



Programme de  
**GESTION THÉRAPEUTIQUE**  
des médicaments

# BEVACIZUMAB (AVASTIN<sup>MD</sup>) dans le traitement du cancer colorectal métastatique

---

*Évaluation complète*

*Deuxième version*

*Mise à jour décembre 2007*

Le PGTM est une initiative des cinq centres hospitaliers universitaires du Québec



---

*Approuvé par le comité scientifique du PGTM le 13 décembre 2007*

## AVIS

---

**Ce document émet des recommandations en regard d'un médicament donné, le tout, en respect des informations scientifiques disponibles au moment de sa publication. Toutefois, ces recommandations n'ont aucunement pour effet de remplacer le jugement du clinicien. Les recommandations du PGTM sont faites à titre indicatif et n'engagent ainsi aucune responsabilité pouvant résulter de leurs utilisations. En conséquence, le PGTM ne pourra être tenu responsable de tout dommage, de quelque nature que ce soit en regard à l'utilisation de ces recommandations pour les soins ou le diagnostic des individus.**

---

## TABLE DES MATIÈRES

<b>RÉSUMÉ</b>	<b>4</b>
<b>SECTION 1. DESCRIPTION SOMMAIRE DE L'ÉVALUATION</b>	<b>6</b>
<b>SECTION 2. DESCRIPTION DU MÉDICAMENT</b>	<b>7</b>
<b>SECTION 3. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES</b>	<b>8</b>
3.1 Mécanisme d'action	8
3.2 Posologie et administration	8
3.2.1 Dose adulte (données publiées et monographie)	8
3.2.2 Dose enfant	8
<b>SECTION 4. PROPRIÉTÉS PHARMACOCINÉTIQUES</b>	<b>9</b>
4.1 Paramètres pharmacocinétiques	9
4.2 Interactions majeures reconnues et mécanismes impliqués	9
<b>SECTION 5. EFFICACITÉ CLINIQUE</b>	<b>10</b>
5.1 État de la littérature dans la maladie concernée	10
5.2 Évaluation de la qualité méthodologique	10
5.3 Études retenues	16
<b>SECTION 6. INNOCUITÉ ET SÉCURITÉ</b>	<b>19</b>
6.1 Effets indésirables sérieux	19
6.2 Précautions et contre-indications	19
6.2.1 Précautions	19
6.2.2 Contre-indications	20
6.3 Données disponibles dans la grossesse	20
6.4 Données disponibles dans l'allaitement	21
<b>SECTION 7. ÉVALUATION DE LA QUALITÉ MÉTHODOLOGIQUE DES ÉTUDES</b>	<b>22</b>
<b>SECTION 8. COÛTS ET DONNÉES PHARMACOÉCONOMIQUES</b>	<b>24</b>
8.1 Coût d'acquisition pour les hôpitaux	24
8.2 Données économiques	25
<b>SECTION 9. ANALYSE ET RECOMMANDATIONS</b>	<b>27</b>
<b>SECTION 10. AUTEURS ET RÉVISEURS</b>	<b>29</b>
<b>SECTION 11. BIBLIOGRAPHIE ET RÉFÉRENCES</b>	<b>30</b>
<b>ANNEXE 1 CRITÈRES DE SÉLECTION DES ÉTUDES</b>	<b>32</b>
<b>ANNEXE 2 MÉTHODOLOGIE POUR LA RECHERCHE DE LA LITTÉRATURE</b>	<b>33</b>
<b>ANNEXE 3 LEXIQUE OU TRADUCTION DES TERMES UTILISÉS</b>	<b>34</b>
<b>ANNEXE 4 RÉGIMES DE CHIMIOTHÉRAPIES MENTIONNÉS DANS LE TEXTE</b>	<b>35</b>
<b>ANNEXE 5 EFFICACITÉ DES DIFFÉRENTS RÉGIMES DE CHIMIOTHÉRAPIE</b>	<b>36</b>
<b>ANNEXE 6 RÈGLES D'UTILISATION DE LA CIRCULAIRE 2007-026 (01.01.40.02)</b>	<b>37</b>

## RÉSUMÉ

---

Le cancer colorectal fait partie des cancers les plus fréquemment diagnostiqués mondialement. Au Québec et au Canada c'est le troisième cancer en incidence chez l'homme et chez la femme. Le nombre de nouveaux cas qui seront diagnostiqués au Québec en 2007 est estimé à 5400. En termes de mortalité, le cancer du côlon et du rectum occupe le deuxième rang derrière le cancer du poumon. Il est estimé que 2400 personnes décèderont d'un cancer colorectal en 2007 au Québec.

Depuis les dernières décennies, la venue de nouveaux agents tels l'irinotecan et l'oxaliplatine ont amélioré la survie. La survie médiane est passée de 10 à 20 mois avec les différents régimes. L'anticorps monoclonal bevacizumab est un inhibiteur du récepteur de facteur de croissance de l'endothélium vasculaire (VEGF), un récepteur hautement impliqué dans la croissance des cellules tumorales. Le bevacizumab a reçu son avis de conformité au Canada en 2005 pour le traitement de première intention du cancer colorectal en association avec une chimiothérapie à base de fluoropyridine.

Le bevacizumab a été évalué dans 2 études de phase II en association avec du 5-FU-LV. Il a démontré une activité en améliorant la survie médiane, la survie sans évolution de la maladie, la durée de la réponse et les taux de réponse. Bien que les études comprenaient peu de patients, les résultats étaient statistiquement significatifs. Une des études incluait des patients plus malades qui ne pouvaient recevoir de chimiothérapie agressive. Les résultats ont été positifs chez ces patients également.

Le bevacizumab a été évalué dans une étude de phase III randomisée en association avec une chimiothérapie à base d'irinotecan, 5-FU et acide folinique (IFL) dans le traitement de première intention du cancer colorectal. L'étude, bien construite et dépourvue de biais, a démontré une amélioration de la survie médiane pour le groupe bevacizumab (20,3 mois) versus le groupe IFL seul (15,6 mois). Le taux de survie à un an était de 74.3% pour le groupe bevacizumab et de 63.4% pour le groupe témoin ( $p < 0.001$ ). La survie sans évolution de la maladie était de 10.6 mois vs 6.2 mois ( $p < 0.001$ ). La durée médiane de traitement était de 40.4 semaines pour le groupe bevacizumab contre 27.6 semaines pour le groupe contrôle. Le traitement était administré jusqu'à progression de la maladie.

Le bevacizumab a été évalué en combinaison avec FOLFOX en deuxième intention de traitement chez des patients porteurs d'un cancer du côlon métastatique qui n'avaient pas reçu de bevacizumab en première intention de traitement. Les résultats de cette étude de phase III ont été publiés en 2007. La combinaison avec bevacizumab a démontré une survie médiane de 12.9 mois pour le groupe bevacizumab ( $n=286$ ) contre 10.8 mois pour le groupe placebo ( $n=291$ ) ( $p=0.0011$ ). La réduction du risque de décès était de 25%. La survie médiane sans évolution de la maladie était de 7.3 mois pour le groupe bevacizumab et de 4.7 mois pour le groupe placebo ( $p < 0.0001$ ).

Les données actuelles ne favorisent pas l'utilisation du bevacizumab au delà de la deuxième intention de traitement ni de l'utilisation du bevacizumab seul.

Le bevacizumab n'est pas dépourvu de toxicités. Dans les différentes études, le bevacizumab a causé de l'hypertension, des diarrhées, des neutropénies lorsqu'associée à la chimiothérapie. Plus rarement, on a rapportés des cas de protéinurie, thromboses veineuses et artérielles, hémorragies, et perforations intestinales.

Le coût du médicament qui varie selon la dose n'est pas négligeable et s'ajoute à la thérapie actuelle. Un traitement pour un patient moyen de 75 kg est estimé à 1675\$. L'étude de Hurwitz avait traité pour une période médiane de 40 semaines, soit 20 doses pour un total de 37 500\$.

### **Faits à considérer dans le contexte actuel :**

- ◆ Au Québec, avant l'arrivée du bevacizumab, les patients avec cancer colorectal métastatique recevaient FOLFIRI en première intention de traitement puis FOLFOX lors de la progression ou l'inverse.
- ◆ Le bevacizumab est utilisé aux États-Unis depuis 2005 en première intention de traitement avec le traitement FOLFIRI ou FOLFOX. Il fait maintenant partie des standards américains. Toutes les études cliniques auxquelles les centres hospitaliers québécois participent incluent dans le bras standard, le bevacizumab. Il n'y aura pas de nouvelles études cliniques évaluant l'ajout de bevacizumab au traitement FOLFIRI en première ni en deuxième intention de traitement.

### **Recommandation PGTM**

À la lumière des données probantes publiées, le PGTM recommande pour le traitement du cancer colorectal métastatique en **première intention de traitement**, l'utilisation du bevacizumab :

- ◆ en association avec une chimiothérapie à base de 5-FU et irinotecan
- ◆ en association avec une chimiothérapie à base de 5-FU chez les patients ne pouvant pas recevoir d'irinotecan, en première intention de traitement.

De plus, basé sur des données non publiées et sur des consensus d'experts, le PGTM considère acceptable, pour cette même indication, l'utilisation du bevacizumab

- ◆ en association avec une chimiothérapie à base de fluoropyrimidine.

À la lumière des données probantes publiées, le PGTM recommande pour le traitement du cancer colorectal métastatique, chez des patients aptes à recevoir une chimiothérapie en **deuxième intention de traitement** et qui n'ont pas reçu de bevacizumab en première intention, l'utilisation du bevacizumab :

- ◆ en association avec une chimiothérapie de type FOLFOX.

Considérant que certains patients auront reçu FOLFOX seul en première intention de traitement et quoique non appuyé par des données publiées, le bevacizumab pourrait également être administré en association avec une chimiothérapie à base de fluoropyrimidine et irinotecan en deuxième intention de traitement chez ces patients.

Les données disponibles ne permettent pas de recommander l'utilisation du bevacizumab au-delà de la deuxième intention de traitement, ni d'utiliser le bevacizumab en monothérapie

De plus, il est à noter que le Ministère de la santé et des services sociaux a publié en octobre 2007 la Circulaire administrative 2007-026 (01.01.40.02) régissant les règles d'utilisation du bevacizumab qui devront être suivies par les centres hospitaliers.

## SECTION 1. DESCRIPTION SOMMAIRE DE L'ÉVALUATION

---

Le cancer du côlon et rectum fait partie des cancers les plus fréquemment diagnostiqués mondialement. En termes d'incidence, il occupe, au Québec et au Canada, le troisième rang, chez l'homme derrière les cancers de la prostate et du poumon et, chez la femme derrière le cancer du sein et du poumon. Le nombre de nouveaux cas qui seront diagnostiqués au Québec en 2005 est évalué à 5000. En termes de mortalité, le cancer du côlon et du rectum occupe le deuxième rang derrière le cancer du poumon. Il est estimé que 2350 personnes décèderont d'un cancer colorectal en 2005 au Québec<sup>[1]</sup>

Le taux de survie à 5 ans d'un patient atteint du cancer du côlon est de 63% et dépend du stade et du grade au moment du diagnostic.<sup>[2]</sup>

Le cancer colorectal a été traité pendant plusieurs années par différents régimes à base de fluorouracile (5-FU) avec ou sans l'acide folinique (LV). Les meilleurs résultats rapportaient des survies médianes de 12 mois. Depuis les dernières années, l'ajout de l'irinotecan et l'oxaliplatine au régime 5-FU-LV a permis d'améliorer la survie médiane à 24 mois.

Deux nouveaux agents, issus d'une nouvelle classe de médicaments communément appelée thérapie ciblée, ont récemment été introduits dans la thérapie du cancer colorectal. La découverte de l'implication des récepteurs endothéliaux, le facteur de croissance épidermique humain (epidermal growth factor receptor ou HER-1 ou EGFR) et le facteur de croissance vasculaire endothélial (vascular endothelial growth factor ou VEGF) dans la croissance des cellules tumorales colorectales a permis le développement de 2 anticorps monoclonaux, le cetuximab et le bevacizumab.

Le présent document évalue la place du bevacizumab dans le traitement du cancer colorectal métastatique.

