

Référentiel Observatoire dédié au Cancer B PL

Bevacizumab Avastin®

Création le 19 janvier 2006

Déclinaison du référentiel **digestif INCa** en mars 2007, avril 2009, juillet 2010, mars 2012 réglementaire
Déclinaison du référentiel **thoracique INCa** en juillet 2007, nouvelle AMM en juillet 2009, avril 2009, juillet 2010
Déclinaison du référentiel **sein INCa** en octobre 2008, mars 2009, février 2010, juin 2011, mars 2012 réglementaire
Déclinaison du référentiel **gynécologie INCa** en mars 2009, juin 2010
Déclinaison du référentiel **urologique INCa** en juillet 2009
Déclinaison du référentiel **ORL INCa** en juillet 2009
Déclinaison du référentiel **hématologique INCa** en décembre 2008, mars 2012 réglementaire
Déclinaison du référentiel **Tumeurs cérébrales malignes de l'adulte INCa** en septembre 2011, mars 2012 réglementaire
Changement d'AMM EMEA en février 2011

Actualisations AMM 10 2012 03 2015 Ref biblio glioblastomes (juin 2013) cancer du sein L2 (oct 2014)

Prix JO, coûts, ref biblio JF et cancer du col de l'utérus (janvier 2014)

Avant traitement, vous pouvez consulter les essais en cours sur COTREC <http://www.cotrec.org/> ou consulter les forums par organe via francoise.grude@ico.unicancer.fr

Présentations : Avastin® 25mg/ml, solution à diluer pour perfusion en flacons de 4 ml et 16 ml

Prix unitaires HT fixés par le CEPS (JO-08/08/2013, JO 12/06/2014) : ~~278.128 267,002~~ € et ~~1023.464 982,525~~ €

Coût moyen d'un traitement :

- posologie 5 mg/kg J1J15 (**colon**) ou 7,5mg/kg J1J21 (**colon, CBNPC**) : H (77kg) : ~~2140~~ 2054,6 €/ mois, F (62kg) : ~~1722~~ 1 654,3 €/ mois

- posologie 10 mg/kg J1J15 (**colon, sein, rein**) ou 15mg/kg J1J21 (**colon, sein, CBNPC, ovaire**) : H (77kg) : ~~4-280~~ 4 109,2€/ mois, F (62kg) : ~~3-445~~ 3 308,6 €/ mois

AMM

- Avastin® (bevacizumab) est indiqué chez les patients atteints de **cancer colorectal métastatique**, en association à une chimiothérapie à base de fluoropyrimidine (RCP février 2008)
Posologie bevacizumab : 5 mg/kg ou 10 mg/kg administré une fois toutes les 2 semaines, soit à la posologie de 7,5 mg/kg ou 15 mg/kg administré une fois toutes les 3 semaines.
- Avastin® en association au paclitaxel **suite à la décision EMEA du 28 2 2011**, est indiqué en traitement de première ligne, chez des patients atteints de **cancer du sein métastatique*** (Etude E2100, Miller 07 RCP avril 2007)
Posologie : bevacizumab : 10 mg/kg/14 jours ou 15 mg/kg/21 jours et paclitaxel : 90 mg/m²/J1 J8 J15
**Avastin® peut cependant être poursuivi en monothérapie d'entretien après un traitement de 1^{ère} ligne en association au paclitaxel dans les cancers du sein métastatiques*
**Dans l'étude E2100, les patients étaient traités jusqu'à progression de la maladie. Dans les cas où un arrêt prématuré de la chimiothérapie était nécessaire, le traitement par Avastin® en monothérapie était poursuivi jusqu'à progression de la maladie (Vidal Pharmacodynamie)*
- Avastin® en association à la **capécitabine** est indiqué en traitement de première ligne, chez des patients atteints de cancer du sein métastatique, pour lesquels un traitement avec d'autres options de chimiothérapie incluant des taxanes ou des anthracyclines n'est pas considéré comme approprié. Les patients ayant reçu un traitement à base de taxanes et d'anthracyclines en situation adjuvante au cours des 12 derniers mois doivent être exclus d'un traitement par Avastin® en association à la capécitabine (AMM juillet 2011).
- Avastin®, en association à une chimiothérapie à base de sels de platine, est indiqué en traitement de première ligne chez les patients atteints de **cancer bronchique non à petites cellules, avancé et non opérable**, métastatique ou en rechute, dès lors que l'histologie n'est pas à prédominance épidermoïde** (Sandler 07 AVAIL ASCO 07) (AMM septembre 2007)
Posologie : bevacizumab : 7.5 mg/kg ou 15 mg/kg/21 jours
***Avastin® est administré en association à une chimiothérapie à base de sels de platine jusqu'à 6 cycles de traitement, suivis d'Avastin® en monothérapie jusqu'à progression de la maladie (Vidal Posologie)*

