

**RECOMMANDATION TEMPORAIRE D'UTILISATION (RTU) D'AVASTIN
DANS LA DEGENERESCENCE MACULAIRE LIEE A L'AGE
DANS SA FORME NEOVASCULAIRE**

PROTOCOLE DE SUIVI DES PATIENTS

1 PREAMBULE : RECOMMANDATION TEMPORAIRE D'UTILISATION

Généralités

L'article L. 5121-12-1 du code de la santé publique issu de la loi du 29 décembre 2011, modifié par la loi du 08 août 2014 de financement rectificative de la sécurité sociale pour 2014, permet à l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) d'élaborer une Recommandation Temporaire d'Utilisation (RTU) encadrant la prescription d'une spécialité pharmaceutique disposant d'une Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) en France, dans une indication ou dans des conditions d'utilisation non conformes à son AMM.

Il s'agit d'une procédure dérogatoire exceptionnelle, d'une durée de 3 ans, renouvelable.

La RTU a pour objet de sécuriser la prescription d'un médicament non conforme à son AMM en vue de répondre aux besoins spéciaux d'un patient et dès lors que l'ANSM estime que le rapport bénéfice/risque de l'utilisation du médicament est présumé favorable dans l'indication considérée. Elle s'accompagne obligatoirement d'un suivi des patients traités dans cette indication.

La RTU peut être modifiée, suspendue ou retirée si les conditions prévues ci-dessus ne sont plus remplies, ou pour des motifs de santé publique.

La RTU Avastin®

La présente RTU vise à encadrer l'utilisation d'AVASTIN®, du laboratoire Roche, dans une indication autre que celle de l'AMM, à savoir le traitement de la dégénérescence maculaire liée à l'âge néovasculaire, via la mise en place d'un protocole de suivi.

Sur la base des données scientifiques d'efficacité et de sécurité disponibles, le rapport bénéfice/risque d'AVASTIN® dans cette indication est présumé favorable. Ces informations sont détaillées dans l'Annexe I.

Engagement des médecins

Le prescripteur doit juger indispensable le recours à cette spécialité pour améliorer ou stabiliser l'état clinique de son patient. Il motive sa prescription dans le dossier médical du patient.

Les médecins qui décident de prescrire une spécialité dans l'indication faisant l'objet de la RTU s'engagent à respecter le protocole de suivi associé à la RTU et notamment à :

- informer le patient de la non-conformité de la prescription de la spécialité concernée à son l'AMM, des risques encourus, des contraintes et des bénéfices potentiels, et des conditions de prise en charge du traitement par l'assurance maladie ;
- utiliser la fiche de prescription et de suivi disponible en annexe de ce protocole ;

Engagement des pharmaciens

Les pharmaciens qui préparent et dispensent les préparations hospitalières d'AVASTIN s'engagent à respecter les instructions de préparation détaillées à l'annexe IV, à assurer la traçabilité des préparations et des dispensations effectuées et à transmettre les fiches de prescription et de suivi aux Hospices Civils de Lyon qui assurent la mise en œuvre du suivi détaillé dans ce protocole.

Le protocole de suivi

Le protocole de suivi définit notamment les critères de prescription, de préparation, de dispensation et d'administration du médicament.

Il décrit également les modalités de suivi des patients traités concernant l'efficacité, la sécurité d'emploi et les conditions réelles d'utilisation du produit.

Ce document s'adresse :

- aux ophtalmologues des établissements de santé qui mettent en œuvre cette recommandation ;
- aux pharmaciens des PUI qui assurent la préparation des seringues d'Avastin® pour injections intravitréennes ;
- au directeur et président de commission/conférence médicale de l'établissement pour développer ou intégrer la pratique dans l'établissement.

Le protocole de suivi comporte les 6 annexes suivantes :

1. Annexe I : argumentaire sur l'utilisation d'Avastin® dans la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA) néovasculaire. Les prescripteurs sont par ailleurs invités à consulter le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) d'Avastin® dans le cadre de son AMM au sein de la base de données publique des médicaments: <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/index.php>.
2. Annexe II : documents à l'attention des patients.
 - note d'information à destination des patients sur la RTU d'Avastin® dans le cadre de la DMLA, précisant notamment les personnes à contacter en cas de besoin (à adapter par l'établissement). Les patients peuvent par ailleurs consulter la notice d'Avastin® dans le cadre de son AMM consultable au sein de la base de données publique des médicaments: <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/index.php>.
 - formulaire de déclaration d'effets indésirables par les patients.
3. Annexe III : modalités de déclaration des effets indésirables et formulaires à destination des professionnels de santé.
 - formulaire de déclaration des effets indésirables susceptibles d'être liés à un médicament ;
 - formulaire de signalement des infections nosocomiales.
4. Annexe IV : instructions relatives à la réalisation de seringues pour injections intra-vitréennes à partir d'un flacon d'Avastin®.
5. Annexe V : Bonnes pratiques d'injections intra-vitréennes.
6. Annexe VI : fiche de prescription et de suivi.

Cette fiche doit être utilisée par les prescripteurs lors de toute prescription d'Avastin® dans le cadre de la présente RTU, ainsi que par les pharmaciens réalisant et / ou dispensant les préparations d'Avastin® utilisées dans ce cadre. Elle sert à la fois d'ordonnance, de document permettant d'assurer le suivi clinique des patients, ainsi que de document de traçabilité pharmaceutique.

Une seule fiche doit être utilisée par patient et par injection.

Le présent protocole de suivi et ses annexes sont disponibles sur le site Internet de l'ANSM (www.ansm.sante.fr - rubrique activités, RTU).

2 AVASTIN ET SON AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

AVASTIN® 25 mg/ml, solution à diluer pour perfusion contient du bevacizumab, un anticorps monoclonal humanisé recombinant.

Le bevacizumab se lie au VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor), facteur clé de la vasculogénèse et de l'angiogénèse, et inhibe de ce fait la liaison du VEGF à ses récepteurs, Flt-1 (VEGFR-1) et KDR (VEGFR-2), à la surface des cellules endothéliales. La neutralisation de l'activité biologique du VEGF fait régresser les vaisseaux tumoraux, normalise les vaisseaux tumoraux restants, et inhibe la formation de nouveaux vaisseaux tumoraux, inhibant ainsi la croissance tumorale.

Il est autorisé en Europe depuis le 12 janvier 2005 et est commercialisé en France depuis le 4 avril 2005. Le titulaire de son AMM est le laboratoire Roche.

Dans le cadre de son AMM, AVASTIN® est indiqué en oncologie dans le traitement de plusieurs types de cancers : cancer colorectal métastatique, cancer du sein métastatique, cancer bronchique non à petites cellules, cancer du rein avancé et/ou métastatique, cancer épithélial de l'ovaire, des trompes de Fallope ou péritonéal primitif.

Dans le cadre de son AMM, les conditions de prescription et de délivrance d'AVASTIN® sont : « Liste I – réservé à l'usage hospitalier. Prescription réservée aux médecins spécialistes ou compétents en oncologie ou en cancérologie ».

AVASTIN® fait l'objet d'un plan de gestion de risque européen.

3 AVASTIN DANS LA DMLA : MODALITES PRATIQUES DE PRESCRIPTION, DE DELIVRANCE, D'ADMINISTRATION ET DE SUIVI DES PATIENTS

3.1 MODALITES PRATIQUES DE PRESCRIPTION, DE DELIVRANCE, D'ADMINISTRATION D' AVASTIN DANS LE CADRE DE LA RTU

Il est impératif que le médecin prescrivait AVASTIN® dans le cadre de cette RTU prenne connaissance au préalable du RCP correspondant à l'AMM de cette spécialité et de ses mises à jour (cf base de données publique des médicaments: <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/index.php>).

3.1.1 Conditions de prescription et de délivrance

Dans le cadre de cette RTU, les conditions de prescription et délivrance d'Avastin® sont : « Liste I – Réservé à l'usage hospitalier. Prescription réservée aux spécialistes en ophtalmologie ».

3.1.2 Modalités de préparation des seringues d'Avastin

Les seringues d'AVASTIN prêtes à l'emploi seront préparées par des pharmacies à usage intérieur d'établissements de santé dûment autorisées à réaliser des préparations hospitalières injectables.

Le service d'ophtalmologie intéressé doit prendre contact avec la PUI pour les aspects de réalisation, dispensation et traçabilité des préparations, informer l'équipe opérationnelle d'hygiène (EOH) pour revoir les protocoles d'injection intravitréenne le cas échéant.

L'EOH peut réaliser une visite de risque préalable.

(http://www.cclin-arlin.fr/GDR/visite_risque/Protocole_visitederisqueIVT_mai2014.pdf)

Les modalités de préparations hospitalières de seringues d'Avastin® sont décrites en annexe IV.

S'agissant, dans le cadre décrit dans l'annexe IV, de préparations hospitalières, celles-ci devront être réalisées conformément aux bonnes pratiques de préparations hospitalières et devront faire l'objet d'une déclaration à l'ANSM.

([http://ansm.sante.fr/Activites/Preparations-hospitalieres/Declaration-des-preparations-hospitalieres/\(offset\)/3](http://ansm.sante.fr/Activites/Preparations-hospitalieres/Declaration-des-preparations-hospitalieres/(offset)/3))

3.1.3 Critères de prescription et contre-indications

Critères de prescription

Sujets :

- âgés de 18 ans et plus ;
- présentant une forme néovasculaire (humide) de la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA) ;
- ayant été informés de l'usage hors AMM du produit et des risques potentiels (cf. Annexe III : note d'information au patient) ;
- ayant une contraception efficace pour les femmes en âge de procréer.

Contre-indications

- Hypersensibilité au principe actif ou à l'un des excipients (dihydrate de tréhalose, phosphate de sodium, polysorbate 20, EPPI) ;
- Patients présentant une infection oculaire ou périoculaire active ou suspectée ;
- Patients présentant une inflammation intraoculaire active sévère ;
- Grossesse.

3.1.4 Posologie

AVASTIN doit être administré en milieu hospitalier par un ophtalmologiste qualifié ayant l'expérience des injections intravitréennes.

La dose recommandée d'AVASTIN est de 1.25 mg, administrée en une injection intravitréenne (IVT) unique. Cette dose correspond à un volume d'injection de 0.05 ml.

L'intervalle entre deux doses injectées dans le même oeil doit être d'au moins quatre semaines.

Le traitement sera initié avec une injection par mois jusqu'à ce que l'acuité visuelle maximale soit atteinte et/ou jusqu'à l'absence de signe d'activité de la maladie, c'est-à-dire pas de changement de l'acuité visuelle ni des autres signes et symptômes de la maladie sous traitement continu. A l'initiation, au moins trois injections mensuelles consécutives peuvent être nécessaires.

Ensuite, les intervalles de suivi et de traitement doivent être déterminés par le médecin et être basés sur l'activité de la maladie, évaluée par la mesure de l'acuité visuelle et/ou des critères anatomiques.

Si, selon l'avis du médecin, les critères visuels et anatomiques indiquent que le traitement continu n'est pas bénéfique pour le patient, Avastin devra être arrêté.

Le suivi de l'activité de la maladie peut inclure des examens cliniques, des tests fonctionnels ou des techniques d'imagerie, comme la tomographie à cohérence optique ou l'angiographie à la fluorescéine.

Si les patients sont traités selon un protocole « treat-and-extend » : une fois l'acuité visuelle maximale atteinte et/ou qu'il n'y a plus de signe d'activité de la maladie, les intervalles de traitement peuvent être étendus progressivement jusqu'à réapparition de signes d'activité de la maladie et/ou de baisse visuelle. L'intervalle de traitement ne doit pas être prolongé de plus de deux semaines à la fois. Si des signes d'activité de la maladie réapparaissent, l'intervalle de traitement doit être réduit en conséquence.

3.1.5 Mode d'administration

Se référer à l'annexe V (Bonnes pratiques d'injections intra-vitréennes).

3.1.6 Effets indésirables

Les effets indésirables attendus après administration d'AVASTIN dans l'œil sont soit liés au produit soit liés à la procédure d'injection intravitréenne.

Les effets indésirables oculaires rapportés le plus fréquemment sont :

- des effets inflammatoires de type endophtalmie, uvéite et iritis ;
- des effets non inflammatoires de type acuité visuelle diminuée, douleur oculaire, décollement de la rétine, vision trouble, corps flottants vitréens.

Les patients doivent être informés des symptômes de ces effets indésirables potentiels et doivent être alertés sur le fait qu'ils doivent informer leur médecin s'ils développent des signes tels que des douleurs oculaires ou une gêne oculaire accrue, une rougeur de l'oeil s'aggravant, une vision trouble ou diminuée, une augmentation du nombre de petites taches dans leur champ visuel ou une augmentation de la sensibilité à la lumière (cf. mises en garde et précautions d'emploi).

Il existe un risque d'événements thromboemboliques artériels suite à l'utilisation intravitréenne des inhibiteurs du VEGF, incluant accidents cérébrovasculaires et infarctus du myocarde. Des événements systémiques dont des hémorragies non-oculaires, des cas d'hypertension et des événements thromboemboliques artériels et veineux ont été rapportés après l'administration intravitréenne d'inhibiteurs du VEGF, sans qu'un lien de causalité n'ait été formellement établi (cf. mises en garde et précautions d'emploi).

3.1.7 Mises en garde et précautions d'emploi

1. Traitement bilatéral

Le traitement bilatéral simultané n'est pas recommandé.

2. Utilisation simultanée avec d'autres médicaments anti-VEGF

AVASTIN ne doit pas être administré simultanément à d'autres traitements anti-VEGF systémiques ou oculaires.

3. Interruption du traitement par AVASTIN

Le traitement doit être interrompu et ne doit pas être réitéré avant le prochain traitement prévu dans les cas suivants:

- diminution de la meilleure acuité visuelle corrigée (MAVC) d'au moins 30 lettres par rapport à la dernière évaluation de l'acuité visuelle ;
- pression intraoculaire \geq 30 mmHg ;
- déchirure rétinienne ;
- hémorragie sous-rétinienne impliquant le centre de la fovéa ou lorsque la taille de l'hémorragie est supérieure ou égale à 50 % de la surface totale de la lésion ;
- chirurgie intraoculaire effectuée au cours des 28 jours précédents ou prévue au cours des 28 jours à venir.