## SECTION 2. DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

<b>Nom générique</b>	<b>Bevacizumab</b>
<b>Nom commercial</b>	<b>AVASTIN<sup>md</sup></b>
<b>Dose(s) et forme(s) pharmaceutique(s) disponible(s)</b>	FiOLE pour injection intraveineuse contenant 100 ou 400mg de bevacizumab sans agent de conservation
<b>Nom du manufacturier</b>	Hoffmann-La Roche limitée
<b>Classe pharmacologique</b>	Antinéoplasique (AHFS 10 :00)

### Statut du médicament auprès des agences régulatrices

	<b>Indications</b>	<b>Date d'approbation</b>
<p>Direction des produits thérapeutiques (DPT) de <b>Santé Canada</b>  <a href="http://www.hc-sc.gc.ca/BDPP">www.hc-sc.gc.ca/BDPP</a>                      Information médicale du <b>manufacturier</b></p>	<p>Le produit est disponible depuis le 7 novembre 2005                      DIN 02270994.                      Indiqué en association avec une chimiothérapie à base de fluoropyrimidine dans le traitement de première intention du carcinome métastatique du côlon ou du rectum.</p>	9 septembre 2005
<p>Food and Drug Administration (FDA, (<b>États-Unis</b>))  <a href="http://www.fda.gov/cder/foi/label/2004">www.fda.gov/cder/foi/label/2004</a></p>	<p>Indiqué en première ligne de traitement des patients avec un carcinome métastatique du côlon et du rectum en association avec une chimiothérapie intraveineuse à base de 5-fluorouracil                      Indiqué en association avec FOLFOX-4 pour le traitement de deuxième intention d'un carcinome colorectal métastatique</p>	<p>26 février 2004                      20 juin 2006</p>
<p><b>Communauté Européenne</b> (CE) :  <a href="http://www.emea.eu.int/index/index_h1.htm">www.emea.eu.int/index/index_h1.htm</a></p>	<p>Indiqué en traitement de première ligne, chez les patients atteints de cancer colorectal métastatique, en association à une chimiothérapie intraveineuse 5-fluorouracile/acide folinique avec ou sans irinotécan.</p>	12 janvier 2005
<p><b>Conseil du médicament<sup>8</sup></b></p>	<p>◆ pour le traitement de première intention d'un cancer colorectal métastatique, avec une combinaison d'agents de chimiothérapie comportant l'administration d'une fluoropyrimidine, chez les personnes avec un statut de performance ECOG ≤ 2, et ce,</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• jusqu'à l'évidence d'une progression de la maladie ou</li> <li>• jusqu'à l'apparition d'effets indésirables importants.</li> </ul> <p>La dose maximale pour le bévacizumab est de 5 mg/kg aux 2 semaines.</p> <p>◆ pour le traitement de deuxième intention d'un cancer colorectal métastatique, avec une combinaison d'agents de chimiothérapie comportant l'administration d'une fluoropyrimidine et d'oxaliplatine ou d'irinotécan, chez les personnes avec un statut de performance ECOG ≤ 2 n'ayant pas reçu de bévacizumab antérieurement, et ce,</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• jusqu'à l'évidence d'une progression de la maladie ou</li> <li>• jusqu'à l'apparition d'effets indésirables importants.</li> </ul> <p>La dose maximale pour le bévacizumab est de 10 mg/kg aux 2 semaines.</p> <p>◆ Voir règles d'utilisation à l'annexe 6</p>	1 <sup>er</sup> octobre 2007

\***Information médicale du manufacturier** : Hoffmann La Roche, 1 novembre 2005

## SECTION 3. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

---

### 3.1 Mécanisme 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 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<sup>2</sup>. L'administration du bevacizumab ou de son anticorps murin parental à des modèles de xénogreffes tumorales chez des souris nudes 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.

Le bevacizumab produit par technologie de l'ADN recombinant, est composé de 214 acides aminés et a un poids moléculaire d'environ 149 000 daltons.

### 3.2 Posologie et administration

La dose initiale de bevacizumab devrait être administrée après la chimiothérapie; toutes les doses subséquentes peuvent être administrées avant ou après la chimiothérapie. La première dose 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.

#### 3.2.1 Dose adulte (données publiées et monographie)

En première intention de traitement :

En association avec une chimiothérapie à base de 5-FU-LV plus ou moins irinotécan ou oxaliplatine:

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

Si associée avec la capécitabine, la dose de bevacizumab est de 7.5 mg/kg et est administrée au jour 1 de chaque cycle de 21 jours de capécitabine.

En deuxième intention de traitement, en association avec une chimiothérapie à base de 5-FU-LV et oxaliplatine (FOLFOX-4) :

La dose étudiée de bevacizumab est de **10 mg/kg** de poids corporel, administrée une fois tous les 14 jours en perfusion intraveineuse

Il n'est pas recommandé de réduire la dose en cas de réaction indésirable.

#### 3.2.2 Dose enfant

L'efficacité et l'innocuité du bevacizumab n'ont pas été étudiées chez la population pédiatrique<sup>[3]</sup>



## SECTION 4. PROPRIÉTÉS PHARMACOCINÉTIQUES

### 4.1 Paramètres pharmacocinétiques<sup>[4]</sup>

Paramètre	Valeurs	
	Adulte	Pédiatrie
<b>T<sub>1/2</sub> élimination</b>	19 jours chez l'homme 20 jours chez la femme Clairance 26% plus élevée chez l'homme	NA
<b>Liaison protéine plasmatique</b>	ND	ND
<b>Volume compartiment central Vc (L)</b>	2.66L chez la femme 3.25L chez l'homme Vc 22% plus élevé chez l'homme	NA
<b>Concentration plasmatique (Pic) IV (dose étudiée)</b>	NA	NA
<b>Concentration plasmatique (creux)</b>	NA	NA
<b>Surface sous la courbe IV (3 et 10mg/kg)</b>	3mg/kg : 550-1720mcg/mLxJ 10mg/kg : 2480-6010mcg/mLxJ	NA
<b>Élimination</b>	Clairance 0.207L par jour chez la femme et 0.262L par jour chez l'homme Pharmacocinétique linéaire pour des doses entre 1 et 10 mg/kg	NA

### 4.2 Interactions majeures reconnues et mécanismes impliqués<sup>[4]</sup>

Aucune étude formelle sur les interactions médicamenteuses avec d'autres antinéoplasiques n'a été menée. Toutefois, les données existantes suggèrent que le bevacizumab n'affecte pas la pharmacocinétique du 5-fluorouracile (5-FU), du carboplatine, du paclitaxel et de la doxorubicine. Dans l'étude AVF2107g, les concentrations d'irinotécan étaient semblables chez les patients traités par le schéma IFL (irinotécan/5-fluorouracile/acide folinique) seul et en association avec le bevacizumab. Les concentrations de SN38, le métabolite actif de l'irinotécan, étaient en moyenne 33 % plus élevées chez les patients recevant le schéma IFL en association avec le bevacizumab comparativement au schéma IFL seul. En raison de la grande variabilité interpersonnelle et la taille limitée des échantillons, il n'est pas clair si l'augmentation observée des taux de SN38 était attribuable au bevacizumab. Il y a eu de faibles augmentations des réactions indésirables telles que la diarrhée et la leucopénie (réactions indésirables connues de l'irinotécan), et on a signalé davantage de réductions de la dose d'irinotécan chez les patients traités par IFL + bevacizumab.

## SECTION 5. EFFICACITÉ CLINIQUE

---

### 5.1 État de la littérature dans la maladie concernée

Le traitement de cancer du côlon métastatique a longtemps été limité à l'utilisation du 5-FU et de l'acide folinique selon différents dosages. Ces régimes apportaient une survie médiane d'environ 10 mois aux patients. Depuis les dernières années, plusieurs molécules dont l'irinotecan et l'oxaliplatine ont été utilisées dans un contexte métastatique avec un meilleur succès. La survie des patients s'est améliorée avec des durées variant de 12 à 20 mois selon les études<sup>[2, 5]</sup>. L'irinotecan est ainsi devenu une première ligne de traitement. L'oxaliplatine est aussi une option de traitement mais son utilisation a été limitée en raison de problèmes de disponibilité au Canada (commercialisée depuis peu). Un nouvel anticorps monoclonal, le bevacizumab, a été étudié récemment en combinaison et en monothérapie chez les patients atteints d'un cancer colorectal métastatique. Il a été approuvé en 2004 aux États-Unis et récemment au Canada. Son approbation est basée sur les études citées ci-bas.

### 5.2 Évaluation de la qualité méthodologique

Le bevacizumab a surtout été étudié en combinaison. Des études de phase II ont démontré une absence d'activité lorsque utilisé en monothérapie.

#### 5.2.1 Première intention de traitement en maladie métastatique

##### 5.2.1.1 Étude de phase III

Une seule étude de phase III a été publiée à ce jour<sup>[6]</sup>. Les patients éligibles devaient être porteurs d'un carcinome colorectal métastatique avec maladie mesurable. Ils devaient être âgés de plus de 18 ans, avoir un statut de performance ECOG de 0 ou 1 et posséder une espérance de vie de plus de 3 mois. Ils ne devaient pas avoir reçu de chimiothérapie pour une thérapie métastatique mais l'utilisation de chimiothérapie adjuvante ou radiosensibilisante à base de 5-FU était permise si elle avait eu lieu plus de 12 mois avant la randomisation.

Les patients étaient randomisés à recevoir une chimiothérapie à base de irinotecan/5-FU/acide folinique (IFL) avec placebo, IFL et bevacizumab à 5 mg/kg ou 5-FU/acide folinique (5-FU-LV) et placebo. Les traitements étaient administrés jusqu'à la progression de la maladie ou toxicité inacceptable pour un maximum de 96 semaines. Après une analyse intérimaire prévue, la randomisation du groupe de patients recevant 5-FU/acide folinique et placebo a été arrêtée pour cause d'infériorité au bras IFL, laissant seulement deux groupes avec IFL.

L'objectif principal était de mesurer la durée de la survie globale (sans égard aux traitements subséquents). Les objectifs secondaires mesuraient la survie sans progression, les taux de réponses, la durée de la réponse et la qualité de vie. Il n'y avait pas de différences significatives entre les caractéristiques des 2 groupes de patients au début de l'étude. Les résultats des patients du groupe 5-FU/acide folinique et placebo sont rapportés dans une autre publication.

Neuf cent vingt-trois patients ont été randomisés dans l'étude dont 813 dans les bras avec IFL. Les données de survie ne sont rapportées que pour les groupes IFL/placebo et IFL/bevacizumab. La durée médiane de traitement était de 27.6 semaines dans le groupe IFL/placebo et de 40.4 semaines dans le groupe IFL/bevacizumab. L'intensité des doses reçues était similaire dans les deux groupes (78% pour IFL/placebo et 73% pour IFL/bevacizumab). La durée médiane de la survie a été statistiquement différente pour le groupe IFL/bevacizumab (20.3 mois vs 15.6 mois), avec une réduction du risque de décès de 34% (HR : 0.66 (p<0.001)). La survie à un an est évaluée à 74.3%

pour le groupe IFL/bevacizumab et à 63.4% dans le groupe contrôle. Dans une étude de sous-groupe de patients ayant reçu l'oxaliplatine en thérapie de deuxième intention après l'étude, la durée de survie globale était de 25.1 mois pour le groupe IFL/bevacizumab et de 22.2 mois pour le groupe recevant le placebo.

La survie sans progression a été de 10.6 mois pour le groupe IFL/bevacizumab et 6.2 mois pour le groupe témoin (HR : 0.54,  $p < 0.01$ ). Le taux de réponse pour le groupe IFL/bevacizumab était de 44.8% vs 34.8 % pour l'autre groupe ( $p = 0.004$ ). La durée médiane de réponse était de 10.4 mois vs 7.1 mois (HR : 0.62,  $p < 0.001$ ).

Les effets indésirables, dont ceux de grades 3 et 4, étaient plus fréquents dans le groupe IFL/bevacizumab (84.9% vs 74.0%). L'incidence d'hypertension nécessitant un traitement médical a été supérieure dans le groupe IFL/bevacizumab (11% vs 2.3%), de même que les diarrhées et leucopénie de grade 3. Selon les auteurs, les thérapies de deuxième intentions reçues après la sortie de l'étude étaient équivalentes dans les 2 groupes. Cinquante pourcent des patients ont reçu une deuxième ligne de traitement dont 25% ont reçu de l'oxaliplatine.

### 5.2.1.2 Étude de phase III (non publiée)

Une deuxième étude évalue le bevacizumab ou le placebo en combinaison avec le FOLFOX-4 ou le XELOX en première intention de traitement d'un cancer colorectal métastatique (NO16966)<sup>[7]</sup>. Cette étude n'est toujours pas publiée. Seuls des résultats préliminaires ont été présentés sous forme d'abrégé. À l'origine, l'étude visait la comparaison de deux traitements de chimiothérapies. Un amendement en août 2003 a modifié le protocole pour en faire un devis 2x2. Les objectifs primaires étaient d'évaluer si les traitements à base de XELOX, XELOX + placebo, XELOX + Bevacizumab n'étaient pas inférieurs aux traitements à base de FOLFOX-4, FOLFOX-4 + placebo et FOLFOX-4 + Bevacizumab, et d'évaluer si FOLFOX-4 + Bev et Xelox+Bev étaient supérieurs que les mêmes chimiothérapies administrées avec placebo, les deux en terme de survie sans évolution de la maladie. Les objectifs secondaires évaluaient la survie globale, le taux de réponse global, le temps écoulé jusqu'à échec du traitement la durée de la réponse et l'innocuité. Plus de 2000 patients ont été randomisés. Les résultats préliminaires démontrent que les deux objectifs primaires ont été atteints. Les traitements à base de XELOX ne se sont pas montrés inférieurs aux traitements à base de FOLFOX-4 (HR=1.05; IC97.5% : [0.94-1.18]). Les traitements à base de bevacizumab ont démontré une meilleure survie sans évolution de la maladie que les groupes recevant le placebo; HR=0.83, CI97.5% [0.72-0.95],  $p = 0.0023$ . Après un suivi médian de 18.6 mois, les données de survie sont encore immatures.

