

LE BÉVACIZUMAB (AVASTIN^{MD})

Le bévacizumab (Avastin^{MD}) est un anticorps monoclonal humanisé recombinant faisant partie de la classe des agents antinéoplasiques. Il est fabriqué par la compagnie Hoffman-La Roche Limitée, a été approuvé par Santé Canada en septembre 2005 et est disponible sur le marché canadien depuis novembre 2005.

Indications :

Le bévacizumab est indiqué en première ligne de traitement du carcinome colorectal métastatique en association avec une chimiothérapie de première intention à base de fluoropyrimidine⁽¹⁾. Il est habituellement combiné à une chimiothérapie composée de 5-fluorouracile (5-fu), d'irinotécan (Camptosar^{MD}) et d'acide folinique (Leucovorin^{MD}). Il est présentement à l'étude en 2^e ligne de traitement du carcinome colorectal (CCR) métastatique en combinaison avec un protocole composé de 5-fluorouracile, d'oxaliplatine (Eloxatin^{MD}) et d'acide folinique⁽²⁾. Son utilisation est aussi en développement dans les cancers suivants : rein, sein, poumon et pancréas, ainsi que dans d'autres pathologies telle la rétinopathie diabétique⁽³⁻⁶⁾.

Pharmacologie / Pharmacocinétique :

Lorsqu'une tumeur solide se développe, elle a besoin de vaisseaux sanguins pour apporter l'oxygène et les nutriments à ses cellules. Le phénomène par lequel de nouveaux vaisseaux sanguins se développent dans une tumeur se nomme angiogénèse tumorale. Cette dernière contribue à la croissance tumorale et à la dissémination de métastases. Par conséquent, l'angiogénèse est une cible intéressante pour le contrôle du cancer. L'angiogénèse tumorale est régulée par le facteur de croissance de l'endothélium vasculaire (VEGF) et le récepteur du VEGF est exprimé par plusieurs tumeurs

solides, dont le CCR^(1,7). Il serait même exprimé de façon plus importante lors d'hypoxie par exemple, lorsque qu'une tumeur est en croissance. Le bévacizumab, quant à lui, se lie spécifiquement au VEGF humain. Il empêche sa liaison à ses récepteurs endothéliaux et interfère avec l'angiogénèse tumorale. Il inhibe la croissance tumorale et pourrait contribuer à accroître l'efficacité des autres agents antinéoplasiques en augmentant la perméabilité des vaisseaux sanguins de la tumeur par une diminution de la pression interstitielle⁽¹⁾.

Le bévacizumab s'administre par la voie intraveineuse (IV). Au niveau de sa distribution, chez la femme le volume du compartiment central moyen est de 2,66L et chez l'homme il est de 3,25L. La clairance de ce médicament est de 0,207L/jour chez la femme et de 0,262L/jour chez l'homme. Quelques facteurs peuvent faire augmenter cette clairance, soit un faible taux d'albumine et un taux élevé de phosphatase alcaline. Son métabolisme est semblable à celui d'une molécule d'IgG, dont la demi-vie est d'environ trois semaines. Sa demi-vie initiale est de 1,4 jour et sa demi-vie terminale est de 20 jours⁽¹⁾.

Essais cliniques :

Dans les études cliniques portant sur le bévacizumab, il a été démontré que son ajout aux différents protocoles de chimiothérapie utilisés dans le CCR métastatique améliorait la survie médiane des patients, la survie sans progression et les taux de réponse^(2, 8-12). Le tableau I présente les principaux résultats des études cliniques actuellement disponibles concernant le bévacizumab.

Réactions indésirables / Interactions :

Le bévacizumab est généralement bien toléré et ne semble pas exacerber les effets indésirables de la chimiothérapie avec laquelle il est combiné.

Les effets secondaires les plus fréquemment rapportés avec le bévacizumab sont les suivants : hypertension, épistaxis, diarrhée, constipation, nausées, vomissements, douleurs abdominales et protéinurie. D'autres effets indésirables sont moins fréquents, mais peuvent être sévères telle une perforation gastro-intestinale, une thromboembolie artérielle et veineuse, et une diminution de la rapidité de cicatrisation des plaies. La protéinurie et l'hypertension sont dose-dépendantes ^(1, 4, 13). La fréquence des différents effets indésirables n'est pas mentionnée dans la littérature.