4. Réactions liées aux injections intravitréennes

Les injections intravitréennes peuvent être associées à des endophtalmies, des inflammations intraoculaires, des hémorragies intra-vitréennes, des décollements rhéomatogènes de la rétine, des déchirures de la rétine et des cataractes traumatiques iatrogènes.

Des techniques d'injection aseptiques appropriées doivent toujours être utilisées lors de l'administration d'AVASTIN.

Pour bien comprendre et prévenir les risques infectieux, qui existent comme avec toute injection intravitréenne, des retours d'expérience sont disponibles :

http://www.cclin-arlin.fr/GDR/Rex/REX_CCLINSO_Endophtalmie.pdf

http://www.cclin-arlin.fr/GDR/Rex/Rex_Avastin.pdf

De plus, les patients doivent être surveillés au cours de la semaine suivant l'injection pour permettre un traitement précoce en cas d'infection.

Il est important de remettre au patient la liste des numéros de téléphone à appeler en cas d'urgence : le patient doit pouvoir contacter par téléphone l'ophtalmologiste ayant procédé à l'injection ou un autre ophtalmologiste après l'IVT en cas de signes ou symptômes évoquant la survenue de complications oculaires (rougeur, douleur, baisse de l'acuité visuelle) (cf. annexe II)

Les patients doivent être informés qu'ils peuvent déclarer un événement indésirable au moyen formulaire destiné aux patients de déclaration des effets indésirables (cf. annexe II).

a. Elévations de la pression intraoculaire

Des élévations transitoires de la pression intraoculaire (PIO) peuvent être observées suivant l'injection d'AVASTIN. Des élévations prolongées de la PIO peuvent également être observées. La pression intraoculaire ainsi que la perfusion de la tête du nerf optique doivent être surveillées et prises en charge de manière appropriée.

b. Déchirure de l'épithélium pigmentaire rétinien

Les facteurs de risque associés au développement d'une déchirure de l'épithélium pigmentaire rétinien lors du traitement de la DMLA néovasculaire par un agent anti-VEGF incluent un décollement étendu et/ou profond de l'épithélium pigmentaire rétinien. La prudence est de rigueur lors de l'instauration d'un traitement par AVASTIN chez des patients présentant ces facteurs de risque de déchirure de l'épithélium pigmentaire rétinien.

c. Décollement rhégmato-gène de la rétine ou trous maculaires

Le traitement doit être arrêté chez les sujets présentant un décollement rhégmato-gène de la rétine ou des trous maculaires de stade 3 ou 4.

d. Immunogénicité

Il existe un risque d'immunogénicité avec AVASTIN. En cas d'aggravation d'une inflammation intraoculaire, les patients doivent également être informés de la nécessité de signaler cette aggravation dans la mesure où elle peut être un signe clinique de la formation d'anticorps intraoculaires.

5. Effets systémiques suite à une utilisation intravitréenne

Des événements systémiques dont des hémorragies non-oculaires et des événements thromboemboliques artériels ont été rapportés après l'administration intravitréenne d'inhibiteurs du VEGF.

Les facteurs de risques individuels cardiovasculaires, hémorragiques et gastro-intestinaux doivent être bien identifiés et pris en compte par le médecin avant toute utilisation d'Avastin® dans la DMLA, en particulier chez les patients présentant des facteurs de risques multiples.

3.1.8 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

En l'absence de données, Avastin ne doit pas être administré en association avec d'autres traitements.

3.1.9 Grossesse–allaitement

Femmes en âge d'avoir des enfants

Les femmes en âge de procréer doivent utiliser des mesures contraceptives efficaces au cours du traitement et pendant les 6 mois qui suivent son arrêt.

Grossesse

Avastin est contre-indiqué chez la femme enceinte.

Allaitement

Les femmes doivent interrompre l'allaitement pendant le traitement et ne doivent pas allaiter pendant au moins 6 mois après l'administration de la dernière dose de Avastin.

3.1.10 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Le traitement par AVASTIN peut entraîner des troubles visuels temporaires pouvant affecter l'aptitude à conduire ou à utiliser des machines. Les patients qui présentent de tels signes ne doivent pas conduire ni utiliser de machines jusqu'à la disparition de ces troubles visuels temporaires.

3.2. MODALITES PRATIQUES DE SUIVI DES PATIENTS TRAITES DANS LE CADRE DE LA RTU

Visite d'initiation

Le médecin prescripteur :

- Vérifie les critères de prescription ;
- Vérifie l'absence de contre-indication au traitement ;
- Identifie et prend en compte les facteurs de risques individuels cardio-vasculaires et hémorragiques ;
- Informe son patient, son représentant légal ou la personne de confiance qu'il a désignée, du cadre hors AMM de la prescription, des risques encourus et des contraintes et bénéfices susceptibles d'être apportés par AVASTIN®, ainsi que des conditions de prise en charge par l'assurance maladie, et s'assure de la bonne compréhension de ces informations ;
- Remet au patient, à son représentant légal ou à la personne de confiance qu'il a désignée la note d'information destinée au patient (cf. Annexe II), la liste des médecins à contacter en cas d'effet indésirables et le formulaire de signalement-patient d'effet(s) indésirable(s) lié(s) à un médicament (cf. Annexe II) .
- Complete la fiche de prescription et de suivi (cf. Annexe VI) d'AVASTIN® en renseignant les rubriques qui lui sont destinées, comprenant les informations sur le patient, la prescription (date prévue de l'injection, œil droit ou gauche), les informations sur le suivi clinique, les informations sur le prescripteur.

Une fois la fiche complétée, datée et signée par le prescripteur, pour la partie qui le concerne, elle doit être transmise à la Pharmacie à Usage Intérieur (PUI) dispensatrice de l'établissement hospitalier.

Une seule fiche doit être utilisée par patient et par injection.

- Motive sa prescription dans le dossier médical patient ;

Le pharmacien :

Le pharmacien hospitalier prépare et dispense la seringue d'Avastin® conformément à la prescription et en respectant les instructions de préparation (annexe IV) ; il assure la traçabilité réglementaire habituelle de ces actions (traçabilité des lots de préparations, enregistrement des dispensations).

En cas de sous-traitance de la réalisation des préparations d'Avastin® par une PUI pour le compte d'une autre PUI, les fiches de prescription et de suivi devront être complétées par le pharmacien assurant la réalisation de la préparation et par celui assurant leur dispensation.

Une fois les fiches de prescription et de suivi dûment complétées et signées, le pharmacien qui a assuré la dispensation des préparations transmet ces fiches par courriel aux Hospices Civils de Lyon qui assurent la coordination du suivi de cette RTU à l'adresse suivante : rtu.avastindmla@chu-lyon.fr

Visite de suivi

Le médecin prescripteur :

Pendant le traitement avant chaque nouvelle injection le médecin prescripteur devra rechercher par l'interrogatoire :

- l'apparition d'une éventuelle contre-indication à la poursuite du traitement ;
- la survenue d'un effet indésirable et compléter, le cas échéant, le formulaire de déclaration d'effets indésirables ainsi que, le cas échéant, la fiche de signalement des infections nosocomiales (cf. Annexe III).

Au moindre doute, un examen clinique devra être pratiqué.

Il complète une nouvelle fiche de prescription et de suivi afin de renouveler la prescription d'Avastin®. Les données cliniques à compléter au niveau de cette fiche (acuité visuelle et résultats de la tomographie en cohérence optique) sont à renseigner avant la première injection, lors de la 3^{ème} injection ou 1 mois après la 3^{ème} injection, puis à chaque nouvelle injection, sauf exception motivée dans le dossier médical du patient.

Le pharmacien :

Le cas échéant, le pharmacien hospitalier prépare et dispense la seringue d'Avastin® conformément à la prescription et en respectant les instructions de préparation (annexe IV) . Il assure la traçabilité de ces actions, complète et transmet par courriel la fiche de prescription et de suivi à l'adresse : rtu.avastindmla@chu-lyon.fr

Arrêt de traitement

Le médecin prescripteur :

Le médecin prescripteur doit compléter la fiche de prescription et de suivi en renseignant les motifs d'arrêt du traitement.

Une fois la fiche complétée, datée et signée, il la transmet à la PUI de son établissement hospitalier.

Si l'arrêt de traitement est lié à la survenue d'un événement indésirable, la fiche correspondante de déclaration d'effet indésirable doit être également complétée ainsi que, le cas échéant, la fiche de signalement des infections nosocomiales (cf. Annexe III).

Le pharmacien

Le pharmacien transmet la fiche de prescription et de suivi par courriel à l'adresse : rtu.avastindmla@chu-lyon.fr

4 MODALITES DE SUIVI DES PATIENTS TRAITES PAR AVASTIN DANS LE CADRE DE LA RTU

4.1 SUIVI DE PHARMACOVIGILANCE

Tout effet indésirable doit être notifié par les professionnels de santé au Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV) dont ils dépendent géographiquement, en utilisant le formulaire de déclaration d'effet indésirable correspondant (cf. annexe III).

De plus, il est rappelé que certains cas d'infections nosocomiales doivent également être signalés à l'ARS et au CCLIN dont ils dépendent, en utilisant la fiche de signalement des infections nosocomiales (cf. Annexe III).

Il est à noter par ailleurs que l'utilisation d'AVASTIN dans le cadre de cette RTU fait l'objet d'un suivi national spécifique de pharmacovigilance, confié au CRPV de Lyon.

4.2 SUIVI SPECIFIQUE DES PATIENTS TRAITES

En accord avec l'ANSM, les Hospices Civils de Lyon (HCL) assurent le suivi des patients traités concernant l'efficacité, les effets indésirables et les conditions réelles d'utilisation des préparations de la spécialité AVASTIN dans le cadre de la RTU, conformément aux modalités fixées par ce protocole.

A cette fin :

1. Les PUI qui assurent la dispensation des seringues d'Avastin® transmettent aux HCL régulièrement les fiches de prescription et de suivi dûment complétées, datées et signées par le prescripteur et par le ou les pharmaciens impliqués dans la réalisation et la dispensation des seringues.

Cette transmission doit s'effectuer par courriel adressé à : rtu.avastindmla@chu-lyon.fr

2. Les Hospices Civils de Lyon :

- collectent les fiches de prescription et de suivi centralisées par les PUI des établissements de santé dans lesquels sont administrées les préparations d'Avastin® réalisées dans le cadre de la RTU ;
- intègrent les données issues de ces fiches dans une base de données structurée et anonymisée ;

- analysent, en lien avec le CRPV de Lyon, l'ensemble des données transmises, y compris en sus pour les données de sécurité, des données de pharmacovigilance susceptibles d'être transmises par les laboratoires Roche dans le cadre de ses obligations réglementaires liées à la pharmacovigilance ;
- remettent à l'ANSM des rapports d'analyse de ces données semestriellement pendant toute la durée de la RTU dans un délai de deux (2) mois suivant la fin du semestre en cours, ainsi qu'un résumé de ces rapports.

Un résumé de ces rapports sera également joint ; après validation, il sera diffusé par l'ANSM sur son site Internet (www.ansm.sante.fr)

- s'assurent régulièrement de l'envoi aux HCL des fiches de prescription et de suivi des patients par les PUI des établissements de santé dans lesquels sont administrées les préparations objets de la RTU.

Les HCL conduiront l'ensemble de ces procédures de recueil et d'analyse de données dans le respect des dispositions prévues par la loi n° 78-17 du 6 janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés.

ANNEXES

- Annexe I** Argumentaire de l'ANSM pour l'utilisation de l'AVASTIN® en injection intravitréenne dans la DMLA néovasculaire.
- Annexe II** - Note d'information destinée au patient dans le cadre de la RTU intégrant les coordonnées des médecins à contacter en cas d'effets indésirables ;
- Formulaire de déclaration par les patients des effets indésirables susceptibles d'être liés à un médicament.
- Annexe III** - Formulaire de déclaration par les professionnels de santé des effets indésirables susceptibles d'être liés à un médicament ;
- Fiche de signalement des infections nosocomiales.
- Annexe IV** Instructions relatives à la réalisation de seringues pour injections intravitréennes à partir d'un flacon d'Avastin®.
- Annexe V** Bonnes pratiques d'injections intravitréennes.
- Annexe VI** Fiche de prescription et de suivi

Annexe I

Argumentaire de l'ANSM pour l'utilisation de l'AVASTIN en injection intravitréenne dans la DMLA

Une revue systématique de la littérature portant sur la prise en charge thérapeutique des patients atteints de DMLA a permis d'identifier :

- de nombreuses études rétrospectives analysant le bevacizumab en IVT seul ou comparé au produit de référence (Jonas et al, 2007 [3]; Sanjeewa et al, 2008 [4] ; Golberg et al, 2012 [5] ; Chiharu Shima et al, 2008 [6]; Falavarjani K et al, 2013 [7] ; Fisher et al, 2013 [8] ; David et al, 2008 [9]; Curtis et al, 2010 [1] ; Gower et al, 2010 [2]). Compte tenu du caractère rétrospectif de ces études et de leur faiblesse méthodologique, celles-ci ne seront pas prises en compte ci-après¹ ;
- des études prospectives randomisées institutionnelles, conduites dans différents pays européens et aux USA et ayant fait l'objet de publications dans des revues internationales à comité de lecture : CATT [11 et 12], IVAN [13 et 14], GEFAL [15], MANTA [16], et LUCAS [17] ;
- des méta-analyses réalisées à partir des études cliniques randomisées (Moja et al [18] ; Solomon et al [19] ; Zhang et al [20] ; Thulliez et al [21] ; Kodjikian et al [22] ; Schmucker et al [23] ; Wang et al [24] ; Johnson et al [25] ; Chen et al [26]). Seules les deux méta-analyses Cochrane récentes (Moja et Solomon [18 et 19]) seront détaillées ci-après du fait de leur rigueur méthodologique et du fait qu'elles portent sur le plus grand nombre d'études randomisées et publiées. Il est important de noter que la méta-analyse de Solomon a pour critère primaire l'efficacité et pour critère secondaire la sécurité alors que la méta-analyse de Moja étudie seulement la sécurité en critères primaires et secondaires.

L'ensemble de ces données permet de considérer que le rapport bénéfice/risque d'Avastin dans la DMLA néovasculaire est présumé favorable.

1. Données disponibles issues des études cliniques randomisées institutionnelles

Cinq essais cliniques indépendants, publiés entre 2011 et 2014, ont comparé l'efficacité et la sécurité d'injections intravitréennes (IVT) d'Avastin® à des injections intravitréennes de Lucentis® 0,5 mg, dans le cadre du traitement de la dégénérescence maculaire néovasculaire :

- CATT (USA),
- IVAN (Royaume Uni)
- GEFAL (France)
- MANTA (Autriche)
- LUCAS (Norvège).

