pas relevés.

Personnes âgées (> 65 ans)

Au cours des essais cliniques à répartition aléatoire, un âge supérieur à 65 ans a été associé à un risque accru d'accidents thromboemboliques artériels – y compris d'AVC, d'AIT et d'IM –, de protéinurie, de leucopénie de grade 3 ou 4, de neutropénie, de thrombopénie, de diarrhée et de fatigue, comparativement aux patients âgés de 65 ans ou moins traités par le bevacizumab (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)). En outre, la fréquence des nausées de tous grades et des céphalées était plus élevée chez les patients de plus de 65 ans.

Dans l'étude AVF4095g, le profil d'innocuité du bevacizumab 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 du bevacizumab 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.

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

8.3. Effets indésirables moins fréquents identifiés lors des essais cliniques

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

Sang et moelle osseuse : Hémoglobine

Appareil cardiovasculaire (arythmie) : Épisode vasovagal, bradycardie sinusale, autre arythmie, anomalie de la conduction, dysrythmie

Cardiovasculaire (général) : Fonction ventriculaire gauche, œdème, troponine I cardiaque, autre événement cardiaque, épanchement péricardique ou péricardite, troponine T cardiaque

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

Symptômes d'ordre général : Perte pondérale

Peau et tissu sous-cutané : Plaie infectieuse, alopecie, bouffées vasomotrices, prurit, dermatite due à la radiation, plaie non infectieuse, dermatite, autre événement cutané, urticaire

Endocrinien : Toute toxicité, syndrome d'antidiurèse inappropriée, hypothyroïdie

Gastro-intestinal : Dysphagie, autre événement gastro-intestinal, rectite, colite, iléus, dyspepsie, dysphagie liée à l'irradiation de l'œsophage, fistule œsophagienne, fistule rectale ou anale, gastrite, pancréatite

Hémorragique : Hémorragie du SNC, épistaxis, hématomèse, autre hémorragie, saignement vaginal, hémorragie avec atteinte des plaquettes de grade 3 ou 4

Hépatique : Aspartate aminotransférase (ASAT), phosphatase alcaline, bilirubine, gamma-glutamyl transférase (GGT), hypoalbuminémie, autre événement hépatique, dysfonction ou insuffisance hépatique

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

Métabolique et analyses de laboratoire : Hyperkaliémie, amylase, hypoglycémie, hypercholestérolémie, hypocalcémie, hypercalcémie, hypermagnésémie, hypernatrémie, hypertriglycéridémie, hyperuricémie, hypomagnésémie, lipase, autre événement métabolique, acidose, alcalose

Appareil locomoteur : Ostéonécrose

Neurologique : Niveau de conscience altéré, ataxie, dépression, autre événement neurologique, trouble du langage, hallucinations, insomnie, crise épileptique, perte de mémoire, tremblement, trouble cognitif

Oculaire ou visuel : Toute toxicité, diplopie, cataracte, vision trouble

Douleur : Douleur neuropathique, douleur pleurétique, douleur hépatique, douleur pelvienne, frisson solennel ou frissons, gain pondéral

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

Appareil rénal et génito-urinaire : Créatinine, incontinence, insuffisance rénale, autre événement rénal ou génito-urinaire, rétention urinaire

Syndromes : Toute toxicité, autre syndrome

Liste 2 Événements indésirables (< 4 %*) survenus au cours de l'étude AVF0757g (CPNPC), y compris dans les groupes témoins

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

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

Appareil digestif : 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.

Système endocrinien : Diabète sucré, hypothyroïdie.

Sang et système lymphatique : Baisse de la prothrombine, lymphadénopathie, lymphangite, pancytopenie, thrombocytémie, leucocytose, thromboplastine accrue.

Métabolisme et nutrition : Alcalose, bilirubinémie, créatinine accrue, hypercalcémie, hypoglycémie, hypokaliémie, hypomagnésémie, hypophosphatémie, hypovolémie, alcalose respiratoire, amylase accrue, hyperkaliémie, trouble calcique, pertes électrolytiques, gain pondéral.

Appareil locomoteur : Trouble articulaire, fracture pathologique, trouble tendineux, secousses musculaires.

Système 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.

Appareil respiratoire : Emphysème, hypoxie, laryngite, trouble pleural, pneumothorax, trouble respiratoire.

Peau et tissu sous-cutané : Dermate fongique, éruption pustulaire, éruption vésiculobulleuse, sécheresse de la peau, herpès, hirsutisme, éruption maculopapuleuse, dyschromies, ulcère cutané.

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

Appareil génito-urinaire : Albuminurie, néphrose, nycturie, trouble mictionnel, candidose vaginale, douleur au sein, hématurie, rétention urinaire, hémorragie vaginale, dysurie.

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

Liste 3 Événements indésirables (< 1 %) survenus au cours de l'étude EORTC 26101, y compris dans le groupe témoin

Infections et infestations : Infection unguéale, rhinite, sinusite, infection cutanée, infection anorectale, appendicite, arthrite infectieuse, bronchite, cystite, diverticulite, entérocologie infectieuse, épидидymite, infection des voies urinaires à *Escherichia*, gingivite, paronychie, péritonite, pharyngite, sepsie, infection des tissus mous.

Troubles gastro-intestinaux : Colite, dysphagie, perforation du gros intestin, distension abdominale, douleur abdominale haute, fistule anale, ulcère duodénal, gastrite, perforation gastro-intestinale, hémorragie hémorroïdale, 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, escarre 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 réactions 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.

Examens : Gain pondéral.

Troubles 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 du métabolisme et de la nutrition : Déshydratation, hyperglycémie.

Troubles psychiatriques : État confusionnel, insomnie.

Troubles hépatobiliaires : Hypertension portale.

Troubles du système immunitaire : Réaction anaphylactique.

8.4. Résultats de laboratoire anormaux : hématologique, chimie clinique et autres données quantitatives

Anomalies dans les résultats des analyses de laboratoire

Le traitement par BAMBEVI peut être associé à une baisse du nombre de neutrophiles et de globules blancs ainsi qu'à une protéinurie.

Dans les essais cliniques, il y a eu une incidence accrue ($\geq 2\%$) des anomalies de grade 3 ou 4 suivantes aux analyses de laboratoire chez les patients traités par le bevacizumab, 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 international normalisé.

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

8.5. Effets indésirables identifiés après la mise en marché

Classification par appareil, système et organe	Effets indésirables (fréquence) ¹
Corps entier	Polysérosite
Troubles gastro-intestinaux	Ulcère gastroduodéal (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 bevacizumab, seul ou en association avec des agents chimiothérapeutiques reconnus pour leurs effets embryotoxiques (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).
Troubles hépatobiliaires	Perforation de la vésicule biliaire (fréquence inconnue)
Troubles du système immunitaire	Réactions d'hypersensibilité, y compris une réaction anaphylactique et des réactions à la perfusion (fréquence inconnue); ces réactions étaient possiblement liées aux manifestations concomitantes suivantes : dyspnée ou difficulté à respirer, bouffées vasomotrices, rougeur, éruption cutanée,

Classification par appareil, système et organe	Effets indésirables (fréquence) ¹
	hypotension ou hypertension, désaturation en oxygène, douleur thoracique, rigidité, nausées et vomissements (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS et 8 EFFETS INDÉSIRABLES).
Troubles du système nerveux	Encéphalopathie hypertensive (très rare) Syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible (SEPR) (rare) (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS)
Troubles respiratoires, thoraciques ou médiastinaux	Perforation de la cloison nasale (fréquence inconnue) Hypertension pulmonaire* (fréquence inconnue) Dysphonie (courante)
Troubles vasculaires	Microangiopathie thrombotique rénale, manifestée cliniquement par une protéinurie (fréquence inconnue) (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS et 8 EFFETS INDÉSIRABLES) Anévrismes, dissections et rupture artériels (y compris aortiques).
Troubles de l'appareil locomoteur et du tissu conjonctif	Des cas d'ostéonécrose de la mâchoire ont été observés chez des patients ayant pris du bevacizumab, surtout lorsque ces patients avaient reçu un traitement antérieur ou concomitant par un bisphosphonate. Des cas d'ostéonécrose touchant des parties de l'organisme autres que la mâchoire ont été signalés chez les enfants et adolescents traités par le bevacizumab (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Enfants)**.
Infections et infestations	Fasciite nécrosante (rare), habituellement à la suite d'une complication de la cicatrisation, d'une perforation gastro-intestinale ou de la formation d'une fistule (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

¹ Lorsque la fréquence est précisée, elle est tirée des résultats des essais cliniques.

* Les symptômes d'hypertension pulmonaire comprennent une dyspnée à l'effort, une fatigue, une syncope, une douleur thoracique angineuse, une hémoptysie et un phénomène de Raynaud.

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

Des cas d'insuffisance rénale, de sepsie, de neutropénie fébrile et de fistule non gastro-intestinale ont été signalés lors de l'utilisation du bevacizumab en association avec la chimiothérapie après la commercialisation du produit.

9. INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses

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

9.4 Interactions médicament-médicaments

Dans l'étude AVF2107g, les concentrations d'irinotécan chez les patients qui ont reçu le schéma IFL (irinotécan, 5-fluorouracile et leucovorine) seul étaient semblables à celles des patients qui ont reçu le schéma IFL en association avec le bevacizumab. 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 plus élevées de 33 % en moyenne chez les patients traités par l'IFL en association avec le bevacizumab par rapport au schéma IFL seul. Compte tenu de la forte variabilité entre les patients et de la taille limitée de l'échantillon, il n'a pas été établi si la hausse observée des taux de SN38 est imputable au bevacizumab. Une légère hausse des cas de diarrhée et de leucopénie (réputées être des événements indésirables de l'irinotécan) ainsi que davantage de réductions de la dose d'irinotécan ont été signalées chez les patients du groupe IFL plus bevacizumab. Une modification de la posologie 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 traités par une association de BAMBEVI et d'irinotécan.

Malade de sunitinib

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

L'AHMA est un trouble hémolytique dont les signes comprennent la rupture des globules rouges, l'anémie et la thrombopénie. En outre, une hypertension (y compris des crises hypertensives), une hausse du taux de créatinine et des symptômes neurologiques ont été observés chez certains sujets. Toutes ces observations étaient réversibles à l'arrêt du bevacizumab et du malade de sunitinib (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

Comme l'innocuité et l'efficacité de BAMBEVI 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 décès) ont été observés, principalement chez des patients atteints d'un CPNPC et traités par des sels de platine ou des taxanes.

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

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

Radiothérapie

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

9.5 Interactions médicament-aliment

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

9.6 Interactions médicament-herbe médicinale

Les interactions avec des produits à base d'herbes médicinales n'ont pas été établies.

9.7 Interactions médicament-épreuve de laboratoire

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

10. PHARMACOLOGIE CLINIQUE

10.1 Mode d'action

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

Le bevacizumab inhibe la liaison du VEGF à ses récepteurs Flt-1 et KDR/Flk-1 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 bevacizumab ou de son anticorps murin parental à des modèles de xénogreffes tumorales chez des souris « nude » 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 a été inhibée, et la perméabilité microvasculaire a été réduite.

10.3 Pharmacocinétique

Les données pharmacocinétiques sur le bevacizumab proviennent de 8 essais cliniques menés

auprès de patients présentant des tumeurs solides. Dans tous les essais cliniques, le bevacizumab 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 bevacizumab était linéaire à des doses variant de 1 à 10 mg/kg.

Distribution :

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

Métabolisme :

L'évaluation du métabolisme du bevacizumab chez des lapins à la suite d'une dose intraveineuse unique de bevacizumab marqué à l'iode 125 (¹²⁵I) 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 bevacizumab 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, et ne dépendent donc pas principalement de l'élimination rénale ou hépatique. La fixation de l'IgG au récepteur néonatal du fragment cristallisable (FcRn) la protège du métabolisme cellulaire, d'où une demi-vie terminale prolongée.

Élimination :

La clairance du bevacizumab était de 0,207 L/jour et de 0,262 L/jour chez les sujets de sexe féminin et masculin, respectivement. Le Vc et la clairance correspondent 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 de population indiquaient qu'après correction pour le poids corporel, les sujets de sexe masculin avaient une clairance du bevacizumab plus élevée (+26 %) que celle des sujets de sexe féminin. Néanmoins, aucun ajustement posologique n'est nécessaire. Il n'y avait aucune corrélation entre la clairance du bevacizumab et l'âge du sujet. Chez les patients ayant un faible taux d'albumine (≤ 29 g/dL) et un taux élevé de phosphatase alcaline (≥ 484 U/L) (tous deux des marqueurs de la gravité de la maladie), la clairance du bevacizumab était environ 20 % plus rapide que chez les patients qui ont des valeurs médianes aux analyses de laboratoire.

Populations particulières et états pathologiques

La pharmacocinétique du bevacizumab dans une population a été analysée afin d'évaluer les effets des caractéristiques démographiques sur l'exposition au médicament. Les résultats n'ont révélé aucune différence significative en fonction de l'âge quant à la pharmacocinétique du bevacizumab, lorsque le poids corporel est pris en considération.

Insuffisance hépatique :

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

Insuffisance rénale :

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

11. ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT

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

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

Après une dilution dans une solution de chlorure de sodium à 0,9 %, la stabilité chimique et physique en cours d'utilisation a été démontrée pendant une période maximale de 30 jours à une température de 2 °C à 8 °C, puis pendant une période maximale de 48 heures à une température maximale de 30 °C dans des sacs en polyoléfine pour perfusion. Dans des sacs en polychlorure de vinyle pour perfusion, la stabilité a été démontrée pendant une période maximale de 48 heures à une température de 2 °C à 8 °C, puis pendant une période maximale de 48 heures à une température maximale de 30 °C.

