

# Prise de position préliminaire

## Bevacizumab (Avastin®) pour le traitement de la forme néovasculaire (exsudative) de la dégénérescence maculaire liée à l'âge

### SECTION 1. CONTEXTE

Le bevacizumab est un anticorps monoclonal, développé pour le traitement de divers types de cancers. Son mécanisme d'action, par l'inhibition du facteur de croissance de l'endothélium vasculaire (VEGF), a mené à son utilisation, entre autres, pour le traitement de la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA).

Il n'existe aucune donnée objective permettant de quantifier son utilisation pour la DMLA, mais une utilisation très répandue est rapportée dans la littérature.<sup>(1-4)</sup> Au niveau du Québec, des témoignages anecdotaux mentionnent également une utilisation.

Un des avantages majeurs du bevacizumab est son très faible coût par rapport aux autres thérapies approuvées.

Le présent document vise à présenter les données d'efficacité, d'innocuité et de coûts reliées à l'utilisation du bevacizumab pour le traitement de la DMLA.

### SECTION 2. STATUT DU MÉDICAMENT

Le bevacizumab a reçu l'approbation de Santé Canada en septembre 2005 pour le traitement de première intention du carcinome métastatique du côlon ou du rectum en association avec une chimiothérapie à base de fluoropyrimidine.

Le bevacizumab n'est pas approuvé par Santé Canada pour le traitement de la DMLA.

Le bevacizumab n'apparaît pas à la Liste générale ou la Liste-établissements de la Régie de l'assurance maladie du Québec (RAMQ).

### SECTION 3. DESCRIPTION DE LA MALADIE ET DES TRAITEMENTS DISPONIBLES

La DMLA résulte d'une atteinte de la macula, la portion de la rétine responsable de la vision centrale qui est nécessaire à la majorité des activités quotidiennes, telles que la lecture, la conduite automobile et la reconnaissance des visages.<sup>(5, 6)</sup> Elle est la principale cause de cécité dans les pays occidentaux.<sup>(5, 7)</sup>

Il existe deux formes de DMLA, la forme atrophique et la forme exsudative (néovasculaire).<sup>(5, 6, 8)</sup> Ce document se limite au traitement de la forme exsudative qui est caractérisée par une néovascularisation d'origine choroidienne qui prolifère vers l'espace sous-rétinien par des brèches dans la membrane de Bruch. Ces néovaissaux sont perméables et causent, par hémorragie, exsudation de fluide et œdème, un soulèvement rétinien qui amène une distorsion et une baisse de la vision. Des hémorragies répétées sous la rétine de même que la formation de tissu cicatriciel fibrovasculaire sous-rétinien peuvent affecter l'ensemble de

la macula. La cécité (définition légale) peut survenir en quelques mois suivant le diagnostic. Dans la DMLA de type exsudative, l'analyse angiographique de la lésion permet de distinguer deux formes distinctes : la forme classique qui se divise en deux catégories : classique ( $\geq 50\%$  de néovaissaux choroïdiens), et minimalement classique ( $< 50\%$  de néovaissaux choroïdiens) et la forme occulte.<sup>(5, 9)</sup> Les traitements visent entre autres à freiner la progression du scotome ou à le réduire et à améliorer la sensibilité de contraste afin de permettre au patient de demeurer fonctionnel le plus longtemps possible.

Les traitements de la DMLA approuvés au Canada sont la vertéporfine (certaines formes exsudatives de DMLA) et le pegaptanib (toutes formes exsudatives de DMLA). Le triamcinolone est également utilisé mais n'est pas approuvé pour cette indication par Santé Canada. Le ranibizumab, un médicament très semblable au bevacizumab, en terme de mécanisme d'action, est approuvé par la Food and drug Administration (FDA) pour le traitement de la DMLA. Ce médicament n'est présentement pas disponible au Canada.

### SECTION 4. PHARMACOLOGIE<sup>(10)</sup>

Le bevacizumab est un anticorps monoclonal humain recombinant qui se lie de façon sélective au VEGF et en inhibe l'activité biologique. Le bevacizumab est produit par technologie de l'ADN recombinant et a un poids moléculaire d'environ 149 kd.

**Insuffisance hépatique:** non étudié chez les patients atteints d'insuffisance hépatique

**Insuffisance rénale:** non étudié chez les patients atteints d'insuffisance rénale

**Métabolisme :** semblable au métabolisme d'une molécule d'IgG naïve qui ne se lie pas au VEGF.<sup>(10)</sup>

**T<sup>1/2</sup> chez l'humain (injection intravitréenne) :** 3 jours (seule donnée disponible, extrapolée de deux patients)<sup>(11)</sup>

**T<sup>1/2</sup> chez l'humain (injection intraveineuse) :** 20 jours<sup>(10)</sup>

**Posologie:** 1,25 mg, mensuel, pour un nombre de doses indéterminé. Des doses de 2,5 mg, et un intervalle de 2 semaines ont également été étudiés. (voir annexe 1 pour le détail des études)

**Interactions médicamenteuses:** aucune interaction rapportée lors d'administration systémique

## SECTION 5. PRÉPARATION

- ◆ Le bevacizumab n'est pas approuvé pour injection intravitréenne.
- ◆ Le bevacizumab est disponible sous forme de solution de 25 mg/ml en format de 4 ou de 16 ml.
- ◆ La solution de bevacizumab ne contient aucun agent de conservation.
- ◆ Ingrédients non-médicinaux :  $\alpha,\alpha$ -tréhalose dihydrate, polysorbate 20, phosphate de sodium et eau pour injection.

