

# Utilisation des anti-VEGF dans le traitement local de la DMLA et autres rétinopathies

**GUEHO Sylvain / RICHARD Nathalie**

Chef de pôle produit Dolorh  
Direction Neurho

13 février 2014

Séminaire Conseil d'Administration ANSM



# Contexte : pathologie

## ◆ Dégénérescence Maculaire Liée à l'Age (DMLA)

- 1<sup>ère</sup> cause de malvoyance / cécité pour pays développés
- À partir de 50 ans, prévalence pour plus de 80 ans
- En France : environ 900 000 personnes (SFO – HAS)

## ◆ 2 formes

- Forme atrophique : diminution de l'acuité visuelle
  - ❖ Perte de cellules visuelles et pigments de la rétine
- Forme néovasculaire : Perte de la vision centrale
  - ❖ Croissance anormale de nouveaux vaisseaux sanguins, partie centrale de la rétine (macula)
  - ❖ Forme plus rare (20%) mais plus sévère
  - ❖ Evolution rapide
  - ❖ Implication du facteur de croissance vasculaire endothélial (VEGF), dont VEGF-A



# Contexte : traitements DMLA exsudative

## ◆ Chirurgie rétinienne

## ◆ Photocoagulation au laser (en dehors de la macula)

## ◆ Photothérapie dynamique

- Visudyne<sup>®</sup> (verteporfine), AMM européenne en juillet 2000

## ◆ Anti VEGF en administration intra vitréenne, voie intraoculaire

- Macugen<sup>®</sup> (pegaptanib), AMM européenne en janvier 2006
- Lucentis<sup>®</sup> (ranibizumab), AMM européenne en janvier 2007
- Eylea<sup>®</sup> (aflibercept), AMM européenne en novembre 2012



## Contexte : Accès aux traitements

- ◆ Données de consommations nationales
  - Prise en charge thérapeutique DMLA néovasculaire en hausse
  - Marché en forte progression depuis 2007
  
- ◆ Données de consommation Lucentis®
  - Prix unitaire: 895,57 Euro (moyenne : 7 injections / an)
  - Nombre de flacons : multiplié par 9 en 5 ans
  - Spécialité la plus vendue en termes de CA en France
  
- ◆ Débat actuel sur le coût des Médicaments Anti-VEGF et sur la minimalisation des coûts pour l'Assurance Maladie



## Contexte : Avastin<sup>®</sup> vs. Lucentis<sup>®</sup>

### ◆ Avastin<sup>®</sup> (bevacizumab)

- AMM Européenne en janvier 2005
- Traitement des cancers colorectaux métastatiques
- Administration intraveineuse, voie systémique
- Anti VEGF-A