Deux autres études sont toujours en cours, et à ce jour sans résultats publiés :

- BRAMD (Hollande)
- et VIBERA (Allemagne).

Dans tous ces essais, les patients devaient avoir plus de 50 ans et bénéficiaient, selon leur groupe d'allocation, d'injections intravitréennes de bevacizumab ou de ranibizumab, aux posologies suivantes :

- bevacizumab : 1,25 mg par injection IVT ;
- ranibizumab : 0,5 mg par injection IVT.

Le traitement était administré par injections IVT, et selon les études, à périodicités fixes (mensuelle ; m) et/ou variables (dites « à la demande ou as-needed » ; v), sur la base de critères définis dans le protocole.

L'étude LUCAS a utilisé un rythme de traitement différent dit « treat and Extend ».

L'acuité visuelle était mesurée à l'aide de l'échelle ETDRS (Early Treatment Diabetic Retinopathy Study), à une distance de 4 mètres.

Le critère de jugement principal était l'évolution de l'acuité visuelle, entre la valeur initiale mesurée avant traitement et la valeur finale mesurée après un an ou deux ans de traitement (selon les études).

¹ L'étude récente DRCCR.net [10] n'est pas prise en compte car elle ne concerne pas la DMLA (Avastin® y étant étudié chez des patients traités pour œdème maculaire du diabétique)

Les critères secondaires incluaient d'autres critères fonctionnels, les critères morphologiques et le recueil des effets indésirables.

Les cinq essais étaient des essais de non-infériorité, multicentriques, randomisés et en double insu.

La borne de non-infériorité a été fixée à 3,5 lettres ou 5 lettres ou 7 lettres de l'échelle ETDRS, selon les études.

1.1. Etude CATT (USA) [11 et 12]

CATT est un essai multicentrique (44 sites), de non-infériorité, randomisé, en double insu, réalisé aux USA entre février 2008 et décembre 2009 et soutenu par le NIH-NEI (National Institute of Health – National Eye Institute). 1185 patients ont été randomisés dans 4 groupes.

Son objectif principal était de démontrer la non-infériorité du bevacizumab par rapport au ranibizumab en termes d'efficacité clinique à 1 an sur l'acuité visuelle de patients atteints de dégénérescence maculaire néovasculaire et de comparer deux rythmes d'administration intravitréenne [traitement à la demande (v) *versus* traitement mensuel (m)].

La borne de non-infériorité a été fixée à 5 lettres de l'échelle ETDRS.

Les patients devaient avoir une meilleure acuité visuelle corrigée (MAVC) entre 20/25 et 20/320 (0,6/10^{ème}), une néovascularisation choroidienne active rétrofovéolaire secondaire à une DMLA non traitée antérieurement. Le diagnostic devait être confirmé par angiographie à la fluorescéine et par tomographie en cohérence optique (OCT).

Dans l'étude CATT, à un an (analyse principale), la non-infériorité du bevacizumab par rapport au ranibizumab était démontrée ; l'ensemble des paramètres d'efficacité des 2 produits était du même ordre dans les comparaisons intra-modalités d'administration. De petites différences étaient observées dans certaines comparaisons inter-modalités d'administration pour quelques paramètres morphologiques tels que l'épaisseur de la rétine, la quantité de fluide et la diffusion de fluorescéine pour lesquels le ranibizumab en injection mensuelle semblait aboutir à de meilleurs résultats que les 3 autres groupes (bevacizumab mensuel et variable, ranibizumab variable), cette supériorité n'a pas eu d'impact sur l'amélioration de l'acuité visuelle. Enfin, lorsque l'on comparait les modalités d'injection, l'injection variable montrait dans cette étude un léger déficit d'efficacité par rapport à l'injection mensuelle.

Les conclusions sur la non-infériorité en termes d'efficacité étaient maintenues pour les groupes qui avaient gardé le même mode d'administration pendant les 2 ans. Il convient de noter toutefois, que la majorité des gains visuels avaient été obtenus au cours de la première année de traitement.

Toutefois, la stratégie d'analyse de la deuxième année différait de l'analyse à 1 an, les produits étant comparés toutes modalités d'administration confondues, et inversement, les modalités d'administration étant comparées tous produits confondus.

Pour le groupe de patients traité mensuellement pendant la première année et réassigné à un traitement variable pour la seconde année de traitement, il convient de noter que cet espacement des injections a abouti à une discrète dégradation des critères visuels (2, 2 lettres) et des critères OCT, sans toutefois réellement affecter l'efficacité des produits.

Pour les données de tolérance, une augmentation du risque de présenter un événement indésirable grave systémique a été observée sans qu'un effet particulier n'ait pu être identifié. Il est à noter que les critères de gravité pour cette étude sont larges et englobent le critère «effet médicalement important» laissé à l'appréciation de l'investigateur.

Cet essai ne présentait pas de défaut méthodologique majeur identifiable, mis à part :

- le simple aveugle pour une partie de l'équipe thérapeutique en charge de la préparation des Unités Thérapeutiques, si ces personnes prenaient part à l'évaluation,
- l'analyse d'efficacité qui a été réalisée sur la population ITT (intention de traiter), et non sur la population PP (Per Protocole) qui est la plus pertinente pour évaluer une non-infériorité.

1.2. Etude IVAN (Royaume Uni) [13 et 14]

IVAN est un essai multicentrique (23 sites), de non-infériorité, randomisé, en double insu, réalisé en Grande-Bretagne entre mars 2008 et octobre 2010 et financé par le NIHR (National Institute for Health Research) et le HTA (Health Technology Assessment). 628 patients ont été randomisés dans 4 groupes. L'effectif incluait 525 patients la deuxième année.

Son objectif principal était de démontrer la non-infériorité en termes d'efficacité clinique à 2 ans du bevacizumab par rapport au ranibizumab sur l'acuité visuelle de patients atteints de dégénérescence maculaire néovasculaire.

Dans l'étude IVAN, à un an, la non-infériorité n'a pas été démontrée au regard de la borne de non-infériorité qui était plus faible que celle de CATT (3,5 lettres vs 5 lettres). Les résultats restent cependant cohérents avec ceux de l'étude CATT, lorsque l'on utilise une borne de non-infériorité de 5 lettres.

Comme pour CATT, on a observé de petites différences dans certaines comparaisons pour quelques paramètres morphologiques tels que l'épaisseur de la rétine, la quantité de fluide et la diffusion de fluoresceïne pour lesquels l'injection mensuelle semblait montrer un peu plus d'efficacité que l'injection variable ce qui n'est pas en accord avec les résultats sur la vision de loin (critère principal).

À 2 ans (analyse principale), les conclusions en terme d'efficacité restaient les mêmes que celles de l'analyse intermédiaire à 1 an, la non-infériorité n'a pas été démontrée relativement à la borne plus restrictive de 3,5 lettres ETDRS retenue dans cette étude. Cependant, la non-infériorité a été démontrée lorsque l'on considère la borne de 5 lettres qui a été retenue pour la majorité des études institutionnelles (CATT, GEFAL et LUCAS).

Pour les données de tolérance, le risque de présenter un événement indésirable systémique grave ne confirme pas les données de l'étude CATT puisque une augmentation non significative a été retrouvée.

De plus, l'augmentation à 2 ans est moins importante qu'à 1 an (7% versus 35%).

Il est à noter par rapport à l'étude CATT, que les patients inclus dans l'étude IVAN ont 2 ans en moyenne de moins et qu'un pourcentage un peu moins important d'antécédents d'AVC et infarctus du myocarde est observé dans cette étude.

Cet essai ne présentait pas de défaut méthodologique majeur identifiable, mis à part l'analyse d'efficacité qui a été réalisée sur la population ITT et non sur la population PP qui est pourtant la plus pertinente pour une analyse en non-infériorité.

1.3 Etude GEFAL (France) [15]

GEFAL est un essai multicentrique (38 sites), de non-infériorité, randomisé (1 :1), en double insu, réalisé en France entre mars 2009 et juillet 2012 par les Hospices civils de Lyon. 501 patients ont été randomisés en 2 groupes.

Son objectif principal était de démontrer la non-infériorité en termes d'efficacité clinique à 1 an du bevacizumab par rapport au ranibizumab sur l'acuité visuelle de patients atteints de dégénérescence maculaire néovasculaire.

Au total dans l'étude GEFAL, la non-infériorité a été démontrée à 1 an (analyse principale) sur les deux populations PP et ITT, l'ensemble des paramètres d'efficacité étaient du même ordre pour les deux anti-VEGF. On retrouvait cependant encore pour les paramètres morphologiques de la rétine (épaisseur, quantité de fluide en OCT et diffusion de colorant) un petit déficit d'efficacité pour bevacizumab sans impact sur l'amélioration de l'acuité visuelle à 1 an.

Pour les données de tolérance à 1 an, comme pour IVAN, on retrouve une augmentation non significative du risque de présenter un événement indésirable grave systémique pour le bevacizumab.

Cet essai ne présentait pas de défaut méthodologique majeur identifiable.

1.4 Etude MANTA (Autriche) [16]

MANTA est un essai multicentrique (10 sites), de «non-infériorité», randomisé (1 :1), en double insu, réalisé en Autriche entre juillet 2008 et décembre 2011 et financé par la Société d'Ophthalmologie Autrichienne et l'Institut de Rétinologie et de Chirurgie Laser Biomicroscopique Ludwig Boltzmann. 321 patients ont été randomisés dans 2 groupes.

D'après les auteurs, son objectif principal était de démontrer la « non-infériorité » en termes d'efficacité clinique à 1 an du bevacizumab par rapport au ranibizumab sur l'acuité visuelle de patients atteints de dégénérescence maculaire néovasculaire.

Au total dans l'étude MANTA, d'après les auteurs à un an (analyse principale) « l'équivalence » de 2 anti-VEGF serait démontrée sur la population ITT, l'intervalle de confiance à 95% de la différence étant entièrement inclus entre les bornes -7 et +7, considérant que -7 est la borne de non-infériorité. Cela n'est cependant pas vérifiable avec les résultats fournis par les auteurs (pas d'écart-types), ni pour la borne de 7 lettres, ni pour celle de 5 lettres plus communément admise. Il semble toutefois, d'après les estimations ponctuelles que les 2 médicaments aient une efficacité similaire dans cette étude.

L'évolution des critères secondaires visuels et les critères anatomiques étaient améliorés dans le groupe bevacizumab comme dans le groupe ranibizumab.

Pour les données de tolérance, on retrouve une augmentation non significative du risque de présenter un événement indésirable grave systémique pour bevacizumab, tout comme l'étude à 1 an de GEFAL et l'étude IVAN à 1 et 2 ans. Il est à noter que dans cette étude, les patients à haut risque cardiovasculaire ont été exclus.

Des défauts méthodologiques ont été identifiés pour cette étude :

- Etude de supériorité et non de non-infériorité, tout au moins dans la formulation des auteurs pour la justification et le calcul de l'effectif => hypothèse pour le calcul de l'effectif : gain attendu de 0 lettre avec bevacizumab versus un gain de 7 lettres avec ranibizumab, ce qui implique la volonté de montrer une différence d'au moins 7 lettres.
- Absence d'information sur l'écart-type utilisé, et sur le risque de type-1 pour le calcul de l'effectif.
- Les résultats sont assez mal présentés et parfois incomplets.

L'analyse d'efficacité a été réalisée sur la population ITT mais pas sur la population PP qui est la plus pertinente pour une analyse en non-infériorité.

1.5 Etude LUCAS (Norvège) [17]

LUCAS est un essai multicentrique (10 sites), de non-infériorité, randomisé (1 :1), en double insu, réalisé en Norvège entre mars 2009 et juillet 2012 par le Département d'Ophthalmologie de l'Hôpital Universitaire d'Oslo. 441 patients ont été randomisés dans 2 groupes.

Son objectif principal était de démontrer la non-infériorité en termes d'efficacité clinique à 1 an du bevacizumab par rapport au ranibizumab sur l'acuité visuelle de patients atteints de dégénérescence maculaire néovasculaire. Cette étude a utilisé le protocole « treat and extend ».

Au total dans l'étude LUCAS, à un an (analyse principale) la non-infériorité a été démontrée sur les deux populations PP (qui est la plus pertinente en cas de non-infériorité) et ITT. L'ensemble des paramètres d'efficacité étaient du même ordre dans les 2 groupes mais on retrouvait pour les paramètres morphologiques de la rétine (épaisseur, quantité de fluide en OCT et diffusion de fluorescéine) un petit déficit d'efficacité pour le bevacizumab malgré un peu plus d'injections, sans impact toutefois sur l'amélioration de l'acuité visuelle à 1 an.

Pour les données de tolérance, on observe une diminution non significative du risque de présenter un événement indésirable grave systémique pour le bevacizumab. Il en est de même pour les événements thromboemboliques artériels.

Cet essai ne présentait pas de défaut méthodologique majeur identifiable.

2. Données disponibles issues des méta-analyses

Deux méta-analyses Cochrane récentes ont comparé des injections intravitréennes (IVT) d'Avastin à des injections intravitréennes de Lucentis, dans le cadre du traitement de la DMLA néovasculaire.

L'une avait comme objectif principal l'analyse de l'efficacité et comme critère secondaire l'analyse de la sécurité (Solomon [18]) et l'autre avait pour objectifs principaux et secondaires la sécurité (Moja [19]).

Parmi les études sélectionnées pour les deux méta-analyses figuraient les essais randomisés comparatifs institutionnels publiés CATT (USA), IVAN (Royaume Uni), GEFAL (France), MANTA (Autriche) et LUCAS (Norvège).

Dans ces deux méta-analyses, le patient avait bénéficié, selon son groupe d'allocation, d'injections intravitréennes de bevacizumab ou de ranibizumab, aux posologies suivantes :

- bevacizumab 1,25 mg par injection IVT ;
- ranibizumab 0,5 mg par injection IVT.

L'acuité visuelle (meilleure acuité visuelle corrigée ou MAVC) était mesurée à l'aide de l'échelle ETDRS, à une distance de 4 mètres.

Les critères anatomiques étaient évalués par OCT et angiographie à la fluorescéine.