- En association à l'interféron alfa-2a, en traitement de première ligne, chez les patients atteints de **cancer du rein avancé et/ou métastatique**. (RCP février 2008 Escudier 07)
Posologie bevacizumab : 10 mg/kg/14 jours
- Avastin[®], en association au carboplatine et au paclitaxel, est indiqué dans le traitement de **première ligne du cancer épithélial de l'ovaire, du cancer primitif de la cavité péritonéale ou du cancer des trompes de Fallope avancé** (stades FIGO IIIB, IIIC et IV)^{***} (AMM décembre 2011, avis HAS 05/12/2012).
****Avastin[®] est d'abord administré en association pendant six cycles de traitement, puis sans interruption en monothérapie jusqu'à la progression de la maladie ou pendant 15 mois au maximum. La dose recommandée d'Avastin[®] est de 15 mg/kg de poids corporel administrés une fois toutes les trois semaines en perfusion intraveineuse.*
- Avastin[®], en association au carboplatine et à la gemcitabine, est indiqué chez les patientes adultes atteintes d'un cancer épithélial de l'ovaire, des trompes de Fallope ou péritonéal primitif, en première récurrence, sensible aux sels de platine et qui n'ont pas été préalablement traitées par du bévacizumab ou d'autres inhibiteurs du VEGF ou d'autres agents ciblant le récepteur du VEGF ^{****}(Aghajanian OCEAN JCO 2012 AMM 10 2012)
*****Avastin est administré en association au carboplatine et à la gemcitabine pendant 6 cycles, et jusqu'à 10 cycles, suivis d'Avastin en monothérapie en continu jusqu'à progression de la maladie. Avastin est recommandé à la dose de 15 mg/kg de poids corporel administré une fois toutes les 3 semaines, en perfusion intraveineuse.*
- Avastin[®], en association au paclitaxel, au topotécan ou à la doxorubicine liposomale pégylée, est indiqué chez les patientes adultes atteintes d'un cancer épithélial de l'ovaire, des trompes de Fallope ou péritonéal primitif, en rechute, résistant aux sels de platine, qui n'ont pas reçu plus de deux protocoles antérieurs de chimiothérapie et qui n'ont pas été préalablement traitées par du bevacizumab ou d'autres inhibiteurs du VEGF ou d'autres agents ciblant le récepteur du VEGF, AURELIA Pujade-Lauraine E, J Clin Oncol 2014

Indication en attente d'inscription sur la liste en sus donc de prise en charge (avis HAS) Loi LFSS 2014
Article L162-22-7 Modifié par LOI n° 2014-1554 du 22 décembre 2014 - art. 67 (V)

Situations temporairement acceptables PTT

- Sans Objet

Situations Non Acceptables SNA (digestif, thoracique, sein)

- **CCR métastatique : instauration du bevacizumab seul (et pas en traitement de maintenance) quelle que soit la ligne de traitement** (Giantonio J Clin Oncol 07)
- **Cancer du pancréas** (Ko Invest New Drugs 08, Vervenne ASCO 08; Kindler ASCO 07; Kindler J Clin Oncol 05)
- **Cancer colorectal en 1^{ère} ligne en association au cetuximab** (Tol N Eng J Med 09)
- **Cancer colorectal en 1^{ère} ligne en association au panitumumab** (Hecht J Clin Oncol 09)
- **Cancer bronchique non à petites cellules dans les formes épidermoïdes ou à potentiel hémorragique important** (Johnson J Clin Oncol 04)
- **Cancer bronchique à petites cellules** (<http://www.fda.gov/medwatch/safety/2007/safety07.htm#Avastin>)
- **Cancers du sein métastatiques, en monothérapie d'« emblée »** (Cobleigh, Semin Oncol 03)

Situations médicales HORS GROUPE

JF¹ Justifications Forums biblio *Nouvelles publications soumises aux Institutions*

- **Cancer du sein métastatique en 2^e ligne sans l'avoir reçu en 1^e ligne :**
 - pour les patients inclus dans un essai en 1^e ligne
 - selon la stratégie médicale adoptée chez les patients présentant un cancer peu évolutif (Ardavanis Cancer 2009, COPIL du 27 3 09, Brufsky Ribbon 2)
- **Cancer du rein métastatique**
Après échec d'une immunothérapie à raison de 10 mg/kg/14jours (Yang 03)

¹ JF : Justifications Forum biblio

- **Cancer CCR métastatique : bevacizumab en association avec une chimiothérapie à base d'irinotécan ou d'oxaliplatine sans fluoropyrimidines si contre-indication** (Adaptation AMM Hurwitz NEJM 04 et consensus physiopathologique CI 5FU)

SMJ Situations Médicales à Justifier

Situations justifiées Obs Cancer B PL

➤ **Gliomes malins réfractaires**

Associé ou non à l'irinotécan à partir de la 2^{ème} ligne

A réserver aux patients jeunes, en bon état général et capable de comprendre la toxicité. A donner à titre exceptionnel (Gil Anticancer Drugs 2012, Vauleon E Bull Cancer 2012, Reardon DA J Neurooncol 2012, Cloughesy T BRAIN study. ASCO 2010 abstr 2008, Friedman HS. J Clin Oncol 2009, Kreisl TN J Clin Oncol 2009, Vredenburgh JJ. J Clin Oncol 2007, Vredenburgh JJ Clin Cancer Res 2007)

Les références biblio doivent figurer dans les dossiers des patients (directement ou via le logiciel de prescription)

Travaux en cours :

Grudé F ASCO 2011 poster2086 Publication en cours

Fresnel JS Article en cours

Essai en cours Avacel Avastin mono V Quillien centre E Marquis

Essai en cours EORTC Avastin GBM réfractaires

➤ **Cancer du col**

Phase III positive présentée à l'ASCO 2013 KS Tewari the Gynecologic Oncology Group A03.

