

RECOMMANDATION

Dénomination Commune Internationale :

AFLIBERCEPT

Nom commercial :

ZALTRAP®

OMEDIT IDF 2021

Version : 8

Création : 01/2014

Révision : 01/2021

**Classe pharmacothérapeutique : Agents antinéoplasiques, autres agents antinéoplasiques,
Code ATC : L01XX44**

MAJ 01/2021 EXTRAITS EPAR - Source : EMA [révision 9 du 23/11/2020](#)

- ❖ **Administration concomitante ou séquentielle avec des bisphosphonates intraveineux → PRUDENCE : risque d'ostéonécrose de la mâchoire si Zaltrap® + bisphosphonates IV.**
 - Examen bucco-dentaire et soins dentaires préventifs avant traitement par Zaltrap®.
 - Interventions dentaires invasives à éviter chez les patients traités par Zaltrap® et qui ont précédemment reçu ou qui reçoivent des bisphosphonates intraveineux.Voir [lettre d'information de l'ANSM de mars 2016](#).
- ❖ **Sets de perfusion et filtres à utiliser pour administrer les solutions diluées de Zaltrap® :**
 - **Sets de perfusion:** PVC avec DEHP ou PVC sans DEHP contenant du trioctyl-trimellitate ou PVC revêtu intérieurement de polyéthylène ou polypropylène ou polyuréthane.
 - **Filtres :** polyéthersulfone de 0,2 micron ; *NE PAS UTILISER les filtres en polyfluorure de vinylidène ou en nylon.*
 - Administrer **uniquement par perfusion IV pendant 1 heure.**
 - **Ne pas administrer par voie intravitréenne.**

MODALITÉS DE PRESCRIPTION

- Réserve hospitalière
- Prescription réservée aux spécialistes et services de cancérologie et d'oncologie médicale.
- Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement

POSOLOGIE

- Dose recommandée = **4 mg/kg**, administrée par **perfusion intraveineuse d'une heure, suivie du schéma posologique de FOLFIRI**. Ceci est considéré comme étant **un cycle de traitement**.
- Le **schéma posologique de FOLFIRI** à utiliser est **irinotécan 180 mg/m²** administré par perfusion IV pendant **90 minutes** et **acide folinique** (composé racémique dl) **400 mg/m²**, administrée par perfusion IV pendant **2 heures le jour 1** au même moment, à l'aide d'une tubulure avec branchement en Y, suivis par du **5-fluorouracile (5-FU) 400 mg/m²** administré en **bolus intraveineux, suivi par du 5-FU 2 400 mg/m²** administré par perfusion IV continue pendant **46 heures**.
- Le cycle de traitement est **répété toutes les 2 semaines**.
- Le traitement devra être poursuivi jusqu'à progression de la maladie ou jusqu'à apparition d'une toxicité inacceptable.

Modification de la posologie

Zaltrap® doit être interrompu en cas de :

- Hémorragie grave
- Perforation gastro-intestinale (GI)
- Formation d'une fistule
- Hypertension non contrôlée de manière adéquate par un traitement antihypertenseur ou survenue d'une crise hypertensive ou d'une encéphalopathie hypertensive

RECOMMANDATION

Dénomination Commune Internationale :

AFLIBERCEPT

Nom commercial :

ZALTRAP®

OMEDIT IDF 2021

Version : 8

Création : 01/2014

Révision : 01/2021

- Insuffisance cardiaque et diminution de la fraction d'éjection
- Événements thromboemboliques artériels (ETA)
- Événements thromboemboliques veineux de grade 4 (incluant l'embolie pulmonaire)
- Syndrome néphrotique ou micro-angiopathie thrombotique (MAT)
- Réactions d'hypersensibilité graves (incluant bronchospasme, dyspnée, œdème et anaphylaxie)
- Plaie dont la cicatrisation est compromise et nécessitant une intervention médicale
- Syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible (SEPR) (également connu sous le nom de syndrome de leuco encéphalopathie postérieure réversible (SLEPR))

► Zaltrap® doit être **suspendu temporairement** pendant au moins **4 semaines** avant toute intervention **chirurgicale prévue**

