

ANNEXE I

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Avastin 25 mg/ml solution à diluer pour perfusion.

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque ml contient 25 mg de bevacizumab.

Chaque flacon contient respectivement 100 mg de bevacizumab dans 4 ml et 400 mg dans 16 ml, ce qui correspond à 1,4 à 16,5 mg/ml après la dilution recommandée.

Bevacizumab est un anticorps monoclonal humanisé recombinant produit par la technologie de l'ADN recombinant dans des cellules d'ovaire de Hamster Chinois.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution à diluer pour perfusion.

Liquide limpide à légèrement opalescent, incolore à brun pâle.

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Avastin (bevacizumab) en association à une chimiothérapie à base de fluoropyrimidine, est indiqué chez les patients atteints de cancer colorectal métastatique.

Avastin en association au paclitaxel ou au docetaxel, est indiqué en traitement de première ligne, chez des patients atteints de cancer du sein métastatique. Pour une information complémentaire concernant le statut HER2, référez-vous à la rubrique 5.1.

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

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

4.2 Posologie et mode d'administration

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

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

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

Cancer colorectal métastatique (CCRm)

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

Cancer du sein métastatique (CSm)

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

Cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC)

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

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

Le bénéfice clinique chez les patients atteints de CBNPC a été démontré aux posologies de 7,5 mg/kg et 15 mg/kg. Pour plus de détails, voir rubrique 5.1 *Propriétés pharmacodynamiques, paragraphe Cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC)*.

Cancer du rein avancé et/ou métastatique (CRm)

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

Populations particulières

Enfants et adolescents : La tolérance et l'efficacité n'ont pas été établies chez les enfants et chez les adolescents. L'utilisation de Avastin n'est pas recommandée dans cette population, compte tenu de l'absence de données concernant la sécurité et l'efficacité (voir rubrique 5.3).

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

Insuffisants rénaux : La tolérance et l'efficacité n'ont pas été étudiées chez les patients insuffisants rénaux.

Insuffisants hépatiques : La tolérance et l'efficacité n'ont pas été étudiées chez les patients insuffisants hépatiques.

Mode d'administration

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

Ne pas administrer par voie I.V. rapide ou en bolus.

Les instructions pour la préparation des perfusions de Avastin sont décrites dans la rubrique 6.6. Les perfusions de Avastin ne doivent pas être administrées, ou mélangées, avec des solutions de glucose. Ce médicament ne doit pas être mélangé à d'autres médicaments excepté ceux mentionnés dans la rubrique 6.6.

4.3 Contre-indications

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

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Perforations gastro-intestinales (voir rubrique 4.8)

Les patients traités par Avastin peuvent être exposés à un risque accru de perforation gastro-intestinale. Chez les patients ayant un cancer colorectal métastatique, une réaction inflammatoire intra-abdominale peut être un facteur de risque de perforation gastro-intestinale, de ce fait, des précautions seront prises lors du traitement de ces patients. La survenue d'une perforation gastro-intestinale impose l'arrêt définitif du traitement.

Fistule (voir rubrique 4.8)

Les patients traités par Avastin peuvent être exposés à un risque accru de survenue de fistule. Avastin doit être définitivement arrêté chez les patients atteints de fistule trachéo-oesophagienne (TO) ou toute autre fistule de grade 4. Les données disponibles sont limitées quant à la poursuite de Avastin chez les patients présentant d'autres types de fistule. En cas de fistule interne autre que celles du tractus gastro-intestinal, l'arrêt du traitement par Avastin doit être envisagé.

Complications de la cicatrisation des plaies (voir rubrique 4.8)

Avastin serait susceptible d'altérer le processus de cicatrisation des plaies. Le traitement ne doit pas être initié pendant au moins 28 jours après une intervention chirurgicale lourde, ou tant que la plaie chirurgicale n'est pas totalement cicatrisée. En cas de complications de la cicatrisation d'une plaie pendant le traitement, celui-ci doit être interrompu jusqu'à la cicatrisation totale. Le traitement doit être suspendu lorsqu'une intervention chirurgicale est planifiée.

Hypertension artérielle (voir rubrique 4.8)

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

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

Syndrome de leucoencéphalopathie postérieure réversible (SLPR) (voir rubrique 4.8)

Il a été rarement rapporté que des patients traités par Avastin développent des signes et symptômes compatibles avec un Syndrome de Leucoencéphalopathie Postérieure Réversible (SLPR), un trouble neurologique rare, pouvant se manifester, entre autres, par les signes et symptômes suivants : attaques, céphalées, état mental altéré, troubles de la vision, cécité corticale, avec ou sans hypertension associée. Le diagnostic de SLPR requiert une confirmation par imagerie cérébrale. Chez les patients qui développent un SLPR, le traitement spécifique des symptômes, incluant le contrôle de l'hypertension est recommandé ainsi que l'arrêt de Avastin. Les conséquences en terme de tolérance d'une reprise du traitement par Avastin chez les patients ayant développé un SLPR ne sont pas connues.

Protéinurie (voir rubrique 4.8)

Les patients ayant des antécédents d'hypertension artérielle peuvent être exposés à un risque accru de protéinurie lorsqu'ils sont traités par Avastin. Certaines données suggèrent que l'apparition d'une protéinurie de Grade 1 [US National Cancer Institute – Common Toxicity Criteria (NCI-CTC) version 2.0] peut être liée à la dose. La surveillance de la protéinurie par analyse d'urine à la bandelette est recommandée avant le début du traitement et au cours de celui-ci. Le traitement doit être arrêté définitivement en cas de protéinurie de Grade 4 (syndrome néphrotique).

Thromboembolies artérielles (voir rubrique 4.8)

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

Les patients recevant Avastin plus chimiothérapie ayant des antécédents thromboemboliques ou âgés de plus de 65 ans, ont un risque majoré d'évènement thromboembolique artériel pendant le traitement. La prudence est nécessaire lors du traitement de tels patients par Avastin.

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

Thromboembolies veineuses (voir rubrique 4.8)

Les patients recevant Avastin sont susceptibles de présenter des événements thromboemboliques veineux, y compris une embolie pulmonaire. Avastin doit être arrêté chez les patients présentant une embolie pulmonaire mettant en jeu le pronostic vital (Grade 4). Les patients avec un Grade ≤ 3 doivent être étroitement surveillés.

Hémorragies

Les patients traités par Avastin ont un risque hémorragique majoré, notamment d'hémorragie liée à la tumeur. La survenue d'une hémorragie de Grade 3 ou 4 au cours du traitement impose l'arrêt définitif du traitement par Avastin (voir rubrique 4.8).