D'un point de vue microbiologique, le produit devrait être utilisé immédiatement. Si ce 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

Sans objet.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

13. RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

Dénomination commune : Bevacizumab pour injection
Nom chimique : Anticorps monoclonal humanisé recombinant anti-VEGF

Formule moléculaire et masse moléculaire : $C_{6538}H_{10034}N_{1716}O_{2033}S_{44}$
Environ 149 kDa (chaîne lourde déglycosylée : 49,7 kDa; chaîne légère : 23,5 kDa).

Formule développée : **Amino acid sequence of the light chain**

DIQMTQSPSS LSASVGDRVIT ITCSASQDIS NYLNWYQQKPK GKAPKVLIIYF
TSSLHSGVPS RFSGSGSGTD FTLTISSLQP EDFATYYCQQ YSTVPWTFGQ
GTKVEIKRTV AAPSVFIFPP SDEQLKSGTA SVVCLLNNFY PREAKVQWKV
DNALQSGNSQ ESVTEQDSKD STYLSSTLT LSKADYEKHK VYACEVTHQG
LSSPVTKSFN RGEN

Amino acid sequence of the heavy chain

EVQLVESGGG LVQPGGSLRL SCAASGYTFT NYGMNWVRQA PGKGLEWVWG
INTYTGEPY AADFKRRFTF SLDTSKSTAY LQMNSLRAED TAVYYCAKYP
HYYGSSHWF DVWGQGLVLT VSSASTKGPS VFPLAPSSKS TSGGTAALGC
LVKDYFPEPV TVSWNSGALT SGVHTFPAVL QSSGLYSLSS VVTVPSSSLG
TQTYICNVNH KPSNTKVDKK VEPKSCDKTH TCPPCPAPEL LGGPSVFLFP
PKPKDTLMIS RTPEVTCVVV DVSHEDPEVK FNWYVDGVEV HNAKTKPREE
QYNSTYRVVS VLTVLHQDWL NGKEYKCKVS NKALPAPIEK TISKAKGQPR
EPQVYTLPPS REEMTKNQVS LTCLVKGFYP SDIAVEWESN GQPENNYKTT
PPVLDSDGSF FLYSKLTVDK SRWQQGNVFS CSVMHEALHN HYTQKSLSLG
PGK

Propriétés physico-chimiques : Concentré pour solution pour perfusion : Liquide stérile limpide et incolore à jaunâtre/brunâtre pour perfusion intraveineuse.

Norme pharmaceutique : Norme reconnue

Caractéristiques du produit : Les cellules utilisées pour exprimer le bevacizumab sont des cellules ovariennes de hamster chinois, avec lesquelles des banques ont été mises au point. BAMBEVI est produit par la technologie de l'ADN recombinant dans un système d'expression de cellules de mammifère; il est purifié par un processus comprenant des étapes spécifiques d'inactivation et d'élimination virales.

14. ESSAIS CLINIQUES

14.1 Conception de l'essai comparatif et aspects démographiques de l'étude

Les études cliniques comparatives qui ont servi à appuyer la similarité entre Bambevi et le médicament biologique de référence comprennent :

- L'étude MB02-A-05-18, une étude pharmacocinétique de phase I comparative menée auprès de volontaires en bonne santé (voir la section [14.2 Études comparatives de biodisponibilité](#) pour consulter les résultats de l'étude);
- L'étude MB02-C-02-17, une étude de phase III, comparative, à répartition aléatoire et à double insu évaluant l'efficacité et l'innocuité chez des patients atteints de CPNPC non squameux de stade IIIB/IV (non résécable, localement avancé, récurrent ou métastatique).

Un aperçu des méthodologies et des caractéristiques démographiques des patients participant à chacune des études cliniques comparatives est présenté dans le [tableau 15](#).

Tableau 15. Modalités des essais et caractéristiques démographiques des sujets

Numéro de l'étude	Méthodologie de l'essai	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (par groupe de traitement)	Sexe et âge moyen (É-T) (plage min-max ou inter-quartile) (années) (par groupe de traitement)
MB02-A-05-18	Étude de phase I, à répartition aléatoire, à double insu et à dose unique à trois groupes parallèles visant à comparer la pharmacocinétique, l'innocuité et l'immunogénicité de Bambevi (produit biologique ultérieur du bevacizumab), d'AVASTIN (médicament approuvé par l'UE) et d'AVASTIN (médicament approuvé par les États-Unis) chez des volontaires de sexe masculin en bonne santé.	<p><u>Bambevi</u> :</p> <p>Dose unique de 3 mg/kg sous forme de perfusion i.v. de 90 minutes.</p> <p><u>AVASTIN (UE)</u> :</p> <p>Dose unique de 3 mg/kg sous forme de perfusion i.v. de 90 minutes.</p> <p><u>AVASTIN (É.-U.)</u> :</p> <p>Dose unique de 3 mg/kg sous forme de perfusion i.v. de 90 minutes.</p>	<p><u>Bambevi</u> :</p> <p>Répartis aléatoirement : 38</p> <p>Traités : 38</p> <p><u>AVASTIN (UE)</u> :</p> <p>Répartis aléatoirement : 38</p> <p>Traités : 38</p> <p><u>AVASTIN (É.-U.)</u> :</p> <p>Répartis aléatoirement : 38</p> <p>Traités : 38</p>	<p>Sexe : Masculin</p> <p>Âge : 39 (10) (21 à 55)</p> <p>Sexe : Masculin</p> <p>Âge : 42 (11) (20 à 55)</p> <p>Sexe : Masculin</p> <p>Âge : 38 (10) (22 à 54)</p>

<p>Étude MB02-C-02-17</p>	<p>Étude de phase III, à répartition aléatoire et à double insu visant à évaluer l'efficacité et l'innocuité de Bambevi (produit biologique ultérieur du bevacizumab) par rapport à celles d'AVASTIN (médicament approuvé par l'UE) en association avec du carboplatine et du paclitaxel pour le traitement de sujets atteints d'un cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC) non squameux de stade IIIB/IV.</p> <p>Après répartition aléatoire selon un rapport de 1:1, les patients ont reçu 6 cycles de l'un des traitements suivants : Bambevi en association avec le paclitaxel et le carboplatine ou AVASTIN (UE) en association avec le paclitaxel et le carboplatine, puis la monothérapie par le bevacizumab à l'insu attribuée antérieurement jusqu'à preuve de progression de la maladie ou jusqu'à une toxicité inacceptable. Après 6 cycles (c'est-à-dire au début du cycle 7), les sujets pouvaient continuer à recevoir Bambevi ou AVASTIN (UE) en monothérapie toutes les 3 semaines jusqu'à preuve de progression de la maladie ou jusqu'à la survenue d'effets toxiques inacceptables.</p>	<p><u>Bambevi</u> : 15 mg/kg par perfusion i.v. le jour 1 de chaque cycle de 21 jours.</p> <p><u>Paclitaxel</u> : 200 mg/m² par perfusion i.v. le jour 1 de chaque cycle de 21 jours.</p> <p><u>Carboplatine</u> : Pour parvenir à une ASC = 6 mg/ml × min par perfusion i.v. le jour 1 de chaque cycle de 21 jours.</p> <p><u>AVASTIN (UE)</u> : 15 mg/kg par perfusion i.v. le jour 1 de chaque cycle de 21 jours.</p> <p><u>Paclitaxel</u> : 200 mg/m² par perfusion i.v. le jour 1 de chaque cycle de 21 jours.</p> <p><u>Carboplatine</u> : Pour parvenir à une ASC = 6 mg/ml × min par perfusion i.v. le jour 1 de chaque cycle de 21 jours.</p>	<p><u>Bambevi</u> : Répartis aléatoirement : 315 Traités : 311</p> <p><u>AVASTIN (UE)</u> : Répartis aléatoirement : 312 Traités : 310</p>	<p>Sexe : Masculin/féminin 193/122 Âge : 60 (10) Q1 : 54, Q3 : 67</p> <p>Sexe : Masculin/féminin 190/122 Âge : 61 (9) Q1 : 56, Q3 : 68</p>
---------------------------	--	--	--	---

Abréviations : ASC : aire sous la courbe; AVASTIN (UE) : données sur AVASTIN provenant de l'Union européenne; AVASTIN (É.-U.) : données sur AVASTIN provenant des États-Unis; i.v. : intraveineuse; CPNPC : cancer du poumon non à petites cellules; Q : quartile.

Études comparatives sur l'innocuité et l'efficacité

Étude MB02-C-02-17 – Cancer du poumon non à petites cellules

Cette étude à répartition aléatoire, à double insu et contrôlée par un produit actif portait sur des sujets adultes atteints d'un CPNPC non squameux qui recevaient une chimiothérapie de première intention par le carboplatine et le paclitaxel. Le paramètre d'évaluation principal était le taux de réponse objective (TRO) à la semaine 18 de l'étude, calculé comme la proportion de patients chez lesquels une réponse complète (RC) ou une réponse partielle (RP) a été observée selon la version 1.1 des critères RECIST (critères d'évaluation de la réponse des tumeurs solides).

Efficacité

Au total, 627 patients ont été admis et répartis de façon aléatoire pour constituer la population en intention de traiter (ITT) de l'étude. L'étude a atteint son objectif principal étant donné que l'IC à 95 % du rapport du TRO se situait dans l'intervalle prédéfini (0,73 à 1,36). Les résultats sont présentés dans le [tableau 16](#).

Tableau 16. Taux de réponse objective à la semaine 18 – selon un comité indépendant d'examen des analyses radiologiques (population en ITT)

	AVASTIN (UE) N = 312	BAMBEVI N = 315
Réponse objective – semaine 18^a		
Patients ayant obtenu une réponse (n)	139	127
TRO (%) (IC À 95 %)	44,6 (39,0 à 50,3)	40,3 (34,9 à 46,0)
Rapport des risques du TRO^b	0,910	
IC à 95 %	(0,758 à 1,092)	

Abréviations : IC : intervalle de confiance; N : nombre de sujets dans l'ensemble prévu; n : nombre de sujets ayant présenté une réponse objective; TRO : taux de réponse objective.

^a Une réponse objective était attribuée si le sujet présentait une RC ou une RP à la semaine 18 selon la version 1.1 des critères RECIST.

^b Le rapport des risques du TRO a été ajusté en fonction des facteurs de stratification de la répartition aléatoire suivants : sexe, usage du tabac, diagnostic et stade de la maladie.

Innocuité

Parmi les patients randomisés, 621 ont reçu une dose : 311 dans le groupe Bambevi et 310 dans le groupe AVASTIN (UE). Les types, la fréquence et la gravité des effets indésirables liés au traitement étaient comparables entre le produit biologique ultérieur et le médicament biologique de référence.

14.2 Études comparatives de biodisponibilité

Pharmacocinétique

MB02-A-05-18

Étude de phase I, à double insu et à trois groupes parallèles conçue pour évaluer et comparer le profil pharmacocinétique, l'innocuité et l'immunogénicité de Bambevi à ceux d'AVASTIN (homologué aux É.-U. et approuvé par l'UE) chez des sujets de sexe masculin en bonne santé. L'objectif principal de cette étude pivot était d'établir la similarité entre les profils pharmacocinétique, telle qu'évaluée par une analyse comparative des paramètres pharmacocinétiques de l'ASC_T, de l'ASC_{inf} et de la C_{max} entre Bambevi et les produits de référence à base de bevacizumab.

Dans l'étude MB02-A-05-18, les sujets admissibles ont été répartis selon un rapport de 1:1:1, puis ont reçu une dose unique de 3 mg/kg de Bambevi, d'AVASTIN (UE) ou d'AVASTIN (É.-U.) sous forme de perfusion intraveineuse (i.v.) sur une période de 90 minutes. Les sujets étaient revus périodiquement jusqu'au jour 100 pour une évaluation de l'innocuité et le prélèvement d'échantillons de sang destinés à des analyses pharmacocinétiques.

Résultats de l'étude

Les profils pharmacocinétiques de Bambevi et d'AVASTIN (UE) à la dose i.v. de 3 mg/kg ont été considérés semblables sur le plan de l'ASC_T et de la C_{max}. Les IC à 90 % obtenus pour les rapports des moyennes géométriques de l'ASC_T et de la C_{max} se situaient entièrement dans l'intervalle prédéfini de similarité sur le plan pharmacocinétique (80,0 % à 125 %).

Tableau 17. Résumé des analyses statistiques portant sur les paramètres pharmacocinétiques de Bambevi et d'AVASTIN (UE)

Bevacizumab (3 mg/kg par voie i.v.) Étude clinique MB02-A-05-18 menée chez des sujets de sexe masculin en bonne santé Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV %)				
Paramètre	Bambevi N = 38	Produit de référence à base de bevacizumab (UE) N = 38	Rapport (test/référence) des moyennes géométriques (%)^b	Intervalle de confiance à 90 %
ASC _T (mcg h/mL)	29 893 30 238 (15 %)	27 767 28 100 (15 %)	107,7 %	101,8 % à 113,8 %
ASC _{inf} (mcg h/mL)	30 707 31 095 (16 %)	28 750 29 116 (16 %)	106,8 %	100,8 % à 113,2 %
C _{max} (mcg/mL)	86,2 88,8 (26 %)	81,1 82,7 (22 %)	106,3 %	97,4 % à 116,0 %
T _{1/2} [§] (h)	449,0 (18 %)	449,0 (15 %)	s. o.	s. o.
T _{max} [*] (h)	4,00 (1,52 à 8,00) ^a	4,00 (1,51 à 11,88) ^a	s. o.	s. o.

ASC_T : aire sous la courbe de la concentration en fonction du temps, du temps zéro au temps correspondant à la dernière concentration quantifiable; ASC_{inf} : aire sous la courbe de la concentration en fonction du temps, du temps 0 extrapolé

jusqu'à l'infini; C_{max} : concentration sérique maximale observée; T_{max} : temps nécessaire pour atteindre la C_{max}; T_{1/2} : demi-vie d'élimination terminale; CV : coefficient de variation; N : nombre de sujets dans la population d'analyse pharmacocinétique par traitement.

