

MONOGRAPHIE
INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS POUR LE PATIENT SUR LE MÉDICAMENT

 **AYBINTIO**[®]

Bevacizumab pour injection
Fioles de 100 mg et de 400 mg (solution à 25 mg/mL pour injection)
Antinéoplasique

AYBINTIO est indiqué aux fins suivantes :

- Cancer colorectal métastatique (CCRm)
- Cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC) localement avancé, métastatique ou récidivant
- Cancer épithélial de l’ovaire, cancer des trompes de Fallope et cancer primaire du péritoine, récidivants et sensibles aux sels de platine
- Cancer épithélial de l’ovaire, cancer des trompes de Fallope et cancer péritonéal primaire récidivants et résistants aux sels de platine
- Gliome malin (grade IV de l’OMS) – Glioblastome

a bénéficié d’une autorisation de commercialisation sans conditions.

Fabriqué par :
Samsung Bioepis Co., Ltd.
76, Songdogyoyuk-ro,
Yeonsu-gu, Incheon
République de Corée
21987

Date d’approbation initiale :
30 novembre 2021

Date de révision :
30 janvier 2023

Distribué par :
Organon Canada Inc.
16766, route Transcanadienne
Kirkland (QC) H9H 4M7

Numéro de contrôle de la présentation : 267861

RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE

S. O.

TABLE DES MATIÈRES

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

RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE	2
TABLE DES MATIÈRES	2
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 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »	6
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	7
4.1 Considérations posologiques	7
4.2 Dose recommandée et ajustement posologique	7
4.4 Administration	8
4.5 Dose oubliée.....	9
5 SURDOSAGE	9
6 FORMES POSOLOGIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	9
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	10
7.1 Populations particulières.....	18
7.1.1 Femmes enceintes	18
7.1.2 Allaitement	19
7.1.3 Enfants.....	19
7.1.4 Personnes âgées	19
8 RÉACTIONS INDÉSIRABLES	20
8.1 Aperçu des effets indésirables	20
8.2 Effets indésirables identifiés lors des essais cliniques.....	20
8.3 Effets indésirables peu courants identifiés lors des essais cliniques	55
8.4 Résultats anormaux aux analyses de laboratoire : données hématologiques, biologiques et autres données quantitatives	58
8.5 Réactions indésirables observées après la commercialisation du médicament....	58
9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	59
9.2 Aperçu	59
9.4 Interactions médicament-médicament	59
9.5 Interactions médicament-aliment	60
9.6 Interactions médicament-plante médicinale	60
9.7 Interactions médicament-épreuves de laboratoire.....	60
10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE	61
10.1 Mode d'action.....	61

10.2	Pharmacodynamie	61
10.3	Pharmacocinétique.....	61
11	ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT.....	62
	PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES	63
13	RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES.....	63
14	ESSAIS CLINIQUES.....	64
14.1	Conception de l'essai et aspects démographiques de l'étude.....	64
14.2	Résultats de l'étude.....	66
14.3	Études de biodisponibilité comparatives.....	66
14.3.1	Pharmacocinétique	66
14.3.2	Efficacité et innocuité.....	67
14.3.2.1	Efficacité.....	67
14.3.2.2	Innocuité.....	67
14.4	Immunogénicité.....	68
14.5	Essais cliniques – Médicament biologique de référence.....	68
15	MICROBIOLOGIE.....	85
16	TOXICOLOGIE NON CLINIQUE.....	85
16.1	Pharmacologie et toxicologie non cliniques comparatives	86
16.1.1	Pharmacodynamique comparative non clinique.....	86
16.1.2	Toxicologie comparative	88
17	MONOGRAPHIES DE PRODUIT DE SOUTIEN	89
	RENSEIGNEMENTS POUR LE PATIENT SUR LE MÉDICAMENT	90

AYBINTIO® (bevacizumab) est un médicament biologique biosimilaire (produit biosimilaire) à AVASTIN®.

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

Les indications ont été accordées en raison des similitudes entre AYBINTIO et le médicament biologique de référence AVASTIN.

AYBINTIO (bevacizumab) est indiqué pour :

- **Cancer colorectal métastatique (CCRm)**

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

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

Veuillez consulter la section Interactions médicament-médicament pour obtenir plus de renseignements sur l'emploi d'AYBINTIO 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 **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION** pour des recommandations sur les ajustements posologiques.

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

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

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

AYBINTIO, 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, sensible aux sels de platine. Ces patientes ne doivent pas avoir reçu de traitement préalable ciblant le VEGF, y compris AYBINTIO.

L'efficacité du bevacizumab dans le cancer épithélial de l'ovaire, le cancer des trompes de Fallope ou le cancer péritonéal primaire, en première récurrence et sensible 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 le bevacizumab.

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

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

L’efficacité du bevacizumab dans le cancer épithélial de l’ovaire, le cancer des trompes de Fallope ou le cancer péritonéal primaire, récidivants et résistants aux sels de platine, est basée sur une étude menée chez des patientes dont la maladie avait progressé dans les 6 mois suivant le plus récent schéma de chimiothérapie avec des sels de platine comportant au moins 4 cycles complets de traitement par sels de platine. On a noté une amélioration significative sur le plan statistique de la survie sans progression. Aucun avantage quant à la survie globale n’a été démontré avec le bevacizumab.

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

AYBINTIO, 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 **ESSAIS CLINIQUES – MÉDICAMENT BIOLOGIQUE DE RÉFÉRENCE** pour de l’information à ce sujet).

1.1 Enfants

L’innocuité et l’efficacité d’AYBINTIO chez les patients de moins de 18 ans n’ont pas été établies. Santé Canada ne disposant d’aucune donnée pour cette population, elle n’a pas approuvé d’indication pour l’utilisation de ce médicament chez les enfants (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières, Enfants**).

1.2 Personnes âgées

Selon des données provenant d’études cliniques et de l’expérience, l’utilisation de bevacizumab chez les personnes âgées est associée à des différences au chapitre de l’innocuité ou de l’efficacité. Voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières, Personnes âgées**.

2 CONTRE-INDICATIONS

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

- tout ingrédient du médicament (pour une liste complète des ingrédients, voir **FORMES POSOLOGIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT**);
- tout produit à base de cellules ovariennes de hamster chinois ou à tout autre anticorps recombinant humain ou humanisé.

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

3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »

Mises en garde et précautions importantes

Troubles oculaires

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

Perforations gastro-intestinales

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

Complications de la cicatrisation des plaies

L'administration d'AYBINTIO peut provoquer une déhiscence de plaie, quelquefois fatale. Le traitement par AYBINTIO doit être arrêté de façon permanente chez les patients présentant une déhiscence de plaie nécessitant une intervention médicale. Il faut interrompre le traitement par AYBINTIO au moins 28 jours avant toute chirurgie non urgente. Après une chirurgie majeure, il faut attendre un minimum de 28 jours ou la guérison complète de la plaie avant d'instaurer un traitement par AYBINTIO (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Considérations périopératoires, Cicatrisation de plaies**).

Hémorragie

Des hémorragies graves ou mortelles – y compris hémoptysie, hémorragie gastro-intestinale, hémorragie du système nerveux central (SNC), épistaxis et hémorragie vaginale – ont été cinq fois plus fréquentes chez les patients recevant le bevacizumab. Il ne faut donc pas administrer AYBINTIO en présence d'hémorragie grave ou d'hémoptysie récente (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**, et **RÉACTIONS INDÉSIRABLES**).

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.1 Considérations posologiques

Il est recommandé de poursuivre le traitement par AYBINTIO (bevacizumab) jusqu'à la progression de la maladie sous-jacente.

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

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

Interrompre temporairement le traitement par AYBINTIO :

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

4.2 Dose recommandée et ajustement posologique

Santé Canada n'a pas approuvé d'indication pour l'utilisation de ce médicament chez les enfants (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières, Enfants**).

Cancer colorectal métastatique

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

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

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

Dans les essais cliniques, on a administré un maximum de 6 cycles de traitement où le bevacizumab était joint à une chimiothérapie par carboplatine + 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 primaire du péritoine, récidivants et sensibles aux sels de platine

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

AYBINTIO est administré en association avec le carboplatine et la gemcitabine sur 6 cycles et jusqu'à 10 cycles suivi d'un traitement continu avec AYBINTIO 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 résistants aux sels de platine

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

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

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

La dose recommandée d'AYBINTIO est de 10 mg/kg de poids corporel, administrée une fois toutes les 2 semaines en perfusion intraveineuse en association avec la lomustine administrée toutes les 6 semaines jusqu'à progression de la maladie. Une dose par voie orale de 90 mg/m² (dose maximale : 160 mg) de lomustine est recommandée pour le premier cycle; en l'absence de toxicité hématologique de grade > 1 pendant le premier cycle, la dose peut être augmentée à 110 mg/m² (dose maximale : 200 mg) à partir du deuxième cycle (voir aussi la section **ESSAIS CLINIQUES – MÉDICAMENT BIOLOGIQUE DE RÉFÉRENCE**).

4.4 Administration

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

La première dose d'AYBINTIO 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 D'AYBINTIO NE DOIVENT PAS ÊTRE ADMINISTRÉES NI MÉLANGÉES AVEC DES SOLUTIONS DE DEXTROSE OU DE GLUCOSE. On a observé que le bevacizumab avait un profil de dégradation dépendant de la concentration lorsqu'il était dilué avec des solutions de dextrose (5 %).

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

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

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

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

4.5 Dose oubliée

Si vous avez manqué une dose d'AYBINTIO, votre médecin décidera quand vous devrez recevoir la dose suivante.

5 SURDOSAGE

Pour la prise en charge de tout surdosage soupçonné, veuillez communiquer avec le centre antipoison de votre région.

En plus des réactions indésirables possibles décrites plus haut, la dose la plus élevée 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.

6 FORMES POSOLOGIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

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

Tableau 1 – Formes posologiques, teneurs, composition et conditionnement

Voie d'administration	Forme posologique/ teneur/composition	Ingrédients non médicinaux
Intraveineuse	Fioles de 100 mg et de 400 mg (solution à 25 mg/mL pour injection)	Acide acétique, polysorbate 20, acétate de sodium trihydraté, tréhalose dihydraté, eau pour injection

AYBINTIO est offert en fioles de verre transparent à usage unique, avec bouchon en caoutchouc 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. Ingrédients non médicinaux : acide acétique,

polysorbate 20, acétate de sodium trihydraté, tréhalose dihydraté et eau pour injection. Boîtes contenant 1 fiole.

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Veillez voir la section **ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »** au début de la **PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.**

Généralités

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

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

Emploi intravitréen non autorisé : Troubles oculaires

Des cas individuels et des regroupements de réactions indésirables oculaires graves concernant de nombreux patients ont été signalés après l'emploi intravitréen non autorisé du bevacizumab suivant le recours à des méthodes variables et non validées de mélange, d'entreposage et de manipulation du bevacizumab dans des situations où l'emploi du produit avait été autorisé pour administration intraveineuse chez des patients cancéreux. Ces réactions comprenaient les suivantes : endophtalmie infectieuse (entraînant dans certains cas une cécité permanente; une propagation extraoculaire de l'infection amenant une méningoencéphalite a été signalée dans un cas), inflammation intraoculaire¹ (dont endophtalmie stérile, uvéite et hyalite) (entraînant dans certains cas une cécité permanente), décollement de la rétine, rupture de l'épithélium pigmentaire rétinien, augmentation de la pression intraoculaire, hémorragie intraoculaire (dont hémorragie vitrénne ou hémorragie rétinienne) et hémorragie conjonctivale.

Dans une étude d'observation menée à partir d'une base de données sur des 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, on a signalé un risque accru d'inflammation intraoculaire avec le bevacizumab (RRI ajusté : 1,82; IC à 99 % : 1,20; 2,76) (Incidence : 0,46 événement pour 100 patients par année; point de comparaison : 0,26 événement pour 100 patients par année), ainsi qu'un risque accru d'intervention chirurgicale pour corriger une cataracte (RRI ajusté : 1,11; IC à 99 % : 1,01; 1,23) (Incidence : 6,33 événements pour 100 patients par année; point de comparaison : 5,64 événements pour 100 patients par année).

Emploi intravitréen non autorisé : Réactions généralisées

Dans une étude d'observation menée à partir d'une base de données sur des réclamations³ 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, on a signalé un risque accru d'AVC hémorragique 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;

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.*

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 et randomisé comparant le bevacizumab dans cet emploi non autorisé à un traitement autorisé chez des patients atteints de dégénérescence maculaire humide liée à l'âge⁵, on a signalé un risque accru de réactions indésirables généralisées graves avec le bevacizumab, la plupart ayant entraîné une hospitalisation (RRI ajusté : 1,29; IC à 95 % : 1,01; 1,66) (Incidence : 24,1 %; point de comparaison : 19,0 %). Les réactions indésirables généralisées graves les plus fréquentes et signalées directement au commanditaire incluaient infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral et hypertension.

Réactions indésirables particulières

Troubles cardiovasculaires

Hypertension

On a observé une augmentation de l'incidence d'hypertension 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 bevacizumab (voir **RÉACTIONS INDÉSIRABLES**).

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

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

Thromboembolie (voir RÉACTIONS INDÉSIRABLES)

Thromboembolie artérielle

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

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

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

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

Thromboembolie veineuse

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

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

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

Insuffisance cardiaque congestive (ICC)/cardiomyopathie

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

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

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

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

Appareil digestif (voir RÉACTIONS INDÉSIRABLES)

Perforations et fistules gastro-intestinales

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

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

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

Fistules non gastro-intestinales (voir RÉACTIONS INDÉSIRABLES)

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

L'emploi du bevacizumab a été associé à des cas graves de fistule, y compris des cas ayant entraîné le décès.

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

Des fistules non gastro-intestinales graves et parfois mortelles, par exemple des fistules œso-trachéales, bronchopleurales, biliaires, vaginales, rénales et vésicales, ont été observées à une incidence plus élevée chez les patients traités par le bevacizumab, comparativement aux groupes témoins. Des perforations non gastro-intestinales, quoique rares, ont été observées (entre $\geq 0,1$ % et < 1 %) dans des études cliniques portant sur diverses indications; ces perforations sont survenues à différents moments, allant d'une semaine à plus d'un an après le début du traitement par le bevacizumab, la plupart d'entre elles étant survenues dans les 6 premiers mois après le début du traitement par le bevacizumab. On a également signalé des

fistules lors de l'utilisation du produit après sa commercialisation. Même si l'on sait que d'autres facteurs de risque (p. ex. un diagnostic de cancer, l'évolution du cancer ou des traitements antinéoplasiques) sont associés à un risque accru de fistule, on ne peut exclure la possibilité que AYBINTIO contribue à l'augmentation de ce risque.

Fistule œso-trachéale

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

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

Appareil génito-urinaire Insuffisance ovarienne

AYBINTIO 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 AYBINTIO (voir **Populations particulières, Femmes enceintes et RÉACTIONS INDÉSIRABLES**). Les effets à long terme du traitement par AYBINTIO sur la fertilité restent à élucider.

Protéinurie

Les patients ayant des antécédents d'hypertension courent un risque accru de protéinurie lors du traitement par AYBINTIO. 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 AYBINTIO. Les patients qui présentent un résultat de 2+ ou supérieur à un examen des urines par bandelette réactive doivent subir des analyses plus poussées avec collecte des urines sur 24 heures.

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

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

Dans les essais cliniques, les cas de protéinurie étaient très fréquents, et leur incidence était plus élevée chez les patients recevant le bevacizumab en association avec une chimiothérapie, comparativement à ceux recevant une chimiothérapie seulement. Les données d'innocuité clinique tirées d'un seul essai de phase III portent à croire que le risque de protéinurie pourrait être supérieur chez les patientes atteintes de cancer de l'ovaire récidivant et sensible aux sels de platine, traitées par le bevacizumab (voir **RÉACTIONS 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 bevacizumab contre 0,9 % (2/233) des patientes traitées uniquement par chimiothérapie. L'incidence de protéinurie de grade 3 était élevée chez les patients traités par le bevacizumab. Une protéinurie de grade 4 (syndrome néphrotique) a été observée chez tout au plus 1,4 % des patients traités 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 présentant une protéinurie $\geq 0,5$ g lors de la collecte des urines sur 24 heures, car ces patients étaient exclus des études cliniques.

Troubles hématologiques

Hémorragie (voir RÉACTIONS INDÉSIRABLES)

Les patients traités par AYBINTIO ont un risque accru d'hémorragie, plus particulièrement d'hémorragie associée à la tumeur. AYBINTIO 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 AYBINTIO de façon permanente chez les patients présentant une hémorragie de grade 3 ou 4 (c'est-à-dire, une hémorragie nécessitant une intervention médicale) au cours du traitement et prendre des mesures médicales énergiques. L'évaluation courante de ce type de réaction devrait inclure une série d'héмоgrammes et d'exams physiques.

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

Hémorragie du SNC

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 d'AYBINTIO.

Le risque d'hémorragie du SNC chez les patients présentant des métastases au niveau du SNC qui sont traités par le bevacizumab n'a pas pu être complètement évalué puisque ces patients étaient exclus des essais cliniques (voir **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 non liée au SNC

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

Hémorragie pulmonaire/Hémoptysie

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

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

Des taux accrus de neutropénie grave, de neutropénie fébrile ou d'infection accompagnée ou non d'une neutropénie grave (y compris des cas de décès) ont été observés chez des patients traités par certains schémas chimiothérapeutiques myélotoxiques en association avec 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/gemcitabine) que chez les patients recevant la chimiothérapie seulement. 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 (51,5 %; 199/233) dans l'essai sur le cancer de l'ovaire sensible aux sels de platine. Une thrombopénie de grade ≥ 3 a été observée chez 40,1 % (99/247) des patientes traitées par 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 **RÉACTIONS INDÉSIRABLES**).

Fonction hépatique/biliaire/pancréatique

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

Réactions d'hypersensibilité, réactions à la perfusion

Les patients pourraient courir un risque de présenter des réactions à la perfusion ou des réactions d'hypersensibilité. Il est conseillé de surveiller étroitement les patients pendant et après l'administration du bevacizumab, comme c'est le cas avec toute perfusion d'un produit thérapeutique à base d'anticorps monoclonaux humanisés. En cas de réaction, il faut interrompre la perfusion et instaurer les traitements médicaux qui s'imposent. L'administration systématique d'une prémédication propre au bevacizumab n'est généralement pas nécessaire, mais la décision d'y avoir recours doit reposer sur un jugement clinique.

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

Système nerveux

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

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

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

Ostéonécrose de la mâchoire (ONM)

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

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

Considérations périopératoires

Cicatrisation de plaies

AYBINTIO peut nuire au processus de cicatrisation. On a signalé des cas de complications graves de la cicatrisation des plaies ayant mené au décès du patient. Dans l'étude AVF4095g sur le cancer de l'ovaire récidivant et sensible aux sels de platine, un cas (0,4 %) non mortel de déhiscence de plaie a été signalé chez une patiente traitée par 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 chirurgie majeure, il faut attendre un minimum de 28 jours ou la guérison complète de la plaie chirurgicale avant d'instaurer un traitement par AYBINTIO. Chez les patients qui présentent une complication de la cicatrisation au cours du traitement par AYBINTIO, il faut interrompre le traitement jusqu'à ce que la plaie soit complètement guérie. L'administration d'AYBINTIO doit être interrompue temporairement en cas de chirurgie électorale (voir **RÉACTIONS INDÉSIRABLES**).

De rares cas de fasciite nécrosante, y compris des cas mortels, ont été signalés 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 d'AYBINTIO et amorcer un traitement approprié sans tarder chez les patients qui présentent une fasciite nécrosante (voir **Réactions indésirables, Réactions indésirables observées après la commercialisation du médicament, et ESSAIS CLINIQUES – MÉDICAMENT BIOLOGIQUE DE RÉFÉRENCE**).

Fonction rénale

L'innocuité et l'efficacité d'AYBINTIO 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. On sait que les IgG traversent la barrière placentaire, et qu'AYBINTIO 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 **Réactions indésirables observées après la commercialisation du médicament**).

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

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

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

Femmes capables de procréer :

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

7.1.2 Allaitement

On ignore si le bevacizumab est excrété 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 AYBINTIO et de ne pas allaiter pendant au moins six mois après la dernière dose d'AYBINTIO.

7.1.3 Enfants

Enfants (< 18 ans) : Santé Canada, ne disposant d'aucune donnée pour cette population, n'a pas approuvé d'indication pour l'utilisation d'AYBINTIO chez les enfants. L'innocuité et l'efficacité d'AYBINTIO dans cette population n'ont pas été établies. L'addition du bevacizumab à la prise en charge standard n'a pas démontré un bienfait clinique chez les enfants qui participaient à deux études cliniques de phase II : une étude a été menée chez des enfants atteints d'un gliome de haut grade et l'autre, chez des enfants atteints d'un rhabdomyosarcome métastatique ou d'un sarcome non rhabdomyosarcome des tissus mous. Voir **ESSAIS CLINIQUES – MÉDICAMENT BIOLOGIQUE DE RÉFÉRENCE; Études menées auprès d'enfants**.