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

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

Hémorragies pulmonaires/hémoptysies

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

Insuffisance cardiaque congestive (ICC) (voir rubrique 4.8)

Des événements compatibles avec une ICC ont été rapportés dans les études cliniques. Les troubles observés sont allés d'une diminution asymptomatique de la fraction d'éjection ventriculaire gauche à une ICC symptomatique, nécessitant un traitement ou une hospitalisation. La plupart des cas d'ICC

sont survenus chez des patients atteints d'un cancer du sein métastatique précédemment traités par anthracyclines ou radiothérapie de la paroi thoracique gauche, ou présentant d'autres facteurs de risque de survenue d'ICC tels qu'une pathologie coronarienne préexistante ou un traitement cardiotoxique concomitant.

La prudence est nécessaire chez les patients traités par Avastin et atteints d'une affection cardiovasculaire cliniquement significative ou d'une ICC préexistante.

Neutropénies (voir rubrique 4.8)

Une augmentation de l'incidence de neutropénie sévère, de neutropénie fébrile ou d'infection avec neutropénie sévère (dont certaines fatales) a été observée chez des patients recevant une chimiothérapie myélotoxique associée à Avastin, comparé à ceux recevant une chimiothérapie seule.

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

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

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

Effet des agents antinéoplasiques sur la pharmacocinétique du bevacizumab

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

Effet du bevacizumab sur la pharmacocinétique des autres agents antinéoplasiques

Les résultats d'une étude d'interaction médicamenteuse dédiée n'ont démontré aucun effet significatif du bevacizumab sur la pharmacocinétique de l'irinotécan et de son métabolite actif SN38.

Les résultats d'une étude réalisée chez des patients atteints d'un cancer colorectal métastatique n'ont démontré aucun effet significatif du bevacizumab sur la pharmacocinétique de la capécitabine et de ses métabolites, ni sur la pharmacocinétique de l'oxaliplatine déterminée d'après la mesure du platine libre et total.

Les résultats d'une étude chez des patients atteints de cancer rénal n'ont démontré aucun effet significatif du bevacizumab sur la pharmacocinétique de l'interféron alfa-2a.

L'effet possible du bevacizumab sur la pharmacocinétique du cisplatine et de la gemcitabine a été étudié chez les patients atteints de CBNPC non épidermoïde. Les résultats de cette étude n'ont démontré aucun effet significatif du bevacizumab sur la pharmacocinétique du cisplatine. Du fait de la haute variabilité inter patient ainsi que du nombre limité d'échantillons, les résultats de cette étude ne permettent pas de conclure à l'impact du bevacizumab sur la pharmacocinétique de la gemcitabine.

Association bevacizumab et malate de sunitinib

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

La AHMA est une affection hémolytique qui peut se traduire par une fragmentation des globules rouges, une anémie et une thrombopénie. De plus, une hypertension (incluant des poussées hypertensives), une créatininémie élevée et des symptômes neurologiques ont été observés chez certains de ces patients. Tous ces troubles ont été réversibles à l'arrêt du bevacizumab et du malate de sunitinib (voir Hypertension, Protéinurie, SLPR rubrique 4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi).

Radiothérapie

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

4.6 Grossesse et allaitement

Grossesse

Il n'existe pas de données concernant l'utilisation de Avastin chez les femmes enceintes. Des études chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction incluant des malformations (voir rubrique 5.3). Il est connu que les IgG franchissent la barrière placentaire et Avastin est susceptible d'inhiber l'angiogenèse fœtale, ce qui pourrait causer de graves anomalies congénitales lors d'une administration pendant la grossesse. Avastin est contre-indiqué chez la femme enceinte (voir rubrique 4.3). Les femmes en âge de procréer doivent utiliser des mesures contraceptives efficaces au cours du traitement et pendant les 6 mois qui suivent son arrêt.

Allaitement

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

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

Les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés. Toutefois, aucun argument n'indique que le traitement par Avastin augmenterait l'incidence des événements indésirables pouvant affecter l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines ou susceptibles d'altérer les capacités mentales.

4.8 Effets indésirables

Le profil de tolérance de Avastin est basé sur des données recueillies, au cours d'études cliniques, menées chez plus de 3 500 patients atteints de différents types de tumeurs malignes qui ont été traités, pour la plupart, par Avastin associé à une chimiothérapie.

Les effets indésirables les plus graves étaient :

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

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

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

Le tableau 1 présente les effets indésirables associés à l'utilisation de Avastin en association à différents protocoles de chimiothérapie dans diverses indications. Ces effets sont survenus soit avec

une incidence supérieure d'au moins 2 % par rapport au groupe témoin (réactions de Grade 3-5 NCI-CTC) soit avec une incidence supérieure d'au moins 10 % par rapport au groupe témoin (réactions de Grade 1-5 NCI-CTC), dans au moins l'une des principales études cliniques.

Les effets indésirables mentionnés dans ce tableau font partie des groupes suivants : très fréquents ($\geq 10\%$) et fréquents ($\geq 1\% - < 10\%$). Les effets indésirables sont classés dans le groupe approprié, en fonction de l'incidence la plus élevée observée au cours d'une des principales études cliniques, quelle qu'elle soit.

Au sein de chaque fréquence de groupe, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité. Certains des effets indésirables sont des réactions fréquemment observées avec une chimiothérapie (par exemple, le syndrome d'érythrodysesthésie palmo-plantaire avec la capécitabine et la neuropathie sensitive périphérique avec le paclitaxel ou l'oxaliplatine), toutefois leur exacerbation par Avastin ne peut être exclue.

Tableau 1 : Effets indésirables très fréquents et fréquents

<i>Système organe-classe (SOC)</i>	<i>Effets de grade 3-5 NCI-CTC (différence $\geq 2\%$ entre les bras de traitement dans au moins une étude clinique)</i>		<i>Effets de tous grades (différence $\geq 10\%$ entre les bras de traitement dans au moins une étude clinique)</i>
	<i>Très fréquent</i>	<i>Fréquent</i>	<i>Très fréquent</i>
<i>Infections et infestations</i>		Sepsis Abscess Infection	
<i>Affections hématologiques et du système lymphatique</i>	Neutropénie fébrile Leucopénie Thrombopénie Neutropénie	Anémie	
<i>Troubles du métabolisme et de la nutrition</i>		Déshydratation	Anorexie
<i>Affections du système nerveux</i>	Neuropathie sensorielle périphérique	Accident vasculaire cérébral Syncope Somnolence Céphalées	Dysgueusie Céphalées
<i>Affections oculaires</i>			Affection oculaire Larmolement
<i>Affections cardiaques</i>		Insuffisance cardiaque congestive Tachycardie supra-ventriculaire	
<i>Affections vasculaires</i>	Hypertension	Thromboembolie (artérielle)* Thrombose veineuse profonde Hémorragie	Hypertension
<i>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales</i>		Embolie pulmonaire Dyspnée Hypoxie Épistaxis	Dyspnée Épistaxis Rhinite