### Stabilité

Une étude a évalué la stabilité chimique du bevacizumab lorsque préparé dans des seringues à tuberculine sans latex, de 1 ml, (Becton Dickinson).<sup>(12)</sup>

Les seringues ont été réfrigérées à 4°C et conservées à l'abri de la lumière pour des périodes de 1 semaine, 3 semaines, 3 mois et 6 mois.

Le pourcentage de dégradation du bevacizumab était:

- ◆ 1 semaine : 1,6%
- ◆ 3 semaines : 0%
- ◆ 1 mois : 8,0%
- ◆ 3 mois : 8,8%
- ◆ 6 mois : 15,9%

Ces données de stabilité chimique permettent de recommander la conservation du bevacizumab pour une durée de 3 mois. Cette durée de 3 mois respecte les normes USP "Pharmaceutical compounding-sterile preparation 797" qui exigent que le produit perde moins de 10% de son dosage initial.<sup>(13)</sup> Cette stabilité est évidemment conditionnelle à une absence vérifiée de contamination microbiologique du produit.

### Stérité

- ◆ La préparation des seringues de bevacizumab doit être faite sous hotte stérile.
- ◆ En raison de l'absence d'agents de conservation, de l'injection intravitréenne et de la conservation des seringues durant plusieurs jours ou semaines, des tests de stérilité devraient être réalisés sur les seringues.

### Préparation

- ◆ Préparer sous des conditions stériles.
- ◆ Éviter de faire de multiples prélèvements dans la fiole ce qui pourrait générer des particules et augmenter le risque de contamination.
- ◆ Protéger les seringues de bevacizumab de la lumière.

## SECTION 6. EFFETS INDÉSIRABLES

Très peu d'information est disponible sur l'innocuité du bevacizumab en traitement de la DMLA. L'information provient d'études non randomisées, majoritairement rétrospectives et incluant une courte période de suivi. Une fois ces limites considérées, les données supportent une innocuité acceptable pour le bevacizumab, dans un contexte de risque bénéfice, pour un patient, présentant une réponse

insuffisante au pegaptanib et à la vertéporfine et chez qui la conséquence d'une absence de traitement peut être la cécité.

L'information la plus complète portant sur l'innocuité du bevacizumab provient de son utilisation pour le traitement du cancer du côlon. La monographie<sup>(10)</sup> de produit comporte des mises en garde/précautions au niveau de : perforations gastro-intestinales/complications de la cicatrisation, augmentation de l'incidence d'hypertension, thromboembolie artérielle, insuffisance cardiaque congestive / cardiomyopathie, protéinurie, hémorragie du système nerveux central (SNC) chez les patients présentant des métastases au niveau du SNC. Il est également recommandé d'attendre un minimum de 28 jours ou la guérison complète de la plaie chirurgicale avant de débuter le bevacizumab.

La situation du traitement du cancer du côlon diffère par contre du traitement de la DMLA au niveau des doses et de la voie d'administration. La posologie usuelle pour le cancer du côlon est de 5 mg/kg (350 mg pour un poids de 70 kg), par voie intraveineuse aux 14 jours. Le traitement de la DMLA implique des doses habituelles de 1,25 mg par voie intravitréenne à une fréquence mensuelle.

Les effets indésirables notés dans les études (peu importe qu'ils soient reliés au traitement ou non) incluent : augmentation de la pression artérielle, vitréite, infarctus et ischémie cérébrale transitoire.

Une publication de Fung et coll. rapporte les résultats d'une étude de type registre rétrospectif.<sup>(14)</sup> Cette analyse comporte des limites méthodologiques importantes telles que la possibilité de sélection des événements rapportés et le manque d'uniformité dans la mesure des événements rapportés. Elle a comme avantage d'inclure un nombre considérable d'observations puisque les résultats proviennent de 70 centres et incluent l'administration de 7113 doses à 5228 patients. Les événements oculaires jugés possiblement associés au traitement sont : inflammation (0,14%), progression de cataracte (0,01%), perte aiguë de vision (0,07%); occlusion de l'artère centrale de la rétine (0,01%), hémorragie sous-rétinienne nouvelle ou progressive (0,06%) et déchirures de l'épithélium pigmentaire (0,04%). Les événements systémiques jugés possiblement associés au traitement sont : faible augmentation de la pression artérielle (0,21%), ischémie cérébrale transitoire (0,01%), accident vasculaire cérébral (0,07%) et thrombose veineuse profonde (0,01%).

Au niveau des événements indésirables potentiels, un éditorial soulève la possibilité que les inhibiteurs du VEGF pourraient causer une atrophie de la rétine en raison de l'action neuroprotectrice de la molécule VEGF.<sup>(15)</sup>

Au niveau des événements indésirables, il est également intéressant de vérifier les données de molécules utilisées dans la DMLA ayant un mécanisme d'action similaire (inhibition du VEGF) et qui sont administrées par la voie intravitréenne

## Bevacizumab (Avastin<sup>md</sup>) pour le traitement de la DMLA, 1 février 2007

soit le pegaptanib et le ranibizumab. Pour ces deux médicaments, des données provenant d'études randomisées avec un suivi de 2 ans ont permis de conclure à un profil d'innocuité favorable menant à leur mise en marché.<sup>(16, 17)</sup>

Le 24 janvier 2007, Genentech, par une lettre envoyée aux professionnels de la santé, nous informait qu'une analyse intérimaire d'innocuité du ranibizumab avait découvert une différence statistiquement significative ( $p=0,02$ ) au niveau des accidents vasculaires cérébraux (AVC) entre le groupe recevant la dose de 0,3 mg (0,3%) par rapport au groupe recevant la dose de 0,5 mg (1,2%).<sup>(18)</sup> Il n'y avait pas de différence au niveau des infarctus ou des décès d'origine vasculaire. Les données proviennent de l'étude SAILOR qui est présentement en cours et pour laquelle le nombre de patients prévu était d'environ 5000. L'étude ne comporte pas de groupe comparateur ne recevant pas de ranibizumab.