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

7.1.4 Personnes âgées

Les patients qui sont traités par AYBINTIO en association avec une chimiothérapie et qui ont des antécédents de thromboembolie artérielle, de diabète ou qui sont âgés de plus de 65 ans, courent un risque accru d'accidents thromboemboliques artériels. Il faut faire preuve de prudence lors de l'administration d'AYBINTIO à ces patients (voir **RÉACTIONS INDÉSIRABLES**). Au cours des essais cliniques randomisés, les sujets de plus de 65 ans ont présenté un risque plus élevé d'accidents thromboemboliques artériels (y compris les accidents vasculaires cérébraux, les accidents ischémiques transitoires et les infarctus du myocarde), de leucopénie de grade 3 ou 4, de neutropénie, de thrombopénie, de protéinurie, de diarrhée et de fatigue pendant le traitement par le bevacizumab que les sujets de 65 ans ou moins (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS** et **RÉACTIONS INDÉSIRABLES**). Il faut peser soigneusement les risques et avantages de l'administration d'AYBINTIO 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 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.

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

8 RÉACTIONS INDÉSIRABLES

Les profils des effets indésirables aux médicaments signalés dans les études cliniques qui ont comparé AYBINTIO au médicament biologique de référence se sont révélés comparables. La description des effets indésirables dans cette section repose sur l'expérience clinique obtenue avec le médicament 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 montre le profil d'innocuité observé dans des essais cliniques menés auprès d'environ 5 000 personnes.

Les réactions indésirables les plus graves comprenaient :

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

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

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

8.2 Effets indésirables identifiés lors des essais cliniques

Les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières. Les taux d'effets indésirables qui y sont observés ne reflètent pas nécessairement les taux observés en pratique, et ces taux ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre d'essais cliniques portant sur un autre médicament. Les informations sur les effets indésirables provenant d'essais cliniques peuvent être utiles pour déterminer et estimer les taux de réactions indésirables aux médicaments lors d'une utilisation réelle.

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

Tableau 2 – Réactions indésirables médicamenteuses fréquentes et très fréquentes

Classe d'organe	Réactions de grade 3 à 5 selon les critères NCI CTC (différence d'au moins 2 % entre les groupes dans au moins un essai clinique)		Réactions de tous grades (différence d'au moins 10 % entre les groupes dans au moins un essai clinique)
	Très fréquentes ($\geq 10\%$)	Fréquentes ($\geq 1\%$ à $< 10\%$)	Très fréquentes ($\geq 10\%$)
Infections et infestations		Sepsie 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 central	Neuropathie sensorielle périphérique	Accident vasculaire cérébral Syncope Somnolence Maux de tête	Dysgueusie Maux de tête
Troubles oculaires			Trouble oculaire Larmolement accru
Troubles cardiaques		Insuffisance cardiaque congestive	

Classe d'organe	Réactions de grade 3 à 5 selon les critères NCI CTC (différence d'au moins 2 % entre les groupes dans au moins un essai clinique)		Réactions de tous grades (différence d'au moins 10 % entre les groupes dans au moins un essai clinique)
		Tachycardie supraventriculaire	
Troubles vasculaires	Hypertension	Thromboembolie (artérielle) Thrombose veineuse profonde Hémorragie	Hypertension
Troubles respiratoires, thoraciques ou médiastinaux		Embolie pulmonaire Dyspnée Hypoxie Épistaxis	Dyspnée Épistaxis Rhinite Toux
Troubles gastro-intestinaux	Diarrhée Nausées Vomissements Douleur abdominale	Perforation intestinale Iléus Obstruction intestinale Fistule recto-vaginale* Troubles gastro-intestinaux Stomatite Proctalgie	Constipation Stomatite Hémorragie rectale
Troubles endocriniens			Insuffisance ovarienne**
Troubles des tissus cutanés et sous-cutanés		Syndrome d'érythrodysesthésie palmo-plantaire	Dermatite exfoliative Sécheresse de la peau Dyschromies
Troubles musculo-squelettiques, osseux et des tissus conjonctifs		Faiblesse musculaire Myalgie Dorsalgie	Arthralgie
Troubles rénaux et urinaires		Protéinurie Infection urinaire	Protéinurie
Troubles généraux et anomalies au point d'administration	Asthénie Fatigue	Douleur Léthargie Inflammation des muqueuses	Pyrexie Asthénie Douleur Inflammation des muqueuses
Troubles du système reproducteur et des seins		Douleur pelvienne	
Investigations			Perte pondérale

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

** Selon une sous-section de l'étude AVF3077s (NSABP C-08) comptant 295 patientes

Cancer colorectal métastatique (CCRm) (études AVF 2107g, AVF 0780g et AVF 2192g)

Les données présentées au Tableau 3 sont fondées sur l'expérience avec la dose recommandée du bevacizumab administrée à 788 patients traités par irinotécan/5-fluorouracile/leucovorine (IFL) dans l'étude AVF2107g.

Tableau 3 – Réactions indésirables de grade 3 ou 4 selon les critères NCI-CTC (réactions dont l'incidence était ≥ 2 % plus élevée dans le groupe 2) dans l'étude AVF2107g

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

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

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

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

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

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

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

MedDRA Classe d'organes Réaction indésirable	Groupe 1 IFL + placebo (n = 98)	Groupe 2* IFL + bevacizumab (n = 102)	Groupe 3 5-FU/LV en bolus + bevacizumab (n = 109)
Troubles cardiaques Hypertension	14 (14,3 %)	22 (21,6 %)	37 (33,9 %)
Troubles généraux et anomalies au point d'administration Douleur, non précisée autrement	34 (34,7 %)	51 (50,0 %)	43 (39,4 %)
Troubles gastro-intestinaux Constipation Hémorragie rectale Stomatite	28 (28,6 %) 2 (2,0 %) 13 (13,3 %)	41 (40,2 %) 17 (16,7 %) 24 (23,5 %)	32 (29,4 %) 9 (8,3 %) 19 (17,4 %)
Troubles métaboliques et nutritionnels Anorexie	29 (29,6 %)	44 (43,1 %)	37 (33,9 %)
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux Épistaxis Dyspnée Rhinite, non précisée autrement	10 (10,2 %) 15 (15,3 %) 12 (12,2 %)	36 (35,3 %) 26 (25,5 %) 26 (25,5 %)	35 (32,1 %) 27 (24,8 %) 23 (21,1 %)

MedDRA Classe d'organes Réaction indésirable	Groupe 1 IFL + placebo (n = 98)	Groupe 2* IFL + bevacizumab (n = 102)	Groupe 3 5-FU/LV en bolus + bevacizumab (n = 109)
Troubles des tissus cutanés et sous-cutanés			
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 peau	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 IFL + bevacizumab (groupe 2), au moment où la décision a été prise, était suffisamment solide, et par la suite, on a mis fin à l'inscription de patient au groupe recevant l'association 5-FU/LV + bevacizumab (groupe 3).

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

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

MedDRA Classe d'organe Réaction indésirable	Groupe 1 5-FU/LV + placebo (n = 104)	Groupe 2* 5-FU/LV + bevacizumab (n = 100)
Sujets ayant présenté au moins une réaction indésirable	74 (71,2 %)	87 (87,0 %)
Troubles cardiaques		
Hypertension	3 (2,9 %)	16 (16,0 %)
Troubles généraux et anomalies au point d'administration		
Asthénie	12 (11,5 %)	17 (17,0 %)
Douleur, non précisée autrement	2 (1,9 %)	6 (6,0 %)
Infections et infestations		
Abscess	1 (1,0 %)	3 (3,0 %)
Sepsie	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 de manifestations thromboemboliques d'origine artérielle comprenant infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral, ischémie et infarctus cérébraux et 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 des signes liés à l'innocuité était de 23 semaines pour le groupe 1 et de 31 semaines pour le groupe 2.

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

MedDRA Classe d'organe Réaction indésirable	Groupe 1 5-FU/LV + placebo (n = 104)	Groupe 2 5-FU/LV + 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 anomalies 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 des signes liés à l'innocuité était de 23 semaines pour le groupe 1 et de 31 semaines pour le groupe 2.

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

Tableau 7 – Toutes réactions indésirables non hématologiques* de grade 3 à 5 et hématologiques* de grade 4 ou 5 selon les critères NCI-CTC (quel que soit le lien de causalité avec le médicament) survenues chez au moins 1 % des patients de l'étude E4599 (CPNPC)

Effets toxiques – Catégorie et terme	Groupe témoin	Groupe de traitement
	Carboplatine/paclitaxel (n = 441)	Bevacizumab + carboplatine/paclitaxel (n = 427)
Sang/Moelle osseuse		
Neutrophiles	76 (17,2 %)	113 (26,5 %)
Leucocytes	11 (2,5 %)	19 (4,4 %)
Plaquettes	1 (0,2 %)	7 (1,6 %)
Cardiovasculaire (arythmies)		
Tachycardie sinusale	4 (0,9 %)	7 (1,6 %)
Arythmie supraventriculaire	7 (1,6 %)	2 (0,5 %)
Cardiovasculaire (générale)		
Hypertension	3 (0,7 %)	33 (7,7 %)
Thrombose/Embolie	14 (3,2 %)	24 (5,6 %)
Hypotension	11 (2,5 %)	14 (3,3 %)
Ischémie cardiaque	3 (0,7 %)	7 (1,6 %)
Symptômes constitutionnels		
Fatigue	57 (12,9 %)	67 (15,7 %)
Symptôme constitutionnel	1 (0,2 %)	19 (4,4 %)
Fièvre	6 (1,4 %)	7 (1,6 %)
Dermatologique/cutanée		
Éruption cutanée/Desquamation	4 (0,9 %)	10 (2,3 %)
Troubles gastro-intestinaux		
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 %)

Effets toxiques – Catégorie et terme	Groupe témoin	Groupe de traitement
	Carboplatine/paclitaxel (n = 441)	Bevacizumab + carboplatine/paclitaxel (n = 427)
Constipation	15 (3,4 %)	13 (3,0 %)
Diarrhée	9 (2,0 %)	15 (3,5 %)
Stomatite	5 (1,1 %)	2 (0,5 %)
Hémorragie		
Hémoptysie	2 (0,5 %)	9 (2,1 %)
Méléna/Saignement gastro-intestinal	2 (0,5 %)	5 (1,2 %)
Hépatique		
SGPT	3 (0,7 %)	5 (1,2 %)
Infection/Neutropénie fébrile		
Infection sans neutropénie	12 (2,7 %)	30 (7,0 %)
Neutropénie fébrile	8 (1,8 %)	23 (5,4 %)
Infection avec neutropénie, gr. 3 ou 4	9 (2,0 %)	19 (4,4 %)
Infection – Autre	1 (0,2 %)	5 (1,2 %)
Neurologique		
Neuropathie sensorielle	48 (10,9 %)	39 (9,1 %)
Étourdissements/sensation tête légère	8 (1,8 %)	14 (3,3 %)
Confusion	10 (2,3 %)	11 (2,6 %)
Syncope	9 (2,0 %)	8 (1,9 %)
Neuropathie motrice	8 (1,8 %)	7 (1,6 %)
Ischémie cérébrovasculaire	3 (0,7 %)	6 (1,4 %)
Anxiété/Agitation	6 (1,4 %)	1 (0,2 %)
Métabolique/Épreuves de laboratoire		
Hyperglycémie	17 (3,9 %)	17 (4,0 %)
Hyponatrémie	5 (1,1 %)	16 (3,7 %)
Hypokaliémie	5 (1,1 %)	8 (1,9 %)
Musculo-squelettique		
Faiblesse musculaire	15 (3,4 %)	17 (4,0 %)
Musculo-squelettique – Autre	0 (0,0 %)	6 (1,4 %)
Allergique/immunologique		
Réaction allergique	13 (2,9 %)	17 (4,0 %)
Douleur		
Ostéalgie	18 (4,1 %)	18 (4,2 %)
Myalgie	21 (4,8 %)	17 (4,0 %)
Arthralgie	16 (3,6 %)	18 (4,2 %)
Douleur abdominale	6 (1,4 %)	14 (3,3 %)
Céphalées	2 (0,5 %)	13 (3,0 %)
Douleur thoracique	4 (0,9 %)	9 (2,1 %)
Douleur – Autre	8 (1,8 %)	6 (1,4 %)
Douleur tumorale	5 (1,1 %)	5 (1,2 %)
Pulmonaire		
Dyspnée	66 (15,0 %)	56 (13,1 %)
Pneumonite/Infiltrats pulmonaires	11 (2,5 %)	21 (4,9 %)
Hypoxie	15 (3,4 %)	14 (3,3 %)
Toux	8 (1,8 %)	10 (2,3 %)
Pulmonaire – Autre	5 (1,1 %)	7 (1,6 %)
Épanchement pleural	3 (0,7 %)	5 (1,2 %)
Rénale/Génito-urinaire		
Protéinurie	0 (0,0 %)	13 (3,0 %)

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

Le Tableau 8 comprend les réactions indésirables dont la fréquence était plus élevée d'au moins 2 % dans le groupe sous bevacizumab que dans le groupe témoin.

Tableau 8 – Réactions indésirables dont l'incidence différait d'au moins 2 % entre les groupes de traitement : Sujets traités dans l'étude E4599 (CPNPC)

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

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

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

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

Tableau 9 – Manifestations indésirables (quel que soit le lien de causalité avec le médicament) survenues chez au moins 4 %* des patients de l'étude AVF0757g (CPNPC)

Système/Terme privilégié	Groupe témoin	Groupe de traitement	Groupe de traitement
	Carboplatine Paclitaxel (N = 32)	Bevacizumab 7,5 mg/kg + Carboplatine Paclitaxel (N = 32)	Bevacizumab 15 mg/kg + Carboplatine Paclitaxel (N = 34)
Corps entier			
Asthénie	22 (68,80 %)	24 (75,00 %)	26 (76,50 %)
Céphalées	3 (9,40 %)	10 (31,30 %)	16 (47,10 %)
Douleur	13 (40,60 %)	13 (40,60 %)	14 (41,20 %)
Douleur thoracique	9 (28,10 %)	6 (18,80 %)	12 (35,30 %)
Infection	8 (25,00 %)	10 (31,30 %)	12 (35,30 %)
Fièvre	4 (12,50 %)	11 (34,40 %)	11 (32,40 %)
Douleur abdominale	3 (9,40 %)	4 (12,50 %)	8 (23,50 %)
Dorsalgie	2 (6,30 %)	5 (15,60 %)	4 (11,80 %)
Frissons	3 (9,40 %)	4 (12,50 %)	4 (11,80 %)
Réaction non évaluable	1 (3,10 %)	4 (12,50 %)	0 (0,00 %)
Candidose	0 (0,00 %)	0 (0,00 %)	3 (8,80 %)

Système/Terme privilégié	Groupe témoin	Groupe de traitement	Groupe de traitement
	Carboplatine Paclitaxel (N = 32)	Bevacizumab 7,5 mg/kg + Carboplatine Paclitaxel (N = 32)	Bevacizumab 15 mg/kg + Carboplatine Paclitaxel (N = 34)
Cellulite	0 (0,00 %)	2 (6,30 %)	2 (5,90 %)
Abcès	0 (0,00 %)	0 (0,00 %)	2 (5,90 %)
Blessure accidentelle	1 (3,10 %)	1 (3,10 %)	2 (5,90 %)
Trouble des muqueuses	2 (6,30 %)	1 (3,10 %)	2 (5,90 %)
Réaction allergique	2 (6,30 %)	1 (3,10 %)	0 (0,00 %)
Cardiovasculaire			
Hypertension	1 (3,10 %)	5 (15,60 %)	6 (17,60 %)
Hémorragie	0 (0,00 %)	4 (12,50 %)	0 (0,00 %)
Hypotension	1 (3,10 %)	4 (12,50 %)	3 (8,80 %)
Vasodilatation	3 (9,40 %)	4 (12,50 %)	4 (11,80 %)
Syncope	2 (6,30 %)	2 (6,30 %)	4 (11,80 %)
Accident cérébrovasculaire	0 (0,00 %)	0 (0,00 %)	2 (5,90 %)
Thrombophlébite profonde	0 (0,00 %)	1 (3,10 %)	2 (5,90 %)
Phlébite	1 (3,10 %)	0 (0,00 %)	2 (5,90 %)
Tachycardie	1 (3,10 %)	1 (3,10 %)	2 (5,90 %)
Thrombose	0 (0,00 %)	0 (0,00 %)	2 (5,90 %)
Arrêt cardiaque	2 (6,30 %)	0 (0,00 %)	0 (0,00 %)
Digestif			
Nausées	15 (46,90 %)	16 (50,00 %)	17 (50,00 %)
Anorexie	8 (25,00 %)	9 (28,10 %)	14 (41,20 %)
Constipation	13 (40,60 %)	13 (40,60 %)	14 (41,20 %)
Diarrhée	6 (18,80 %)	9 (28,10 %)	14 (41,20 %)
Dyspepsie	7 (21,90 %)	8 (25,00 %)	6 (17,60 %)
Stomatite	3 (9,40 %)	5 (15,60 %)	8 (23,50 %)
Vomissements	6 (18,80 %)	6 (18,80 %)	8 (23,50 %)
Candidose orale	0 (0,00 %)	3 (9,40 %)	1 (2,90 %)
Dysphagie	2 (6,30 %)	1 (3,10 %)	3 (8,80 %)
Flatulence	2 (6,30 %)	1 (3,10 %)	3 (8,80 %)
Trouble rectal	0 (0,00 %)	0 (0,00 %)	3 (8,80 %)
Nausées et vomissements	0 (0,00 %)	2 (6,30 %)	0 (0,00 %)
Chéilite	0 (0,00 %)	0 (0,00 %)	2 (5,90 %)
Anomalie des épreuves de fonction hépatique	1 (3,10 %)	1 (3,10 %)	2 (5,90 %)
Hémorragie rectale	1 (3,10 %)	1 (3,10 %)	2 (5,90 %)
Stomatite ulcéreuse	0 (0,00 %)	0 (0,00 %)	2 (5,90 %)
Sanguin/lymphatique			
Leucopénie	10 (31,30 %)	15 (46,90 %)	19 (55,90 %)
Anémie	7 (21,90 %)	6 (18,80 %)	10 (29,40 %)
Thrombopénie	5 (15,60 %)	2 (6,30 %)	7 (20,60 %)
Ecchymose	0 (0,00 %)	0 (0,00 %)	4 (11,80 %)
Anémie hypochromique	1 (3,10 %)	1 (3,10 %)	2 (5,90 %)
Métabolique/nutritionnel			
Œdème périphérique	6 (18,80 %)	7 (21,90 %)	5 (14,70 %)
Hyperglycémie	3 (9,40 %)	4 (12,50 %)	7 (20,60 %)
Perte de poids	0 (0,00 %)	2 (6,30 %)	6 (17,60 %)
Phosphatase alcaline accrue	1 (3,10 %)	0 (0,00 %)	3 (8,80 %)
Déshydratation	2 (6,30 %)	1 (3,10 %)	3 (8,80 %)
Hypocalcémie	1 (3,10 %)	2 (6,30 %)	1 (2,90 %)

Système/Terme privilégié	Groupe témoin	Groupe de traitement	Groupe de traitement
	Carboplatine Paclitaxel (N = 32)	Bevacizumab 7,5 mg/kg + Carboplatine Paclitaxel (N = 32)	Bevacizumab 15 mg/kg + Carboplatine Paclitaxel (N = 34)
Œdème	0 (0,00 %)	1 (3,10 %)	2 (5,90 %)
SGOT accru	1 (3,10 %)	0 (0,00 %)	2 (5,90 %)
SGPT accru	2 (6,30 %)	0 (0,00 %)	2 (5,90 %)
Musculo-squelettique			
Arthralgie	16 (50,00 %)	17 (53,10 %)	14 (41,20 %)
Myalgie	16 (50,00 %)	9 (28,10 %)	9 (26,50 %)
Arthrite	2 (6,30 %)	4 (12,50 %)	0 (0,00 %)
Ostéalgie	0 (0,00 %)	3 (9,40 %)	2 (5,90 %)
Crampes aux jambes	1 (3,10 %)	1 (3,10 %)	3 (8,80 %)
Myasthénie	2 (6,30 %)	1 (3,10 %)	3 (8,80 %)
Nerveux			
Névrite périphérique	9 (28,10 %)	8 (25,00 %)	13 (38,20 %)
Paresthésie	7 (21,90 %)	9 (28,10 %)	12 (35,30 %)
Insomnie	14 (43,80 %)	8 (25,00 %)	5 (14,70 %)
Dépression	2 (6,30 %)	5 (15,60 %)	8 (23,50 %)
Anxiété	4 (12,50 %)	3 (9,40 %)	7 (20,60 %)
Confusion	0 (0,00 %)	2 (6,30 %)	5 (14,70 %)
Étourdissements	4 (12,50 %)	4 (12,50 %)	5 (14,70 %)
Neuropathie	9 (28,10 %)	4 (12,50 %)	5 (14,70 %)
Somnolence	1 (3,10 %)	0 (0,00 %)	4 (11,80 %)
Agitation	0 (0,00 %)	2 (6,30 %)	0 (0,00 %)
Nervosité	2 (6,30 %)	2 (6,30 %)	2 (5,90 %)
Amnésie	0 (0,00 %)	0 (0,00 %)	2 (5,90 %)
Ataxie	1 (3,10 %)	0 (0,00 %)	2 (5,90 %)
Labilité émotionnelle	0 (0,00 %)	1 (3,10 %)	2 (5,90 %)
Respiratoire			
Toux accrue	8 (25,00 %)	12 (37,50 %)	17 (50,00 %)
Épistaxis	2 (6,30 %)	10 (31,30 %)	15 (44,10 %)
Dyspnée	11 (34,40 %)	14 (43,80 %)	14 (41,20 %)
Hémoptysie	2 (6,30 %)	9 (28,10 %)	4 (11,80 %)
Pharyngite	3 (9,40 %)	5 (15,60 %)	9 (26,50 %)
Rhinite	0 (0,00 %)	8 (25,00 %)	7 (20,60 %)
Voix changée	0 (0,00 %)	5 (15,60 %)	8 (23,50 %)
Sinusite	1 (3,10 %)	3 (9,40 %)	7 (20,60 %)
Trouble pulmonaire	3 (9,40 %)	6 (18,80 %)	6 (17,60 %)
Bronchite	1 (3,10 %)	3 (9,40 %)	4 (11,80 %)
Hoquet	1 (3,10 %)	2 (6,30 %)	2 (5,90 %)
Épanchement pleural	0 (0,00 %)	2 (6,30 %)	0 (0,00 %)
Pneumonie	2 (6,30 %)	2 (6,30 %)	1 (2,90 %)
Asthme	2 (6,30 %)	1 (3,10 %)	2 (5,90 %)
Peau et tissus sous-cutanés			
Alopécie	17 (53,10 %)	20 (62,50 %)	22 (64,70 %)
Éruption cutanée	3 (9,40 %)	11 (34,40 %)	8 (23,50 %)
Prurit	0 (0,00 %)	5 (15,60 %)	2 (5,90 %)
Transpiration	3 (9,40 %)	4 (12,50 %)	4 (11,80 %)
Acné	1 (3,10 %)	0 (0,00 %)	4 (11,80 %)