Système organe-classe (SOC)	Effets de grade 3-5 NCI-CTC (différence ≥ 2 % entre les bras de traitement dans au moins une étude clinique)		Effets de tous grades (différence ≥ 10 % entre les bras de traitement dans au moins une étude clinique)
	Très fréquent	Fréquent	Très fréquent
Affections gastro-intestinales	Diarrhée Nausées Vomissements	Perforation intestinale Iléus Occlusion intestinale Douleur abdominale Troubles gastro-intestinaux Stomatite	Constipation Stomatite Rectorragies
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		Syndrome d'érythrodysesthésie palmo-plantaire	Dermatite exfoliante Sécheresse cutanée Décoloration de la peau
Affections musculo-squelettiques et systémiques		Faiblesse musculaire Myalgie	Arthralgie
Affections du rein et des voies urinaires		Protéinurie Infection urinaire	Protéinurie
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Asthénie Fatigue	Douleur Léthargie Inflammation muqueuse	Fièvre Asthénie Douleur Inflammation muqueuse

* Événements thromboemboliques artériels poolés incluant : les accidents vasculaires cérébraux, les infarctus du myocarde, les accidents ischémiques transitoires et les autres événements thromboemboliques artériels. Données non ajustées pour les différentes durées de traitement.

Informations supplémentaires sur certains des effets indésirables graves :

Perforations gastro-intestinales (voir rubrique 4.4) :

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

Des perforations gastro-intestinales ont été rapportées dans les études cliniques avec une incidence inférieure à 1 % dans le cancer du sein métastatique ou le cancer bronchique non à petites cellules non épidermoïde, et jusqu'à 2,0 % dans le cancer colorectal métastatique. Dans environ un tiers des cas de perforations gastro-intestinales graves, l'évolution a été fatale, ce qui représente entre 0,2 et 1 % de l'ensemble des patients traités par Avastin.

Le tableau clinique de ces événements variait en nature et en sévérité, allant de la présence d'air libre observée à la radiographie abdominale sans préparation (ASP), avec résolution spontanée sans traitement, à la perforation intestinale avec abcès abdominal et issue fatale. Dans certains cas, une inflammation intra abdominale sous-jacente était présente, en raison d'un ulcère gastrique, d'une nécrose tumorale, d'une diverticulite ou d'une colite associée à une chimiothérapie.

Fistule (voir rubrique 4.4) :

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

Au cours d'essais cliniques, des fistules gastro-intestinales ont été rapportées chez jusqu'à 2 % des patients traités pour cancer colorectal métastatique. Cette fréquence était moindre chez les patients traités pour d'autres types de cancer. D'autres types de fistule, touchant d'autres parties du corps que le tractus gastro-intestinal (ex. : fistule broncho pleurale, urogénitale ou biliaire) ont été peu

fréquemment ($\geq 0,1\%$ à $< 1\%$) rapportées, dans diverses indications. Des fistules ont été également rapportées après la commercialisation de Avastin.

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

Cicatrisation des plaies (voir rubrique 4.4)

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

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

Au cours des essais cliniques dans le cancer du sein métastatique ou en rechute locale, des complications de la cicatrisation des plaies de Grade 3-5 ont été observées jusqu'à 1,1 % des patients traités par Avastin comparé à un maximum de 0,9 % des patients des bras contrôle.

Hypertension artérielle (voir rubrique 4.4)

Dans les études cliniques, une augmentation de l'incidence de l'hypertension artérielle (tous grades) a été observée jusqu'à 34 % des patients traités par Avastin comparé à 14 % des patients du groupe témoin. Une hypertension artérielle de Grade 3 et 4 (nécessitant un traitement anti-hypertenseur oral) est survenue chez 0,4 % à 17,9 % des patients recevant Avastin. Une hypertension artérielle de Grade 4 (crise hypertensive) est survenue jusqu'à 1,0 % des patients traités par Avastin + chimiothérapie comparé à un maximum de 0,2 % des patients traités par la même chimiothérapie seule.

L'hypertension artérielle a généralement été bien contrôlée avec des anti-hypertenseurs oraux comme des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, des diurétiques et des inhibiteurs calciques. Elle a rarement conduit à un arrêt du traitement par Avastin ou à une hospitalisation.

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

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

Protéinurie (voir rubrique 4.4)

Dans les essais cliniques, une protéinurie a été rapportée chez 0,7 à 38 % des patients traités par Avastin.

La protéinurie a varié en termes de sévérité, de cliniquement asymptomatique, transitoire, à l'état de traces jusqu'à un syndrome néphrotique. Une protéinurie de Grade 3 a été rapportée chez $< 3\%$ des patients traités ; toutefois, chez les patients traités pour un cancer du rein avancé et/ou métastatique, ce chiffre pouvait atteindre 7 %. Une protéinurie de Grade 4 (syndrome néphrotique) a été observée jusqu'à 1,4 % des patients traités. La protéinurie observée dans les essais cliniques n'a pas été associée à un dysfonctionnement rénal et a rarement justifié un arrêt définitif du traitement. Une recherche de protéinurie est donc recommandée avant l'instauration du traitement par Avastin. Dans la plupart des études cliniques, une protéinurie ≥ 2 g/24 h a conduit à suspendre le traitement par Avastin jusqu'au retour à des valeurs < 2 g/24 h.

Hémorragies (voir rubrique 4.4) :

Dans les essais cliniques, toutes indications confondues, l'incidence globale des événements hémorragiques de Grade 3-5 selon les critères NCI-CTC a été de 0,4 à 5 % des patients traités par Avastin comparé à un maximum de 2,9 % dans le groupe témoin sous chimiothérapie.

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

Hémorragie associée à la tumeur (voir rubrique 4.4) :

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

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

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

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

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

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

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

Thromboembolies (voir rubrique 4.4) :

Thromboembolies artérielles : Une augmentation de l'incidence des événements thromboemboliques artériels a été observée chez les patients traités par Avastin, toutes indications confondues, incluant les accidents vasculaires cérébraux, les infarctus du myocarde, les accidents ischémiques transitoires et les autres événements thromboemboliques artériels.

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

Les patients atteints d'un cancer colorectal chez lesquels un traitement par irinotécan n'était pas indiqué ont été inclus dans l'essai clinique AVF2192g. Dans cette étude, des événements thromboemboliques artériels ont été observés chez 11 % (11/100) des patients du groupe Avastin comparé à 5,8 % (6/104) des patients du groupe chimiothérapie seule.

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

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

Des événements thromboemboliques veineux de Grade 3-5 ont été rapportés chez 7,8 % des patients traités par chimiothérapie plus bevacizumab, contre 4,9 % des patients traités par chimiothérapie seule.

