

AVASTIN® (Bévacizumab)

(601 cas en indications hors référentiel **2016**, soit 30% de toutes les indications hors référentiels de toutes les spécialités confondues)

INDICATIONS HORS REFERENTIELS CANCERO (Hors AMM, RTU et PTT)

Toute prescription dans une indication hors référentiel doit être justifiée et documentée dans le dossier patient

506 cas au total, 7 indications hors référentiels majeures identifiées (≥ 10 cas) représentant 433 cas soit 86 % des cas

(Source données CBUS 2016)

Pour information le taux de prescription en indications hors référentiel pour la spécialité concernée est de 40% (données OPALE)

Méthodologie utilisée :

A partir des données extraites des rapports CBUS renseignés par les différents établissements de l'AP-HP, les indications les plus fréquentes (plus de 10 cas sur l'ensemble de l'AP-HP) hors référentiels (hors AMM, PTT et RTU) ont été identifiées. Pour chaque indication, une recherche et une analyse bibliographique du niveau de preuve a été réalisée avec utilisation du grade HAS (de la publication) et d'autre part, l'émission d'un avis COMEDIMS après avis et consultations des référents Juste Prescription des PUI et d'experts médecins spécialistes des indications concernées. Un document de synthèse sous forme de tableau résume l'ensemble de ces données avec en fin de document, la bibliographie citée.

Comparaison données 2016/2017/2018:**Tableau comparatif indications hors référentiel nb cas 2017/ 2016/ 2015**

	2017	2016	2015
Nb cas toutes spécialités confondues	6199	5468	4853
Nb cas AVASTIN®	584 (9,4%)	601 (11%)	668 (14%)
- CANCERO	502	506	556
- HORS CANCERO	82	95	112

Le nombre de cas global décroît légèrement chaque année et en ce qui concerne la cancérologie, le nombre de cas est stable entre 2016 et 2017.

En ce qui concerne les indications principales identifiées en 2017, les nombres de cas sont stables ou en diminution, excepté pour le cancer du poumon qui est en augmentation d'environ 50% et la neurofibromatose.

Cotation des indications selon la HAS] 4 niveaux de preuve 1 2 3 et 4 pour 3 grades A B et C :

Grade A : preuve scientifiquement établie (méta-analyse d'essais contrôlés randomisés, études de fort niveau de preuve notamment essais comparatifs randomisés de forte puissance et sans biais majeur, analyse médico-économique de décision fondée sur des études bien menées) NIVEAU DE PREUVE 1;

Grade B : présomption scientifique (études de niveau de preuves intermédiaire notamment essais comparatifs randomisés de faible puissance, études comparatives non randomisées bien menées, étude de cohorte) ; NIVEAU DE PREUVE 2

Grade C : faible niveau de preuve (études de moindre niveau de preuve : cas témoin NIVEAU DE PREUVE 3 ; séries de cas, consensus d'experts NIVEAU DE PREUVE 4

Libellé des avis COMEDIMS

SIGLE	AVIS COMEDIMS	Définition
V	Indication validée	Niveau de preuve suffisant (indication II Juste Prescription) : démonstration acquise d'un rapport bénéfice-risque favorable
SAS	Sursis à statuer	Avis non encore émis en attente de la publication d'autres études, d'avis d'experts spécialistes et collégiales concernées ou de conclusions de groupes experts dédiés
NRC	Non recommandé	Ne pas prescrire (indications III Juste Prescription) pour inefficacité, bénéfice risque défavorable, non supériorité aux autres alternatives existantes, absence d'études publiées
IdD	Insuffisance de données	Niveau de preuve encore faible avec seulement présomption de bénéfice (indications IV Juste Prescription)

1. TABLEAU SYNTHÈSE NIVEAUX DE PREUVE BIBLIOGRAPHIQUE

Indications rencontrées dans 10 cas au moins	Proposition Avis COMEDIMS	Grade HAS	Références bibliographiques Nom auteur, année (type de document)	Commentaires et/ou informations complémentaires (indication présente ou proche justificatif JP IdF, ...)	Nb cas AP-HP 2017/ 2016/ 2015	Prix moyen traitement (en € pour 70 kg) posologie
Cancer de l'ovaire - traitement d'entretien (maintenance) hors du cadre de l'AMM	IdD	C	Gouy 2016 Une étude multicentrique de dose de cisplatine de phase I sur 30 cas après <u>hyperthermie intrapéritonéale au cisplatine et chimiothérapie néoadjuvante</u> et chirurgie complète cytoréductrice a utilisé le bévécizumab en traitement d'entretien dans 20 cas. 2 cas de	<u>AMM</u> : <ul style="list-style-type: none"> cancer épithélial de l'ovaire première ligne stade avancé en association avec carboplatine et au paclitaxel (y compris traitement de maintenance) cancer épithélial de l'ovaire 	13/19/40	58440 € 22 cycles de 15 mg /kg en post-chirurgical