Report du traitement par Zaltrap®/FOLFIRI ou modification de la dose	
Neutropénie ou thrombocytopénie	L'administration de Zaltrap/FOLFIRI doit être retardée jusqu'à obtention d'une numération des neutrophiles $\geq 1,5 \times 10^9/l$ ou une numération plaquettaire $\geq 75 \times 10^9/l$.
Neutropénie fébrile ou septicémie neutropénique	La dose d'irinotécan doit être réduite de 15 à 20 % dans les cycles suivants. En cas de récurrence , les doses de 5-FU en bolus et perfusion doivent être également réduites de 20 % dans les cycles suivants. En cas de récurrence après les diminutions des doses d'irinotécan et de 5-FU, on peut envisager de réduire la dose de Zaltrap à 2 mg/kg. L'utilisation du facteur de croissance hématopoïétique (G-CSF) peut être envisagée.
Réactions d'hypersensibilité légères à modérées à Zaltrap (bouffées vasomotrices, rash, urticaire, prurit...)	La perfusion doit être suspendue temporairement jusqu'à la résolution de la réaction. Un traitement avec des corticostéroïdes et/ou des antihistaminiques peut être utilisé si cliniquement indiqué. Un traitement préalable par corticostéroïdes et/ou antihistaminiques peut être envisagé pour les cycles suivants.
Réactions d'hypersensibilité graves (bronchospasme, dyspnée, œdème, anaphylaxie...)	Zaltrap/FOLFIRI devrait être interrompu, et un traitement médical approprié devrait être administré.
Report du traitement par ZALTRAP et modification de la dose	
Hypertension	En cas d'hypertension récidivante médicalement significative ou sévère, malgré un traitement adapté, Zaltrap devra être suspendu jusqu'à ce que l'hypertension soit contrôlée, et la dose devra être réduite à 2 mg/kg pour les cycles suivants
Protéinurie	Le traitement par Zaltrap doit être suspendu en cas de protéinurie ≥ 2 g/24 heures et repris lorsque la protéinurie revient à < 2 g/24 heures En cas de récurrence, le traitement devra être suspendu jusqu'à ce que la protéinurie soit < 2 g/24 heures, et la dose est alors réduite à 2 mg/kg.
Modification de la posologie de FOLFIRI dans le cadre d'une utilisation en association avec Zaltrap	
Stomatite grave, syndrome d'érythrodysesthésie palmo-plantaire	La dose de 5-FU administrée en bolus doit être réduite et la dose de perfusion doit être réduite de 20 %.
Diarrhée grave	La dose d'irinotécan devra être réduite de 15 à 20 %. En cas de récurrence de la diarrhée grave dans les cycles suivants, les doses de 5-FU en bolus et par perfusion devront être également réduites de 20%.

RECOMMANDATION

Dénomination Commune Internationale :

AFLIBERCEPT

Nom commercial :

ZALTRAP®

OMEDIT IDF 2021

Version : 8

Création : 01/2014

Révision : 01/2021

	Si la diarrhée grave persiste avec les deux diminutions de doses, le traitement par FOLFIRI devra être interrompu. Un traitement par médicaments anti-diarrhéiques et la réhydratation peuvent être utilisés si nécessaire.
--	--

Pour les toxicités supplémentaires liées à l'irinotécan, au 5-FU ou à l'acide folinique, se reporter aux RCP des produits.

Populations particulières

Population		Posologie
Insuffisance hépatique	Légère à modérée	Pas de changement de posologie requis
	Grave	Absence de données
Insuffisance rénale	Légère à modérée	Pas de changement de posologie initiale requis
	Gave	Données très limitées : à traiter avec prudence
Patients âgés (> 65 ans)		Pas de changement de posologie requis

MISES EN GARDES SPÉCIALES ET PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Précaution d'emploi	Conduite à tenir	Remarque
Hémorragie	Surveillance des patients pour déceler les signes et symptômes de saignement gastro-intestinal (GI) et autre saignement grave. Ne pas administrer si présence d'une hémorragie grave. Surveillance NFS et numération plaquettaire avant le début de chaque cycle. Retarder, le cas échéant, l'administration jusqu'à ce que la numération plaquettaire soit $\geq 75 \times 10^9/L$.	Risque accru d'hémorragie, notamment des événements hémorragiques graves et parfois fatals, sous aflibercept. Thrombocytopénie décrite chez des patients traités par aflibercept/FOLFIRI
Perforation gastro-intestinale (GI)	Surveillance des patients de manière à déceler les signes et symptômes de perforation GI. Interrompre le traitement si perforation GI.	Cas décrits de perforation GI, y compris perforation fatale
Formation de fistule	Interrompre le traitement si fistule.	Cas décrits de fistule avec atteinte de sites GI et non GI
Hypertension artérielle (HTA)	Contrôle des HTA préexistantes de manière adéquate avant le début du traitement. Surveiller la tension artérielle (TA) toutes les 2 semaines, notamment avant chaque administration ou lorsque cliniquement indiqué au cours du traitement. Si HTA au cours du traitement , contrôler la TA avec un traitement antihypertenseur et surveillance régulière. Si HTA récidivante médicalement significative ou sévère malgré un traitement adapté, suspendre aflibercept jusqu'au contrôle de l'HTA puis réduire	Risque accru d'HTA de grade 3 à 4 observé chez les patients traités par aflibercept/FOLFIRI L'HTA peut exacerber une maladie cardiovasculaire sous-jacente. La prudence est de rigueur lors du traitement avec aflibercept chez des patients ayant des antécédents