§ Exprimé sous forme de moyenne arithmétique (CV en %) seulement

* Pour le T_{max}, la médiane et la plage sont fournies

^a Médiane (minimum – maximum)

^b D'après les estimations des moindres carrés des moyennes géométriques de l'ASC_T, de l'ASC_{inf} et de la C_{max}.

14.3 Immunogénicité

Les données sur l'immunogénicité comparative entre Bambevi et AVASTIN (UE) proviennent de l'étude pivot de phase I (MB02-A-05-18) ainsi que de l'étude pivot MB02-C-02-17 sur l'efficacité et l'innocuité réalisée à l'aide d'une technique d'immunodosage par électrochimiluminescence (ECL) pour détecter les anticorps capables de se lier à Bambevi ou à AVASTIN (UE). Seuls les échantillons qui se sont révélés positifs à l'égard des anticorps anti-médicament (AAM) ont été soumis au dépistage des anticorps neutralisants (AcN). Dans le cadre de l'étude MB02-A-05-18, les échantillons ont été soumis au dépistage des AAM au début de l'étude (jour -1) et aux jours 14, 28, 56 et 78. Dans le cadre de l'étude MB02-C-02-17, les échantillons ont été soumis au dépistage des AAM au début de l'étude et à intervalles réguliers jusqu'à la semaine 52.

Dans l'étude MB02-A-05-18, 31,5 % des sujets du groupe Bambevi (n = 38) et 36,8 % des sujets du groupe AVASTIN (UE) (n = 38) ont obtenu un résultat positif au dépistage des AAM. Parmi les sujets présentant des AAM, un sujet du groupe Bambevi a obtenu un résultat positif au dépistage des AcN; aucun sujet du groupe AVASTIN (UE) n'a obtenu de résultat positif.

Dans l'étude MB02-C-02-17, l'incidence globale des AAM après le traitement jusqu'à la semaine 52 était de 17,4 % (18,2 % par rapport à 16,8 % dans les groupes Bambevi et AVASTIN [UE], respectivement). La proportion de sujets ayant obtenu un résultat positif au dépistage des AcN était semblable entre les groupes de traitement : 3,4 % par rapport à 4,4 % dans les groupes Bambevi et AVASTIN (UE), respectivement.

L'incidence des AAM et des AcN observée dans le cadre de l'étude MB02-C-02-17 est indiquée dans le [tableau 18](#) ci-dessous.

Tableau 18. Résumé de l'incidence des AAM et des anticorps neutralisants par groupe de traitement pour la population soumise à l'évaluation de l'innocuité de l'étude MB02-C-02-17

Moment de l'évaluation	Critères	BAMBEVI N = 311	Bevacizumab (UE) N = 310
Anticorps anti-médicament (AAM)			
Évaluation initiale, cycle 1 – Avant la dose	n	307	305
	Résultat positif (%)	16 (5,1)	22 (7,1)
Résultat global – Après le traitement	n	292	297
	Résultat positif (%)	53 (18,2)	50 (16,8)

Anticorps neutralisants			
Évaluation initiale, cycle 1 – Avant la dose	n	307	305
	Résultat positif (%)	0	4 (1,3)
Résultat global – Après le traitement	n	292	297
	Résultat positif (%)	10 (3,4)	13 (4,4)

Abréviations : AAM : anticorps anti-médicament; N : nombre de sujets dans l'ensemble prévu; n : nombre de sujets pour lesquels des données sont disponibles.

Remarque : Les résultats positifs obtenus après le traitement représentent les sujets qui ont présenté des AAM et des anticorps neutralisants liés au traitement. Ils font référence à tous les sujets ayant présenté des AAM et des anticorps neutralisants qui avaient obtenu un résultat négatif au départ, puis un résultat positif à n'importe quel moment après le traitement par Bambevi ou Avastin®.

14.4 Essais Cliniques – Médicament Biologique De Référence

Efficacité clinique

Cancer colorectal métastatique

Trois essais cliniques à répartition aléatoire et contrôlés par un produit actif ont été menés dans le but d'étudier l'innocuité et l'efficacité de la dose recommandée de bevacizumab (5 mg/kg de poids corporel toutes les 2 semaines) dans le traitement du carcinome métastatique du côlon ou du rectum, administré en association avec une chimiothérapie de première intention à base de fluoropyrimidine. Le bevacizumab a été associé à 2 schémas de chimiothérapie.

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

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

Le bevacizumab 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 à répartition aléatoire, à double insu et contrôlé par un produit actif qui visait à évaluer le bevacizumab 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 de façon aléatoire avant de recevoir le schéma IFL plus un placebo (groupe 1) ou le schéma IFL plus le bevacizumab (5 mg/kg toutes les 2 semaines, groupe 2) (voir le [tableau 19](#)). Un

troisième groupe de 110 patients a reçu un bolus de 5-FU et de LV plus le bevacizumab (groupe 3). L'admission au groupe 3 a été interrompue, comme le prévoyait le protocole d'étude, une fois que l'innocuité du traitement associant le bevacizumab et l'IFL a été établie et considérée comme acceptable.

Tableau 19. Schémas thérapeutiques – Étude AVF2107g

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

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

leucovorine : injection en bolus i.v. (en 1 à 2 minutes) immédiatement après chaque dose d'irinotécan

Le paramètre d'évaluation principal de l'efficacité dans cet essai était la durée de la survie. L'ajout de bevacizumab à l'association IFL a procuré une augmentation statistiquement significative de la survie globale (voir le [tableau 20](#) et la [figure 1](#)). Le bienfait clinique du bevacizumab, mesuré par la survie, a été constaté dans tous les sous-groupes de patients définis au préalable, y compris les sous-groupes définis selon l'âge, le sexe, l'indice fonctionnel, le siège de la tumeur primitive, le nombre d'organes atteints et la durée de l'atteinte métastatique (voir la [figure 3](#)).

Les résultats relatifs à l'efficacité du bevacizumab en association avec la chimiothérapie par le schéma IFL sont présentés au [tableau 20](#), à la [figure 1](#) et à la [figure 2](#) (courbes de Kaplan-Meier pour la durée de la survie et de la survie sans progression).

Tableau 20. Résultats relatifs à l'efficacité – Étude AVF2107g

	Groupe 1 IFL + placebo	Groupe 2 IFL + bevacizumab ^a
Nombre de patients	411	402
Survie globale		
Médiane (mois)	15,6	20,3
IC à 95 %	14,29 - 16,99	18,46 - 24,18
RRI ^b (IC à 95 %)		0,66 (0,54; 0,81)
Valeur de <i>p</i>		0,00004
Survie sans progression		
Médiane (mois)	6,2	10,6
IC à 95 %	5,59 - 7,66	9,03 - 11,04
RRI ^b (IC à 95 %)		0,54 (0,45; 0,66)
Valeur de <i>p</i>		< 0,00001
Taux de réponse globale		
Taux (%)	34,8	44,8
IC à 95 %	30,2 - 39,6	39,9 - 49,8
Valeur de <i>p</i>		0,0036

Durée de la réponse		
Médiane (mois)	7,1	10,4
25 ^e - 75 ^e percentiles (mois)	4,7 - 11,8	6,7 - 15,0

^a 5 mg/kg toutes les 2 semaines; ^b par rapport au groupe témoin

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

Chez les 110 patients du groupe 3 (5-FU et LV plus bevacizumab), la survie globale médiane a été de 18,3 mois et la survie médiane sans progression a été de 8,8 mois, alors que le taux de réponse global a été de 39 % et la durée médiane de la réponse, de 8,5 mois.

Figure 1. Courbe de Kaplan-Meier d'estimation de la survie – Étude AVF2107g

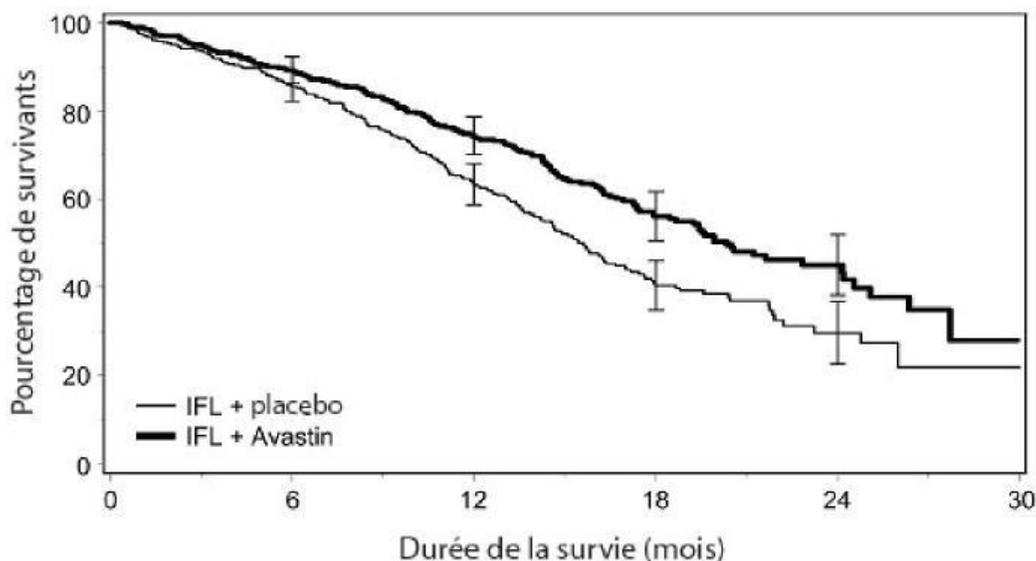


Figure 2. Survie sans progression avec le traitement de première intention – Étude AVF2107g

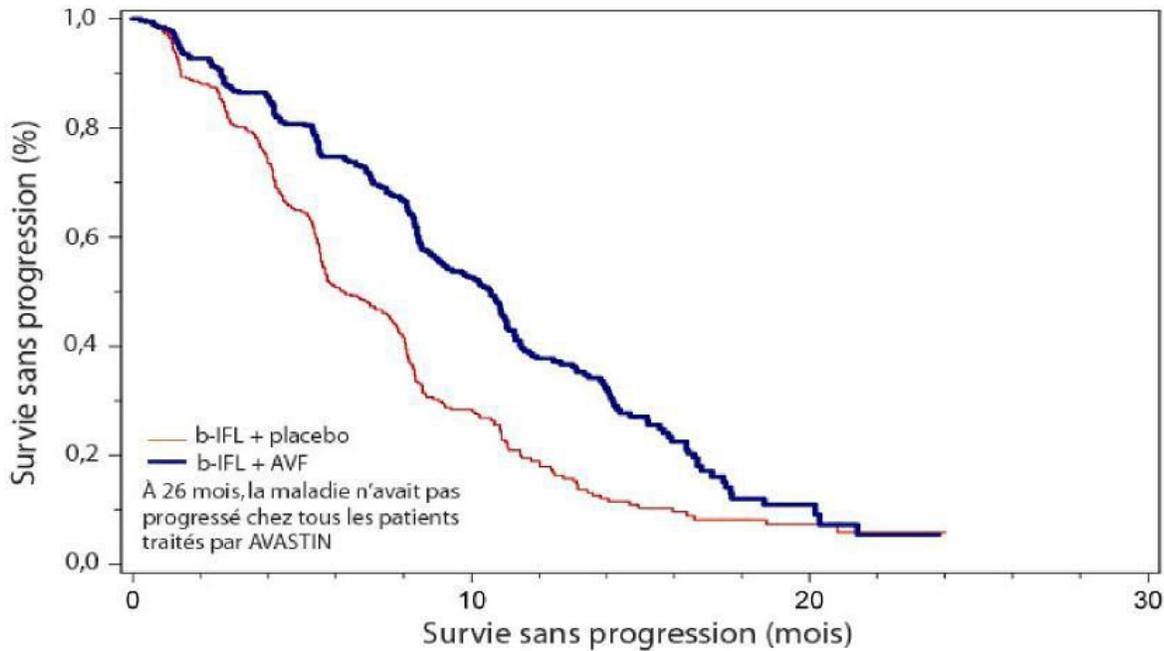
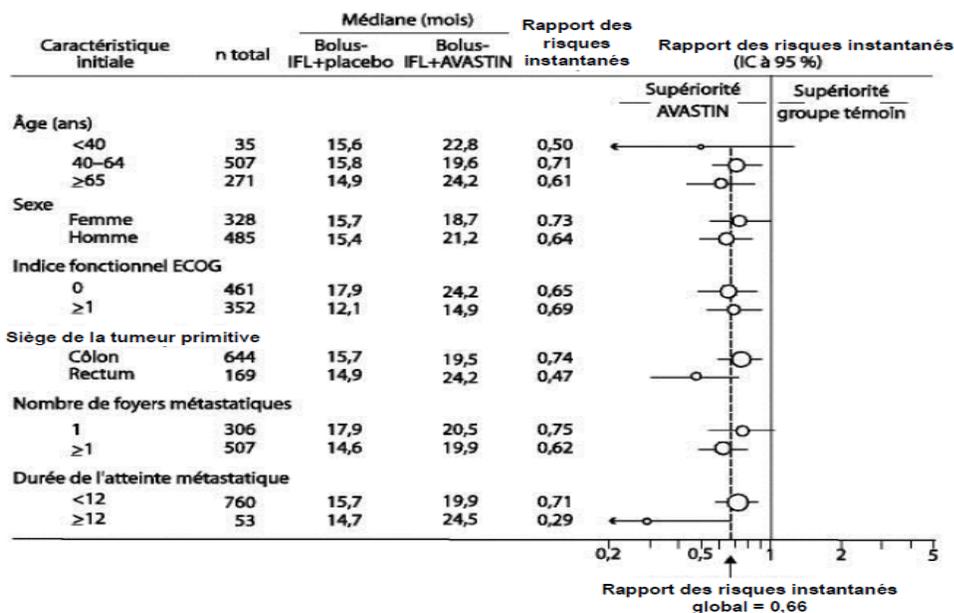


Figure 3. Durée de la survie en fonction des facteurs de risque initiaux – Étude AVF2107g



IC = intervalle de confiance; IFL = irinotécan, 5-fluorouracile et leucovorine
 Un rapport des risques instantanés < 1 indique un risque de décès inférieur dans le groupe IFL+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.