		C	<p>fistules digestives ont été signalés et une diminution de la clairance à la créatinine rénale.</p> <p>Pietroli 2015 Une étude sur 39 patients en récurrence après chimiothérapie associant le bévaccizumab a montré qu'un traitement de maintenance associant <u>cyclophosphamide et bévaccizumab</u> donnait <u>une réponse objective dans 74,3%, une survie moyenne sans progression de 13,3 mois et une survie globale moyenne de 33,2 mois.</u> La toxicité était supportable.</p>	<p><i>en première récurrence sensible aux sels de platine en association au carboplatine et à la gemcitabine (non pris en charge liste en sus)</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>cancer épithélial en rechute résistant aux sels de platine associé au paclitaxel, au topotécan ou à la doxorubicine liposomale pégylée (pris en charge liste en sus)</i> • <i>cancer épithélial de l'ovaire en première récurrence sensible aux sels de platine en association au carboplatine et au paclitaxel (non pris en charge liste en sus)</i> <p><i>Indication IV :</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>cancer ovaire avancé à partir de la deuxième ligne de chimiothérapie en monothérapie</i> 		15mg/kg toutes les trois semaines jusqu'à progression
Cancer du sein métastatique en deuxième ligne		C	<p>Cardoso 2017 (consensus) Une conférence de consensus européenne donnant des recommandations dans le cancer du sein avancé en ce qui concerne le bévaccizumab : le bévaccizumab combiné à une chimiothérapie en 1^{ère} ou 2^{ème} ligne ne procure qu'un bénéfice modéré en survie sans progression et pas de bénéfice en survie</p>	<p><i>AMM :</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>cancer du sein métastatique en première ligne en association à la capécitabine chez les patients ne pouvant pas recevoir de chimiothérapie par taxanes ou</i> 	4 /12/ 19	

<p>- en association avec gemcitabine ou vinorelbine</p>	<p>IdD</p>	<p>A</p>	<p><i>globale. L'absence de facteurs prédictifs connus sur l'efficacité rend difficile d'émettre une recommandation. <u>Il peut être seulement considéré comme une option dans certains cas et non recommandé de toute façon après une première/deuxième ligne.</u></i></p> <p>Brufsky 2011 et 2012 (ERC) Une étude RIBBON-2 randomisée en double aveugle contre placebo de phase III a comparé sur 684 patients l'association bévacizumab + chimiothérapie à chimiothérapie seule dans le cancer HER (-). Les chimiothérapies associées étaient dans le groupe bévacizumab (459 cas) un taxane (201), la gemcitabine (108), la capécitabine (97) et la vinorelbine (53). <u>La médiane de survie sans progression a été augmentée de 5,1 à 7,2 mois (p=0,0072). Il n'y avait pas de différence significative dans la survie globale.</u> Les effets indésirables de grade supérieur ou égal à 3 étaient l'hypertension (9%) et la protéinurie (3,1%). L'association bévacizumab + chimiothérapie provoquait un nombre plus élevé d'effets indésirables (13,3% vs 7,2%). Une analyse de sous-groupe dans le cancer triple négatif montre <u>une tendance à l'augmentation de la survie globale (17,9 vs 12,6 mois, p=0,0078).</u></p>	<p>anthracyclines (non pris en charge liste en sus)</p> <ul style="list-style-type: none"> cancer du sein métastatique hors cancer triple négatif en première ligne associé au paclitaxel en cas d'initiation de traitement (non pris en charge liste en sus) cancer du sein métastatique triple négatif en première ligne associé au paclitaxel (objet accompagnement financier) cancer du sein métastatique (hors cancer triple négatif) en première ligne associé au paclitaxel en cas de poursuite de traitement initié avant le 1^{er} septembre 2016 (objet accompagnement financier) <p><i>Indication IV :</i> cancer du sein métastatique</p> <ul style="list-style-type: none"> en association à la capécitabine en 2^{ème} ou 3^{ème} ligne en association aux taxanes en 2^{ème} ou 3^{ème} ligne en association à la 		<p>15mg/kg toutes les trois semaines ou 10 mg/kg toutes les deux semaines.</p>
<p>- avec capécitabine</p>	<p>IdD</p>	<p>A</p>	<p>Miller 2005 (ERC) Une étude randomisée de phase III a comparé sur 462 patients le bévacizumab + capécitabine vs capécitabine seule. <u>Malgré une augmentation du taux de réponse (19,8% vs 9,1%, p=0,001), il</u></p>			<p>15mg/kg J1 toutes les 3 semaines pour un maximum de</p>