Système/Terme privilégié	Groupe témoin	Groupe de traitement	Groupe de traitement
	Carboplatine Paclitaxel (N = 32)	Bevacizumab 7,5 mg/kg + Carboplatine Paclitaxel (N = 32)	Bevacizumab 15 mg/kg + Carboplatine Paclitaxel (N = 34)
Sensoriel			
Dysgueusie	1 (3,10 %)	3 (9,40 %)	2 (5,90 %)
Amblyopie	2 (6,30 %)	0 (0,00 %)	3 (8,80 %)
Otalgie	2 (6,30 %)	1 (3,10 %)	3 (8,80 %)
Acouphène	1 (3,10 %)	2 (6,30 %)	1 (2,90 %)
Génito-urinaire			
Infection urinaire	0 (0,00 %)	1 (3,10 %)	5 (14,70 %)
Cystite	0 (0,00 %)	0 (0,00 %)	3 (8,80 %)
Incontinence urinaire	1 (3,10 %)	0 (0,00 %)	2 (5,90 %)
Pollakiurie	3 (9,40 %)	0 (0,00 %)	0 (0,00 %)

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

Tableau 10 – Résumé des manifestations indésirables dont l'incidence différait d'au moins 4 %* entre les groupes de traitement dans l'étude AVF0757g

Système/Terme privilégié	Groupe témoin	Groupe de traitement	Groupe de traitement
	Carboplatine Paclitaxel (N = 32)	Bevacizumab 7,5 mg/kg + Carboplatine Paclitaxel (N = 32)	Bevacizumab 15 mg/kg + Carboplatine Paclitaxel (N = 34)
Corps entier			
Asthénie	22 (68,80 %)	24 (75,00 %)	26 (76,50 %)
Céphalées	3 (9,40 %)	10 (31,30 %)	16 (47,10 %)
Douleur thoracique	9 (28,10 %)	6 (18,80 %)	12 (35,30 %)
Infection	8 (25,00 %)	10 (31,30 %)	12 (35,30 %)
Fièvre	4 (12,50 %)	11 (34,40 %)	11 (32,40 %)
Douleur abdominale	3 (9,40 %)	4 (12,50 %)	8 (23,50 %)
Dorsalgie	2 (6,30 %)	5 (15,60 %)	4 (11,80 %)
Réaction non évaluable	1 (3,10 %)	4 (12,50 %)	0 (0,00 %)
Candidose	0 (0,00 %)	0 (0,00 %)	3 (8,80 %)
Cellulite	0 (0,00 %)	2 (6,30 %)	2 (5,90 %)
Abcès	0 (0,00 %)	0 (0,00 %)	2 (5,90 %)
Cardiovasculaire			
Hypertension	1 (3,10 %)	5 (15,60 %)	6 (17,60 %)
Hémorragie	0 (0,00 %)	4 (12,50 %)	0 (0,00 %)
Hypotension	1 (3,10 %)	4 (12,50 %)	3 (8,80 %)
Syncope	2 (6,30 %)	2 (6,30 %)	4 (11,80 %)
Accident cérébrovasculaire	0 (0,00 %)	0 (0,00 %)	2 (5,90 %)
Thrombophlébite profonde	0 (0,00 %)	1 (3,10 %)	2 (5,90 %)
Thrombose	0 (0,00 %)	0 (0,00 %)	2 (5,90 %)
Digestif			
Anorexie	8 (25,00 %)	9 (28,10 %)	14 (41,20 %)
Diarrhée	6 (18,80 %)	9 (28,10 %)	14 (41,20 %)
Stomatite	3 (9,40 %)	5 (15,60 %)	8 (23,50 %)
Vomissements	6 (18,80 %)	6 (18,80 %)	8 (23,50 %)
Candidose orale	0 (0,00 %)	3 (9,40 %)	1 (2,90 %)

Système/Terme privilégié	Groupe témoin	Groupe de traitement	Groupe de traitement
	Carboplatine Paclitaxel (N = 32)	Bevacizumab 7,5 mg/kg + Carboplatine Paclitaxel (N = 32)	Bevacizumab 15 mg/kg + Carboplatine Paclitaxel (N = 34)
Trouble rectal	0 (0,00 %)	0 (0,00 %)	3 (8,80 %)
Nausées et vomissements	0 (0,00 %)	2 (6,30 %)	0 (0,00 %)
Chéilite	0 (0,00 %)	0 (0,00 %)	2 (5,90 %)
Stomatite ulcéreuse	0 (0,00 %)	0 (0,00 %)	2 (5,90 %)
Sanguin/lymphatique			
Leucopénie	10 (31,30 %)	15 (46,90 %)	19 (55,90 %)
Anémie	7 (21,90 %)	6 (18,80 %)	10 (29,40 %)
Thrombopénie	5 (15,60 %)	2 (6,30 %)	7 (20,60 %)
Ecchymose	0 (0,00 %)	0 (0,00 %)	4 (11,80 %)
Métabolique/nutritionnel			
Hyperglycémie	3 (9,40 %)	4 (12,50 %)	7 (20,60 %)
Perte de poids	0 (0,00 %)	2 (6,30 %)	6 (17,60 %)
Phosphatase alcaline accrue	1 (3,10 %)	0 (0,00 %)	3 (8,80 %)
Œdème	0 (0,00 %)	1 (3,10 %)	2 (5,90 %)
Musculo-squelettique			
Arthrite	2 (6,30 %)	4 (12,50 %)	0 (0,00 %)
Ostéalgie	0 (0,00 %)	3 (9,40 %)	2 (5,90 %)
Crampes aux jambes	1 (3,10 %)	1 (3,10 %)	3 (8,80 %)
Nerveux			
Névrite périphérique	9 (28,10 %)	8 (25,00 %)	13 (38,20 %)
Paresthésie	7 (21,90 %)	9 (28,10 %)	12 (35,30 %)
Dépression	2 (6,30 %)	5 (15,60 %)	8 (23,50 %)
Anxiété	4 (12,50 %)	3 (9,40 %)	7 (20,60 %)
Confusion	0 (0,00 %)	2 (6,30 %)	5 (14,70 %)
Somnolence	1 (3,10 %)	0 (0,00 %)	4 (11,80 %)
Agitation	0 (0,00 %)	2 (6,30 %)	0 (0,00 %)
Amnésie	0 (0,00 %)	0 (0,00 %)	2 (5,90 %)
Labilité émotionnelle	0 (0,00 %)	1 (3,10 %)	2 (5,90 %)
Respiratoire			
Toux accrue	8 (25,00 %)	12 (37,50 %)	17 (50,00 %)
Épistaxis	2 (6,30 %)	10 (31,30 %)	15 (44,10 %)
Dyspnée	11 (34,40 %)	14 (43,80 %)	14 (41,20 %)
Hémoptysie	2 (6,30 %)	9 (28,10 %)	4 (11,80 %)
Pharyngite	3 (9,40 %)	5 (15,60 %)	9 (26,50 %)
Rhinite	0 (0,00 %)	8 (25,00 %)	7 (20,60 %)
Voix changée	0 (0,00 %)	5 (15,60 %)	8 (23,50 %)
Sinusite	1 (3,10 %)	3 (9,40 %)	7 (20,60 %)
Trouble pulmonaire	3 (9,40 %)	6 (18,80 %)	6 (17,60 %)
Bronchite	1 (3,10 %)	3 (9,40 %)	4 (11,80 %)
Épanchement pleural	0 (0,00 %)	2 (6,30 %)	0 (0,00 %)
Peau et tissus sous-cutanés			
Alopécie	17 (53,10 %)	20 (62,50 %)	22 (64,70 %)
Éruption cutanée	3 (9,40 %)	11 (34,40 %)	8 (23,50 %)
Prurit	0 (0,00 %)	5 (15,60 %)	2 (5,90 %)
Acné	1 (3,10 %)	0 (0,00 %)	4 (11,80 %)
Sensoriel			
Dysgueusie	1 (3,10 %)	3 (9,40 %)	2 (5,90 %)

Système/Terme privilégié	Groupe témoin	Groupe de traitement	Groupe de traitement
	Carboplatine Paclitaxel (N = 32)	Bevacizumab 7,5 mg/kg + Carboplatine Paclitaxel (N = 32)	Bevacizumab 15 mg/kg + Carboplatine Paclitaxel (N = 34)
Génito-urinaire			
Infection urinaire	0 (0,00 %)	1 (3,10 %)	5 (14,70 %)
Cystite	0 (0,00 %)	0 (0,00 %)	3 (8,80 %)

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

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

Tableau 11 – Toutes manifestations indésirables liées au traitement survenues à une fréquence ≥ 1 % dans les deux groupes de traitement de l'étude AVF4095g

Effets toxiques – Catégorie et terme	Groupe témoin	Groupe de traitement
	Carboplatine + gemcitabine + placebo (n = 233)	Carboplatine + gemcitabine + bevacizumab (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		
Larmoiement accru	2 (0,9 %)	4 (1,6 %)
Vision trouble	2 (0,9 %)	7 (2,8 %)
Troubles gastro-intestinaux		
Malaise abdominal	1 (0,4 %)	4 (1,6 %)
Distension abdominale	3 (1,3 %)	3 (1,2 %)
Douleur abdominale	4 (1,7 %)	8 (3,2 %)
Constipation	25 (10,7 %)	30 (12,1 %)
Diarrhée	11 (4,7 %)	24 (9,7 %)
Sécheresse de la bouche	(0,0 %)	4 (1,6 %)
Dyspepsie	(0,0 %)	5 (2,0 %)
Saignement des gencives	(0,0 %)	12 (4,9 %)
Douleur aux 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	(0,0 %)	6 (2,4 %)
Hémorragie rectale	3 (1,3 %)	6 (2,4 %)
Stomatite	6 (2,6 %)	13 (5,3 %)
Vomissements	11 (4,7 %)	23 (9,3 %)

Effets toxiques – Catégorie et terme	Groupe témoin	Groupe de traitement
	Carboplatine + gemcitabine + placebo (n = 233)	Carboplatine + gemcitabine + bevacizumab (n = 247)
Troubles généraux et affections au point d'administration		
Asthénie	5 (2,1 %)	5 (2,0 %)
Malaise thoracique	(0,0 %)	3 (1,2 %)
Douleur thoracique	1 (0,4 %)	3 (1,2 %)
Frissons	3 (1,3 %)	6 (2,4 %)
Fatigue	64 (27,5 %)	73 (29,6 %)
Maladie d'aspect grippal	(0,0 %)	3 (1,2 %)
Inflammation des muqueuses	5 (2,1 %)	13 (5,3 %)
Œdème périphérique	4 (1,7 %)	9 (3,6 %)
Pyrexie	5 (2,1 %)	8 (3,2 %)
Infections et infestations		
Rhinite	(0,0 %)	3 (1,2 %)
Sinusite	5 (2,1 %)	3 (1,2 %)
Infection urinaire	1 (0,4 %)	3 (1,2 %)
Lésions, intoxications et complications liées à l'intervention		
Contusion	4 (1,7 %)	14 (5,7 %)
Investigations		
Hausse de l'alanine aminotransférase	3 (1,3 %)	1 (0,4 %)
Hausse de la phosphatase alcaline sanguine	3 (1,3 %)	2 (0,8 %)
Hausse de la tension artérielle	(0,0 %)	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		
Diminution de l'appétit	14 (6,0 %)	15 (6,1 %)
Déshydratation	4 (1,7 %)	1 (0,4 %)
Hypokaliémie	5 (2,1 %)	3 (1,2 %)
Hypomagnésémie	(0,0 %)	3 (1,2 %)
Troubles musculosquelettiques et des tissus conjonctifs		
Arthralgie	10 (4,3 %)	15 (6,1 %)
Spasmes musculaires	1 (0,4 %)	6 (2,4 %)
Douleur musculosquelettique	3 (1,3 %)	3 (1,2 %)
Myalgie	5 (2,1 %)	9 (3,6 %)
Douleur aux extrémités	4 (1,7 %)	10 (4,0 %)
Troubles du système nerveux		
Étourdissements	3 (1,3 %)	13 (5,3 %)
Dysgueusie	9 (3,9 %)	10 (4,0 %)
Céphalées	22 (9,4 %)	41 (16,6 %)
Hypoesthésie	3 (1,3 %)	3 (1,2 %)
Neuropathie périphérique	7 (3,0 %)	8 (3,2 %)
Neuropathie sensorielle périphérique	3 (1,3 %)	1 (0,4 %)

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

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

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

Tableau 12 – Manifestations indésirables survenues en cours de traitement chez ≥ 2 % des patientes atteintes d'un cancer de l'ovaire récidivant et sensible aux sels de platine traitées par le bevacizumab + chimiothérapie et traitées par chimiothérapie seule dans l'étude AVF4095g

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

Effets toxiques – Catégorie et terme	Groupe témoin	Groupe de traitement
	Carboplatine + gemcitabine + placebo (n = 233)	Carboplatine + gemcitabine + bevacizumab (n = 247)
Spasmes musculaires	14 (6,0 %)	21 (8,5 %)
Douleur musculosquelettique	15 (6,4 %)	21 (8,5 %)
Raideur musculosquelettique	1 (0,4 %)	9 (3,6 %)
Myalgie	32 (13,7 %)	42 (17,0 %)
Fasciite plantaire	(0,0 %)	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 %)
Troubles unguéaux	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 péritonéal primaire récidivants et résistants aux sels de platine

Tableau 13 – Toutes manifestations indésirables liées au traitement survenues à une fréquence $\geq 1\%$ dans les deux groupes de traitement de l’étude M022224

Système/Terme privilégié	Groupe témoin	Groupe de traitement
	Chimiothérapie (n = 181)	Chimiothérapie + bevacizumab (n = 247)
Troubles des systèmes sanguin et lymphatique		
Neutropénie	46 (25,4 %)	52 (29,1 %)
Anémie	40 (22,1 %)	29 (16,2 %)
Leucopénie	25 (13,8 %)	21 (11,7 %)

Système/Terme privilégié	Groupe témoin	Groupe de traitement
	Chimiothérapie (n = 181)	Chimiothérapie + bevacizumab (n = 247)
Thrombopénie	12 (6,6 %)	10 (5,6 %)
Lymphopénie	7 (3,9 %)	1 (0,6 %)
Troubles oculaires		
Larmoiement accru	0 (0,0 %)	3 (1,7 %)
Troubles gastro-intestinaux		
Nausées	8 (4,4 %)	14 (7,8 %)
Diarrhée	8 (4,4 %)	11 (6,1 %)
Vomissements	13 (7,2 %)	8 (4,5 %)
Constipation	9 (5,0 %)	6 (3,4 %)
Douleurs au haut de l'abdomen	1 (0,6 %)	4 (2,2 %)
Douleur abdominale	3 (1,7 %)	3 (1,7 %)
Stomatite aphteuse	1 (0,6 %)	3 (1,7 %)
Dyspepsie	1 (0,6 %)	2 (1,1 %)
Œsophagite	2 (1,1 %)	2 (1,1 %)
Stomatite	0 (0,0 %)	2 (1,1 %)
Troubles généraux et affections au point d'administration		
Fatigue	38 (21,0 %)	41 (22,9 %)
Inflammation des muqueuses	10 (5,5 %)	20 (11,2 %)
Pyrexie	2 (1,1 %)	3 (1,7 %)
Trouble de santé général	1 (0,6 %)	2 (1,1 %)
Œdème périphérique	1 (0,6 %)	2 (1,1 %)
Asthénie	5 (2,8 %)	1 (0,6 %)
Troubles immunitaires		
Hypersensibilité	3 (1,7 %)	2 (1,1 %)
Infections et infestations		
Abcès dentaire	0 (0,0 %)	4 (2,2 %)
Infection	2 (1,1 %)	3 (1,7 %)
Infection localisée	0 (0,0 %)	2 (1,1 %)
Paronychie	1 (0,6 %)	2 (1,1 %)
Infection dentaire	0 (0,0 %)	2 (1,1 %)
Infection urinaire	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 %)
Investigations		
Perte pondérale	4 (2,2 %)	6 (3,4 %)
Gamma-glutamyl transférase	1 (0,6 %)	2 (1,1 %)
Baisse de la numération des plaquettes	4 (2,2 %)	2 (1,1 %)
Troubles métaboliques et nutritionnels		
Diminution de l'appétit	10 (5,5 %)	8 (4,5 %)
Hypomagnésémie	0 (0,0 %)	2 (1,1 %)
Troubles musculosquelettiques et des tissus conjonctifs		
Douleur aux extrémités	1 (0,6 %)	3 (1,7 %)
Douleur musculosquelettique	3 (1,7 %)	1 (0,6 %)
Troubles du système nerveux		
Neuropathie sensorielle périphérique	11 (6,1 %)	30 (16,8 %)

Système/Terme privilégié	Groupe témoin	Groupe de traitement
	Chimiothérapie (n = 181)	Chimiothérapie + bevacizumab (n = 247)
Troubles rénaux et urinaires		
Protéinurie	0 (0,0 %)	18 (10,1 %)
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux		
Épistaxis	0 (0,0 %)	9 (5,0 %)
Dyspnée	0 (0,0 %)	3 (1,7 %)
Embolie pulmonaire	2 (1,1 %)	3 (1,7 %)
Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés		
Syndrome d'érythrodysestésie palmo-plantaire	8 (4,4 %)	19 (10,6 %)
Alopécie	11 (6,1 %)	15 (8,4 %)
Troubles unguéaux	1 (0,6 %)	7 (3,9 %)
Toxicité unguéale	0 (0,0 %)	7 (3,9 %)
Onycholyse	3 (1,7 %)	7 (3,9 %)
Érythème	1 (0,6 %)	4 (2,2 %)
Éruption cutanée	1 (0,6 %)	4 (2,2 %)
Dystrophie unguéale	1 (0,6 %)	3 (1,7 %)
Lésion cutanée	1 (0,6 %)	2 (1,1 %)
Ulcère de la peau	0 (0,0 %)	2 (1,1 %)
Dermatite	2 (1,1 %)	0 (0,0 %)
Troubles vasculaires		
Hypertension	0 (0,0 %)	31 (17,3 %)
Thrombose veineuse	0 (0,0 %)	2 (1,1 %)

Les manifestations indésirables les plus fréquentes (≥ 20 %), tous grades confondus, survenues dans le groupe traité par le bevacizumab en association avec le paclitaxel étaient la neutropénie, la fatigue, la neuropathie sensorielle périphérique, l'alopécie et l'hypertension. Les manifestations indésirables les plus fréquentes signalées dans le groupe sous paclitaxel seul étaient la neutropénie, la fatigue et la neuropathie sensorielle périphérique.

Les manifestations indésirables les plus fréquentes (≥ 20 %) survenues dans le groupe traité par le bevacizumab en association avec la DLP étaient l'inflammation des muqueuses, la fatigue, la protéinurie, le syndrome d'érythrodysestésie palmo-plantaire et l'hypertension. La manifestation indésirable la plus fréquente dans le groupe sous DLP seule était la fatigue.

Les manifestations indésirables les plus fréquentes (≥ 20 %) survenues dans le groupe traité par le bevacizumab en association avec le topotécan étaient la neutropénie, l'anémie et la fatigue. Les manifestations indésirables les plus fréquentes dans le groupe sous topotécan seul étaient la neutropénie, l'anémie et la leucopénie.

