

Thématique N° 4

Objet de l'étude :

Réalisation d'une investigation ancillaire de pharmacocinétique/pharmacodynamie dans le cadre de l'étude épidémiologique menée sur l'utilisation d'AVASTIN par voie intra-vitréenne dans la dégénérescence maculaire liée à l'âge

Contexte et objectifs

Le 19 Mars 2015, la commission d'évaluation initiale du rapport bénéfice/risque des produits de santé de l'ANSM s'est prononcée en faveur d'une recommandation temporaire d'utilisation (RTU) d'Avastin (bévacizumab) dans le traitement de la DMLA (dégénérescence maculaire liée à l'Age) néovasculaire, Pour rappel, Avastin est un médicament anticancéreux destiné à être administré en perfusion intraveineuse. Il ne dispose pas à ce jour d'AMM en ophtalmologie.

Passage systémique d'Avastin après administration intra-vitréenne (IVT)

Le bévacizumab est un anticorps monoclonal anti-VEGF complet (immunoglobuline IgG) humanisé. Il a un poids moléculaire de 149 KD. Par voie IVT, sa demi-vie systémique est longue, de l'ordre de 20 jours.

En comparaison, le ranibizumab (Lucentis disposant d'une AMM dans la DMLA), avec un PM de 48 KD, est lui constitué uniquement par le fragment Fab de l'anticorps et a une demi-vie systémique très courte, estimée à 2h. En effet, ne disposant pas de fragment Fc, il ne se lie pas aux récepteurs endothéliaux FcRn (Fc Receptor Neonates) qui via l'endocytose des IgG constitue un mécanisme d'épargne vis-à-vis de l'action protéolytique des lysosomes.

Des données récentes comparant le passage systémique d'Avastin et Lucentis après administration IVT sont disponibles (1-2). Bien qu'elles soient très limitées, l'examen de ces données ainsi que celles des dossiers AMM d'Avastin et de Lucentis a permis de conclure :

- à une surexposition systémique avec Avastin lorsque celui est utilisé à la dose préconisée (1,25 mg/mois). Les concentrations C_{max} et C_{min} sont en effet 7 à 20 fois supérieures et l'exposition systémique 5 à 70 fois plus importante que celles observées avec Lucentis. Cependant, cette surexposition est à mettre en regard avec les niveaux d'exposition observés lors d'administration IV d'Avastin en cancérologie. En effet, les concentrations plasmatiques du bévacizumab sont de l'ordre de 1000 fois supérieures à celles observées par IVT comme il est recommandé dans la RTU.
- à une baisse consécutive plus prononcée des taux plasmatiques de VEGF libres avec Avastin. Toutefois, aucune déplétion totale des taux de VEGF circulants libres n'est observée quel que soit le médicament administré. Une activité VEGF proliférative semble donc être maintenue avec les deux médicaments.

Surexposition et effets indésirables systémiques

L'analyse des données disponibles de tolérance et de sécurité après administration IVT d'Avastin dans la DMLA ne suggère pas de sur-risque d'occurrence d'effets indésirables systémiques comparativement à Lucentis. Par ailleurs, les concentrations plasmatiques d'Avastin observées après administration par voie IVT sont généralement supérieures à sa concentration inhibitrice 50 (IC50) du VEGF estimé dans un modèle *in vitro*, alors qu'avec Lucentis les concentrations plasmatiques sont généralement inférieures à l'IC50. Toutefois, la signification clinique de ces différences est difficile à établir, les IC50, étant estimées dans des modèles non cliniques.

Dans le cadre de ses missions d'encadrement de la RTU Avastin, l'ANSM mettra en place un suivi épidémiologique strict des effets indésirables. Dans ce contexte et afin de mieux appréhender la tolérance systémique d'Avastin par voie IVT, il paraît important d'y inclure, une investigation ancillaire PK-PD pour rechercher tout éventuel lien de causalité entre surexposition systémique et occurrence d'effets indésirables.

Justification de l'étude

Pour les besoins du suivi de la RTU Avastin, cette investigation PK-PD vise à couvrir trois aspects :

- Estimer l'exposition systémique d'Avastin après administration intra-vitréenne chez le patient et dans les conditions d'utilisation prévues par la RTU. Cet objectif pourrait être atteint à partir de la collecte de données « éparses » et le développement d'un modèle de pharmacocinétique de population.
- De la même manière, explorer l'évolution des taux circulants de VEGF.
- Mettre en évidence (ou non) l'existence d'une relation entre concentrations plasmatiques d'Avastin ou taux circulant de VEGF libres d'une part et survenue d'effets secondaires systémiques d'autre part. Cet objectif passe par l'élaboration et la validation d'un modèle PK-PD.

Résultats attendus pour l'ANSM

Cette étude permet donc d'apporter des informations supplémentaires, pouvant affiner les recommandations de prise en charge des patients. En effet, la collecte, chez le patient et dans les conditions d'utilisation prévues par la RTU, de données sur l'exposition systémique de l'Avastin et l'évolution subséquente des taux circulants de VEGF confirmerait ou non la réalité de cette surexposition et fournirait une explication mécanistique de l'absence ou de la présence d'un éventuel sur-risque de développer des effets indésirables systémiques avec Avastin en IVT.