		A	<p><u>n'y avait pas d'amélioration de la survie sans progression ou de la survie globale significative.</u> La survenue d'effets indésirables de grade 3 ou 4 de type hypertension nécessitant un traitement était plus fréquente en ce qui concerne le bévacicumab (17,9% vs 0,5%).</p> <p>Von Minckwitz 2014 (ERC) Une étude ouverte randomisée multicentrique de phase III dans le cancer récidivant ou métastatique HER2- ayant répondu à une première ligne de traitement associée au bévacicumab sur 494 patients a comparé bévacicumab + chimiothérapie vs chimiothérapie seule (paclitaxel 11%, capécitabine 60%). <u>Sur un suivi de 16 mois la survie sans progression était significativement augmentée (6,3 mois vs 4,2 mois, p=0,0068).</u> Les effets indésirables sérieux étaient de 25% vs 18%.</p>	<p>vinorelbine en 2^{ème} ou 3^{ème} ligne</p> <ul style="list-style-type: none"> - en association à une hormonothérapie en première ligne chez patiente en post ménopause avec récepteurs HER2(-) et des récepteurs hormonaux (+) 	<p>35 cycles</p> <p>15mg/kg toutes les trois semaines ou 10 mg/kg toutes les deux semaines</p>	
Cancer poumon	1 ^{ère} ligne associé au pemetrexed	IdD	C	<p><u>Mir 2012</u> Une étude rétrospective française monocentrique sur 38 patients associant pemetrexed, oxaliplatine et bévacicumab sur cancer NACP stade IV a montré une bonne tolérance (pas de neutropénie fébrile ni d'évènement thromboembolique) et le taux de réponse objective était de 55,3%. La survie sans progression moyenne était de 6,2 mois et la survie globale était de 14,6 mois.</p>	<p><u>AMM</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • CBNPC non épidermoïde avancé et non opérable, métastatique ou en rechute en première ligne associé à des sels de platine • CBNPC non épidermoïde avancé et non opérable, métastatique ou en rechute, EGFR+ en première ligne associé à l'erlotinib (non pris en charge liste en sus) 	<p>111/58 /55</p> <p>23</p> <p>7970 € 7, 5 mg/kg toutes les trois semaines pendant 6 cycles</p> <p>7970 € à</p>

2 ^{ème} ou 3 ^{ème} ligne associé à un taxane	IdD	C	<p>Hattori 2014 Une étude de phase II sur 31 patients de cancer NADC stade III b ou IV associant carboplatine et paclitaxel après échec de traitement par EGFR tyrosine kinase inhibiteur <u>n'a pas montré de gain par rapport au traitement initial.</u></p>	<p><i>Indication IV :</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • CBNPC non épidermoïde métastatique en traitement de maintenance • CBNPC après chimiothérapie antérieure 	22	<p>15940 € 15 mg/kg à J1 toutes les trois semaines pendant 3 à 6 cycles</p>
		C	<p>Mountzios 2012 Une étude multicentrique de phase II sur cancer poumon à <u>petites cellules</u> sur 30 patients chimio résistant associant le paclitaxel au bévacizumab a montré un taux de réponse objective de 20% avec un taux de contrôle de la maladie à 36,7%. La moyenne de la durée de réponse était de 2,5 mois, la survie moyenne sans progression de 2,7 mois et la survie globale moyenne de 6,3 mois. Les toxicités de grade 3 et 4 étaient limitées à neutropénie, diarrhée et fatigue.</p>			<p>21252 € 10 mg/kg à J1 et J15 tous les 28 jours pendant 6 cycles</p>
		C	<p>Besse 2016 (communication ASCO) Une communication française d'un essai clinique de phase III randomisé a évalué l'association bévacizumab-paclitaxel versus docetaxel en deuxième ou troisième ligne de traitement chez 166 patients chimiorésistants. <u>L'association par rapport à la monothérapie était supérieure quant à la survie médiane sans progression (5,4 mois vs 3,9 mois). Le taux de réponse objective était de 22,5% vs 5,5%. Le risque de progression ou décès était réduit de 38% pour l'association. La survie globale n'était pas différente par contre.</u> La fréquence des effets secondaires était similaire pour le grade 3</p>			<p>10 mg/kg j1 et j15 tous les 28 jours</p>

- Traitement d'entretien (maintenance) associé au pémétréxed	IdD ?	A	<p>ou 4. Le docétaxel était associé plutôt à des neutropénies fébriles tandis que l'association à plus de neuropathies et d'hypertension.</p> <p>Barlesi 2012 (ERC) et 2014, Rittmeyer 2013 Une étude de phase III randomisée (AVAPERL) sur cancer NACP associant en traitement d'entretien bévacicumab et pémétréxed vs bévacicumab sur 376 patients traités en première ligne par bevacizumab, cisplatine et pemetrexed a montré que l'association était associée avec un bénéfice significatif de la survie sans progression sur un suivi de 8,1 mois (7,4 mois vs 3,7 mois, p<0,001). Les effets indésirables étaient plus fréquents avec l'association.</p> <p><u>Une mise à jour de l'analyse quant à la survie globale à 14,8 mois n'a pas montré une supériorité de l'association par rapport à la monothérapie.</u></p> <p><u>Une analyse quant à la qualité de vie n'a pas montré de supériorité dans la stabilité des symptômes de la maladie.</u></p>		11	<p>11950 à 14600 € 7,5 mg/kg toutes les trois semaines entre 9 et 11 cycles</p> <p>15 mg/kg</p>
		A	<p>Patel 2013 (ERC) Une étude de phase III randomisée (POINTBREAK) sur cancer NACP stage IIIb ou IV traité (939 cas) initialement par pemetrexed + carboplatine + bévacicumab ou pemetrexed paclitaxel + bévacicumab et en entretien avec pemetrexed + bevacizumab vs bevacizumab seul n'a pas montré de différence quant à la survie globale dans les deux régimes à la</p>			

