

# Suivi Thérapeutique Pharmacologique du **bévacizumab** dans la maladie de Rendu-Osler

**Gilles Paintaud**, Olivier Le Tilly, Céline Desvignes,  
Nicolas Azzopardi, Theodora Bejan-Angoulvant,  
David Ternant



- Service de Pharmacologie Médicale
- LBMR STP des anticorps monoclonaux
- Centre Pilote de suivi Biologique des traitements par Anticorps (CePiBAc), CHRU de Tours

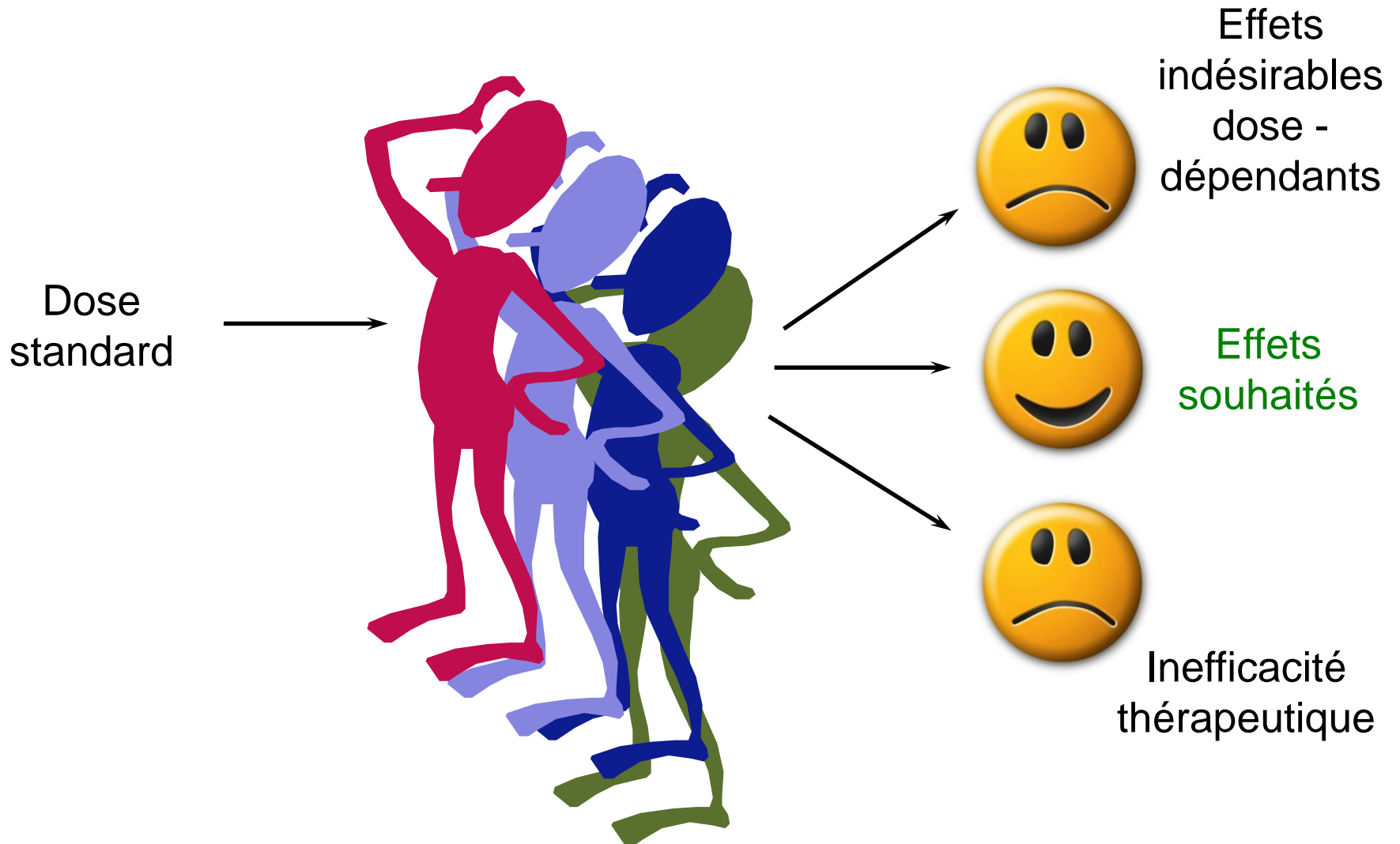


INSERM UMR1327



# Variabilité interindividuelle de la réponse aux médicaments

---

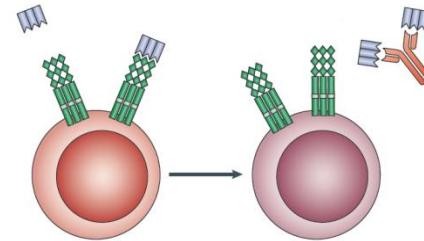
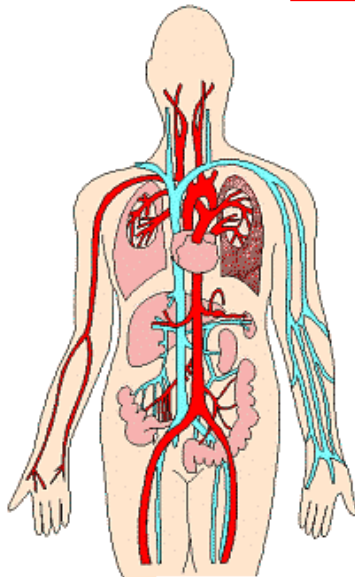
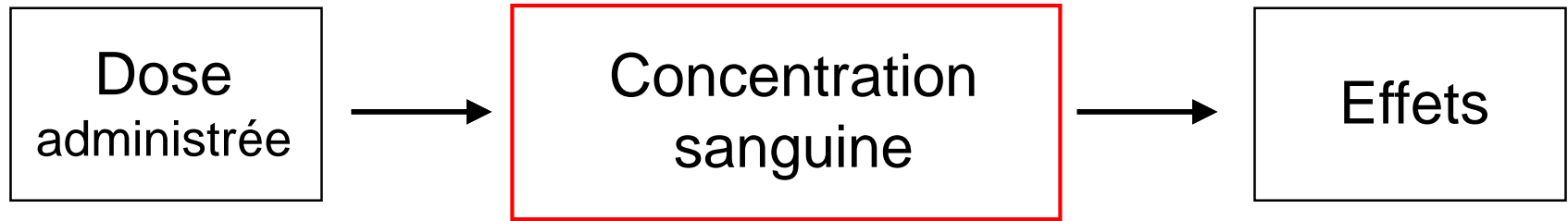