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

Insuffisance cardiaque congestive (ICC)

Dans les essais cliniques conduits avec Avastin, une insuffisance cardiaque congestive (ICC) a été observée, dans toutes les indications étudiées à ce jour, mais principalement chez des patientes atteintes d'un cancer du sein métastatique. Lors de deux études de phase III (AVF2119g et E2100) dans le cancer du sein métastatique, une augmentation de l'incidence d'ICC de Grade 3 ou plus a été observée avec Avastin. Une ICC a été rapportée chez un maximum de 3,5 % des patients traités par Avastin comparé à un maximum de 0,9 % dans les groupes témoins. La plupart de ces patients ont bénéficié d'une amélioration de leurs symptômes et/ou de la fonction ventriculaire gauche suite à un traitement médical approprié.

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

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

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

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

Patients âgés

Dans les essais cliniques randomisés, un âge > 65 ans était associé à un risque accru de développement d'événements thromboemboliques artériels incluant les accidents vasculaires cérébraux (AVC), les accidents ischémiques transitoires (AIT) et les infarctus du myocarde. Les autres effets indésirables observés avec une fréquence accrue, au cours d'un traitement par Avastin, chez les patients âgés de plus de 65 ans par rapport à un âge < 65 ans étaient des leucopénies et des thrombopénies de Grade 3-4, des neutropénies de tous grades, des diarrhées, des nausées, des céphalées et une fatigue (voir rubriques 4.4 et 4.8 dans *Thromboembolies*).

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

Anomalies des paramètres biologiques :

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

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

Expérience depuis la commercialisation :

Tableau 2: Effets indésirables rapportés depuis la commercialisation

<i>Système organe-classe (SOC)</i>	<i>Effets (fréquence*)</i>
<i>Affections du système nerveux</i>	Encéphalopathie hypertensive (très rare) (voir également rubrique 4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi, et <i>Hypertension</i> rubrique 4.8 Effets indésirables) Syndrome de leucoencéphalopathie postérieure réversible (rare) (voir rubrique 4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi)
<i>Affections vasculaires</i>	Microangiopathie thrombotique rénale, qui se manifeste cliniquement par une protéinurie (fréquence non connue). Pour plus d'informations sur la protéinurie voir rubrique 4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi, et <i>Protéinurie</i> rubrique 4.8 Effets indésirables
<i>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales</i>	Perforation de la cloison nasale (non connu) Hypertension pulmonaire (non connu) Dysphonie (fréquent)
<i>Affections du système immunitaire</i>	Réactions d'hypersensibilité et réactions liées à la perfusion (non connu), éventuellement associées aux manifestations suivantes : dyspnée/difficultés respiratoires, bouffées vasomotrices/érythème/éruption, hypotension ou hypertension, désaturation de l'oxygène, douleurs thoraciques, frissons et nausées/vomissements (voir également rubriques 4.4 et ci-dessus <i>Réactions d'hypersensibilité / réactions liées à la perfusion</i>).

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

4.9 Surdosage

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

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : anticorps monoclonal, code ATC : L01XC07

Mécanisme d'action

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

Effets pharmacodynamiques

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

Efficacité clinique

Cancer colorectal métastatique (CCRM)

La tolérance et l'efficacité à la posologie recommandée (5 mg/kg de poids corporel toutes les deux semaines) dans le cancer colorectal métastatique ont été évaluées dans trois études cliniques randomisées, contrôlées, associant Avastin à une chimiothérapie de première ligne à base de fluoropyrimidine. Avastin était associé à deux protocoles de chimiothérapie :

- **AVF2107g** : Administration hebdomadaire d'irinotécan/5-fluorouracile en bolus/acide folinique (IFL) pendant 4 semaines consécutives par cycle, chaque cycle ayant une durée de 6 semaines (protocole Saltz).
- **AVF0780g** : Administration hebdomadaire de 5-fluorouracile en bolus/acide folinique (5-FU/AF) pendant 6 semaines consécutives par cycle, chaque cycle ayant une durée de 8 semaines (protocole Roswell Park).
- **AVF2192g** : Administration hebdomadaire de 5-FU/AF pendant 6 semaines consécutives par cycle, chaque cycle ayant une durée de 8 semaines (protocole Roswell Park) chez des patients pour lesquels un traitement de première ligne par irinotécan n'était pas indiqué de façon optimale.

Deux études supplémentaires ont été conduites en traitement de première ligne (NO16966) et de seconde ligne (E3200) du cancer colorectal métastatique, avec Avastin administré aux posologies suivantes, en association à FOLFOX-4 (5FU/LV/Oxaliplatine) et à XELOX (Capécitabine/Oxaliplatine) :

- **NO16966** : Avastin à la dose de 7,5 mg/kg de poids corporel toutes les trois semaines en association à la capécitabine par voie orale et à l'oxaliplatine (XELOX) par voie intraveineuse ou Avastin à la dose de 5mg/kg toutes les deux semaines en association à la leucovorine + 5-fluorouracile en bolus, suivi de 5-fluorouracile en perfusion, associé à l'oxaliplatine par voie intraveineuse (FOLFOX-4).
- **E3200** : Avastin à la dose de 10 mg/kg de poids corporel toutes les deux semaines en association à la leucovorine et au 5-fluorouracile en bolus, suivi du 5-fluorouracile en perfusion, associé à l'oxaliplatine par voie intraveineuse (FOLFOX-4).

AVF2107g :

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

Le critère principal d'efficacité de l'étude était la survie globale. L'association Avastin + IFL a conduit à une augmentation statistiquement significative de la survie globale, de la survie sans progression et du taux de réponse globale (voir tableau 3). Le bénéfice clinique, évalué par la survie globale, a été constaté dans toutes les sous populations de patients prédéfinies en fonction de l'âge, du sexe, de l'indice de performance, de la localisation de la tumeur primitive, du nombre d'organes atteints et de la durée de la maladie métastatique.

Les résultats d'efficacité de Avastin en association à la chimiothérapie IFL sont présentés dans le tableau 3.

Tableau 3 Etude AVF2107g : résultats d'efficacité

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

^a 5 mg/kg toutes les 2 semaines.

^b Par rapport au groupe témoin.