VEGF impliqué dans le développement des cancers

Prolifération des tumeurs : besoin en O<sub>2</sub> et nutriments

Création de nouveaux vaisseaux sanguins, implication du VEGF-A

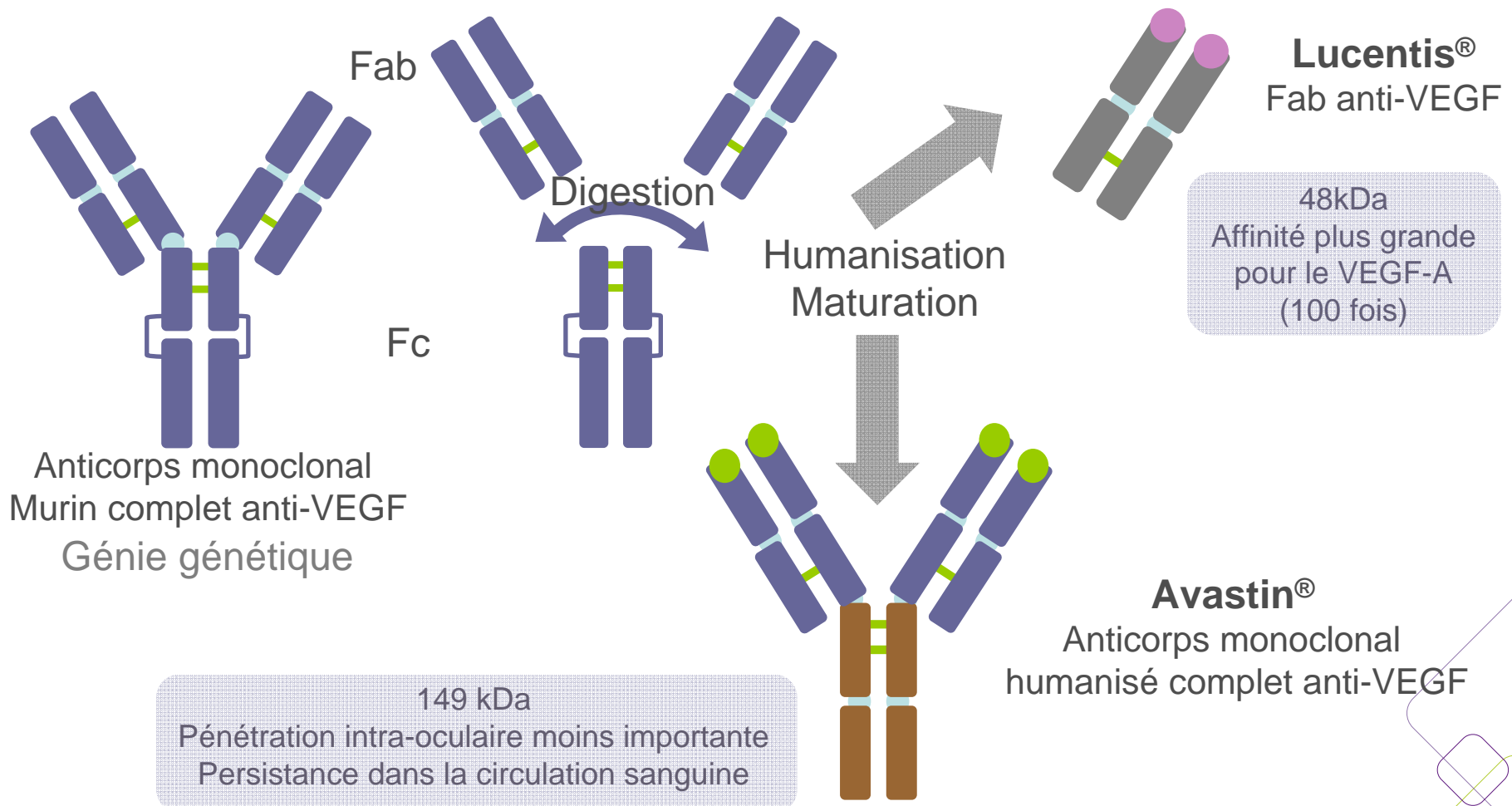
### ◆ Observation :

- Chez patients atteints de cancers et de DMLA néovasculaire
- Amélioration de la vision centrale

*Prix de vente : 278,13 Euro (2012) Flacon de 4 ml*

# Comparaison Avastin<sup>®</sup> / Lucentis<sup>®</sup>

## ◆ Différences de structures moléculaires



# Comparaison Avastin<sup>®</sup> / Lucentis<sup>®</sup>

## ◆ Données Précliniques : Pharmacocinétique animale

Revues des données disponibles comprenant les critères suivants :

- Données de pharmacocinétique **systemique** uniquement
- Espèce pertinente = **singe +++** car :
  - ❖ grandes similarités de structure et de physiologie des yeux par rapport à l'espèce humaine
  - ❖ 99% d'homologie entre le VEGF du singe et celui de l'homme

### Au total, 3 études disponibles dont :

- 1 étude réalisée dans le cadre de la demande d'AMM de Lucentis<sup>®</sup>
- 2 études académiques
- Administration unique dans toutes ces études

# Comparaison Avastin<sup>®</sup> / Lucentis<sup>®</sup>

## ◆ Données Précliniques : Pharmacocinétique animale

	Sérum	
	Lucentis <sup>®</sup> (ranibizumab) 500 µg/œil Etude AMM (Gaudreault <i>et al.</i> , 2005)	Avastin <sup>®</sup> (bevacizumab) 1,25 mg/50 µl Etude académique (Miyake <i>et al.</i> , 2010)
Cmax	150 ng/ml	1430 ng/ml
tmax (jours)	0,25	7
t <sub>1/2</sub> (jours)	3,59	12,3
AUC <sub>(0-∞)</sub> (µg/ml.h)	<b>10,4</b>	<b>526,2</b>

➔ En se fondant sur les données actuellement disponibles, après administration intravitréenne :

Exposition systémique de Lucentis<sup>®</sup> très inférieure à celle d'Avastin<sup>®</sup>

Persistance plus longue de l'Avastin<sup>®</sup> dans le sang





# Comparaison Avastin<sup>®</sup> / Lucentis<sup>®</sup>

## ◆ Données cliniques : Pharmacocinétique humaine

Revues des données disponibles :

- Absence d'étude permettant une comparaison directe de l'exposition systémique obtenue avec Lucentis<sup>®</sup> et Avastin<sup>®</sup>
- Données disponibles / Administration intraoculaire :
  - ❖ 2 études réalisées dans le cadre de la demande d'AMM de Lucentis<sup>®</sup>
  - ❖ 1 poster relatif à la pharmacocinétique systémique de l'Avastin<sup>®</sup>
  - ❖ 2 études comparant les taux circulants de VEGF après administration d'Avastin<sup>®</sup> ou de Lucentis<sup>®</sup>