Dans le groupe recevant le bevacizumab et le paclitaxel, 45 % des patientes ont mis fin à leur traitement en raison de manifestations indésirables, contre 16,4 % des patientes du groupe sous paclitaxel. Les manifestations indésirables les plus fréquentes (≥ 2 %) de grade 2 à 5 ayant mené à l'abandon du traitement dans le groupe sous bevacizumab en association avec le paclitaxel étaient les suivantes : neutropénie (5,0 %), fatigue (6,7 %), neuropathie sensorielle périphérique (11,7 %), troubles unguéaux (5,0 %), dystrophie unguéale (3,3 %) et toxicité unguéale (3,3 %). Dans le groupe sous bevacizumab et DLP, 21,0 % des patientes ont mis fin à leur traitement en raison de manifestations indésirables, contre 3,2 % des patientes du groupe

sous DLP seule. Les manifestations indésirables les plus fréquentes ayant mené à l'abandon du traitement dans le groupe sous bevacizumab en association avec la DLP étaient le syndrome d'érythrodysestésie palmo-plantaire (8,1 %) et l'hypertension (3,2 %). Dans le groupe sous bevacizumab et topotécan, 21,1 % des patientes ont mis fin à leur traitement en raison de manifestations indésirables contre 7,9 % des patientes du groupe traité par topotécan seul. La manifestation indésirable la plus fréquente ayant mené à l'abandon du traitement dans le groupe sous bevacizumab en association avec le topotécan était la fatigue (3,5 %).

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

Tableau 14 – Manifestations indésirables survenues en cours de traitement chez ≥ 2 % des patientes atteintes d'un cancer de l'ovaire récidivant et résistant aux sels de platine traitées par le bevacizumab + chimiothérapie et traitées par chimiothérapie seule (par cohorte de chimiothérapie) dans l'étude M022224

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

Système/Terme privilégié	Groupe témoin	Groupe de traitement
	Paclitaxel + placebo (n = 55)	Paclitaxel + bevacizumab (n = 60)
Cystite	2 (3,6 %)	4 (6,7 %)
Bronchite	0 (0,0 %)	2 (3,3 %)
Infection liée au dispositif	0 (0,0 %)	2 (3,3 %)
Sinusite	0 (0,0 %)	2 (3,3 %)
Infection des voies respiratoires	2 (3,6 %)	0 (0,0 %)
Investigations		
Perte pondérale	0 (0,0 %)	2 (3,3 %)
Troubles métaboliques et nutritionnels		
Diminution de l'appétit	6 (10,9 %)	3 (5,0 %)
Hypomagnésémie	0 (0,0 %)	2 (3,3 %)
Troubles musculosquelettiques et des tissus conjonctifs		
Douleur musculosquelettique	4 (7,3 %)	3 (5,0 %)
Ostéalgie	2 (3,6 %)	0 (0,0 %)
Troubles du système nerveux		
Neuropathie sensorielle périphérique	12 (21,8 %)	22 (36,7 %)
Céphalées	3 (5,5 %)	2 (3,3 %)
Paresthésie	2 (3,6 %)	0 (0,0 %)
Troubles psychiatriques		
Anxiété	2 (3,6 %)	0 (0,0 %)
Troubles rénaux et urinaires		
Protéinurie	0 (0,0 %)	7 (11,7 %)
Fistule vésicale	0 (0,0 %)	2 (3,3 %)
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux		
Épistaxis	0 (0,0 %)	5 (8,3 %)
Dyspnée	0 (0,0 %)	3 (5,0 %)
Embolie pulmonaire	3 (5,5 %)	0 (0,0 %)
Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés		
Alopécie	8 (14,5 %)	12 (20,0 %)
Troubles unguéaux	0 (0,0 %)	7 (11,7 %)
Onycholyse	3 (5,5 %)	7 (11,7 %)
Toxicité unguéale	0 (0,0 %)	6 (10,0 %)
Dystrophie unguéale	1 (1,8 %)	3 (5,0 %)
Troubles vasculaires		
Hypertension	3 (5,5 %)	12 (20,0 %)
Embolie veineuse	0 (0,0 %)	2 (3,3 %)
Troubles des systèmes sanguin et lymphatique		
Anémie	8 (12,7 %)	11 (17,7 %)
Lymphopénie	4 (6,3 %)	0 (0,0 %)
Troubles gastro-intestinaux		
Douleurs au haut de l'abdomen	1 (1,6 %)	3 (4,8 %)
Subiléus	5 (7,9 %)	1 (1,6 %)
Troubles généraux et affections au point d'administration		
Inflammation des muqueuses	7 (11,1 %)	18 (29,0 %)
Asthénie	3 (4,8 %)	1 (1,6 %)
Pyrexie	3 (4,8 %)	1 (1,6 %)

Système/Terme privilégié	Groupe témoin	Groupe de traitement
	Paclitaxel + placebo (n = 55)	Paclitaxel + bevacizumab (n = 60)
Infections et infestations		
Infection urinaire	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 %)
Investigations		
Perte pondérale	4 (6,3 %)	6 (9,7 %)
Troubles métaboliques et nutritionnels		
Déshydratation	1 (1,6 %)	3 (4,8 %)
Troubles musculosquelettiques et des tissus conjonctifs		
Douleur musculosquelettique	0 (0,0 %)	2 (3,2 %)
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 des tissus sous-cutanés		
Syndrome d'érythrodysestésie palmo-plantaire	8 (12,7 %)	17 (27,4 %)
Érythème	1 (1,6 %)	4 (6,5 %)
Dermatite	2 (3,2 %)	0 (0,0 %)
Troubles vasculaires		
Hypertension	4 (6,3 %)	19 (30,6 %)
Thrombose veineuse	0 (0,0 %)	2 (3,2 %)
Troubles des systèmes sanguin et lymphatique		
Neutropénie	25 (39,7 %)	21 (36,8 %)
Anémie	30 (47,6 %)	17 (29,8 %)
Leucopénie	13 (20,6 %)	9 (15,8 %)
Thrombopénie	12 (19,0 %)	8 (14,0 %)
Troubles gastro-intestinaux		
Douleur abdominale	6 (9,5 %)	7 (12,3 %)
Nausées	3 (4,8 %)	7 (12,3 %)
Diarrhée	1 (1,6 %)	6 (10,5 %)
Constipation	7 (11,1 %)	5 (8,8 %)
Vomissements	7 (11,1 %)	5 (8,8 %)
Subiléus	3 (4,8 %)	4 (7,0 %)
Douleurs au haut de l'abdomen	2 (3,2 %)	3 (5,3 %)
Iléus	0 (0,0 %)	3 (5,3 %)
Obstruction intestinale	0 (0,0 %)	2 (3,5 %)
Mal de dents	0 (0,0 %)	2 (3,5 %)
Ascite	4 (6,3 %)	1 (1,8 %)

Système/Terme privilégié	Groupe témoin	Groupe de traitement
	Paclitaxel + placebo (n = 55)	Paclitaxel + bevacizumab (n = 60)
Distension abdominale	3 (4,8 %)	0 (0,0 %)
Troubles généraux et affections au point d'administration		
Fatigue	12 (19,0 %)	14 (24,6 %)
Détérioration de l'état de santé général	0 (0,0 %)	2 (3,5 %)
Inflammation des muqueuses	3 (4,8 %)	1 (1,8 %)
Pyrexie	5 (7,9 %)	1 (1,8 %)
Symptômes généralisés	2 (3,2 %)	0 (0,0 %)
Infections et infestations		
Infection	4 (6,3 %)	8 (14,0 %)
Infection urinaire	6 (9,5 %)	4 (7,0 %)
Nasopharyngite	0 (0,0 %)	2 (3,5 %)
Infection dentaire	0 (0,0 %)	2 (3,5 %)
Investigations		
Perte pondérale	1 (1,6 %)	3 (5,3 %)
Baisse de la numération des plaquettes	4 (6,3 %)	2 (3,5 %)
Gain pondéral	0 (0,0 %)	2 (3,5 %)
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 %)

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

Tableau 15 – Résumé des manifestations indésirables liées au traitement survenues à une fréquence $\geq 1\%$ dans l'un des groupes de traitement de l'étude EORTC 26101

Système/Terme privilégié	Groupe témoin	Groupe de traitement
	Lomustine (n = 147)	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 de la bouche	2 (1,4 %)	4 (1,4 %)
Parodontopathie	0 (0 %)	6 (2,2 %)
Hémorragie buccale	0 (0 %)	5 (1,8 %)
Reflux gastro-œsophagien pathologique	2 (1,4 %)	2 (0,7 %)
Douleur œsophagienne	0 (0 %)	4 (1,4 %)
Dyspepsie	2 (1,4 %)	1 (0,4 %)
Hémorroïdes	0 (0 %)	3 (1,1 %)
Hémorragie rectale	0 (0 %)	3 (1,1 %)

Système/Terme privilégié	Groupe témoin	Groupe de traitement
	Lomustine (n = 147)	Bevacizumab + lomustine (n = 278)
Troubles généraux et affections au point d'administration		
Fatigue	51 (34,7 %)	143 (51,4 %)
Malaise	3 (2,0 %)	8 (2,9 %)
Œdème périphérique	2 (1,4 %)	4 (1,4 %)
Pyrexie	0 (0 %)	5 (1,8 %)
Troubles immunitaires		
Hypersensibilité	1 (0,7 %)	5 (1,8 %)
Infections et infestations		
Infection urinaire	1 (0,7 %)	5 (1,8 %)
Zona	1 (0,7 %)	3 (1,1 %)
Infection pulmonaire	2 (1,4 %)	2 (0,7 %)
Infection de plaie	0 (0 %)	4 (1,4 %)
Infection des voies respiratoires supérieures	0 (0 %)	3 (1,1 %)
Lésions, intoxications et complications liées à l'intervention		
Complication de la cicatrisation des plaies	0 (0 %)	5 (1,8 %)
Déhiscence de plaie	0 (0 %)	4 (1,4 %)
Investigations		
Perte pondérale	2 (1,4 %)	9 (3,2 %)
Élévation de la gamma-glutamyltransférase	2 (1,4 %)	3 (1,1 %)
Troubles métaboliques et nutritionnels		
Diminution de l'appétit	4 (2,7 %)	26 (9,4 %)
Troubles musculosquelettiques et des tissus conjonctifs		
Arthralgie	1 (0,7 %)	12 (4,3 %)
Myalgie	1 (0,7 %)	7 (2,5 %)
Faiblesse musculaire	0 (0 %)	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 %)	7 (2,5 %)
Étourdissements	1 (0,7 %)	5 (1,8 %)
Hémorragie intracrânienne	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 %)	13 (4,7 %)
Dysphonie	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 %)

Système/Terme privilégié	Groupe témoin	Groupe de traitement
	Lomustine (n = 147)	Bevacizumab + lomustine (n = 278)
Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés		
Prurit	1 (0,7 %)	8 (2,9 %)
Éruption cutanée maculopapuleuse	3 (2,0 %)	6 (2,2 %)
Alopécie	1 (0,7 %)	6 (2,2 %)
Sécheresse de la peau	0 (0 %)	5 (1,8 %)
Dermatite acnéiforme	0 (0 %)	3 (1,1 %)
Érythème	2 (1,4 %)	0 (0 %)
Troubles vasculaires		
Hypertension	2 (1,4 %)	65 (23,4 %)
Embolie	0 (0 %)	10 (3,6 %)

L'ensemble des manifestations indésirables ont été recueillies auprès de 425 patients admis à l'étude EORTC 26101 et ayant reçu la lomustine en monothérapie ou le bevacizumab associé à la lomustine. Tous les participants à l'étude avaient présenté une première progression de la maladie après la radiothérapie concomitante/chimiothérapie adjuvante administrée pour le traitement du glioblastome. Parmi les patients ayant abandonné l'un des traitements à l'étude en raison de manifestations indésirables, 21,9 % étaient dans le groupe bevacizumab-lomustine, comparativement à 10,2 % des patients du groupe lomustine. Parmi les patients ayant reçu bevacizumab-lomustine (N = 278), les manifestations indésirables les plus fréquentes (quel que soit leur lien avec le médicament) de tout grade (≥ 20 %) comprenaient la fatigue (61,9 %), l'hypertension (33,1 %), les céphalées (31,7 %), les nausées (24,5 %) et les crises convulsives (23,7 %). Les manifestations indésirables de grade ≥ 3 rapportées le plus souvent et dont le taux d'incidence était d'au moins 2 %, comprenaient l'hypertension (15,1 %), les crises convulsives (6,1 %), la fatigue (5,0 %), l'embolie pulmonaire (4,7 %), la dyspnée (2,2 %) et les infections pulmonaires (2,2 %).

Renseignements supplémentaires sur certaines réactions indésirables graves au médicament

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

Troubles cardiovasculaires

Hypertension (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS)

On a observé une incidence accrue d'hypertension (de tous grades), avec un taux allant jusqu'à 43,7 % des patients traités par bevacizumab, comparativement au taux maximal de 14 % dans le groupe témoin. Dans l'ensemble des essais cliniques incluant toutes les indications, l'incidence globale d'hypertension de grade 3 ou de grade 4 selon les critères NCI-CTC chez les patients recevant le bevacizumab se situait entre 3,0 % et 17,9 %. Une hypertension de grade 4 (crise hypertensive) s'est manifestée chez tout au plus 1 % des patients traités par le bevacizumab, comparativement à un maximum de 0,2 % des patients traités par la même chimiothérapie administrée seule. L'incidence de l'hypertension chez les patientes atteintes d'un cancer de l'ovaire sensible aux sels de platine était plus élevée dans le groupe sous 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. On a signalé, quoique très rarement, des cas d'encéphalopathie hypertensive, dont certains ont eu une issue fatale. Le traitement par AYBINTIO doit être arrêté de façon permanente chez les patients qui présentent une encéphalopathie hypertensive. L'encéphalopathie hypertensive est une complication de l'hypertension maligne. Les signes et symptômes peuvent comprendre une hypertension grave associée à des céphalées, des nausées, des vomissements, des convulsions ou de la confusion. L'encéphalopathie hypertensive peut être réversible si elle est traitée en réduisant progressivement la tension artérielle pour qu'elle atteigne des valeurs proches de la normale sur une période de plusieurs heures.

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

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

Les symptômes de syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible disparaissent ou s'atténuent généralement en quelques jours, mais il peut rester des séquelles neurologiques.

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

Thromboembolie (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS)

Thromboembolie artérielle

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

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

Des patients atteints d'un cancer colorectal métastatique qui ne pouvaient pas être traités par irinotécan ont été inclus dans l'essai clinique AV2192g. Dans cet essai, des accidents thromboemboliques artériels ont été notés chez 11 % (11/100) des patients recevant le bevacizumab vs 5,8 % (6/104) des patients du groupe témoin ne recevant que la chimiothérapie.

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

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

Thromboembolie veineuse

Dans les essais cliniques incluant toutes les indications, l'incidence globale des accidents thromboemboliques veineux se situait entre 2,8 et 17,3 % dans les groupes recevant le bevacizumab, et entre 3,2 et 15,6 % dans les groupes recevant uniquement la chimiothérapie. Les accidents thromboemboliques veineux incluaient des thromboses veineuses profondes et des embolies pulmonaires.

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

Dans l'étude AVF4095g, 8,1 % des patientes traitées par le bevacizumab et 4,3 % des patientes traitées par chimiothérapie seule ont présenté des événements thromboemboliques veineux. Des événements 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 AYBINTIO en association avec une chimiothérapie plutôt qu'une chimiothérapie seule.

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

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

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

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

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

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

Dans un essai clinique comptant des patients atteints d'un lymphome diffus à grandes cellules B recevant du bevacizumab avec une dose cumulative de doxorubicine excédant 300 mg/m^2 , on a observé une incidence accrue d'ICC. Cet essai clinique de phase III comparait un protocole comprenant rituximab/cyclophosphamide/doxorubicine/vincristine/prednisone (R-CHOP) plus bevacizumab à un protocole R-CHOP sans bevacizumab. Même si, dans les deux groupes, l'incidence de l'ICC était supérieure à l'incidence observée antérieurement avec un traitement par la doxorubicine, le taux était plus élevé dans le groupe sous protocole R-CHOP plus 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 recevant des doses cumulatives de doxorubicine supérieures à 300 mg/m^2 en association avec du bevacizumab.

Fistules non gastro-intestinales (voir 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, on a signalé des fistules vaginales, vésicales ou touchant les voies génitales et non gastro-intestinales chez 1,8 % des patientes traitées par le bevacizumab et 1,4 % des patientes témoins. L'emploi d'AYBINTIO n'est pas autorisé dans le traitement du cancer du col de l'utérus.

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

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

Troubles gastro-intestinaux

Perforation et fistule gastro-intestinale (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS)

Le bevacizumab a été associé à des cas graves de perforation ou de fistule gastro-intestinale. Des cas de perforation gastro-intestinale ont été signalés dans les essais cliniques à une incidence inférieure à 1 % chez des patients atteints de cancer du sein métastatique ou de cancer du poumon non squameux et non à petites cellules, à une incidence pouvant atteindre 2 % chez les patientes atteintes de cancer de l'ovaire et à une incidence ne dépassant pas 2,7 % (y compris les fistules et les abcès gastro-intestinaux) chez des patients atteints de cancer colorectal métastatique. Environ un tiers des cas graves de perforation gastro-intestinale se sont terminés par le décès du patient, ce qui représente entre 0,2 et 1 % de tous les patients traités par 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 (peu importe le grade) ont été signalées chez 3,2 % des patientes; toutes ces patientes avaient des antécédents de radiothérapie pelvienne. L'emploi d'AYBINTIO n'est pas autorisé dans le traitement du cancer du col de l'utérus.

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

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

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

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

Appareil génito-urinaire

Insuffisance ovarienne

Dans une sous-étude, on a évalué l'incidence des nouveaux cas d'insuffisance ovarienne, définie comme une aménorrhée d'une durée de 3 mois ou plus, des taux de FSH \geq 30 mUI/mL et un résultat négatif à un test de grossesse par mesure de la β -HCG sérique, (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières**). Des nouveaux cas d'insuffisance ovarienne ont été signalés à une fréquence plus élevée chez des patientes recevant du bevacizumab (39,0 % vs 2,6 %). L'âge ne semblait pas avoir d'effet sur l'apparition de l'insuffisance ovarienne chez des patientes randomisées pour recevoir le protocole mFOLFOX6 + bevacizumab par rapport aux patientes randomisées pour recevoir le protocole mFOLFOX6. Les conclusions concernant le lien entre l'âge et le risque d'insuffisance ovarienne doivent être interprétées avec prudence, en raison du faible nombre de patientes atteintes d'insuffisance ovarienne dans cette sous-étude. Après arrêt du traitement par bevacizumab, la fonction ovarienne est revenue à la normale chez une majorité de femmes (86 %). On ne connaît pas les effets à long terme du traitement par le bevacizumab sur la fertilité.

Protéinurie (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS)

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

Dans l'ensemble des études, les taux de protéinurie de grade 3 ou 4 allaient de 0,7 à 7,4 %. Dans une analyse exploratoire combinée portant sur 8 273 patients traités dans sept essais cliniques avec répartition aléatoire, 5,4 % des patients (207 sur 5 037) traités par le bevacizumab en association avec une chimiothérapie ont présenté une protéinurie de grade \geq 2. Ces cas se sont résorbés chez 74,2 % des patients (201 sur 271). On a repris le traitement par le bevacizumab chez 41,7 % des patients (113 sur 271). Sur ces 113 patients, 47,8 % (54 sur 113) ont présenté un second épisode de protéinurie de grade \geq 2.

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

Troubles hématologiques

Hémorragie (voir 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 du bevacizumab.

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

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

Hémorragie non liée au SNC

Dix-huit patients (dans les études menées chez les patients atteints d'un cancer du poumon non à petites cellules [CPNPC]) ont cessé au moins une composante du traitement à l'étude prématurément en raison d'une hémorragie. Dans les essais cliniques incluant toutes les indications, l'incidence globale d'hémorragies de grade 3 à 5 selon les critères NCI-CTC se situait entre 0,4 et 6,9 % chez les patients traités par le bevacizumab, comparativement à une incidence de 0 à 4,5 % des patients du groupe témoin ne recevant que la chimiothérapie. Les hémorragies observées au cours des études cliniques sur 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 % de patientes du groupe témoin. Des manifestations de grade 3 ont été signalées à une incidence supérieure dans le groupe sous 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 sous bevacizumab.

Hémorragies liées à la tumeur

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

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

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

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

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

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

Hémorragies cutanéomuqueuses

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

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

Neutropénie et infections (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS)

Un taux accru de neutropénie grave, de neutropénie fébrile ou d'infection accompagnée ou non de neutropénie grave, avec une issue fatale dans certains cas, a été observé chez les patients traités avec certains types de schémas chimiothérapeutiques myélotoxiques/myélosuppresseurs administrés en association avec le bevacizumab, comparativement à la chimiothérapie administrée seule. Ces hausses ont été principalement observées chez des patients atteints de cancer du poumon non à petites cellules de l'étude ECOG4599 traités par carboplatine + paclitaxel en association avec du bevacizumab (26,2 % dans le groupe recevant du bevacizumab

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

vs 17,2 % dans le groupe recevant la chimiothérapie) et également en association avec des agents chimiothérapeutiques myélosuppresseurs utilisés pour traiter le cancer colorectal métastatique (19,7 % dans le groupe recevant le bevacizumab vs 13,6 % dans le groupe recevant la chimiothérapie dans l'étude AVF2107g). Dans l'étude AVF4095g, les taux d'incidence rapportés étaient de 58,3 % (144/247) dans le groupe sous 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 ≥ 3 .

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

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

Thrombopénie

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

L'incidence de thrombopénie était plus élevée chez les patients traités par le bevacizumab en association avec une chimiothérapie (p. ex. cisplatine/gemcitabine) que chez les patients recevant la chimiothérapie seulement. L'incidence de thrombopénie de grade 3 était élevée chez les patients traités par 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.