Paclitaxel cisplatine ou paclitaxel topotécan +/- bevacizumab 15 mg/kg

N= 452 bras similaires

Objectif principal : survie globale atteinte significative : 17 mois vs 13.3 mois HR=0.71 p=0.0035

Toxicité : plus d'hémorragies (5% vs 1%) et de thromboses (9% vs 2%°) dans le bras bevacizumab

Situations NON justifiées Obs Cancer B PL

- **Bevacizumab en intra-péritonéal est considéré comme NON justifié** (Etudes avec faible effectif de patients, risque de toxicité, les laboratoires Roche envisagent un essai)

Situations avec insuffisance de données INCa (digestif, thoracique, sein, gynécologie, urologie, ORL, tumeurs cérébrales)

- **Traitement adjuvant** après résection d'un cancer colorectal d'un stade II ou III (Allegra J Clin Oncol 08 ; Wolmark ASCO 09 ALBA4 ; Allegra JCO 09)
- **Cancer hépatocellulaire** (Hsu Br J Cancer 10 ; Thomas JCO 09 ; Siegel J Clin Oncol 08 ; Zhu J Clin Oncol 06)
- **CBNPC localement avancé ou métastatique après chimiothérapie antérieure** (Herbst J Clin Oncol 05)
- **Cancers du sein métastatiques en association à la capécitabine 2^e et 3^e ligne** (Miller KD J Clin Oncol 2005)
- **Cancers du sein métastatiques, en association aux taxanes (paclitaxel ou docetaxel), en 2^{ème} ou 3^{ème} ligne** (Vanneuille ASCO 2009 A1122 Pas de données sur toxicité)
- **Cancers du sein métastatiques, en association à la vinorelbine en 2^{ème} ligne ou 3^{ème} ligne de chimiothérapie** (Burstein Clin Cancer Res 08)
- **Cancer de l'ovaire avancé, à partir de la 2^e ligne de chimiothérapie, en monothérapie** (Cannistra JCO 07 ; Burger JCO 07 ; Simpkins Gynecol Oncol 07 ; Wright Int J Gynecol Cancer 08 ; Monk Gynecol Oncol. 06)
- **Cancer de l'ovaire avancé, à partir de la 2^e ligne de chimiothérapie, en association avec cyclophosphamide à dose « métronomique »** (Garcia JCO 08 ; Chura Gynecol Oncol 07 ; Wright Cancer 06)
- **Cancer de l'ovaire, en rechute ou réfractaire, à partir de la 2^{ème} ligne de chimiothérapie, en association avec une chimiothérapie à base de taxanes** (Wright Cancer 06 ; Cohn Gynecol Oncol 06, O'Malley Gynecol Oncol 2011)
- **Cancer de l'ovaire, en rechute, à partir de la 2^e ligne de chimiothérapie, en association à la doxorubicine liposomale pégylée** (Kikuchi ASCO 2009)
- **Cancer du col de l'utérus métastatique, en rechute, en association au 5-FU ou à la capécitabine** (Wright Gynecol Oncol 06)
- **Adénocarcinome prostatique avancé ou métastatique résistant à la castration** (Di Lorenzo, Euro Urol 08, Kelly ASCO 2010)
- **Radiochimiothérapie concomitante**
 - Radiochimiothérapie concomitante dans les carcinomes épidermoïdes de la tête et du cou localement avancés, en association au docetaxel (Savvides ASCO 2008)

- Radiochimiothérapie concomitante dans les carcinomes épidermoïdes de la tête et du cou localement avancés, en association au 5FU et à l'hydroxyurée (Choong ASCO 2007)
- **Chimiothérapie des carcinomes localement avancés et /ou métastatique, en rechute**
 - Carcinomes épidermoïdes de la tête et
 - du cou, en rechute ou métastatique, en association avec pemetrexed (Feinstein ASCO 2008 Karamouzis ASCO 2007)
 - Carcinomes épidermoïdes de la tête et du cou, en rechute ou métastatique, en association au cetuximab (Gibson ASCO 09)

➤ **Bevacizumab, dans les gliomes de haut grade en situation de rechute**

« Plusieurs études de phase II, dont trois essais principaux (Friedmann 2009, Kreisl 2009, et Vredenburgh 2007) ainsi que de nombreuses études rétrospectives évaluant le bevacizumab en monothérapie ou l'association de bevacizumab à une chimiothérapie comportant ou non de l'irinotécan ont permis de démontrer une activité importante du bevacizumab, dans les glioblastomes (gliomes de grade IV) en récurrence. Cependant, aucune étude de phase III versus placebo n'est actuellement publiée.