### 5.2.1.3 Études de phases II

Le groupe de Kabbinar<sup>[8]</sup> a évalué l'association du bevacizumab au 5-FU/acide folinique par rapport au placebo/5-FU/acide folinique chez des patients atteints d'un carcinome colorectal métastatique n'ayant jamais été traités et qui n'étaient pas éligibles à recevoir une chimiothérapie à base d'irinotecan. De plus, les patients éligibles devaient avoir au moins un des critères suivants : être âgés d'au moins 65 ans, statut de performance ECOG de 1 ou 2, albumine  $\leq 35$ g/L ou radiothérapie pelvienne ou abdominale antérieure. Les doses de 5-FU/acide folinique étaient administrées selon le protocole Roswell Park, aux semaines, 6 semaines sur 8, pour un maximum de 96 semaines. Le bevacizumab ou le placebo étaient administrés à raison de 5 mg/kg iv aux 2 semaines. À la fin de l'étude, les patients du bras bevacizumab pouvaient continuer le traitement de bevacizumab seul si la réponse au traitement s'avérait positive.

L'objectif primaire de l'étude était la durée de la survie globale. Les objectifs secondaires évaluaient la survie sans progression de la maladie, le taux de réponse, la durée de la réponse et la qualité de vie.

Deux cent neuf patients ont été randomisés dans l'étude. Les deux groupes étaient similaires sauf pour l'hypoalbuminémie qui était plus fréquente dans le groupe placebo. La durée médiane de traitement était de 23 semaines pour le groupe 5-FU/acide folinique/placebo et de 31 semaines dans le groupe 5-FU/acide folinique/bevacizumab. Les intensités de doses reçues étaient semblables dans les 2 groupes (92% vs 84%). Cinquante pour cent des patients dans chacun des groupes ont ensuite poursuivi avec un traitement de chimiothérapie. Il est rapporté que plus de patients du groupe placebo auraient reçu de l'irinotecan ou de l'oxaliplatine.

La survie médiane globale était de 16.6 mois pour le groupe 5-FU/acide folinique/bevacizumab et de 12.9 mois pour le groupe placebo (HR :0.79, IC95%(0.56-1.1),p=0.16). La survie sans progression de la maladie était de 9.2 mois pour le groupe 5-FU/acide folinique/bevacizumab et de 5.5 mois pour le groupe contrôle (HR :0.50, IC95%(0.34-0.73),p=0.0002). Vingt-six pour cent des patients du groupe 5-FU/acide folinique/bevacizumab ont répondu au traitement versus 15.2% pour le groupe placebo (p=0.055). La différence entre la durée des réponses n'était pas statistiquement significative (9.2 mois vs 6.8 mois, p=0.088). Une analyse de sous-groupe a démontré que les patients avec une hypoalbuminémie avait un bénéfice sur la survie supplémentaire de recevoir le bevacizumab (HR :0.46, IC95%(0.29,0.74),p=0.001). Le bevacizumab n'a pas eu d'effets néfastes sur la qualité de vie des patients et a même permis de retarder la détérioration de la qualité de vie (HR;0.66, p=0.016). Une augmentation de l'incidence des effets indésirables de grade 3 et 4 de l'ordre de 16% a été rapportée dans le groupe bevacizumab. Deux patients dans le groupe bevacizumab ont souffert d'une perforation intestinale. L'un d'entre eux en est décédé. D'autres effets indésirables sérieux ont été rapportés deux fois plus souvent dans le groupe bevacizumab : infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral et événement artériel thrombotique périphérique.

L'autre étude de phase II a été réalisée par le même auteur principal.<sup>[9]</sup> Elle a évalué l'association de 5-FU/acide folinique/bevacizumab à deux dosages différents (5 ou 10 mg/kg) en comparaison au 5-FU/acide folinique/placebo chez des patients atteints d'un carcinome colorectal métastatique avec un statut de performance ECOG de 0 ou 1. La chimiothérapie adjuvante à base de 5-FU était permise si elle avait été complétée plus de 12 mois avant la randomisation. Les doses de 5-FU/acide folinique étaient administrées selon le protocole de Roswell Park. Le 5-FU/acide folinique était administré aux semaines, 6 semaines sur 8 pour 6 cycles ou jusqu'à progression de la maladie. Le bevacizumab et le placebo étaient administrés aux 2 semaines à raison de 5 ou 10 mg/kg après la chimiothérapie, jusqu'à 48 semaines ou progression de la maladie. Les patients du groupe témoin qui progressaient se sont vus offrir le bevacizumab seul à raison de 10mg/kg aux 2 semaines. Les patients des groupes recevant le bevacizumab qui obtenaient une réponse après la fin du protocole pouvaient continuer de recevoir le bevacizumab seul.

Les objectifs primaires de l'étude étaient le temps écoulé jusqu'à la progression de la maladie et le taux de réponse. Les objectifs secondaires évaluaient la survie globale et la durée de la réponse.

Les caractéristiques des patients dans les trois groupes étaient différentes. La proportion d'hommes randomisés dans l'étude (plus élevée dans le groupe contrôle), la distribution des statuts de performance, la proportion de patients avec des métastases hépatiques ou pulmonaires et la proportion de patients avec une hypoalbuminémie à la base, tous plus fréquents dans les groupes bevacizumab, auraient pu influencer les résultats. Cent quatre patients ont été randomisés dans les 3 bras. Le nombre médian de doses reçues a été plus grand dans le groupe bevacizumab 5 mg/kg.

Le temps écoulé jusqu'à la progression de la maladie était de 5.2 mois pour le groupe placebo, 9 mois pour le groupe bevacizumab 5 mg/kg et 7.2 mois pour le groupe bevacizumab 10 mg/kg.

Une étude multicentrique de phase II de faible puissance (n=53) a été effectuée en Grèce et a évalué le taux de réponse, la survie sans évolution de la maladie et la survie globale du bevacizumab à raison de 5 mg/kg en association avec FOLFOX-4 chez des patients atteints d'un cancer colorectal métastatique et ce, en première intention de traitement<sup>[10]</sup>. Les patients ont reçu un

nombre médian de 12 cycles (2-20). Dans une analyse avec intention de traiter, 15.1% des patients ont eu une réponse complète et 52.8% des patients ont eu une réponse partielle, pour un taux global de réponse de 67.9% (IC95% :53.8-92%). Le temps médian de survie sans évolution de la maladie était de 11 mois (0.6-28 mois) et la survie globale était de 71.7% après un suivi médian de 20 mois. La neutropénie de grade 3 ou 4 a été rapportée chez 15.1% des patients. La neuropathie a été notée chez 66% des patients dont 15% avec un grade 3.

#### 5.2.1.4 Analyse combinée

Pour améliorer la puissance des résultats obtenus dans les deux études de Kabbinavar mentionnées plus haut, Kabbinavar et al. ont effectué une étude combinée des résultats d'efficacité. Ils ont également inclus les patients de l'étude de Hurwitz qui avaient été randomisés sur le bras 5-FU/acide folinique. Ces données sont expliquées plus bas mais ne seront pas évaluées.<sup>[11]</sup> Les auteurs ont analysé les groupes 5-FU-acide folinique/bevacizumab en comparaison au groupe contrôles 5-FU/acide folinique seul ou IFL seul. Les objectifs mesurés étaient le taux de réponse, le temps écoulé jusqu'à la progression de la maladie et la survie globale. Quatre cent quatre-vingt-dix patients ont été inclus dans l'analyse. Les caractéristiques des patients dans le groupe contrôle et le groupe 5-FU/acide folinique/bevacizumab étaient semblables. L'âge médian des 2 groupes était de 67 ans. Les patients avaient en majorité un statut de performance ECOG de 0 ou 1 (97.5% et 96.4% des patients). Les résultats rapportés pour le groupe 5-FU/acide folinique + bévacizumab se sont avérés statistiquement supérieurs à ceux du groupe témoin (5-FU/acide folinique ou IFL) et ce, en termes de taux de réponse (34,1 % *versus* 24,5 %,  $p = 0,019$ ), de temps médian jusqu'à la progression (8,8 mois *versus* 5,6 mois, HR : 0,63,  $p = 0,0001$ ) et de survie médiane (17,9 mois *versus* 14,6 mois, HR : 0,74,  $p = 0,008$ ).

#### 5.2.1.5 Études de phase II (non publiées)

L'étude TREE-2 est actuellement en cours. Seuls les résultats d'innocuité ont été présentés sous forme d'abrégié. L'étude évalue l'association du bevacizumab au FOLFOX-4, au FOLFOX modifié et au CAP-OX (capécitabine + oxaliplatine) modifié, en première intention de traitement d'un cancer colorectal métastatique.

Une autre étude de phase II a été présentée sous forme d'abrégié. Elle évalue la combinaison de oxaliplatine, capécitabine et bevacizumab<sup>[12]</sup>. Les résultats de ces dernières études ne sont pas présentés ni discutés faute de publication et de données détaillées.

#### 5.2.1.6 Étude de phase IV (non publiées)

Une étude de phase IV (First BEAT) pour évaluer l'innocuité a également évalué les données d'efficacité du bevacizumab en association avec diverses chimiothérapies dans le traitement de première intention du cancer colorectal métastatique<sup>[13]</sup>. Cette étude multicentrique a randomisé 1927 patients. Les patients pouvaient recevoir une chimiothérapie au choix de leur médecin. Ils recevaient bevacizumab 5 mg/kg aux 2 semaines en association avec une chimiothérapie à base de 5-FU/LV +/- irinotecan ou oxaliplatine ou bevacizumab 7.5 mg/kg aux 3 semaines en association avec capécitabine. Les chimiothérapies administrées étaient : FOLFOX (28%), FOLFIRI (26%), XELOX (18%) et 5-FU ou capécitabine (16%). Les effets indésirables de grade 3 à 5 étaient les saignements (2.1%), la perforation gastro-intestinale (1.6%), thrombose artérielle (0.9%), l'hypertension (3.7%), la protéinurie (0.4%) et les complications liées à la cicatrisation (0.8%). La survie médiane sans évolution de la maladie était de 10.4 mois (IC95% :10.1-10.9), 10.5 mois pour FOLFOX, 10.3 mois pour XELOX, 11.1 mois pour FOLFIRI et 9.1 mois pour Xeloda ou 5-FU.

Une autre étude ouverte multicentrique de phase IV a évalué le bevacizumab en association avec irinotecan et 5-FU/LV (FOLFIRI) en première intention de traitement du cancer colorectal métastatique<sup>[14]</sup>. Le bevacizumab était administré à raison de 5 mg/kg aux 2 semaines avec le FOLFIRI jusqu'à progression de la maladie. Deux cent neuf patients ont été inscrits dans l'étude. Les résultats préliminaires suggèrent que le profil d'innocuité ressemble à celui de l'étude avec bevacizumab et IFL. Le taux global de réponse de 44% et un contrôle de la maladie de 90% semblent au moins équivalents à d'autres études. La survie sans évolution de la maladie à 6 mois est de 82%. Les résultats complets sont attendus.

## *5.2.2 Deuxième intention de traitement en maladie métastatique*

### *5.2.2.1 Étude de phase III*

Une étude a été récemment publiée en deuxième intention de traitement. Les patients éligibles devaient être porteurs d'un carcinome avancé ou métastatique et avoir reçu une première intention de chimiothérapie à base d'irinotecan et de fluoropyrimidines, et ne pas avoir reçu d'oxaliplatine ni de bevacizumab au préalable<sup>[15]</sup>. Cette étude ouverte évaluait 3 traitements. Les patients étaient randomisés à un traitement à base de FOLFOX-4 et bevacizumab à 10 mg/kg, FOLFOX-4 seul ou bevacizumab seul. Les traitements étaient administrés aux 2 semaines jusqu'à progression de la maladie. L'objectif principal de l'étude évaluait la survie globale. On évaluait également la survie sans évolution de la maladie, le taux de réponse globale et la toxicité.

Huit cent vingt-neuf patients ont été randomisés dans l'étude. Suite à une analyse intérimaire, la randomisation au groupe bevacizumab seul a été interrompue en raison d'une efficacité moindre que les 2 autres groupes. Ainsi, 286 patients ont été randomisés au groupe FOLFOX-4 + Bevacizumab, 291 patients au groupe FOLFOX-4 seul et 243 patients au groupe bevacizumab seul. Il n'y avait pas de différences entre les caractéristiques des patients. La randomisation était stratifiée selon le statut de performance (ECOG) et les traitements préalables de radiothérapie.

Les patients du groupe chimiothérapie et bevacizumab ont reçu un nombre de traitement médian de 10 cycles, les patients ne recevant que de la chimiothérapie ont reçu 7 cycles et les patients ne recevant que le bevacizumab n'ont reçu que 4 cycles. Après un suivi médian de 28 mois, l'ajout du bevacizumab à la chimiothérapie à base de FOLFOX-4 a permis d'améliorer la survie globale de 10.8 mois à 12.9 mois (HR= 0.75; p=0.0011). La survie médiane des patients n'ayant reçu que le bevacizumab était de 10.2 mois. La combinaison a également amélioré la survie sans évolution de la maladie de 4.7 à 7.3 mois (HR :0.61;p<0.0001). La survie sans évolution de la maladie médiane du groupe bevacizumab seul n'était que de 2.7 mois. Le taux de réponse global a également été amélioré de 8.6% à 22.7% avec la combinaison (p<0.0001). Les patients n'ayant reçu que le bevacizumab ont eu un taux de réponse de 3.3% seulement.

