TRAITEMENT DES ÉPISTAXIS DANS LA TÉLANGIECTASIE HÉMORRAGIQUE HÉRÉDITAIRE AU CHU DE QUÉBEC-UNIVERSITÉ LAVAL

Bevacizumab (Avastin[MD] ou MVASI[MD]) – injection sous-muqueuse nasale

Marie-Claude Michel[1,2], Christian Héroux[1,2,3], Stéphanie Cloutier[1], Gabrielle Rhéaume, Isabelle Laverdière[1,2,3], Nicole Déry[1,2]

[1]Département de pharmacie du CHU de Québec-Université Laval, Québec (Québec) Canada; [2]Centre de recherche du CHU de Québec-Université Laval, Québec (Québec) Canada; [3]Faculté de pharmacie de l'Université Laval, Québec (Québec) Canada

INTRODUCTION

- La télangiectasie hémorragique héréditaire (THH) est une maladie rare, caractérisée par une angiogenèse anormale.
- L'épistaxis spontanée et récurrente constitue une manifestation fréquente et invalidante, pour laquelle le bevacizumab en injection dans la sous-muqueuse nasale représente une option de traitement.
- En 2020, le bevacizumab Avastin[MD] a été remplacé localement par le biosimilaire MVASI[MD], suscitant des préoccupations par les cliniciens quant à une possible diminution d'efficacité, basée sur une impression de moins bonne réponse clinique.

OBJECTIF PRIMAIRE

Décrire l'efficacité du bevacizumab et la sévérité des épistaxis chez les patients ayant reçu au moins une dose d'Avastin[MD] et de MVASI[MD] en injection sous-muqueuse nasale.

OBJECTIF SECONDAIRE

Décrire les variations des valeurs d'hémoglobine, de ferritine, des besoins transfusionnels, des besoins en fer élémentaire intraveineux ou oral ainsi que les traitements supplémentaires requis.

MÉTHODOLOGIE

Analyse descriptive rétrospective comportant trois phases de traitement :

- Phase 1. Avastin[MD]-1 : 1er janvier 2018 au 31 décembre 2019
- Phase 2. MVASI[MD]-1 : 1er janvier 2020 au 31 mars 2022
- Phase 3. Avastin[MD]-2 : 1er avril 2022 au 30 septembre 2024

CRITÈRES D'INCLUSION

- Patients atteints de THH traités avec du bevacizumab en injection dans la sous-muqueuse nasale pour de l'épistaxis au cours des périodes à l'étude (phases 1 à 3).
- Les patients doivent avoir reçu au moins une dose d'Avastin[MD] et une dose de MVASI[MD], sans égard à la phase.

CRITÈRES D'EFFICACITÉ ET DE SÉVÉRITÉ

- Rapportés selon les notes inscrites au dossier médical par le médecin selon la fréquence, l'intensité des saignements et les interventions requises.
  - Évaluation clinique subjective : efficace, partiellement efficace, non efficace
  - Critères objectifs : consultations pour épistaxis, transfusions, hospitalisations, autres traitements

RÉSULTATS

- 5 patients ont été inclus
- 22 doses de bevacizumab ont été analysées (12 Avastin[MD]; 10 MVASI[MD])

TABLEAU 1

Caractéristiques des patients et répartition des doses selon les phases

	N=5			
Sexe masculin N (%)	2 (40 %)			
Âge moyen – année à la 1re dose incluse à l'étude (écart-type)	58,3 (14,3)			
Dose	100 mg injection sous-muqueuse nasale			
Nombre de doses reçues selon la phase	**N° patient**	**Phase 1** (Avastin[MD])	**Phase 2** (MVASI[MD])	**Phase 3** (Avastin[MD])
	1	2	1	-
	2	2	4	1
	3	1	1	-
	4	2	2	-
	5	1	2	3
Total		**8**	**10**	**4**

FIGURE 1

Efficacité évaluée au 1er suivi post injection

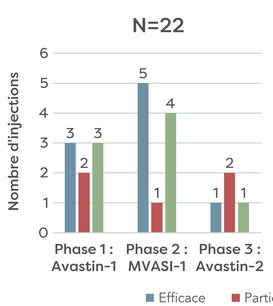
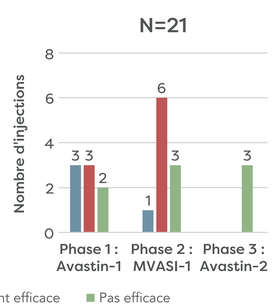