Les données additionnelles sur la ranibizumab proviennent de deux études randomisées ANCHOR<sup>(19)</sup> et MARINA.<sup>(17)</sup> Dans les deux études les événements thromboemboliques d'origine artérielle étaient classifiés en utilisant les critères du "Antiplatelet Trialists' Collaboration (APTC)" et incluaient : infarctus non fatal, AVC ischémique ou hémorragique non fatal, ou décès d'origine vasculaire ou autre. Dans l'étude ANCHOR (n=423) les événements mentionnés ci-dessus sont survenus chez (2,2%) (0,3 mg), 4,3% (0,5 mg) et 2,1% (vertéporfine) des patients. Un AVC non fatal est survenu dans chacun des trois groupes. Dans l'étude MARINA (n=716), en utilisant les critères APTC, un événement est survenu chez 3,8% (placebo), 4,6% (0,3 mg) et 4,6% (0,5 mg) des patients. Un AVC non-fatal est survenu chez 0,8% (placebo), 1,3% (0,3 mg) et 2,5% (0,5 mg) des patients.

### SECTION 7. ASSOCIATIONS, GROUPES D'EXPERTS, AGENCES GOUVERNEMENTALES

Groupe d'experts européen<sup>(20)</sup> : les auteurs arrivent à la conclusion que le bevacizumab ne peut faire l'objet de recommandations formelles en l'absence de données provenant d'études randomisées.

American Academy of Ophthalmology (AAO)<sup>(21)</sup> : l'AAO recommande que le remboursement soit accordé aux patients pour lesquels le médecin traitant juge qu'ils ont eu un échec aux thérapies approuvées par la FDA ou qu'ils pourraient retirer un plus grand bénéfice en étant traités par le bevacizumab intravitréen.

L'AAO s'est prononcée sur le remboursement de l'acte thérapeutique (injection de bevacizumab). Le communiqué précise que les données du bevacizumab supportent son utilisation mais ne sont pas concluantes de son efficacité ou de son innocuité.

Le communiqué est daté du 20 avril 2006, date qui précède l'approbation du ranibizumab par la FDA.

Régie de l'Assurance Maladie du Québec (RAMQ) (régime général et liste établissement) : le bevacizumab n'a pas fait l'objet de recommandation positive ou négative.<sup>(16)</sup>

### SECTION 8. ÉTUDES CLINIQUES

- ◆ La recherche de littérature n'a pas permis d'identifier d'études comparatives du bevacizumab pour le traitement de la DMLA.
- ◆ Huit études publiées, évaluant le bevacizumab en monothérapie, ont été identifiées (voir annexe 1, tableau 1 pour les détails), dont quatre de nature rétrospective et quatre de nature prospective.
- ◆ Une étude a évalué une dose de bevacizumab suivi de 9 doses de pegaptanib administré aux 6 semaines avec l'objectif de limiter l'exposition au bevacizumab, un bloqueur non sélectif du VEGF (voir annexe 1, tableau 2 pour les détails).<sup>(22)</sup>
- ◆ Le nombre de patients inclus était faible allant de 18 à 266.
- ◆ Dans leur ensemble, les études démontrent des résultats intéressants avec un pourcentage appréciable des patients présentant une amélioration de l'acuité visuelle, une diminution significative de l'épaisseur centrale de la rétine et un profil d'événements indésirables acceptable.
- ◆ Le suivi des patients est court avec un maximum de six mois.
- ◆ Les auteurs arrivent tous à la conclusion que les résultats sont prometteurs mais qu'une étude comparative à long terme doit être menée.
- ◆ Une étude a évalué la combinaison du bevacizumab et de la vertéporfine.<sup>(23)</sup> L'étude n'inclut pas de groupe vertéporfine en monothérapie ce qui rend impossible l'évaluation de l'efficacité et de l'innocuité du bevacizumab par rapport à la vertéporfine. Cette étude n'est donc pas incluse dans le présent document.
- ◆ L'AAO a adopté une résolution demandant au Centers for Medicare and Medicaid Services de financer et supporter une étude du National Eye Institute (NEI) comparant le ranibizumab et le bevacizumab.<sup>(24)</sup> Selon un éditorial en date du 5 octobre 2006, le NEI prévoit faire cette étude mais n'avait pas, en septembre 2006, de protocole final ou le financement nécessaire.<sup>(4)</sup>

## SECTION 9. DONNÉES ÉCONOMIQUES

### Coûts d'acquisition

Médicaments	Coût (\$)
Bevacizumab 25 mg/ml	Fiole de 4 ml = 500\$ Fiole de 16 ml = 2000\$ Coût de 1 mg = 5\$
Pegaptanib (seringue de 0,3 mg)	995\$
Vertéporfine Fiole de 15 mg	1775\$

### Coût annuel de traitement par patient

Médicaments	Doses moyennes	Coût 1 traitement	Coût annuel traitement
Bevacizumab	1,25 mg	6,25\$**	37,50\$-75\$ (estimé)§
Pegaptanib	0,3 mg q 6 sem.	995\$	8557\$†
Vertéporfine	10,2 mg (6mg/m <sup>2</sup> ) q12 sem.	1207\$	2776\$*