Le pourcentage d'effets indésirables de grade 3 ou 4 a toutefois été statistiquement supérieur dans le groupe de patients recevant la combinaison de FOLFOX-4 et bevacizumab (75% versus 61%). La neuropathie, l'hypertension, les saignements et les vomissements ont été plus fréquents chez les patients recevant le bevacizumab.

## *5.2.3 Troisième intention de traitement ou plus en maladie métastatique*

Aucune étude décrivant l'activité du bevacizumab en troisième intention de traitement n'a été publiée jusqu'à maintenant. Quelques données préliminaires sont disponibles et sont plutôt défavorables. La monographie américaine a été modifiée suite à la présentation de ces données et décourage l'utilisation du bevacizumab au-delà d'une deuxième intention de traitement dû à un manque d'efficacité. D'autres résultats pourront être présentés lorsque les études seront publiées. Un abrégé a également été publié avec des résultats décevants concernant la thérapie d'entretien avec le bevacizumab<sup>[16]</sup>.

#### 5.2.4 Guides de pratique

Le National Comprehensive Cancer Network (NCCN) a publié en 2007 ses nouvelles recommandations dans le traitement du cancer du côlon et rectum métastatique<sup>[17]</sup>. Le comité recommande l'ajout du bevacizumab à raison de 5 mg/kg aux 2 semaines en première ligne de traitement avec une chimiothérapie à base de 5-FU-acide folinique et oxaliplatine ou irinotecan (sans égard au régime utilisé) chez les patients en mesure de recevoir une chimiothérapie agressive. Chez les patients ne pouvant recevoir une telle chimiothérapie, le NCCN recommande un traitement à base de capécitabine seule ou 5-FU-acide folinique et bevacizumab à 7.5 mg/kg aux 3 semaines en première intention de traitement. Le comité ne recommande pas l'utilisation du bevacizumab en deuxième intention de traitement ou plus après un premier échec avec l'anticorps. Le bevacizumab pourrait toutefois être utilisé dans un régime de deuxième intention s'il n'a pas été tenté en première intention de traitement. De plus, le comité ne recommande pas l'utilisation du bevacizumab en monothérapie.

Le National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) a évalué le bevacizumab<sup>[18]</sup>. Le document publié en 2007, stipule que l'agence ne recommande pas l'utilisation du bevacizumab en première intention de traitement en combinaison avec une chimiothérapie à base de fluoropyrimidine avec ou sans irinotecan pour les patients atteints d'un cancer colorectal métastatique.

## 5.3 Études retenues

### Études de phase III

Auteurs-Année	N	Biais	Devis	Population	Posologie et durée	Résultats	Effets indésirables Commentaires
Hurwitz,H 2004 <sup>[19]</sup>	813	○	Étude de phase III, randomisée, multicentrique, prospective	Carcinome colorectal métastatique, ECOG 0 ou 1, première intention de traitement	<b>IFL/Bevacizumab</b> Irinotecan 125 mg/m <sup>2</sup> , 5-FU 500 mg/m <sup>2</sup> , Acide folinique 20mg/m <sup>2</sup> q semaines 4 semaines sur 6 + Bevacizumab 5 mg/kg q 2 semaines ad progression ou toxicité maximum 96 semaines ou <b>IFL/placebo</b> Irinotecan 125 mg/m <sup>2</sup> , 5-FU 500 mg/m <sup>2</sup> , Acide folinique 20mg/m <sup>2</sup> q semaines 4 semaines sur 6 + placebo 5 mg/kg q 2 semaines ad progression ou toxicité maximum 96 semaines	IFL/Bevacizumab vs IFL/placebo Survie médiane 20.3 mois vs 15.6 mois RR décès 0.66 (p<0.01)  Taux de survie à un an 74.3% vs 63.4% (p<0.001)  Survie sans évolution de la maladie 10.6 mois vs 6.2 mois RR évolution 0.54 (p<0.001)  Taux de réponse global 44.8% vs 34.8% (p=0.004) Réponse complète 3.7% vs 2.2% Réponse partielle 41.0 % vs 32.6% Durée de la réponse 10.4 mois vs 7.1 mois (p=0.01)	<ul style="list-style-type: none"> <li>◆ 24-28% des patients avaient reçu chimiothérapie adjuvante</li> <li>◆ 14-15% des patients avaient reçu radiothérapie</li> <li>◆ 77-81% des patients avec cancer du côlon</li> </ul> Duré médiane de traitement: 40.4 semaines v 27.6 semaines Intensité de dose: semblable  Effets indésirables: Plus d'effets indésirables de grade 3 ou 4 avec IFL/Bevacizumab (84.9% vs 74%, p<0.01) Hypertension, dont grade 3, plus fréquente avec IFL/Bevacizumab 22.4% vs 8.3% et 11.0 vs 2.3% , p<0.01) Autres effets indésirables idem
Giantonio, BJ 2007 <sup>[15]</sup>	829		Étude de phase III, ouverte randomisée, multicentrique, prospective	Carcinome colorectal avancé ou métastatique ayant préalablement reçu une chimiothérapie de première intention à base d'irinotecan et de fluoropyrimidine (5-FU)	<b>FOLFOX-4 + Bevacizumab</b> Oxaliplatine 85 mg/m <sup>2</sup> IV au J1 Acide folinique 200 mg/m <sup>2</sup> IV J1 et J2 5-FU 400 mg/m <sup>2</sup> IV bolus J1 et J2 5-FU 600 mg/m <sup>2</sup> PIV de 48 h J1 et J2 + Bevacizumab 10 mg/kg , q 2sem. <b>FOLFOX-4 seul</b> Oxaliplatine 85 mg/m <sup>2</sup> IV au J1 Acide folinique 200 mg/m <sup>2</sup> IV J1 et J2 5-FU 400 mg/m <sup>2</sup> IV bolus J1 et J2 5-FU 600 mg/m <sup>2</sup> PIV de 48 h J1 et J2 <b>Bevacizumab seul</b> Bevacizumab 10 mg/kg q 2 sem	FOLFOX-4 + B vs FOLFOX-4 Survie médiane 12.9 mois vs 10.8 mois (HR = 0.75, p= 0.0011) Survie médiane du groupe bevacizumab seul = 10.2 mois  Survie sans progression 7.3 mois vs 4.7 mois (HR = 0.61; p < 0.0001) Survie médiane sans progression du groupe bevacizumab seul = 2.7 mois  Taux de réponse global 22.7% vs 8.6% (p<0.0001) 3.3 % avec B seul.  Suivi médian de 28 mois	Après l'analyse intérimaire, la randomisation des patients au groupe bevacizumab seul a été interrompue à cause d'une réponse inférieure.  Effets indésirables: Plus d'effets indésirables de grade 3 ou 4 avec FOLFOX-4+B (75% vs 61%, p<0.05) dont les neuropathies, hypertension, saignements, vomissements. 2 décès associés à des saignements et 6 perforations gastro-intestinales ont été rapportés dans les 2 groupes B.  Durée médiane de traitement 10 cycles vs 7 cycles vs 4 cycles



## Études de phase II

Auteurs-Année	N	Biais	Devis	Population	Posologie et durée	Résultats	Effets indésirables Commentaires
Kabbinavar F, 2005[8]	209		Étude de phase II, randomisée, prospective, multicentrique	<p>Patients avec carcinome colorectal métastatique non traité par chimiothérapie qui n'étaient pas candidats à une chimiothérapie à base de irinotecan</p> <p>Au moins une des caractéristiques suivantes:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>◆ 65 ans</li> <li>◆ KPS 1 ou 2</li> <li>◆ Hypoalbuminémie &lt; 35g/L</li> <li>◆ Radiothérapie pelvienne ou abdominale</li> </ul>	<p><b>5-FU/Acide folinique + Bevacizumab</b> Acide folinique 500 mg/m<sup>2</sup> en 2 heures + 5-FU 500 mg/m<sup>2</sup> bolus q semaines, 6 semaines sur 8 (Roswell Park) x 96 semaines ou ad progression + bevacizumab 5 mg/kg aux 2 semaines</p> <p><b>5-FU/Acide folinique + Placebo</b> Acide folinique 500 mg/m<sup>2</sup> en 2 heures + 5-FU 500 mg/m<sup>2</sup> bolus q semaines, 6 semaines sur 8 (Roswell Park) x 96 semaines ou ad progression + placebo 5 mg/kg aux 2 semaines</p>	<p>Survie globale 16.6 mois vs 12.9 mois RR décès 0.79 (IC 95% 0.56-1.10, p=0.16)</p> <p>Survie sans évolution de la maladie 9.2 mois vs 5.5 mois HR évolution 0.50 (IC 95% 0.34-0.73, p=0.0002)</p> <p>Taux de réponse 26% vs 15.2% p=0.055</p> <p>Durée médiane de réponse 9.2 vs 6.8 mois HR 0.42 (IC 95% 0.15-1.17, p=0.088)</p>	<p>Durée médiane de traitement : placebo :23 semaines bevacizumab : 31 semaines</p> <p>50% des patients de chaque groupe ont reçu une thérapie subséquente</p> <p>16% plus d'effets indésirables de grade 3 et 4 avec bevacizumab</p>
Kabbinavar F, 2003 <sup>[9]</sup>	104		Étude de phase II, randomisée, prospective, multicentrique	<p>Patients avec carcinome colorectal métastatique non traité par chimiothérapie</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>◆ ECOG 0 ou 1</li> <li>◆ Espérance de vie &gt; 3 mois</li> <li>◆ Maladie mesurable</li> </ul>	<p><b>5-FU/Acide folinique + Bevacizumab 5 mg/kg</b> Acide folinique 500 mg/m<sup>2</sup> en 2 heures + 5-FU 500 mg/m<sup>2</sup> bolus q semaines, 6 semaines sur 8 (Roswell Park) x 48 semaines ou ad progression + bevacizumab 5 mg/kg aux 2 semaines</p> <p><b>ou 5-FU/Acide folinique + Bevacizumab 10 mg/kg</b> <b>ou 5-FU/Acide folinique</b> Acide folinique 500 mg/m<sup>2</sup> en 2 heures + 5-FU 500 mg/m<sup>2</sup> bolus q semaines, 6 semaines sur 8 (Roswell Park) x 48 semaines ou ad progression</p>	<p>Survie sans évolution de la maladie B5 : 9.0 mois IC95%(5.8-10.9) ▪ HR 0.46 p=0.005 B10 : 7.2 mois IC95%(3.8-9.2) ▪ HR 0.66 p = 0.217 Contrôle : 5.2 mois</p> <p>Taux de réponse B5 :40% p=0.029 B10 : 24% p = 0.343 Contrôle : 17%</p> <p>Survie médiane B5 : 21.5 mois B10 : 16.1 mois Contrôle : 13.8 mois</p>	<p>61% des patients du groupe contrôle ont reçu bevacizumab 10 mg/kg</p> <p>Effets indésirables avec bevacizumab : Légers à modérés : fièvre, céphalées, rash, épistaxis, frissons Sévères : Saignements, hypertension, thromboses artérielles et veineuses</p>

Auteurs-Année	N	Biais	Devis	Population	Posologie et durée	Résultats	Effets indésirables Commentaires
Emmanouilides, C 2007 <sup>[10]</sup>	53		Étude de phase II, ouverte, prospective, multicentrique	Patients avec carcinome colorectal métastatique non traité par chimiothérapie <ul style="list-style-type: none"> <li>◆ ECOG 0 à 2</li> <li>◆ Espérance de vie &gt; 3 mois</li> <li>◆ Maladie mesurable</li> </ul>	<b>FOLFOX-4 + Bevacizumab</b> Oxaliplatine 85 mg/m <sup>2</sup> IV au J1 Acide folinique 200 mg/m <sup>2</sup> IV J1 et J2 5-FU 400 mg/m <sup>2</sup> IV bolus J1 et J2 5-FU 600 mg/m <sup>2</sup> PIV de 48 h J1 et J2 + <b>Bevacizumab 5 mg/kg , q 2sem.</b>	Taux de réponse global = 97.9% RC :15.1% RP :52.8% Survie sans évolution de la maladie 11 mois (0.6-28 mois) Survie globale : 71.7% (suivi médian de 20 mois)	Nombre médian de cycles : 12 (2-20) Effets indésirables grade 3-4 : Neutropénie : 15.1% Diarrhée : 7.6% Neuropathies : 15.1%

## SECTION 6. INNOCUITÉ ET SÉCURITÉ

---

### 6.1 Effets indésirables sérieux

Effets indésirables <sup>[4]</sup>	(%)
Hypertension grade 3/4	19
Insuffisance cardiaque congestive grade 3/4	2
Thrombose veineuse profonde	9
Évènements thromboemboliques artériels	4-9
Diarrhée grade 3/4	25-34
Leucopénie et neutropénie grade 3/4	21-37
Perforation gastro-intestinale	2-4
Saignements grade 3/4	3.1

Les pourcentages mentionnés sont ceux observés dans les essais cliniques dans lesquels le bevacizumab était combiné à la chimiothérapie.