Bien que plusieurs essais de phase II et plusieurs études rétrospectives aient été menés sur l'utilisation du bevacizumab, seul ou en association, en traitement des gliomes de haut grade, les données actuellement disponibles ne permettent pas d'évaluer de façon pertinente le rapport bénéfice/risque. »

(Cloughesy T BRAIN study. ASCO 2010 abstr 2008, Friedman HS. J Clin Oncol 2009, Kreisl TN J Clin Oncol 2009, Vredenburgh JJ. J Clin Oncol 2007, Vredenburgh JJ Clin Cancer Res 2007, Raizer JJ Cancer 2010, Guiu S Rev Neurol 2008, Quant EC, Neuro Oncol 2009, Poulsen HS Acta Oncol 2009; Zuniga RM J Neurooncol 2009, Ananthnarayan S J Neurooncol 2008 July; Ali SA J Neurosurg 2008, Grude F ESMO 2010, poster 1058 P, Taillibert S ESMO 2010, poster 1056P. Hofer S ESMO 2010, poster 1057P. Sahebjam S ESMO 2010, poster 1059P. Frenel JS ESMO 2010, poster 1060P. Agha CA Anticancer Res 2010, Xu T BMC Cancer 2010; Scott BJ. Neuro Oncol 2010, Zustovich F Anticancer Res 2010)

L'indication est considérée comme justifiée au cas par cas avec RCP et ref biblio dans le dossier du patient.

Travaux en cours :

Grudé F ASCO 2011 poster2086 Publication en cours

Fresnel JS Article en cours

Essai en cours Avacel Avastin mono V Quillien centre E Marquis

Essai en cours EORTC Avastin GBM réfractaires

Autres situations

Localisations et situations non citées dans AMM ou hors AMM décrites précédemment.

Posologies non citées dans AMM ou hors AMM décrites précédemment.

Références bibliographiques

- Agha CA, Ibrahim S, Hassan A, Elias DA, Fathallah-Shaykh HM. Bevacizumab is active as a single agent against recurrent malignant gliomas. Anticancer Res 2010 February;30(2):609-11.
- Aghajanian C, Blank SV, Goff BA et al : OCEANS: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial of chemotherapy with or without bevacizumab in patients with platinum-sensitive recurrent epithelial ovarian, primary peritoneal, or fallopian tube cancer. J Clin Oncol. 2012 Jun 10;30(17):2039-45
- Ali SA, McHayleh WM, Ahmad A, Sehgal R, Braffet M, Rahman M et al. Bevacizumab and irinotecan therapy in glioblastoma multiforme: a series of 13 cases. J Neurosurg 2008 August;109(2):268-72.
- Allegra CJ, et al. Initial safety report of NSABP C-08: A randomized phase III study of modified FOLFOX6 with or without bevacizumab for the adjuvant treatment of patients with stage II or III colon cancer. J Clin Oncol 2009; 27 (20): 3385-90.
- Ananthnarayan S et al. Time course of imaging changes of GBM during extended bevacizumab treatment. J Neurooncol 2008 July;88(3):339-47.
- Allegra CJ, Yothers G, O'Connell MJ, et al.: Initial safety report of NSABP C-08, a randomized phase III study of modified 5-fluorouracil (5-FU)/leucovorin (LCV) and oxaliplatin (OX) (mFOLFOX6) with or without bevacizumab (bev) in the adjuvant treatment of patients with stage II/III colon cancer. [Abstract] J Clin Oncol 26 (Suppl 15): A-4006, 2008.
- Ananthnarayan S, Bahng J, Roring J, Nghiemphu P, Lai A, Cloughesy T et al. Time course of imaging changes of GBM during extended bevacizumab treatment. J Neurooncol 2008 July;88(3):339-47.
- Ardavanis A, Doufexis D, Kountourakis P, Malliou S, Karagiannis A, Kardara E, Sykoutri D, Charalampia M, Rigatos G : Salvage therapy of pretreated advanced breast cancer with bevacizumab and paclitaxel every two weeks: a retrospective case review study BMC Cancer. 2009 Sep 23;9:338.
- Brufsky et al. RIBBON-2 : A randomized, double-blind, placebo-controlled, phase II trial evaluating the efficacy and safety of bevacizumab in combination with chemotherapy in second line treatment of Human epidermal Growth factor Receptor 2-negative metastatic Breast Cancer. J Clin Oncol; 29 : 4286-4293 , 2011
- Burger RA, Brady MF, Rhee J et al : Independent radiologic review of GOG218, a phase III trial of bevacizumab (BEV) in the primary treatment of advanced epithelial ovarian (EOC), primary peritoneal (PPC) or Fallopian tube cancer (FTC). 2011 ASCO Annual Meeting A 5023

Burger RA, Brady MF, Bookman MA, Walker JL, Homesley HD, Fowler J, Monk BJ, Greer BE, Boente M, Liang SX. Phase III trial of bevacizumab (BEV) in the primary treatment of advanced epithelial ovarian cancer (EOC), primary peritoneal cancer (PPC), or fallopian tube cancer (FTC): A Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol* 28:18s, 2010 (suppl; abstr LBA1).