§Basé sur un nombre annuel de traitements de 6 à 12

†Basé sur un nombre annuel de traitements de 8,7

\*Basé sur un nombre annuel de traitements de 2,3

\*\*En assumant aucune perte lors de la préparation

n.b. Le nombre annuel de traitement suggéré pour le ranibizumab est de 12. Comme le ranibizumab n'est pas disponible au Canada son coût est inconnu. Le coût aux États-Unis est de 1950\$ pour une dose de 0,5 mg.<sup>(4)</sup>

## SECTION 10. ANALYSE/RECOMMANDATIONS

### Faits à considérer :

- ♦ La DMLA peut entraîner la cécité.
- ♦ Les traitements de la DMLA approuvés au Canada sont la vertéporfine (certaines formes exsudatives de DMLA) et le pegaptanib (toutes formes exsudatives de DMLA)
- ♦ Aucune étude comparative de l'utilisation du bevacizumab pour le traitement de la DMLA n'a été identifiée.
- ♦ Dans leur ensemble, les études démontrent des résultats intéressants avec un pourcentage appréciable des patients présentant une amélioration de l'acuité visuelle et une diminution significative de l'épaisseur centrale de la rétine
- ♦ Les données supportent une innocuité acceptable pour le bevacizumab, dans un contexte de risque bénéfice, pour un patient, présentant une réponse insuffisante au pegaptanib et à la vertéporfine et chez qui la conséquence d'une absence de traitement peut être la cécité.
- ♦ L'efficacité et l'innocuité à long terme du bevacizumab sont inconnues.
- ♦ Le bevacizumab n'est pas approuvé pour le traitement de la DMLA ou pour injection intravitréenne.
- ♦ Le bevacizumab est considérablement moins dispendieux que les alternatives de traitement approuvées au Canada.

### Mise en garde

Les recommandations sont formulées dans le contexte de l'absence de commercialisation du ranibizumab au Canada et seront à reconsidérer en fonction de la disponibilité de ce médicament, ou d'autres traitements pour la DMLA.

### Recommandations :

- ♦ Le bevacizumab en injection intravitréenne constitue une option thérapeutique à considérer pour les patients atteints de DMLA présentant une réponse insuffisante au pegaptanib et à la vertéporfine.
- ♦ Les patients devraient être informés de l'absence de données d'efficacité et d'innocuité à long terme.
- ♦ Les patients devraient être informés de la possibilité d'un risque d'événement thromboembolique.
- ♦ Des données d'efficacité et d'innocuité provenant d'études randomisées sont nécessaires avant de pouvoir recommander une utilisation "généralisée" c'est-à-dire autre qu'au cas par cas.

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

## SECTION 11. RECHERCHE DE LA LITTÉRATURE

Le PGTM a privilégié la stratégie de recherche suivante:

- ♦ Étude cliniques de tous types de devis
- ♦ Articles résumés, monographie pour la pharmacologie
- ♦ Consensus d'experts sur le traitement de la DMLA
- ♦ Avis d'organismes d'évaluation des technologies de la santé
- ♦ Recherche de données économiques

**AUTEURS ET RÉVISEURS**

**Rédaction du document PGTM**

Benoît Cossette, Département de pharmacie, Centre hospitalier universitaire de Sherbrooke (CHUS)

**Utilisation textuelle d'autres documents**

Des portions de ce document ont été reprises textuellement des évaluations PGTM suivantes : Bevacizumab (Avastin<sup>MD</sup>) dans le traitement du cancer colorectal métastatique et Pegaptanib (Macugen<sup>MD</sup>) pour le traitement de la forme néovasculaire (exsudative) de la dégénérescence maculaire liée à l'âge.

**Révision**

Dr Mikael Sebag, Centre hospitalier de l'Université de Montréal (CHUM)

Martin Turgeon, Département de pharmacie, Centre hospitalier universitaire de Sherbrooke (CHUS)

**Réviseurs (comité scientifique PGTM) :**

Dr Benoit Bailey, Centre hospitalier universitaire, hôpital Ste-Justine (CHU-SJ)

Benoît Cossette, Centre hospitalier universitaire de Sherbrooke (CHUS)

Dre Louise Deschênes, Centre hospitalier universitaire de Québec (CHUQ)

Céline Dupont, Centre universitaire de santé McGill (CUSM)

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

Nathalie Letarte, Centre hospitalier de l'Université de Montréal (CHUM)

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

Dre Danielle Pilon, Centre hospitalier universitaire de Sherbrooke (CHUS)

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

Hélène Roy, Centre hospitalier universitaire, hôpital Ste-Justine (CHU-SJ)

**Les membres du comité scientifique du PGTM ne rapportent aucun conflit d'intérêt lors de la préparation de ce document.**