			<u>différence de la survie sans progression concernant le groupe préalablement traité par pemetrexed + carboplatine + bévacicumab (6 vs 5,6 mois, p=0,012).</u>		
Mésothéliome malin pleural en première ligne en association au pemetrexed et à un sel de platine	V	A	Zalcman 2016 (ERC) Une étude randomisée contrôlée multicentrique française en ouvert de phase III a comparé un traitement par pemetrexed et <u>cisplatine</u> associé ou non au bévacicumab sur 448 patients. L'addition du bévacicumab a amélioré significativement la survie globale (18,8 mois vs 16,1 mois, p=0,0167) avec des effets indésirables attendus mais contrôlables (71% vs 62%) avec un suivi moyen de 36 mois. Le groupe bévacicumab avait plus d'effets de grade 3 ou d'hypertension (23% vs 0%) et d'évènements thrombotiques (6% vs 1%).		16/27/8 15940 € 15 mg/kg tous les 21 jours pendant 6 cycles maximum.
		C	NCCN Recommandations américaines 2018 <u>L'association bévacicumab + pemetrexed + sel de platine (cisplatine ou carboplatine) est recommandée en première ligne.</u>		
		C	Dowell 2012 Une étude multicentrique de phase II associant bévacicumab + cisplatine + pemetrexed sur 53 cas de <u>mésothéliome avancé n'a pas pu montrer une amélioration de 33% dans le taux de survie sans progression à +6 mois comparé à des témoins contrôles historiques.</u>		5940 € 15 mg/kg tous les 21 jours pendant 6 cycles maximum.
		C	Ceresoli 2013 Une étude de phase II avec l'association du bévacicumab au pemetrexed et au <u>carboplatine</u> sur 76 cas n'a pas permis d'atteindre une		15940 € 15 mg/kg tous les 21 jours pendant

			augmentation de 50% par rapport au traitement standard sans bévacizumab dans la survie sans progression qui était de 15,3 mois.			6 cycles maximum.
Neurofibromatose de type 2 (compression cérébrale et perte d'audition dues aux schwannomes ou neurinomes associés)	IdD	C	Blakeley 2016 Une étude phase II prospective sur 14 cas ayant un schwannome vestibulaire a montré une amélioration de l'ouïe maintenue pendant au moins trois mois chez 36% des patients ($p < 0,001$) et 57% ont eu une amélioration transitoire 24 semaines après arrêt du traitement.		16/12/4	19900 € 7,5 mg/kg tous les 21 jours pendant 46 semaines
		C	Hochard 2015 Une étude rétrospective française sur 7 enfants et adolescents avec schwannome vestibulaire a permis de diminuer le taux de croissance tumoral (36% vs 138%, $p = 0,0043$). Une amélioration de l'audition a eu lieu chez un patient.			19500 à 39000 € 5 à 10 mg/kg toutes les 2 semaines sur une durée moyenne de 11 mois.
		C	Alanin 2015 Une étude rétrospective sur 12 cas avec schwannome vestibulaire a montré une réponse radiologique dans 39% des cas avec réduction de la tumeur de plus 20%. L'amélioration s'est maintenue sur plus de 2 mois dans 33% des cas. 3 patients ont eu une amélioration de l'audition. Un cas d'hémorragie cérébrale avec décès a été noté.			77000€ 10 mg/kg toutes les deux semaines pendant 6 mois, puis 15 mg/kg toutes les trois semaines pendant 16 mois en moyenne.
TUMEURS CEREBRALES				Extension AMM FDA : glioblastome	294/	

<p>*GLIOMES - Astrocytome / oligoastrocytome et glioblastome en 2eme/3eme ligne en association avec chimiothérapie comportant en particulier :</p> <p>*Lomustine</p>	<p>IdD</p>	<p>A</p> <p>A</p>	<p>Wick 2017 (ERC) Une étude multicentrique de phase III randomisée sur 437 patients comparant l'association à la lomustine seule n'a pas montré d'augmentation de la survie médiane (9,1 mois vs 8,6 mois, p=0,65) en dépit d'un allongement de la survie sans progression (4,2 mois vs 1,5 mois, p<0,001). Les effets secondaires sévères (embolie pulmonaire, hypertension artérielle et toxicité hématologique) étaient plus fréquents avec l'association qu'avec la monothérapie sous lomustine (63,6% vs 38,1%).</p> <p>Weatthers 2016 (ERC) Une étude randomisée de phase II comparant bevacizumab à dose standard vs bevacizumab à faible dose + lomustine sur 71 patients n'a pas montré de supériorité de l'association à la monothérapie en ce qui concerne la survie moyenne sans progression (4,34 mois vs 4,11 mois, p=0,19). Chez les patients avec première récurrence il y avait une tendance à l'allongement</p>	<p><i>en progression en deuxième ligne (décembre 2017)</i></p> <p>Indication IV :</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Tumeurs cérébrales chez l'adulte :</i> <ul style="list-style-type: none"> - <i>Glioblastome en première ligne en association à la radiothérapie et au témozolomide</i> - <i>Gliomes de haut grade en rechute</i> - <i>Gliomes de grade IV en récurrence</i> - <i>Gliomes de grade III en rechute</i> • <i>Tumeurs cérébrales chez l'enfant :</i> <ul style="list-style-type: none"> - <i>Gliome de l'enfant : gliome de bas grade en rechute, gliome de haut grade</i> - <i>Neuroblastome</i> - <i>Tumeur récurrente cérébrale</i> 	<p>279/316</p> <p>262</p> <p>146</p>	<p>5300 € <i>10 mg/kg toutes les 2 semaines trois fois</i></p> <p><i>Monothérapie : 10 mg/kg toutes les deux semaines ; Association à faible dose : 5 mg/kg toutes les 3</i></p>
--	-------------------	---------------------------------	---	--	---	--