Le bevacizumab en association avec une chimiothérapie par le 5-FU et la LV dans le traitement de première intention du carcinome métastatique du côlon ou du rectum chez des patients qui n'étaient pas des candidats optimaux au traitement de première intention par

l'irinotécan (étude AVF2192g) :

Il s'agissait d'un essai clinique de phase II à répartition aléatoire, contrôlé par un produit actif et mené en mode ouvert dont le but était d'évaluer le bevacizumab administré en association avec le 5-FU et la leucovorine pour le traitement de première intention du cancer colorectal métastatique; les patients admis n'étaient pas des candidats optimaux au traitement de première intention par l'irinotécan. Pour être admissibles à l'essai, les patients devaient avoir une sensibilité accrue aux effets toxiques de l'irinotécan (≥ 65 ans, radiothérapie pelvienne ou thoracique antérieure) ou être moins susceptibles de bénéficier du traitement par l'irinotécan (indice fonctionnel ≥ 1 , taux initial d'albumine $< 3,5$ g/dL). Les patients ont été répartis de façon aléatoire, puis ils ont reçu le 5-FU et la LV plus un placebo (n = 105) ou le 5-FU et la LV plus le bevacizumab (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 % d'entre eux et de 2 chez 6,7 %. L'ajout de bevacizumab (5 mg/kg toutes les 2 semaines) au 5-FU et à la 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 et la LV administrée seule (voir le [tableau 21](#)). Ces données sur l'efficacité concordent avec les résultats relevés dans les études AVF2107g et AVF0780g.

Tableau 21. Schémas thérapeutiques – Étude AVF2192g

	Traitement	Dose de départ	Schéma d'administration
Groupe 1	5-fluorouracile Leucovorine	500mg/m ² par voie i.v. 500 mg/m ² par voie i.v.	1 fois par semaine pendant 6 semaines de chaque cycle de 8 semaines
	Placebo	Voie i.v.	Toutes les 2 semaines
Groupe 2	5-fluorouracile Leucovorine	500 mg/m ² par voie i.v. 500 mg/m ² par voie i.v.	1 fois par semaine pendant 6 semaines de chaque cycle de 8 semaines
	Bevacizumab	5 mg/kg par voie 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. étalée sur 2 heures

Le bevacizumab en association avec une chimiothérapie par le 5-FU et la LV en traitement de première intention du carcinome métastatique du côlon ou du rectum (étude AVF0780g) :

Cet essai clinique de phase II à répartition aléatoire, ouvert et contrôlé par un produit actif a été mené pour évaluer le bevacizumab administré en association avec le 5-FU et la LV pour le traitement de première intention du cancer colorectal métastatique. Soixante et onze patients ont été répartis de façon aléatoire avant de recevoir un bolus de 5-FU et de LV ou le 5-FU et la LV plus le bevacizumab (5 mg/kg toutes les 2 semaines). Un troisième groupe de 33 patients a reçu un bolus de 5-FU et de LV plus le bevacizumab (10 mg/kg toutes les 2 semaines). Les patients étaient traités jusqu'à la progression de la maladie. Les principaux paramètres d'évaluation de l'essai étaient le taux de réponse objective et la survie sans progression. L'ajout de bevacizumab, à raison de 5 mg/kg toutes les 2 semaines, au 5-FU et à la 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 et la LV seule (voir le [tableau 22](#)). Ces données sur l'efficacité concordent avec les résultats de l'étude AVF2107g.

Tableau 22. Résultats relatifs à l'efficacité – Études AVF0780g et AVF2192g

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

^a 5 mg/kg toutes les 2 semaines; ^b 10 mg/kg toutes les 2 semaines; ^c comparativement au groupe témoin
5-FU et LV = 5-fluorouracile et leucovorine; IC = intervalle de confiance; NA = non atteint; RRI = rapport des risques instantanés

Cancer du côlon – Traitement adjuvant

Étude BO17920

Cette étude ouverte de phase III à répartition aléatoire avait pour but d'évaluer l'efficacité et l'innocuité du bevacizumab administré comme chimiothérapie adjuvante à des patients atteints d'un carcinome du côlon de stade II ou III à risque élevé. Les 3 451 patients admis à cette étude ont été répartis entre 3 groupes et ont reçu l'un des traitements suivants : le bevacizumab à une dose équivalant à 2,5 mg/kg/semaine, soit toutes les 2 semaines en association avec le protocole FOLFOX4 ou toutes les 3 semaines en association avec XELOX, ou encore le protocole FOLFOX4 administré seul.

Il y a eu un plus grand nombre de récurrences et de décès attribuables à la progression de la maladie dans les 2 groupes bevacizumab par rapport au groupe témoin. L'objectif principal, soit l'allongement de la survie sans maladie (SSM) chez les patients atteints d'un cancer du côlon de stade III (n = 2 867) par l'ajout de bevacizumab à l'un ou à l'autre des schémas de chimiothérapie, n'a pas été atteint. Le rapport des risques instantanés de la survie sans maladie était de 1,17 (IC à 95 % : 0,98 - 1,39) pour le groupe FOLFOX4 plus bevacizumab et de 1,07 (IC à 95 % : 0,90 - 1,28) pour le groupe XELOX plus bevacizumab. À la date limite du suivi clinique de fin d'étude (fixée à 2 ans après l'analyse principale de la survie sans maladie et à au moins 5 ans après la répartition aléatoire du dernier patient), le RRI non stratifié pour la survie globale était de 1,27 (IC à 95 % : 1,03 - 1,57) pour le groupe FOLFOX4 plus bevacizumab et de 1,15 (IC à 95 % : 0,93 - 1,42) pour le groupe XELOX plus bevacizumab comparativement au groupe traité seulement par FOLFOX.

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

L'innocuité et l'efficacité du bevacizumab ajouté à une chimiothérapie par le carboplatine et le paclitaxel pour le traitement du cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC) ont été évaluées dans le cadre des études E4599 et AVF0757g.

Étude E4599

L'étude E4599 – un essai clinique multicentrique, ouvert, à répartition aléatoire et contrôlé par un produit actif – avait pour but d'évaluer le bevacizumab comme traitement de première intention chez des patients atteints d'un CPNPC localement avancé, métastatique ou récidivant pour lequel l'examen histologique ne montrait pas majoritairement des cellules squameuses.

Après la répartition aléatoire, les patients ont reçu soit la chimiothérapie à base de platine (le paclitaxel à raison de 200 mg/m² et le carboplatine à une ASC de 6,0, tous deux administrés en perfusion i.v.) le premier jour de chaque cycle de 3 semaines (au maximum 6 cycles), soit la chimiothérapie par le carboplatine et le paclitaxel en association avec le bevacizumab à raison de 15 mg/kg en perfusion i.v., le premier jour de chaque cycle de 3 semaines. Après 6 cycles de chimiothérapie par le carboplatine et le paclitaxel ou lors de l'arrêt prématuré de la chimiothérapie, les patients du groupe bevacizumab plus carboplatine et paclitaxel ont continué à recevoir du bevacizumab en monothérapie toutes les 3 semaines jusqu'à la progression de la maladie. Huit cent soixante-dix-huit patients ont été répartis de façon aléatoire entre les groupes de traitement.

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

Pendant l'étude, 32,2 % (136/422) des patients ayant reçu le traitement à l'étude ont pris du bevacizumab de 7 à 12 fois et 21,1 % (89/422) des patients ont pris du bevacizumab 13 fois ou plus.

Le paramètre d'évaluation principal était la durée de la survie. Les résultats sont présentés au [tableau 23](#).

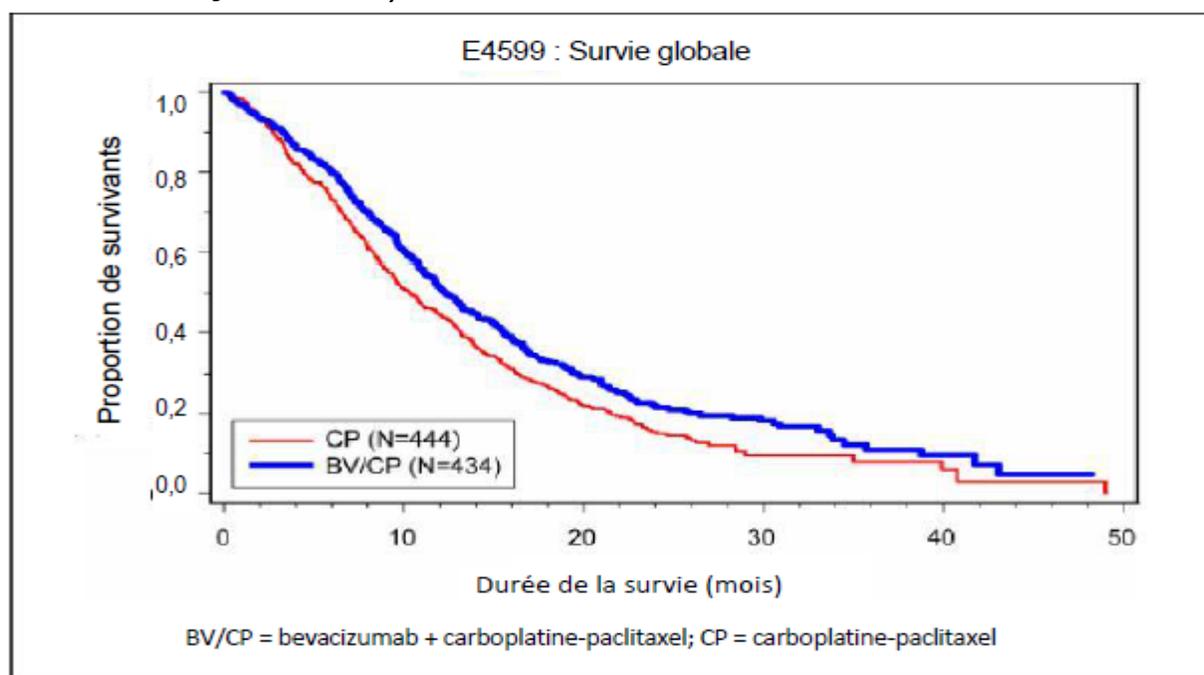
Tableau 23. Résultats relatifs à l'efficacité – Étude E4599

	Groupe 1 Carboplatine et paclitaxel	Groupe 2 Carboplatine et paclitaxel + bevacizumab 15 mg/kg aux 3 semaines
Nombre de patients	444	434
<u>Survie globale</u>		

Médiane (mois)	10,3	12,3
RRI		0,80 ($p = 0,003$) IC à 95 % (0,69; 0,93)
<u>Taux de réponse globale</u>		
Taux (%)	12,9	29,0 ($p < 0,0001$)

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

Figure 4. Étude E4599 : Courbe Kaplan-Meier de la survie globale (tous les patients répartis de façon aléatoire)



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

Selon une analyse exploratoire prédéfinie, l'amélioration de la durée de la survie n'était pas uniforme pour tous les sous-types histologiques. La majorité des patients (69,3 %) admis à cette étude présentaient un adénocarcinome, le seul sous-groupe jugé assez important pour permettre de tirer une conclusion concernant la survie globale. Une analyse exploratoire a révélé que l'ampleur de l'effet bénéfique du bevacizumab sur la survie globale était moindre dans le sous-groupe de patients qui n'avaient pas un adénocarcinome confirmé par examen histologique. Le rapport des risques instantanés pour la survie selon les divers sous-types histologiques était comme suit : adénocarcinome, RRI = 0,69 (IC à 95 % : 0,58 à 0,83); carcinome squameux, RRI = 0,00 (IC à 95 % : 0,00 à 0,00); carcinome indifférencié à grandes cellules, RRI = 1,15 (IC à 95 % : 0,60 à 2,24); carcinome broncho-alvéolaire, RRI = 1,48 (IC à 95 % : 0,57 à 3,89); CPNPC non précisé autrement, RRI = 1,16 (IC à 95 % : 0,84 à 1,61); autres sous-types, RRI = 0,92 (IC à 95 % : 0,43 à 1,98).

Tableau 24. Sous-types histologiques – Étude E4599

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

BV = bevacizumab; BV15 + CP = 15 mg/kg de bevacizumab toutes les 3 semaines + carboplatine et paclitaxel;
CP = carboplatine et paclitaxel

Étude AVF0757g

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

Des déséquilibres entre les groupes de traitement ont été relevés sur le plan des caractéristiques initiales et démographiques, notamment en ce qui concerne : la proportion d'hommes et de femmes; les patients ayant un indice fonctionnel ECOG de 0; les cas où la maladie était présente depuis moins de 1 an; la prépondérance de cellules squameuses confirmée par l'examen histologique; le stade du cancer (IIIB et IV); enfin, les antécédents d'oncothérapie. Les paramètres d'évaluation de l'efficacité principaux étaient l'intervalle avant la progression de la maladie et le meilleur taux de réponse confirmé tant par le chercheur que par un établissement d'examen indépendant dont l'évaluation comportait un facteur d'insu. Bien que, d'après l'évaluation de l'établissement d'examen indépendant, le seuil de signification statistique n'ait pas été atteint, il y avait une tendance à l'allongement de l'intervalle avant la progression (7,0 contre 6,0 mois) et à l'amélioration du taux de réponse (40 % contre 31 %) dans le groupe des patients qui ont reçu 15 mg/kg de bevacizumab, comparativement au groupe témoin. Il n'y avait pas de différence statistiquement significative quant à la survie entre les patients du groupe traité par 15 mg/kg et ceux du groupe témoin (14,4 contre 13,3 mois). Cependant, 19 des 32 patients du groupe témoin sont passés à un groupe qui recevait le bevacizumab après la progression de la maladie.