RECOMMANDATION

Dénomination Commune Internationale :

AFLIBERCEPT

Nom commercial :

ZALTRAP®

OMEDIT IDF 2021

Version : 8

Création : 01/2014

Révision : 01/2021

	la posologie à 2 mg/kg pour les cycles suivants. Si HTA non contrôlée par traitement antihypertenseur approprié ou par dose réduite d'aflibercept ou si apparition d'une crise hypertensive ou d'une encéphalopathie hypertensive: arrêter définitivement le traitement. Si insuffisance cardiaque congestive de classe III ou IV de la NYHA : ne pas traiter par aflibercept.	cliniques de maladie cardiovasculaire significative, (pathologie coronarienne ou insuffisance cardiaque congestive).
Anévrismes et dissections artérielles	Prendre en considération ce risque avant l'instauration du traitement notamment chez les patients présentant des facteurs de risque tels que l'hypertension ou des antécédents d'anévrisme.	L'utilisation d'inhibiteurs des voies du VEGF chez les patients souffrant ou non d'hypertension peut favoriser la formation d'anévrismes et/ou de dissections artérielles
Insuffisance cardiaque et diminution de la fraction d'éjection	Evaluation de la fonction ventriculaire gauche avant le traitement et de manière périodique pendant le traitement. Surveillance++ Interruption du traitement chez les patients présentant une insuffisance cardiaque et une diminution de la fraction d'éjection.	Risque d'insuffisance cardiaque (EI peu fréquent) et de ↓ de la fraction d'éjection (EI rare).
Evènements thromboemboliques artériels (ETA)	Interrompre le traitement chez les patients présentant un ETA.	Cas décrits d'ETA (accident ischémique transitoire, AVC, thrombus intracardiaque, embolie artérielle, colite ischémique, angor, IDM, ...)
Evènements thromboemboliques veineux (ETV)	Interrompre le traitement si ETV mettant en jeu le pronostic vital (Gr 4, embolie pulmonaire...) Si ETV de Gr 3 : traiter avec un anticoagulant, selon situation clinique et poursuivre le traitement. Si récurrence malgré traitement anticoagulant, interrompre le traitement. Si ETV ≤ 3 : surveillance étroite.	Cas décrits : d'ETV (thrombose veineuse profonde, embolie pulmonaire (peu fréquemment d'issue fatale)...))
Protéinurie	Recherche d'une protéinurie avant chaque administration Si protéinurie ≥2+ (bandelette urinaire) ou rapport protéines urinaires/créatinine urinaire >1 ou rapport protéine/créatinine >100mg/mmol → faire un recueil des urines sur 24 heures. Si protéinurie ≥2 gr/24 h : → interrompre le traitement jusqu'à ce que la protéinurie soit < 2 gr/24 h. Si récurrence , interrompre le traitement jusqu'à ce que la protéinurie soit < 2 gr/24 h, puis réduire la posologie à 2 mg/kg. Si syndrome néphrotique ou microangiopathie thrombotique : arrêter le traitement.	Cas décrits : de protéinurie grave, de syndrome néphrotique, de microangiopathie thrombotique.
Neutropénie et complications liées	Surveiller la NFS à l'instauration du traitement et avant le début de chaque cycle d'aflibercept.	Incidence plus élevée de complications liées à une

RECOMMANDATION

Dénomination Commune Internationale :

AFLIBERCEPT

Nom commercial :