FIGURE 2

Efficacité évaluée au 2e suivi post injection



Efficace ■ Partiellement efficace ■ Pas efficace

TABLEAU 2

Délai (jours) entre les injections et les suivis

	Phase 1 (N=8)		Phase 2 (N=10)		Phase 3 (N=4)	(N=3)
	1er suivi	**2e suivi**	**1er suivi**	**2e suivi**	**1er suivi**	**2e suivi**
Moyenne	67	170	64	157	141	301
Écart-type	31	67	41	37	93	27

TABLEAU 3

Délai (jours) entre chaque injection et la dose suivante et raisons d'arrêt

Patient	Phase 1	Phase 2	Phase 3	Raisons d'arrêt final
1	434 664	-	-	Réfractaire à bevacizumab Autres traitements débutés
2	266 518	195 194 141 330	-	Décès non relié à la télangiectasie hémorragique héréditaire
3	1165	-	-	Évolution favorable après introduction de tamoxifène et d'octréotide longue action
4	364 311	277	-	Évolution favorable après introduction d'octréotide longue action
5	622	438 270	481 279	Toujours en cours

TABLEAU 4

Traitements supplémentaires débutés post injection

	Traitements	N
Phase 1 Avastin[MD]-1	Coblation intranasale des télangiectasies	1
	Tamoxifène	1
Phase 2 MVASI[MD]-1	Bevacizumab intraveineux prescrit	1
	Dose supplémentaire bevacizumab IN	3
	Acide tranexamique	1
	Tamoxifène	1
Phase 3 Avastin[MD]-2	Dose supplémentaire bevacizumab IN	1
	Pansement nasal (Nasopore[MD])	1

IN : intranasal

TABLEAU 5

Modification aux traitements de fer intraveineux au 1er suivi post injection

	Aucun traitement	Dose augmentée	Dose diminuée	Dose inchangée	Traitement cessé	Aucune information
Avastin[MD] N=12	3	2	0	5	0	2
MVASI[MD] N=10	1	3	2	3	0	1
Total N=22	4	5	2	8	0	3

TABLEAU 6

Besoins additionnels en soins de santé

	Avastin[MD]	MVASI[MD]
Consultations pour épistaxis	4	0
Transfusions	3	5
Hospitalisations	0	1

TABLEAU 7

Variation des paramètres hématologiques au 1er suivi post injection

	Avastin[MD]		MVASI[MD]		Globale	
	Moyenne	écart-type	Moyenne	écart-type	Moyenne	écart-type
Ferritine µg/l	42	176	116	485	77	346
Hémoglobine g/l	6	14	2	20	4	16

Différence entre les résultats les plus récents pré injection et celui à la première visite post injection.

ANALYSE

- Le petit nombre de patients et de doses administrées ne permettent pas de tirer de conclusion face à une efficacité possiblement moindre du biosimilaire MVASI[MD] par rapport au médicament biologique de référence Avastin[MD].
  - Difficile de juger car seulement deux patients ont été inclus dans les trois phases étudiées.
- La présence de facteurs confondants contribue à l'incertitude.
  - La grande variabilité d'interventions effectuées entre les injections ne permet pas de juger ou de comparer les différentes formulations de bevacizumab.
  - L'introduction de traitements supplémentaires ou l'évolution naturelle de la maladie peuvent influencer l'efficacité observée.
  - Une perte d'efficacité au long terme du bevacizumab ne peut être exclue.
- L'absence au dossier d'un score clinique permettant de suivre de façon objective l'efficacité du traitement complique l'analyse.
  - Seule la tenue de dossier permet d'évaluer le nombre et la sévérité des épistaxis. La sévérité est rapportée de façon non standardisée.
- La grande étendue des valeurs (ex. Hg ou ferritine) ou plusieurs valeurs pour un même patient influencent de façon importante les résultats d'analyses statistiques.
  - Aucune constance ou tendance évidente ne ressort des résultats obtenus. Il faut demeurer prudent face à leur interprétation.

LIMITES

- Le devis rétrospectif rend plus difficile la collecte d'information.
- L'absence d'outil de mesures ne permet pas une comparaison d'indicateurs entre les patients.
- L'évaluation de la sévérité des épistaxis par le clinicien et le patient est subjective.

RECOMMANDATIONS

À la lumière des résultats obtenus, les recommandations suivantes peuvent être émises :

- Retour au biosimilaire MVASI[MD].
- Intégrer à la pratique clinique la documentation objective de la sévérité des épistaxis (ex. *Epistaxis severity score*).

CONCLUSION

Les résultats ne permettent pas de conclure à une efficacité moindre du biosimilaire MVASI[MD], mais le petit nombre de patients et de doses administrées limitent la portée et l'interprétation des résultats. Un suivi plus long serait nécessaire.

Remerciements

Cette étude a été réalisée grâce à une subvention de recherche clinique de la Fondation du CHU de Québec- Université Laval.