Dans cette étude, la fréquence des cas d'hémorragie pulmonaire grave ou mortelle a été de 31 % (4 sur 13) chez les patients traités par le bevacizumab et pour lesquels l'examen histologique avait révélé un carcinome squameux, et de 4 % (2 sur 53) chez les patients traités par le bevacizumab et pour lesquels l'examen histologique avait révélé un carcinome de type autre que squameux. Le sous-groupe de sujets atteints d'un carcinome squameux semblait exposé à un risque accru d'un tel événement lié à la toxicité et a été exclu de l'étude E4599. La fréquence de la plupart des effets indésirables graves, notamment

l'hypertension et la protéinurie, était semblable à celle observée dans l'étude pivot E4599. Les autres événements indésirables (céphalées, infection des voies respiratoires, épistaxis, fièvre et éruption cutanée) ont été considérés comme maîtrisables.

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

Étude AVF4095g

L'innocuité et l'efficacité du bevacizumab dans le traitement des patientes atteintes de cancer épithélial de l'ovaire, de cancer des trompes de Fallope ou de cancer péritonéal primaire, récidivants et sensibles aux sels de platine, qui n'avaient jamais reçu de chimiothérapie pour traiter la récurrence du cancer et n'avaient reçu aucun traitement antérieur par le bevacizumab, ont été étudiées dans un essai de phase III contrôlé par placebo mené à double insu après répartition aléatoire (AVF4095g). L'étude a comparé l'effet de l'ajout du bevacizumab à une chimiothérapie par carboplatine et gemcitabine suivi d'un traitement d'entretien par le bevacizumab en monothérapie jusqu'à la progression de la maladie à l'effet de l'association du carboplatine et de la gemcitabine seulement.

Des patientes atteintes de cancer de l'ovaire, de cancer péritonéal primaire ou de carcinome des trompes de Fallope confirmé par analyse histologique et ayant récidivé plus de 6 mois après une chimiothérapie à base de sels de platine étaient incluses dans l'étude. Ces patientes n'avaient pas reçu de chimiothérapie pour traiter la récurrence du cancer et n'avaient jamais reçu de traitement par le bevacizumab, d'autres inhibiteurs du VEGF ou des agents ciblant les récepteurs du VEGF.

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

Les caractéristiques démographiques des patientes étaient similaires dans les deux groupes de traitement. Toutes les patientes sauf une avaient un indice fonctionnel ECOG de 0 ou 1 au départ. L'âge médian de toutes les patientes réparties aléatoirement était de 61 ans (min. et max. : 28 et 87 ans). La majorité des patientes étaient âgées de moins de 65 ans (63 %) et 37 % des patientes avaient 65 ans ou plus. Les patientes étaient surtout de race blanche (90,9 %); les patientes de race asiatique et noire ou afro-américaine étaient représentées de manière égale (3,1 % dans chaque cas). Deux patientes (0,4 %) étaient natives d'Hawaï et des autres îles du Pacifique.

Les facteurs de stratification étaient le temps écoulé entre la dernière chimiothérapie à base de sels de platine et la récurrence (6 à 12 mois ou > 12 mois) et la chirurgie cytoréductive pour traiter un cancer épithélial de l'ovaire, un cancer péritonéal primaire ou un cancer des trompes de Fallope récidivant (oui ou non).

Au total, 484 patientes présentant une maladie mesurable ont été réparties aléatoirement dans un rapport de 1:1 pour recevoir :

- du carboplatine (ASC4 le jour 1), de la gemcitabine (1000 mg/m² 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 la progression de la maladie ou la survenue d'effets toxiques inacceptables;
- du carboplatine (ASC4 le jour 1), de la gemcitabine (1000 mg/m² les jours 1 et 8) et du bevacizumab (15 mg/kg le jour 1) en concomitance toutes les 3 semaines pendant au moins 6 cycles et un maximum de 10 cycles, suivi d'un traitement par le bevacizumab (15 mg/kg toutes

les 3 semaines) en monothérapie jusqu'à la progression de la maladie ou la survenue d'effets toxiques inacceptables.

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

Les résultats de l'étude sont présentés au [Tableau 25](#).

Tableau 25. Résultats relatifs à l'efficacité dans l'étude AVF4095g

Survie sans progression		
	Évaluation par l'investigateur ¹	
	Placebo + carboplatine-gemcitabine (n = 242)	Bévacizumab + carboplatine-gemcitabine (n = 242)
SSP médiane (mois)	8,4	12,4
RRI (IC à 95 %)	0,484 [0,388-0,605]	
Valeur <i>p</i>	< 0,0001	
Taux de réponse objective		
	Évaluation par l'investigateur	
	Placebo + carboplatine-gemcitabine (n = 242)	Bévacizumab + carboplatine-gemcitabine (n = 242)
Pourcentage de patientes ayant eu une réponse objective	57,4 %	78,5 %
Valeur <i>p</i>	< 0,0001	
Survie globale (analyse provisoire)²		
	Placebo + carboplatine-gemcitabine (n = 242)	Bévacizumab + carboplatine-gemcitabine (n = 242)
SG médiane (mois)	29,9	35,5
RRI (IC à 95 %)	0,751 [0,537-1,052]	
Valeur <i>p</i>	0,094	

Survie globale (analyse finale) ³		
	Placebo + carboplatine-gemcitabine (n = 242)	Bévacizumab + carboplatine-gemcitabine (n = 242)
SG médiane (mois)	32,9	33,6
RRI (IC à 95 %)	0,952 [0,771-1,176]	
Valeur p	0,6479	

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

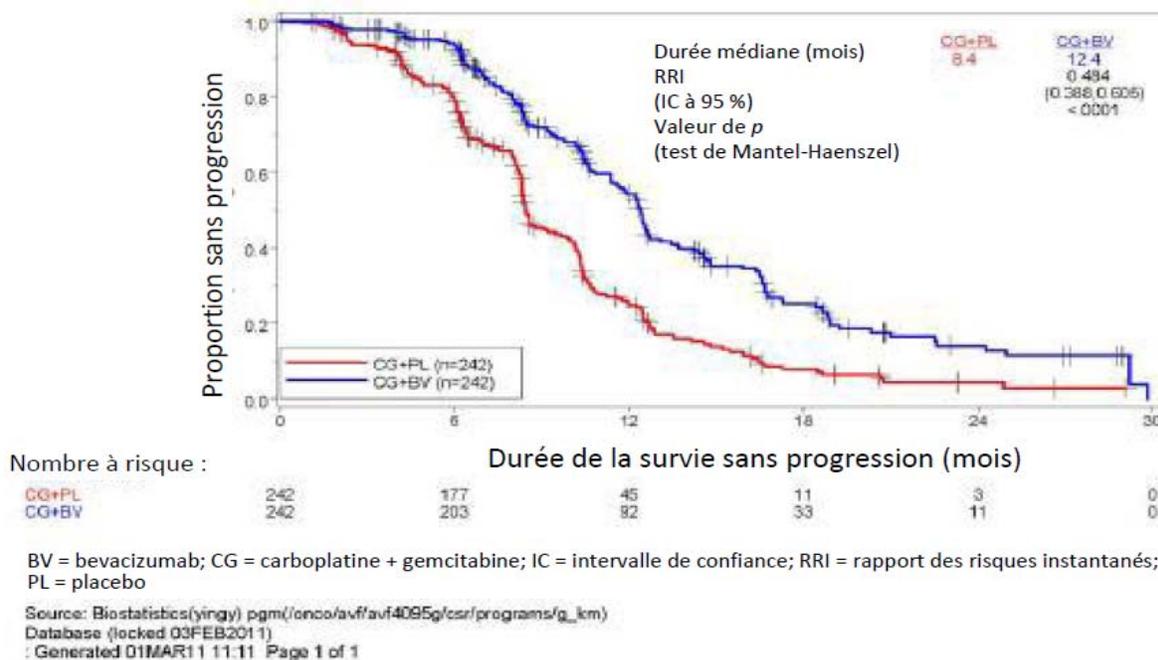
¹ Analyse principale.

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

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

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

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



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

Étude MO22224 (AURELIA)

L'étude MO22224 a évalué l'efficacité et l'innocuité du bevacizumab 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 bevacizumab et d'une chimiothérapie (CT+BV) à une chimiothérapie seule (CT).

Au total, 361 patientes ont été admises à l'étude et ont reçu une chimiothérapie, soit seule ou en association avec le bevacizumab (à la discrétion du chercheur, elles ont reçu l'un de 3 agents de chimiothérapie : le paclitaxel, le topotécan ou la DLP).

- Groupe CT (chimiothérapie) seule
 - Paclitaxel à raison de 80 mg/m² en perfusion i.v. de 1 heure les jours 1, 8, 15 et 22, toutes les 4 semaines.
 - Topotécan à raison de 4 mg/m² en perfusion i.v. de 30 minutes les jours 1, 8 et 15, toutes les 4 semaines. Une dose de 1,25 mg/m² pouvait aussi être administrée en 30 minutes les jours 1 à 5, toutes les 3 semaines.
 - DLP à raison de 40 mg/m² en perfusion i.v. à une vitesse de 1 mg/min le jour 1 seulement, toutes les 4 semaines. Après le premier cycle, le médicament pouvait être administré en perfusion de 1 heure.
- Groupe CT + BV (chimiothérapie en association avec le bevacizumab)
 - La chimiothérapie choisie était associée au bevacizumab en perfusion i.v. de 10 mg/kg toutes les 2 semaines (ou de 15 mg/kg toutes les 3 semaines, si le bevacizumab était administré en association avec le topotécan à raison de 1,25 mg/m² les jours 1 à 5, toutes les 3 semaines).

Les patientes admises à l'étude recevaient le traitement jusqu'à la progression de leur maladie, jusqu'à la 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 au cours des 6 mois suivant un traitement par sels de platine. Si la patiente avait déjà participé à un essai avec insu portant sur un agent antiangiogénique, elle était admise dans la même strate que les patientes pour qui un traitement antérieur par un antiangiogénique était confirmé. Les patientes atteintes d'une maladie réfractaire (c.-à-d. dont la maladie avait progressé pendant un traitement par des sels de platine) étaient exclues de l'étude.

Après la répartition aléatoire, les patientes étaient stratifiées en fonction des facteurs suivants : la chimiothérapie choisie (paclitaxel, topotécan ou DLP), un traitement antérieur par un agent antiangiogénique (oui ou non) et le temps écoulé depuis l'arrêt du traitement par sels de platine (moins de 3 mois ou de 3 à 6 mois).

Le paramètre d'évaluation principal était la survie sans progression selon l'évaluation du chercheur. Les paramètres d'évaluation secondaires étaient le taux de réponse objective selon l'évaluation du chercheur 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 (min. et max. : 25 et 84 ans) et 36,8 % des patientes avaient 65 ans ou plus. La majorité des patientes dans l'un et l'autre groupe avaient un indice fonctionnel ECOG de 0 (CT : 56,4 %; CT + BV : 61,2 %). Le pourcentage de patientes ayant un indice fonctionnel ECOG de 1 ou de 2 ou plus, respectivement, était de 38,7 % et de 5,0 % dans le groupe CT et de 29,8 % et 9,0 % dans le groupe CT + BV.

L'ajout de bevacizumab à la chimiothérapie a produit une amélioration statistiquement significative de la SSP évaluée par le chercheur, un résultat appuyé par une analyse indépendante rétrospective. Les résultats de l'étude concernant la population selon l'intention de traiter sont présentés au [tableau 26](#) et à la [figure 6](#). Les résultats des différentes cohortes de chimiothérapie sont présentés au [tableau 27](#).