### 6.2 Précautions et contre-indications

#### 6.2.1 Précautions

◆ Perforations gastro-intestinales / complications de la cicatrisation :

Le bevacizumab peut entraîner la survenue d'une perforation gastro-intestinale et d'une déhiscence de plaie, quelquefois fatales. La perforation gastro-intestinale, parfois associée à un abcès intra-abdominal, s'est produite à tout moment du traitement par le bevacizumab. L'incidence de perforation gastro-intestinale chez les patients traités par irinotécan et 5-fluorouracile/acide folinique en bolus en association avec le bevacizumab était de 2 %. Six cas de perforation intestinale ont été rapportés dans l'étude de Giantonio. Ces 6 patients avaient reçu du bevacizumab<sup>[15]</sup>. Quatre cas ont eu lieu après l'administration du premier cycle, un après le troisième cycle et le dernier 3 mois après l'administration du dernier cycle de bevacizumab. Deux de ces patients sont décédés.

◆ Hypertension et protéinurie :

On a observé une augmentation de l'incidence d'hypertension chez les patients traités par le bevacizumab. L'incidence d'hypertension pourrait être liée à la dose. 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 bevacizumab. Le fabricant recommande de surveiller la tension artérielle pendant le traitement.

Les patients ayant des antécédents d'hypertension ont un risque accru de protéinurie lors du traitement avec le bevacizumab. Certaines données portent à croire qu'une protéinurie de grade 1 pourrait être liée à la dose de bevacizumab. La surveillance de la protéinurie est recommandée avant l'instauration et au cours du traitement. Le bevacizumab doit être cessé chez les patients qui présentent une protéinurie de grade 4 (syndrome néphrotique).

◆ Insuffisance cardiaque congestive (ICC) :

On ne possède aucune information sur les patients ayant une ICC préexistante de classe NYHA II - IV au moment de l'instauration du traitement par le bevacizumab puisque ces patients étaient exclus des essais cliniques.

◆ Thromboembolie artérielle :

Au cours de cinq essais cliniques (n = 1745), l'incidence de manifestations thromboemboliques artérielles, 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 avec le bevacizumab en association avec une chimiothérapie que chez les patients recevant uniquement la chimiothérapie. Le fabricant recommande l'arrêt définitif du médicament en cas d'accident thromboembolique artériel. Des antécédents d'accident thromboembolique artériel ou un âge supérieur à 65 ans ont été associés à un risque accru d'accident thromboembolique artériel pendant le traitement par bevacizumab. Les patients de plus de 65 ans ayant des antécédents de thromboembolie artérielle qui sont traités par bevacizumab en association avec une chimiothérapie courent un risque plus élevé.

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.

◆ Cicatrisation et période péri-opératoire :

Le bevacizumab peut nuire au processus de cicatrisation. 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 avec le bevacizumab. Chez les patients qui présentent une complication de la cicatrisation au cours du traitement avec le bevacizumab, il faut interrompre le traitement jusqu'à ce que la plaie soit complètement guérie. L'administration du bevacizumab doit être interrompue temporairement en cas de chirurgie élective.

### 6.2.2 Contre-indications

- ◆ Hypersensibilité connue à un des composants du médicament
- ◆ Hypersensibilité connue à tout produit à base de cellules ovariennes de hamster chinois ou à tout autre anticorps recombinant humain ou humanisé.
- ◆ Patients présentant des métastases non traitées au niveau du système nerveux central.

### 6.3 Données disponibles dans la grossesse

L'expérience clinique est actuellement insuffisante pour conclure à la sécurité et l'innocuité du bevacizumab dans la grossesse.<sup>[3]</sup>

Bien qu'on ne sache pas si le bevacizumab traverse le placenta humain, et malgré un poids moléculaire élevé, un passage transplacentaire est possible, étant donné que les immunoglobulines bénéficient d'un passage transplacentaire facilité. La monographie mentionne que des études animales ont démontré des effets embryotoxiques et tératogènes chez les lapines exposées à des doses de bevacizumab allant de 10 à 100 mg/kg, mais ces études ne sont pas accessibles pour analyse. Aucune étude n'a été conduite chez l'humain durant la grossesse, et aucun rapport de cas n'a été localisé, mais comme l'angiogénèse joue un rôle essentiel dans le développement fœtal, des effets nocifs sur le fœtus exposé sont à craindre. La monographie recommande une méthode de contraception jusqu'à 6 mois après la dernière dose de bevacizumab.

#### ***6.4 Données disponibles dans l'allaitement***

L'excrétion du bevacizumab dans le lait maternel humain n'est pas connue. Cependant, les immunoglobulines traversent habituellement dans le lait maternel, et on ignore si le contact ou l'absorption du bevacizumab au niveau gastro-intestinal chez un enfant exposé résulterait en des effets nocifs chez celui-ci. La monographie recommande d'éviter l'allaitement jusqu'à 6 mois après l'administration de la dernière dose de bevacizumab

## SECTION 7. ÉVALUATION DE LA QUALITÉ MÉTHODOLOGIQUE DES ÉTUDES

---

Une première étude de phase III <sup>[19]</sup> a été publiée. C'est sur la base de cette étude que Santé Canada a approuvé l'utilisation du bevacizumab en première ligne de traitement métastatique.

Hurwitz *et al* <sup>[19]</sup> ont comparé l'IFL + Bevacizumab à l'IFL + placebo au 5-FU-LV seuls. Huit cent treize patients ont été randomisés dans les bras IFL. Cent dix patients ayant été randomisés dans le bras 5-FU-LV n'ont pas été inclus dans les résultats. La survie médiane était supérieure dans le groupe bevacizumab (20,3 mois versus 15,4 mois) et ce résultat était statistiquement significatif. Le risque de décès était diminué de 34% (HR :0,66, p<0,001). La survie à un an était de 74,3% pour le groupe IFL-bevacizumab et 63,4% pour le groupe placebo (p<0,001). Les objectifs secondaires se sont également avérés en faveur du groupe bevacizumab : la survie sans progression, le taux de réponse, la durée médiane de réponse ont tous été statistiquement significatifs.

Cette étude ne comportait pas de biais importants. Le traitement était à double-insu, ce qui est plutôt rare dans les études en oncologie. Seuls les effets indésirables auraient pu trahir les effets du bevacizumab. Les patients ont reçu les mêmes traitements à l'extérieur du cadre de l'étude ce qui limite les effets des thérapies subséquentes sur les données de survie.

L'IFL de Saltz n'est plus utilisé dans la pratique. Il a cédé la place aux traitements avec perfusion continue de 5-FU soit le FOLFIRI ou le Douillard. Ces deux derniers régimes n'ont pas été étudiés formellement avec le bevacizumab. Ces régimes contiennent les mêmes agents mais à des doses différentes. Plusieurs auteurs de même que le NCCN recommandent l'utilisation du FOLFIRI ou du Douillard en association avec le bevacizumab en raison de leur supériorité et meilleure innocuité versus le IFL de Saltz. Malheureusement, il n'y a pas de données probantes publiées à ce jour pour supporter ces recommandations. Certaines études, dont une de phase IV, sont toujours en cours et les résultats préliminaires démontreraient une efficacité.

Le bevacizumab a également démontré une activité lorsque utilisé en association avec le 5-FU-LV dans le traitement de première intention en maladie métastatique dans deux études de phase II. Bien que ces études aient comporté un faible nombre de patients, on a démontré une certaine activité du bevacizumab. La première étude de phase II <sup>[8]</sup> évaluait des patients qui ne pouvaient pas recevoir de chimiothérapie à base d'irinotecan. Ces patients représentent des cas fréquents dans la pratique : patients âgés de plus de 65 ans, statut de performance ECOG de 1 ou 2, hypoalbuminémie. L'ajout de bevacizumab a permis de prolonger la survie de ces patients de 16,6 mois pour les patients ayant reçu bevacizumab versus 12,9 mois pour les patients n'ayant reçu que le 5-FU-LV.

On peut toutefois déceler un biais de confusion dans cette étude. L'hypoalbuminémie était plus fréquente chez les patients du groupe 5-FU-LV seul. On peut également noter des biais de performance et de détection, les traitements n'étant pas donnés à l'insu des patients ou du personnel traitant.

L'autre étude de phase II <sup>[9]</sup> comportait également peu de patients divisés en 3 groupes. Les caractéristiques des patients étaient différentes à la base. En effet, les patients du groupe bevacizumab 10 mg/kg étaient porteurs de plus de métastases et avaient un statut de performance moins bon que les patients du groupe contrôle. L'hypoalbuminémie était plus fréquente dans les 2 groupes bevacizumab. Les hommes étaient beaucoup plus nombreux dans le groupe contrôle. Ces différences favoriseraient le groupe contrôle.

Les données combinées des études démontrent une meilleure activité, statistiquement significative, de la combinaison 5-FU-LV-bevacizumab par rapport au groupe contrôle. Toutefois, d'un point de vue méthodologique, cette analyse manque de rigueur. Les patients proviennent de plusieurs études différentes où les critères d'inclusion n'étaient pas les mêmes. Les groupes comparateurs, les stratifications, les randomisations étaient tous différents. Les auteurs ont effectué cette analyse dans le but d'obtenir une puissance nécessaire à l'obtention de résultats significatifs. Les résultats des études pris séparément manquent d'ailleurs de puissance.

La place du bevacizumab en deuxième ligne de traitement a été étudiée dans l'étude de Giantonio<sup>[15]</sup>. Les résultats chez ces patients n'ayant jamais été préalablement exposés au bevacizumab sont intéressants. Une amélioration relative de la survie de l'ordre de 2.1 mois a été rapportée avec le FOLFOX-4 + Bevacizumab (12.9 mois) par rapport au FOLFOX seul (10.8 mois). La dose utilisée dans cette étude était de 10 mg/kg, ce qui augmente de façon significative les coûts associés au traitement. De plus, la dose de 10mg/kg n'avait pas démontré d'efficacité supérieure à la dose de 5mg/kg dans l'étude de Kabbinavar. Giantonio se défend que l'étude de Kabbinavar n'avait pas la puissance nécessaire pour démontrer une différence entre les 2 groupes. Une sous analyse de l'étude E3200 a évalué si les patients ayant nécessité une réduction de dose pour toxicité avaient souffert d'une réduction d'efficacité. Les résultats démontrent que 55.8% des patients recevant le bevacizumab dans l'étude ont eu une réduction de la dose. La survie globale et la survie sans évolution de la maladie n'ont pas été modifiées de façon significative. La toxicité a d'ailleurs été importante dans cette étude. Les chercheurs ont démontré une association entre les saignements de grade 3 et 4 et l'utilisation du bevacizumab. De plus, bien qu'aucune analyse statistique n'ait été effectuée, plus de patients ayant reçu une dose de 10 mg/kg dans l'étude de Kabbinavar ont souffert de saignements, d'épistaxis et d'hypertension que les patients ayant reçu la dose de 5 mg/kg<sup>5</sup>.

L'administration de bévacizumab ne devrait pas être envisagée au-delà de la deuxième intention de traitement du cancer colorectal métastatique. Il n'y a pas de données probantes justifiant l'utilisation de bévacizumab en troisième intention ou plus. Au contraire, des données préliminaires suggèrent qu'il n'y aurait pas de bénéfice à utiliser le bévacizumab dans ce contexte<sup>[20]</sup>. Elles ont été présentées lors de la réunion annuelle de l'ASCO en 2004 par Chen *et al.* et sont tirées d'une étude prospective multicentrique ayant évalué le 5-FU/LV + bévacizumab chez des patients ayant progressé après des régimes de chimiothérapie à base d'irinotécan et d'oxaliplatine et ayant épuisé les options thérapeutiques standards.