Aucune étude formelle n'a été menée par rapport aux interactions avec le bévacizumab. Par contre, le bévacizumab ne semble pas affecter la pharmacocinétique des antinéoplasiques avec lesquels il a été étudié. La seule interaction démontrée est avec l'irinotécan. Les concentrations du métabolite toxique de l'irinotécan (SN38) seraient augmentées lorsque les deux médicaments sont donnés en concomitance. Il est recommandé de modifier la dose d'irinotécan à la baisse si une diarrhée grave, une leucopénie ou une neutropénie se présentent ^(1,4).

Précautions / Contre-indications :

Le bévacizumab est contre-indiqué chez les patients présentant une hypersensibilité connue au produit ou à ses composantes, ou à tout autre anticorps recombinant humain ou humanisé. Il est aussi contre-indiqué chez les patients présentant des métastases non traitées au niveau du système nerveux central ⁽¹⁾.

Le bévacizumab peut entraîner une perforation gastro-intestinale ou une déhiscence de plaie, qui peut s'avérer fatale. Lorsqu'un patient recevant le bévacizumab se plaint de douleurs abdominales, une investigation devrait être effectuée afin d'éliminer un diagnostic de perforation gastro-intestinale. Le bévacizumab devrait être arrêté de façon permanente chez les patients présentant une perforation gastro-intestinale, une déhiscence de plaie nécessitant une intervention médicale, un saignement important, un syndrome néphrotique, une crise hypertensive ou un accident thromboembolique artériel sévère (accidents vasculaires cérébraux, accidents ischémiques transitoires ou infarctus du myocarde). Il devrait être cessé de façon temporaire si le patient présente une protéinurie modérée à sévère ou une hypertension sévère non contrôlée. Enfin, lors d'une chirurgie majeure, il est important d'attendre un minimum de 28 jours ou la guérison complète de la plaie avant d'instaurer un traitement au bévacizumab ^(1,4).

Tableau II présente les précautions associés au bévacizumab ⁽¹⁾.

Conditions	Commentaires
Perforation gastro-intestinale ou déhiscence de plaie	Cesser de façon permanente
Chirurgie majeure	Attendre un minimum de 28 jours ou la guérison complète de la plaie avant d'instaurer le traitement
Hypertension	Surveiller la tension artérielle, traiter selon les symptômes
Thromboembolie	Cesser si accident thromboembolique artériel Antécédents d'accidents thromboemboliques artériels et > 65 ans → associés à risque accru Thromboembolie veineuse → Traiter
Insuffisance cardiaque congestive (ICC)	Exposition antérieure aux anthracyclines et/ou radiothérapie antérieure de la paroi thoracique → facteurs de risque potentiels d'ICC
Protéinurie	Cesser si grade 4 – syndrome néphrotique (>3g/24h)
Hémorragie	Cesser si grades 3-4 (saignements nécessitant des transfusions ou saignements importants nécessitant des mesures non-électives majeures)
Diathèse hémorragique congénitale, coagulopathie acquise ou si dose complète d'anticoagulants donnée pour le traitement d'une thromboembolie avant le bévacizumab	Prudence
Insuffisance hépatique	Non étudié
Insuffisance rénale	Non étudié
Grossesse	Utiliser une méthode de contraception efficace pendant le traitement et la conserver pendant au moins 6 mois après la dernière dose
Allaitement	Cesser l'allaitement maternel pendant le traitement et jusqu'à 6 mois après la dernière dose
Enfants	Innocuité et efficacité non étudiées

Posologie :

La dose de bévacizumab généralement utilisée en première ligne de traitement est de 5mg/kg. La dose est habituellement de 10mg/kg en deuxième ligne de traitement. Aussi, une dose de 7.5mg/kg est présentement à l'étude en première ligne de traitement⁽¹⁴⁾. Il doit être administré aux 14 jours en perfusion IV et peut être donné jusqu'à ce qu'une progression de la maladie soit notée. La première fois qu'il est administré, la perfusion IV devrait être d'une durée de 90 minutes. Si cette dernière est bien tolérée, la deuxième pourra être de 60 minutes. Ensuite, si celle de 60 minutes est bien tolérée, toutes les autres perfusions pourront être administrées en 30 minutes.