2.3 Solomon et al [18]

John Hopkins University - The Cochrane Collaboration, méta-analyse d'efficacité et de sécurité publiée en 2014, regroupe 12 études cliniques dont CATT, IVAN, GEFAL, MANTA et LUCAS

2.1.1 Objectif et méthode

L'objectif global de la revue Cochrane visait à :

- étudier les effets oculaires et systémiques ainsi que la qualité de vie après traitement par injections intravitréennes d'anti-VEGF (pegaptanib, ranibizumab, and bevacizumab) dans le cadre d'un traitement de la DMLA néovasculaire ;
- comparer les effets des différents anti-VEGF entre eux, lorsqu'ils étaient administrés à des dosages et rythmes posologiques comparables.

Parmi les 12 études incluses dans la revue :

- seulement 6 études de non-infériorité (limite de non infériorité variant entre 3,5 lettres, 5 lettres ou 7 lettres suivant les études individuelles) ont comparé directement des administrations intravitréennes (IVT) de bevacizumab (1,25 mg) et ranibizumab (0,5 mg) ;
- les 6 autres études ne comparaient pas AVASTIN et LUCENTIS, elles comparaient : pegaptanib versus injections simulées, ranibizumab ou bevacizumab versus contrôle : (ABC, SACU (bevacizumab) ; ANCHOR, MARINA, PIER (ranibizumab) ; VISION (pegaptanib), ces 4 dernières études ont été menées par l'industrie pharmaceutique.

Critère principal

Le critère principal était fonctionnel et basé sur la meilleure acuité visuelle corrigée (MAVC) évaluée en nombre de lettres lues à 4 mètres à l'aide de l'échelle standardisée ETDRS:

Proportion de patients gagnant ≥ 15 lettres (3 lignes sur la charte ETDRS) à 1 an.

Critères secondaires

Les critères secondaires étaient ceux habituellement retenus en termes d'efficacité et de sécurité dans le cadre d'une recherche sur le traitement de la DMLA exsudative auxquels s'ajoutaient des critères économiques :

- Acuité visuelle:
 - (a) Proportion de patients gagnant ≥ 15 lettres d'acuité visuelle (AV) à 2 ans
 - (b) Proportion de patients perdant < 15 lettres d'AV ; (c) < 30 lettres ETDRS (non analysé)
 - (d) Proportion de patients ayant une AV $> 20/200$
 - (e) Proportion de patients maintenant leur AV (gain ≥ 0 lettres)
 - (f) Evolution moyenne de l'AV
- sensibilité aux contrastes, la vitesse de lecture, etc..
- critères morphologiques mesurés par angiographie à la fluorescéine ou OCT : évolution de la taille moyenne des néovascularisations (CNV), de la taille totale de la lésion, et de l'épaisseur centrale de la rétine (CRT).

- qualité de vie (à l'aide d'échelles validées) ;
- critères économiques
- recueil des effets indésirables oculaires et systémiques :

Critères de sélection des études

Inclusion

- essais cliniques randomisés
- patients présentant une DMLA exsudative
- comparaison des anti-VEGF ranibizumab et bevacizumab entre eux ;
- patients suivis pendant au moins 1 an

Exclusion

Pas de critères explicitement décrits

2.1.2 Résultats

Les auteurs ont inclus 12 études randomisées comparatives regroupant un total de 5496 patients atteints de DMLA néovasculaire (28 à 1208 patients selon les études). Toutefois, cette revue systématique Cochrane repose sur le regroupement pertinent des 6 études comparant bevacizumab à ranibizumab (2803 sujets ; Subramanian, Biswas, CATT, IVAN, GEFAL, MANTA), avec une hétérogénéité modérée, pouvant avoir un petit impact sur les résultats, mis en évidence dans les analyses de sensibilité.

Les résultats à deux ans ne portent que sur les études CATT et IVAN.

- **Efficacité**

On n'observait pas de différence significative en termes d'acuité visuelle (MD -0.51 [-1.64, 0.62]), ce qui confirme les résultats des études comparatives randomisées institutionnelles décrites ci-dessus. Les réductions de l'épaisseur centrale de la rétine à 1 an, étaient moins marquées avec le bevacizumab qu'avec le ranibizumab (MD -13.97 μ m; IC95% [-26,52 ; -1,41]); toutefois, cette différence restait dans la marge d'erreur et était sans signification clinique.

Critères visuels

Critère principal

- gain d'acuité visuelle \geq 15 lettres à 1 an : RN, 257/100 vs BV, 231/100 (188-285)
RR : 0,90 lettres ; IC95% [0,73 ; 1,11] (6 études, 2446 patients).

Les deux groupes ne sont pas statistiquement différents.

Critères secondaires fonctionnels

- gain d'acuité visuelle \geq 15 lettres à 2 ans :
RR 0,84; IC95% [0,64 ; 1,11] ; le résultat allait dans le même sens lorsque l'analyse prenait uniquement en compte dans l'étude CATT les patients maintenus dans leur groupe d'origine.
Les résultats sont restés cohérents avec ceux de la première année de traitement.
- perte d'acuité visuelle < 15 lettres à 1 an : R, 942/100 vs B, 942/100 (923-960)
RR : 1,00 lettres, IC95% [0,98 ; 1,02] (6 études, 2446 patients)
Les résultats suggéraient que les deux groupes n'étaient pas statistiquement différents
- perte d'acuité visuelle < 15 lettres à 2 ans :
RR 0,97; IC95% [0,94 ; 1,00] ; le résultat allait dans le même sens lorsque l'analyse prenait uniquement en compte dans l'étude CATT les patients maintenus dans leur groupe d'origine.
- vision > 20/200 (Seuil de cécité légal) à 1 an :
RR 0,98; IC95% [0,96 ; 1,01]

A 2 ans, les résultats sont restés cohérents avec ceux de la première année de traitement. Le résultat allait dans le même sens lorsque l'analyse prenait uniquement en compte dans l'étude CATT les patients maintenus dans leur groupe d'origine.

- Evolution moyenne de l'acuité visuelle à 1 an :
MD -0,51 lettres, IC95% [-1,64 ; 0,62] (6 études, 2446 patients)
- Evolution moyenne de l'acuité visuelle à 2 ans :

MD -1,15, IC95% [-2,82 ; 0,51]

La moyenne des différences entre les produits était inférieure à deux lettres, sans pertinence clinique.

A 1 an, les résultats pour la sensibilité aux contrastes et pour l'index de lecture étaient comparables dans les deux groupes (MD ajusté : 0,20; IC95% [-0,47 ; 0,87] ; MD -5,53; IC95% [-14,59 ; 3,54], alors que la vision de près tendait à légèrement favoriser le groupe ranibizumab (8% ; GMR ajusté 0,92; IC95% [0,84 ; 1,00] ; p= 0,058).

La même tendance était observée à 2 ans.

Qualité de vie : pas de différence identifiée dans l'évolution des deux groupes.

Critères anatomiques

- Evolution de la taille de la néovascularisation choroïdienne (GEFAL) :
Sans différence observée dans la seule étude rapportant ce paramètre.

- Evolution de la taille totale de la lésion (CATT et IVAN):

Sans différence à 1 an observée dans les deux études rapportant ce paramètre.

En revanche, on observait à deux ans, lorsque l'analyse prenait uniquement en compte dans l'étude CATT les patients maintenus dans leur groupe d'origine, que la taille de la lésion était plus importante sous bevacizumab (n=360). A deux ans dans IVAN, l'évolution de la taille médiane de la lésion était de -1,86 DAs [IQR -5,51 ; 0 ,16] pour le bevacizumab et de -0,96 DAs [IQR -4,29 ; 0,39] pour le ranibizumab.

- Réduction de l'épaisseur centrale de rétine à 1 an :

MD -13,97 μ m, IC95% [-26,52 ; -1,41] (4 études, 1995 patients)

La réduction était en moyenne inférieure de 13,97 μ m dans le groupe BV vs RN, ce qui restait dans la marge d'erreur et n'était donc pas considéré comme cliniquement pertinent par les auteurs.

• **Tolérance**

Données à 1 an

Tolérance oculaire

Les événements graves les plus rapportés étaient les inflammations oculaires et les pressions intraoculaires élevées. Le taux d'endophtalmies était inférieur à 1% tous bras confondus sachant qu'aucun cas n'a été retrouvé dans les bras contrôles. Ce faible taux rend la comparaison difficile entre les 2 groupes.

Tolérance systémique

Concernant les événements systémiques graves, aucun n'a été rapporté dans l'étude de Subramanian et ces événements n'étaient pas évalués dans l'étude de Biswas. Dans les autres études, une augmentation des événements indésirables systémiques graves a été observée dans le bras bevacizumab (183 événements soit 13.9% dans le bras ranibizumab versus 227 événements soit 17.7% dans le bras bevacizumab RR=1.27 IC 95% [1.06, 1.52]).

Le taux de mortalité était similaire dans les 2 groupes de traitements (20 événements dans le groupe bevacizumab versus 25 dans le groupe ranibizumab soit 2% ; RR 1.28 IC95% [0.72-2.30]) et moins de 1% des patients ont présenté des infarctus du myocarde, AVC, infarctus cérébral, accident ischémique transitoire et événements thrombo-emboliques veineux.

Pour les différents SOC, les taux de survenues étaient comparables pour les SOC Affections cardiaques (RR 1.05; CI 95% [0.67- 1.66] et Affections du système nerveux central (RR 1.07; CI 95% [0.61-1.86]). Cependant, plus d'événements étaient rapportés dans le groupe bevacizumab pour les SOC Affections gastro-intestinales (RR 2.24; CI 95% [1.10-4.55]) et Infections (RR 1.60; CI 95% [0.99- 2.57]).

Données à 2 ans

Tolérance oculaire

On observe moins de 1% de cas d'endophtalmie, décollement de la rétine, déchirure de l'épithélium pigmentaire de la rétine, uvéite ou cataracte d'origine traumatique. Ce faible taux rend la comparaison difficile entre les 2 groupes.

Tolérance systémique :

Concernant les événements indésirables graves systémiques, une augmentation significative dans le bras bevacizumab a été rapportée (314 événements soit 36% pour bevacizumab versus 271 événements soit 30% pour ranibizumab; RR 1.20 IC95% [1.05-1.37]).

Une augmentation non significative du taux de mortalité a été observée dans le bras bevacizumab (51 événements soit 6% pour bevacizumab versus 47 événements soit 5% pour le ranibizumab ; RR 1.12 IC95% [0.76-1.65]).

Moins de 2% des patients ont présenté des infarctus du myocarde, AVC, infarctus cérébral, accident ischémique transitoire et événements thrombo-emboliques veineux. De plus, comme à 1 an, plus d'événements ont été retrouvés dans les SOC Affections gastro-intestinales (RR 2.74, CI 95% [1.49- 5.02]), Infections et infestations (RR 1.37, CI 95% [0.96- 1.95]) et Affections cardiaques (RR 1.25; CI 95% [0.92- 1.71]) pour le groupe bevacizumab.

Au total, d'après les auteurs de cette revue systématique Cochrane (Solomon et al, 2014), les résultats analysés après un an de traitement pour les six études de non-infériorité randomisées, comparant bevacizumab au ranibizumab, ou après deux ans de traitement pour deux des études, n'a pas permis de mettre en évidence de différence entre les deux groupes de traitement. L'évolution de l'acuité visuelle s'avérait comparable en termes clinique et statistique. Une petite incertitude était évoquée pour la vision de près, qui pourrait être mieux contrôlée à 1 an dans le groupe ranibizumab (1 étude) alors que cet effet s'estompait à 2 ans.

A 1 et 2 ans de suivi, il n'a pas été détecté de différence cliniquement pertinente entre les groupes pour l'évolution de la réduction de l'épaisseur centrale de la rétine évaluée par tomographie en cohérence optique ni sur la base des questionnaires de qualité de vie.

Pour les données de sécurité, on retrouve un risque plus important de présenter un événement indésirable grave systémique sous bevacizumab sans pouvoir identifier un événement particulier.

Cette revue systématique Cochrane ne présente pas de défaut méthodologique majeur identifiable.

2.4 Moja et al [19]

Université de Milan - The Cochrane Collaboration, méta-analyse de sécurité publiée en 2014, regroupe 9 études cliniques dont CATT, IVAN, GEFAL, MANTA et LUCAS.

2.2.1 Objectif et méthode

Les auteurs avaient pour objectif primaire d'évaluer si les traitements par bevacizumab ou par ranibizumab pouvaient conduire à des différences en termes de décès ou d'événements indésirables systémiques graves chez des patients atteints de DMLA néovasculaire. Ces événements étaient définis comme des événements médicaux entraînant un décès, une mise en jeu du pronostic vital, une hospitalisation ou une prolongation d'hospitalisation, une invalidité importante ou permanente ou bien encore à des effets ou réactions adverses jugés importants médicalement.

Les objectifs secondaires incluaient les événements indésirables systémiques graves spécifiques tels que infarctus du myocarde fatal ou non, AVC, événements thromboemboliques artériels, perforations gastro-intestinales, infections, hémorragies ou neutropénies graves, des événements ayant entraîné un arrêt du traitement, des événements graves associés au VEGF ainsi que des événements indésirables systémiques graves codés par le dictionnaire MeDRA.

Critères de sélection des études

Inclusion

- essais cliniques randomisés
- patients présentant une DMLA exsudative
- comparaison directe ranibizumab 0.5 mg et bevacizumab 1.25 mg
- quelle que soit la nature de la publication (des études non publiées ont été intégrées), la dose injectée, les modalités d'administration des agents, la durée du suivi, la présence ou non d'événements indésirables systémiques graves ou des paramètres d'intérêt

Exclusion

Pas de critères explicitement décrits

2.2.2 Résultats

Cette revue Cochrane repose sur le regroupement pertinent de 9 études (3665 sujets) avec une hétérogénéité modérée pouvant avoir un petit impact sur les résultats, mis en évidence dans les analyses de sensibilité.

Les six études déjà publiées en 2014 regroupaient 2745 sujets : Biswas, Subramanian, CATT, IVAN, GEFAL, MANTA ;

Les trois études encore non publiées en 2014 regroupaient 920 sujets : LUCAS (publiée seulement en 2015), BRAMD (non publiée) et VIBERA (non publiée).

Aucune de ces études n'était issue de l'industrie pharmaceutique.