## SECTION 8. COÛTS ET DONNÉES PHARMACOÉCONOMIQUES

### 8.1 Coût d'acquisition pour les hôpitaux

Médicaments*	Coûts unitaires	Coût d'un traitement
Bevacizumab 5 mg/kg q 2 semaines	5.00\$ le mg 25 mg/ml 4 ml : 500.00\$	1875.00 \$ par dose (75kg)
Bevacizumab 10 mg/kg q 2 semaines	25 mg/ml 16 ml : 2000.00\$	3750.00\$ par dose (75kg)
FOLFOX-4 q 2 semaines		1490\$
FOLFOX-6 q 2 semaines		1800\$
5-FU-Acide folinique q 2 semaines		97\$
Capécitabine q 3 semaines		375.00\$
IFL 4/6 semaines		4280\$ (4 semaines)
Douillard q 2 semaines		1633 \$
Folfiri q 2 semaines		1641\$

\* : se référer à l'annexe 5 pour les protocoles de chimiothérapie

#### Impact budgétaire pour 3 CHUs pour un an

Bevacizumab	coût estimé par dose	# patients CHUM	# doses chimiothérapie reçues sur 1 an CHUM	# patients CHUS	# doses chimiothérapie reçues sur 1 an CHUS	# patients CUSM	# doses chimiothérapie reçues sur 1 an CUSM	Total
1ère intention	1 875,00 \$	57	340	44	330	51	357	1 925 625,00 \$
2ème intention	3 750,00 \$	42	285	22	111	37	259	2 456 250,00 \$
								<b>4 381 875,00 \$</b>

#### Impact budgétaire pour 3 CHUs pour un an avec ajustement des cycles de chimio pour la survie

Bevacizumab	coût estimé par dose	# patients CHUM	# doses chimiothérapie reçues sur 1 an CHUM	# patients CHUS	# doses chimiothérapie reçues sur 1 an CHUS	# patients CUSM	# doses chimiothérapie reçues sur 1 an CUSM	Total
1ère intention	1 875,00 \$	57	568	44	506	51	459	2 874 375,00 \$
2ème intention	3 750,00 \$	42	369	22	199	37	333	3 378 750,00 \$
								<b>6 253 125,00 \$</b>

#### Impact budgétaire pour 3 CHUs pour un an d'utilisation selon les données des études

Bevacizumab	coût estimé par dose	# cycles médicament études	# patients CHUM	# patients CHUS	# patients CUSM	total patients		Total
1ère intention	1 875,00 \$	20	57	44	51	152	37 500,00	5 700 000,00 \$
2ème intention	3 750,00 \$	10	42	22	37	101	37 500,00	3 787 500,00 \$
								<b>9 487 500,00 \$</b>

#### Coûts du médicament :

Il est raisonnable de penser que l'utilisation du médicament serait plus importante lors de la première année après son introduction dans la pratique. Tous les patients recevant une chimiothérapie de première intention pour un cancer colorectal métastatique pourraient se voir proposer un traitement à base de bevacizumab. De plus, le bevacizumab pourrait être offert aux patients qui en seraient à une deuxième intention de traitement et qui en n'auraient pas reçu lors de leur premier traitement. Cet effet se dissiperait au fil du temps car les patients viendraient à être exposés au bevacizumab principalement en première intention de traitement. Le premier tableau se base sur le nombre de traitements de chimiothérapie en maladie métastatique réellement administrés dans 3 CHUs pour 2006-2007. Nous avons ajouté le coût d'un traitement avec le bevacizumab à chacune de ces doses administrées. Le deuxième tableau soutient l'hypothèse que les patients seraient traités plus longtemps avec le bevacizumab car ils répondraient plus longtemps au traitement. Nous avons estimé qu'un patient en première intention de traitement recevrait 4 cycles de plus et qu'un patient en 2<sup>ème</sup> intention de traitement en recevrait deux de plus. Enfin, le troisième tableau reprend les estimations quant aux nombre de cycles administrés des études de Hurwitz et Giantonio et les applique dans les CHUs.



## 8.2 Données économiques

### Impact budgétaire

Une étude d'impact budgétaire a été effectuée au Canada en 2006 et présentée sous forme d'abrégé à l'ASCO 2006<sup>[21]</sup>. Les auteurs ont estimé l'impact de deux nouveaux anticorps monoclonaux dont le bevacizumab. Ils ont estimé les coûts basés sur les indications de traitement, les durées de traitement, les doses selon les données de la pharmacie du centre hospitalier. Les traitements de supports, les ressources diagnostiques et les ressources humaines ont également été considérés. Les coûts des médicaments ont été extraits des bases de données de grossistes en 2005. Pour le traitement du cancer du côlon métastatique, le coût moyen d'un traitement par patient serait de 38 500\$CA. Ces chiffres démontrent que les coûts attendus en pratique sont comparables aux coûts estimés à partir des données de l'étude clinique

### Analyse pharmacoéconomique

Aucune étude pharmacoéconomique n'a été répertoriée pour l'Amérique du Nord. Des données pour l'Europe sont présentées ci-dessous à titre informatif.

Pour la Grande-Bretagne, le manufacturier a soumis au National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) une évaluation pharmacoéconomique de l'utilisation du bevacizumab en première intention de traitement en combinaison avec IFL ou avec 5-FU/LV<sup>[18]</sup>. Il a soumis 2 modèles *simple-state transition model* basés sur l'étude de Hurwitz et sur la plus grande étude de Kabbinavar. Le modèle était composé de 3 états possibles : pré-progression, post-progression et décès. Les données ont été analysées selon la perspective du National Health Service (NHS). Les données concernant la survie sans évolution de la maladie ont été extraites des données des études. Le modèle assume que le risque de décès suite à une progression est équivalent dans les 2 groupes peu importe le traitement choisi. Les 2 modèles ont utilisé les mêmes valeurs d'utilité (utility scores) soit 0.8 pour les groupes pré-progression et 0.5 pour le groupe post-progression. Le manufacturier n'a pas inclus les effets indésirables dans l'évaluation. Les coûts pour les états pré-progression ont été calculés à partir des données des études citées et d'autres données publiées. Pour les coûts post-progression, une estimation de £2000 par mois a été utilisée dans les 2 groupes. Une actualisation de 1,5% pour les bénéfices et de 6% pour les coûts a été utilisée.

Le coût par QALY gagné était de £88,364 pour le groupe bevacizumab et irinotecan comparé au groupe irinotecan seul. Le coût par QALY gagné était de £56,628 pour l'association bevacizumab + 5-FU/LV versus 5-FU/LV seul. Une analyse de sensibilité a estimé des coûts par QALY gagnés entre £82,577 et £106,770 pour le bevacizumab associé à l'IFL et entre £39,136 et £69,439 pour le bevacizumab associé au 5-FU/LV. Une analyse de sensibilité suggère que la probabilité que le bevacizumab soit jugé coût-efficace, en assumant un seuil de £30,000 par QALY gagné, est de 16% pour le bevacizumab combiné à IFL et de 24% pour le bevacizumab combiné à 5-FU/LV (*National*

NICE (National Institute for Health and Clinical Excellence) a également fait sa propre évaluation pharmacoéconomique de l'utilisation du bevacizumab en première intention de traitement basée sur les études publiées. Les auteurs ont présenté 2 modèles basés sur les mêmes études citées plus haut. Les modèles étaient également des *simple-state transition models* où les coûts et les effets ont été calculés selon la perspective du NHS. Contrairement aux analyses du manufacturier, ils ont utilisé les courbes de survies des études publiées pour effectuer leurs analyses. La valeur d'utilité "utility value" était la même pour le statut pré-progression (0.8) mais était supérieur pour le post-progression (0.6). Les données sur les traitements subséquents et de deuxième intention ont été extraites de l'étude de Tournigand évaluant la séquence Folfox-Folfiri et ont été appliquées également dans les deux groupes. Les coûts ont été calculés à partir des données études et de sources supplémentaires. Les données n'ont pas été actualisées en raison du court intervalle de temps couvert par l'étude.

Les coûts pour QALY gagné étaient de £62,857 pour le groupe bevacizumab et IFL et de £88,436 pour bevacizumab et 5-FU/LV, en comparaison avec la chimiothérapie seulement. Une analyse de sensibilité *unidirectionnelle* a établi un coût par QALY gagné de £60,430–£76,831 pour le bevacizumab combiné avec IFL et £51,355 et plus pour le bevacizumab combiné avec 5-FU/LV. L'analyse de sensibilité probabiliste suggère que, pour un seuil de £30,000/QALY, la possibilité que le bevacizumab soit coût efficace est nulle.

La différence dans les deux analyses provient probablement du fait que les auteurs n'aient pas utilisé les mêmes données pour estimer la survie. Le modèle du manufacturier a estimé des coûts par QALY plus favorables en ce qui concerne l'association du bevacizumab et du 5-FU/LV parce que la survie sans évolution de la maladie était meilleure que la survie moyenne. À l'inverse, NICE a évalué de façon plus favorable le coût par QALY de l'association bevacizumab-IFL parce que la différence de survie globale était supérieure à la différence de survie sans évolution de la maladie.

NICE a donc refusé de recommander l'utilisation du bevacizumab en première intention de traitement sur une base pharmacoéconomique.

## SECTION 9. ANALYSE ET RECOMMANDATIONS

---

Le traitement du cancer colorectal a beaucoup évolué depuis les dernières décennies. L'ajout de l'irinotecan et de l'oxaliplatine à la thérapie a presque doublé la survie médiane des patients atteints de cancer colorectal. L'arrivée des anticorps monoclonaux ciblés comme le bevacizumab enrichit l'arsenal thérapeutique. L'ajout de celui-ci à la chimiothérapie s'avère une avenue très intéressante. Plusieurs études sont encore en cours pour déterminer sa place optimale. En attendant, plusieurs études nous aident à optimiser son utilisation.

Le bevacizumab a démontré son efficacité en association avec une chimiothérapie à base de 5-FU-LV associé ou non à l'irinotecan en traitement de première intention d'une maladie métastatique, et ce dans des études de phases II et III publiées.

Le bevacizumab a également démontré une activité en association avec le FOLFOX en thérapie de deuxième intention chez des patients n'ayant pas reçu de bevacizumab en première ligne de traitement.

Il a été démontré dans plusieurs études que le bevacizumab avait une efficacité limitée voire inexistante en monothérapie. De plus, les données préliminaires de différentes études tendent à démontrer une absence d'efficacité au-delà d'une deuxième intention de traitement.

Le bevacizumab comporte plusieurs effets indésirables dont l'hypertension, la protéinurie, des événements thrombotiques artériels et veineux sévères, de la diarrhée et des leucopénies lorsque associé à différentes chimiothérapies. L'ajout du bevacizumab augmente significativement la toxicité des régimes de chimiothérapies et a même causé des décès.

Le coût du médicament est élevé. Un traitement pour un patient moyen s'élèvera à 1875\$ à 3750\$ selon la dose, pour un nombre total de doses variant entre 10 et 20 doses. Cette somme s'ajoute aux coûts de la chimiothérapie choisie. Des données d'efficacité existent avec les doses de 5 et 10 mg/kg et certains cliniciens prescriront sûrement une dose de 5 mg/kg en deuxième intention de traitement.

### **Faits à considérer dans le contexte actuel :**

- ◆ Au Québec, avant l'arrivée du bevacizumab, les patients avec cancer colorectal métastatique recevaient FOLFIRI en première intention de traitement puis FOLFOX lors de la progression ou l'inverse.
- ◆ Le bevacizumab est utilisé aux États-Unis depuis 2005 en première intention de traitement avec le traitement FOLFIRI ou FOLFOX. Il fait maintenant partie des standards américains. Toutes les études cliniques auxquelles les centres hospitaliers québécois participent incluent dans le bras standard, le bevacizumab. Il n'y aura pas de nouvelles études cliniques évaluant l'ajout de bevacizumab au traitement FOLFIRI en première ni en deuxième intention de traitement.

### **Recommandation PGTM**

À la lumière des données probantes publiées et des consensus d'experts, le PGTM recommande pour le traitement du cancer colorectal métastatique en **première intention de traitement**, l'utilisation du bevacizumab :

- ◆ en association avec une chimiothérapie à base de 5-FU et irinotecan
- ◆ en association avec une chimiothérapie à base de 5-FU chez les patients ne pouvant pas recevoir d'irinotecan, en première intention de traitement.

De plus, basé sur des données non publiées et sur des consensus d'experts, le PGTM considère acceptable, pour cette même indication, l'utilisation du bevacizumab

- ◆ en association avec une chimiothérapie à base de fluoropyrimidine et oxaliplatine.

À la lumière des données probantes publiées, le PGTM recommande pour le traitement du cancer colorectal métastatique, chez des patients aptes à recevoir une chimiothérapie en **deuxième intention de traitement** et qui n'ont pas reçu de bevacizumab en première intention, l'utilisation du bevacizumab :

- ◆ en association avec une chimiothérapie de type FOLFOX.

Considérant que certains patients auront reçu FOLFOX seul en première intention de traitement et quoique non appuyé par des données publiées, le bevacizumab pourrait également être administré en association avec une chimiothérapie à base de fluoropyrimidine et irinotecan en deuxième intention de traitement chez ces patients.

Les données disponibles ne permettent pas de recommander l'utilisation du bevacizumab au-delà de la deuxième intention de traitement, ni d'utiliser le bevacizumab en monothérapie

De plus, il est à noter que le Ministère de la santé et des services sociaux a publié en octobre 2007 la Circulaire administrative 2007-026 (01.01.40.02) régissant les règles d'utilisation du bevacizumab qui devront être suivies par les centres hospitaliers.