La dose initiale devrait être administrée après la chimiothérapie, tandis que les doses suivantes pourront être données avant ou après la chimiothérapie. Si un effet indésirable se présente, il n'est pas recommandé de diminuer les doses. Il est préférable d'arrêter le bévacizumab temporairement ou définitivement. Il n'existe pas de dose maximale comme tel, mais l'administration de doses intraveineuses multiples de 20mg/kg a été associée à des migraines graves chez plusieurs patients⁽¹⁾.

Présentation :**Coûts :**

Tableau II présente les coûts du bévacizumab

	Coût par mg	Fiole de 100mg	Fiole de 400mg	Coût pour 1 cycle de traitement (patient = 70kg, 1.84m et 1.92m ²)
Bévacizumab	5\$	500,00\$	2 000,00\$	2 000,00\$
FOLFIRI	-	-	-	~ 2 230,00\$
FOLFOX	-	-	-	~ 2 220,00\$

Note : Folfiri = 5-FU, irinotecan, leucovorin, Folfox = 5-FU, oxaliplatine, leucovorin

Place dans la thérapie :

Pendant plusieurs années, le standard pour le traitement du CCR métastatique était une combinaison de 5-fluorouracile et d'acide folinique (5FU-LV). L'ajout récent de molécules

Le bévacizumab est offert en fioles à usage unique et sans agent de conservation. Elles contiennent soit 100 mg à une concentration de 25mg/mL qui doit être diluées dans 4 mL de NaCl 0,9%, soit 400 mg à une concentration de 25mg/mL qui doit être diluées dans 16 mL de NaCl 0,9%. La quantité désirée doit ensuite être diluée dans un total de 100mL de NaCl 0,9%. Il est important de ne pas administrer ou mélanger le bévacizumab avec des solutions de dextrose, car le médicament est alors inactivé. Compte tenu qu'il n'y a pas d'agent de conservation, il est nécessaire de jeter toute quantité non utilisée restant dans la fiole.

Conservation : Ne pas congeler et ne pas agiter. Conserver les fioles au réfrigérateur entre 2 et 8°C. Protéger le médicament de la lumière. Lorsque la solution est diluée, elle reste stable jusqu'à 8 heures à une température de 2 à 8°C. La stabilité chimique et physique du bévacizumab dans un sac de PVC et dans le NaCl 0,9% est de 48 heures à une température entre 2 et 30°C si la dilution a été faite dans des conditions aseptiques validées et contrôlées. Sinon, le produit devrait être utilisé immédiatement. Un délai de 24 heures à une température de 2 à 8°C peut toutefois être acceptable, mais n'est pas recommandé⁽¹⁾.

comme l'irinotecan et l'oxaliplatine à cette combinaison a permis d'augmenter la survie médiane de ces patients. Cet ajout a aussi amené un maintien de la qualité de vie pour une plus longue période de temps.

Les standards de traitement du CCR métastatique sont donc devenus les protocoles FOLFIRI (5-fu, irinotécan, leucovorin) et FOLFOX (5-fu, oxaliplatine, leucovorin)⁽¹⁵⁻¹⁸⁾. Depuis 2003, des chercheurs étudient la possibilité d'ajouter le bévacizumab à ces protocoles. Ces études ont démontré que la survie médiane était prolongée d'environ 5 mois⁽⁸⁻¹²⁾. Un avantage important du bévacizumab est qu'il ne semble pas augmenter les toxicités de la chimiothérapie. Il est bien toléré par les patients et peut être utilisé tant que la maladie ne progresse pas. En 2005, le bévacizumab a été approuvé au Canada en première ligne de traitement du cancer colorectal métastatique en combinaison avec un protocole contenant du 5-fu. Sa place reste encore à être démontrée en deuxième ligne de traitement, mais les résultats des études cliniques sont prometteurs.

Conclusion :

Le bévacizumab est une molécule faisant partie d'une nouvelle avenue dans le traitement du cancer, c'est-à-dire la thérapie ciblée. C'est un anticorps monoclonal humanisé recombinant qui inhibe spécifiquement l'angiogénèse tumorale, permettant ainsi de diminuer la croissance tumorale et d'empêcher la dissémination de métastases. Au Canada, il est indiqué en première ligne de traitement du CCR métastatique en association avec une chimiothérapie contenant du 5-fu. Les études cliniques justifient bien sa place dans l'arsenal thérapeutique pour ce type de cancer. En effet, elles ont démontré que la survie médiane, de même que la survie sans progression de la maladie, étaient prolongées. Le bévacizumab est d'autant plus intéressant qu'il n'augmente pas les toxicités de la chimiothérapie. Certaines précautions sont par contre à prendre, car il peut causer de l'hypertension, des thromboembolies veineuses et artérielles, ainsi que des perforations gastro-intestinales. Finalement, le bévacizumab est présentement à l'étude en deuxième ligne de traitement du cancer colorectal métastatique, mais aussi dans d'autres types de cancer. Les résultats de ces études sont

prometteurs et vont certainement influencer les futures approches thérapeutiques.