Burger RA, Sill MW, Monk BJ, Greer BE, Sorosky JI. Phase II trial of bevacizumab in persistent or recurrent epithelial ovarian cancer or primary peritoneal cancer: a Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol*. 2007 Nov 20;25(33):5165-71.

Burstein HJ, Chen YH, Parker LM, Savoie J, Younger J, Kuter I, Ryan PD, Garber JE, Chen H, Campos SM, Shulman LN, Harris LN, Gelman R, Winer EP. VEGF as a marker for outcome among advanced breast cancer patients receiving anti-VEGF therapy with bevacizumab and vinorelbine chemotherapy. *Clin Cancer Res*. 2008 Dec 1;14(23):7871-7.

Cannistra SA, Matulonis UA, Penson RT, Hambleton J, Dupont J, Mackey H, Douglas J, Burger RA, Armstrong D, Wenham R, McGuire W. Phase II study of bevacizumab in patients with platinum-resistant ovarian cancer or peritoneal serous cancer. *J Clin Oncol*. 2007 Nov 20;25(33):5180-6.

Chura JC, Van Iseghem K, Downs LS Jr, Carson LF, Judson PL. Bevacizumab plus cyclophosphamide in heavily pretreated patients with recurrent ovarian cancer. *Gynecol Oncol*. 2007 Nov;107(2):326-30.

Cloughesy T, Vredenburgh JJ, Day B, Das A, Friedman HS, for the BRAIN Investigators; University of California, Los Angeles Neuro-Oncology Program, Los Angeles, CA; Duke University Medical Center, Durham, NC; Genentech, South San Francisco, CA. Updated safety and survival of patients with relapsed glioblastoma treated with bevacizumab in the BRAIN study. *J Clin Oncol* 28:7s, 2010 (suppl; abstr 2008).

Cobleigh MA et al. A phase I/II dose-escalation trial of bevacizumab in previously treated metastatic breast cancer. *Semin Oncol* 2003; 30 (5 suppl; 16) : 117-24

DM, Richardson DL, Rheaume PS, Salani R, Eisenhauer EL, McCann GA, Fowler JM, Copeland LJ, Cohn DE, Backes FJ. Addition of bevacizumab to weekly paclitaxel significantly improves progression-free survival in heavily pretreated recurrent epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol*. 2011 Feb 9.

Cohn DE, Valmadre S, Resnick KE, Eaton LA, Copeland LJ, Fowler JM. Bevacizumab and weekly taxane chemotherapy demonstrates activity in refractory ovarian cancer. *Gynecol Oncol*. 2006 Aug; 102(2):134-9.

Desjardins A et al. Bevacizumab plus irinotecan in recurrent WHO grade 3 malignant gliomas. *Clin Cancer Res* 2008 November 1;14(21):7068-73.

Di Lorenzo G et al. Combination of Bevacizumab and Docetaxel in Docetaxel-Pretreated Hormone-Refractory Prostate Cancer : A phase 2 study. *Euro Urol*. 2008 Feb 5.

Escudier B and al. A randomized, controlled, double-blind phase III study (AVOREN) of bevacizumab/interferon- α 2a vs placebo/interferon- α 2a as first-line therapy in metastatic renal cell carcinoma. *Journal of Clinical Oncology*, 2007 ASCO Annual Meeting Proceedings Part I. Vol 25, No. 18S (June 20 Supplement), 2007: 3

Frenel JS, Leux C, Tollec S, Martin S, Labbe C, Loussouarn D, Campone M. Clinical predictive factors of increase overall survival with bevacizumab/irinotecan for primary recurrent glioblastoma (GBM). ESMO 2010, poster 1060P.

Friedman HS, Prados MD, Wen PY, Mikkelsen T, Schiff D, Abrey LE et al. Bevacizumab alone and in combination with irinotecan in recurrent glioblastoma. *J Clin Oncol* 2009 October 1;27(28):4733-40.

Garcia AA, Hirte H, Fleming G, Yang D, Tsao-Wei DD, Roman L, Groshen S, Swenson S, Markland F, Gandara D, Scudder S, Morgan R, Chen H, Lenz HJ, Oza AM. Phase II clinical trial of bevacizumab and low-dose metronomic oral cyclophosphamide in recurrent ovarian cancer: a trial of the California, Chicago, and Princess Margaret Hospital phase II consortia. *J Clin Oncol*. 2008 Jan 1;26(1):76-82.

Gil MJ; de Las Penas R; Reynes G et al : Bevacizumab plus irinotecan in recurrent malignant glioma shows high overall survival in a multicenter retrospective pooled series of the Spanish Neuro-Oncology Research Group (GEINO) Anticancer Drugs 2012;23(6):659-665

Giantonio B.J. et al : Bevacizumab in combination with oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin (FOLFOX4) for previously treated metastatic colorectal cancer: results from the Eastern Cooperative Oncology Group Study E3200. *J Clin Oncol*. 2007 Apr 20;25(12):1539-44.