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

dans le groupe sous 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 sous bevacizumab (2,3 mois) que dans le groupe sous chimiothérapie (0,8 mois).

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

Dans certains essais cliniques, des réactions anaphylactiques et de type anaphylactoïde ont été signalées à une plus grande fréquence chez les patients recevant le bevacizumab en association avec diverses chimiothérapies que chez les patients recevant 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 incluent : hypertension, crises hypertensives accompagnées de signes et symptômes neurologiques, respiration sifflante, désaturation en oxygène, hypersensibilité de grade 3, douleur thoracique, céphalées, frisson solennel et diaphorèse. Dans l'étude AVF4095g, des réactions anaphylactiques et d'hypersensibilité de tout grade ont été signalées chez une proportion plus élevée de patientes traitées par 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 sous bevacizumab en association avec la chimiothérapie (6,5 %; 16/247) comparativement au groupe sous chimiothérapie seule (3,9 %; 9/233).

Décès

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

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

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

Dans le cas du cancer de l'ovaire, des réactions indésirables mortelles sont survenues chez 0,4 % des patientes traitées par 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 cinq patientes du groupe sous bevacizumab et une patiente du groupe sous chimiothérapie sont décédées en raison de réactions indésirables. Une patiente de chaque groupe a présenté une réaction indésirable de grade 5 en cours de traitement (hémorragie intracrânienne dans le groupe sous bevacizumab et infarctus aigu du myocarde dans le groupe sous chimiothérapie). Dans le groupe sous bevacizumab, les autres causes de décès survenant au-delà de 21 jours après la dernière dose du traitement de l'étude comprenaient une septicémie, une insuffisance respiratoire et une réaction indésirable non précisée. Par ailleurs, une autre patiente du groupe sous 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, neuf patientes du groupe sous bevacizumab et six patientes du groupe sous chimiothérapie sont décédées en raison de réactions indésirables. Dans le groupe recevant le bevacizumab en association avec la chimiothérapie, les causes de décès répertoriées étaient une pneumonie par aspiration (2 patientes), une septicémie (2 patientes), un arrêt cardiaque, une insuffisance cardiopulmonaire, un trouble gastro-intestinal, une détérioration de l'état de santé général et un état de choc. Dans le groupe sous chimiothérapie, les causes de décès répertoriées étaient un choc septique (2 patientes), une insuffisance cardiaque, une défaillance de plusieurs organes, une péritonite et une hémorragie gastro-intestinale (cette dernière étant survenue après que la patiente soit passée, par permutation, au bevacizumab en monothérapie).

Conditions périopératoires

Cicatrisation de plaies (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS)

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

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

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

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

Immunogénicité

Comme c'est le cas avec 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 colon, 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 effectué par dosage par électrochimiluminescence. Sur ces 14 patients, trois ont obtenu un résultat positif à un test de dépistage d'anticorps neutralisants anti-bevacizumab par épreuve d'absorption immunoenzymatique. La signification clinique de ces réactions se manifestant par des anticorps antibevacizumab reste à établir. Aucun échantillon n'a été recueilli dans l'étude AVF4095g sur le cancer de l'ovaire sensible aux sels de platine ni dans l'étude MO22224 sur le cancer de l'ovaire résistant aux sels de platine pour l'évaluation des anticorps humains antihumains (HABA).

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

Perforations de la cloison nasale

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

Populations particulières

Sexe

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

Personnes âgées (> 65 ans)

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

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

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

8.3 Effets indésirables peu courants identifiés lors des essais cliniques

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

Sang/Moelle osseuse : hémoglobine.

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

Cardiovasculaire (générale) : fonction ventriculaire gauche, œdème, troponine I cardiaque, cardiaque – autre, épanchement péricardique/péricardite, troponine T cardiaque.

Coagulation : toute toxicité, temps de céphaline, temps de Quick.

Symptômes constitutionnels : perte de poids.

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

Troubles endocriniens : toute toxicité, syndrome d'antidiurèse inappropriée, hypothyroïdie.

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

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

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

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

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

Musculo-squelettique : ostéonécrose.

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

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

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

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

Rénale/génito-urinaire : créatinine, incontinence, insuffisance rénale, rénale/GU – autre, rétention urinaire.

Syndromes : toute toxicité, syndromes – autre.

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

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

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

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

Troubles endocriniens : diabète sucré, hypothyroïdie.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Épreuves de laboratoire : gain pondéral.

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

Troubles cardiaques : dysfonction ventriculaire gauche, palpitations.

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

Troubles métaboliques et nutritionnels : déshydratation, hyperglycémie.

Troubles psychiatriques : état confusionnel, insomnie.

Troubles hépatobiliaires : hypertension porte.

Troubles immunitaires : réaction anaphylactique.

8.4 Résultats anormaux aux analyses de laboratoire : données hématologiques, biologiques et autres données quantitatives

Anomalies dans les résultats hématologiques et biochimiques

Anomalies des examens de laboratoire

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

Dans les essais cliniques, on a observé une incidence accrue ($\geq 2\%$) des anomalies de grade 3 ou 4 suivantes des épreuves de laboratoire chez les patients traités par 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 normalisé.

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

8.5 Réactions indésirables observées après la commercialisation du médicament

Système ou organe	Réactions (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 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 co-manifestations suivantes : dyspnée/difficulté à respirer, bouffée vasomotrice/rougeur/éruption cutanée, hypotension ou hypertension, désaturation en oxygène, douleurs thoraciques, rigidité et nausées/vomissements (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS , et RÉACTIONS INDÉSIRABLES)
Troubles du système nerveux central	Encéphalopathie hypertensive (très rare) Syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible (SEPR) (rare) (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS)

Système ou organe	Réactions (fréquence)¹
Troubles respiratoires, thoraciques ou médiastinaux	Perforation du septum nasal (fréquence inconnue) Hypertension pulmonaire* (fréquence inconnue) Dysphonie (courante)
Troubles vasculaires	Microangiopathie thrombotique rénale, manifestée cliniquement par une protéinurie (fréquence inconnue) (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS et RÉACTIONS INDÉSIRABLES) Anévrismes, dissections et rupture artériels (y compris aortiques)
Troubles musculo-squelettiques et des tissus conjonctifs	Des cas d'ostéonécrose de la mâchoire (ONM) ont été observés chez des patients traités par le bevacizumab, surtout lorsque ces patients avaient reçu un traitement antérieur ou concomitant par des bisphosphonates. Des cas d'ostéonécrose touchant des parties de l'organisme autres que la mâchoire ont été observés chez les enfants et adolescents traités par le bevacizumab (voir 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 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS)

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

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

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

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

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.2 Aperçu

Aucune étude formelle sur les interactions pharmacocinétiques 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-médicament

Dans l'étude AVF2107g, les concentrations d'irinotécan des patients recevant l'association IFL (irinotécan, 5-fluorouracile et leucovorine) seule étaient semblables à celles des patients recevant l'IFL en association avec 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 33 % plus élevée en moyenne chez les patients recevant l'IFL en association avec le bevacizumab par rapport à l'IFL seule. Compte tenu de la forte variabilité entre les patients et de la taille limitée de l'échantillon, on n'a pas élucidé si la hausse observée des taux de SN38 est imputable au bevacizumab. Une légère hausse des cas de diarrhée et de leucopénie (réputées être des réactions indésirables à l'irinotécan) ainsi que davantage de réductions posologiques de

l'irinotécan ont été signalées chez les patients sous IFL + bevacizumab. Une modification posologique de l'irinotécan conforme aux renseignements thérapeutiques sur l'irinotécan s'impose en cas de diarrhée, de leucopénie ou de neutropénie graves chez des patients recevant une association d'AYBINTIO et d'irinotécan.

Malate de sunitinib

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

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

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

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

Des taux accrus de neutropénie grave, de neutropénie fébrile ou d'infections avec ou sans neutropénie grave (y compris des cas de décès) ont été observés, principalement chez des patients atteints de CPNPC sous thérapies à base de sels de platine ou de taxanes.

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

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

Radiothérapie

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

9.5 Interactions médicament-aliment

Les interactions médicament-aliment n'ont pas été établies.

9.6 Interactions médicament-plante médicinale

Les interactions médicament-plante médicinale n'ont pas été établies.

9.7 Interactions médicament-épreuves de laboratoire

Les effets du médicament sur les constantes biologiques n'ont pas été établis.

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

10.2 Pharmacodynamie

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

10.3 Pharmacocinétique

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

Métabolisme : l'évaluation du métabolisme du bevacizumab chez des lapins à la suite d'une dose intraveineuse unique de bevacizumab marqué au 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, sans donc dépendre principalement de l'élimination rénale ou hépatique. La fixation de l'IgG au récepteur FcRn la protège du métabolisme cellulaire, d'où une demi-vie terminale prolongée.

Élimination : la clairance du 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 par 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. Cependant, 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 marqueurs de la gravité de la maladie), la clairance du bevacizumab était environ 20 % plus rapide que chez les patients ayant des valeurs médianes aux examens de laboratoire.

Populations particulières et états pathologiques

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

Insuffisance hépatique : aucune étude n'a été menée sur la pharmacocinétique du 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 fioles au réfrigérateur, à une température de 2 à 8 °C. Garder les fioles dans leur emballage en carton afin de les protéger de la lumière. **Ne pas congeler. Ne pas agiter.**

Les fioles non entamées d'AYBINTIO peuvent être conservées à des températures ne dépassant pas 30 °C jusqu'à un maximum de 35 jours. La fiole doit être protégée de la lumière et jetée si elle n'est pas utilisée dans les 35 jours suivant sa sortie du réfrigérateur, et ce, même si elle est remise au réfrigérateur.

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

La stabilité chimique et physique en cours d'utilisation a été démontrée pendant une durée maximale de 45 jours à une température de 2 à 8 °C, suivie d'une durée maximale de 72 heures à une température ne dépassant pas 30 °C dans une solution de chlorure de sodium à 0,9 %. D'un point de vue microbiologique, le produit devrait être utilisé immédiatement. Si cela n'est pas le cas, la responsabilité des délais et des conditions d'entreposage en cours d'utilisation incombe à l'utilisateur, et ceux-ci ne devraient normalement pas dépasser 24 heures, à une température de 2 à 8 °C, à moins que la dilution n'ait été faite dans des conditions aseptiques validées et contrôlées.

Élimination des médicaments inutilisés ou périmés

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

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

13 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

Nom commercial :	bevacizumab
Nom chimique :	anticorps monoclonal humanisé recombinant anti-VEGF
Formule moléculaire et masse moléculaire :	Anticorps hautement purifié composé de deux chaînes lourdes (453 résidus d'acides aminés) et de deux chaînes légères (214 résidus d'acides aminés) ayant un poids moléculaire total de 149 kDa.

Formule de structure :

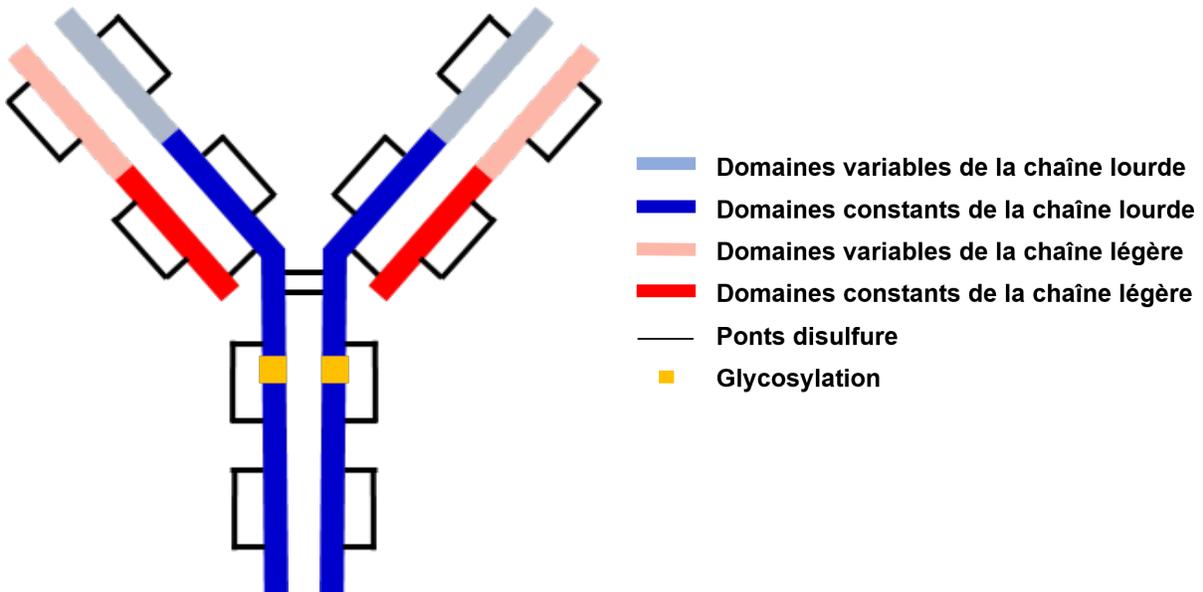


Figure 1 – Séquence d'acides aminés d'AYBINTIO

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

Caractéristiques du produit

Le procédé de fabrication de la substance médicamenteuse d'AYBINTIO comprend les étapes suivantes : expansion de la culture cellulaire, culture de production dans un bioréacteur de 15 000 L, récolte du surnageant de la culture cellulaire, purification et remplissage/emballage permettant d'obtenir une substance médicamenteuse hautement purifiée d'AYBINTIO.

Le procédé de fabrication du produit médicamenteux d'AYBINTIO comprend les étapes suivantes : décongélation, préparation du produit médicamenteux à grande échelle, suivie des étapes de filtration, remplissage/bouchage et sertissage avec impression sur l'opercule.

14 ESSAIS CLINIQUES

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

Les études cliniques menées pour montrer les similitudes entre AYBINTIO et le médicament biologique de référence comprennent :

- Étude SB8-G11-NHV avec répartition aléatoire, à double insu, en mode parallèle, à trois groupes et à dose unique menée auprès d'hommes en bonne santé.
- Étude SB8-G31-NSCLC avec répartition aléatoire, à double insu, en mode parallèle et multicentrique menée auprès de patients atteints d'un CPNPC non épidermoïde métastatique ou récidivant.

Le Tableau 16 présente un aperçu de l'organisation des études et des données démographiques des patients pour chaque étude.

Tableau 16 – Résumé de l'organisation des études et des données démographiques des patients

N° de l'étude	Protocole de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (répartis aléatoirement)	Âge moyen (limites)	Sexe
SB8-G11-NHV	Étude avec répartition aléatoire, à double insu, en mode parallèle, à trois groupes et à dose unique menée auprès d'hommes en bonne santé.	<u>AYBINTIO, bevacizumab-EU ou bevacizumab-US</u> : Dose unique de 3 mg/kg administrée par perfusion de 90 minutes.	119 (AYBINTIO:40; bevacizumab-EU : 40; bevacizumab-US : 39)	AYBINTIO 44,2 (20-55)	Hommes
				Bevacizumab-EU 39,5 (20-59)	
				Bevacizumab-US 38,9 (21-55)	
SB8-G31-CPNPC	À répartition aléatoire, à double insu, en mode parallèle et multicentrique menée auprès de patients atteints d'un CPNPC non épidermoïde métastatique ou récidivant.	<u>AYBINTIO ou bevacizumab-EU</u> : 15 mg/kg par perfusion i.v. le jour 1 de chaque cycle de 3 semaines. <u>Paclitaxel</u> : 200 mg/m ² par perfusion i.v. le jour 1 de chaque cycle de 3 semaines. <u>Carboplatine</u> : ASC = 6 par perfusion i.v. le jour 1 de chaque cycle de 3 semaines. Période du traitement d'induction : au moins 4 cycles et jusqu'à 6 cycles d'AYBINTIO plus paclitaxel-carboplatine ou de bevacizumab-EU plus paclitaxel-carboplatine. Monothérapie d'entretien : Les patients ayant présenté une réponse au traitement (définie par une réponse complète [RC]/réponse partielle [RP]/maladie stable [MS]) à la fin de la période du traitement d'induction ont continué de recevoir AYBINTIO ou le bevacizumab-EU conformément au protocole de la répartition aléatoire jusqu'à la progression de la maladie, l'apparition d'une toxicité inacceptable, le décès ou 12 mois après la répartition aléatoire du dernier patient (fin de l'étude), selon la première occurrence.	763 (AYBINTIO : 379; bevacizumab-EU : 384)	AYBINTIO 60,2 (31-82) Bevacizumab-EU 60,0 (20-84)	Hommes/ femmes : 508/255

ASC = aire sous la courbe; UE = Union européenne; i.v. = intraveineuse; CPNPC = cancer du poumon non à petites cellules; US = États-Unis.

14.2 Résultats de l'étude

Voir 14.3 Études de biodisponibilité comparatives.

14.3 Études de biodisponibilité comparatives

14.3.1 Pharmacocinétique

Étude SB8-G11-NHV

Cette étude à répartition aléatoire, à double insu, à dose unique et à 3 bras parallèles a été effectuée chez des sujets masculins adultes en bonne santé. Le principal objectif de l'étude SB8-G11-NHV était d'évaluer et de comparer le profil pharmacocinétique d'AYBINTIO avec celui du bevacizumab-EU et celui du bevacizumab-US. Les critères de comparabilité ont été atteints pour les paramètres pharmacocinétiques d'AYBINTIO et du bevacizumab-EU, car les rapports des moyennes géométriques (IC à 90 %) associés à l'ASC_{inf}, à l'ASC_{fin} et à la C_{max} étaient de 88.0% (81.5% to 95.0%), 88.6% (82.6% to 95.2%) and 99.6% (93.3% to 106.3%), respectivement; ils se situaient tous à l'intérieur des marges d'équivalence préétablies de 80.0% to 125.0% (Tableau 17).

Tableau 17 – Résumé des paramètres pharmacocinétiques d'AYBINTIO et du bevacizumab-EU lors de l'étude SB8-G11-NHV

Bevacizumab (3 mg/kg IV) À partir des données mesurées				
Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (%CV)				
Paramètre	AYBINTIO N = 38	Bevacizumab-EU N = 38	% du rapport des moyennes géométriques des MC	Intervalle de confiance à 90 %
ASC _T (mcg·h/mL)	23812.9 24199.2 (18.1)	26862.9 27342.2 (19.7)	88.6%	82.6% to 95.2%
ASC _i (mcg·h/mL)	24901.3 25354.4 (19.1)	28294.9 28896.8 (21.5)	88.0%	81.5% to 95.0%
C _{MAX} (mcg/mL)	74.9 76.3 (19.3)	75.2 76.1 (15.4)	99.6%	93.3% to 106.3%
T _{MAX} (h)	3.00 (1.52-12.00)	3.00 (1.52-12.00)	N/A	N/A
T _½ (h)	444.4 (17.9)	464.2 (17.5)	N/A	N/A

N = nombre de sujets pour qui l'on disposait de résultats d'évaluation; ASC_T = aire sous la courbe des concentrations plasmatiques en fonction du temps, du temps 0 au temps du dernier échantillon quantifiable; ASC_i = aire sous la courbe des concentrations sériques en fonction du temps, du temps 0 à l'infini; IC = intervalle de confiance; C_{max} = concentration sérique maximale observée; MC = moindres carrés; T_{1/2} = demi-vie d'élimination exprimée en moyenne arithmétique (%CV); T_{max} = délai avant l'obtention de la concentration sérique maximale exprimée en médiane (min-max), PK = pharmacocinétique.

14.3.2 Efficacité et innocuité

14.3.2.1 Efficacité

Étude SB8-G31-NSCLC

L'étude SB8-G31-NSCLC a été conçue pour comparer l'efficacité et l'innocuité d'AYBINTIO à celles d'AVASTIN (bevacizumab). Le principal objectif était de démontrer l'équivalence d'efficacité d'AYBINTIO et du bevacizumab-EU pour ce qui était du meilleur taux de réponse globale (TRG) après 24 semaines de chimiothérapie chez des patients atteints d'un cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC) non épidermoïde récidivant ou métastatique. Le meilleur TRG était défini par la proportion de patients dont la meilleure réponse globale consistait en une réponse complète (RC) ou en une réponse partielle (RP) d'après les critères RECIST (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumours*, v1.1) à 24 semaines pendant la période du traitement d'induction.

Résultats de l'étude

Les données démographiques et les caractéristiques de la maladie au début de l'étude étaient bien équilibrées entre le groupe AYBINTIO et le groupe bevacizumab-EU. L'étude a atteint son objectif principal puisque l'intervalle de confiance à 95 % du rapport du meilleur TRG se situait dans la marge d'équivalence prédéfinie de (0,737, 1,357).

Les résultats relatifs à l'efficacité globale sont présentés au [Tableau 18](#).

Tableau 18 Résumé des résultats d'efficacité (Population en intention de traiter (ITT))

Paramètre	AYBINTIO N = 379	EU Avastin® N = 384
Meilleur TRG [n (%)] ^a	181 (47.6)	164 (42.8)
95% IC pour TRG (%)	42.5, 52.8	37.8, 47.9
Ratio du Meilleur TRG (SB8/EU Avastin®)	1.11	
95% IC	[0.952, 1.302] ^b	

IC = Intervalle de Confiance; N = Nombre de patients dans le groupe des patients soumis à la répartition aléatoire (c.-à-d. population en [ITT]); n = nombre de patients; TRG = Taux de Réponse Globale;

^a Le meilleur TRG a été défini comme la proportion de patients dont la meilleure réponse globale était soit RC soit RP selon RECIST v1.1 pendant la période de traitement d'induction de 24 semaines.