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

AVF2192g :

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

AVF0780g :

Il s'agissait d'une étude clinique de phase II, randomisée, contrôlée, ouverte, évaluant Avastin en association à une chimiothérapie 5-FU/AF comme traitement de première ligne du cancer colorectal métastatique. L'âge médian était 64 ans. 19 % des patients avaient reçu précédemment une chimiothérapie et 14 % une radiothérapie. Soixante et onze patients ont été randomisés pour recevoir 5-FU en bolus/AF ou 5-FU en bolus/AF + Avastin (5 mg/kg toutes les 2 semaines). Un troisième groupe de 33 patients a reçu 5-FU en bolus/AF + Avastin (10 mg/kg toutes les 2 semaines). Les patients ont été traités jusqu'à progression de la maladie. Les critères principaux de l'étude étaient le taux de réponse objective et la survie sans progression de la maladie. L'association de Avastin (5 mg/kg toutes les deux semaines) à la chimiothérapie 5-FU/AF a conduit, par comparaison à la chimiothérapie 5-FU/AF seule, à l'augmentation du taux de réponse objective, à l'allongement de la survie sans progression, ainsi qu'à une tendance à la prolongation de la survie (voir tableau 4). Ces résultats d'efficacité sont en adéquation avec ceux de l'étude AVF2107g.

Les données d'efficacité des études AVF0780g et AVF2192g évaluant Avastin en association à la chimiothérapie 5-FU/AF sont résumées dans le tableau 4.

Tableau 4 : Résultats d'efficacité des études AVF0780g et AVF2192g

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

^a 5 mg/kg toutes les 2 semaines

^b 10 mg/kg toutes les 2 semaines

^c Par rapport au groupe témoin

NA = non atteint

NO16966

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

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

Tableau 5 : Schéma thérapeutique de l'étude NO16966 (CCRm)

	Traitement	Dose initiale	Calendrier
FOLFOX-4 ou FOLFOX-4 + Avastin	Oxaliplatine	85 mg/m ² I.V. 2h	Oxaliplatine au jour 1
	Leucovorine	200 mg/m ² I.V. 2h	Leucovorine au jour 1 et au jour 2
	5-fluorouracile	400 mg/m ² I.V. bolus, 600 mg/m ² I.V. 22h	5-fluorouracile I.V. bolus/perfusion, chacun au jour 1 et au jour 2
	Placebo ou Avastin	5 mg/kg I.V. 30-90 min	Jour 1, avant FOLFOX-4, toutes les 2 semaines
XELOX ou XELOX+ Avastin	Oxaliplatine	130 mg/m ² I.V. 2h	Oxaliplatine au jour 1
	Capécitabine	1000 mg/m ² voie orale 2 fois par jour	Capécitabine par voie orale (en 2 prises par jour) pendant 2 semaines (suivi d'une semaine sans traitement)
	Placebo ou Avastin	7,5 mg/m ² I.V. 30-90 min	Jour 1, avant XELOX, pendant 3 semaines
<i>5-Fluorouracile : injection I.V. en bolus immédiatement après la leucovorine</i>			

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

- La non-infériorité des bras contenant XELOX comparés aux bras contenant FOLFOX-4 a été démontrée en termes de survie sans progression et de survie globale dans la population éligible per-protocole.
- La supériorité des bras contenant Avastin versus les bras traités par chimiothérapie seule a été démontrée en termes de survie sans progression dans la population ITT (Tableau 6).

Les analyses secondaires de PFS, basées sur l'évaluation d'un Comité de Revue Indépendant (CRI) et sur les évaluations de la réponse « sous-traitement », ont confirmé la supériorité significative du bénéfice clinique pour les patients traités avec Avastin (voir analyses de sous-groupe du Tableau 6), comme observé lors de l'analyse poolée.

Tableau 6 : Résultats d'efficacité pour l'analyse de la supériorité (Population ITT, Etude NO16966)

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

* Analyse de la survie globale avec un cut-off au 31 janvier 2007

** Analyse primaire avec un cut-off au 31 janvier 2006

^a relatif au bras contrôle

Dans le bras traité par FOLFOX, la PFS médiane était de 8,6 mois pour le bras placebo et de 9,4 mois pour le bras bevacizumab (risque relatif =0,89, IC 97,5 % = [0,73 ; 1.08], p=0,1871), les résultats correspondant dans le bras traité parXELOX étant de 7,4 vs 9,3 mois (risque relatif =0,77, IC 97,5 % = [0,63 ; 0,94], p=0,0026).

Dans les bras FOLFOX, la médiane de survie globale était de 20,3 mois pour le bras placebo et 21,2 mois chez les patients traités par bevacizumab (risque relatif =0,94, IC 97,5 % = [0,75 ; 1.16], p=0,4937), les résultats correspondant dans les brasXELOX étant de 19,2 vs 21,4 mois (risque relatif =0,84, IC 97,5 % = [0,68 ; 1,04], p=0,0698).

ECOG E3200

Il s'agissait d'une étude de phase III, randomisée, contrôlée en ouvert, évaluant Avastin 10 mg/kg en association à la leucovorine et au 5-fluorouracile en bolus puis 5FU en perfusion, avec l'oxaliplatine I.V. (FOLFOX-4), administrés selon un schéma toutes les 2 semaines chez les patients ayant déjà été traités précédemment (en seconde ligne) pour un cancer colorectal avancé. Dans les bras sous chimiothérapie, le groupe avec FOLFOX-4 a reçu les mêmes doses, selon le même schéma décrit précédemment dans le Tableau 5 de l'étude NO16966.

Le critère principal d'efficacité de l'étude a été la survie globale, définie entre le temps de la randomisation et celui du décès quelle que soit sa cause. 829 patients ont été randomisés (292 sous FOLFOX-4, 293 sous Avastin + FOLFOX-4 et 244 sous Avastin en monothérapie). L'ajout de Avastin à FOLFOX-4 a prolongé la survie de manière significative. Une augmentation significative de la survie sans progression et du taux de réponse objective ont également été observés (voir Tableau 7).

Tableau 7 : Résultats d'efficacité de l'étude E3200

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

^a 10 mg/kg toutes les 2 semaines

^b relatif au groupe contrôle

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

Le bénéfice d'un traitement par Avastin, chez des patients atteints de cancer colorectal métastatique et ayant déjà reçu de l'Avastin précédemment, n'a pas été évalué lors d'études cliniques randomisées.

Cancer du sein métastatique (CSm)

ECOG E2100

L'étude E2100 était une étude ouverte, randomisée, contrôlée, multicentrique, évaluant Avastin en association au paclitaxel en première ligne de traitement des patients atteints de cancers du sein métastatique ou en rechute locale et n'ayant pas reçu de chimiothérapie antérieure pour leur maladie métastatique ou en rechute locale. Les patients étaient randomisés pour recevoir soit du paclitaxel seul (90 mg/m² en perfusion I.V. d'1 heure une fois par semaine 3 semaines sur 4) soit du paclitaxel en association à Avastin (10 mg/kg en perfusion I.V. toutes les 2 semaines). Un traitement antérieur de la maladie métastatique par hormonothérapie était autorisé. Un traitement adjuvant antérieur par taxane était autorisé, uniquement s'il avait été terminé au moins 12 mois avant l'entrée dans l'étude. Parmi les 722 patients de l'étude, la majorité (90 %) avait un statut HER2-négatif. Un petit nombre de patients avait un statut inconnu (8 %) ou un statut HER2-positif confirmé (2 %) et avait été précédemment traité par trastuzumab ou considéré comme non éligible au trastuzumab. Par ailleurs, 65 % des patients avaient reçu une chimiothérapie adjuvante comportant des taxanes (19 %) et des anthracyclines (49 %). Les patients avec des métastases du système nerveux central, y compris celles antérieurement traitées ou opérées étaient exclus.