Grudé F, Campone M, Frenel JS, Rochard S, Louvigné C, Soulié P, Leynia P, Vauléon E, Bertrand C, Hadjarab Y, Rousset O, Egretéau J, Brouard A, Klein V, Bessard R, Ganem G, Grollier C, Simon H, Dam Yeu P, Lebot MA, Besson D, Roussel S, Porneuf M, Jobard E, Peguet E, Lortholary A, Guivarch L, Desclos H, Julien MN, Labarre I, Deguiral P, Derenne L, Lebris AS, Piriou G, Largeau R, Bellange A, Berthelom C, Van Hulst S, Lebars M, Blot E, Ulvoas A, Metges JP, Douillard JY, Bourgeois H, Traoré S, Menei P, Riché C: Bevacizumab and Irinotecan in Recurrent Glioblastoma (GBM) : Results of a Retrospective Cohort Study of the OMIT Brittany and Pays de la Loire ASCO 2011 Poster 2086

Grude F, Campone M, Soulie P, Vauleon E, Ganem G, Hadjarab Y, Dam Hieu P, Egretéau J, Riche C. Bevacizumab and irinotecan in recurrent malignant glioma : results of a ranch retrospective cohort study OMIT of 264 patients in real practice. ESMO 2010, poster 1058 P.

Guin S, Taillibert S, Chinot O, Taillandier L, Honnorat J, Dietrich PY et al. [Bevacizumab/irinotecan. An active treatment for recurrent high grade gliomas: preliminary results of an ANOCEF Multicenter Study]. *Rev Neurol (Paris)* 2008 June;164(6-7):588-94.

Hofer S, Elandt K, Greil R, Hottinger AF, Lemke D, Marosi C, Pichler J, Weder P, Wick W, Weller M. Encouraging overall survival (OS) with bevacizumab (BEV) in patients with recurrent high-grade glioma (HGG) treated outside clinical trials. ESMO 2010, poster 1057P.

Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W et al. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2004 ;350:2335-42.

Hecht JR, et al. A Randomized Phase IIIB Trial of Chemotherapy, Bevacizumab, and Panitumumab Compared With Chemotherapy and Bevacizumab Alone for Metastatic Colorectal Cancer. *Journal of Clinical Oncology*, Vol 27, No 5 (February 10), 2009; pp. 672-680

Johnson DH et al. Randomized phase II trial comparing bevacizumab plus carboplatin and paclitaxel with carboplatin and paclitaxel alone in previously untreated locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2004 ; 22 (11) : 2184-91.

Hsu CH, Yang TS, Hsu C, Toh HC, Epstein RJ, Hsiao LT, Chen PJ, Lin ZZ, Chao TY, Cheng AL. Efficacy and tolerability of bevacizumab plus capecitabine as first-line therapy in patients with advanced hepatocellular carcinoma. *Br J Cancer* 2010.

Kelly W.K., et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial comparing docetaxel, prednisone, and placebo with docetaxel, prednisone, and bevacizumab in men with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC): Survival results of CALGB 90401. *J Clin Oncol* 28:18s, 2010 (suppl; abstr LBA4511)

Kikuchi Y, Kouta H, Kikuchi R, Takano M, Kita T, Kudoh K, Aoki D, Sugiyama T, Isonishi S. Effects of weekly bevacizumab and pegylated liposomal doxorubicin in heavily pretreated patients with recurrent or progressed ovarian cancer. *Journal of Clinical Oncology*, 2009 ASCO Annual Meeting Proceedings (Post-Meeting Edition). Vol 27, No 15S (May 20 Supplement), 2009: 5547.

Kindler HL, et al. A double-blind, placebo-controlled, randomized phase III trial of gemcitabine (G) plus bevacizumab (B) versus gemcitabine plus placebo (P) in patients (pts) with advanced pancreatic cancer (PC): A preliminary analysis of Cancer and Leukemia Group B (CALGB). Abstract - No. 4508 2007 ASCO Annual Meeting

Kindler HL, Friberg G, Singh DA, Locker G, Nattam S, Kozloff M, et al. Phase II trial of bevacizumab plus gemcitabine in patients with advanced pancreatic cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23 : 8033-40.

Ko AH, Dito E, Schillinger B, Venook AP, Xu Z, Bergsland EK, et al. A phase II study evaluating bevacizumab in combination with fixed-dose rate gemcitabine and low-dose cisplatin for metastatic pancreatic cancer: is an anti-VEGF strategy still applicable? *Invest New Drugs* 2008; 26 : 463-71.

Kreisl TN, Kim L, Moore K, Duic P, Royce C, Stroud I et al. Phase II trial of single-agent bevacizumab followed by bevacizumab plus irinotecan at tumor progression in recurrent glioblastoma. *J Clin Oncol* 2009 February 10;27(5):740-5.

Miller K, Wang M, Gralow J et al. Paclitaxel plus bevacizumab versus paclitaxel alone for metastatic breast cancer. *N Engl J Med* 2007;357:2666-76.