Dans trois études Biswas, Subramanian et MANTA, les sujets à risque cardiovasculaire élevé étaient exclus (pour MANTA, il s'agissait des patients aux ATCD d'AVC et infarctus du myocarde), augmentant l'hétérogénéité clinique entre les études. A cet égard, les auteurs ont considéré cependant que les études BRAMD, CATT, GEFAL, et IVAN, pour lesquelles il n'était pas mentionné de critère d'exclusion basé sur le risque cardiovasculaire, étaient suffisamment représentatives en termes de spectre de risques ; mais ils ont souligné l'incertitude des résultats de la méta-analyse quant aux patients à haut risque devant être traités au long cours.

Tolérance systémique :

Les résultats de la méta-analyse montrent une augmentation statistiquement non significative des événements indésirables graves systémiques sous bevacizumab (RR=1,08 ; IC95% [0,90 ; 1,31]) (9 études 3665 patients).

Pour le taux de décès, on retrouve de même une augmentation non significative sur 8 études (3338 patients, aucun cas rapporté dans Biswas), (RR 1,10; IC95% [0,78 ; 1,57]).

Pour les critères secondaires, aucun cas de perforation gastro-intestinale, neutropénie ou d'effets ayant entraîné un arrêt de traitement n'a été rapporté. Pour les 6 autres critères (événements thromboemboliques artériels, infarctus du myocarde, AVC, infections, hémorragies non-oculaires, événements vasculaires liés au VEGF), dans 6 études (3190 patients), les auteurs n'ont pas détecté de différences entre les groupes bevacizumab et ranibizumab. Cependant, un risque plus élevé pour le SOC Affections gastro-intestinales a été mis en évidence pour le bras bevacizumab (RR 1,82; IC95% [1,04- 3,19]).

Pour les événements indésirables graves systémiques, l'analyse de sensibilité a montré que les résultats étaient principalement conduits par CATT et LUCAS.

L'exclusion de l'étude CATT modifie ainsi le risque de présenter un événement indésirable grave systémique (RR 1.01; CI 95% [0.82-1.25]) ce qui supprime la différence entre les 2 groupes alors que l'exclusion de LUCAS augmente la différence avec un plus grand nombre d'événements détectés dans le groupe bevacizumab (RR 1.19; CI 95% [1.06-1.34]).

L'exclusion des études non publiées pour lesquelles peu d'informations étaient disponibles (BRAMD, LUCAS et VIBERA), notamment la définition des événements indésirables graves systémiques, entraîne un RR de 1,12 pour les décès (IC 95% [0,78; 1,62]) et de 1,21 pour les événements indésirables graves systémiques (IC 95% [1,06 ; 1,37]), donc un risque plus élevé pour les patients assignés au bevacizumab en termes d'événements indésirables graves systémiques. Ces résultats confirment ainsi la tendance observée dans la méta-analyse de Solomon.

L'analyse utilisant un modèle à effets aléatoires à un an de suivi ne modifie pas les conclusions globales de la méta-analyse pour les décès et l'ensemble des événements indésirables graves systémiques. Il en est de même pour l'analyse utilisant un modèle à effets fixes pour les décès. Néanmoins, l'analyse utilisant un modèle à effets fixes pour l'ensemble des événements indésirables graves systémiques montre une augmentation du risque avec le bevacizumab (RR 1,12; 95% IC [1,00 ; 1,26] ; p = 0.04; (9 études, 3665 participants). De même, cette analyse pour le SOC Affections gastro-intestinales montre une différence significative en faveur de ranibizumab (RR 1.93; CI 95% [1.20-3.11], P= 0.007). Toutefois, les résultats de la méta-analyse étaient majoritairement portés par une seule étude (CATT poids 46,9%).

Au total, l'étude de Moja analysant principalement les données de tolérance, il n'a pas été retrouvé d'augmentation significative du risque de présenter un événement indésirable grave systémique malgré la plus grande puissance de cette étude. Cependant, on observe une augmentation des effets de type gastro-intestinaux sans pouvoir identifier un effet précis. Cette augmentation confirme la tendance observée dans la méta-analyse de Solomon. Il est à noter

qu'aucun cas de perforation gastro-intestinale ne semble avoir été rapporté. La différence de conclusion pour le risque systémique par rapport à la méta-analyse précédente peut s'expliquer par le fait que cette étude n'incluait pas 3 études non publiées (BRAMD, VIBERA et LUCAS²).

Bien que les 2 méta-analyses Cochrane présentent des résultats de tolérance, elles avaient des objectifs différents qui pourraient expliquer certaines différences.

L'étude Solomon était une méta-analyse d'efficacité qui avait pour but de s'assurer de la non-inferiorité d'Avastin relativement à Lucentis dans le traitement DMLA. Le choix des essais pris en compte dans la méta-analyse reposait essentiellement sur la bonne qualité méthodologique des essais dans la démonstration de l'efficacité afin de s'assurer de limiter au maximum tout biais pouvant altérer l'estimation des paramètres.

L'étude Moja était une méta-analyse de sécurité / tolérance avec des contraintes fortes concernant la qualité des essais mais dont l'absence de contraintes spécifiques aux problématiques d'efficacité a permis de rassembler un plus grand nombre d'exposés (N=3665) que dans l'étude Solomon (N=2597), conduisant ainsi à une meilleure précision des estimations statistiques des données de tolérance.

3. Autres données disponibles (RCP, PSUR, PGR)

3.3 Profil de sécurité de Lucentis® issu du RCP

Des effets indésirables locaux, liés au ranibizumab ou à l'administration intravitréenne, ont été rapportés dans les études cliniques et en post-marketing et sont listés dans son RCP. Ces effets sont associés à une fréquence correspondant à leur fréquence de survenue dans les essais cliniques (cf tableau ci-dessous).

D'autre part, des effets systémiques identifiés avec Lucentis® sont décrits dans le RCP (cf tableau ci-dessous).

De plus, dans les essais cliniques et en post-marketing des événements thromboemboliques artériels (AVC, infarctus du myocarde, hémorragies non-oculaires) ont été rapportés mais un lien avec l'utilisation du ranibizumab en IVT n'a pu être confirmé. Du fait d'une plausibilité pharmacologique liée à la classe des anti-VEGF, ces effets ont tout de même été listés dans le RCP de Lucentis® comme effets théoriques. En effet, bien que les anti-VEGF utilisés par voie oculaire soient administrés à des doses très faibles, un passage systémique dans la circulation sanguine ne peut être exclu. Il est mentionné dans le RCP que leur fréquence était légèrement augmentée chez les patients traités par Lucentis® dans les études cliniques de Phase III.

Ces effets théoriques ou potentiels du Lucentis® sont décrits dans son plan de gestion des risques (PGR) et correspondent aux principaux effets systémiques identifiés pour le bevacizumab dans les études cliniques lorsqu'il est utilisé par voie intraveineuse en cancérologie (cf RCP Avastin®) à des doses environ 400 fois supérieures aux doses administrées pour traiter la DMLA. .

² L'étude LUCAS a depuis la réalisation de la méta-analyse de Moja été publiée.

Effets locaux rapportés avec le Lucentis

Système organe-classe (SOC)	Fréquences		
	Très fréquent (≥10%)	Fréquent (≥1 - <10%)	Peu fréquent (≥0.1 - <1%)
Affections oculaires	Hyalite, décollement du vitré, hémorragie rétinienne, trouble visuel, douleur oculaire, corps flottants vitréens, hémorragie conjonctivale, irritation oculaire, sensation de corps étranger dans l'œil, sécrétion lacrymale accrue, blépharite, sécheresse oculaire, hyperhémie oculaire, prurit oculaire.	Dégénérescence rétinienne, affection de la rétine, décollement de la rétine, déchirure rétinienne, décollement de l'épithélium pigmentaire rétinien, déchirure de l'épithélium pigmentaire rétinien, baisse de l'acuité visuelle, hémorragie vitréenne, affection vitréenne, uvéite, iritis, iridocyclite, cataracte, cataracte sous-capsulaire, opacification de la capsule postérieure, kératite ponctuée, abrasion de la cornée, effet Tyndall dans la chambre antérieure, vision trouble, hémorragie au point d'injection, hémorragie oculaire, conjonctivite, conjonctivite allergique, sécrétions oculaires, photopsie, photophobie, gêne oculaire, œdème palpébral, douleur palpébrale, hyperhémie conjonctivale.	Cécité, endophthalmie, hypopyon, hyphéma, kératopathie, synéchie de l'iris, dépôts cornéens, oedème cornéen, stries cornéennes, douleur au point d'injection, irritation au point d'injection, sensation intraoculaire anormale, irritation palpébrale.

Système organe-classe (SOC)	Fréquences	
	Très fréquent (≥10%)	Fréquent (≥1-<10%)
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales		Toux
Affections gastro-intestinales		Nausées
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		Réactions cutanées de type allergique (rash, urticaire, prurit, érythème)
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Arthralgie	
Infections	Rhino-pharyngite	Infections des voies urinaires
Affections hématologiques et du système lymphatique		Anémie
Affections du système immunitaire		Hypersensibilité
Affections psychiatriques		Anxiété
Affections du système nerveux	Céphalées	

3.4 Données de sécurité d'Avastin® issues des PSUR

L'utilisation en intravitréen du bevacizumab dans une indication en ophtalmologie (DMLA et autres indications) est listée dans le PGR d'Avastin® comme un risque important identifié. En conséquence, les cas d'effets indésirables rapportés avec cette utilisation hors-AMM sont suivis dans les PSURs. Les cas, identifiés dans la base du laboratoire d'EI graves provenant des essais cliniques et les cas graves/non graves provenant de la notification spontanée pour lesquels bevacizumab est considéré comme « suspect » sont présentés par le laboratoire de façon plus détaillée dans un rapport annuel.

Les données disponibles provenant des 2 derniers PSURs d'Avastin® couvrant la période du 26 février 2012 au 25 février 2014 (PSURs 10 et 11), et du rapport annuel couvrant la période du 01 janvier 2012 au 31 décembre 2012 (rapport annuel pour l'année 2013 non disponible) ont été étudiés.

Entre le 01 janvier 2012 et le 31 décembre 2013, 4619 effets indésirables (2058 cas) en lien avec une indication en ophtalmologie ont été notifiés dont 1610 EI graves.

Sur la période du 1er janvier au 31 décembre 2012, 23 cas fatals pouvant être associés à l'utilisation du bevacizumab en ophtalmologie ont été retrouvés, incluant 17 cas spontanés, 5 cas de la littérature et 1 cas des essais cliniques. La cause du décès est inconnue pour 13 cas. Pour les 10 autres cas, la cause du décès est liée à un effet systémique (AVC 4 cas, cancer 3 cas, pneumonie 1 cas, arrêt cardiaque 1, infarctus du myocarde 1 cas). Parmi les 4 cas d'AVC et 1 cas d'IDM, des facteurs confondants cardiovasculaires sont retrouvés pour 3 cas.

Il semble que le nombre de cas rapportés avec le bevacizumab pour une indication en ophtalmologie augmente sur les dernières périodes couvertes par les PSURs (330 dans le PSUR 9, 739 PSUR 10, 1319 PSUR 11). Le nombre de sujets exposés au bevacizumab (toutes indications) semble également en augmentation sur les dernières périodes de suivi, mais il n'est pas possible d'interpréter plus ces données ni d'estimer un taux de notification, l'exposition dans les indications ophtalmologie et le nombre total de cas /EI pour l'ensemble des indications n'étant pas présentés.

Parmi les 2058 cas, 1108 cas (54%) rapportent des effets oculaires potentiellement reliés au produit ou à l'injection, les effets les plus rapportés étant des effets inflammatoires de type endophtalmie, uvéite et iritis, et d'autres effets non

inflammatoires de type acuité visuelle diminuée, douleur oculaire, décollement de la rétine, vision trouble, corps flottants vitréens.

De plus, 16 groupements de cas ou clusters (défini comme 2 cas ou plus issus d'un même déclarant avec un lien temporel entre ces cas) rapportent des endophtalmies impliquant 101 patients. La majorité d'entre eux décrivent un problème de qualité et une transmission d'agent infectieux.

D'autre part, 597 cas (29%) rapportent des effets systémiques potentiellement reliés au produit dont 229 cas rapportant des effets indésirables considérés par le laboratoire comme des effets d'intérêt particulier, à savoir événements thrombo-emboliques artériels et veineux, hypertension, hémorragies non-oculaires. Les effets systémiques les plus rapportés sont les hypertensions, AVC et infarctus du myocarde.

Enfin, pour les 353 autres cas rapportés (17%) les effets indésirables sont majoritairement un manque d'efficacité, puis des effets liés à un problème de qualité.

4. Synthèse

En ce qui concerne les données d'efficacité, les essais cliniques randomisés comparant Avastin® à Lucentis®, et la méta-analyse par Solomon *et al*, la plus récente et la plus complète en termes d'essais cliniques inclus, sont concordants en termes de résultats sur l'efficacité d'Avastin dans le traitement de la DMLA exsudative. Ils démontrent son efficacité dans cette indication et sa non-infériorité à Lucentis® en termes d'efficacité fonctionnelle (acuité visuelle). Les publications suggèrent à travers des discussions que l'évolution des critères anatomiques rétinien pourrait être un peu moins favorable chez les patients traités par Avastin® que chez les patients traités par Lucentis®. Cependant les conséquences cliniques d'une évolution des critères morphologiques sont à ce jour difficiles à appréhender et restent encore du domaine de la recherche clinique.

En ce qui concerne les données de sécurité, on peut distinguer :

- Les effets oculaires : comme les autres anti-VEGF autorisés en intravitréen, des effets indésirables inflammatoires d'origine infectieuse (endophtalmie) ou traumatique ainsi que d'autres effets de type douleur oculaire, hémorragies ou augmentation de la pression intraoculaire, sont observés avec Avastin® utilisé par voie IVT. Ces effets oculaires attendus dans le cadre de cette utilisation sont principalement liés à l'injection. Le risque d'infections, principalement lié au mode de préparation d'Avastin® pour son utilisation intra vitréenne, nécessite par conséquent de respecter des recommandations très strictes de préparation ;

- Les effets systémiques : les résultats de la méta-analyse faite par Moja *et al*, la plus complète et la plus récente à ce jour pour l'évaluation de la sécurité d'Avastin, ne semblent pas démontrer de différence significative pour les événements indésirables systémiques graves en comparaison au Lucentis®, excepté pour les événements gastro-intestinaux (sans pour autant caractériser ces complications).

