

|     |  |   |
|-----|--|---|
| 1   | Promoteur : CHU de Limoges   |   |
| 2   | Dénomination du médicament expérimental : Avastin  |   |
| 3   | Dénomination de la substance active : Bevacizumab  |   |
| 4   | Titre complet de la recherche : INTERET DES INJECTIONS SOUS-CONJONCTIVALES DE BEVACIZUMAB COMME TRAITEMENT DES NEOVAISSEaux CORNEENS   |   |
| 5   | <b>Investigateur(s)<sup>1</sup> :</b><br><b>Investigateurs coordonnateur : Pr Pierre-Yves ROBERT</b><br><b>Investigateurs associés :</b><br><b>Pr Philippe GAIN (St Etienne), Pr Pierre FOURNIE (CHU Toulouse), Pr Tristan BOURCIER (CHU Strasbourg) et Pr Nicola LEVEZEL (CHU Poitiers))</b>  |   |
| 6   | Lieux de recherche et centres <sup>2</sup> : <ul style="list-style-type: none"> <li>- Centre 01 : CHU de Limoges</li> <li>- Centre 03 : CHU de Toulouse</li> <li>- Centre 04 : CHU de Strasbourg</li> <li>- Centre 05 : CHU de Poitiers</li> <li>- Centre 06 : CHU de Saint-Etienne</li> </ul>   |   |
| 7   | Publications <sup>3</sup> : RAS  |   |
| 8   | Durée de la recherche :  | 9. Phase d'expérimentation clinique : III |
| 8.1 | - date de la première inclusion : 03/02/2012   |   |
| 8.2 | - date de la fin de participation de la dernière personne incluse dans la recherche : 13/04/2018   |   |
| 10  | Objectif principal et objectifs secondaires de la recherche :<br><br><u>Objectif principal de la recherche :</u><br>Démontrer l'efficacité du Bevacizumab, administré localement sous forme d'injections sous-conjonctivales, sur la proportion de patients répondeurs (réduction de la néo vascularisation cornéenne de plus de 30%) et ceci : <ul style="list-style-type: none"> <li>- Comparativement à un placebo</li> <li>- Après 3 mois de traitement</li> <li>- Quel que soit l'origine des néovaisseaux cornéens</li> </ul> <u>Objectifs secondaires de la recherche :</u><br>Déterminer après 3 mois de traitement, comparativement à un placebo : <ol style="list-style-type: none"> <li>1) L'efficacité du Bevacizumab sur la réduction du pourcentage de surface cornéenne occupée par les vaisseaux à 6 mois</li> </ol> |   |

<sup>1</sup> Si la recherche est multicentrique, indiquer le ou les noms des investigateurs coordonnateurs et le nombre total d'investigateurs.

<sup>2</sup> Indiquer le nombre de lieu(x) de recherches et de centres (s'il diffère du nombre de lieux).

<sup>3</sup> Préciser dans l'ordre : le nom des auteurs, le titre de la publication, le nom de la revue, l'année, le numéro du tome, les pages concernées.