*Carboplatine	IdD	A	<p><u>du temps de survie sans progression (4,96 vs 3,22 mois, p =0,08).</u></p> <p>Taal 2014 (ERC) Une étude randomisée contrôlée de phase II en ouvert multicentrique néerlandaise (étude BELOB) comparant bevacizumab ou lomustine seuls vs l'association sur 153 patients a montré que la survie à 9 mois était de 43% pour le groupe lomustine seul , 38% dans le groupe bévacizumab seul, et 63% pour l'association. Les auteurs de ce fait ajoutent de plus que du fait de la plus faible efficacité d'une monothérapie par bévacizumab de nouvelles études ne sont plus justifiées. Il n'y avait pas plus de d'hypertension de grade 3 ou plus avec l'association.</p>	28	<p><i>semaines</i></p> <p>5300 € 10 mg/kg toutes les 2 semaines (moyenne de 2 à 3 cycles)</p>
		A	<p>Field 2015 (ERC) Une étude randomisée comparant bévacizumab seul à l'association sur 122 patients a montré, sur un suivi de 32 mois et un traitement moyen de 3,3 mois, que l'addition de carboplatine augmentait la toxicité sans un bénéfice clinique supplémentaire. La survie moyenne sans progression était de 3,5 mois dans les deux groupes (p=0,66). Le taux de réponse objective radiologique était de 14% pour l'association versus 6% pour la monothérapie (p=0,18). La survie globale moyenne était de 6,9 mois vs 7,5 mois (p=0,38).</p>		<p>10600 € 10 mg/kg toutes les deux semaines pour une moyenne de 6 cycles</p>
		C	<p>Kaloshi 2015 Une étude rétrospective a comparé l'association versus carboplatine seul sur 48 patients a montré que l'association améliorait</p>		<p>NR</p>

*Temozolomide	IdD	C	<p><u>le taux de réponse objective (66% vs 24%, p=0,003), la survie moyenne sans progression et la survie globale de 6,7 vs 3,1 mois (p= 0,0001) et de 8,6 vs 6,1 mois (p=0,09)</u></p> <p>Arakawa 2013 Une étude rétrospective sur 8 cas de deuxième récurrence de glioblastome sous bévacicumab en association avec carboplatine + ifosfamide+ etoposide a montré une survie moyenne sans progression de 3,7 mois et une survie globale moyenne de 6 mois. Une toxicité hématologique de grade 2 ou 3 était observée sur 7 patients sur 8.</p>	34	<p>5300 € <i>10 mg/kg toutes les deux semaines pendant 3 cycles en moyenne</i></p> <p><i>10 mg/kg à J1 et J14 cycle de 28 jours</i></p>
		C	<p>Reardon 2011 Une étude de phase II en ouvert associant au bévacicumab carboplatine + irinotécan après progression sous bévacicumab a montré sur 25 patients que l'association avait une activité modeste et une sécurité acceptable. La survie moyenne globale était de 5,8 mois et le taux de survie sans progression était de 16%. Les effets indésirables hématologiques de grade 3 ou 4 ont survenu dans 29% des cycles.</p>		<p><i>10 mg/kg à J1 et J14 cycle de 28 jours</i></p>
		A	<p>Gilbert 2017 Une étude randomisée de phase II comparant bévacicumab associé à l'irinotécan au bévacicumab associé au témozolomide sur 57 cas a montré pour les deux groupes un <u>taux de survie sans progression à 6 mois supérieur au taux prédéterminé attendu de 35% (groupe témozolomide 39%, groupe irinotécan 39%).</u> La</p>		<p><i>10 mg/kg toutes les deux semaines sur cycle de 28 jours.</i></p>

-Oligodendrogliome en 2 ^{ème} / 3 ^{ème} ligne en monothérapie ou associé à chimiothérapie	IdD	C	toxicité était pour le grade 3 de 55 % vs 39%.		
		C	Desjardins 2016 Une étude de phase II en association avec administration quotidienne de témozolomide sur 32 cas a montré des résultats inférieurs à ceux observés avec le bévacicumab en monothérapie et combiné à l'irinotecan. Le taux de survie sans progression à 6 mois était de 18,8%, la survie sans progression moyenne de 15,8 mois. La survie globale moyenne était de 37 semaines, le taux de survie global moyen à 12 mois était de 31,3%		10 mg/kg toutes les deux semaines.
		C	Taillibert 2009 Une étude rétrospective sur 25 cas en association avec l'irinotécan a montré un taux de réponse objective de 72% dont 20% de réponse complète. Après un suivi moyen de 202 jours, la survie sans progression moyenne était de 140 jours et la survie globale non atteinte. Une hémorragie intratumorale a été observée chez 6 patients.	8	10 mg/kg toutes les deux semaines, sur une moyenne de 9 cycles
		C	Chamberlain 2013 Une étude rétrospective en monothérapie sur 22 patients a montré une réponse partielle radiographique dans 68% des cas après deux cycles. La survie moyenne était de 8,5 mois. La survie sans progression à 6 et 12 mois était de 68% et 23 %.		10 mg/kg toutes les 2 semaines jusqu'à 13 cycles maximum
		C	Weller 2017 (recommandations européennes)		