Cependant, les études randomisées sur lesquelles l'évaluation s'est basée, ayant été conçues pour évaluer l'efficacité d'Avastin® et non son profil de sécurité lors d'une administration intravitréenne, il est difficile à ce jour de déterminer de façon certaine la sécurité d'emploi de l'Avastin® utilisé ainsi. Pour ces raisons, les facteurs de risques individuels, notamment cardiovasculaires, hémorragiques et gastro-intestinaux, nécessiteront d'être bien identifiés et pris en compte avant l'utilisation d'Avastin® dans la DMLA et le praticien appréciera si le patient peut bénéficier du traitement. Des données en vie réelle contribueront à l'amélioration de la connaissance du profil de sécurité d'Avastin® utilisé ce cadre.

REFERENCES

- [1] Curtis et al
Risks of mortality, myocardial infarction, bleeding, and stroke associated with therapies for age-related macular degeneration.
Arch Ophthalmol. 2010 Dec;128(12):1623.
- [2] Gower et al.
Adverse Event Rates Following Intravitreal Injection of Avastin or Lucentis for Treating Age-Related Macular Degeneration
ARVO 2011, Fort Lauderdale, Florida, 1–5 May, 2011. Poster 6644
- [3] Jost B. Jonas, Ulrich H. Spandau et al
Infectious and non-infectious endophthalmitis after intravitreal Bevacizumab
Journal of ocular pharmacology and therapeutics 2007; 23 (3); 240-242
- [4] Sanjeewa S, Wickremasinghe et al
Acute intraocular inflammation after intravitreal injection of Bevacizumab for treatment of neovascular age-related macular degeneration
Ophthalmology 2008; 115: 1911-1915
- [5] Golberg R, Flynn H et al
Streptococcus endophthalmitis outbreak after intravitreal injection of bevacizumab: one-year outcomes and investigative results.
Ophthalmology 2012; 153:204-208
- [6] Chiharu Shima et al
Complications in patients after intravitreal injection of bevacizumab-
Acta Ophthalmol. 2008. 86: 372-376
- [7] Falavarjani K, Modarres M et al
Incidence of acute endophthalmitis after intravitreal bevacizumab injection in a single clinical center
Retina 2013 Feb 7
- [8] Fischer N et al,
A matched-control comparison of serious adverse events after intravitreal injections of bevacizumab for age-related macular degeneration and cataract extraction.
Clin Ophthalmol. 2013;7:621-5.
- [9] David R Fintak, et al
Incidence of endophthalmitis related to intravitreal injection of bevacizumab and ranibizumab
Retina; 2008 Nov-dec;28(10):1395-1399
- [10] John A. Wells et al; DRCR.net study
Aflibercept, Bevacizumab, or Ranibizumab for Diabetic Macular Edema
N Engl J Med, 2015 DOI: 10.1056/NEJMoa1414264
- [11] Daniel F. Martin, CATT 1-year,
Ranibizumab and Bevacizumab for Neovascular Age-Related Macular Degeneration
N Engl J Med 2011; 364:1897-908.
- [12] Daniel F. Martin CATT 2-years
Ranibizumab and Bevacizumab for Neovascular Age-Related Macular Degeneration
Ophthalmology 2012; 119:1388–1398
- [13] Chakravarthy et al, IVAN 1-year
Ranibizumab and Bevacizumab for Neovascular Age-Related Macular Degeneration

Ophthalmology. 2012 Jul; 119(7):1399-411.

[14] Chakravarthy et al, IVAN 2-years
Alternative treatments to inhibit VEGF in age-related choroidal neovascularisation: 2-year findings of the IVAN randomised controlled trial
Lancet. 2013 Oct 12; 382(9900):1258-67

[15] Kodjikian et al GEFAL study
Ranibizumab versus Bevacizumab for Neovascular Age-related Macular Degeneration: Results from the GEFAL Non-inferiority Randomized Trial
Ophthalmology. 2013 Nov; 120 (11): 2300-2309

[16] Krebs et al, MANTA study,
A randomised double-masked trial comparing the visual outcome after treatment with ranibizumab or bevacizumab in patients with neovascular age-related macular degeneration
Br J Ophthalmol. 2013 Mar; 97(3):266-71

[17] Berg et al LUCAS study,
Comparison of Ranibizumab and Bevacizumab for Neovascular Age-Related Macular Degeneration According to LUCAS Treat-and-Extend Protocol
Ophthalmology 2015;122:146-152

[18] Solomon SD et al
Anti-vascular endothelial growth factor for neovascular age-related macular degeneration
Cochrane Database Syst Rev. 2014 Aug 29;8:CD005139. doi: 10.1002/14651858.CD005139.pub3.

[19] Moja L et al
Systemic safety of bevacizumab versus ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration. Cochrane Database of Systematic Reviews;2014:CD011230.

[20] Zhang X et al
Comparison of bevacizumab and ranibizumab in age-related macular degeneration: a systematic review and meta-analysis
Int J Ophthalmol, Vol.7, N°2, Apr.18, 2014

[21] Thulliez M et al
Cardiovascular Events and Bleeding Risk Associated With Intravitreal Antivascular Endothelial Growth Factor Monoclonal Antibodies
JAMA Ophthalmology 2014; 132(11): 1317-1326

[22] Kodjikian L et al
Becavizumab and ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration: an updated meta-analysis of randomized clinical trials
Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 2014;252(10)1529

[23] Schmucker C et al
A Safety Review and Meta-Analyses of Bevacizumab and Ranibizumab: Off-Label versus Goldstandard
PLoS One 7: e42701. doi: 10.1371/journal.pone.0042701

[24] Wang W et al
Systemic Adverse Events after Intravitreal Bevacizumab versus Ranibizumab for Age-Related Macular Degeneration: A Meta-Analysis
PLoS One 2014 16;9(10):e109744. Epub 2014 Oct 16.

[25] Johnson D et al
Ocular and systemic safety of bevacizumab and ranibizumab in patients with neovascular age-related macular degeneration
Curr Opin Ophthalmol. 2013 May;24(3):205-12.

[26] Chen G et al
Becavizumab versus ranibizumab for neovascular age-related Macular degeneration
Retina. 2014 Aug 7.

Annexe II : Note d'information au patient

Dans le cas où le patient serait dans l'incapacité de prendre connaissance de cette information, celle-ci sera donnée à son représentant légal ou, le cas échéant, à la personne de confiance qu'il a désignée.

A remettre au patient avant toute prescription dans le cadre de la

RECOMMANDATION TEMPORAIRE D'UTILISATION (RTU) DE L'AVASTIN DANS LA DEGENERESCENCE MACULAIRE NÉOVASCULAIRE LIEE A L'AGE

Votre médecin vous a proposé un traitement par AVASTIN® dans le cadre d'une RTU.

Cette note a pour but de vous informer afin de vous permettre d'accepter en toute connaissance de cause le traitement qui vous est proposé. Elle comprend :

- des informations générales sur les Recommandations Temporaires d'Utilisation (RTU)
- des informations sur AVASTIN® et les injections intra-vitréennes
- les modalités de signalement des effets indésirables par les patients.

Il est important que vous indiquiez à votre médecin ou à votre pharmacien si vous prenez ou si vous avez pris récemment un autre médicament, même s'il s'agit d'un médicament délivré sans ordonnance.

1. Informations générales sur les Recommandations Temporaires d'Utilisation (RTU)

La Recommandation Temporaire d'Utilisation (RTU) est un dispositif dérogatoire qui permet la mise à disposition exceptionnelle en France d'un médicament en dehors du cadre de son autorisation de mise sur le marché (AMM), lorsqu'il existe un besoin thérapeutique et que le rapport entre les bénéfices et les risques du médicament est présumé favorable.

L'utilisation du médicament et la surveillance de tous les patients traités se fait en conformité avec le protocole de suivi validé par l'ANSM. Les données d'efficacité et de sécurité concernant les patients traités dans ce contexte seront collectées, analysées et transmises à l'ANSM périodiquement. Un résumé de ces rapports sera périodiquement publié par l'ANSM sur son site internet (www.ansm.sante.fr).

AVASTIN® est ainsi disponible pour le traitement de la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA) néovasculaire dans le cadre d'une RTU. Il est important de noter que la sécurité et l'efficacité d'AVASTIN® dans le traitement de la DMLA néovasculaire sont seulement présumées à ce jour.

2. Personne à contacter en cas de signes ou symptômes évoquant la survenue de complications oculaires (rougeur, douleur, baisse de l'acuité visuelle)

Liste des numéros de téléphone à appeler en cas d'urgence (à compléter par chaque établissement) :

- l'ophtalmologiste ayant procédé à l'injection : nom telephone
- autre ophtalmologiste

Confidentialité

Dans le cadre de la RTU, votre médecin est susceptible de recueillir des informations concernant votre maladie, votre état de santé et votre traitement. Ces informations confidentielles seront anonymisées avant toute exploitation.

Elles permettront d'analyser l'efficacité, la sécurité d'emploi et les conditions d'utilisation en vie réelle d'AVASTIN®. Ces données seront transmises annuellement sous forme de rapports de synthèse à l'ANSM qui assure une surveillance nationale de l'utilisation d' AVASTIN®. L'ANSM publiera sur son site internet des résumés de ces rapports dès qu'ils seront disponibles (www.ansm.sante.fr)

Le suivi ainsi mis en place dans le cadre de la RTU est conforme à la loi n°2004-801 du 06 août 2004 relative à la protection des personnes physiques à l'égard des traitements de données à caractère personnel et modifiant la loi n° 78-17 du 6 janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés,. Conformément aux dispositions de cette loi, vous disposez d'un droit d'accès et de rectification auprès du médecin, qui reste à votre disposition pour tout complément d'information.

Bien sûr, votre décision d'accepter un traitement par AVASTIN® est totalement libre et vous pouvez refuser le traitement si vous le souhaitez. D'autres médicaments indiqués dans le traitement de la DMLA dont vous souffrez sont disponibles sur le marché en France.

3. Informations sur AVASTIN®

Avastin ne doit pas vous être administré :

- Si vous êtes allergique au bevacizumab ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés sur la notice).
- Si vous avez une infection dans ou autour de l'oeil.
- Si vous présentez des douleurs ou une rougeur (inflammation intraoculaire sévère) de l'oeil.

Avertissements et précautions

Avastin est administré sous forme d'une injection dans l'oeil.

Une infection à l'intérieur de l'oeil, des douleurs ou une rougeur (inflammation), un décollement ou une déchirure d'une des couches postérieures de l'oeil (décollement ou déchirure de la rétine) ou une opacification du cristallin (cataracte) peuvent se produire après le traitement par Avastin. Il est important d'identifier et de traiter une telle infection ou le décollement de rétine le plus rapidement possible.

Veillez prévenir immédiatement le médecin qui a fait l'injection (Cf coordonnées au point 2) si vous développez des signes tels que des douleurs oculaires ou une gêne accrue, une rougeur de l'oeil s'aggravant, une vision trouble ou diminuée, une augmentation du nombre de petites taches dans votre champ visuel ou une augmentation de la sensibilité à la lumière.

Chez certains patients, il se peut que la pression à l'intérieur de l'oeil augmente pendant une courte durée immédiatement après l'injection. C'est quelque chose que vous pouvez ne pas remarquer et c'est pourquoi votre médecin pourra surveiller ce phénomène après chaque injection.

Informez votre médecin si vous avez des antécédents de problèmes oculaires ou des traitements oculaires, ou si vous avez eu un accident vasculaire cérébral ou si vous avez souffert de signes passagers d'accident vasculaire cérébral (faiblesse ou paralysie des membres ou du visage, difficultés à parler ou à comprendre).

Autres médicaments

Informez votre médecin si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament.

Grossesse et allaitement

- Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace pendant toute la durée du traitement ;
- Si vous êtes enceinte, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, veuillez en discuter avec votre médecin avant le traitement par Avastin.
- L'allaitement doit être interrompu pendant le traitement et l'allaitement ne doit pas avoir lieu pendant au moins 6 mois après l'administration de la dernière dose d'Avastin.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Après le traitement par Avastin, il est possible que vous ayez des troubles temporaires de la vision. Si cela vous arrive, vous ne devez ni conduire ni utiliser de machines tant que vos troubles visuels n'auront pas disparu.

Mode d'administration

Vous ne devez pas être maquillé pour l'injection.

Avastin sera administré par votre ophtalmologiste, sous forme d'une injection unique dans l'oeil (par voie intravitréenne).

Avant l'injection, votre médecin vous lavera l'oeil soigneusement afin d'éviter une infection. Votre médecin vous administrera également un anesthésique local afin de limiter ou d'éviter toute douleur liée à l'injection.

L'intervention est réalisée en position allongée sur le dos ou demi-assise. L'œil est insensibilisé par l'instillation de collyre anesthésiant. Les paupières et la surface oculaire sont désinfectées avec un produit antiseptique pour diminuer le risque d'infection. Le visage est recouvert par un champ opératoire stérile, et un écarteur à paupières stérile est mis en place. L'injection ne dure que quelques secondes. On utilise une aiguille très fine introduite à travers la sclère (blanc de l'œil), à un endroit précis où l'on peut pénétrer dans l'œil sans danger pour les structures oculaires.

Après l'injection, une instillation de collyre antibiotique est réalisée.

Le traitement sera initié avec une injection d'Avastin par mois. Votre médecin surveillera votre œil, et selon la façon dont vous répondez au traitement, décidera si vous nécessitez d'être retraité et quand.

L'intervalle entre deux doses injectées dans le même œil doit être d'au moins quatre semaines. Toutes les injections seront réalisées par votre ophtalmologiste.

La dose recommandée d'Avastin® dans le cadre de la RTU est de 1,25mg en injection intravitréenne unique.

Pour votre information, Avastin® est un médicament utilisé également en cancérologie à des doses plus élevées, par une voie d'administration différente (voie intraveineuse). La notice d'information aux patients d'Avastin en cancérologie est consultable dans la base de données publique des médicaments : <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/index.php>. Il est important de noter que cette notice délivre des informations adaptées à l'usage d'Avastin en cancérologie, ces informations ne sont pas toutes superposables à celles d'une utilisation en injection intraoculaire.

Effets indésirables éventuels :

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Les effets indésirables associés à l'administration d'Avastin sont dus au médicament ou à la procédure d'injection.