|      |  |
|------|--|
|      | <p>2) L'efficacité du Bevacizumab sur la diminution du recours à la greffe de cornée ou à une nouvelle greffe de cornée.</p> <p>La toxicité locale et générale du Bevacizumab administré par voie sous-conjonctivale</p>   |
| 11   | Méthodologie de la recherche <sup>4</sup> : Essai clinique (étude expérimentale), comparatif, randomisé, de supériorité du Bevacizumab contre Placebo, en double insu (patient/investigateur), multicentrique  |
| 12   | Nombre de personnes s'étant prêtées à la recherche :   |
| 12.1 | - nombre de personnes prévues : 42   |
| 12.2 | - nombre de personnes analysées : 34   |
| 13   | Condition médicale ou pathologie étudiée et principaux critères d'inclusion et de non inclusion :  |
| 14   | <p>Médicament(s) expérimental(aux) étudié(s)<sup>5</sup> (dénomination, dose, voie d'administration et numéros de lots) :</p> <p>Dénomination : AVASTIN®, 100 mg flacon 25 mg/m</p> <p>Anticorps monoclonal humanisé recombinant produit par la technologie de l'ADN recombinant dans des cellules d'ovaire de Hamster chinois</p> <p>Posologie : 3 injections sous-conjonctivales (seringue de 0,2 mL (soit 5 mg) ) réalisées à 1 mois d'écart</p> <p>Lots utilisés : H0108B01. H0115B32. B7102B25. B7102B05. B7101B03. B7203B01 ; B7038B10 ; B8507H21 ; B8504H31 ; B7220H17.</p> |
| 15   | Durée du traitement <sup>6</sup> : 3 mois  |
| 16   | <p>Médicament(s) expérimental(aux) de référence<sup>7</sup> (dénomination, dose, voie d'administration et numéros de lots), le cas échéant :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Sérum physiologique NaCl à 0,9%</li> <li>- Posologie : 3 injections sous-conjonctivales de 0,2 mL de NaCl à 0,9% réalisées à 1 mois d'écart</li> </ul>   |
| 17   | Critère(s) d'évaluation :  |
| 17.1 | - d'efficacité :   |
| 17.2 | 1) Pourcentage de surface cornéenne occupée par les néovaisseaux à 6 mois  |
| 17.3 | 2) Nombre de patients requérant une greffe de cornée ou une nouvelle greffe en fin d'étude   |
|      | <p>- de sécurité :</p> <p>Nombre de patients présentant des signes de toxicité locale ou générale du Bevacizumab évalués par questionnaire et par examen clinique oculaire</p> <p>- autre(s) :</p>   |

<sup>4</sup> Préciser notamment si la recherche comporte un tirage au sort, si elle est comparative, en ouvert, en simple insu, en double insu, à groupes parallèles, en plan croisé, les types de comparateurs utilisés.

<sup>5</sup> Répéter la section si la recherche porte sur plusieurs médicaments expérimentaux étudiés.

<sup>6</sup> Préciser, le cas échéant, pour chaque médicament expérimental étudié, la durée maximale de traitement pour la personne qui s'est prêtée à la recherche.

<sup>7</sup> Répéter la section si la recherche comporte plusieurs médicaments expérimentaux de référence.

## Analyses statistiques :

Données quantitatives d'intérêt pour chaque groupe :

- Pourcentage de surface occupée par les néovaisseaux,
- Acuité visuelle,
- Nombre de patients requérant une greffe de cornée ou une nouvelle greffe

Comparaison des deux groupes par tests non appariés.

L'objectif principal a été évaluée en comparant dans chaque groupe la proportion de patients répondeurs définis par un pourcentage de surface cornéenne occupée par les néovaisseaux à 3 mois réduit de plus de 30%, évaluée sur photos par un logiciel de mesure des surfaces selon une échelle préétablie.

L'analyse statistique associée à cet objectif principal a consisté en un test exact de Fisher.

On observe ainsi que la proportion d'évolution du pourcentage de néovascularisation à M3 par rapport à M0 était globalement de -2,8% +/- 27,5. Elle était de -8,6% +/- 32,8 pour les patients du bras A indiquant ainsi une diminution du pourcentage de néovascularisation à M3 par rapport à M0, et de 2,6% +/- 20,8 pour les patients du bras B indiquant ainsi une augmentation du pourcentage de néovascularisation à M3 par rapport à M0. Cette différence n'est cependant pas statistiquement significative ( $p = 0,5284$ ).

La proportion de patients répondeurs à M3, correspondant à une proportion d'évolution du pourcentage de néovascularisation à M3 par rapport à M0  $< -30\%$  était globalement de 12,1% ( $N = 4/33$ ). Elle était de 18,8% ( $N = 3/16$ ) dans le bras A et 5,9% ( $N = 1/17$ ) dans le bras B. La différence de pourcentage de patients répondeurs observée entre les deux groupes de traitement (Bevacizumab VS Placebo) n'était pas statistiquement significative ( $p = 0,3353$ ).

L'objectif secondaire n°1 principal a été évaluée en comparant dans chaque groupe la proportion de patients répondeurs définis par un pourcentage de surface cornéenne occupée par les néovaisseaux à 6 mois réduit de plus de 30%, évaluée sur photos par un logiciel de mesure des surfaces selon une échelle préétablie.

L'analyse statistique associée à cet objectif secondaire n°1 a consisté en un test exact de Fisher.