*MENINGIOMES en deuxième ligne en monothérapie	IdD	C	<p>Des recommandations de l'European Association for Neuro-Oncology (EANO) rappellent que <i>le traitement standard reste la radiothérapie suivie d'une chimiothérapie par procarbazine, lomustine et vincristine. Pour les oligodendrogliomes anaplasiques, le bévacizumab a été utilisé mais son efficacité réelle n'est pas connue et les études contrôlées sont pour le moment absentes sur le sujet. Il n'y a pas d'évidence non plus sur son association avec une chimiothérapie.</i></p> <p>Lou 2012 <i>Une série de cas rétrospective sur 14 patients en récurrence ou progression sous bévacizumab en monothérapie ou associé a montré avec un suivi de 22 mois moyen une efficacité identique pour l'association ou la monothérapie. La survie moyenne sans progression était de 17,9 mois. Pour les patients de grade I, elle était de 12,2 mois et pour ceux de grade II/III de 15,8 mois.</i></p> <p>Nayak 2012 <i>Une série de cas rétrospective sur 15 patients en échec de chirurgie et radiothérapie et pour certains après une chimiothérapie a montré une survie sans progression moyenne de 26 semaines. Le taux de survie sans progression à 6 mois était de 43,8%.</i></p>	9	NR 10 mg/kg toutes les 2 semaines pour un nombre moyen de 9 doses
Tumeurs neuroendocrines En association avec : - capécitabine	IdD	C	<p>Berruti 2014 <i>Une étude prospective en première ligne associant bévacizumab à l'octreotide et la</i></p>	9/26/8	15900 € 5 mg/kg

- protocole FOLFOX		C	<p>capecitabine en administration métronomique sur 45 cas métastatiques a montré <u>une réponse partielle dans 17,8% des cas, plus fréquente dans les tumeurs pancréatiques. La survie sans progression moyenne était de 14,9 mois, et la survie globale non atteinte.</u> Les toxicités de grade 3 concernaient surtout le syndrome pied main 11,1% et la protéinurie dans 4,4% des cas.</p> <p>Mitry 2014 Une étude de phase II non randomisée multicentrique en ouvert a montré sur 49 cas en première ligne que l'association bevacizumab + capecitabine sur des tumeurs gastrointestinales sur un suivi de 24 mois <u>une survie sans progression moyenne de 23,4 mois et un taux de contrôle global de la maladie de 88%. Le taux de survie à 2 ans était de 85%.</u> Les effets indésirables de stade 3-4 les plus fréquents étaient l'hypertension (31%), la diarrhée (14%) et le syndrome pied-main (10%).</p>			<p><i>toutes les 2 semaines pendant 9 mois au moins</i></p> <p>10630 € minimum <i>7,5 mg/kg toutes les trois semaines entre 6 et 24 mois.</i></p>
	C	<p>Kunz 2016 Une étude de phase II sur 40 cas avec protocole CAPOX associé au bévacizumab a montré <u>un taux de réponse radiographique de 18% et une survie sans progression moyenne de 16,7 mois.</u></p>		NR	NR	
	C	<p>Kunz 2016 Une étude de phase II sur 36 cas avec protocole FOLFOX associé au bévacizumab a montré <u>un taux de réponse radiographique de 25% et une survie sans progression moyenne de 21 mois.</u></p>		NR	NR	
		<p>Tanabe 2014</p>				

- protocole FOLFIRI		C	1 case report (63 ans) d'un carcinome neuroendocrin du colon ascendant traité par bévacizumab + protocole FOLFOX 4 en deuxième ligne a permis une réponse partielle après 7 cycles.			
		C	Walter 2018 Une étude française multicentrique de phase II randomisée (PRODIGE 41-BEVANEC) en cours de recrutement (premier patient randomisé en septembre 2017) va évaluer l'association FOLFIRI bévacizumab en deuxième ligne après échec d'un traitement par étoposide-sel de platine chez 124 patients à carcinome neuroendocrin avancé peu différencié.			

Légende : ERC (étude randomisée contrôlée), MA (méta analyse), CE (consensus experts), RS (revue systématique), Grade (niveau de preuve le plus élevé rencontré), prix APHP: coût du traitement selon le schéma posologique de l'étude (sur la base du prix AP-HP à ce jour 1mg= 2,53 €)

2. LISTE REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

Cancer de l'ovaire

.Gouy S et al. Results of a multicenter phase I dose-finding trial of hyperthermic intraperitoneal cisplatin after neoadjuvant chemotherapy and complete cytoreductive surgery and followed by maintenance bevacizumab in initially unresectable ovarian cancer. **Gynecol Oncol** 2016 Aug;142(2):237-42..