Les effets indésirables rapportés le plus fréquemment après administration d'Avastin sont des inflammations de certaines parties de l'œil, des infections du globe oculaire (endophtalmies) pouvant entraîner une cécité, des troubles de l'acuité visuelle, douleurs oculaires, de petites particules ou taches dans le champs visuel (corps flottants), un décollement ou déchirure de la couche postérieure de l'œil.

Des effets indésirables généraux ont également été rapportés sans qu'un lien de causalité n'ait été formellement établi tels qu'une hypertension artérielle, la présence de caillots sanguins dans les artères ou une diminution de l'afflux de sang dans le cerveau, pouvant conduire à une attaque cérébrale ou à une attaque cardiaque, saignements autres qu'oculaires.

4. Modalités de signalement des effets indésirables par le patient

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin (cf. point 2)

Vous avez la possibilité de signaler tout effet indésirable susceptible d'être lié à ce médicament à l'aide du formulaire de signalement-patients (cf. Annexe IV) au centre régional de pharmacovigilance dont vous dépendez géographiquement et dont les coordonnées sont disponibles sur le site internet de l'ANSM (www.ansm.sante.fr). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité de ce médicament.

**DÉCLARATION PAR LE PATIENT
D'ÉVÉNEMENT(S) INDÉSIRABLE(S) LIÉ(S) AUX
MÉDICAMENTS OU AUX PRODUITS DE SANTÉ**

Les informations recueillies seront, dans le respect du secret médical, informatisées et communiquées au Centre régional de pharmacovigilance (CRPV) et à l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ansm). Conformément aux articles 34 et 38 à 43 de la loi n° 78-17 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés, **le CRPV veillera à préserver la confidentialité des données mentionnées sur cette déclaration en les anonymisant.** Par ailleurs, le patient dispose d'un droit d'accès auprès du CRPV, lui permettant d'avoir connaissance de la totalité des informations saisies le concernant et de corriger d'éventuelles données inexacts, incomplètes ou équivoques.

Déclaration à adresser au Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV) dont vous dépendez géographiquement.

Saisir le numéro du département (ex : 01)

Personne ayant présenté l'événement indésirable	Déclarant (si différent de la personne ayant présenté l'événement indésirable)	Médecin traitant du patient ou autre professionnel de santé, de préférence celui ayant constaté l'événement indésirable
Nom _____ Prénom _____ E-mail _____ Téléphone _____ Adresse _____ Code postal _____ Commune _____ Sexe F <input type="checkbox"/> M <input type="checkbox"/> Poids _____ kg Taille _____ m Date de Naissance _____ Ou Age au moment de l'effet _____ ans Antécédents du patient	Nom _____ Prénom _____ E-mail _____ Téléphone _____ Adresse _____ Code postal _____ Commune _____ <div style="background-color: #FFD700; padding: 2px; margin: 5px 0;">Si la déclaration concerne un nouveau-né, comment a été pris le médicament</div> <input type="checkbox"/> par le nouveau né directement <input type="checkbox"/> par la mère pendant l'allaitement <input type="checkbox"/> par la mère durant la grossesse lors du _____ trimestre(s) <small>si disponible, indiquer la date des dernières règles.</small> <input type="checkbox"/> par le père	Nom _____ Prénom _____ E-mail _____ Téléphone _____ Adresse _____ Code postal _____ Commune _____ Qualification _____

Médicament	N° Lot	Mode d'utilisation (orale, cutanée, nasale, ...)	Dose/jour utilisée	Début d'utilisation du médicament	Fin d'utilisation du médicament	Motif de l'utilisation du médicament
1						
2						
3						
4						
5						
6						

Si vous utilisez d'autres médicaments, vous pouvez continuer la liste sur une autre feuille annexe

Événement indésirable	Evolution
Date de survenue _____ Jour mois année. Durée de l'effet _____ ans Nature et description de l'effet : Utiliser le cadre ci-après	<input type="checkbox"/> Guérison <input type="checkbox"/> sans séquelle <input type="checkbox"/> avec séquelles, lesquelles <input type="checkbox"/> en cours <input type="checkbox"/> Sujet non encore rétabli Conséquences sur la vie quotidienne (arrêt de travail, impossibilité de sortir de chez soi, ...): NON <input type="checkbox"/> OUI <input type="checkbox"/> Préciser :

Description de l'événement indésirable et de son évolution

Bien décrire l'événement indésirable, les conditions de survenue (progressivement, du jour au lendemain, après le repas...), l'évolution en étant précis sur le déroulement des événements. Préciser également si :

- après la survenue de l'événement indésirable, un (ou plusieurs) médicament(s) ont été arrêtés (préciser lesquels)
- il y a eu disparition de l'événement après arrêt du (ou des) médicament(s) (préciser lesquels)
- un ou plusieurs médicaments ont été repris (préciser lesquels) avec l'évolution de l'événement indésirable après reprise
- d'autres médicaments / produits (compléments alimentaires, phytothérapie ...) sont en cours d'utilisation ou ont été utilisés récemment

Joindre une copie des documents médicaux disponibles (résultats d'examens biologiques, comptes rendus d'hospitalisation etc ...)

- Pour que votre signalement puisse être pris en compte, il est indispensable que soient indiqués au minimum le nom du médicament suspecté, la nature de l'événement indésirable, ainsi que l'âge, le sexe et le code postal de la personne ayant présenté ledit événement.
- Vous pouvez remplir cette fiche, vous-même directement ou via une association de patients, et l'adresser au Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV) dont vous dépendez géographiquement.

NB : Le signalement que vous effectuez à l'aide de cette fiche ne peut en aucun cas se substituer à une consultation médicale. En cas de doute sur les symptômes ressentis, leur évolution ou simplement pour avoir plus d'informations, il faut en parler à votre médecin. Le signalement n'a pas pour objectif d'obtenir une réparation des conséquences de l'événement indésirable, mais de contribuer à la surveillance des risques liés aux médicaments. Pour en savoir plus sur le système national de pharmacovigilance, consultez le site www.ansm.sante.fr.

Fiche de signalement des Infections Nosocomiales (version 2011) à transmettre sans délai à l'ARS et au CCLIN dont dépend votre établissement

Rappel : Selon les articles L 1413-14 et R 6111-12 à R 6111-17 du code de la santé publique, certains cas d'infections nosocomiales doivent être signalés conjointement à l'ARS et au CCLIN dont dépend votre établissement. L'épisode qui doit être signalé peut être constitué de plusieurs cas d'infections nosocomiales, notamment lorsque les caractéristiques ou modalités de survenue du ou des premiers cas ne permettent pas d'emblée de répondre aux critères énoncés ci-dessous.

Une copie de cette fiche doit être insérée dans le dossier médical du(des) patient(s) concerné(s) (circulaire DHOS/IE2 - DGS/SD5C n°21 du 22 janvier 2004).

1 Données administratives

Etablissement : Code FINESS Etablissement : Adresse : Code postal : Ville : Statut : <input type="checkbox"/> Public <input type="checkbox"/> Privé <input type="checkbox"/> Privé d'intérêt collectif Type : <input type="checkbox"/> CHR/CHU <input type="checkbox"/> CH/CHG <input type="checkbox"/> H. Local <input type="checkbox"/> CHS/Psy <input type="checkbox"/> MCO <input type="checkbox"/> SSR <input type="checkbox"/> SLD <input type="checkbox"/> HIA <input type="checkbox"/> CLCC <input type="checkbox"/> HAD <input type="checkbox"/> Autre	Personne responsable du signalement (si différente du praticien en hygiène) Nom : Fonction : Tel : Fax : Courriel : Praticien en hygiène (ou à défaut représentant de l'EOHH) Nom : Fonction : Tel : Fax : Courriel :
---	--

2 Critères de signalement (à cocher obligatoirement, une ou plusieurs cases)

1. Infection nosocomiale ayant un caractère rare ou particulier du fait :

1.a. De l'agent pathogène en cause (nature, caractéristiques ou profil de résistance)
Agent pathogène envoyé à un CNR ou laboratoire expert Non Oui
Si Oui, date : Quel CNR ou laboratoire expert :

1.b. De la localisation de l'infection

1.c. De l'utilisation d'un dispositif médical (DM), lequel :

1.d. De procédures ou pratiques pouvant exposer ou avoir exposé d'autres personnes au même risque infectieux, lors d'un acte invasif
Précisez lesquelles :
Si un produit de santé est concerné, lequel :

2. Décès lié à une infection nosocomiale

3. Infection nosocomiale suspecte d'être causée par un germe présent dans l'eau ou dans l'air environnant

4. Maladie devant faire l'objet d'une Déclaration Obligatoire et dont l'origine nosocomiale peut être suspectée
D.O. faite pour cette maladie : Non Oui Date :

Autre (épidémie par exemple), précisez :

• **Lien avec les vigilances :** déclaration faite pour ce cas Non Oui, précisez alors type(s) et date :
 bio- cosméto- hémo- matério- pharmaco- réacto-vigilance Date :

3 Description de l'évènement

Evènement n° - (1)	Nombre de cas :	dont décédés :
Date du 1er cas :	Si plusieurs cas, date du dernier cas connu :		
Cet évènement se rapporte-t-il à un évènement déjà signalé ?	<input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Oui Si oui, date de signalement :				

(1) : AAAA-X, où et AAAA est l'année et X le X^{ème} évènement signalé par l'établissement depuis le début de l'année.

Annexe III

Modalités de déclaration des effets indésirables

Qui déclare?

Tout médecin, chirurgien-dentiste, sage-femme ou pharmacien ayant eu connaissance d'un effet indésirable susceptible d'être dû au médicament, doit en faire la déclaration.

Les autres professionnels de santé, le patient ou son représentant légal ou la personne de confiance qu'il a désigné et les associations agréées de patients peuvent également déclarer tout effet indésirable suspecté d'être dû au médicament dont ils ont connaissance.

Le patient ou son représentant légal ou la personne de confiance qu'il a désignée ou les associations agréées que pourrait solliciter le patient.

Que déclarer?

Tous les effets indésirables, y compris les cas de surdosage, de mésusage, d'abus, d'erreur médicamenteuse, et d'exposition professionnelle.

Quand déclarer?

Tous les effets indésirables doivent être déclarés dès que le professionnel de santé ou le patient en a connaissance.

Comment déclarer ?

Pour les professionnels de santé :

La déclaration se fait à l'aide du formulaire de déclaration ci après et également disponible sur le site Internet de l'ANSM : www.ansm.sante.fr (rubrique Déclarer un effet indésirable)

En cas d'effet indésirable ayant conduit à un arrêt de traitement, remplir également la fiche d'arrêt de traitement.

Pour les patients :

La déclaration se fait à l'aide du formulaire de signalement patient d'effets indésirables susceptibles d'être liés à un médicament ci après et également disponible sur le site Internet de l'ANSM : www.ansm.sante.fr. (rubrique Déclarer un effet indésirable)

Dans tous les cas, la prescription d'AVASTIN dans le cadre de la RTU devra être précisée.

A qui déclarer ?

Tout effet indésirable doit être rapporté au Centre Régional de Pharmacovigilance dont dépend géographiquement le prescripteur ou le patient en utilisant le formulaire d'effet indésirable correspondant. Les coordonnées des centres régionaux de Pharmacovigilance sont accessibles sur le site Internet de l'ANSM (rubrique : Déclarer un effet indésirable)

DÉCLARATION D'EFFET INDÉSIRABLE SUSCEPTIBLE D'ÊTRE DÛ À UN MÉDICAMENT OU PRODUIT MENTIONNÉ À L'ART. R.5121-150 du Code de la Santé Publique

Les informations recueillies seront, dans le respect du secret médical, informatisées et communiquées au Centre régional de pharmacovigilance (CRPV) et à l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (Ansm). Conformément aux articles 34 et 38 à 43 de la loi n° 78-17 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés, le CRPV veillera à préserver la confidentialité des données mentionnées sur cette déclaration en les anonymisant. Par ailleurs, le patient dispose d'un droit d'accès auprès du CRPV, lui permettant d'avoir connaissance de la totalité des informations saisies le concernant et de corriger d'éventuelles données inexacts, incomplètes ou équivoques.

DECLARATION À ADRESSER AU
CRPV DONT VOUS DEPENDEZ
GÉOGRAPHIQUEMENT

Saisir les deux chiffres du département (ex : 01)

<p>Patient traité</p> <p>Nom (3 premières lettres) [][][]</p> <p>Prénom (première lettre) []</p> <p>Sexe <input type="checkbox"/> F <input type="checkbox"/> M</p> <p>Poids [] kg Taille [] m</p>	<p>Date de Naissance</p> <p>Jour [] mois [] année []</p> <p>Ou</p> <p>Age [] ans</p>	<p><i>Si la déclaration concerne un nouveau-né, les médicaments ont été reçus :</i></p> <p><input type="checkbox"/> par le nouveau-né</p> <p style="margin-left: 20px;"><input type="checkbox"/> directement</p> <p style="margin-left: 20px;"><input type="checkbox"/> via l'allaitement</p> <p><input type="checkbox"/> par la mère durant la grossesse lors du [] trimestre(s)</p> <p style="margin-left: 20px;"><i>si disponible, indiquer la date des dernières règles</i></p> <p><input type="checkbox"/> par le père</p>	<p>Identification du professionnel de santé et coordonnées (code postal)</p>
---	---	--	--

Antécédents du patient / Facteurs ayant pu favoriser la survenue de l'effet indésirable

Médicament	Voie d'administration	Posologie	Début d'utilisation	Fin d'utilisation	Indication <small>Préciser si ATU ou RTU le cas échéant</small>
1					
2					
3					
4					
5					
6					

En cas d'administration de médicament(s) biologique(s) par exemple médicament dérivé du sang ou vaccin, indiquer leurs numéros de lot

Service hospitalier dans lequel le produit a été administré

Pharmacie qui a délivré le produit

En cas d'administration associée de produits sanguins labiles *préciser leurs dénominations ainsi que leurs numéros de lot*

Déclaration d'hémovigilance : oui non

<p>Effet</p> <p>Département de survenue [][]</p> <p>Date de survenue</p> <p>Jour [] mois [] année []</p> <p>Durée de l'effet [] ans</p> <p>Nature et description de l'effet : <i>Utiliser le cadre ci-après</i></p>	<p>Gravité</p> <p><input type="checkbox"/> Hospitalisation ou prolongation d'hospitalisation</p> <p><input type="checkbox"/> Incapacité ou invalidité permanente</p> <p><input type="checkbox"/> Mise en jeu du pronostic vital</p> <p><input type="checkbox"/> Décès</p> <p><input type="checkbox"/> Anomalie ou malformation congénitale</p> <p><input type="checkbox"/> Autre situation médicale grave</p> <p><input type="checkbox"/> Non grave</p>	<p>Evolution</p> <p><input type="checkbox"/> Guérison</p> <p style="margin-left: 20px;"><input type="checkbox"/> sans séquelle</p> <p style="margin-left: 20px;"><input type="checkbox"/> avec séquelles</p> <p style="margin-left: 20px;"><input type="checkbox"/> en cours</p> <p><input type="checkbox"/> Sujet non encore rétabli</p> <p><input type="checkbox"/> Décès</p> <p style="margin-left: 20px;"><input type="checkbox"/> dû à l'effet</p> <p style="margin-left: 20px;"><input type="checkbox"/> auquel l'effet a pu contribuer</p> <p style="margin-left: 20px;"><input type="checkbox"/> sans rapport avec l'effet</p> <p><input type="checkbox"/> Inconnue</p>
--	--	--

Description de l'effet indésirable

Bien préciser la chronologie et l'évolution des troubles cliniques et biologiques avec les dates, par exemple :

- après la survenue de l'effet indésirable, si un (ou plusieurs) médicament(s) ont été arrêtés (préciser lesquels)
- s'il y a eu disparition de l'effet après arrêt du (ou des) médicament(s) (préciser lesquels)
- si un ou plusieurs médicaments ont été réintroduit(s) (préciser lesquels) avec l'évolution de l'effet indésirable après réintroduction.