# Comparaison Avastin<sup>®</sup> / Lucentis<sup>®</sup>

## ◆ Données cliniques : Pharmacocinétique humaine

<b>Lucentis<sup>®</sup> (ranibizumab)</b> AMM	<b>Avastin<sup>®</sup> (bevacizumab)</b> Académique
<i>Etude FVF1770g :</i> 27 patients recevant une escalade de doses (0,05 à 1 mg en administration unique).	Poster Csaky et al. (2007) : 27 prélèvements effectués chez des patients recevant une dose de 1.25 mg.
<b>Concentration Anti VEGF : 0,3 à 2,94 ng/mL</b>	<b>Concentrations Anti VEGF : 20-687 ng/mL</b>
<i>Etude FVF2587g (ANCHOR) :</i> 14 sujets recevant des doses répétées de 0.5 mg.	
<b>Concentration Anti VEGF : 0.303-1.22 ng/mL</b>	

En se fondant sur les données actuellement disponibles, après administration IVT :

Concentrations plasmatiques de Lucentis<sup>®</sup> très inférieures à celle d'Avastin<sup>®</sup>

# Comparaison Avastin<sup>®</sup> / Lucentis<sup>®</sup>

## ◆ Données cliniques : Pharmacocinétique humaine

Activité comparée de Lucentis<sup>®</sup> et d'Avastin<sup>®</sup> / passage systémique

### ● Etude IVAN

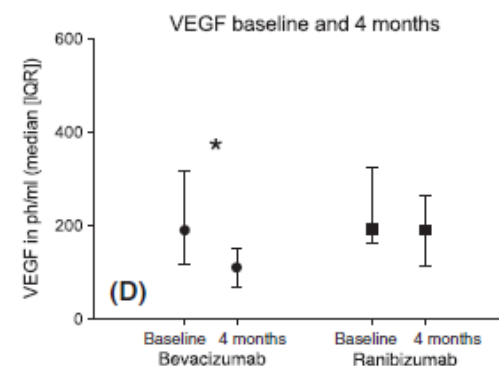
	Lucentis <sup>®</sup> (ranibizumab)	Avastin <sup>®</sup> (bevacizumab)
Taux initiaux de VEGF	173 pg/ml [102-289]	203 pg/ml [111-319]
Taux de VEGF à un an	151 pg/ml [100-277]	83 pg/ml [59-157]

### ● Etude Carneiro *et al.* (2012)



En se fondant sur les données actuellement disponibles :

- Baisse plus significative des taux circulants plasmatiques de VEGF avec Avastin<sup>®</sup>
- Passage systémique plus important avec Avastin<sup>®</sup> par rapport à Lucentis<sup>®</sup>



# Comparaison Avastin<sup>®</sup> / Lucentis<sup>®</sup>

## ◆ Pharmacocinétique : conclusions générales

- Peu de données cliniques disponibles concernant le passage systémique pour Avastin<sup>®</sup> après administration intravitréenne
- Aucune étude comparative directe disponible
- Ensemble des données précliniques et cliniques disponibles = faisceau d'informations  
→ passage systémique plus important avec Avastin<sup>®</sup>
- Données cliniques confortées par les données précliniques chez le singe



**Impact clinique lié à cette différence d'exposition systémique (fortement suggérée par les données disponibles)**  
→ observations cliniques de tolérance.



# Comparaison Avastin<sup>®</sup> / Lucentis<sup>®</sup>

## ◆ Données cliniques : efficacité

Revue des données disponibles dans le cadre des essais cliniques institutionnels comparant directement Lucentis<sup>®</sup> à Avastin<sup>®</sup>

- CATT : USA, 2008-2009 / 1208 patients
- IVAN : Royaume-Uni, 2008-2010 / 610 patients
- MANTA : Autriche, 2008-2011 / 321 patients
- GEFAL : France, 2009-2011 / 501 patients

En cours:

- VIBERA : Allemagne, 2008-2011 / prévision de 180 patients
- LUCAS : Norvège, 2009-2014 / prévision de 420 patients

Critère primaire Efficacité : Acuité visuelle à 1 ou 2 ans (nb de lettres lues)  
Traitement mensuel / à la demande



**En se fondant sur les données actuellement disponibles à 1 et 2 ans :  
L'efficacité d'Avastin<sup>®</sup> hors AMM dans le traitement de la DMLA est  
équivalente à celle de Lucentis<sup>®</sup> (observation de la non infériorité)**