^b Indique que l'intervalle de confiance était entièrement dans la marge d'équivalence [0,737, 1,357].

Dans le groupe de patients soumis à la répartition aléatoire (population en ITT), les données manquantes des patients qui ont abandonné l'étude en raison de la progression de la maladie et des événements indésirables (EI) sans aucune évaluation de la tumeur ont été considérées comme non-répondeurs.

Dans le groupe de patients soumis à la répartition aléatoire, les données manquantes des patients qui ont abandonné l'étude pour des raisons autres que la progression de la maladie et les EI et qui sont restés dans l'étude, sans aucune évaluation de la tumeur, ont été imputées à l'aide de la méthode d'imputation multiple. Le ratio et l'IC à 95 % ont été estimés par le modèle de régression log-binomial avec le groupe de traitement comme variable explicative.

14.3.2.2 Innocuité

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

14.4 Immunogénicité

Lors de l'étude SB8-G31-NSCLC, l'immunogénicité a été évaluée à l'aide de tests électrochimoluminescents (ECL). Seuls les échantillons confirmés positifs pour les anticorps anti-médicaments (AAM) ont ensuite été analysés pour les anticorps neutralisants (AN). Dans cette étude, 378 et 380 sujets ont reçu respectivement AYBINTIO ou Bevacizumab-EU, et des échantillons de sérum étaient prélevés au cycle 1 (référence), au cycle 3, au cycle 5, au cycle 7 et à la fin du traitement. Au cycle 7, le statut global des AAM était positif chez 46 patients du groupe AYBINTIO (13,5 %) et chez 34 patients du groupe bevacizumab-EU (10,1 %). À la fin du traitement, le statut global des AAM était positif chez 55 patients du groupe AYBINTIO (16,1 %) et chez 37 patients du groupe bevacizumab-EU (11,0 %).

L'incidence d'AAM et d'AN est présenté dans le Tableau 19.

Tableau 19 Résumé du pourcentage de patients avec des anticorps anti-médicament et des anticorps neutralisants

	SB8-G31-NSCLC	
	AYBINTIO N=378 n/n' (%)	Bevacizumab-EU N=380 n/n' (%)
Anticorps anti-médicaments (AAM)		
Point de départ	15/372 (4.0)	15/371 (4.0)
Cycle 3	29/338 (8.6)	22/338 (6.5)
Cycle 5	15/301 (5.0)	21/296 (7.1)
Cycle 7	28/266 (10.5)	20/279 (7.2)
Fin du traitement	21/150 (14.0)	9/161 (5.6)
Cycle 7 (global)	46/341 (13.5)	34/337 (10.1)
Fin du traitement (global)	55/341 (16.1)	37/337 (11.0)
Anticorps neutralisants (AN)		
Point de départ	0/15 (0.0)	1/15 (6.7)
Cycle 3	9/29 (31.0)	9/22 (40.9)
Cycle 5	5/15 (33.3)	8/21 (38.1)
Cycle 7	12/28 (42.9)	11/20 (55.0)
Fin du traitement	9/21 (42.9)	5/9 (55.6)
Cycle 7 (global)	21/59 (35.6)	23/47 (48.9)
Fin du traitement (global)	28/67 (41.8)	26/50 (52.0)

N = nombre de patients dans l'ensemble d'analyse de l'innocuité; n = nombre de patients avec des événements d'intérêt; n' = nombre de patients avec des résultats d'évaluation disponible à chaque point d'évaluation. Les pourcentages sont basés sur la valeur de n'. Les résultats d'anticorps neutralisants pour les patients avec AAM-positif à Aybintio ou au bevacizumab-EU à n'importe quel point d'évaluation ont été utilisés pour le résumé.

Comme avec toutes les protéines thérapeutiques, il existe un risque d'immunogénicité. La détection de la formation d'anticorps dépend fortement de la sensibilité et de la spécificité de l'analyse.

14.5 Essais cliniques – Médicament biologique de référence

Efficacité clinique

Cancer colorectal métastatique

L'innocuité et l'efficacité de la dose recommandée de bevacizumab (5 mg/kg de poids corporel toutes les deux semaines) dans le traitement du carcinome métastatique du côlon ou du rectum

ont été étudiées lors de trois essais cliniques randomisés et contrôlés par médicament actif en association avec une chimiothérapie de première intention à base de fluoropyrimidine.

Le bevacizumab a été associé à deux schémas thérapeutiques :

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

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

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 randomisé, à double insu et contrôlé par médicament actif évaluant 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 aléatoirement pour recevoir IFL + placebo (groupe 1) ou IFL + bevacizumab (5 mg/kg toutes les deux semaines, groupe 2) (voir Tableau 20). Un troisième groupe de 110 patients a reçu un bolus de 5-FU/LV + bevacizumab (groupe 3). L'inscription au groupe 3 a été arrêtée, tel que prévu dans le protocole d'étude, une fois que l'innocuité du traitement associant le bevacizumab et l'IFL a été établie et considérée comme acceptable.

Tableau 20 – Schémas thérapeutiques dans l'étude AVF2107g

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

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

Leucovorine : injection du bolus i.v. (sur 1-2 minutes) immédiatement après chaque dose d'irinotécan

Le principal critère d'évaluation de l'efficacité dans cet essai était la durée de la survie. L'ajout du bevacizumab au schéma IFL a entraîné une augmentation statistiquement significative de la survie globale (voir Tableau 21 et Figure 2). Le bienfait clinique du bevacizumab, tel que mesuré par la survie, a été constaté dans tous les sous-groupes de patients définis au

préalable, y compris les sous-groupes d'âge, de sexe, d'indice fonctionnel, de site de la tumeur primaire, de nombre d'organes atteints et de durée de l'atteinte métastatique (voir Figure 4).

Les résultats pour l'efficacité du bevacizumab en association avec la chimiothérapie par IFL sont présentés au Tableau 9 et aux Figure 2 et Figure 3 (courbes de Kaplan-Meier de la durée de la survie et de la survie sans progression).

Tableau 21 – Résultats liés à l'efficacité dans l'étude AVF2107g

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

* 5 mg/kg toutes les 2 semaines.

** Comparativement au groupe témoin

IFL = irinotécan/5-fluorouracile/leucovorine

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

Figure 2 – Courbe de Kaplan-Meier d'estimation de la survie dans l'étude AVF2107g

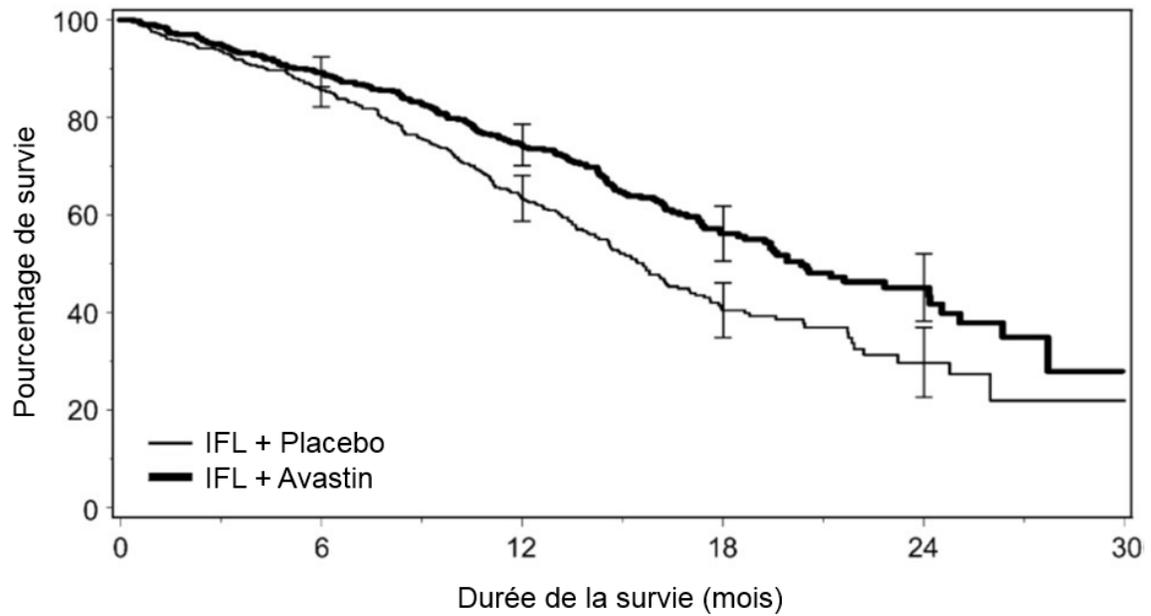


Figure 3 – Survie sans progression avec le traitement de première intention dans l'étude AVF2107g

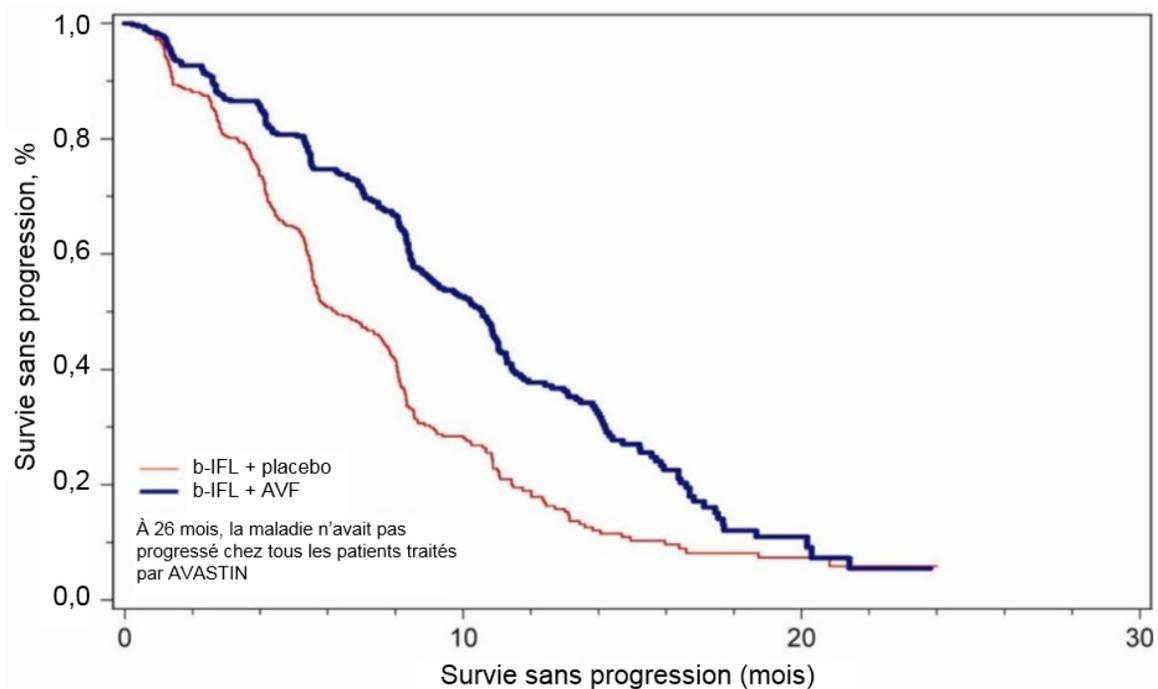
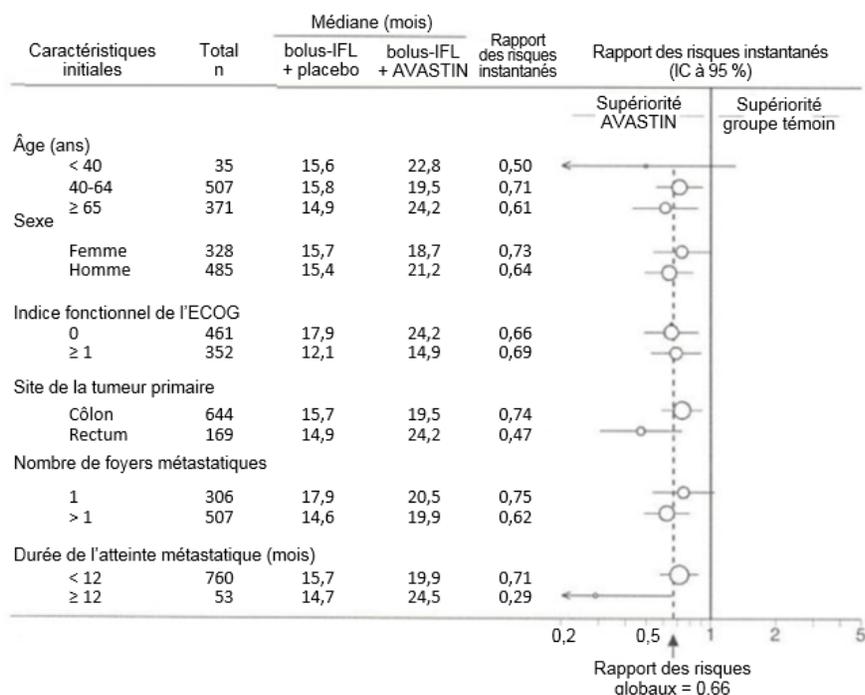


Figure 4 – Durée de la survie en fonction des facteurs de risque initiaux dans l'étude AVF2107g



IC = intervalle de confiance; IFL = irinotécan/5-fluorouracile/leucovorine

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

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

Il s'agissait d'un essai clinique de phase II randomisé, contrôlé par médicament actif et ouvert évaluant le bevacizumab combiné à l'association 5-FU/leucovorine dans le traitement de première intention du cancer colorectal métastatique chez des patients qui n'étaient pas des candidats optimaux au traitement de première intention par l'irinotécan. Pour pouvoir participer à l'essai, les patients devaient avoir une sensibilité accrue à la toxicité de l'irinotécan (≥ 65 ans, radiothérapie pelvienne ou thoracique antérieure) ou être moins susceptibles de bénéficier du traitement par l'irinotécan (indice fonctionnel ≥ 1, albumine initiale < 3,5 g/dL). Les patients ont été répartis aléatoirement pour recevoir le 5-FU/LV + placebo (n = 105) ou le 5-FU/LV + 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 % et de 2 chez 6,7 %. L'ajout du bevacizumab à raison de 5 mg/kg toutes les deux semaines au 5-FU/LV a produit des taux de réponse objective supérieurs, une survie sans progression significativement plus longue et une tendance vers une survie plus longue, comparativement à la chimiothérapie par le 5-FU/LV administrée seule (voir Tableau 22). Ces données sur l'efficacité sont conformes aux résultats relevés dans les études AVF2107g et AVF0780g.

Tableau 22 – Schémas thérapeutiques dans l'étude AVF2192g

	Traitement	Dose de départ	Schéma d'administration
Groupe 1	5-fluorouracile Leucovorine	500 mg/m ² i.v. 500 mg/m ² i.v.	Administré une fois par semaine pendant 6 semaines d'un cycle de 8 semaines
	Placebo	i.v.	Toutes les 2 semaines
Groupe 2	5-fluorouracile Leucovorine	500 mg/m ² i.v. 500 mg/m ² i.v.	Administré une fois par semaine pendant 6 semaines d'un cycle de 8 semaines
	Bevacizumab	5 mg/kg i.v.	Toutes les 2 semaines

5-fluorouracile : bolus i.v. (injection lente) 1 heure après l'instauration de la perfusion de leucovorine de 2 heures
Leucovorine : perfusion i.v. sur 2 heures

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

Il s'agissait d'un essai clinique de phase II randomisé, ouvert et contrôlé par médicament actif évaluant le bevacizumab en association avec le 5-FU/LV en traitement de première intention du cancer colorectal métastatique. Soixante et onze patients ont été répartis aléatoirement pour recevoir un bolus de 5-FU/LV ou 5-FU/LV + bevacizumab (5 mg/kg toutes les 2 semaines). Un troisième groupe de 33 patients a reçu un bolus de 5-FU/LV + bevacizumab (10 mg/kg toutes les 2 semaines). Les patients étaient traités jusqu'à la progression de la maladie. Les principaux critères d'évaluation de l'essai étaient le taux de réponse objective et la survie sans progression. L'ajout du bevacizumab, à raison de 5 mg/kg toutes les 2 semaines, au 5-FU/LV a produit des taux de réponse objective supérieurs, une survie sans progression plus longue et une tendance vers une survie plus longue, comparativement à la chimiothérapie par le 5-FU/LV administrée seule (voir Tableau 23). Ces données sur l'efficacité sont conformes aux résultats de l'étude AVF2107g.

Tableau 23 – Résultats liés à l'efficacité dans les études AVF0780g et AVF2192g

	AVF0780g			AVF2192g	
	5-FU/LV	5-FU/LV + bevacizumab ^a	5-FU/LV + bevacizumab ^b	5-FU/LV + placebo	5-FU/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
Intervalle de confiance (IC) à 95 %				10,35-16,95	13,63-19,32
Rapport des risques instantanés ^c	-	0,52	1,01		0,79
(IC à 95 %)		(0,25 à 1,08)	(0,53 à 1,91)		(0,56 à 1,10)
Valeur p		0,073	0,978		0,16
<u>Survie sans progression</u>					
Médiane (mois)	5,2	9	7,2	5,5	9,2
Rapport des risques instantanés (IC à 95 %)		0,44 (0,24 à 0,8)	0,69 (0,38 à 1,25)		0,5 (0,34 à 0,73)
Valeur p	-	0,0049	0,217		0,0002
<u>Taux de réponse globale</u>					
Taux (pour cent)	16,7	40	24,2	15,2	26
Intervalle de confiance à 95 %	7,0-33,5	24,4-57,8	11,7-42,6	9,2-23,9	18,1-35,6
Valeur p		0,029	0,43		0,055

Durée de la réponse					
Médiane (mois)	NA	9,3	5	6,8	9,2
Percentile 25-75 (mois)	5,5-NA	6,1-NA	3,8-7,8	5,59-9,17	5,88-13,01

^a 5 mg/kg toutes les 2 semaines; ^b 10 mg/kg toutes les 2 semaines; ^c Comparativement au groupe témoin
5-FU/LV = 5-fluorouracile/leucovorine; NA = non atteint.

Traitement adjuvant du cancer du côlon (CCa)

Étude BO17920

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

On a observé un plus grand nombre de récurrences et de décès attribuables à la progression de la maladie dans les deux groupes recevant le bevacizumab en comparaison avec le groupe témoin. L'objectif principal, soit la prolongation de la survie sans maladie (SSM) chez les patients atteints de cancer du côlon de stade III (n = 2 867) par l'ajout du bevacizumab à l'un ou l'autre des schémas de chimiothérapie n'a pas été atteint. Les rapports de risque de la SSM étaient de 1,17 (IC à 95 % : 0,98-1,39) pour le groupe sous FOLFOX4 + bevacizumab et de 1,07 (IC à 95 % : 0,90-1,28) pour le groupe sous XELOX + bevacizumab. Au moment de la date limite clinique du suivi de fin de l'étude (qui était fixée à 2 ans après l'analyse primaire de la SSM et à au moins 5 ans après la randomisation du dernier patient), le rapport des risques instantanés non stratifié pour la survie globale était de 1,27 (IC à 95 % : 1,03-1,57) pour le groupe sous FOLFOX4 + bevacizumab et de 1,15 (IC à 95 % : 0,93-1,42) pour le groupe XELOX + bevacizumab en comparaison avec le groupe recevant seulement FOLFOX.

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

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

Étude E4599

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

Les patients ont été randomisés de façon à recevoir la chimiothérapie à base de platine (paclitaxel à raison de 200 mg/m² et carboplatine, ASC = 6,0, les deux administrés par perfusion intraveineuse) le premier jour de chaque cycle de 3 semaines (6 cycles maximum), ou la chimiothérapie à base de platine PC en association avec le bevacizumab, à raison de 15 mg/kg en perfusion i.v., le premier jour de chaque cycle de 3 semaines. Après six cycles de chimiothérapie par carboplatine-paclitaxel ou lors de l'arrêt prématuré de la chimiothérapie, les patients du groupe bevacizumab + carboplatine-paclitaxel ont continué à recevoir le bevacizumab en monothérapie toutes les 3 semaines jusqu'à la progression de la maladie. Huit cent soixante-dix-huit patients ont été randomisés dans les deux groupes de traitement.