On observe ainsi que la proportion d'évolution du pourcentage de néovascularisation à M6 par rapport à M0 était globalement de -2,8% +/- 30,0. Elle était de -6,1% +/- 32,5 pour les patients du bras A indiquant ainsi une diminution du pourcentage de néovascularisation à M6 par rapport à M0, et de 1,0% +/- 27,6 pour les patients du bras B indiquant ainsi une augmentation du pourcentage de néovascularisation à M6 par rapport à M0. Cette différence n'est cependant pas statistiquement significative ( $p = 0,7625$ ).

La proportion de patients répondeurs à M6, correspondant à un pourcentage d'évolution du pourcentage de néovascularisation à M6 par rapport à M0  $< -30\%$  était globalement de 9,4% ( $N = 3/32$ ). Elle était de 11,8% ( $N = 2/17$ ) dans le bras A et 6,7% ( $N = 1/15$ ) dans le bras B. La différence de pourcentage de patients répondeurs observée entre les deux groupes de traitement (Bevacizumab VS Placebo) n'est pas statistiquement significative ( $p = 1,0000$ ).

L'objectif secondaire n°2 a été évalué par le nombre de kératoplastie à 6 mois.

L'analyse statistique associée à cet objectif secondaire n°2 a consisté en un test du Chi<sup>2</sup>.

On observe ainsi que le pourcentage d'indication d'une kératoplastie à M6 était globalement de 36,1% (N = 13/36). Il était de 35,0% (N = 7/20) pour les patients du bras A et de 37,5% (N = 6/16) pour les patients du bras B. Cette différence n'est cependant pas statistiquement significative (p = 0,8767).

#### **Analyse complémentaire 1 : Efficacité du Bevacizumab à M3 dans la population per-protocole**

L'objectif de cette analyse complémentaire n°1 est d'évaluer l'efficacité du Bevacizumab, sur la proportion de patients répondeurs comparativement à un placebo après 3 mois de traitement quelque-soit l'origine des néovaisseaux cornéens sur la population per-protocole.

Le critère de jugement et l'analyse statistique associés à cet objectif ont été le même que celui de l'analyse principale (§8.4).

La population d'analyse a été per-protocole et a comporté tous les patients qui ont réalisés le protocole de façon conforme (§6.1)

On observe ainsi que la proportion d'évolution du pourcentage de néovascularisation à M3 par rapport à M0 était globalement de -3,4% +/- 28,2. Elle était de -9,2% +/- 33,8 pour les patients du bras A indiquant ainsi une diminution du pourcentage de néovascularisation à M3 par rapport à M0, et de 2,0% +/- 21,4 pour les patients du bras B indiquant ainsi une augmentation du pourcentage de néovascularisation à M3 par rapport à M0. Cette différence n'est cependant pas statistiquement significative (p = 0,5665).

La proportion de patients répondeurs à M3, correspondant à une proportion d'évolution du pourcentage de néovascularisation à M3 par rapport à M0 < -30%, était globalement de 12,9% (N = 4/31). Elle était de 20,0% (N = 3/15) dans le bras A et 6,3% (N = 1/16) dans le bras B. La différence de pourcentage de patients répondeurs observée entre les deux groupes de traitement (Becavizumab VS Placebo) n'est pas statistiquement significative (p = 0,3326).

#### **Analyse complémentaire 2 : Efficacité du Bevacizumab à M3 selon l'ancienneté de la néovascularisation**

L'objectif de cette analyse complémentaire n°2 est d'évaluer l'efficacité du Bevacizumab administré localement sous forme d'injections sous-conjonctivales, sur la proportion de patients répondeurs comparativement à un placebo après 3 mois de traitement quelque-soit l'origine des néovaisseaux cornéens en sous-groupe selon l'ancienneté de la néovascularisation.

Le critère de jugement et l'analyse statistique associés à cet objectif sont les mêmes que ceux de l'analyse principale.

- Néovascularisation Ancienne (> 1 an, N = 11) :

On observe ainsi que la proportion d'évolution du pourcentage de néovascularisation à M3 par rapport à M0 était globalement de 5,8% +/- 14,2. Elle était de 2,3% +/- 10,7 pour les patients du bras A indiquant ainsi une diminution du pourcentage de néovascularisation à M3 par rapport à M0, et de 12,1% +/- 18,9 pour les patients du bras B indiquant ainsi une augmentation du pourcentage de néovascularisation à M3 par rapport à M0. Cette différence n'est cependant pas statistiquement significative (p = 0,2923).