Dans l'étude E2100, les patients étaient traités jusqu'à progression de la maladie. Dans les cas où un arrêt prématuré de la chimiothérapie était nécessaire, le traitement par Avastin en monothérapie était poursuivi jusqu'à progression de la maladie. Les caractéristiques des patients étaient similaires dans les deux bras de traitement. L'objectif principal de l'étude était la survie sans progression (PFS), selon une évaluation de la progression de la maladie faite par les investigateurs de l'étude. De plus, une revue indépendante du critère principal a également été réalisée. Les résultats de cette étude sont présentés dans le tableau 8.

Tableau 8 Résultats d'efficacité dans l'étude E2100 :

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

* Analyse primaire

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

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

BO17708

L'étude BO17708 était une étude de phase III, randomisée, multicentrique, en double aveugle, contrôlée versus placebo, évaluant l'efficacité et la tolérance de Avastin en association au docetaxel comparé au docetaxel plus placebo, en première ligne de traitement des patients atteints de cancers du sein métastatique, ou en rechute locale, HER2 négatifs et n'ayant pas reçu de chimiothérapie antérieure pour leur maladie métastatique.

Les patients étaient randomisés selon un ratio 1 : 1 : 1 pour recevoir soit

- placebo + docetaxel 100 mg/m² toutes les 3 semaines
- Avastin 7,5 mg/kg + docetaxel 100 mg/m² toutes les 3 semaines
- Avastin 15 mg/kg + docetaxel 100 mg/m² toutes les 3 semaines

Le traitement par docetaxel, Avastin ou placebo était poursuivi jusqu'à la progression de la maladie ou le décès ou l'apparition d'une toxicité inacceptable. Le traitement par docetaxel était limité à 9 cycles maximum. Les caractéristiques des patients et de la maladie étaient similaires dans les trois bras de traitement.

Après progression documentée de la maladie les patients issus des trois bras de traitements pouvaient recevoir Avastin en ouvert dans une phase de traitement après l'étude. Avastin pouvait être associé à un large choix de molécules utilisées dans des lignes ultérieures de traitement. (Les pourcentages de patients qui ont reçu Avastin en ouvert dans chaque bras de traitement étaient: placebo + docetaxel: 42 %, Avastin 7,5 mg/kg + docetaxel: 37 % et Avastin 15 mg/kg + docetaxel: 26 %).

L'objectif principal de l'étude était la survie sans progression (PFS), selon une évaluation faite par les investigateurs de l'étude. Pour les objectifs d'efficacité, deux comparaisons ont été réalisées :

- Avastin 7,5 mg/kg + docetaxel 100 mg/m² toutes les 3 semaines versus placebo + docetaxel 100 mg/m² toutes les 3 semaines
- Avastin 15 mg/kg + docetaxel 100 mg/m² toutes les 3 semaines versus placebo + docetaxel 100 mg/m² toutes les 3 semaines

Les résultats de cette étude sont présentés dans le tableau 9. Les données de la survie sans progression et des taux de réponse incluent d'une part les résultats de l'analyse finale pré-spécifiée et d'autre part les résultats d'une analyse exploratoire (mise à jour) effectuée en même temps que l'analyse finale de la survie globale définie dans le protocole. Cette analyse finale inclut un suivi additionnel de 18 mois. Les résultats de la survie globale présentés sont ceux définis dans l'analyse finale prévue au protocole pour la survie globale. Au moment de cette analyse, environ 45 % des patients tout bras de traitement confondus sont décédés.

Tableau 9 Résultats d'efficacité dans l'étude BO17708:

Survie sans progression			
	Docetaxel + placebo toutes les 3 semaines (n=241)	Docetaxel + Avastin 7,5 mg/kg toutes les 3 semaines (n=248)	Docetaxel + Avastin 15 mg/kg toutes les 3 semaines (n=247)
Survie sans progression médiane (mois) <i>[Analyse mise à jour]</i>	8,0 <i>[8,2]</i>	8,7 <i>[9,0]</i>	8,8 <i>[10,1]</i>
Risque relatif (hazard ratio) vs bras placebo (IC 95 %) <i>[Analyse mise à jour]</i>		0,79 (0,63 ; 0,98) <i>[0,86]</i> <i>[(0,72 ; 1,04)]</i>	0,72 (0,57 ; 0,90) <i>[0,77]</i> <i>[(0,64 ; 0,93)]</i>
Valeur du p (test du log rank) vs bras placebo <i>[valeur exploratoire du p de l'analyse mise à jour]</i>		0,0318 <i>[0,1163]</i>	0,0099 <i>[0,0061]</i>
Survie sans progression (analyse de sensibilité)*			
	Docetaxel + placebo toutes les 3 semaines (n=241)	Docetaxel + Avastin 7,5 mg/kg toutes les 3 semaines (n=248)	Docetaxel + Avastin 15 mg/kg toutes les 3 semaines (n=247)
Survie sans progression médiane (mois) <i>[Analyse mise à jour]</i>	8,0 <i>[8,1]</i>	8,7 <i>[9,0]</i>	8,8 <i>[10,0]</i>
Risque relatif (hazard ratio) vs bras placebo (IC 95 %) <i>[Analyse mise à jour]</i>		0,69 (0,54 ; 0,89) <i>[0,80]</i> <i>[(0,65 ; 1,00)]</i>	0,61 (0,48 ; 0,78) <i>[0,67]</i> <i>[(0,54 ; 0,83)]</i>
Valeur du p (test du log rank) vs bras placebo <i>[valeur exploratoire du p de l'analyse mise à jour]</i>		0,0035 <i>[0,045]</i>	0,0001 <i>[0,0002]</i>
Taux de réponse (pour les patients avec une maladie mesurable)			
	Docetaxel + placebo toutes les 3 semaines (n=207)	Docetaxel + Avastin 7,5 mg/kg toutes les 3 semaines (n=201)	Docetaxel + Avastin 15 mg/kg toutes les 3 semaines (n=206)
% de patient avec une réponse objective <i>[Analyse mise à jour]</i>	44,4 <i>[46,4]</i>	55,2 <i>[55,2]</i>	63,1 <i>[64,1]</i>
Valeur du p vs bras placebo <i>[valeur exploratoire du p de l'analyse mise à jour]</i>		0,0295 <i>[0,0739]</i>	0,0001 <i>[0,0003]</i>
Survie globale			
Risque relative (hazard ratio) (IC 95 %)		1,05 (0,81 ; 1,36)	1,03 (0,79 ; 1,33)
Valeur du p		0,7198	0,8528

* Cette analyse stratifiée incluait tous les évènements de progression ou de décès exceptés ceux liés à des traitements hors protocole initiés avant que la progression ne soit documentée (ces patients étaient censurés au moment de la dernière évaluation tumorale avant le début du traitement hors protocole).

Cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC)

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

E4599

L'étude E4599 était une étude ouverte, randomisée, contrôlée, multicentrique, évaluant Avastin en traitement de première ligne du CBNPC localement avancé (stade IIIb avec épanchement pleural malin), métastatique ou en rechute, dès lors que l'histologie n'était pas à prédominance épidermoïde.

Les patients ont été randomisés pour recevoir une chimiothérapie à base de sels de platine (perfusion IV de paclitaxel 200 mg/m² et de carboplatine AUC = 6,0) (PC) le premier jour de chaque cycle de 3 semaines pendant 6 cycles maximum de PC, en association avec Avastin à la dose de 15 mg/kg en perfusion IV le premier jour de chaque cycle de 3 semaines. A l'issue de 6 cycles complets de chimiothérapie carboplatine / paclitaxel ou en cas d'arrêt prématuré de la chimiothérapie, les patients du groupe Avastin + carboplatine / paclitaxel ont continué à recevoir Avastin en monothérapie toutes les 3 semaines jusqu'à progression de la maladie. 878 patients ont été randomisés dans les 2 groupes.

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

Le critère principal de l'étude était la durée de survie. Les résultats sont présentés dans le tableau 10.

Tableau 10 : Résultats d'efficacité de l'étude E4599

	Groupe 1	Groupe 2
	Carboplatine / Paclitaxel	Carboplatine / Paclitaxel + Avastin 15 mg/kg toutes les 3 semaines
Nombre de patients	444	434
Survie globale		
Temps median (mois)	10,3	12,3
Risque relatif (Hazard ratio)	0,80 (p=0,003) 95 % IC (0,69 – 0,93)	
Survie sans progression (PFS)		
Temps median (mois)	4,8	6,4
Risque relatif (Hazard ratio)	0,65 (p<0,0001) 95 % IC (0,56 – 0,76)	
Taux de réponse globale		
Taux (%)	12,9	29,0 (p<0,0001)

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

BO17704

L'étude BO17704 était une étude de phase III, randomisée, en double aveugle, évaluant Avastin en association au cisplatine et à la gemcitabine *versus* placebo en association au cisplatine et à la gemcitabine, en première ligne de traitement du CBNPC non épidermoïde localement avancé (stade IIIb avec métastases ganglionnaires supraclaviculaires ou épanchement pleural ou péricardique malin), métastatique ou en rechute. L'objectif principal de l'étude était la survie sans progression, les objectifs secondaires comprenaient la durée de la survie globale.

Les patients ont été randomisés pour recevoir soit la chimiothérapie à base de sels de platine (CG) : 80 mg/m² de cisplatine en perfusion IV à J1 et 1250 mg/m² de gemcitabine par perfusion IV à J1 et J8 de chaque cycle de 3 semaines jusqu'à 6 cycles associé au placebo, soit CG en association à Avastin à la dose de 7,5 mg/kg ou de 15 mg/kg en perfusion IV à J1 de chaque cycle de 3 semaines. Dans le bras Avastin, les patients pouvaient recevoir Avastin en monothérapie une fois toutes les 3 semaines jusqu'à progression de la maladie ou apparition d'une toxicité non acceptable. Les résultats de l'étude montrent que 94 % des patients éligibles (277/296) ont reçu bevacizumab en monothérapie au cycle 7. Une proportion élevée de patients (environ 62 %) ont reçu différents types de traitements anticancéreux non spécifiés par le protocole, ce qui a pu impacter l'analyse de la survie globale.

Les résultats d'efficacité sont présentés dans le tableau 11.

Tableau 11 Résultats d'efficacité de l'étude BO17704

	Cisplatine / Gemcitabine/ placebo	Cisplatine / Gemcitabine/ Avastin 7,5 mg/kg Toutes les 3 semaines	Cisplatine / Gemcitabine/ Avastin 15 mg/kg Toutes les 3 semaines
Nombre de patients	347	345	351
Survie sans progression (PFS)			
Temps médian (mois)	6,1	6,7 (p= 0,0026)	6,5 (p= 0,0301)
Risque relatif (Hazard ratio)		0,75 [0,62 – 0,91]	0,82 [0,68 – 0,98]
Meilleur taux de réponse globale ^a	20,1 %	34,1 % (p< 0,0001)	30,4 % (p=0,0023)

^a patients dont la maladie était mesurable lors de l'entrée dans l'étude.

Survie globale			
Temps médian (mois)	13,1	13,6 (p = 0,4203)	13,4 (p = 0,7613)
Risque relatif (Hazard ratio)		0,93 [0,78 - 1,11]	1,03 [0,86 - 1,23]

Cancer du rein avancé et/ou métastatique (CRm)

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

Il s'agissait d'une étude de phase III, randomisée, en double aveugle, qui évaluait l'efficacité et la tolérance de Avastin en association à l'interféron (IFN) alfa-2a (Roferon®) comparativement à l'IFN alfa-2a seul, en traitement de première ligne du CRm. Les 649 patients randomisés (641 traités) avaient un score de performance KPS (Karnofsky Performance Status) \geq 70 %, et ne présentaient aucune métastase du SNC, ni dysfonctionnement organique. Les patients ont subi une néphrectomie

pour un carcinome rénal primitif. Avastin à la posologie de 10 mg/kg toutes les 2 semaines était administré jusqu'à progression de la maladie. L'IFN alfa-2a était administré pendant 52 semaines ou jusqu'à progression de la maladie à une posologie initiale recommandée de 9 MUI trois fois par semaine, avec une réduction de la dose à 3 MUI trois fois par semaine autorisée en deux paliers. Les patients ont été stratifiés en fonction du pays et du score de Motzer et les groupes de traitement étaient bien équilibrés en ce qui concerne les facteurs pronostiques.