ZALTRAP®

OMEDIT IDF 2021

Version : 8

Création : 01/2014

Révision : 01/2021

à une neutropénie	Retarder, le cas échéant, le traitement jusqu'à ce que les neutrophiles soient $\geq 1,5 \times 10^9/L$. Envisager l'usage de G-CSF si neutropénie de grade ≥ 3 et en prophylaxie secondaire chez les patients à risque accru de complications neutropéniques.	neutropénie (neutropénie fébrile et infection neutropénique) observée chez des patients traités par aflibercept/FOLFIRI
Diarrhée et déshydratation	Si diarrhée grave, modifier la posologie de FOLFIRI et instaurer un traitement anti-diarrhéique ainsi qu'une réhydratation.	Incidence plus élevée de diarrhée grave observée chez les patients traités par aflibercept/FOLFIRI
Réactions d'hypersensibilité	Si réaction d'hypersensibilité grave (bronchospasme, dyspnée, angioedème, anaphylaxie...), interrompre l'aflibercept et instaurer des mesures médicales appropriées (symptomatiques). Si réaction d'hypersensibilité légère à modérée (bouffées vasomotrices, rash, urticaire, prurit...), interrompre aflibercept temporairement jusqu'à la résolution. Un traitement par des corticostéroïdes et/ou des antihistaminiques peut être instauré si indiqué au plan clinique. Un traitement préalable par corticostéroïdes et/ou antihistaminiques peut être envisagé pour les cycles suivants.	
Mauvaise cicatrisation des plaies	Si intervention chirurgicale majeure: interrompre aflibercept pendant au moins 4 semaines avant une intervention chirurgicale programmée. Ne pas instaurer aflibercept avant au moins 4 semaines après l'intervention et pas avant la cicatrisation complète de la plaie. Si intervention chirurgicale mineure (pose d'une voie d'abord veineux centrale, biopsie ou extraction dentaire...), débiter ou reprendre le traitement quand la plaie chirurgicale est complètement cicatrisée. En cas de mauvaise cicatrisation des plaies nécessitant une intervention médicale, interrompre aflibercept.	Aflibercept a altéré la cicatrisation des plaies dans des modèles animaux. La possibilité d'une altération de la cicatrisation des plaies (déhiscence de la plaie, fuite anastomotique) a été observée.
Syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible (SEPR)	Arrêter le traitement si développement d'un SEPR	Cas de SEPR rapportés chez des patients traités en monothérapie et en association avec d'autres chimiothérapies
Patients âgés	Surveillance étroite recommandée de manière à déceler et traiter rapidement les signes et symptômes de diarrhée et de déshydratation et pour réduire au minimum le risque potentiel.	Risque accru de diarrhée, d'étourdissements, d'asthénie, de perte de poids et de déshydratation observé chez les patients ≥ 65 ans.
Statut de performance et comorbidités	Si ECOG ≥ 2 et/ou comorbidités significatives, surveillance de manière à déceler une détérioration clinique précoce car risque accru chez ce type de patients.	

INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES

❖ Source EPAR/RCP et ANSM/lettre aux professionnels de santé (03/2016)

RECOMMANDATION

Dénomination Commune Internationale :

AFLIBERCEPT

Nom commercial :

ZALTRAP®

OMEDIT IDF 2021

Version : 8

Création : 01/2014

Révision : 01/2021

+ **FOLFIRI** : Pas d'interaction médicamenteuse pharmacocinétique entre aflibercept et FOLFIRI (← données de pharmacocinétique de population et les comparaisons entre les études)
 + **BISPHOSPHONATES de façon concomitante ou séquentielle** : **facteur de risque supplémentaire à la survenue d'une ostéonécrose de la mâchoire**. Eviter si possible les interventions dentaires invasives. Un examen bucco-dentaire ainsi que des soins dentaires préventifs appropriés doivent être recommandés avant d'instaurer un traitement par Zaltrap®.

GROSSESSE/ALLAITEMENT

Aucune donnée disponible sur le CRAT le **06/01/21**.

	Conduite à tenir	Niveau de preuve
Grossesse	Ne pas utiliser sauf si le bénéfice potentiel justifie le risque potentiel. En cas de grossesse pendant le traitement, informer la patiente du danger potentiel pour le fœtus.	Chez l'animal : toxicité sur la reproduction. Chez l'homme : Pas de données. L'angiogenèse étant cruciale pour le développement fœtal, son inhibition peut entraîner des effets indésirables.
Allaitement	Soit interrompre l'allaitement Soit interrompre/ou s'abstenir de traiter par aflibercept (prise en compte du bénéfice de l'allaitement au regard du bénéfice du traitement)	Pas de données sur l'excrétion dans le lait maternel
Fertilité	Fertilité masculine et féminine susceptible d'être compromise	Chez l'animal (singe Cynomolgus) : ♀ Inhibition de la fonction ovarienne et du développement folliculaire ainsi qu'une perte des cycles menstruels normaux. ♂ : ↓ motilité des spermatozoïdes et ↑ incidence des anomalies morphologiques des spermatozoïdes Ces effets étaient entièrement réversibles dans les 8 à 18 semaines suivant la dernière injection. Chez l'homme : pas de données.

Les femmes en âge de procréer et les hommes fertiles devront utiliser une **contraception efficace pendant le traitement et pendant au moins 6 mois après la dernière dose** du traitement.