Rédigé par : Anne-Catherine Martineau-Beaulieu, résidente en pharmacie à l'Hôtel-Dieu de Québec du CHUQ

Révisé par : Mélanie Simard, pharmacienne à L'Hôtel-Dieu de Québec du CHUQ et Dr Félix Couture, hémato-oncologue au CHUQ

Références :

- 1) Hoffman-LaRoche Limitée. Monographie du bévacizumab (Avastin^{MD}). Mississauga, Ontario; 2005.
- 2) Giantonio BJ, Catalano PJ, Meropol NJ et coll. High-dose bevacizumab improves survival when combined with FOLFOX4 in previously treated advanced colorectal cancer : Results from the Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) study E3200. *J Clin Oncol* 2005; 23(16S).
- 3) De Gramont A, Van Cutsem E. Investigating the Potential of Bevacizumab in Other Indications: Metastatic Renal Cell, Non-Small Cell Lung, Pancreatic and Breast Cancer. *Oncology* 2005; 69(3S): 46-56.
- 4) Motl S. Bevacizumab in combination chemotherapy for colorectal and other cancers. *Am J Health-Syst Pharm* 2005; 62: 1021-32.
- 5) Miller KD, Chap LI, Holmes FA et coll. Randomized Phase III Trial of Capecitabine Compared with Bevacizumab Plus Capecitabine in Patients With Previously Treated Metastatic Breast Cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23(4): 792-9.
- 6) Spaide RF, Fisher YL. Intravitreal bevacizumab (Avastin) treatment of proliferative diabetic retinopathy complicated by vitreous hemorrhage. *Retina* 2006; 26(3): 275-8.
- 7) Ferrara N. VEGF as a Therapeutic Target in Cancer. *Oncology* 2005; 69(3S): 11-6.

8) Kabbinavar FF, Hurwitz HI, Fehrenbacher L et coll. Phase II, Randomized Trial Comparing Bevacizumab Plus Fluorouracil (FU)/Leucovorin (LV) With FU/LV Alone in Patients With Metastatic Colorectal Cancer. *J Clin Oncol* 2003; 21(1): 60-5.

9) Hurwitz HI, Fehrenbacher L, Novotny W et coll. Bevacizumab plus Irinotecan, Fluorouracil, and Leucovorin for Metastatic Colorectal Cancer. *N Engl J Med* 2004; 350(23): 2335-42.

10) Hurwitz HI, Fehrenbacher L, Hainsworth JD et coll. Bevacizumab in Combination With Fluorouracil and Leucovorin: An Active Regimen for First-Line Metastatic Colorectal Cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23(15): 3502-8.

11) Kabbinavar FF, Schulz J, McCleod M et coll. Addition of Bevacizumab to Bolus Fluorouracil and Leucovorin in First-Line Metastatic Colorectal Cancer: Results of a Randomized Phase II Trial. *J Clin Oncol* 2005; 23(16): 3697-705.

12) Kabbinavar FF, Hambleton J, Mass RD et coll. Combined Analysis of Efficacy: The Addition of Bevacizumab to Fluorouracil/Leucovorin Improves Survival for Patients With Metastatic Colorectal Cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23(16): 3706-12.

13) Gordon MS, Cunningham D. Managing Patients Treated with Bevacizumab Combination Therapy. *Oncology* 2005; 69(3S): 25-33.

14) Hochster H, Welles L, Hart L, et coll. Safety and efficacy of bevacizumab (Bev) when added to oxaliplatin/fluoropyrimidine (O/F) regimens as first-line treatment of metastatic colorectal cancer (mCRC): TREE 1 & 2 Studies ASCO 2005 Annual Meeting: abstract 3515. www.asco.org consulté en ligne le 2 mars 2006.

15) Goldberg RM. Advances in the Treatment of Metastatic Colorectal Cancer. *Oncologist* 2005; 10(3S): 40-8.

16) Venook A. Critical Evaluation of Current Treatments in Metastatic Colorectal Cancer. *Oncologist* 2005; 10: 250-61.