La proportion de patients répondeurs à M3, correspondant à une proportion d'évolution du

|      |   |
|------|---|
|      | <p>pourcentage de néovascularisation à M3 par rapport à M0 &lt; -30% est globalement de 0% (N = 0/11).</p> <p><u>Néovascularisation Récente (<math>\leq 1</math> an, N = 18) :</u></p> <p>On observe ainsi que la proportion d'évolution du pourcentage de néovascularisation à M3 par rapport à M0 était globalement de -11,4% +/- 34,4. Elle était de -31,8% +/- 42,4 pour les patients du bras A indiquant ainsi une diminution du pourcentage de néovascularisation à M3 par rapport à M0, et de 0,9 +/- 23,1 pour les patients du bras B indiquant ainsi une augmentation du pourcentage de néovascularisation à M3 par rapport à M0. Cette différence n'est cependant pas statistiquement significative (p = 0,0637).</p> <p>La proportion de patients répondeurs à M3, correspondant à un pourcentage d'évolution du pourcentage de néovascularisation à M3 par rapport à M0 &lt; -30% est globalement de 25,0% (N = 4/12). Elle était de 50,0% (N = 3/6) dans le bras A et 10% (N = 1/10) dans le bras B. La différence de pourcentage de patients répondeurs observée entre les deux groupes de traitement (Bevacizumab VS Placebo) n'est pas statistiquement significative (p = 0,1181).</p> <p><u>-Evaluation de la sécurité:</u></p> <p>38 patients ont été exposés au traitement expérimental, aucun EIG n'a été déclaré au cours de l'étude. 206 EI ont été rapportés pour les patients ayant reçu au moins une injection de produit expérimental : 104 EI dans le bras A (50.5 %) et 102 EI dans le bras B (49.5 %) (test de Student, p=0,58). 16 patients du groupe A (80 %) et 15 patients du groupe B (83 %) ont présenté au moins un EI à partir de la date de première injection du traitement expérimental (test de Fisher, p=1,0).</p> <p>Un patient a présenté un seul EI mais avant la première administration du produit expérimental.</p> <p>Un seul patient a présenté 1 EI sévère : une baisse de l'acuité visuelle au mois 20 j après la 3<sup>ème</sup> injection (date de survenue imprécise). Cet EI a été considéré comme non lié au traitement expérimental par l'investigateur.</p> <p>1 événement avec une évolution « guérison avec séquelle » : un patient du groupe B concernant une baisse de l'acuité visuelle survenue près de 4 semaines après la dernière injection du produit expérimental. EI non relié au traitement expérimental par l'investigateur.</p> <p>Un événement avec une évolution « aggravation » : un patient du groupe B concernant une angine survenue le jour de la dernière injection du produit expérimental. EI non relié au traitement expérimental par l'investigateur.</p> |
| 19   | Résumé – conclusions de la recherche  |
| 19.1 | - Résultats de l'évaluation de l'efficacité:  |
| 19.2 | L'efficacité de l'avastin dans la réduction des néo vaisseaux na pas été démontré dans cet essai. Aucun test statistique n'est significatif (p-value > 0,05) indiquant ainsi que les proportions observées entre les deux groupes de randomisation ne sont pas statistiquement différentes.   |
| 19.3 | .   |
|      | <u>Conclusion de la sécurité :</u>  |

|    |  |
|----|--|
|    | <p>Il n'a pas été retrouvé de différence au niveau de la répartition du nombre d'EI par groupe et du nombre de patients ayant présenté au moins 1 EI par groupe.</p> <p>En ce qui concerne les EI « généraux », aucun signal n'a été mis en évidence au vu des EI (types et fréquences rapportés).</p> |
| 20 | Date du rapport : <b>06/10/2019</b>  |
| 21 | Numéro EudraCT : <b>2010-022858-16</b>   |
| 22 | <p>Date de transmission du rapport :</p> <p>Signature :</p> <p>Nom / qualité : <i>BOSSELUT Florence</i></p> <p><i>La Responsable,<br/>Pilotage des Projets d'Investigation<br/>portés par le CHU<br/>Florence BOSSELUT</i></p>   |