Tableau 26. Résultats relatifs à l'efficacité – Étude MO22224 (AURELIA)

Paramètre d'évaluation principal		
Survie sans progression		
	Évaluation du chercheur	
	CT (n=182)	CT+BV (n=179)
N ^{bre} (%) de patientes ayant subi un événement	168 (92,3%)	140 (78,2%)
Médiane (mois)	3,4	6,8
RRI* (IC à 95 %)	0,384 [0,300 à 0,491]	
Valeur de p**	<0,0001	
Paramètres d'évaluation secondaires		
Taux de réponse objective		
	Évaluation du chercheur	
	CT (n=182)	CT+BV (N=179)
N ^{bre} de patientes ayant une lésion mesurable au départ	144	142
N ^{bre} de patientes (%) ayant une réponse	18 (12,5%)	40 (28,2%)
Durée médiane de la réponse (mois)	5,4	9,4
Survie globale (analyse finale)		
	CT (n=182)	CT+BV (n=179)
N ^{bre} (%) de patientes décédées	136 (74,7%)	128 (71,5%)
Survie globale médiane (mois)	13,3	16,6
RRI* (IC à 95 %)	0,887 (0,691 à 1,140)	

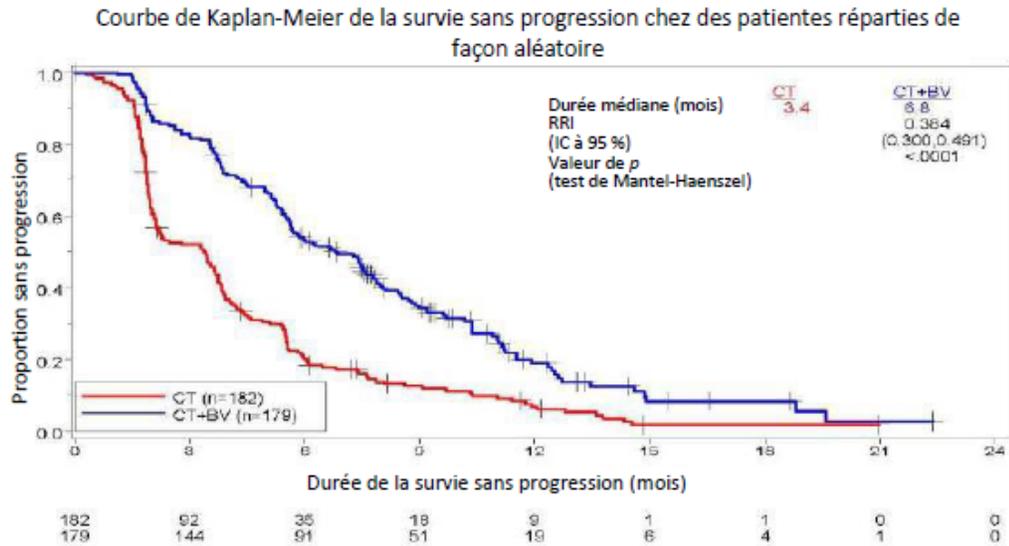
Abréviations : CT = chimiothérapie seule; CT + BV = chimiothérapie en association avec le bevacizumab;

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

* Fondé sur un modèle stratifié des risques proportionnels de C_{ox} avec ajustement pour tenir compte des 3 facteurs de stratification utilisés lors de la répartition aléatoire (chimiothérapie choisie [paclitaxel, topotécan ou DLP], traitement antiangiogénique antérieur [oui ou non] et temps écoulé depuis l'arrêt du traitement par sels de platine [< 3 mois ou de 3 à 6 mois]).

** La valeur de p est fondée sur un test de Mantel-Haenszel stratifié bilatéral avec ajustement pour tenir compte des facteurs de stratification suivants : chimiothérapie choisie (paclitaxel, topotécan ou DLP), traitement antiangiogénique antérieur (oui ou non) et temps écoulé depuis l'arrêt du traitement par sels de platine (< 3 mois ou de 3 à 6 mois).

Figure 6. Courbe de Kaplan-Meier de la survie sans progression selon l'évaluation du chercheur chez des patientes réparties de façon aléatoire



BV = bevacizumab; CT = chimiothérapie; IC = intervalle de confiance; RRI = rapport des risques instantanés

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

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

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

^a Fondé sur un modèle stratifié des risques proportionnels de C_{ox} avec ajustement pour tenir compte des 3 facteurs de stratification utilisés lors de la répartition aléatoire (chimiothérapie choisie [paclitaxel, topotécane ou DLP], traitement antiangiogénique antérieur [oui ou non] et temps écoulé depuis l'arrêt du traitement par sels de platine [< 3 mois ou de 3 à 6 mois]).

^bChimiothérapie

Abréviations : CT = chimiothérapie; DLP : doxorubicine liposomale pégylée; IC = intervalle de confiance; n.é. = non évaluable; RRI = rapport des risques instantanés

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

Étude EORTC 26101

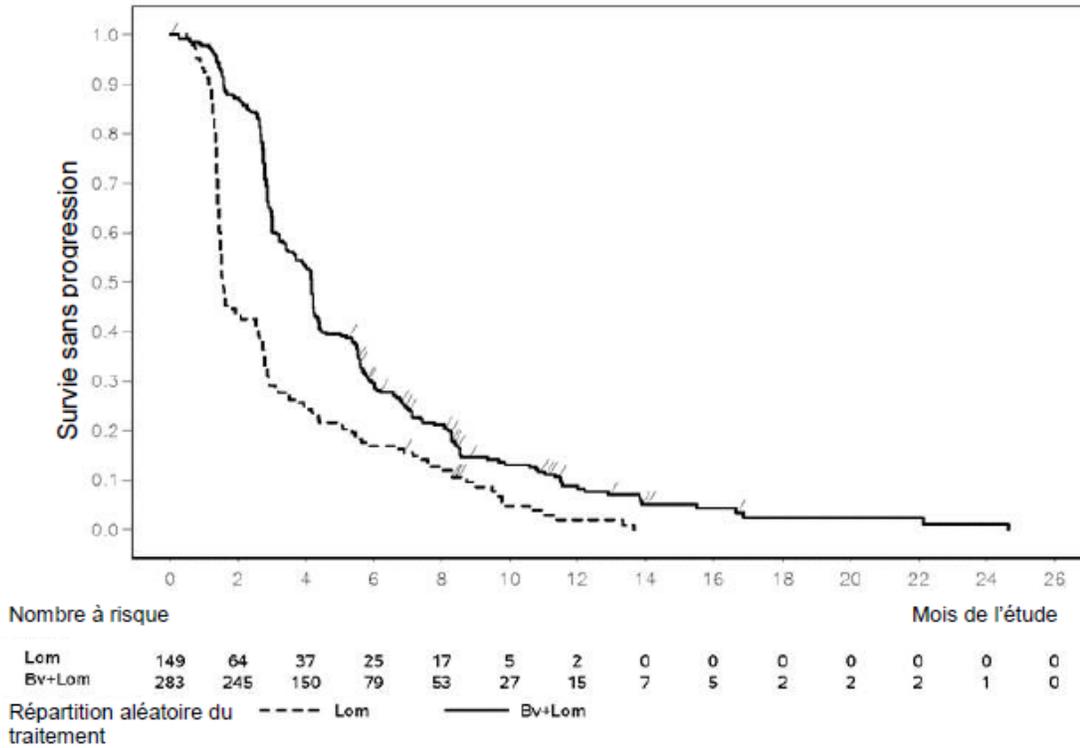
Des patients atteints d'un glioblastome et ayant déjà reçu un traitement ont participé à une étude de phase III multicentrique, à répartition aléatoire et ouverte, visant à comparer l'association bevacizumab-lomustine avec la lomustine en monothérapie. Au total, 432 patients ayant connu une première progression après le traitement par la radiothérapie et le témozolomide ont été répartis aléatoirement (2:1) et ont reçu soit le bevacizumab (perfusion i.v. de 10 mg/kg toutes les 2 semaines; n = 283) en association avec la lomustine (toutes les 6 semaines; 90 mg/m² [dose maximale de 160 mg] pendant le premier cycle; la dose pouvait être augmentée jusqu'à 110 mg/m² [dose maximale de 200 mg] à partir du deuxième cycle, en l'absence d'une toxicité hématologique de grade > 1 pendant le premier cycle) ou la lomustine (110 mg/m² [dose maximale de 200 mg] toutes les 6 semaines; n = 149) jusqu'à la progression de la maladie ou l'atteinte d'une toxicité inacceptable. La répartition aléatoire a été stratifiée selon l'indice fonctionnel de l'Organisation mondiale de la santé (0 c. > 0), l'utilisation de stéroïdes (oui c. non), le diamètre tumoral le plus élevé (≤ 40 mm c. > 40 mm) et l'établissement de soins. Le paramètre d'évaluation principal de l'étude était la survie globale (SG). Les principaux paramètres d'évaluation secondaires comprenaient la survie sans progression (SSP) et le taux de réponse objective (TRO) évalués par le chercheur. 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 bevacizumab-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 bevacizumab-lomustine et 61,1 % du groupe lomustine en monothérapie) étaient des hommes.

Aucune différence n'a été notée quant à la SG (RRI = 0,91, $p = 0,4578$); par conséquent, les résultats relatifs à tous les paramètres d'évaluation secondaires ne peuvent être interprétés que de manière descriptive. La SSP s'est avérée plus longue parmi les patients ayant reçu l'association bevacizumab-lomustine plutôt que la lomustine en monothérapie; d'après les résultats évalués sans facteur d'insu par le chercheur, la SSP médiane était de 4,2 mois contre 1,5 mois (RRI = 0,52 [IC à 95 % : 0,41 à 0,64]). Les résultats sont présentés à la [figure 7](#). Parmi les 399 patients atteints d'une maladie mesurable, le

TRO était de 26 % chez ceux ayant reçu l'association bevacizumab-lomustine et de 6 % chez ceux ayant reçu la lomustine en monothérapie. Un comité d'évaluation central, soumis à un facteur d'insu, a mené une analyse rétrospective de la SSP chez les sujets pour qui on disposait de renseignements sur le diagnostic (91,2 % et 95,3 % de sujets ayant reçu respectivement l'association bevacizumab-lomustine et la lomustine en monothérapie); la SSP médiane était respectivement de 2,8 mois et de 1,5 mois (RRI = 0,53 [IC à 95 % : 0,42 à 0,66]).

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



Parmi les patients qui prenaient des corticostéroïdes au début de l'étude (50,5 % dans le groupe bevacizumab-lomustine et 49,7 % dans le groupe lomustine), une proportion plus importante des patients du groupe bevacizumab-lomustine que du groupe lomustine (23,1 % c. 12,2 %) ont cessé de prendre le corticostéroïde.

Études chez les enfants

Étude BO20924 (Bernie)

Dans le cadre d'une étude de phase II à répartition aléatoire (BO20924), 154 patients âgés d'au moins 6 mois et de moins de 18 ans qui avaient reçu récemment un diagnostic de rhabdomyosarcome métastatique ou de sarcome des tissus mous autre qu'un rhabdomyosarcome ont reçu le traitement de référence (traitement d'induction IVADo [ifosfamide-vincristine-actinomycine-doxorubicine] ou IVA +/- traitement local, suivi d'un traitement d'entretien par la vinorelbine et le cyclophosphamide) avec ou sans bevacizumab (2,5 mg/kg/semaine) pour un traitement d'une durée totale d'environ 18 mois.

Au moment de l'analyse principale finale, il n'y avait pas de différence statistiquement significative entre les deux groupes de traitement quant au paramètre d'évaluation principal, soit la survie sans événement (SSÉ) évaluée par un comité central indépendant, et le rapport des risques était de 0,93 (IC à 95 % : 0,61 à 1,41).

Étude BO25041 (Herby)

Dans le cadre d'une étude de phase II à répartition aléatoire (BO25041), 121 patients âgés d'au moins 3 ans et de moins de 18 ans qui avaient un diagnostic récent de gliome de haut grade cérébelleux ou pédonculaire, sus-tentorial ou sous-tentorial, ont reçu une radiothérapie (RT) postopératoire et un traitement d'appoint par le témozolomide (T), avec ou sans bevacizumab (10 mg/kg toutes les 2 semaines par voie i.v.).

L'étude n'a pas atteint son objectif d'évaluation principal qui était de démontrer une amélioration significative de la SSÉ (évaluée par un comité central d'examen des analyses radiologiques) lorsque le bevacizumab était ajouté au traitement dans le groupe RT-T, par rapport à l'administration de l'association RT-T seule (RRI = 1,44; IC à 95 % : 0,90 à 2,30).

15. MICROBIOLOGIE

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

16. TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

Développement épiphysaire

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

Cicatrisation des plaies

On a étudié les effets du bevacizumab sur la cicatrisation des plaies circulaires chez le lapin. Chez cet animal, la ré-épithélisation de la plaie était retardée après l'administration de 5 doses de bevacizumab allant de 2 à 50 mg/kg sur une période de 2 semaines. Ces effets avaient tendance à être liés à la

dose. L'ampleur de l'effet sur la cicatrisation de la plaie était semblable à celle observée avec l'administration de corticostéroïdes. À l'arrêt du traitement par 2 mg/kg ou 10 mg/kg de bevacizumab, les plaies se sont complètement refermées. La dose de 2 mg/kg était approximativement équivalente à la dose clinique proposée. Un modèle de cicatrisation des plaies linéaires plus sensible a aussi été étudié chez le lapin. Trois doses de bevacizumab allant de 0,5 à 2 mg/kg ont réduit sensiblement la résistance à la tension des plaies (l'effet était fonction de la dose) et entraîné invariablement un retard de la cicatrisation de la plaie. La dose la plus basse (0,5 mg/kg) était 5 fois inférieure à la dose clinique proposée.

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

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

Fonction rénale

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

Des études de toxicité approfondies chez le lapin, portant sur des modèles de dysfonctionnement rénal, ont montré que le bevacizumab 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 bevacizumab à raison de 10 mg/kg 2 fois par semaine ou de 50 mg/kg 1 fois par semaine pendant 26 semaines a été associée à une baisse statistiquement significative du taux d'albumine et du rapport albumine-globuline ainsi qu'à une augmentation du taux de globulines. Ces effets étaient réversibles à l'arrêt de l'exposition. Les paramètres étant restés dans la plage de valeurs normales de référence pour ces critères d'évaluation, les variations n'ont pas été considérées comme cliniquement importantes.

Hypertension

Administré à des doses allant jusqu'à 50 mg/kg 2 fois par semaine à des singes cynomolgus, le bevacizumab n'a pas exercé d'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, le temps de prothrombine et le temps de céphaline activée. Un modèle d'hémostase chez le lapin, utilisé pour évaluer l'effet du bevacizumab sur la formation de thrombus, n'a montré aucune altération du temps de formation d'un caillot sanguin ni des autres paramètres hématologiques, comparativement au traitement par l'excipient du bevacizumab.

Mutagénicité/cancérogénicité

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

Toxicité pour la reproduction

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

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

16.1 Pharmacologie et toxicologie comparatives et non cliniques

16.1.1 Pharmacodynamique comparative non clinique

Comme Bambevi est un produit biologique ultérieur et que les propriétés pharmacodynamiques et pharmacocinétiques du bevacizumab pour injection ont déjà été décrites pour le médicament biologique de référence, cette section résume les études comparatives approfondies réalisées pour comparer la pharmacologie non clinique de Bambevi à celle d'AVASTIN (UE).