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

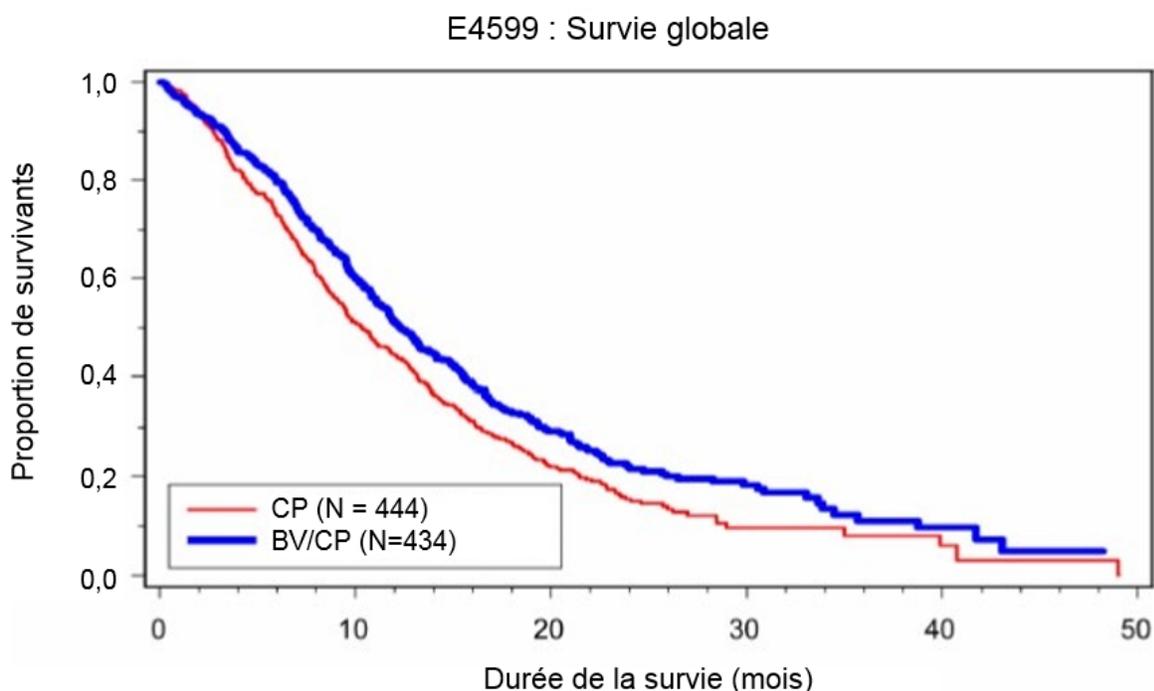
Pendant l'étude, 32,2 % (136/422) des patients recevant le traitement à l'étude se sont fait administrer le bevacizumab sept à 12 fois et 21,1 % (89/422) des patients ont reçu le bevacizumab 13 fois ou plus.

Le principal critère d'évaluation était la durée de la survie. Les résultats sont présentés au Tableau 24.

Tableau 24 – Résultats sur l'efficacité pour l'étude E4599

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

Figure 5 – Étude E4599 : Courbe Kaplan-Meier de la survie globale (Tous les patients randomisés)



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

Lors d'une analyse exploratoire des divers sous-groupes de patients, le traitement par bevacizumab n'a entraîné aucune amélioration de la durée de survie chez les sujets de sexe

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

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

Tableau 25 – Sous-types histologiques dans l'étude E4599

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

Étude AVF0757g

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

On a relevé des déséquilibres entre les groupes de traitement sur le plan des caractéristiques initiales et démographiques, notamment dans la proportion d'hommes et de femmes, dans les patients ayant un indice fonctionnel ECOG de 0, dans les cas où la maladie était présente depuis moins d'un an, dans la prépondérance de cellules squameuses établie en histologie, dans le stade du cancer (IIIB et IV) et dans les antécédents de traitement oncologique. Les principaux critères d'évaluation de l'efficacité étaient le délai avant la progression de la maladie (DAP) et le meilleur taux de réponse confirmé tant par l'investigateur que par un établissement

d'examen indépendant (EEI) effectuant l'évaluation en aveugle. Bien que d'après l'évaluation de l'EEI, le seuil de signification statistique n'ait pas été atteint, le délai avant la progression tendait vers une amélioration (7,0 vs 6,0 mois) et c'était aussi le cas du taux de réponse (40 % vs 31 %) dans le groupe de patients sous 15 mg/kg, comparativement au groupe témoin. Il n'y avait pas de différence statistiquement significative dans la survie entre les patients du groupe recevant 15 mg/kg et ceux du groupe témoin (14,4 vs 13,3 mois). Cependant, 19 des 32 patients ayant été assignés au groupe témoin sont passés à un groupe recevant le bevacizumab après la progression de la maladie.

Dans cette étude, la fréquence des cas graves ou mortels d'hémorragie pulmonaire a été de 31 % (4 sur 13) chez les patients traités par le bevacizumab et dont l'histologie avait révélé un carcinome squameux, et de 4 % (2 sur 53) chez les patients traités par le bevacizumab et dont l'histologie avait révélé un carcinome de type autre que squameux. Le sous-groupe de sujets atteints de carcinome squameux semblait présenter un risque accru de manifester cette toxicité et a été exclu de l'étude E4599. La fréquence de la plupart des manifestations indésirables graves, notamment de l'hypertension et de la protéinurie, était semblable à celle observée dans l'étude de base E4599. On a considéré que les autres effets indésirables (céphalées, infections des voies respiratoires, épistaxis, fièvre et éruption cutanée) pouvaient être maîtrisés.

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

Étude AVF4095g

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

Des patients atteints de cancer de l'ovaire, de cancer primaire du péritoine ou de carcinome des trompes de Fallope confirmés par analyse histologique et ayant récidivé plus de 6 mois après une chimiothérapie à base de sels de platine étaient inclus dans l'étude. Ces patients n'avaient pas reçu de chimiothérapie pour traiter le cancer actuel et n'avaient jamais reçu de traitement par bevacizumab ou d'autres inhibiteurs du VEGF ou d'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 patients étaient similaires dans les deux groupes de traitements. Tous les patients sauf un avaient un indice fonctionnel ECOG de 0 ou 1 au départ. L'âge médian de tous les patients randomisés était de 61 ans (écart : 28 à 87 ans). La majorité des patients étaient âgés de moins de 65 ans (63 %) et 37 % des patients avaient 65 ans ou plus. Les patients étaient surtout de race blanche (90,9 %); les patients de race asiatique et noire ou afro-américaine étaient représentés de manière égale (3,1 % chacun). Deux patients étaient natifs d'Hawaï et des autres îles du Pacifique.

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

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

- du carboplatine (ASC4 le jour 1) et de la gemcitabine (1 000 mg/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 progression de la maladie ou survenue d'effets toxiques inacceptables;
- du carboplatine (ASC4 le jour 1) et de la gemcitabine (1 000 mg/m² les jours 1 et 8) et le bevacizumab (15 mg/kg, jour 1) en concomitance toutes les 3 semaines pendant au moins 6 cycles et un maximum de 10 cycles, suivi d'un traitement par le bevacizumab (15 mg/kg toutes les 3 semaines) en monothérapie jusqu'à progression de la maladie ou survenue d'effets toxiques inacceptables.

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

Les résultats de l'étude sont résumés au Tableau 26.

Tableau 26 – Résultats liés à l'efficacité de l'étude AVF4095g

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

	(n = 242)	(n = 242)
SG médiane (mois)	32,9	33,6
Rapport des risques instantanés [IC à 95 %]	0,952 [0,771; 1,176]	
Valeur p	0,6479	

C = carboplatine; G = gemcitabine

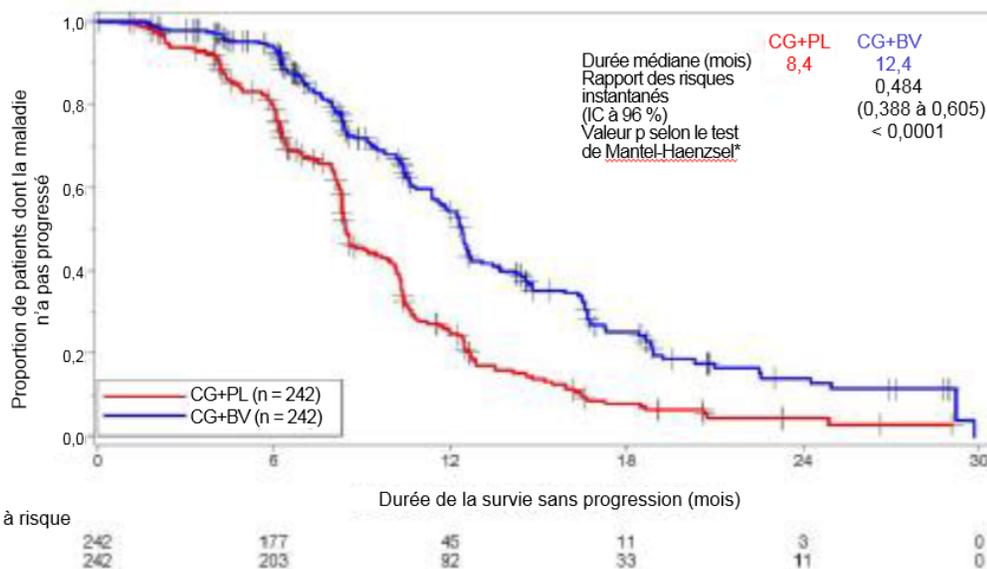
¹ Analyse primaire

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

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

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

Figure 6 – Estimations de Kaplan Meier de la survie sans progression fondées sur l'évaluation de l'investigateur, avec censure dans le cas de traitements non spécifiés au protocole chez les patientes randomisées



BV = bevacizumab; CG = carboplatine+gemcitabine; PL = placebo.

Source: Biostatistics(yiny) pgm(/onco/avf/avf4095g/csr/programs/g_lm)
Database (locked 03FEB2011)
Generated 01MAR11 11:11 Page 1 of 1

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

Étude MO22224 (AURELIA)

L'étude MO22224 a évalué l'efficacité et l'innocuité du bevacizumab en association avec une chimiothérapie pour le traitement du cancer de l'ovaire récidivant et résistants 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 inscrites à l'étude; elles ont reçu soit une chimiothérapie (à la discrétion de l'investigateur, les patientes ont reçu l'un de trois agents de chimiothérapie (paclitaxel, topotécan ou DLP) en monothérapie ou en association avec le bevacizumab :

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

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

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

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

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

Les caractéristiques démographiques des patientes au départ étaient bien équilibrées entre les groupes CT et CT+BV. Presque toutes les patientes étaient de race blanche. L'âge médian était de 61,0 ans (écart : 25 à 84 ans) et 36,8 % des patientes avaient 65 ans ou plus. La majorité des patientes des deux groupes avaient un indice fonctionnel (IF) ECOG de 0 (CT : 56,4 % contre CT+BV : 61,2 %). Le pourcentage de patientes ayant un IF ECOG de 1 ou ≥ 2 était de 38,7 % et de 5,0 %, respectivement, dans le groupe CT, et de 29,8 % et 9,0 %, respectivement, dans le groupe CT+BV.

L'ajout du bevacizumab à la chimiothérapie a produit une amélioration statistiquement significative de la SSP évaluée par l'investigateur, un résultat appuyé par une analyse

indépendante rétrospective. Les résultats de l'étude concernant la population en ITT (intention de traiter) sont présentés au Tableau 27 et à la Figure 7. Les résultats des différentes cohortes de chimiothérapie sont présentés au Tableau 28.

Tableau 27 – Résultats quant à l'efficacité de l'étude MO22224 (AURELIA)

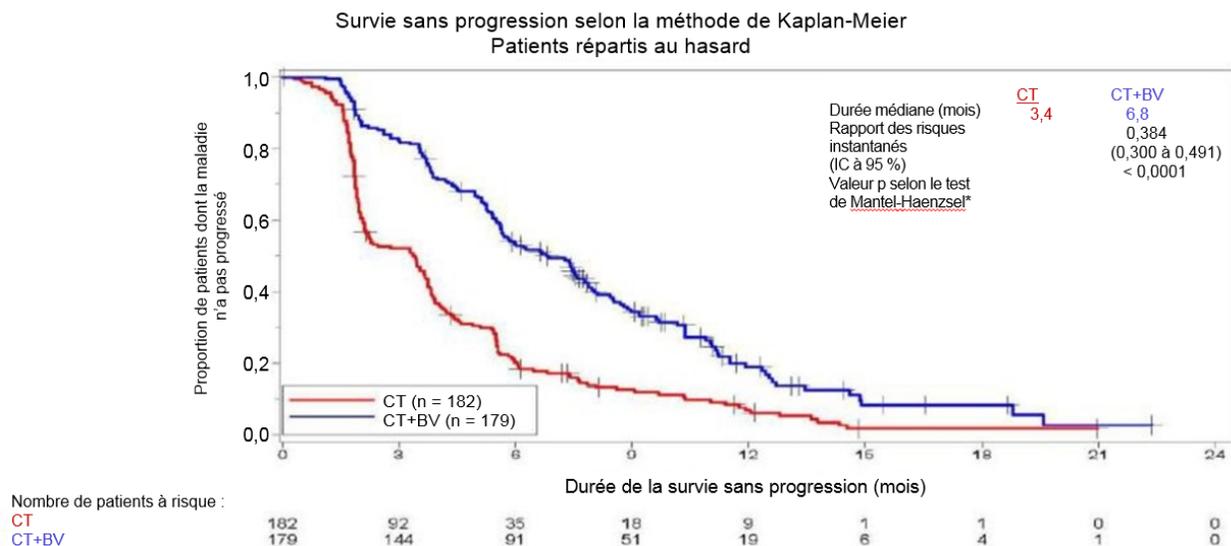
Principal critère d'évaluation		
Survie sans progression		
	Évaluation de l'investigateur	
	CT (n = 182)	CT + BV (n = 179)
N ^{bre} (%) de patientes ayant présenté un événement	168 (92,3 %)	140 (78,2 %)
Médiane (mois)	3,4	6,8
Rapport des risques instantanés* [IC à 95 %]	0,384 [0,300; 0,491]	
Valeur 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

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

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

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

Figure 7 – Diagramme de Kaplan Meier de la survie sans progression basée sur l'évaluation de l'investigateur chez les patientes randomisées



BV = bevacizumab; CT = chimiothérapie.

Tableau 28 – Résultats quant à l'efficacité dans les cohortes des différentes chimiothérapies de l'étude MO22224 (AURELIA)

	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)
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) (IC à 95 %)	3,9 (3,5; 5,5)	9,6 (7,8; 11,5)	2,1 (1,9; 2,3)	6,2 (5,3; 7,6)	3,5 (1,9; 3,9)	5,1 (3,9; 6,3)
RRI (IC à 95 %) ^a	0,47 (0,31; 0,72)		0,24 [0,15; 0,38]		0,47 [0,32; 0,71]	
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						
Nombre de patientes avec maladie mesurable au départ	43	45	50	46	51	51
Taux, % (IC à 95 %)	30 [17; 44]	53 [39; 68]	2 [0; 6]	17 [6; 28]	8 [0; 15]	16 [6; 26]
Durée médiane de la réponse (mois)	6,8	11,6	NE	5,2	4,6	8,0

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

^b Chimiothérapie

NE = non évaluable

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

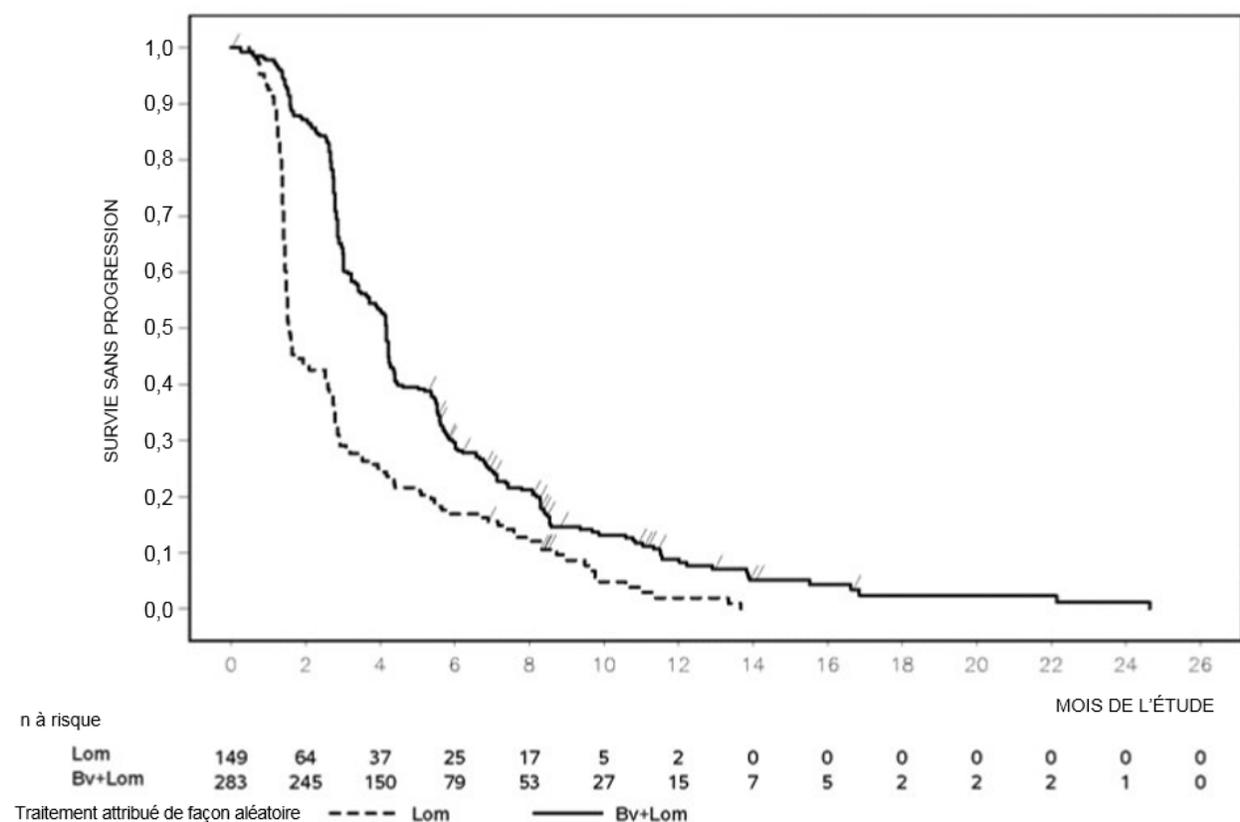
Étude EORTC 26101

Des patients atteints d'un glioblastome traité auparavant ont participé à une étude de phase III multicentrique, à répartition aléatoire et ouverte visant à comparer le bevacizumab-lomustine avec la lomustine. Un total de 432 patients ayant présenté une première progression après le traitement par radiothérapie et le témozolomide ont été répartis aléatoirement (2:1) pour recevoir le bevacizumab (perfusion i.v. de 10 mg/kg toutes les 2 semaines; $n = 283$) associé à la lomustine (toutes les 6 semaines; 90 mg/m² [dose maximale : 160 mg] pendant le premier cycle; la dose pouvait être augmentée jusqu'à 110 mg/m² (dose maximale : 200 mg) à partir du deuxième cycle en l'absence de toxicité hématologique de grade > 1 pendant le premier cycle) ou la lomustine (110 mg/m² [dose maximale : 200 mg] toutes les 6 semaines; $n = 149$) jusqu'à la progression de la maladie ou la survenue d'une toxicité inacceptable. La répartition aléatoire a été stratifiée selon l'indice fonctionnel de l'Organisation mondiale de la santé (0 vs > 0), l'utilisation de stéroïdes (oui vs non), le diamètre tumoral le plus long (≤ 40 vs > 40 mm) et l'établissement de soins. Le principal critère d'évaluation de l'étude était la SG. Les principaux paramètres secondaires comprenaient la SSP et le TRO évalués par l'investigateur. La réponse tumorale a été évaluée au moyen des critères modifiés RANO (Response Assessment in Neuro-oncology).

L'âge médian des patients était de 57,0 ans dans le groupe 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) étaient des hommes.

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

Figure 8 – Survie sans progression évaluée par l’investigateur lors de l’étude EORTC 26101



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

Études menées auprès d’enfants

Étude BO20924 (Bernie)

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

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

Étude BO25041 (Herby)

Une étude de phase II à répartition aléatoire (BO25041) a été menée auprès de 121 patients âgés de 3 ans à moins de 18 ans qui présentaient un gliome de haut grade dans la région

sus-tentorielle ou sous-tentorielle du cervelet ou du pédoncule cérébelleux, nouvellement diagnostiqués; ces patients ont été traités par radiothérapie RT) postopératoire et par le témozolomide (T) adjuvant avec et sans bevacizumab (10 mg/kg toutes les deux semaines par voie i.v.).

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

15 MICROBIOLOGIE

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

16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

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 humaine et à des taux d'exposition légèrement inférieurs à l'exposition clinique prévue chez l'humain, d'après les concentrations sériques moyennes. Il faut noter, toutefois, que la dysplasie épiphysaire a uniquement été observée chez des animaux en croissance active, avec des cartilages de conjugaison ouverts.

Cicatrisation des plaies

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

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

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

Fonction rénale

Chez le singe cynomolgus normal, le bevacizumab n'a pas eu d'effet mesurable sur la fonction rénale avec l'administration une ou deux fois par semaine pendant une durée maximale de 26 semaines. Il ne s'est pas non plus accumulé dans les reins de lapins à la suite de l'administration de deux doses allant jusqu'à 100 mg/kg (environ 80 fois la dose clinique proposée). Les études approfondies de la toxicité chez le lapin, portant sur des modèles de dysfonctionnement rénal, ont montré que le 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 deux fois par semaine ou de 50 mg/kg une fois par semaine pendant 26 semaines a été associée à une baisse statistiquement significative de l'albumine et du rapport albumine-globuline ainsi qu'à une augmentation de la globuline. Ces effets étaient réversibles à l'arrêt de l'exposition. Ces paramètres étant restés dans la gamme de valeurs normales de référence pour ces critères d'évaluation, ces variations n'ont pas été considérées comme cliniquement significatives.