**Approuvé par le comité scientifique du PGTM le 1 février 2007.**

# Bevacizumab (Avastin<sup>md</sup>) pour le traitement de la DMLA, 1 février 2007

## Références

1. Freeman WR, Falkenstein I. Avastin and New Treatments for AMD: Where Are We? *Retina* 2006;26(8):853-8.
2. Lim JI. The pros and cons of bevacizumab therapy for subfoveal choroidal neovascularization for age-related macular degeneration. *Medscape* 2005;6(2).
3. Rosenfeld PJ. Intravitreal avastin: the low cost alternative to lucentis? *American Journal of Ophthalmology* 2006;142(1):141-3.
4. Steinbrook R. The price of sight--ranibizumab, bevacizumab, and the treatment of macular degeneration. *New England Journal of Medicine* 2006;355(14):1409-12.
5. Chopdar A, Chakravarthy U, Verma D. Age related macular degeneration. *BMJ* 2003;326(7387):485-8.
6. Fine SL, Berger JW, Maguire MG, Ho AC. Age-Related Macular Degeneration. *N Engl J Med* 2000;342(7):483-92.
7. Bressler NMMD, The Eye Diseases Prevalence Research G. Age-Related Macular Degeneration Is the Leading Cause of Blindness. *JAMA* 2004;291(15):1900-1.
8. Bird A, Bressler N, Bressler S, et al. An international classification and grading system for age-related maculopathy and age-related macular degeneration. The international ARM epidemiological study group. *Survey Ophtalmology* 1995;39(5):367-74.
9. Agence d'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé (AETMIS). Évaluation de la thérapie photodynamique pour le traitement de la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA) de type exsudatif avec néovascularisation sous-fovéale. Rapport préparé par Kathy Larouche et Sophie Rochon. (AETMIS 04-05). Montréal: AETMIS, 2004, xiv-102 p.
10. Hoffmann-La Roche. Bevacizumab, monographie de produit. 9 août 2006.
11. Beer PM, Wong SJ, Hammad AM, Falk NS, O'Malley MR, Khan S. Vitreous levels of unbound bevacizumab and unbound vascular endothelial growth factor in two patients. *Retina* 2006;26(8):871-6.
12. Bakri SJ, Snyder MR, Pulido JS, McCannel CA, Weiss WT, Singh RJ. Six-month stability of bevacizumab (avastin) binding to vascular endothelial growth factor after withdrawal into a syringe and refrigeration or freezing. *Retina* 2006;26(5):519-22.
13. United States Pharmacopeial Convention Inc. USP NF 2005. Rockville, MD.
14. Fung AE, Rosenfeld PJ, Reichel E. The International Intravitreal Bevacizumab Safety Survey: using the internet to assess drug safety worldwide. *British Journal of Ophthalmology* 2006;90(11):1344-9.
15. Gillies MC. What We Don't Know About Avastin Might Hurt Us. *Archives of Ophthalmology* 2006;124:1478-9.
16. D'Amico DJ, Group VISiONCT, Patel M, et al. Pegaptanib sodium for neovascular age-related macular degeneration: two-year safety results of the two prospective, multicenter, controlled clinical trials. *Ophthalmology* 2006;113(6):1001.e1-6.
17. Rosenfeld PJ, Brown DM, Heier JS, et al. Ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration. *New England Journal of Medicine* 2006;355(14):1419-31.
18. Genentech. [www.gene.com/gene/products/information/pdf/healthcare-provider-letter.pdf](http://www.gene.com/gene/products/information/pdf/healthcare-provider-letter.pdf) (24 janvier 2007), site visité 20070131.
19. Brown DM, Kaiser PK, Michels M, et al. Ranibizumab versus verteporfin for neovascular age-related macular degeneration. *New England Journal of Medicine* 2006;355(14):1432-44.
20. Chakravarthy U, Soubrane G, Bandello F, et al. Evolving European guidance on the medical management of neovascular age related macular degeneration. *British Journal of Ophthalmology* 2006;90(9):1188-96.
21. American Academy of Ophthalmology. American Academy of Ophthalmology supports coverage of ophthalmologists' use of intravitreal bevacizumab. Site internet: [wwwaaao.org/news/release/20060420cfm](http://wwwaaao.org/news/release/20060420cfm); site visité 20061024.
22. Hughes MS, Sang DN. Safety and efficacy of intravitreal bevacizumab followed by pegaptanib maintenance as a treatment regimen for age-related macular degeneration. *Ophthalmic Surgery, Lasers & Imaging* 2006;37(6):446-54.
23. Dhalla MS, Shah GK, Blinder KJ, Ryan EH, Jr., Mittra RA, Tewari A. Combined photodynamic therapy with verteporfin and intravitreal bevacizumab for choroidal neovascularization in age-related macular degeneration. *Retina* 2006;26(9):988-93.

## Bevacizumab (Avastin<sup>md</sup>) pour le traitement de la DMLA, 1 février 2007

24. American Academy of Ophthalmology. American Academy of Ophthalmology Board Resolution. Site internet: [wwwaaorg/education/library/statements/board\\_resolution\\_AMD\\_study\\_sept2006cfm](http://wwwaaorg/education/library/statements/board_resolution_AMD_study_sept2006cfm); site visité 20061030.
25. Lazic R, Gabric N. Intravitreally administered bevacizumab (Avastin) in minimally classic and occult choroidal neovascularization secondary to age-related macular degeneration. *Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol* 2006;18 nov (Epub ahead of print).
26. Moshfeghi AA, Rosenfeld PJ, Puliafito CA, et al. Systemic bevacizumab (Avastin) therapy for neovascular age-related macular degeneration: twenty-four-week results of an uncontrolled open-label clinical study. *Ophthalmology* 2006;113(11):2002.e1-12.
27. Costa RA, Jorge R, Calucci D, Cardillo JA, Melo LA, Jr., Scott IU. Intravitreal bevacizumab for choroidal neovascularization caused by AMD (IBeNA Study): results of a phase 1 dose-escalation study. *Investigative Ophthalmology & Visual Science* 2006;47(10):4569-78.
28. Bashshur ZF, Bazarbachi A, Schakal A, Haddad ZA, El Haibi CP, Noureddin BN. Intravitreal bevacizumab for the management of choroidal neovascularization in age-related macular degeneration. *American Journal of Ophthalmology* 2006;142(1):1-9.
29. Rich RM, Rosenfeld PJ, Puliafito CA, et al. Short-term safety and efficacy of intravitreal bevacizumab (Avastin) for neovascular age-related macular degeneration. *Retina* 2006;26(5):495-511.
30. Spaide RF, Laud K, Fine HF, et al. Intravitreal bevacizumab treatment of choroidal neovascularization secondary to age-related macular degeneration. *Retina* 2006;26(4):383-90.
31. Avery RL, Pieramici DJ, Rabena MD, Castellarin AA, Nasir MA, Giust MJ. Intravitreal bevacizumab (Avastin) for neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2006;113(3):363-72.e5.
32. Yoganathan P, Deramo VA, Lai JC, Tibrewala RK, Fastenberg DM. Visual improvement following intravitreal bevacizumab (Avastin) in exudative age-related macular degeneration. *Retina* 2006;26(9):994-8.