## SECTION 10. AUTEURS ET RÉVISEURS

---

### **Auteur principal des deux versions :**

Nathalie Letarte, B.Pharm., M.Sc., BCOP, Centre hospitalier de l'Université de Montréal (CHUM)

### **Co-auteur de la première version :**

Martin Turgeon, B.Pharm., M.Sc., Centre hospitalier universitaire de Sherbrooke (CHUS)

### **Auteur section grossesse et allaitement :**

Catherine Dehaut, B.Pharm., M.Sc., Centre hospitalier universitaire, hôpital Ste-Justine (CHU-HSJ)

### **Réviseur des deux versions :**

Dr Raghu Rajan, Centre universitaire de santé McGill (CUSM)

### **Réviseurs (comité scientifique PGTM) :**

D<sup>r</sup> Benoît Bailey, Centre hospitalier universitaire, hôpital Ste-Justine (CHU-HSJ)

Catherine Dehaut, B.Pharm., M.Sc., Centre hospitalier universitaire, Hôpital Ste-Justine (CHU-HSJ)

D<sup>re</sup> Louise Deschênes, Centre hospitalier universitaire de Québec (CHUQ)

Céline Dupont, Centre universitaire de santé McGill (CUSM)

D<sup>r</sup> Paul Farand, Centre hospitalier universitaire de Sherbrooke (CHUS)

Dr Daniel Froment, Centre hospitalier de l'Université de Montréal (CHUM)

Nathalie Marcotte, Centre hospitalier universitaire de Québec (CHUQ)

Marie-Claude Michel, Centre hospitalier universitaire de Québec (CHUQ)

D<sup>re</sup> Danielle Pilon, Centre hospitalier universitaire de Sherbrooke (CHUS) Dr Raghu Rajan, Centre universitaire de santé McGill (CUSM)

Martin Turgeon, B.Pharm., M.Sc., Centre hospitalier universitaire de Sherbrooke (CHUS)

**Benoit Cossette, B.Pharm., M.Sc., Centre hospitalier universitaire de Sherbrooke (CHUS)**

### **Titre du document :**

**Bevacizumab (AVASTIN<sup>md</sup>) dans le traitement du cancer colorectal métastatique**

### **Version du :**

12 décembre 2005

Mise à jour le 13 décembre 2007

### **Approbation de la première version par le comité scientifique :**

9 février 2006

### **Approbation de la deuxième version par le comité scientifique :**

13 décembre 2007

**Disponible sur le site web du PGTM à [www.pgtm.qc.ca](http://www.pgtm.qc.ca)**

Le document de travail, incluant la recherche de littérature, les résultats des études, la bibliographie, qui a précédé la publication de ce document a été partagé avec le Comité d'évolution des pratiques en oncologie (CEPO).

## SECTION 11. BIBLIOGRAPHIE ET RÉFÉRENCES

---

1. Société canadienne du cancer, Statistique Canada, in [www.cancer.ca](http://www.cancer.ca). 2005.
2. Meyerhardt, J.A. and R.J. Mayer, Systemic therapy for colorectal cancer.[see comment]. New England Journal of Medicine, 2005. 352(5): p. 476-87.
3. Micromedex Inc. Health Care Series, 2006. Edition expires 8/2006.
4. LaRoche, H., Monographie du bevacizumab. 2005.
5. Venook, A., Critical evaluation of current treatments in metastatic colorectal cancer. Oncologist, 2005. 10(4): p. 250-61.
6. Hurwitz, H., et al., Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. New England Journal of Medicine, 2004. 350(23): p. 2335-2342.
7. Cassidy, J., S. Clarke, and E. Diaz Rubio, First efficacy and safety results from XELOX-1/NO16966, a randomised 2 x 2 factorial phase III trial of XELOX vs. Folfox-4 + bevacizumab or placebo in first-line metastatic colorectal cancer. Ann Oncol, 2006. 17(S9): p. LBA3.
8. Kabbinavar, F.F., et al., Addition of bevacizumab to bolus fluorouracil and leucovorin in first-line metastatic colorectal cancer: results of a randomized phase II trial. Journal of Clinical Oncology, 2005. 23(16): p. 3697-705.
9. Kabbinavar, F., et al., Phase II, randomized trial comparing bevacizumab plus fluorouracil (FU)/leucovorin (LV) with FU/LV alone in patients with metastatic colorectal cancer.[see comment]. Journal of Clinical Oncology, 2003. 21(1): p. 60-5.
10. Emmanouilides, C., G. Sfakiotaki, and N.e.a. Androulakis, Front-line bevacizumab in combination with oxaliplatin, leucovorin and 5FU (FOLFOX) in patients with metastatic colorectal cancer: a multicenter phase II study. BMC Cancer, 2007. 7: p. 91.
11. Kabbinavar, F.F., et al., Combined analysis of efficacy: the addition of bevacizumab to fluorouracil/leucovorin improves survival for patients with metastatic colorectal cancer.[see comment]. Journal of Clinical Oncology, 2005. 23(16): p. 3706-12.
12. Bendell, J., N. Fernando, and M.e.a. Morse, A phase II study of oxaliplatin, capecitabine and bevacizumab in the treatment of metastatic colorectal cancer. J Clin Oncol, 2006. 24(28S): p. 3541.
13. Kretzschmar, A., E. Van Custem, and M.e.a. Michael, Preliminary efficacy of bevacizumab with first-line FOLFOX, Xelox, FOLFIRI and monotherapy for mCRC: First BEATrial. J Clin Oncol, 2007. 25(18S): p. 4072.
14. Sobrero, A., S. Young, and M.e.a. Balcewicz, Phase IV study of first-line bevacizumab plus irinotecan and infusionnal 5FU/LV in patients with metastatic colorectal cancer: AVIRI. J Clin Oncol, 2007. 25(18S): p. 4068.
15. Giantonio, B., P. Catalano, and N. Meropol, Bevacizumab in combination with oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin (FOLFOX-4) for previously treated metastatic colorectal cancer: results from the Eastern Cooperative Oncology Group Study E3200. J Clin Oncol, 2007. 25(12): p. 1539-44.
16. Smith, D., V. Vendrely, and M. Dilhuydy, A phase II trial of maintenance bevacizumab in patients with metastatic colorectal cancer with response or stabilization after induction with bevacizumab-folfox regimen: preliminary results. ASCO 2007 Gastrointestinal Cancers Symposium, 2007: p. 389.
17. Network, N.C.C., Colon Cancer. Clinical Practice Guidelines in Oncology, 2005. version 2.2006.

18. National Institute for Health and Clinical Excellence. Bevacizumab and cetuximab for the treatment of metastatic colorectal cancer. NICE Technology Appraisal guidance. 2007. 188.
19. Hurwitz, H., et al., Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer.[see comment]. New England Journal of Medicine, 2004. 350(23): p. 2335-42.
20. Chen, H., et al., Bevacizumab (BV) plus 5-FU/leucovorin (FU/LV) for advanced colorectal cancer (CRC) that progressed after standard 29 chemotherapies: An NCI Treatment Referral Center Trial (TRC-0301). 2004 ASCO Annual Meeting Proc, 2004. 3515.
21. Drucker, A., K. Virik, and C. Skedgel, The cost burden of trastuzumab and bevacizumab monoclonal antibody therapy in solid tumors: Can we afford it? J Clin Oncol, 2006. 24(18S): p. 6044.

## ANNEXE 1 CRITÈRES DE SÉLECTION DES ÉTUDES

Évaluer les données probantes (efficacité, innocuité, coûts) de l'utilisation du bevacizumab en monothérapie ou en combinaison avec d'autres agents pour le traitement du cancer du côlon métastatique.

Les comparateurs ayant le plus d'intérêt sont les interventions habituellement utilisées dans les CHUs pour le traitement du cancer du côlon métastatique :

- ◆ Fluorouracil (5-FU) + acide folinique
- ◆ IFL (Saltz) (irinotecan + 5-FU + acide folinique)
- ◆ FOLFIRI (irinotecan + 5-FU + acide folinique)
- ◆ FOLFOX (oxaliplatine + 5-FU + acide folinique)
- ◆ Capécitabine

Les résultats d'intérêt sont :

- ◆ Survie globale
- ◆ Survie sans récurrence ou survie sans évolution de la maladie
- ◆ Innocuité
- ◆ Qualité de vie
- ◆ Complications du traitement
- ◆ Évaluations pharmacoéconomiques

	Inclusion	Exclusion
Méthodologie	Étude prospective Étude randomisée Étude de phase II ou III	Étude rétrospective Étude non-randomisée
Type de communication	Publication complète	Abrégé de communication (sauf à titre informatif)
Patients	Recevant un traitement pour le cancer du côlon métastatique	Recevant un traitement adjuvant pour le cancer du côlon non métastatique
Type d'intervention	Bevacizumab en monothérapie Bevacizumab en combinaison avec la chimiothérapie	
Langue	Français ou anglais	Autre langue que le français ou anglais



## ANNEXE 2 MÉTHODOLOGIE POUR LA RECHERCHE DE LA LITTÉRATURE

---

### 1. Stratégie de recherche

La stratégie de recherche a été effectuée le 1 octobre 2007, par l'intermédiaire d'OVID, dans les bases de données suivantes:

- ◆ Medline 1966 to September week 3 2007
- ◆ Medline In-Process & Other Non-Indexed Citations September 30, 2007
- ◆ Cochrane Central Register of Controlled Trials 4th Quarter 2007
- ◆ Cochrane Database of Systematic Reviews 3rd Quarter 2007
- ◆ Database of Abstracts of Reviews of Effects (DARE) 3rd Quarter 2007
- ◆ ACP journal Club 1991 to September/October 2007

La stratégie de recherche est inspirée de deux protocoles du groupe Cochrane

1. exp Colorectal Neoplasms/
2. (côlon or colorectal or colonic).mp. [mp=title, original title, abstract, name of substance word, subject heading word]
3. (malignan\$ or neoplas\$ or cancer or carcinoma or adenocarcinoma).mp. [mp=title, original title, abstract, name of substance word, subject heading word]
4. 2 and 3
5. 1 or 4
6. bevacizumab.mp.
7. avastin.mp.
8. 6 or 7
9. 5 and 8
10. limit 9 to humans
11. limit 10 to (english or french)

Cette stratégie de recherche a été effectuée automatiquement à chaque mise à jour de la base de données "Medline" et "Medline In-Process & Other Non-Indexed Citations" par l'activation de l'option "SDI Auto-alert" de Ovid. Les résultats de cette recherche automatique ont été révisés, jusqu'au 10 décembre 2005, par l'auteur principal pour s'assurer de l'inclusion de nouveaux articles rencontrant les critères.

### 2. Fonction "Related articles" de PubMed

La fonction "Related articles" de PubMed a été utilisée pour tenter de trouver des articles similaires aux articles retenus pour cette évaluation et répondant aux critères d'inclusion / exclusion. Cette recherche n'a pas permis d'identifier de nouveaux articles.

### 3. Résumés de congrès

Une recherche a été effectuée par l'intermédiaire du site Internet de l'American Society of Clinical Oncology (ASCO) pour les années 2005 à 2007 de la conférence annuelle et pour les années 2006 et 2007 du "Gastrointestinal Cancers Symposium". La recherche a été effectuée dans les champs "Title" et "abstract Body". Les mots clés suivants ont été utilisés :

Oxaliplatin or Eloxatin and colon or colorectal and adjuvant

### 4. Guide de pratiques cliniques

Le site web du National Comprehensive Cancer Network a été visité. Les lignes de pratiques cliniques du traitement du cancer colorectal ont été répertoriées et consultées.

## ANNEXE 3 LEXIQUE OU TRADUCTION DES TERMES UTILISÉS

---

ANGLAIS	FRANÇAIS
Complete response	Réponse complète
Overall response rate (ORR)	Taux de réponse globale
Disease-free survival (DFS)	Survie sans récurrence
Event-free survival	Survie sans événements
Overall response rate	Taux global de réponse
Overall survival (OS)	Survie globale
Partial response	Réponse partielle
Progression-free survival (PFS)	Survie sans évolution de la maladie
Remission duration	Durée de rémission
Response rate	Taux de réponse
Time to progression	Temps écoulé jusqu'à l'évolution de la maladie
Time to treatment failure	Temps écoulé jusqu'à l'échec du traitement

**ANNEXE 4 RÉGIMES DE CHIMIOTHÉRAPIES MENTIONNÉS DANS LE TEXTE**

NOM	MÉDICAMENTS ET POSOLOGIES
<b>5-FU/acide folinique (5-FU-LV) (Roswell Park)</b>	5-FU 500 mg/m <sup>2</sup> iv jour 1 Acide folinique 500 mg/m <sup>2</sup> iv jour 1, q semaines, 6 semaines sur 8
<b>IFL (Saltz)</b>	Irinotecan 125 mg/m <sup>2</sup> IV en 90 min j 1,8,15,22 Acide folinique 20 mg/m <sup>2</sup> IV bolus j 1,8,15,22 5-FU 500 mg/m <sup>2</sup> IV bolus j 1,8,15,22 Répéter aux 6 semaines
<b>Folfiri</b>	Irinotecan 180 mg/m <sup>2</sup> IV en 90 min Jour 1 Acide folinique 400 mg/m <sup>2</sup> IV en 2hres Jour 1 5-FU 400 mg/m <sup>2</sup> IV bolus Jour 1 5-FU 2,4-3,0 g/m <sup>2</sup> IV en 46 hres Jours 1 et 2 Répéter aux 2 semaines
<b>Douillard</b>	Irinotecan 180 mg/m <sup>2</sup> IV en 90 min Jour 1 Acide folinique 200 mg/m <sup>2</sup> IV en 2hres Jours 1 et 2 5-FU 400 mg/m <sup>2</sup> IV bolus Jours 1 et 2 5-FU 600 mg/m <sup>2</sup> IV en 22 hres Jours 1 et 2 Répéter aux 2 semaines
<b>FOLFOX-4</b>	Oxaliplatine 85 mg/m <sup>2</sup> IV en 120 min Jour 1 Acide folinique 200 mg/m <sup>2</sup> IV en 120 min Jours 1 et 2 5-FU 400 mg/m <sup>2</sup> IV bolus Jours 1 et 2 5-FU 600 mg/m <sup>2</sup> PIV de 48 h Jours 1 et 2 Répéter aux 2 semaines
<b>FOLFOX-6</b>	Oxaliplatine 100 mg/m <sup>2</sup> IV en 120 min Jour 1 Acide folinique 400 mg/m <sup>2</sup> IV en 120 min Jour 1 5-FU 400 mg/m <sup>2</sup> IV bolus Jour 1 5-FU 2,4-3,0 g/m <sup>2</sup> PIV en 46 h Jours 1-2 Répéter aux 2 semaines
<b>Capécitabine (Xeloda)</b>	Capécitabine 1250 mg/m <sup>2</sup> po bid x 14 jours suivi d'une pause de 7 jours. Cycle à administrer aux 3 semaines.