17) Kelly H, Goldberg RM. Systemic Therapy for Metastatic Colorectal Cancer: Current Options, Current Evidence. *J Clin Oncol* 2005; 23(20): 4553-60.

18) Hurwitz HI, Kabbinavar FF. Bevacizumab Combined with Standard Fluoropyrimidine-Based Chemotherapy Regimens to Treat Colorectal Cancer. *Oncology* 2005; 69(3S): 17-

Tableau I – Principaux résultats d'études cliniques sur le bévécizumab (Avastin^{MD})

Études	Population	Objectif	Traitement	Résultats
Kabbavar et coll. 2003 ⁽⁸⁾ (Phase II)	N = 104 CCR métastatique non traité (1 ^{ère} ligne de traitement) ECOG 0 – 1 Si traitement adjuvant > 12 mois avant la randomisation → inclus	Objectifs primaires : - Temps avant progression - Taux de réponse Objectifs secondaires : - Survie globale - Durée de la réponse	Traitements administrés pour 48 semaines ou jusqu'à la progression de la maladie Protocole de Roswell Park 1) 5-FU (500mg/m ²) + LV (500mg/m ²) (n = 36) 2) 5-FU/LV + bévécizumab (5mg/kg) (n = 35) 3) 5-FU/LV + bévécizumab (10mg/kg) (n = 33) 5-FU/LV : donné une fois par semaine pendant 6 semaines de chaque cycle de 8 semaines Bévécizumab donné aux 2 semaines.	Survie médiane : 1) 13,8 mois (9,1 – 23,0 mois) 2) 21,5 mois (17,3 - indéterminé) 3) 16,1 mois (11,0 – 20,7 mois) Taux de réponse : 1) 17% (IC 95% : 7 – 34%) 2) 40% (IC 95% : 24 – 58%) (p = 0,029) 3) 24% (IC 95% : 12 – 43%) (p = 0, 434) Temps médian avant progression : 1) 5,2 mois (3,5 – 5,6 mois) 2) 9,0 mois (5,8 – 10,9 mois) (p = 0,005) 3) 7,2 mois (3,8 – 9,2 mois) (p = 0,217)
Hurwitz et coll. 2004 ⁽⁹⁾ (Phase III)	N = 923 CCR métastatique non traité (1 ^{ère} ligne de traitement) > 18 ans ECOG 0 – 1 Espérance de vie > 3 mois Inclus si chimiothérapie à base de 5-FU reçue > 12 mois avant la randomisation	Objectif primaire : - Survie globale Objectifs secondaires : - Survie sans progression - Taux de réponse - Durée de la réponse - Innocuité - Qualité de vie	Traitements administrés pour un maximum de 96 semaines 1) Irinotécan (125mg/m ²) + 5-FU (500mg/m ²) + LV (20mg/m ²) + placebo (n = 411) 2) Irinotécan (125mg/m ²) + 5-FU (500mg/m ²) + LV (20mg/m ²) + bévécizumab (5mg/kg) (n = 402) 3) 5-FU (500mg/m ²) + LV (500mg/m ²) + bévécizumab (5mg/kg) (n = 110) *1 et 2 : administrés une fois par semaine x 4 semaines (cycle de 6 semaines) *Placebo et bévécizumab : donnés aux 2 semaines. *3 : cessé lorsque l'innocuité de 2 a été démontrée.	Survie médiane : 1) 15,6 mois 2) 20,3 mois (HR 0,66, p < 0,001) Survie sans progression : 1) 6,2 mois 2) 10,6 mois (HR 0,54, p < 0,001) Taux de réponse : 1) 34,8% 2) 44,8% (p = 0,004) Durée de la réponse : 1) 7,1 mois 2) 10,4 mois (HR 0,62, p = 0,001)

Notes : 5-fluorouracile (5-FU), acide folinique (LV).