## Bevacizumab (Avastin<sup>md</sup>) pour le traitement de la DMLA, 1 février 2007

### ANNEXE 1 : SOMMAIRE DES ÉTUDES CLINIQUES

Tableau 1 : Bevacizumab en monothérapie

Auteurs-Année	N	Devis	Population	Posologie et durée	Résultats	Effets indésirables (EI) Commentaires
Lazic 2006 <sup>(25)</sup>	102 pts	-Ouverte -Analyse prospective	-DMLA de type minimalement classique (n=78) ou occulte (n=24) -Âge moyen : 74,8 ans -Patients sans aucun traitement préalable	-1,25 mg pour une dose à répéter aux 6 semaines ad : résolution d'œdème maculaire, liquide sous rétinien et/ou décollement de l'épithélium pigmentaire. Également répété en cas de récurrence -Injection intravitréenne	<u>Acuité visuelle (moyenne)</u> (logMAR, ETDRS) Valeur de base : 1,072 Dernier suivi : 0,943 (p=0,001) <u>Épaisseur centrale de la rétine</u> (moyenne) Valeur de base : 378 um Dernier suivi : 322 um (p=0,01) <u>Volume maculaire total</u> (moyenne) Valeur de base : 9,41 mm <sup>3</sup> Dernier suivi: 8,61 mm <sup>3</sup> (p=0,01)	- 2 cas de déchirure de l'épithélium pigmentaire - 10 cas de détachement du vitré postérieur (posterior vitreous detachment) - Aucun cas d'inflammation, infection, événement thrombo-embolique ou toxicité oculaire
Moshfeghi 2006 <sup>(26)</sup>	18 pts	-Ouverte -Analyse prospective	-DMLA -Âge médian: 79 ans -non éligibles ou refusant la vertéporfine - Exclusion des pts avec, entre autres : hypertension non-contrôlée et antécédent d'événement thromboembolique	-5 mg/kg q 2 sem. pour 2 à 3 doses. -Injection intraveineuse -Doses supplémentaires si : perte acuité visuelle ou augmentation épaisseur centrale de la rétine ou nouvelle hémorragie maculaire ou nouvelle zone de néovascularisation	<u>Acuité visuelle (médiane)</u> (Nbr de lettres ETDRS) Valeur de base : 56 1 sem. : 62 (p=0,004) 12 sem. : 65 (p<0,001) 24 sem. : 70 (p=0,001) <u>Épaisseur centrale de la rétine</u> (médiane) Valeur de base : 379 um 1 sem. : 281 um (p<0,001) 12 sem. : 235 um (p<0,001) 12 sem. : 255 um (p<0,001)	-Aucun événement oculaire ou systémique jugé sérieux durant la période de suivi de 24 mois. -Pression artérielle (médiane): Systolique Base : 131 mm Hg 3 sem. : 140 mm Hg (p=0,006) 12 sem. : 130 mm Hg (p= 0,811) 24 sem. : 124 mm Hg (p=0,026) Diastolique Base : 70 mm Hg 3 sem. : 78 mm Hg (p=0,002) 12 sem. : 74 mm Hg (p=0,088) 24 sem. : 69 mm Hg (p=0,740) -11 patients recevaient un antihypertenseur à l'entrée dans l'étude -À la semaine 12, un antihypertenseur a été débuté chez 5 patients et ajusté pour 5 autres patients. -6 patients (yeux) ont été re-traités suite aux 2 à 3 doses initiales.

DMLA= dégénérescence maculaire liée à l'âge; EC= écart-type; ETDRS= Early treatment diabetic retinopathy study chart; AVC= accident vasculaire cérébral; ICT= ischémie cérébrale transitoire; P= pegaptanib; V= vertéporfine