Petrioli R et al. Maintenance treatment with oral cyclophosphamide and bevacizumab in patients with recurrent epithelial ovarian cancer. **Future Oncol** 2015 Sep;11(18):2563-74.

Cancer du sein métastatique en deuxième ligne

Brufsky A M et al. RIBBON-2: a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial evaluating the efficacy and safety of bevacizumab in combination with chemotherapy for second-line treatment of human epidermal growth factor receptor 2-negative metastatic breast cancer. **J Clin Oncol** 2011 Nov 10;29(32):4286-93.

Brufsky A et al. Second-line bevacizumab-containing therapy in patients with triple-negative breast cancer: subgroup analysis of the RIBBON-2 trial. **Breast Cancer Res Treat** 2012 Jun;133(3):1067-75.

Cardoso F et al. 3rd ESO-ESMO international consensus guidelines for Advanced Breast Cancer (ABC 3). **Breast** 2017 Feb;31:244-259.

von Minckwitz G et al. Bevacizumab plus chemotherapy versus chemotherapy alone as second-line treatment for patients with HER2-negative locally recurrent or metastatic breast cancer after first-line treatment with bevacizumab plus chemotherapy (TANIA): an open-label, randomised phase 3 trial. **Lancet Oncol** 2014 Oct;15(11):1269-78.

Miller K D et al. Randomized phase III trial of capecitabine compared with bevacizumab plus capecitabine in patients with previously treated metastatic breast cancer. **J Clin Oncol** 2005 Feb 1;23(4):792-9.

Cancer poumon

Mir O et al. Pemetrexed, oxaliplatin and bevacizumab as first-line treatment in patients with stage IV non-small cell lung cancer. **Lung Cancer** 2012 Jul;77(1):104-9.

Hattori Y et al. A phase 2 study of bevacizumab in combination with carboplatin and paclitaxel in patients with non-squamous non-small-cell lung cancer harboring mutations of epidermal growth factor receptor (EGFR) after failing first-line EGFR-tyrosine kinase inhibitors (HANSHIN Oncology Group 0109). **Lung Cancer** 2015 Feb;87(2):136-40.

Mountzios G et al. Paclitaxel plus bevacizumab in patients with chemoresistant relapsed small cell lung cancer as salvage treatment: a phase II multicenter study of the Hellenic Oncology Research Group. **Lung Cancer** 2012 Jul;77(1):146-50.

Besse B et al. Etude Ultimate : Weekly paclitaxel plus bevacizumab versus docetaxel as second or third-line treatment in advanced non squamous non small cell lung cancer (NSCLC) : Results from the phase III study IFCT-1103 ULTIMATE. (**Communication ASCO 2016**).

Patel J D et al. PointBreak: a randomized phase III study of pemetrexed plus carboplatin and bevacizumab followed by maintenance pemetrexed and bevacizumab versus paclitaxel plus carboplatin and bevacizumab followed by maintenance bevacizumab in patients with stage IIIB or IV nonsquamous non-small-cell lung cancer. **J Clin Oncol** 2013 Dec 1;31(34):4349-57.

Barlesi F et al. Randomized phase III trial of maintenance bevacizumab with or without pemetrexed after first-line induction with bevacizumab, cisplatin, and pemetrexed in advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer: AVAPERL (MO22089). **J Clin Oncol** 2013 Aug 20;31(24):3004-11.

Barlesi F et al. Maintenance bevacizumab-pemetrexed after first-line cisplatin-pemetrexed-bevacizumab for advanced nonsquamous nonsmall-cell lung cancer: updated survival analysis of the AVAPERL (MO22089) randomized phase III trial. **Ann Oncol** 2014 May;25(5):1044-52.

Rittmeyer A et al. Health-related quality of life in patients with advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer receiving bevacizumab or bevacizumab-plus-pemetrexed maintenance therapy in AVAPERL (MO22089). **J Thorac Oncol** 2013 Nov;8(11):1409-16.

Mésothéliome pleural

Zalcman G et al. Bevacizumab for newly diagnosed pleural mesothelioma in the Mesothelioma Avastin Cisplatin Pemetrexed Study (MAPS): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. **Lancet** 2016 Apr 2;387(10026):1405-1414.

Dowell J E et al. A multicenter phase II study of cisplatin, pemetrexed, and bevacizumab in patients with advanced malignant mesothelioma. **Lung Cancer** 2012 Sep;77(3):567-71.

Ceresoli G L et al. Phase II study of pemetrexed and carboplatin plus bevacizumab as first-line therapy in malignant pleural mesothelioma. **Br J Cancer** 2013 Aug 6;109(3):552-8.

NCCN Guidelines 2018: Malignant Pleural Mesothelioma <https://www.nccn.org/>

Neurofibromatose type 2

Blakeley J O et al. Efficacy and Biomarker Study of Bevacizumab for Hearing Loss Resulting From Neurofibromatosis Type 2-Associated Vestibular Schwannomas. **J Clin Oncol** 2016 May 10;34(14):1669-75.