## ANNEXE 5 EFFICACITÉ DES DIFFÉRENTS RÉGIMES DE CHIMIOTHÉRAPIE

Régimes de chimiothérapie étudiés en première intention de traitement du cancer colorectal métastatique

CHIMIOTHÉRAPIE	# PATIENTS	SURVIE MÉDIANE SANS PROGRESSION	SURVIE GLOBALE
Sans chimiothérapie <sup>a</sup>			6 mois
5-FU seul (méta-analyses) <sup>b</sup>			10-12 mois
IFL <sup>c</sup>	231	7 mois	14.8 mois
5-FU-LV bolus	226	4.3 mois	12.6 mois
Folfiri <sup>d</sup>	198	6.7 mois	17.4 mois
5-FU-LV	187	4.4 mois	14.1 mois
Folfiri <sup>e</sup>	214	8.5 mois	20.1 mois
5-FU-LV	216	6.4 mois	16.9 mois
FOLFOX <sup>f</sup>	210	9 mois	16.2 mois
5-FUperf-LV	210	6.2 mois	14.7 mois
FOLFOX suivi de Folfiri <sup>g</sup>	111	10.9 mois	20.6 mois
Folfiri suivi de FOLFOX	111	14.2 mois	21.5 mois
Capécitabine <sup>h</sup>	301	5.2 mois	13.2 mois
5-FU-LV	301	4.7 mois	12.1 mois

<sup>a</sup> Scheithauer W, Rosen H, Kornek GV et al. Randomised comparison of combination chemotherapy plus supportive care alone in patients with metastatic colorectal cancer. *BMJ* 1993;306 :752-5.

<sup>b</sup> Palliative chemotherapy for advanced or metastatic cancer : Colorectal Meta-analysis Collaboration. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;2 :CD001545.

<sup>c</sup> Saltz LB, Cox JV, Blanke C et al. Irinotecan plus fluorouracil and leucovorin for metastatic colorectal cancer. Irinotecan Study Group. *N Engl J Med* 2000;343 :905-14.

<sup>d</sup> Douillard JY, Cunningham D, Roth AD et al. Irinotecan combined with fluorouracil compared with fluorouracil alone as first-line treatment for metastatic colorectal cancer : a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2000;355 :1041-47.

<sup>e</sup> Koehne C, Van Cutsem E, Wils J et al. Irinotecan improves the activity of the AIO regimen in metastatic colorectal cancer : results of the EORTC GI group Study 40986. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2003;22 :254a.

<sup>f</sup> de Gramont A, Figer A, Seymour M et al. Leucovorin and fluorouracil with or without oxaliplatin as first-line treatment in advanced colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2000;18 :2938-47.

<sup>g</sup> Tournigand C, Andre T, Achille E et al. FOLFIRI followed by FOLFOX? Or the reverse sequence in advanced colorectal cancer : a randomised GERCOR study. *J Clin Oncol* 2004;22 :229-37.

<sup>h</sup> Van Cutsem E, Twelves C, Cassidy J et al. Oral capecitabine compared with intravenous fluorouracil plus leucovorin in patients with metastatic colorectal cancer : results of a large phase III study. *J Clin Oncol* 2001;19 :4097-4106.

## ANNEXE 6 RÈGLES D'UTILISATION DE LA CIRCULAIRE 2007-026 (01.01.40.02)

---

### RÈGLES D'UTILISATION DU BÉVACIZUMAB (AVASTIN<sup>MC</sup>)

#### Critères d'utilisation du bévacizumab (Avastin<sup>mc</sup>) définis par le Conseil du médicament

Les critères d'utilisation, proposés par le Conseil du médicament et entérinés par le ministre de la Santé et des Services sociaux pour l'inscription du bévacizumab (Avastin<sup>mc</sup>) sur la *Liste de médicaments—établissements* à partir du 1er octobre 2007, sont les suivants :

- ◆ pour le traitement de première intention d'un cancer colorectal métastatique, avec une combinaison d'agents de chimiothérapie comportant l'administration d'une fluoropyrimidine, chez les personnes avec un statut de performance ECOG1  $\leq$  2, et ce,
- ◆ jusqu'à l'évidence d'une progression de la maladie ou
- ◆ jusqu'à l'apparition d'effets indésirables importants.

La dose maximale pour le bévacizumab est de 5 mg/kg aux 2 semaines.

- ◆ pour le traitement de deuxième intention d'un cancer colorectal métastatique, avec une combinaison d'agents de chimiothérapie comportant l'administration d'une fluoropyrimidine et d'oxaliplatine ou d'irinotécan, chez les personnes avec un statut de performance du ECOG  $\leq$  2 n'ayant pas reçu de bévacizumab antérieurement, et ce,
- ◆ jusqu'à l'évidence d'une progression de la maladie ou
- ◆ jusqu'à l'apparition d'effets indésirables importants.

La dose maximale pour le bévacizumab est de 10 mg/kg aux 2 semaines.

#### Règles d'utilisation du bévacizumab (Avastin<sup>mc</sup>) entérinées par la Direction de la lutte contre le cancer

Les règles d'utilisation spécifiques au bévacizumab (Avastin<sup>mc</sup>) pour le traitement du cancer colorectal métastatique ont été élaborées par un groupe d'experts *ad hoc* mandaté par la Direction de la lutte contre le cancer. Ce groupe était constitué des experts suivants :

- ◆ Docteur Gerald Batist, oncologue médical, Hôpital Général Juif Sir Mortimer B. Davis ;
- ◆ Docteur Daniel Bélanger, hématologue et oncologue médical, Hôpital Maisonneuve-Rosemont ;
- ◆ Docteur Félix Couture, hématologue et oncologue médical, Centre hospitalier universitaire de Québec (pavillon Hôtel-Dieu) et Hôtel-Dieu de Lévis, représentant du Comité de l'évolution des pratiques en oncologie ;
- ◆ Docteur Jean Lépine, hématologue et oncologue médical, Hôpital régional de Rimouski ;
- ◆ Docteur Donald Aubin, omnipraticien, Agence de la santé et des services sociaux du Saguenay – Lac-Saint-Jean.

Mesdames Nicole Déry, B. Pharm., M.Sc., du Conseil du médicament et Mélanie Kavanagh, Ph.D., de la Direction de la lutte contre le cancer, ont assuré un soutien aux travaux du groupe d'experts.

Ces règles d'utilisation viennent préciser l'utilisation du bévacizumab (Avastin<sup>mc</sup>) à l'intérieur des critères d'utilisation reconnus par le Conseil du médicament et elles ont été convenues unanimement par tous les membres du groupe d'experts. Celles-ci seront mises à jour en fonction de l'évolution des critères d'utilisation reconnus par le Conseil du médicament, le cas échéant. Aussi, sauf indication contraire, les règles d'utilisation suivantes concernent l'administration du bévacizumab (Avastin<sup>mc</sup>) tant en première qu'en deuxième intention.

## 1. Indications

- ◆ pour le traitement de première intention d'un cancer colorectal métastatique, avec une combinaison d'agents de chimiothérapie comportant l'administration d'une fluoropyrimidine ;
- ◆ pour le traitement de deuxième intention d'un cancer colorectal métastatique, pour le patient n'ayant pas reçu de bévacizumab (Avastin<sup>mc</sup>) préalablement, avec une combinaison d'agents de chimiothérapie comportant l'administration d'une fluoropyrimidine et d'oxaliplatine ou d'irinotécan ;
- ◆ Le bévacizumab (Avastin<sup>mc</sup>) ne doit pas être administré seul comme traitement du cancer colorectal métastatique.

## 2. Critères d'inclusion ou d'exclusion

- ◆ Les patients doivent présenter un indice fonctionnel du ECOG inférieur ou égal à 2 ;
- ◆ Les patients atteints de métastases cérébrales non contrôlées ne doivent pas recevoir le bévacizumab (Avastin<sup>mc</sup>).

## 3. Évaluation de la maladie

- ◆ L'évaluation de la maladie doit se faire au début du traitement puis minimalement aux douze semaines par la suite ;
- ◆ L'évaluation de la maladie doit se faire par une méthode fiable. L'utilisation de la tomодensitométrie est fortement recommandée ;
- ◆ L'évaluation de la maladie peut se faire de façon plus rapprochée si la condition clinique du patient ou des paramètres biochimiques suggèrent une progression de la maladie ;
- ◆ L'accès aux examens d'imagerie doit être adéquat et priorisé dans ce contexte.

## 4. Durée du traitement

- ◆ Le bévacizumab (Avastin<sup>mc</sup>) est utilisé jusqu'à l'évidence d'une progression de la maladie (voir 4.1) ou jusqu'à l'apparition d'effets indésirables importants (voir 4.2) ;
- ◆ Si le traitement global du patient est interrompu à la suite de l'obtention d'une bonne réponse, l'administration du bévacizumab (Avastin<sup>mc</sup>) doit également être cessée.

### 4.1. Progression de la maladie

- ◆ Le bévacizumab (Avastin<sup>mc</sup>) doit être cessé à la progression de la maladie ;
- ◆ La progression de la maladie est définie selon les critères du *Response Evaluation Criteria In Solid Tumors* (RECIST) :
  - augmentation d'au moins 20% de la somme des plus grands diamètres de chaque lésion ciblée par le traitement, en prenant pour référence la plus petite somme des plus grands diamètres rapportée depuis le début du traitement,
  - ou**
  - apparition d'une ou de plusieurs nouvelles lésions,
  - ou**
  - progression d'une maladie évaluable mais non mesurable ;
- ◆ Si une progression de la maladie survient plus de six mois après l'arrêt du traitement, le bévacizumab (Avastin<sup>mc</sup>) peut être réutilisé si le protocole initial de traitement est intégralement réinstauré. Dans ce contexte, il est considéré que le bévacizumab (Avastin<sup>mc</sup>) est toujours utilisé en première intention de traitement ;

- ◆ Si une progression de la maladie survient plus de six mois après l'arrêt du traitement, le bévacicumab (Avastin<sup>mc</sup>) ne doit pas être réutilisé si un nouveau protocole de traitement est instauré. Dans ce contexte, il est considéré que le nouveau protocole constitue la deuxième intention de traitement ;
- ◆ L'utilisation continue du bévacicumab (Avastin<sup>mc</sup>) est possible lorsqu'un protocole de type « Optimox », comprenant des périodes avec et sans oxaliplatine, est utilisé. L'administration du bévacicumab (Avastin<sup>mc</sup>) doit toutefois être arrêtée si une progression franche apparaît lorsque l'oxaliplatine est présente.

#### 4.2. Apparition d'effets indésirables importants

- ◆ Le bévacicumab (Avastin<sup>mc</sup>) doit être cessé s'il engendre une toxicité excessive, selon le jugement du médecin traitant ;
- ◆ L'apparition des toxicités suivantes nécessite un arrêt immédiat et permanent du traitement au bévacicumab (Avastin<sup>mc</sup>) :
  - perforation intestinale,
  - syndrome néphrotique ;
- ◆ L'apparition des toxicités suivantes nécessite un arrêt immédiat du traitement au bévacicumab (Avastin<sup>mc</sup>), mais le traitement pourrait être par la suite poursuivi selon le bon jugement médical. Dans un contexte de reprise du traitement, il est fortement recommandé de faire preuve d'une grande prudence :
  - crise hypertensive sévère,
  - hémorragie de grade 3 ou 4,
  - thrombose artérielle ;
- ◆ Le traitement au bévacicumab (Avastin<sup>mc</sup>) peut être repris lors de la disparition de toxicités transitoires et réversibles ;
- ◆ Si le protocole de chimiothérapie doit être remplacé à cause de l'apparition de toxicités, mais en l'absence d'une progression tumorale documentée, l'administration du bévacicumab (Avastin<sup>mc</sup>) peut être poursuivie.

Règles d'utilisation élaborées le 19 septembre 2007.<sup>1</sup>

---

<sup>1</sup> Annexe 1 et 2 de la Circulaire 2007-026 (01.01.40.02).17 octobre 2007.  
[www.msss.gouv.qc.ca/documentation](http://www.msss.gouv.qc.ca/documentation) « Normes et Pratiques de gestion »