## Bevacizumab (Avastin<sup>md</sup>) pour le traitement de la DMLA, 1 février 2007

Auteurs-Année	N	Devis	Population	Posologie et durée	Résultats	Effets indésirables (EI) Commentaires
Costa 2006 <sup>(27)</sup>	45 pts	-Ouverte -Analyse prospective -Devis de type augmentation de doses (dose escalation)	-DMLA -Âge médian: 74 ans -Exclusion des pts avec, entre autres : hypertension non-contrôlée et antécédent d'événement thromboembolique -Naïfs à vertéporfine et pegaptanib	-3 groupes : 1,0 mg, 1,5 mg et 2,0 mg (15 patients pour chaque dose) -1 seule dose -Injection intravitréenne	<u>Acuité visuelle (moyenne)</u> (ETDRS, logMAR) <u>Dose 1 mg</u> Base : 1,19 1 sem. : 1,15 6 sem. : 1,14 12 sem. : 1,17 <u>Dose 1,5 mg</u> Base : 1,11 1 sem. : 1,04 6 sem. : 1,01 12 sem. : 1,04 <u>Dose 2,0 mg</u> Base : 1,35 1 sem. : 1,28 6 sem. : 1,24 12 sem. : 1,26 <u>Toutes doses regroupées</u> Base : 1,22 1 sem. : 1,16 6 sem. : 1,13 12 sem. : 1,16 Différences significatives, à 1, 6 et 12 semaines, par rapport à la valeur de base lorsque toutes les doses sont combinées	-Étude dont l'objectif primaire était la mesure de l'innocuité -Aucun événement indésirable systémique -Aucun événement indésirable jugé sérieux -Aucune évidence d'inflammation, uvéite, endophtalmie ou toxicité oculaire évidente -Aucun changement significatif au niveau de la pression artérielle ou de la pression intraoculaire -Hémorragie subconjonctivale et hyperémie conjonctivale fréquente mais probablement reliée à la procédure d'anesthésie
Bashshur 2006 <sup>(28)</sup>	-17 pts -17 yeux	-Série de cas consécutifs -Analyse prospective	-DMLA -Âge moyen : 68,3 ans -Patients inéligibles ou refusant ou ne répondant pas à la vertéporfine.	-2,5 mg (0,1 ml) -Injections aux 4 semaines pour un total de 3 injections -Injection intravitréenne	<u>Acuité visuelle (Snellen, médiane)</u> Valeur de base : 20/200 4 sem. : 20/80 8 sem. : 20/50 12 sem. : 20/50 <u>Épaisseur centrale de la rétine (médiane)</u> Valeur de base : 350 um 4 sem. : 282 um 8 sem. : 230 um 12 sem. : 211 um	-Aucune augmentation de la pression artérielle par rapport à la valeur de base. -Aucun événement thromboembolique

DMLA= dégénérescence maculaire liée à l'âge; EC= écart-type; ETDRS= Early treatment diabetic retinopathy study chart; AVC= accident vasculaire cérébral;

ICT= ischémie cérébrale transitoire; P= pegaptanib; V= vertéporfine

## Bevacizumab (Avastin<sup>md</sup>) pour le traitement de la DMLA, 1 février 2007

Auteurs-Année	N	Devis	Population	Posologie et durée	Résultats	Effets indésirables (EI) Commentaires
Rich 2006 <sup>(29)</sup>	-50 pts -53 yeux	-Série de cas -Analyse rétrospective	- Patients DMLA ayant reçu une injection de bevacizumab. -Âge médian: 80 ans -Première ligne de traitement : 25% -Traitement précédent (V ou P) : 75%	-1,25 mg (0,05 ml) - La fréquence de ré-administration était laissée à la discréction du MD traitant mais était habituellement de 1 mois -Injection intravitréenne	<u>Acuité visuelle (médiane)</u> (Mesuré Snellen, converti ETDRS) Valeur de base : 35 3 mois : 50 $\Delta = +15$ p < 0.001 Pas de différence statistiquement significative entre les patients avec traitement préalable et les patients en première ligne de traitement <u>Épaisseur centrale de la rétine (médiane)</u> Valeur de base : 313 um 3 mois : 228 um $\Delta = -85$ p < 0.001	-Aucun cas d'inflammation ou de perte soudaine de vision suite à l'injection -Aucun cas d'endophthalmie, détachement de la rétine, ou dommage au cristallin. -Aucun cas d'événement thromboembolique incluant AVC, ICT, infarctus et maladie vasculaire périphérique -Pression artérielle systolique : augmentation d'une moyenne de 131 mmHg (valeur de base) à 148 mmHg (3 mois) -Aucune différence d'efficacité entre les patients traités précédemment (V et P) et les patients naïfs au traitement
Spaide 2006 <sup>(30)</sup>	266 pts	-Série de cas -Période de 3 mois -Analyse rétrospective	- Patients DMLA ayant reçu une injection de bevacizumab. -Âge moyen: 80 ans -Première ligne de traitement : 30% -Traitement précédent : 70%	-1,25 mg (0,05 ml) -Intention de traitement : q 1 mois X 3 doses -Injection intravitréenne	<u>Acuité visuelle (moyenne)</u> (Snellen) Valeur de base (n=266) : 20/184 1 mois (n=244) : 20/131 (p<0,001) 2 mois (n=222) : 20/122 (p<0,001) 3 mois (n=141) : 20/109 Pas de différence statistiquement significative entre les patients avec traitement préalable et les patients en première ligne de traitement <u>Épaisseur centrale de la rétine (moyenne)</u> Valeur de base (n=214) : 340 ± 206 um 1 mois (n=170) : 250 ± 190 um (p<0,001)	-2 patients ont présenté une vitréite -Aucun cas d'endophthalmie, augmentation de la pression intraoculaire, décollement ou déchirure de la rétine -1 cas d'infarctus, 1 mois après la troisième injection -1 décès du à un infarctus, 3 mois après une seule injection de bevacizumab -1 patient avec antécédent d'ICT qui a arrêté son traitement anticoagulant et qui a présenté ce qui pourrait être un autre ICT ou un épisode d'épilepsie

DMLA= dégénérescence maculaire liée à l'âge; EC= écart-type; ETDRS= Early treatment diabetic retinopathy study chart; AVC= accident vasculaire cérébral; ICT= ischémie cérébrale transitoire; P= pegaptanib; V= vertéporfine