Hochart A et al. Bevacizumab decreases vestibular schwannomas growth rate in children and teenagers with neurofibromatosis type 2. **J Neurooncol** 2015 Sep;124(2):229-36

Alanin M C et al. The effect of bevacizumab on vestibular schwannoma tumour size and hearing in patients with neurofibromatosis type 2. **Eur Arch Otorhinolaryngol** 2015 Dec;272(12):3627-33.

Tumeurs neuroendocrines

Berruti A et al. Bevacizumab plus octreotide and metronomic capecitabine in patients with metastatic well-to-moderately differentiated neuroendocrine tumors: the XELBEVOCT study. **BMC Cancer** 2014 Mar 14;14:184.

Mitry E et al. Bevacizumab plus capecitabine in patients with progressive advanced well-differentiated neuroendocrine tumors of the gastro-intestinal (GI-NETS) tract (BETTER trial)--a phase II non-randomised trial. **Eur J Cancer** 2014 Dec;50(18):3107-15

Kunz P L et al. Oxaliplatin-Fluoropyrimidine Chemotherapy Plus Bevacizumab in Advanced Neuroendocrine Tumors: An Analysis of 2 Phase II Trials. **Pancreas** 2016 Nov;45(10):1394-1400.

Walter T et al. Evaluating bevacizumab in combination with FOLFIRI after the failure of platinum-etoposide regimen in patients with advanced poorly differentiated neuroendocrine carcinoma: The PRODIGE 41-BEVANEC randomized phase II study. **Dig Liver Dig** 2018 Feb;50(2):195-198..

Tanabe H et al. [Effective chemotherapy with bevacizumab/FOLFOX4 for neuroendocrine carcinoma of the ascending colon - a case study]. **Gan To Kagaku Ryoho** 2014 May;41(5):661-4.

Cancers SNC

Wick W et al. Lomustine and Bevacizumab in Progressive Glioblastoma. **N Engl J Med** 2017 Nov 16;377(20):1954-1963.

Weathers S P et al. A randomized phase II trial of standard dose bevacizumab versus low dose bevacizumab plus lomustine (CCNU) in adults with recurrent glioblastoma. **J Neurooncol** 2016 Sep;129(3):487-494.

Taal W et al. Single-agent bevacizumab or lomustine versus a combination of bevacizumab plus lomustine in patients with recurrent glioblastoma (BELOB trial): a randomised controlled phase 2 trial. **Lancet Oncol** 2014 Aug;15(9):943-53.

Piccioni D E et al. **Neuro Oncol** 2014 Jun;16(6):815-22..Deferred use of bevacizumab for recurrent glioblastoma is not associated with diminished efficacy. **Neuro Oncol** 2014 Jun;16(6):815-22.

Gilbert M R et al. NRG oncology RTOG 0625: a randomized phase II trial of bevacizumab with either irinotecan or dose-dense temozolomide in recurrent glioblastoma. **J Neurooncol** 2017 Jan;131(1):193-199.

- Desjardins A et al.** Bevacizumab and daily temozolomide for recurrent glioblastoma. **Cancer** 2012 Mar 1;118(5):1302-12.
- Reardon D A et al.** Phase 2 study of carboplatin, irinotecan, and bevacizumab for recurrent glioblastoma after progression on bevacizumab therapy. **Cancer** 2011 Dec 1;117(23):5351-8.
- Arakawa Y et al.** Retrospective analysis of bevacizumab in combination with ifosfamide, carboplatin, and etoposide in patients with second recurrence of glioblastoma. **Neurol Med Chir (Tokyo)** 2013;53(11):779-85.
- Field K M et al.** Randomized phase 2 study of carboplatin and bevacizumab in recurrent glioblastoma. **Neuro Oncol** 2015 Nov;17(11):1504-13
- Kaloshi G et al.** The added value of bevacizumab concomitantly administered with carboplatin versus carboplatinalone in patients with recurrent glioblastomas. **Tumori** 2015 Jan-Feb;101(1):41-5..
- Taillibert S et al.** Bevacizumab and irinotecan for recurrent oligodendroglial tumors. **Neurology** 2009 May 5;72(18):1601-6.
- Chamberlain M C et al.** Bevacizumab for recurrent alkylator-refractory anaplastic oligodendroglioma. **Cancer** 2009 Apr 15;115(8):1734-43.
- Weller M et al.** European Association for Neuro-Oncology (EANO) guideline on the diagnosis and treatment of adult astrocytic and oligodendroglial gliomas. **Lancet Oncol** 2017 Jun;18(6):e315-e329.
- Lou E et al.** Bevacizumab therapy for adults with recurrent/progressive meningioma: a retrospective series. **J Neurooncol** 2012 Aug;109(1):63-70.
- Nayak L et al.** Atypical and anaplastic meningiomas treated with bevacizumab. **J Neurooncol** 2012 Aug;109(1):187-93.
- Furuse M et al.** Intratumoral and peritumoral post-irradiation changes, but not viable tumor tissue, may respond to bevacizumab in previously irradiated meningiomas. **Radiat Oncol** 2015 Jul 30;10:156.