# Comparaison Avastin<sup>®</sup> / Lucentis<sup>®</sup>

## ◆ Données cliniques : sécurité

- Effets indésirables locaux avec Avastin<sup>®</sup> :
  - ❖ Endophtalmies infectieuses
    - Liées principalement au reconditionnement
    - Mais absence de sur-risque quand respect des Bonnes Pratiques de Préparation (Afssaps, novembre 2007)
  - ❖ Endophtalmies non infectieuses / pseudo-endophtalmies
    - Risque possible lié à la nature complète de l'anticorps (fragment Fc)
  
- Avastin<sup>®</sup> et Lucentis<sup>®</sup> : Profil de sécurité décrits dans le RCP
  - ❖ Effets indésirables locaux avec Lucentis<sup>®</sup>
  - ❖ Effets indésirables systémiques avec Avastin<sup>®</sup>
    - Action anti-VEGF dans tous les organes
    - Evénements indésirables graves : thrombotiques ou hémorragiques



# Comparaison Avastin<sup>®</sup> / Lucentis<sup>®</sup>

## ◆ Données cliniques : sécurité

- Notifications spontanées
  - ❖ Modification de l'AMM européenne : juillet 2012
  - ❖ Circulaire DGS juillet 2012 : interdiction d'emploi d'Avastin<sup>®</sup> dans la DMLA exsudative
  - Augmentation probable de la sous-notification
  
- Etudes pharmaco-épidémiologiques
  - ❖ Résultats contradictoires
  - ❖ Populations étudiées non comparables
  
- Essais cliniques
  - ❖ Données fiables et pertinentes : population, facteurs de risque et survenue spontanée d'accidents thrombotiques et hémorragiques
  - ❖ Essais académiques
    - Focalisation sur efficacité comparée d'Avastin<sup>®</sup> et Lucentis<sup>®</sup>
    - Manque de puissance pour analyse de la sécurité (surtout pour effets rares)



# Comparaison Avastin<sup>®</sup> / Lucentis<sup>®</sup>

## ◆ Données cliniques : effets indésirables graves / sur-risque

- Risques liés à l'inhibition systémique du VEGF
  - ❖ Hémorragies non oculaires, hémorragies gastro-intestinales
  - ❖ Accidents thromboemboliques: AVC, AIT, infarctus du myocarde, thrombose veineuse et embolie pulmonaire
- Essais académiques : profil de sécurité similaire
- Méta-analyses :
  - ❖ Plus d'effets indésirables graves systémiques (infection, hémorragies) : en défaveur d'Avastin<sup>®</sup>
  - ❖ Pas de différences concernant les accidents thromboemboliques et les décès





# Comparaison Avastin<sup>®</sup> / Lucentis<sup>®</sup>

## ◆ Conclusion : données actuellement disponibles

### ● Efficacité

- ❖ Equivalence des traitements en termes d'acuité visuelle
  - Augmentation du nombre d'injection pour Avastin<sup>®</sup>
- ❖ Equivalence des traitements en termes d'effet sur la macula
  - Tendance à la supériorité pour Lucentis<sup>®</sup>

### ● Tolérance

- ❖ Patients âgés : facteurs de risque cardiovasculaires, sont sujets à infections
- ❖ Profil de risque similaire dans les essais cliniques individuellement
- ❖ Méta-analyses : Risque augmenté des effets systémiques graves non oculaires avec Avastin<sup>®</sup> par rapport à Lucentis<sup>®</sup>
  - Risques très graves (décès, infarctus, AVC, etc.) identiques
  - Infections plus nombreuses avec Avastin<sup>®</sup>



# Comparaison Avastin<sup>®</sup> / Lucentis<sup>®</sup>

## ◆ Conclusion générale

- Présomption d'efficacité de l'Avastin<sup>®</sup> dans le traitement de la DMLA néovasculaire
- Pas de données suffisantes et robustes pour conclure sur la similarité des profils de sécurité d'Avastin<sup>®</sup> et Lucentis<sup>®</sup>
- Données pharmacocinétiques indiquent passage systémique plus important pour Avastin<sup>®</sup>

### **Avertissement**

- Lien d'intérêt : personnel salarié de l'ANSM (opérateur de l'Etat).
- La présente intervention s'inscrit dans un strict respect d'indépendance et d'impartialité de l'ANSM vis-à-vis des autres intervenants.
- Toute utilisation du matériel présenté, doit être soumise à l'approbation préalable de l'ANSM.

### **Warning**

- Link of interest: employee of ANSM (State operator).
- This speech is made under strict compliance with the independence and impartiality of ANSM as regards other speakers.
- Any further use of this material must be submitted to ANSM prior approval.