## Bevacizumab (Avastin<sup>md</sup>) pour le traitement de la DMLA, 1 février 2007

Auteurs-Année	N	Devis	Population	Posologie et durée	Résultats	Effets indésirables (EI) Commentaires
Avery 2006 <sup>(31)</sup>	-79 pts -81 yeux	-Série de cas consécutifs -Analyse rétrospective	-DMLA -Âge moyen: 77 ans -Traités précédemment avec V ou P= 78% -Exclusions : hypertension non contrôlée, AVC ou infarctus récent	-1,25 mg (0,05 ml) -Injection q 1 mois jusqu'à résolution d'œdème maculaire, liquide sous rétinien et/ou décollement de l'épithélium pigmentaire. -Injection intravitrénne	<u>Acuité visuelle (Snellen, médiane)</u> <u>Tous patients</u> Valeur de base : 20/200 4 sem. : 20/80 8 sem. : 20/80 <u>Traités précédemment</u> Amélioration à 4 sem. : 0,22 logMAR <u>Sans traitement préalable</u> Amélioration à 4 sem. : 0,29 logMAR P=0.39 pour la comparaison <u>Épaisseur centrale de la rétine (médiane)</u> <u>Tous patients</u> Δ valeur de base à 1 sem.= -61 um Δ valeur de base à 4 sem.= -92 um Δ valeur de base à 8 sem.= -89 um Δ valeur de base à 12 sem.= -67 um <u>Traités précédemment</u> Δ valeur de base à 4 sem.= -90 um <u>Sans traitement préalable</u> Δ valeur de base à 4 sem.= -94 um P=0.89 pour la comparaison	-Aucun cas d'uvéite, endophtalmie, toxicité oculaire ou événement thromboembolique -Aucune augmentation significative de la pression artérielle -Aucune différence d'efficacité entre les patients traités précédemment (V et P) et naïfs au traitement

DMLA= dégénérescence maculaire liée à l'âge; EC= écart-type; ETDRS= Early treatment diabetic retinopathy study chart; AVC= accident vasculaire cérébral; ICT= ischémie cérébrale transitoire; P= pegaptanib; V= vertéporfine

## Bevacizumab (Avastin<sup>md</sup>) pour le traitement de la DMLA, 1 février 2007

Auteurs-Année	N	Devis	Population	Posologie et durée	Résultats	Effets indésirables (EI) Commentaires
Yoganathan 2006 <sup>(32)</sup>	-48 pts -50 yeux	-Série de cas -Analyse rétrospective	-DMLA -Âge médian: 79 ans -Traités précédemment avec V ou P= 72% -Première ligne de traitement= 28% -Exclusions : hypertension non traitée, infarctus, AVC dans les 6 mois précédents la première injection	-1,25 mg (0,05 ml) -Nombre de doses d'induction à la discréction de l'investigateur (étendue : 1 à 4 doses par mois) -Suite à l'induction, dose administrée lors de récidive -Dans les premières 24 sem. de traitement le nombre moyen d'injection était de 3,5 -Suivi médian de 34 mois	<u>Acuité visuelle (moyenne)</u> (ETDRS) <u>Tous les patients</u> Valeur de base : $36,9 \pm 21$ 24 sem. : $42,2 \pm 19$ ( $p < 0,01$ ) <u>Patients naïfs au traitement</u> Valeur de base : $41,0 \pm 26$ 24 sem. : $55,2 \pm 22$ ( $p < 0,001$ ) <u>Patients traités précédemment</u> Valeur de base : $35,4 \pm 19$ 24 sem. : $38,2 \pm 24$ ( $p = 0,06$ ) <u>Épaisseur centrale de la rétine</u> (médiane) Valeur de base : $339 \pm 130$ um 24 sem. : $266 \pm 92$ um ( $p < 0,001$ )	-Aucun changement statistiquement significatif de la pression artérielle ou de la pression intraoculaire durant les visites de suivi. -Aucune inflammation de la chambre antérieure, détachement de la rétine ou endophthalmie. -Aucun événement thromboembolique ou infarctus.

DMLA= dégénérescence maculaire liée à l'âge; EC= écart-type; ETDRS= Early treatment diabetic retinopathy study chart; AVC= accident vasculaire cérébral; ICT= ischémie cérébrale transitoire; P= pegaptanib; V= vertéporfine

Tableau 2 : Bevacizumab suivi de pegaptanib

Auteurs-Année	N	Devis	Population	Posologie et durée	Résultats	Effets indésirables (EI) Commentaires
Hughes 2006 <sup>(22)</sup>	20 pts	-Série de cas -Analyse prospective	-DMLA -Âge moyen = 80,4 ans -Non traités précédemment	-1 injection de bevacizumab 1,25 mg (0,05 ml), suivi de 9 injections de pegaptanib 0,3 mg aux 6 semaines -1 injection additionnelle de bevacizumab pouvait être administré lors d'augmentation de 15% de la lésion néovasculaire : 4 patients ont reçu 2 injections	<u>Acuité visuelle (moyenne)</u> (Snellen) Valeur de base : approximativement 20/200 Semaine 3 : amélioration de 1,2 lignes (approximativement 20/100) De la semaine 3 à la semaine 54 : amélioration de 1,1 lignes (approximativement 20/80) <u>Épaisseur centrale de la rétine</u> (moyenne) Valeur de base : 341 um 54 sem. : 191 um	-Les patients pour lesquels le suivi était incomplet étaient exclus de l'analyse. Le nombre de patients exclus n'est pas spécifié. - Aucune analyse statistique n'est présentée - Les événements indésirables étaient de nature transitoire et résolus la journée suivant l'administration. -Les événements indésirables les plus fréquents étaient : irritation de la paupière, rougeoiement et inconfort oculaire -Aucune élévation significative de la pression intraoculaire suivant l'administration du bevacizumab ou du pegaptanib -Aucun événement cérébrovasculaire ou infarctus -Aucun ajustement de la médication antihypertensive nécessaire dans le mois suivant l'administration du bevacizumab

DMLA= dégénérescence maculaire liée à l'âge