Études *in vitro*

Dans le cadre de l'évaluation de la biosimilarité, les propriétés physicochimiques et fonctionnelles de Bambevi et d'AVASTIN approuvé par l'UE ont été caractérisées. En ce qui concerne la caractérisation fonctionnelle, l'activité biologique et la fonctionnalité liée au fragment Fc et au fragment Fab ont été caractérisées par une série d'épreuves fonctionnelles et d'épreuves de liaison *in vitro* ([tableau 28](#)). La fonctionnalité liée au fragment Fab est directement associée au mode d'action du bevacizumab, notamment la neutralisation de la liaison avec l'antigène cible du VEGF. La fonctionnalité liée au fragment Fc n'est pas associée au mode d'action, mais a été comparée pour démontrer une similarité entre Bambevi et AVASTIN approuvé par l'UE.

L'évaluation approfondie de la similarité de Bambevi et d'AVASTIN approuvé par l'UE révèle que l'activité biologique de leur fonctionnalité liée au fragment Fab et au fragment Fc est similaire.

Le [tableau 28](#) ci-dessous présente un aperçu de ces études :

Tableau 28. Liste des épreuves biologiques réalisées pour comparer Bambevi à Avastin^{MD} approuvé par l'UE

Fonctionnalité liée au fragment Fab (s'applique au mode d'action)		
Fonction	Méthode	Résultats comparatifs
Liaison à VEGF ₁₆₅	ELISA compétitive	Activité de liaison relative similaire pour Bambevi (92,8 à

		104,5 %) et Avastin ^{MD} approuvé par l'UE (89,8 à 108,6 %).
	Résonance plasmonique de surface	Affinité relative similaire pour Bambevi (96,0 à 118,0 %) et Avastin ^{MD} approuvé par l'UE (97,1 à 137,1 %). Constante d'affinité similaire K_D – pour Bambevi (313,5 à 469,8 pM) et Avastin ^{MD} approuvé par l'UE (304,6 à 460,7 pM)
Liaison à d'autres isoformes du VEGF (VEGF ₁₂₁ , VEGF ₁₈₉ , VEGF ₂₀₆)	ELISA	VEGF ₁₂₁ : Liaison relative similaire pour Bambevi (88,2 à 105,4 %) et Avastin ^{MD} approuvé par l'UE (81,9 à 119,7 %) VEGF ₁₈₉ : Liaison relative similaire pour Bambevi (85,1 à 106,5 %) et Avastin ^{MD} approuvé par l'UE (83,7 à 106,0 %) VEGF ₂₀₆ : Liaison relative similaire pour Bambevi (90,2 à 103,3 %) et Avastin ^{MD} approuvé par l'UE (86,3 à 116,5 %)
Absence de liaison à d'autres isoformes du VEGF (B, C, D) et du PIGF	Interférométrie bio-couche	Absence de liaison confirmée à la fois pour Bambevi et Avastin ^{MD} approuvé par l'UE
Puissance	Dosage biologique anti-prolifération utilisant des HUVEC	Puissance relative similaire pour Bambevi (91,4 à 121,9 %) et Avastin ^{MD} approuvé par l'UE (87,4 à 128,7 %).
	Dosage biologique relatif au marqueur de l'anti-VEGF	Puissance relative similaire pour Bambevi (81 à 118 %) et Avastin ^{MD} approuvé par l'UE (86 à 106 %).
	Dosage biologique de dimérisation du récepteur VEGFR-2 PathHunter ^{MD}	Puissance relative similaire pour Bambevi (86,4 à 117,3 %) et Avastin ^{MD} approuvé par l'UE (81,5 à 126,3 %).
Fonctionnalité liée au fragment Fc (ne s'applique pas au mode d'action)		
Fonction	Méthode	Résultats comparatifs
Absence de fonctions effectrices – CDC et ADCC	Évaluation sur trois lignées de cellules cancéreuses humaines, DLD-1, Calu-6 et SKOV-3	Aucune activité liée à la CDC ou à l'ADCC n'a été observée, tant pour Bambevi que pour Avastin ^{MD} approuvé par l'UE
Liaison à C1q	ELISA	Liaison relative similaire pour Bambevi et Avastin approuvé par l'UE
Liaison aux récepteurs Fcγ	Résonance plasmonique de surface	Affinité relative et constante d'affinité similaires pour Bambevi et Avastin ^{MD} approuvé par l'UE pour les différents récepteurs FcγRI, FcγRIIa, FcγRIIb et FcγRIIIa V et F.
Liaison au récepteur MMR	Interférométrie bio-couche	Affinité relative et constante d'affinité similaires pour Bambevi et Avastin ^{MD} approuvé par l'UE
Liaison au FcRn	ELISA	Activité de liaison relative similaire pour Bambevi et Avastin ^{MD} approuvé par l'UE
	Résonance plasmonique de surface	Affinité relative et constante d'affinité similaires pour Bambevi et Avastin ^{MD} approuvé par l'UE

VEGF : facteur de croissance de l'endothélium vasculaire; ELISA : méthode immuno-enzymatique; HUVEC : cellules endothéliales de veine ombilicale humaine; ADCC : cytotoxicité à médiation cellulaire dépendante des anticorps; CDC :

cytotoxicité dépendante du complément; Fc : fragment cristallisable; FcRn : récepteur Fc néonatal; Fcγ : récepteur gamma du fragment cristallisable; PIGF : facteur de croissance placentaire; MMR : *macrophage mannose receptor*.

16.1.2 Toxicologie comparative

Dans le cadre d'un programme de toxicologie réglementaire, une étude comparative de 28 jours sur la toxicité de doses multiples a été réalisée chez des singes cynomolgus, selon les bonnes pratiques de laboratoire. Les réponses obtenues après l'administration de Bambevi et du bevacizumab approuvé par l'UE (50 mg/kg, deux fois par semaine par perfusion i.v. à trois mâles et trois femelles par groupe de traitement) étaient semblables et tous les animaux ont survécu jusqu'à leur euthanasie prévue. Aucun signe clinique ni effet liés à Bambevi ou au bevacizumab approuvé par l'UE n'ont été observés quant aux paramètres relatifs au poids corporel, aux examens ophtalmiques, aux électrocardiogrammes (ECG), aux analyses hématologiques, à la coagulation, ou aux analyses d'urine et de chimie clinique. La mesure des paramètres toxicocinétiques, tels que la concentration sérique maximale (C_{max}), le temps jusqu'à la concentration sérique maximale (T_{max}) et l'aire sous la courbe de la concentration en fonction du temps de 0 à 72 heures (ASC_{72}), n'a révélé aucune différence significative sur le plan de l'exposition systémique ni du degré d'accumulation pour Bambevi et le bevacizumab approuvé par l'UE, quoique l'exposition était constamment plus élevée chez les femelles que chez les mâles. Les effets toxicologiques détectés dans le cadre de cette étude ne différaient pas entre les groupes ayant reçu le médicament. Ceux-ci incluaient un épaissement physaire minime et une diminution de la taille, du nombre et de la complexité des glandes utérines, qui représentent tous des effets à médiation pharmacologique anticipés qui correspondent aux données publiées pour le bevacizumab.

17. MONOGRAPHIE AYANT SERVI DE RÉFÉRENCE

Monographie d'AVASTIN® (fioles de 100 mg et de 400 mg – solution à 25 mg/mL pour perfusion), numéro de contrôle 259188, Hoffman-La Roche Limitée, datée du 29 avril 2022.

RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS

VEUILLEZ LIRE CE DOCUMENT POUR UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT

Pr **BAMBEVI**^{MD}

Prononcé *bam-bè-vi*

bevacizumab pour injection

Lisez attentivement ce qui suit avant de commencer à prendre **BAMBEVI** et lors de chaque renouvellement de prescription. Ce feuillet est un résumé et ne contient pas tout ce qui a trait à ce médicament. Discutez de votre état de santé et de votre traitement avec votre professionnel de la santé et demandez-lui s'il possède de nouveaux renseignements au sujet de **BAMBEVI**.

BAMBEVI est un médicament biologique similaire (ou produit biosimilaire) au médicament biologique de référence AVASTIN®. Un produit biosimilaire est autorisé en fonction de sa similarité à un médicament biologique de référence dont la vente est déjà autorisée.

Mises en garde et précautions importantes

Troubles oculaires

BAMBEVI n'a pas été mis au point et n'a pas été autorisé pour l'injection dans l'œil. Des effets secondaires touchant l'œil et l'organisme entier ont été observés chez certains patients qui ont reçu le bevacizumab en injection dans un œil ou les deux yeux.

Perforation gastro-intestinale

Le traitement par BAMBEVI peut provoquer une perforation gastro-intestinale (trou dans l'estomac ou l'intestin) qui peut être mortelle. Si cela se produit, il faut arrêter le traitement par BAMBEVI. La perforation gastro-intestinale peut se produire en tout temps pendant le traitement. Les symptômes comprennent la douleur abdominale, la constipation et les vomissements.

Complications de la cicatrisation des plaies

Le traitement par BAMBEVI peut provoquer une déhiscence de plaie (ouverture et problème de cicatrisation de la plaie) qui peut être mortelle. Si cela se produit, il faut arrêter le traitement par BAMBEVI. Après une opération chirurgicale, il faut interrompre le traitement durant 1 mois ou jusqu'à ce que la plaie soit entièrement guérie. Il faut interrompre le traitement par BAMBEVI au moins 28 jours avant toute opération chirurgicale non urgente.

Hémorragie

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

Pourquoi utilise-t-on BAMBEVI?

- Cancer colorectal métastatique : BAMBEVI est utilisé en association avec un type particulier de chimiothérapie (chimiothérapie à base de 5-fluorouracile [5-FU] administrée par voie intraveineuse) pour le traitement des personnes qui ont 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 : BAMBEVI est utilisé en association avec un type particulier de chimiothérapie (carboplatine et paclitaxel) pour le traitement des personnes qui ont reçu un diagnostic de cancer du poumon non à petites cellules métastatique. Le cancer du poumon non à petites cellules métastatique est un cancer du poumon qui s'est propagé à d'autres organes.
- Cancer de l'ovaire récidivant sensible aux sels de platine : BAMBEVI est utilisé en association avec un type particulier de chimiothérapie (carboplatine et gemcitabine) pour le traitement des personnes ayant reçu un diagnostic de cancer épithélial de l'ovaire, de cancer des trompes de Fallope ou de cancer péritonéal primaire sensible aux sels de platine qui a récidivé au moins 6 mois après la dernière fois où la personne a répondu à un schéma de chimiothérapie contenant un sel de platine. Le cancer épithélial de l'ovaire est un cancer qui se forme sur la surface de l'ovaire. Le cancer des trompes de Fallope est un cancer qui se forme dans les trompes de Fallope, les petits conduits qui relient les ovaires et l'utérus. Le cancer péritonéal primaire est un cancer des tissus qui tapissent la paroi abdominale et couvrent les organes de l'abdomen.
- Cancer de l'ovaire récidivant résistant aux sels de platine : BAMBEVI est utilisé en association avec un type particulier de chimiothérapie (paclitaxel, topotécan ou doxorubicine liposomale pégylée) pour le traitement de personnes qui ont reçu un diagnostic de cancer épithélial de l'ovaire, de cancer des trompes de Fallope ou de cancer primitif du péritoine, récidivants et résistants aux sels de platine, et qui n'ont 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 : BAMBEVI 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 BAMBEVI agit-il?

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

Pour pouvoir se développer et se propager, les tumeurs ont besoin d'une source continue d'oxygène et d'autres nutriments. Afin de les obtenir, les tumeurs créent leur propre réseau de vaisseaux sanguins. Ce processus s'appelle l'angiogenèse. BAMBEVI agit en bloquant l'angiogenèse. En empêchant le développement de nouveaux vaisseaux sanguins, BAMBEVI aide à priver la tumeur d'oxygène et d'autres nutriments, ce qui entrave la croissance de la tumeur.

Quels sont les ingrédients de BAMBEVI?

L'ingrédient médicamenteux est le bevacizumab.

Ingrédients non médicamenteux (en ordre alphabétique) : le α,α -tréhalose dihydraté, l'eau pour préparations injectables, le phosphate de sodium et le polysorbate 20.

BAMBEVI est offert sous les formes posologiques suivantes :

BAMBEVI est une solution pour injection, offerte en fioles à usage unique dans les présentations énumérées ci-dessous :

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

Ne prenez pas BAMBEVI dans les cas suivants :

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

Pour éviter des effets secondaires et afin de garantir une bonne utilisation du médicament, consultez votre professionnel de la santé avant de prendre BAMBEVI. Mentionnez à votre professionnel de la santé tous vos problèmes de santé, notamment si :

- vous faites de l'hypertension artérielle
- vous prévoyez subir une opération chirurgicale ou vous en avez subi une au cours des 28 derniers jours
- vous avez déjà eu une crise cardiaque ou un accident vasculaire cérébral (AVC)
- vous êtes enceinte ou prévoyez le devenir
- vous allaitez
- vous avez des allergies à ce médicament ou à l'un de ses ingrédients
- vous avez une maladie ou un trouble des reins, peu importe la nature
- vous avez une insuffisance cardiaque ou un muscle cardiaque affaibli
- vous avez déjà craché du sang ou eu un saignement vaginal anormal
- vous êtes diabétique.

Autres mises en garde :

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

BAMBEVI peut perturber l'équilibre hormonal des femmes et par le fait même leur capacité à devenir enceinte, en raison d'une insuffisance ovarienne. Il est conseillé aux femmes capables d'avoir des enfants de discuter avec leur médecin avant d'entreprendre un traitement par BAMBEVI.

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

Informez votre professionnel de la santé de tous les produits de santé que vous prenez, y compris les médicaments, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels ou les médicaments alternatifs.