Hypertension

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

Hémostase

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

Mutagenicité/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, par une réduction de la prolifération endométriale et par 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 ≥ 4 fois la dose thérapeutique humaine ou ≥ 2 fois l'exposition prévue chez l'humain, d'après les concentrations sériques moyennes relevées chez les femelles. Chez la lapine, l'administration de 50 mg/kg de bevacizumab a entraîné une diminution significative du poids des ovaires et du nombre de corps jaunes. Les résultats obtenus chez la femelle du singe et la lapine étaient réversibles à l'arrêt du traitement. L'inhibition de l'angiogenèse à la suite de l'administration de bevacizumab entraîne vraisemblablement un effet nocif sur la fertilité des femelles.

16.1 Pharmacologie et toxicologie non cliniques comparatives

16.1.1 Pharmacodynamique comparative non clinique

AYBINTIO est un biosimilaire au bevacizumab dont la pharmacodynamie et les propriétés pharmacocinétiques ont déjà été décrites pour le produit de référence, AVASTIN. La présente section résume les études comparatives exhaustives qui ont été menées pour comparer les données pharmacologiques d'AYBINTIO et d'AVASTIN.

Études *in vitro*

Un vaste ensemble d'études non cliniques *in vitro* ont été menées pour évaluer la similitude entre AYBINTIO, le bevacizumab-EU et le bevacizumab-US sur la base de leurs propriétés biologiques (p. ex. inhibition de la prolifération des cellules HUVEC, neutralisation du VEGF-A 165, liaison au VEGF-A 165 et liaison aux récepteurs FcRn) dans un intervalle de similarité déterminé. Les caractéristiques additionnelles d'AYBINTIO ont été analysées côte à côte à l'aide d'autres essais de liaison (p. ex., liaison aux VEGF-A 121, VEGF-A 165 par détection par résonance plasmonique de surface, VEGF-A 189, FcγRIa, FcγRIIa, FcγRIIb, FcγRIIIa, FcγRIIIb et C1q; spécificité au VEGF-A) et de tests de puissance (p. ex., inhibition de la phosphorylation du VEGFR, inhibition de la migration et de la survie des cellules HUVEC, CDC et CCDA) comparativement au bevacizumab-EU et au bevacizumab-US.

Les activités *in vitro* d'AYBINTIO, du bevacizumab-EU et du bevacizumab-US, évaluées sur la base de leurs propriétés biologiques (tests de puissance, de liaison et autres), étaient similaires. Le Tableau 29 donne une vue d'ensemble des études *in vitro* comparant AYBINTIO et le bevacizumab-EU.

Tableau 29 – Programme sur la pharmacologie d'AYBINTIO – études *in vitro*

Type d'étude	Résultats	
Études de puissance	Anti-prolifération des cellules HUVEC	La puissance d'AYBINTIO quant au pouvoir antiprolifération des cellules HUVEC était comparable à celle du bevacizumab-EU.
	Neutralisation du VEGF (VEGF-A 165)	La puissance d'AYBINTIO quant à la neutralisation du VEGF était comparable à celle du bevacizumab-EU.
Tests de liaison	Liaison au VEGF-A 165 (ELISA)	L'activité de liaison d'AYBINTIO au VEGF-A 165 mesurée par ELISA était semblable à celle du bevacizumab-EU.
	Liaison au récepteur FcRn	L'affinité de liaison d'AYBINTIO au récepteur FcRn était comparable à celle du bevacizumab-EU.
Épreuves supplémentaires	Liaison au VEGF-A 165 (détection par résonance plasmonique de surface)	L'activité de liaison d'AYBINTIO au VEGF-A 165 mesurée par détection par résonance plasmonique de surface était semblable à celle du bevacizumab-EU.
	Liaison au VEGF-A 121	L'activité de liaison d'AYBINTIO au VEGF-A 121 était comparable à celle du bevacizumab-EU.
	Liaison au VEGF-A 189	L'activité de liaison d'AYBINTIO au VEGF-A 189 était comparable à celle du bevacizumab-EU.
	Spécificité au VEGF-A (VEGF-B, C, D et PIGF-1,2)	La spécificité d'AYBINTIO au VEGF-A était comparable à celle du bevacizumab-EU.
	Liaison au récepteur FcRγ1a	L'activité de liaison d'AYBINTIO au récepteur FcRγ1a était comparable à celle du bevacizumab-EU.
	Liaison au récepteur FcRγ11a	L'activité de liaison d'AYBINTIO au récepteur FcRγ11a était comparable à celle du bevacizumab-EU.
	Liaison au récepteur FcRγ11b	L'activité de liaison d'AYBINTIO au récepteur FcRγ11b était comparable à celle du bevacizumab-EU.
	Liaison au récepteur FcRγ111a	L'activité de liaison d'AYBINTIO au récepteur FcRγ111a était comparable à celle du bevacizumab-EU.
	Liaison au récepteur FcRγ111b	L'activité de liaison d'AYBINTIO au récepteur FcRγ111b était comparable à celle du bevacizumab-EU.

Type d'étude	Résultats
	était comparable à celle du bevacizumab-EU.
Liaison de C1q	L'activité de liaison d'AYBINTIO au C1q était comparable à celle du bevacizumab-EU.
Inhibition de la phosphorylation du VEGFR	La puissance d'inhibition d'AYBINTIO quant à la phosphorylation du VEGFR était comparable à celle du bevacizumab-EU.
Antimigration des cellules HUVEC	La puissance antimigration d'AYBINTIO était comparable à celle du bevacizumab-EU.
Antisurvie des cellules HUVEC	La puissance antisurvie cellulaire d'AYBINTIO était comparable à celle du bevacizumab-EU.
CCDA	Aucune activité CCDA n'a été observée avec AYBINTIO, comme c'est le cas du bevacizumab-EU.
Activité CDC	Aucune activité CDC n'a été observée avec AYBINTIO, comme c'est le cas du bevacizumab-EU.

CCDA = cytotoxicité cellulaire dépendant des anticorps; CDC = cytotoxicité dépendant du complément; FcRn = liaison au récepteur Fc néonatal; HUVEC = cellules endothéliales de veines ombilicales humaines; VEGF = facteur de croissance endothéliale vasculaire.

16.1.2 Toxicologie comparative

Le Tableau 30 donne un aperçu du programme d'étude toxicologique.

Tableau 30 – Aperçu du programme d'étude toxicologique

Type et durée de l'étude	Voie d'administration	Espèce	Dose (mg/kg)	Médicament à l'étude	Fréquence des doses	BPL
Étude de la toxicité de doses multiples sur 4 semaines	Perfusion intraveineuse	Singes cynomolgus	50	AYBINTIO, bevacizumab-US	Deux fois par semaine	Oui

AYBINTIO ou le bevacizumab-US ont été bien tolérés chez les singes cynomolgus mâles et femelles à une dose de 50 mg/kg, et aucune modification attribuable au médicament n'a été observée. Les profils toxicologiques d'AYBINTIO et du bevacizumab-US étaient similaires en ce qui concerne le poids corporel, les examens ophtalmoscopiques, l'électrocardiogramme, les paramètres de pathologie clinique (hématologie, chimie du sang et analyse d'urine), la pathologie macro et microscopique et le poids des organes. Des modifications mineures du fémur, de la rate, des ganglions lymphatiques mésentériques et des surrénales ont été observées chez les mâles et/ou les femelles dans les groupes traités par AYBINTIO et bevacizumab-US. L'épaississement du cartilage épiphysaire dans le fémur (c'est-à-dire la dysplasie physisaire) a été associé aux effets pharmacologiques exagérés du bevacizumab et était cohérent avec l'activité pharmacologique précédemment rapportée du bevacizumab. Aucun animal dans aucun groupe n'est mort ou n'a été euthanasié en raison d'un état moribond. Pour l'évaluation toxicocinétique, la concentration sérique maximale (C_{max}) et l'aire sous la courbe concentration sérique-temps de zéro jusqu'à 72 heures (ASC_{0-72h}) ont été mesurées et aucune différence significative entre les groupes traités par AYBINTIO et bevacizumab-US n'a été signalée. Dans l'ensemble, l'étude de toxicité non clinique a montré que les profils de toxicité et de toxicocinétique d'AYBINTIO étaient comparables à ceux du bevacizumab-US.

17 MONOGRAPHIES DE PRODUIT DE SOUTIEN

1. PrAVASTIN® (fioles de 100 mg et de 400 mg [solution à 25 mg/mL pour injection]), numéro de contrôle de la présentation : 207259, monographie de produit, Hoffman-La Roche Limitée, 6 juin 2018.

RENSEIGNEMENTS POUR LE PATIENT SUR LE MÉDICAMENT

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

 **AYBINTIO®**

Bevacizumab pour injection

Lisez attentivement ce qui suit avant de commencer à prendre **AYBINTIO** et à chaque renouvellement. L'information présentée ici est un résumé et ne couvre pas tout ce qui a trait à ce médicament. Parlez de votre état de santé et de votre traitement à votre professionnel de la santé et demandez-lui s'il possède de nouveaux renseignements au sujet d'**AYBINTIO**.

AYBINTIO est un produit biosimilaire dont le médicament biologique de référence (biosimilaire) est **PrAVASTIN®**. Un 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

AYBINTIO n'est pas conçu pour être injecté dans l'œil et ne doit être utilisé que de façon autorisée. Des effets secondaires touchant l'œil et l'organisme en entier ont été observés chez certains patients ayant reçu AYBINTIO en injection dans un œil ou les deux.

Perforations gastro-intestinales

Le traitement par AYBINTIO peut provoquer une perforation gastro-intestinale (trou dans l'estomac ou les intestins), qui peut être mortelle. Si cela se produit, il faut arrêter le traitement par AYBINTIO. 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 AYBINTIO 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 AYBINTIO. Il faut interrompre le traitement par AYBINTIO pendant un mois après une chirurgie ou jusqu'à ce que la plaie soit entièrement guérie. Il faut interrompre le traitement par AYBINTIO au moins 28 jours avant toute chirurgie non urgente.

Hémorragie

Le traitement par AYBINTIO peut provoquer une hémorragie grave, voire mortelle, qui comprend, entre autres, le fait de cracher du sang, un saignement dans l'estomac, des vomissements de sang, un saignement dans le cerveau, des saignements de nez et des saignements dans le vagin. Ces manifestations se sont produites cinq fois plus souvent chez les personnes traitées par 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 AYBINTIO. En cas de saignement grave (c.-à-d. qui exige une attention médicale), le traitement par AYBINTIO doit être arrêté de façon permanente.

Raisons d'utiliser ce médicament

Cancer colorectal métastatique : AYBINTIO est utilisé en association avec un type particulier de chimiothérapie (chimiothérapie à base de 5-fluorouracile [5-FU] administrée par voie intraveineuse) dans le traitement des personnes ayant reçu pour la première fois un diagnostic de cancer colorectal métastatique. Le cancer colorectal métastatique est un cancer du côlon ou du rectum qui s'est propagé à d'autres organes du corps.

Cancer du poumon métastatique : AYBINTIO est utilisé en association avec un type particulier de chimiothérapie (carboplatine et paclitaxel) dans le traitement des personnes ayant reçu un diagnostic de cancer du poumon non à petites cellules métastatique. Le cancer du poumon non à petites cellules métastatique est un cancer des poumons qui s'est propagé à d'autres organes du corps.

Cancer de l'ovaire récidivant et sensible aux sels de platine : AYBINTIO est utilisé en association avec un type particulier de chimiothérapie (carboplatine et gemcitabine) pour le traitement de personnes ayant reçu un diagnostic de cancer épithélial de l'ovaire, de cancer des trompes de Fallope ou de cancer primaire du péritoine, récidivants et sensibles aux sels de platine, qui réapparaît au moins 6 mois après la dernière fois où le patient a répondu à un schéma de chimiothérapie contenant un sel de platine. Le cancer épithélial de l'ovaire est un cancer qui se forme sur la surface de l'ovaire. Le cancer des trompes de Fallope est un cancer qui se forme dans les trompes de Fallope, les petits conduits qui relient les ovaires à l'utérus. Le cancer primaire du péritoine est un cancer des tissus qui tapissent la paroi abdominale et couvrent les organes de l'abdomen.

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

Glioblastome récidivant : AYBINTIO 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.

Effets de ce médicament

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

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

Quels sont les ingrédients d'AYBINTIO?

L'ingrédient actif d'AYBINTIO est le bevacizumab.

Ingrédients non médicinaux (par ordre alphabétique) : acétate de sodium trihydraté, acide acétique, eau pour injection, polysorbate 20, tréhalose dihydraté

AYBINTIO est offert sous les formes posologiques qui suivent :

AYBINTIO est offert en fioles à usage unique renfermant les teneurs suivantes :

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

Ne prenez pas AYBINTIO si :

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

Consultez votre professionnel de la santé avant de recevoir AYBINTIO afin de réduire la possibilité d'effets secondaires et de vous assurer de l'emploi approprié du médicament. Mentionnez à votre professionnel de la santé tous vos problèmes de santé, notamment :

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

Autres mises en garde à connaître :

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

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

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

Informez votre professionnel de la santé de tous les produits de santé que vous prenez : médicaments, vitamines, minéraux, suppléments naturels, produits de médecine alternative, etc.

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

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

Dites à votre médecin si vous suivez un traitement contenant des sels de platine ou des taxanes contre un cancer du poumon. Ces traitements peuvent augmenter le risque d'effets secondaires graves s'ils sont pris en association avec AYBINTIO.

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

Comment prendre AYBINTIO :

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

Dose habituelle

Cancer colorectal métastatique

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

Cancer du poumon métastatique

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

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

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

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

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

Glioblastome récidivant

La dose habituelle d'AYBINTIO est basée sur votre poids en kg (10 mg/kg). AYBINTIO est administré une fois toutes les 2 semaines en association avec la lomustine toutes les 6 semaines pendant toute la durée recommandée par votre médecin. La dose de lomustine pendant le premier traitement est de 90 mg par mètre carré de surface corporelle (mg/m²), jusqu'à une dose maximale de 160 mg. La dose peut être augmentée à 110 mg/m², jusqu'à un maximum de 200 mg à partir du deuxième traitement. L'augmentation de la dose de lomustine après le premier traitement sera déterminée par votre médecin en fonction des résultats de vos analyses de sang.

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

Surdosage

Si vous pensez que vous ou une personne dont vous vous occupez avez pris trop d'AYBINTIO, 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 manquée

Si vous avez manqué une dose d'AYBINTIO, votre médecin décidera quand vous devrez recevoir la dose suivante.

Quels sont les effets secondaires possibles d'AYBINTIO?

Comme tous les médicaments, AYBINTIO peut provoquer certains effets secondaires indésirables. Les effets secondaires suivants ont été constatés dans les essais cliniques lorsque AYBINTIO était administré seul ou en association avec une chimiothérapie.

En prenant AYBINTIO, vous pourriez ressentir d'autres effets secondaires que ceux qui figurent sur cette liste. Si c'est le cas, communiquez avec votre professionnel de la santé.

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

- Hypertension artérielle
- Diarrhée, vomissements
- Douleur abdominale
- Constipation
- Nausées
- Manque d'énergie ou de force
- Perte d'appétit
- Douleur (y compris une douleur articulaire)
- Saignements (du nez ou du rectum)
- Ulcères dans la bouche

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

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

- Douleur (y compris douleur musculaire, douleur thoracique, douleur cardiaque [angine], douleur au dos et douleur au niveau du pelvis et de la région anale.
- AVC/crise cardiaque
- Caillots sanguins
- Perforation de l'intestin (trou dans l'estomac ou l'intestin)
- Modification de la voix (p. ex. enrouement)
- Gonflement et engourdissement des mains et des pieds
- Infection urinaire (vessie ou rein)
- Infections de la peau ou des couches plus profondes sous la peau
- Fistule (connexion en forme de tube entre des parties internes de l'organisme qui ne sont normalement pas connectées) comme entre l'estomac et les intestins (fistule gastro-intestinale) chez des patients atteints de cancer colorectal métastatique et de cancer de l'ovaire récidivant, et entre le vagin et l'intestin chez des patientes atteintes de cancer du col de l'utérus (emploi non autorisé)
- Réactions allergiques
- Syndrome néphrotique (type de maladie du rein)

Effets peu fréquents (moins de 1 patient sur 100, mais plus de 1 patient sur 1 000) :

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

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

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

Fréquence inconnue :

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

Si votre tension artérielle augmente au cours de votre traitement par AYBINTIO, 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 AYBINTIO. Ces changements peuvent comprendre une diminution du nombre de globules blancs et la présence de protéines dans l'urine. Votre médecin discutera de ces résultats avec vous.

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

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

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

Effets secondaires graves et mesure à prendre			
Symptôme ou effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Uniquement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
TRÈS FRÉQUENT (chez plus de 1 patient sur 10) Hypertension artérielle <ul style="list-style-type: none"> Vous pouvez n'avoir aucun symptôme, mais les symptômes possibles associés à l'hypertension sont les suivants : maux de tête, vision trouble, fatigue, battements de cœur irréguliers, rapides et forts. 		✓	
Saignements de nez durant plus de 10-15 minutes et ne pouvant être arrêtés.			✓
Diarrhée		✓	
Vomissements		✓	
Constipation		✓	
Saignements du rectum ou de l'estomac <ul style="list-style-type: none"> Symptômes comprenant la présence de sang frais dans les selles ou des selles foncées 		✓	
Réduction du nombre de globules blancs <ul style="list-style-type: none"> Symptômes comprenant fièvre, mal de gorge, infection 		✓	
Réduction du nombre de globules rouges dans le sang qui transportent l'oxygène <ul style="list-style-type: none"> Symptômes comprenant une sensation de faiblesse ou de fatigue en général ou pendant une activité physique, problèmes de concentration 		✓	
Douleur (douleur à la poitrine, au dos, aux muscles, aux articulations, douleurs abdominales)		✓	
Hypotension artérielle <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 pouvant comprendre une hypotension artérielle, des étourdissements, des bouffées vasomotrices (rougeur du visage due à la montée de sang soudaine) 		✓	
Bronchite (inflammation des voies principales apportant l'air aux poumons)		✓	
Hyperglycémie (excès de sucre dans le sang) <ul style="list-style-type: none"> Symptômes comprenant une faim ou soif fréquentes, les mictions (le fait d'uriner) fréquentes 		✓	
Infections (de la bouche, de la gorge, des sinus, des poumons ou infections urinaires)		✓	

Effets secondaires graves et mesure à prendre			
Symptôme ou effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Uniquement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
Affaiblissement du muscle cardiaque/réduction de la capacité du cœur à pomper le sang <ul style="list-style-type: none"> (symptômes pouvant inclure : 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"> Les symptômes comprennent : apparition soudaine de douleurs abdominales, sensibilité de l'abdomen avec vomissements, forte fièvre. 			✓
Réactions allergiques <ul style="list-style-type: none"> Les symptômes comprennent : difficulté à respirer, douleurs 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. Symptômes : douleur, gonflement, chaleur au toucher et sensibilité de la jambe. Dans les poumons. Symptômes : essoufflement, douleurs à la poitrine et sensation de tête légère 		✓	
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, étourdissement inexplicable ou chutes soudaines. Les symptômes de crise cardiaque comprennent : douleur dans la poitrine irradiant vers le bras gauche, la mâchoire ou le dos, essoufflement. 			✓
Douleur au pelvis ou dans la région anale		✓	
Fistule <ul style="list-style-type: none"> Formation d'un conduit anormal entre des organes internes et la peau ou d'autres tissus qui ne sont normalement pas reliés, y compris des conduits entre le vagin et l'intestin chez des patientes atteintes de cancer du col de l'utérus (emploi non autorisé) 			✓

Effets secondaires graves et mesure à prendre			
Symptôme ou effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Uniquement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
Syndrome néphrotique (type de maladie du rein) <ul style="list-style-type: none"> Les symptômes incluent une enflure du visage, des bras, des jambes, du ventre; une urine d'apparence mousseuse et un faible appétit. 		✓	
Peu fréquent (chez moins de 1 patient sur 100 mais chez plus de 1 patient sur 1 000) Perforations et fistules non gastro-intestinales <ul style="list-style-type: none"> Selon les organes affectés, les symptômes pourraient être les suivants : fuite d'urine, odeurs anormales et mauvaises odeurs dans la région génitale, douleur abdominale, vomissements, fièvre, essoufflement s'aggravant/augmentant graduellement (dyspnée), toux, douleur thoracique, coloration jaunâtre de la peau, etc. 		✓	✓
Syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible (SEPR) <ul style="list-style-type: none"> Les symptômes incluent des maux de tête, de la confusion, des crises convulsives et une 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'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 des 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>) pour savoir comment faire une déclaration en ligne, par courrier ou par télécopieur; ou
- 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 fournit pas de conseils médicaux.

Entreposage :

Conserver les fioles au réfrigérateur, à une température de 2 à 8 °C. Ne pas congeler. Ne pas agiter.

Garder les fioles dans leur emballage en carton afin de les protéger de la lumière.

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

Pour en savoir davantage au sujet d'AYBINTIO :

- Communiquer avec votre professionnel de la santé.
- Lire la monographie de produit complète rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements sur le médicament pour le patient. Ce document est publié sur le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>) ou le site Web du distributeur du produit au Canada (Organon Canada Inc.) au www.organon.ca, ou en téléphonant chez Organon Canada au 1-844-820-5468.

Ce dépliant a été préparé par Samsung Bioepis Co., Ltd.

Dernière révision : 30 janvier 2023