Miller KD 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; 23: 792–799

Monk BJ, Han E, Josephs-Cowan CA, Pugmire G, Burger RA. Salvage bevacizumab (rhuMAB VEGF)-based therapy after multiple prior cytotoxic regimens in advanced refractory epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol.* 2006 Aug; 102(2):140-4.

Nghiemphu PL et al. Bevacizumab and chemotherapy for recurrent glioblastoma: a single-institution experience. *Neurology* 2009 April 7;72(14):1217-22.

Perren T, Swart AM, Pfisterer J, J. Ledermann J, Lortholary A, Kristensen G, Carey M, Beale P, Cervantes P, Oza A. ICON7: a phase III randomized gynaecologic cancer intergroup trial of concurrent bevacizumab and chemotherapy followed by maintenance bevacizumab, versus chemotherapy alone in women newly diagnosed epithelial ovarian (EOC), primary peritoneal (PPC) or fallopian tube cancer (FTC). *Annals of Oncology* 21 (Supplement 8): viii1–viii12, Abstr. LBA4, 2010

Poulsen HS, Grunnet K, Sorensen M, Olsen P, Hasselbalch B, Nelausen K et al. Bevacizumab plus irinotecan in the treatment patients with progressive recurrent malignant brain tumours. *Acta Oncol* 2009;48(1):52-8.

Pujade-Lauraine E, Hilpert F, Weber B, Reuss A, Poveda A, Kristensen G, Sorio R, Vergote I, Witteveen P, Bamias A, Pereira D, Wimberger P, Oaknin A, Mirza MR, Follana P, Bollag D, Ray-Coquard I. Bevacizumab combined with chemotherapy for platinum-resistant recurrent ovarian cancer: The AURELIA open-label randomized phase III trial. *J Clin Oncol.* 2014 May 1;32(13):1302-8.

Quant EC, Norden AD, Drappatz J, Muzikansky A, Doherty L, Lafrankie D et al. Role of a second chemotherapy in recurrent malignant glioma patients who progress on bevacizumab. *Neuro Oncol* 2009 October;11(5):550-5.

Raizer JJ, Grimm S, Chamberlain MC, Nicholas MK, Chandler JP, Muro K et al. A phase 2 trial of single-agent bevacizumab given in an every-3-week schedule for patients with recurrent high-grade gliomas. *Cancer* 2010 November 15;116(22):5297-305.

Reardon DA, Desjardins A, Vredenburgh JJ, Gururangan S, Sampson JH, Sathornsumetee S et al. Metronomic chemotherapy with daily, oral etoposide plus bevacizumab for recurrent malignant glioma: a phase II study. *Br J Cancer* 2009 November 17.

Richardson DL, Backes FJ, Seamon LG, Zanagnolo V, O'Malley DM, Cohn DE, Fowler JM, Copeland LJ. Combination gemcitabine, platinum, and bevacizumab for the treatment of recurrent ovarian cancer. *Gynecol Oncol.* 2008 Dec;111(3):461-6.

Sahebjam S, Ang C, Guiot M, Garoualis E, Muanza T, Del Maestro R, Kavan P. Efficacy, safety and pattern of relapse of bevacizumab (BEV) versus chemotherapy for recurrent glioblastoma multiforme (GBM) : a McGill University study. ESMO 2010, poster 1059P.

Sandler A and al. Paclitaxel-carboplatin alone or with bevacizumab for non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2006 Dec 14;355(24):2542-50. Erratum in: *N Engl J Med.* 2007 Jan 18;356(3):318.

Scott BJ, Quant EC, McNamara MB, Ryg PA, Batchelor TT, Wen PY. Bevacizumab salvage therapy following progression in high-grade glioma patients treated with VEGF receptor tyrosine kinase inhibitors. *Neuro Oncol* 2010 June;12(6):603-7.

Siegel AB, Cohen EI, Ocean A, Lehrer D, Goldenberg A, Knox JJ, et al. Phase II trial evaluating the clinical and biologic effects of bevacizumab in unresectable hepatocellular carcinoma. *J Clin Oncol* 2008; Jun 20;26 : 2992-8.

Simpkins F, Belinson JL, Rose PG. Avoiding bevacizumab related gastrointestinal toxicity for recurrent ovarian cancer by careful patient screening. *Gynecol Oncol.* 2007 Oct;107(1):118-23.

Reardon DA; Herndon JE 2nd; Peters K et al : Outcome after bevacizumab clinical trial therapy among recurrent grade III malignant glioma patients. *J Neurooncol* 2012;107(1):213-221

Robert NJ V. Dieras, J. Glaspy et al : RIBBON-1: Randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial of chemotherapy with or without bevacizumab for first-line treatment of human epidermal growth factor receptor 2-negative, locally recurrent or metastatic breast cancer *J Clin Oncol.* 2011 Apr 1;29(10):1252-60.