Joindre une copie des pièces médicales disponibles (résultats d'examens biologiques, comptes rendus d'hospitalisation etc ...)

Le cas échéant, préciser les conditions de survenue de l'effet indésirable (conditions normales d'utilisation, erreur médicamenteuse, surdosage, mésusage, abus, effet indésirable lié à une exposition professionnelle).

Les 31 Centres régionaux de pharmacovigilance sont à votre disposition pour toutes informations complémentaires sur le médicament, ses effets indésirables, son utilisation et son bon usage.

Annexe IV

Instructions relatives à la réalisation de seringues pour injections intra-vitréennes à partir d'un flacon d'Avastin®

Prérequis

1. Il peut être réalisé une ou plusieurs préparations à partir d'un même flacon de 4 mL ou de 16 mL d'Avastin®.
2. Les matériels utilisés (seringues, aiguilles-filtres, bouchons) doivent être stériles et à usage unique.
3. La préparation doit impérativement être réalisée dans une pharmacie à usage intérieur (PUI) dans une enceinte de classe A (hotte à flux laminaire vertical [HFLV] ou isolateur), placée dans une zone d'atmosphère contrôlée de classe B a minima pour une HFLV et au moins de classe D pour un isolateur. La HFLV ou l'isolateur ne doivent pas être utilisés pour la préparation de médicaments de chimiothérapie cytotoxiques. Il doit s'agir d'équipements spécifiquement dédiés à la réalisation de préparations stériles non cytotoxiques.
4. La préparation est réalisée conformément aux Bonnes pratiques de Préparation en vigueur, notamment le chapitre 6 « Préparations de médicaments stériles » :
 - le procédé de préparation doit être validé et faire l'objet de vérifications régulières.
 - le personnel doit avoir reçu une formation appropriée et évaluée.
 - le type et la fréquence des contrôles doivent être justifiés, de même que l'échantillonnage requis permettant de réaliser les essais de la Pharmacopée notamment l'essai de stérilité.

Spécialité pharmaceutique utilisée

1 flacon d'Avastin® 25 mg/mL, solution à diluer pour perfusion (flacon de 100 mg / 4 mL ou flacon de 400 mg / 16 mL) : solution stérile de bevacizumab.

La solution ne contient pas de conservateur.

Matériel requis

- Seringue en polypropylène à tuberculine (1 mL) à embout Luer Lock
- Aiguille-filtre de transfert disposant d'un filtre de 5 µm
- Bouchon stérile pour seringue type Luer Lock
- Le cas échéant, une aiguille pour injection intra-vitréenne (30 G x ½ ", 0,3 mm x 13 mm) maintenue dans son conditionnement
- Etiquettes conformes au décret n° 2012-1201 en nombre suffisant pour permettre d'identifier clairement les conditionnements primaires et secondaires et d'assurer le suivi clinique.

Mode opératoire

1. En cas de manipulation sous HFLV, décontaminer les flacons en ayant recours à une méthode de décontamination des flacons validée pour cet environnement. En cas de manipulation sous isolateur, respecter le temps du cycle de stérilisation permettant une décontamination complète des flacons et objets de conditionnement.
2. Contrôler l'aspect visuel de la solution contenue dans le flacon d'Avastin® pour vérifier l'absence de particules et de changement de coloration. La solution est limpide à légèrement opalescente, incolore à brun pâle.
3. Désinfecter la partie extérieure du bouchon en caoutchouc du flacon avant de prélever la quantité nécessaire dans le flacon.
4. Fixer l'aiguille-filtre de 5 µm sur la seringue de 1 mL en utilisant une technique aseptique.
5. Enfoncer la pointe de l'aiguille-filtre au centre du bouchon préalablement désinfecté.
6. Prélever lentement le liquide contenu dans le flacon en maintenant le flacon en position droite en quantité suffisante pour permettre l'injection intra-vitréenne de 0,05 mL d'Avastin®.

Attention : la dose à administrer est de 0,05 mL (1,25 mg)

7. Désolidariser la seringue de l'aiguille-filtre.
8. Fixer fermement, de manière aseptique, un bouchon stérile Luer Lock sur la seringue.
9. Pour chaque préparation à réaliser, fixer à chaque fois une seringue de 1 mL sur l'aiguille-filtre insérée dans le flacon et répéter les opérations depuis l'étape 6.
10. Emballer chaque seringue munie de son bouchon et étiquetée dans un sachet opaque au rayonnement ultraviolet sur lequel est apposé la deuxième étiquette (conditionnement secondaire).
11. Emballer chaque seringue contenue dans son conditionnement secondaire dans un deuxième sachet de polyéthylène hermétiquement scellé. Il n'est pas nécessaire d'apposer une nouvelle étiquette puisque celle qui est collée sur le sachet opaque est vue en transparence et qu'elle est protégée.
12. Placer les conditionnements ainsi réalisés au réfrigérateur (2°C à 8°C) jusqu'à leur transfert jusqu'au praticien effectuant l'injection.

Constitution d'une échantillothèque

Conserver dans une échantillothèque réfrigérée (+2°C à +8°C) au minimum 3 seringues réalisées par flacon d'Avastin® utilisé (une en début, au milieu et en fin du lot). La durée de conservation des échantillons est au moins égale à la date limite d'utilisation augmentée d'un an (Bonnes Pratiques de Préparation) sauf exception justifiée.

Conservation

Au maximum 30 jours à une température de 2°C à 8°C.

A l'abri de la lumière.

Ne pas congeler.

Il est important d'éviter toute rupture de la chaîne du froid : toute préparation non utilisée dans les services doit être retournée à la PUI pour destruction immédiate.

Etiquetage

Se conformer au décret n° 2012-1201 du 29 octobre 2012 relatif à l'étiquetage des préparations et d'autres produits pharmaceutiques.

Ajouter les mentions :

- « Ne pas agiter » ;
- « Dose à administrer : 1,25 mg soit 0,05 mL » ;
- « Injection lente (1 minute) ».

Conditions de transport

En contenants réfrigérés (sac isotherme avec bloc réfrigérant entouré de papier bulle pour éviter le contact direct avec la préparation), à l'abri de la lumière.

Eviter les chocs et agitations.

Annexe V

Bonnes pratiques d'injections intra-vitréennes (IVT)

Recommandations avant toute IVT

Afin de limiter le risque oculaire infectieux, il sera demandé au patient de ne pas se maquiller les yeux et le visage le jour de l'injection.

Il est nécessaire de rechercher une infection oculaire ou péri-oculaire qui contre-indique l'IVT. De même, la présence d'une infection extra-oculaire doit faire différer l'IVT.

Il est nécessaire de rechercher l'existence d'une allergie éventuelle au produit utilisé.

Il n'est pas nécessaire d'interrompre un traitement anticoagulant ou antiagrégant plaquettaire.

Une antibioprophylaxie par voie générale n'est pas indiquée. L'antibioprophylaxie topique pré-IVT est laissée à l'appréciation de l'ophtalmologiste.

Il est recommandé de ne pas injecter simultanément les deux yeux le même jour. Cependant, dans des cas exceptionnels, une injection des deux yeux peut être réalisée le même jour, à condition de renouveler pour chaque œil la totalité du matériel utilisé.

Où pratiquer l'IVT

Pour assurer une asepsie optimale, l'IVT se pratique soit au bloc opératoire, soit dans une salle dédiée. Cette salle répond aux caractéristiques suivantes :

- pièce aux murs et sols lisses, non encombrée, bien éclairée, entretenue régulièrement ;
- présence d'un distributeur de produit hydro-alcoolique pour l'hygiène des mains, d'une poubelle équipée pour le recueil des déchets d'activité de soins à risque infectieux et d'un collecteur à objet piquant, coupant, tranchant.

Un bio nettoyage des surfaces horizontales (essuyage humide avec un détergent désinfectant) est réalisé avant le début de chaque séance d'injection.

Pendant chaque procédure d'injection, il convient de limiter les turbulences aériennes dans la salle dédiée en maintenant fenêtres et portes fermées. Les systèmes de conditionnement d'air (ventiloconvecteur, climatiseur à air pulsé,...) pouvant souffler sur la zone patient ou remettre en suspension les particules de poussière, sont arrêtés. Ceci ne concerne pas les systèmes de traitement d'air associant surpression, filtration et renouvellement pour délivrer une qualité d'air maîtrisée.

Compte tenu du risque de survenue de réactions anaphylactiques rares mais potentiellement graves, l'opérateur doit avoir à disposition le matériel d'urgence de réanimation.

Préparation de l'opérateur et du patient

Dans la salle d'IVT, le patient revêt une sur-blouse à usage unique non stérile et une charlotte. L'opérateur est aidé par un(e) assistant(e) qui porte une blouse propre, une charlotte, un masque chirurgical. L'assistant(e) effectue une friction hydro alcoolique des mains avant de préparer la table et de servir les produits à utiliser au cours de l'IVT.

L'opérateur revêt une blouse propre, une charlotte et un masque chirurgical. Il procède à une désinfection chirurgicale de ses mains, puis met des gants chirurgicaux stériles.

Réalisation de l'IVT

Instillation de l'anesthésie topique (collyre unidose : type oxybuprocaine ou tétracaïne).

Détersion initiale de la surface de la peau péri-oculaire du patient par la povidone iodée scrub.

Rinçage avec du sérum physiologique et séchage avec des compresses stériles.

Au plus près de l'acte, préparation de la table opératoire de façon aseptique : mise en place d'un champ de table stérile, d'un marqueur de la pars plana, d'un blépharostat, de coton-tiges, de compresses et de cupules stériles.

Badigeon des paupières et des cils par de la povidone iodée en solution ophtalmique à 5%, puis instillation sur la conjonctive. Après 2 minutes de contact, rinçage avec du sérum physiologique stérile.

Mise en place d'un champ stérile isolant l'œil du patient, puis d'un blépharostat de façon à limiter les risques de contact entre l'aiguille et le bord libre des paupières ou des cils.

IVT entre 3,5 et 4 mm du limbe : injection lente du produit, puis retrait lent de l'aiguille et application d'un coton-tige pour éviter un reflux. Un point d'injection scléral différent doit être utilisé lors des injections ultérieures.

Une antibioprophylaxie topique peut s'envisager chez les patients à risque.

Réalisation de la traçabilité des dispositifs médicaux stérilisables ou à usage unique.

Surveillance post-IVT

S'assurer de la conservation d'une perception de la lumière dans l'œil injecté.

Effectuer une surveillance clinique du patient, compte tenu du risque de rares réactions anaphylactiques dans les minutes qui suivent l'IVT.

Appliquer un pansement oculaire n'est pas nécessaire.

Expliquer au patient que lors de chaque manipulation de ses paupières pour instiller un collyre, il est recommandé de réaliser au préalable une désinfection des mains par lavage, ou par friction avec un produit hydro-alcoolique.

Remettre au patient la liste des numéros de téléphone à appeler en cas d'urgence : le patient doit pouvoir contacter par téléphone l'opérateur ou un autre ophtalmologiste après l'IVT en cas de signes ou symptômes évoquant la survenue de complications oculaires (rougeur, douleur, baisse de l'acuité visuelle).

Utiliser une fiche par patient et par injection - A transmettre à la PUI pour toute prescription et/ou suivi

V1

La fiche complétée et signée est à transmettre par la PUI à l'adresse : rtu.avastindmla@chu-lyon.fr

RUBRIQUES DESTINEES AUX PRESCRIPTEURS

Informations sur le patient

Nom :

Prénom :

Sexe : M F

ou

Etiquette patient

Date de naissance * : __ / __ / ____

Prescription

1 seringue pour injection intra-vitréenne de 0,05mL soit 1,25mg d'Avastin® (bevacizumab)

Date prévue de l'injection : __ / __ / ____

Œil traité : OD OG

Suivi clinique

Mesure de l'acuité visuelle avec correction optimale en vision de loin (échelle ETDRS recommandée) :

Tomographie en cohérence optique (OCT) :

- exsudation : oui non

- épaisseur de la rétine (en µm) :

Motifs d'arrêt du traitement (le cas échéant) :

Effet thérapeutique non satisfaisant

Patient perdu de vue

Effet indésirable**

Autres (préciser) :

Prescripteur

Nom :

Prénom :

Qualification :

Etablissement de santé :

ou

Tampon

Date : __ / __ / ____

Signature du prescripteur

RUBRIQUES DESTINEES AUX PHARMACIENS

Préparation

1 seringue pour injection intra-vitréenne de 0,05mL soit 1,25mg d'Avastin® (bevacizumab)

N° de lot :

Date de péremption : __ / __ / ____

Nom du pharmacien :

Signature du pharmacien

Dispensation

Date de dispensation : __ / __ / ____

Nom du pharmacien :

Signature du pharmacien

(si différent, en cas de sous traitance entre PUI)

* JJ/MM/AAAA

** fiche de déclaration disponible sur le site : https://www.formulaires.modernisation.gouv.fr/gf/cerfa_10011.do