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

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

Tableau 12 Résultats d'efficacité pour l'étude BO17705

	BO17705	
	Placebo+ IFN ^a	Bv ^b + IFN ^a
Nombre de patients	322	327
Survie sans progression		
Médiane (mois)	5,4	10,2
Risque relatif (Hazard ratio)	0,63	
Intervalle de confiance 95 %	0,52;0,75 (p < 0,0001)	
<u>Taux de réponse objective (%)</u> chez les patients ayant une lésion mesurable		
n	289	306
Taux de réponse	12,8 %	31,4 %
	(valeur du p < 0,0001)	

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

^b Bevacizumab 10 mg/kg toutes les 2 semaines

<u>Survie globale</u>		
Médiane (mois)	21,3	23,3
Risque relatif (Hazard ratio)	0,91	
Intervalle de confiance 95 %	0,76 ; 1,10 (valeur du p = 0,3360)	

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

Comme pré-spécifié dans le protocole, la dose d'IFN alpha-2a a été réduite de 9 MUI à 6 MUI, ou 3 MUI trois fois par semaine chez 97 patients du groupe IFN alpha-2a et 131 patients du groupe Avastin. D'après le taux de survie sans progression de la maladie au cours du temps, cette réduction de la dose d'IFN alpha-2a ne semble pas avoir eu d'effet sur l'efficacité de l'association Avastin et IFN alpha-2a, comme démontré par l'analyse en sous-groupe. Les 131 patients du groupe Avastin + IFN alpha-2a ayant reçu une dose d'IFN alpha-2a réduite et maintenue à 6 ou 3 MUI, ont présenté un taux de survie sans progression de la maladie à 6, 12 et 18 mois de respectivement 73, 52 et 21 %, comparés à 61, 43 et 17 % dans la population totale des patients ayant été traités par Avastin + IFN alpha-2a.

AVF2938

Il s'agissait d'une étude clinique de phase II, randomisée, en double aveugle, comparant l'administration de Avastin à la posologie de 10 mg/kg toutes les 2 semaines et la même posologie de Avastin en association à 150 mg par jour d'erlotinib, chez les patients souffrant de cancer du rein métastatique à cellules claires. Un total de 104 patients a été randomisé pour recevoir le traitement : 53 patients ont reçu 10 mg/kg de Avastin toutes les 2 semaines plus placebo et 51 patients ont reçu 10 mg/kg de Avastin toutes les 2 semaines plus 150 mg par jour d'erlotinib. L'analyse du critère principal de l'étude n'a montré aucune différence entre le groupe Avastin + placebo et le groupe Avastin + erlotinib (survie sans progression médiane de 8,5 mois contre 9,9 mois). Sept patients de chaque groupe ont présenté une réponse objective. L'association de l'erlotinib au bevacizumab n'a pas entraîné d'augmentation de la survie globale (risque relatif, 1,764 ; p=0,1789), de la durée de réponse objective (6,7 vs 9,1 mois) ou du temps de progression des symptômes (risque relatif, 1,1172 ; p=0,5076).

AVF0890

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

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

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

Distribution

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

Métabolisme

L'évaluation du métabolisme du bevacizumab chez le lapin après administration I.V. unique de 125 I-bevacizumab indiquait que le profil métabolique était similaire à celui attendu pour une molécule d'IgG native ne se liant pas au VEGF. Le métabolisme et l'élimination du bevacizumab sont similaires à ceux de l'IgG endogène, principalement via un catabolisme protéolytique dans l'ensemble du corps,

y compris les cellules endothéliales, et ne sont pas intrinsèquement liés à une élimination rénale et hépatique. La liaison de l'IgG au récepteur FcRn conduit à la protection vis-à-vis du métabolisme cellulaire et à la longue demi-vie terminale.

Élimination

La valeur de la clairance des patients est en moyenne égale à 0,188 L/jour chez la femme et à 0,220 L/jour chez l'homme. Après correction selon le poids corporel, la clairance du bevacizumab était plus importante (+ 17 %) chez les hommes que chez les femmes. Selon un modèle à deux compartiments, la demi-vie d'élimination de référence est de 18 jours pour une femme et de 20 jours pour un homme.

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

Pharmacocinétique dans des populations particulières

La pharmacocinétique de population a été analysée afin d'évaluer les effets de caractéristiques démographiques. Les résultats obtenus n'ont révélé aucune différence significative des paramètres pharmacocinétiques du bevacizumab en fonction de l'âge.

Enfants et adolescents : La pharmacocinétique du bevacizumab a été étudiée chez un nombre limité de patients pédiatriques. Les résultats des données pharmacocinétiques suggèrent que le volume de distribution et la clairance du bevacizumab étaient comparables à ceux des adultes ayant des tumeurs solides.

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

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

5.3 Données de sécurité préclinique

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

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

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

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

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Dihydrate de tréhalose
Phosphate de sodium
Polysorbate 20
Eau pour préparations injectables

6.2 Incompatibilités

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

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

6.3 Durée de conservation

2 ans.

La stabilité chimique et physique en cours d'utilisation a été démontrée pendant 48 heures entre 2°C et 30°C dans une solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %). D'un point de vue microbiologique, une utilisation immédiate est recommandée. Si le produit n'est pas utilisé immédiatement après reconstitution, les délais et conditions de conservation relèvent de la responsabilité de l'utilisateur et ne devraient normalement pas excéder 24 heures entre 2°C et 8°C, sauf si la dilution a été effectuée dans des conditions d'asepsie contrôlées.

6.4 Précautions particulières de conservation

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

Pour les conditions de conservation du médicament dilué, voir rubrique 6.3.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

4 ml de solution en flacon (verre de type I) muni d'un bouchon (caoutchouc butylé), contenant 100 mg de bevacizumab.

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

Boîte de 1 flacon.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

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

Le volume de bevacizumab nécessaire à la préparation doit être prélevé et dilué dans le volume d'administration requis avec une solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %). La concentration de la solution finale de bevacizumab doit être maintenue entre 1,4 et 16,5 mg/ml.

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

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

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

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

Roche Registration Limited
6 Falcon Way
Shire Park
Welwyn Garden City
AL7 1TW
Royaume-Uni

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

EU/1/04/300/001 – flacon 100 mg/4 ml
EU/1/04/300/002 – flacon 400 mg/16 ml

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

Date de la première autorisation : 12 janvier 2005
Date du dernier renouvellement : 14 janvier 2010

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

2 juin 2010

N° CIP DU MÉDICAMENT ET CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE SPECIFIQUES A LA FRANCE

3400956620074 : Avastin 25 mg/ml, solution à diluer pour perfusion - Flacon de 4 ml -
Boîte de 1 flacon.

3400956620135 : Avastin 25 mg/ml, solution à diluer pour perfusion - Flacon de 16 ml -
Boîte de 1 flacon.

Liste I

Médicament réservé à l'usage hospitalier. Prescription réservée aux médecins spécialistes ou compétents en oncologie ou en cancérologie.

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site de l'Agence européenne du médicament (EMA) : <http://www.ema.europa.eu/>.