Taillibert S, Hoang-Xuan K, Guiu S, Cartalat-Carel S, Taillandier L, Fabbro M, Guillamo JS, De La Motte Rouge T, Bonnetain F, Chinot O. Bevacizumab (B) with irinotecan (I) in recurrent glioblastoma (GBM) : a national retrospective cohort of the ANOCEF (Association des Neuro-Oncologues d'Expression Française) Group. ESMO 2010, poster 1056P.

Tewari KS Incorporation of bevacizumab in the treatment of recurrent and metastatic cervical cancer: A phase III randomized trial of the Gynecologic Oncology Group ASCO 2013 A03.

Thomas MB, Morris JS, Chadha R, Iwasaki M, Kaur H, Lin E, Kaseb A, Glover K, Davila M, Abbruzzese J. Phase II trial of the combination of bevacizumab and erlotinib in patients who have advanced hepatocellular carcinoma [Comment in: *J Clin Oncol.* 2009 Feb 20;27(6):833-5. PMID: 19139428;Erratum in: *J Clin Oncol.* 2009 Jul 1;27(19):3263. Lin, Elinor [corrected to Lin, E]]. *J Clin Oncol* 2009;27(6):843-50.

Tol J, et al. Chemotherapy, Bevacizumab, and Cetuximab in Metastatic Colorectal Cancer. *N Engl J Med* Feb 2009 360: 563-572

Tol J et al : Gastrointestinal ulceration as a possible side effect of bevacizumab which may herald perforation. *Invest New Drugs.* 2008 Aug;26(4):393-7.

Vanneville A, Gentil J, Vautravers-Dewas C, Guiu S, Favier L, Causeret S et al. Bevacizumab combined with taxanes in second-line or more for metastatic breast cancer: Efficacy and predictive factors of response. *J Clin Oncol (Meeting Abstracts)* 2009 May 20;27(15S):1122.

Vauleon E; Mesbah H; Gedouin D et al : Analyse rétrospective de 24 glioblastomes récidivant après radiochimiothérapie concomitante et traités par nitrosouées ou par l'association irinotécan et bévacizumab. *Bull Cancer* 2012;99(2):121-126

Vredenburgh JJ, Desjardins A, Herndon JE, Marcello J, Reardon DA, Quinn JA et al. Bevacizumab plus irinotecan in recurrent glioblastoma multiforme. *J Clin Oncol* 2007 October 20;25(30):4722-9.

Vredenburgh JJ, Desjardins A, Herndon JE, Dowell JM, Reardon DA, Quinn JA et al. Phase II trial of bevacizumab and irinotecan in recurrent malignant glioma. *Clin Cancer Res* 2007 February 15;13(4):1253-9.

Wolmark N, et al. A phase III trial comparing mFOLFOX6 to mFOLFOX6 plus bevacizumab in stage II or III carcinoma of the colon: Results of NSABP Protocol C-08. *J Clin Oncol* 2009; 27 (18s): ASCO 2009; abstract No LBA4.

Wright JD, Secord AA, Numnum TM, Rocconi RP, Powell MA, Berchuck A, Alvarez RD, Gibb RK, Trinkaus K, Rader JS, Mutch DG. A multi-institutional evaluation of factors predictive of toxicity and efficacy of bevacizumab for recurrent ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer.* 2008 May-Jun; 18(3):400-6.

Wright JD, Viviano D, Powell MA, Gibb RK, Mutch DG, Grigsby PW, Rader JS. Bevacizumab combination therapy in heavily pretreated, recurrent cervical cancer. *Gynecol Oncol.* 2006 Nov; 103(2):489-93.

Wright JD, Hagemann A, Rader JS, Viviano D, Gibb RK, Norris L, Mutch DG, Powell MA. Bevacizumab combination therapy in recurrent, platinum-refractory, epithelial ovarian carcinoma: A retrospective analysis. *Cancer* 2006 Jul 1;107(1):83-9.

Xu T, Chen J, Lu Y, Wolff JE. Effects of bevacizumab plus irinotecan on response and survival in patients with recurrent malignant glioma: a systematic review and survival-gain analysis. *BMC Cancer* 2010;10:252.

Yang JC and al : a randomized trial of bevacizumab, an anti-vascular endothelial growth factor antibody, for metastatic renal cancer. *N Engl J Med* 2003 ;349:427-431

Zhu AX, Blaszkowsky LS, Ryan DP, Clark JW, Muzikansky A, Horgan K, et al. Phase II study of gemcitabine and oxaliplatin in combination with bevacizumab in patients with advanced hepatocellular carcinoma. *J Clin Oncol* 2006; Apr 20;24 : 1898-903.

Zuniga RM, Torcuator R, Jain R, Anderson J, Doyle T, Elicka S et al. Efficacy, safety and patterns of response and recurrence in patients with recurrent high-grade gliomas treated with bevacizumab plus irinotecan. *J Neurooncol* 2009 February;91(3):329-36.

Zustovich F, Lombardi G, Pastorelli D, Farina P, Furini L, Manara R et al. Bevacizumab and glioblastomas, a single-centre experience: how disease history and characteristics may affect clinical outcome. *Anticancer Res* 2010 December;30(12):5213-6.