Les produits qui suivent pourraient être associés à des interactions médicamenteuses avec BAMBEVI :

- Les médicaments qui peuvent interagir avec BAMBEVI comprennent l'irinotécan et le malate de sunitinib. Votre médecin pourrait ajuster la dose d'irinotécan si vous présentez des effets secondaires qui ont un lien établi avec l'irinotécan. Comme l'innocuité et l'efficacité d'un traitement qui associe BAMBEVI et le malate de sunitinib n'ont pas été établies, une telle association n'est pas recommandée.
- Si vous suivez un traitement à base de sels de platine ou de taxanes contre le cancer du poumon, dites-le à votre médecin. Ces traitements peuvent augmenter le risque d'effets secondaires graves s'ils sont pris en association avec BAMBEVI.
- L'interaction de BAMBEVI avec les anticorps monoclonaux anti-EGFR n'a pas été étudiée, et l'association de ces médicaments n'est donc pas recommandée.

Comment prendre BAMBEVI :

BAMBEVI est administré par voie intraveineuse (par une aiguille insérée dans une veine du bras ou de la main, ou dans un cathéter central).

Dose habituelle :

Cancer colorectal métastatique

- La dose habituelle de BAMBEVI est fonction de votre poids, mesuré en kilogrammes (5 mg/kg), et est administrée 1 fois tous les 14 jours pendant toute la durée de traitement recommandée par votre médecin.

Cancer du poumon métastatique

- La dose habituelle de BAMBEVI est fonction de votre poids, mesuré en kilogrammes (15 mg/kg), et du type de chimiothérapie administré en association avec BAMBEVI. BAMBEVI est administré 1 fois toutes les 3 semaines pendant toute la durée de traitement recommandée par votre médecin.

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

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

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

- La dose habituelle de BAMBEVI est fonction de votre poids, mesuré en kilogrammes (10 mg/kg ou 15 mg/kg). BAMBEVI est administré 1 fois toutes les 2 semaines ou toutes les 3 semaines pendant toute la durée de traitement recommandée par votre médecin. Votre médecin établira la dose et la fréquence d'administration de BAMBEVI qui vous conviennent en tenant compte, s'il y a lieu, du type de chimiothérapie que vous recevez en

parallèle.

Glioblastome récidivant

- La dose habituelle de BAMBEVI est fonction de votre poids, mesuré en kilogrammes (10 mg/kg). BAMBEVI est administré 1 fois toutes les 2 semaines, en association avec la lomustine administrée toutes les 6 semaines, pendant aussi longtemps que le recommande votre médecin. La dose de lomustine lors du premier traitement est de 90 mg par mètre carré de surface corporelle (mg/m²), jusqu'à une dose maximale de 160 mg. La dose peut être portée à 110 mg/m², jusqu'à une dose maximale de 200 mg, à partir du deuxième traitement. L'augmentation de la dose de lomustine après le premier traitement sera déterminée par votre médecin, selon les résultats de vos analyses de sang.

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

Surdose :

Si vous pensez que vous ou une personne dont vous vous occupez avez pris trop de BAMBEVI, contactez immédiatement un 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 oubliée :

Si une dose de BAMBEVI a été omise, votre médecin décidera à quel moment vous devrez recevoir la dose suivante.

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

Les effets secondaires possibles de BAMBEVI ne sont pas tous mentionnés ci-dessous. Si vous ressentez des effets secondaires non énumérés ici, communiquez avec votre professionnel de la santé.

Effets secondaires 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)
- Lésions dans la bouche
- Essoufflement
- Écoulement nasal
- Sécheresse et desquamation de la peau ou changements dans la coloration de la peau
- Modification du goût
- Problèmes aux yeux (p. ex., larmolement excessif, vision trouble, sensation inconfortable ou douleur dans les yeux lors de l'exposition à la lumière)
- Diminution du nombre de certains types de globules blancs qui aident à combattre l'infection
- Diminution du nombre de globules rouges (anémie)
- Difficulté à dormir
- Fièvre, frissons ou transpiration excessive
- Mal de tête
- Anomalie des résultats des analyses d'urine (protéines dans l'urine)
- Picotements ou engourdissement dans les orteils et les doigts
- Bronchite (inflammation des voies respiratoires principales qui apportent l'air aux poumons)
- Ecchymoses (des « bleus »)
- Changements de l'humeur
- Infections (de la bouche, de la gorge, des sinus ou des poumons, ou infection urinaire)
- Excès de sucre dans le sang (hyperglycémie)
- Perte de poids
- Dilatation (élargissement) des vaisseaux sanguins
- Faibles taux de sodium et de magnésium dans le sang
- Toux
- Fatigue

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

- Douleur (y compris douleur musculaire, thoracique ou cardiaque [angine de poitrine], douleur au dos, au bassin et à la région anale)
- AVC / crise cardiaque
- Caillot de sang
- Perforation du tube digestif (trou dans l'estomac ou l'intestin)
- Changement de la voix (p. ex., enrouement)
- Enflure 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 (canal anormal entre des parties internes du corps qui ne sont normalement pas reliées), par exemple entre l'estomac et l'intestin (fistule gastro-intestinale) chez des patients atteints de cancer colorectal métastatique ou 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 secondaires peu fréquents (observés chez moins de 1 patient sur 100, mais plus de 1 patient sur 1 000) :

- Perforations et fistules autres que 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 maux de tête, de la confusion, des convulsions et une perte de la vue

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

- Fistule œsophagotrachéale (canal anormal entre des parties internes du corps qui ne sont normalement pas reliées, en l'occurrence entre l'œsophage [tube reliant la bouche à l'estomac] et la trachée [tube où passe l'air])
- Infection bactérienne grave de la peau et des tissus mous (fasciite nécrosante)
- Saignement (dans le cerveau)

Fréquence inconnue :

- Ulcère dans l'estomac ou l'intestin
- Lésion à la mâchoire en raison d'une circulation sanguine insuffisante dans ces os
- Perforation de la vésicule biliaire (trou dans l'organe de l'appareil digestif où est entreposée la bile)

Si votre tension artérielle augmente au cours de votre traitement par BAMBEVI, 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 BAMBEVI. 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 ou plus) courent un risque plus grand d'avoir les effets secondaires suivants : caillot de sang (pouvant mener à un AVC ou à une crise cardiaque), baisse du nombre de certains globules blancs et de plaquettes, présence de protéines dans l'urine, diarrhée et fatigue.

En dehors de l'usage autorisé de BAMBEVI pour le traitement du cancer, les effets secondaires ci-dessous peuvent survenir si BAMBEVI est injecté directement dans l'œil (emploi 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 les

yeux ou douleur à l'œil pouvant entraîner une cécité permanente

- Apparition d'éclairs de lumière et de corps flottants dans les yeux progressant 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 l'hospitalisation, p. ex., crise cardiaque, AVC ou hypertension.

Effets secondaires graves et mesure à prendre			
Symptôme ou effet	Communiquez avec votre professionnel de la santé		Cessez de recevoir le médicament et obtenez des soins médicaux immédiatement
	Cas sévères seulement	Tous les cas	
TRÈS FRÉQUENT (chez plus de 1 patient sur 10)			
Hypertension (haute pression) <ul style="list-style-type: none"> • Vous pourriez n'avoir aucun symptôme, mais les symptômes possibles associés à l'hypertension sont les suivants : maux de tête, vision trouble, fatigue et battements de cœur irréguliers, rapides et forts 		√	
Saignements de nez durant plus de 10-15 minutes et ne pouvant être arrêtés			√
Diarrhée		√	
Vomissements		√	
Constipation		√	
Saignements du rectum ou de l'estomac <ul style="list-style-type: none"> • Symptômes possibles : présence de sang frais dans les selles ou selles foncées 		√	
Réduction du nombre de globules blancs dans le sang <ul style="list-style-type: none"> • Symptômes possibles : fièvre, mal de gorge, infection 		√	

Effets secondaires graves et mesure à prendre			
Symptôme ou effet	Communiquez avec votre professionnel de la santé		Cessez de recevoir le médicament et obtenez des soins médicaux immédiatement
	Cas sévères seulement	Tous les cas	
Réduction du nombre de globules rouges dans le sang, qui transportent l'oxygène <ul style="list-style-type: none"> Symptômes possibles : sensation de faiblesse ou de fatigue en général ou pendant une activité physique, manque de concentration 		√	
Douleur (à la poitrine, au dos, à l'abdomen, aux muscles, aux articulations)		√	
Hypotension (basse pression) <ul style="list-style-type: none"> Vous pourriez n'avoir aucun symptôme, mais les symptômes possibles associés à l'hypotension sont les suivants : sensation de tête légère, étourdissements, évanouissements 		√	
Dilatation (élargissement) des vaisseaux sanguins <ul style="list-style-type: none"> Symptômes possibles : hypotension, étourdissements, bouffées de chaleur 		√	
Bronchite (inflammation des voies principales apportant l'air aux poumons)		√	
Hyperglycémie (excès de sucre dans le sang) <ul style="list-style-type: none"> Symptômes possibles : faim ou soif fréquentes, mictions (le fait d'uriner) fréquentes 		√	
Infections (de la bouche, de la gorge, des sinus, des poumons ou des voies urinaires)		√	

Effets secondaires graves et mesure à prendre			
Symptôme ou effet	Communiquez avec votre professionnel de la santé		Cessez de recevoir le médicament et obtenez des soins médicaux immédiatement
	Cas sévères seulement	Tous les cas	
Affaiblissement du muscle cardiaque ou réduction de la capacité du cœur à pomper le sang <ul style="list-style-type: none"> Symptômes possibles : essoufflement, fatigue, toux ou respiration sifflante persistantes, augmentation de la fréquence cardiaque, enflure des pieds ou des chevilles 		√	
Faibles taux de sodium et de magnésium dans le sang		√	
Toux		√	
FRÉQUENT (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"> Symptômes possibles : apparition soudaine de douleur abdominale, sensibilité à l'abdomen avec vomissements, forte fièvre 			√
Réactions allergiques <ul style="list-style-type: none"> Symptômes possibles : difficulté à respirer, douleur à la poitrine, rougeur de la peau, éruption cutanée, frissons, nausées, vomissements 		√	
Caillots sanguins <ul style="list-style-type: none"> Dans les veines profondes des jambes; les symptômes comprennent : douleur, gonflement, chaleur au toucher et sensibilité de la jambe Dans les poumons; les symptômes comprennent : essoufflement, douleur à la poitrine et sensation de tête légère 		√	

Effets secondaires graves et mesure à prendre			
Symptôme ou effet	Communiquez avec votre professionnel de la santé		Cessez de recevoir le médicament et obtenez des soins médicaux immédiatement
	Cas sévères seulement	Tous les cas	
AVC ou crise cardiaque <ul style="list-style-type: none"> • Les symptômes d'AVC comprennent : perte soudaine de la parole ou engourdissement d'une partie ou de la totalité du corps, perte de la vision ou vision trouble, étourdissements inexpliqués ou chutes soudaines • Les symptômes de crise cardiaque comprennent : douleur dans la poitrine irradiant dans le bras gauche, la mâchoire ou le dos, essoufflement 			√
Douleur <ul style="list-style-type: none"> • au pelvis ou dans la région anale 		√	
Fistule <ul style="list-style-type: none"> • Formation anormale d'un conduit entre des organes internes et la peau ou d'autres tissus qui ne sont normalement pas reliés, y compris entre le vagin et les intestins chez des patientes atteintes d'un cancer du col de l'utérus (emploi non autorisé) 			√
Syndrome néphrotique (type de maladie du rein) <ul style="list-style-type: none"> • Symptômes possibles : enflure du visage, des bras, des jambes ou du ventre, urine d'apparence mousseuse et faible appétit 		√	
PEU FRÉQUENT (chez moins de 1 patient sur 100, mais chez plus de 1 patient sur 1 000)			

Effets secondaires graves et mesure à prendre			
Symptôme ou effet	Communiquez avec votre professionnel de la santé		Cessez de recevoir le médicament et obtenez des soins médicaux immédiatement
	Cas sévères seulement	Tous les cas	
Perforations et fistules non gastro-intestinales <ul style="list-style-type: none"> • Selon les organes touchés, les symptômes pourraient, entre autres, comprendre : fuite d'urine, odeurs anormales et mauvaises odeurs dans la région génitale, douleur abdominale, vomissements, fièvre, essoufflement s'aggravant/augmentant graduellement (dyspnée), toux, douleur thoracique, coloration jaunâtre de la peau 		√	√
Syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible (SEPR) <ul style="list-style-type: none"> • Symptômes possibles : maux de tête, confusion, crises convulsives et perte de la vue 			√

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

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer les effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation d'un produit à Santé Canada en :

- visitant le site Web des [déclarations des effets indésirables \(https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada.html\)](https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada.html) pour vous informer sur la façon de faire une déclaration en ligne, par courrier ou par télécopieur;
- téléphonant sans frais au 1-866-234-2345.

REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

Entreposage

Conserver au réfrigérateur, à une température entre 2 °C et 8 °C. Ne pas congeler. Ne pas agiter. Garder la fiole dans son emballage en carton afin de la protéger de la lumière.

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

Pour en savoir davantage au sujet de BAMBEVI, vous pouvez :

- Communiquer avec votre professionnel de la santé.
- Lire la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements pour les patients sur les médicaments. Ce document est publié sur le site Web de Santé Canada (<https://health-products.canada.ca/dpd-bdpp/switchlocale.do?lang=fr&url=t.search.recherche>). Vous pouvez obtenir les renseignements pour les patients sur les médicaments en consultant le site Web du fabricant (<http://www.apotex.ca/produits>), ou en téléphonant au 1-800-667-4708.

Ce feuillet a été rédigé par Apotex Inc., Toronto, Ontario, M9L 1T9.

Dernière révision : 06 octobre 2022

BAMBEVI^{MD} est une marque déposée d'Apotex Inc.