Études	Population	Objectif	Traitement	Résultats
Hurwitz et coll. 2005 ⁽¹⁰⁾	N = 313 CCR métastatique non traité (1 ^{ère} ligne de traitement) Analyse intérimaire de l'étude 9	Objectif primaire : - Survie globale Objectifs secondaires : - Survie sans progression - Taux de réponse - Durée de la réponse - Innocuité - Qualité de vie	1) Irinotécan (125mg/m ²) + 5-FU (500mg/m ²) + LV (20mg/m ²) + placebo (n = 100) 2) Irinotécan (125mg/m ²) + 5-FU (500mg/m ²) + LV (20mg/m ²) + bévacizumab (5mg/kg) (n = 103) 3) 5-FU (500mg/m ²) + LV (500mg/m ²) + bévacizumab (5mg/kg) (n = 110) *1-2 : administrés une fois par semaine pour 4 semaines (cycle de 6 semaines) *Placebo et bévacizumab : donnés aux 2 semaines	Les résultats sont ceux qui ont été évalués avant que l'innocuité du deuxième schéma n'ait été démontrée. Survie médiane : 1) 15,1 mois 3) 18,3 mois Survie sans progression : 1) 6,8 mois 3) 8,8 mois Taux de réponse : 1) 37,0% 3) 40,0% Durée de la réponse : 1) 8,5 mois 3) 10,5 mois
Kabbinavar et coll. 2005 ⁽¹¹⁾ (Phase II)	N = 209 CCR métastatique non traité (1 ^{ère} ligne de traitement) Patients non candidats à l'irinotécan : > 65 ans Statut de performance ECOG 1 ou 2 Albumine sérique < 3,5g/dL Radiothérapie abdominale ou pelvienne antérieure.	Objectif primaire : - Durée de la survie globale Objectifs secondaires : - Survie sans progression de la maladie - Taux de réponse - Durée de la réponse - Qualité de vie - Innocuité	Traitements administrés pour un maximum de 96 semaines Protocole de Roswell Park 1) 5-FU (500mg/m ²) + LV (500mg/m ²) + placebo (n = 105) 2) 5-FU (500mg/m ²) + LV (500mg/m ²) + bévacizumab (5mg/kg) (n = 104) Administrés une fois par semaine pour 6 semaines (cycle de 8 semaines) Placebo et bévacizumab : donnés aux 2 semaines.	Survie médiane : 1) 12,9 mois 2) 16,6 mois (HR 0,79, p = 0,16) Survie sans progression : 1) 5,5 mois 2) 9,2 mois (HR 0,5, p = 0,002) Taux de réponse : 1) 15,2% 2) 26,0% (p = 0,055) Durée de la réponse : 1) 6,8 mois 2) 9,2 mois (HR 0,42, p = 0,088)
Kabbinavar et coll. 2005 ⁽¹²⁾	N = 490 CCR métastatique non traité (1 ^{ère} ligne de traitement) Analyse combinant les études 8, 9 et 11	Objectifs : - Taux de réponse - Temps avant progression de la maladie - Survie globale	1) Irinotécan (125mg/m ²) + 5-FU (500mg/m ²) + LV (20mg/m ²) + placebo (n = 241) ou 5-FU (500mg/m ²) + LV (500mg/m ²) + placebo (n = 241) 2) 5-FU (500mg/m ²) + LV (20mg/m ²) + bévacizumab (5mg/kg) (n = 249)	Survie médiane : 1) 14,6 mois 2) 17,9 mois (HR 0,74, p = 0,008) Survie sans progression : 1) 5,6 mois 2) 8,8 mois (HR 0,63, p < 0,001) Taux de réponse : 1) 24,5% 2) 34,1% (p = 0,019)

<p>Giantonio et coll. 2005⁽²⁾ (Phase III)</p>	<p>N = 822 CCR métastatique réfractaire ou récidivant (2^e ligne de traitement) Traitement antérieur à base de fluoropyrimidine et/ou irinotécan ECOG < ou = 2 Pas de traitement antérieur au bévacizumab</p>	<p>Objectif primaire : - Survie globale</p> <p>Objectifs secondaires : - Taux de réponse - Survie sans progression de la maladie - Innocuité</p>	<p>1) Bévacizumab 10mg/kg (n = 243)</p> <p>2) FOLFOX 4 (oxaliplatine 85mg/m² + LV 200mg/m² + 5-FU 400mg/m² bolus puis 600mg/m² perfusion) + bévacizumab 10mg/kg (n = 290)</p> <p>3) FOLFOX 4 seul (n = 289)</p>	<p>Survie médiane : 1) 10,2 mois 2) 12,5 mois 3) 10,7 mois (2 vs 3 : p = 0,0024)</p> <p>Survie sans progression : 1) 3,5 mois 2) 7,4 mois 3) 5,5 mois (2 vs 3 : p = 0,0003)</p>
---	---	--	---	---