# Analyse de la relation dose – concentration – effet

---

pharmacocinétique

relation concentration - effet



# Suivi Thérapeutique Pharmacologique

---

- Adaptation posologique individuelle à partir des concentrations sanguines
- Justification du STP :
  - Variabilité pharmacocinétique inter- et intra-individuelle
  - Suivi thérapeutique clinique (ou biologique) difficile
  - Faible index thérapeutique
  - Connaissance des concentrations thérapeutiques

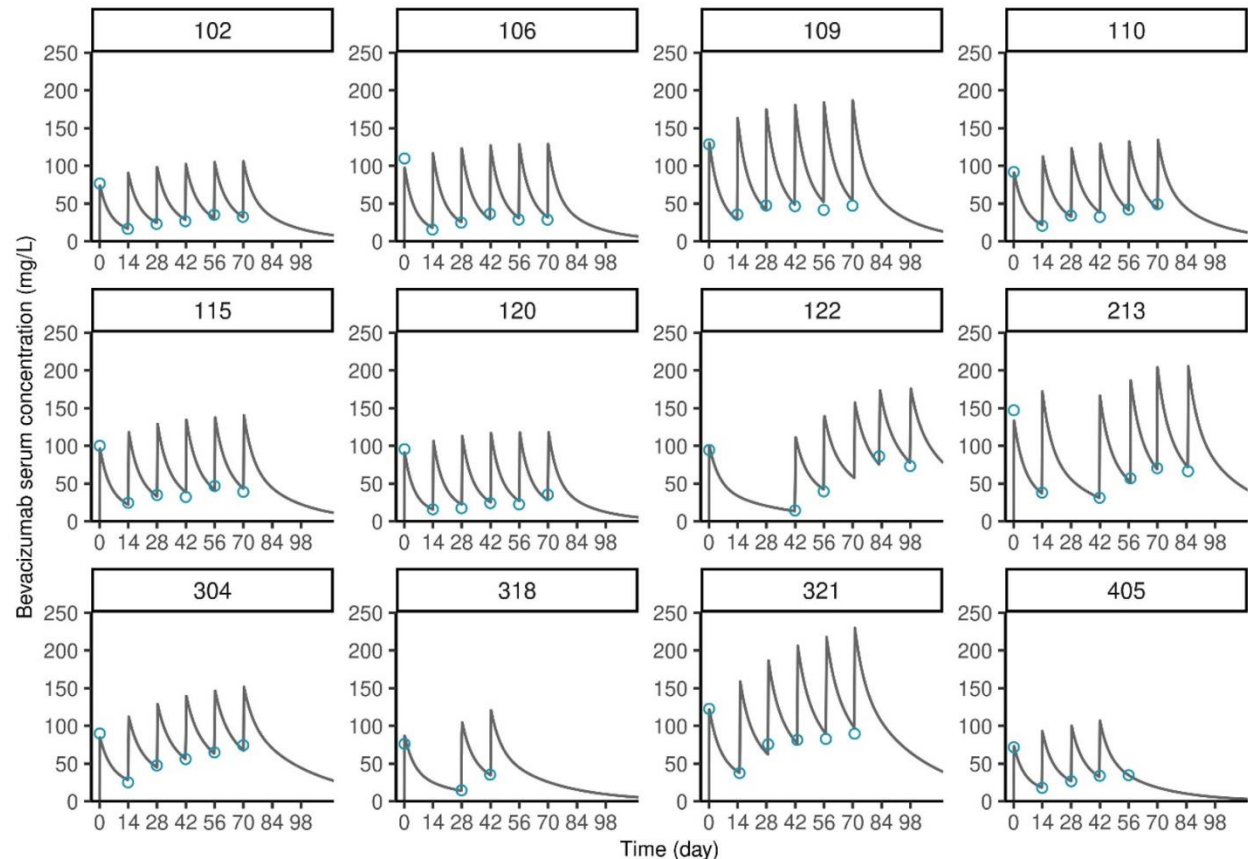
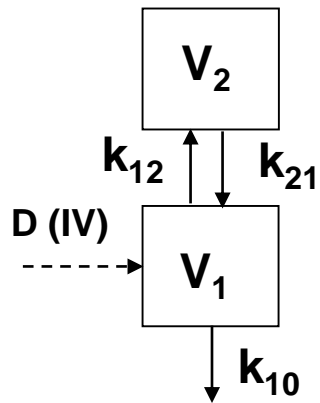
# Suivi Thérapeutique Pharmacologique

---

- Adaptation posologique individuelle à partir des concentrations sanguines
- Justification du STP :
  - **Variabilité pharmacocinétique inter- et intra-individuelle**
  - Suivi thérapeutique clinique (ou biologique) difficile
  - Faible index thérapeutique
  - Connaissance des concentrations thérapeutiques

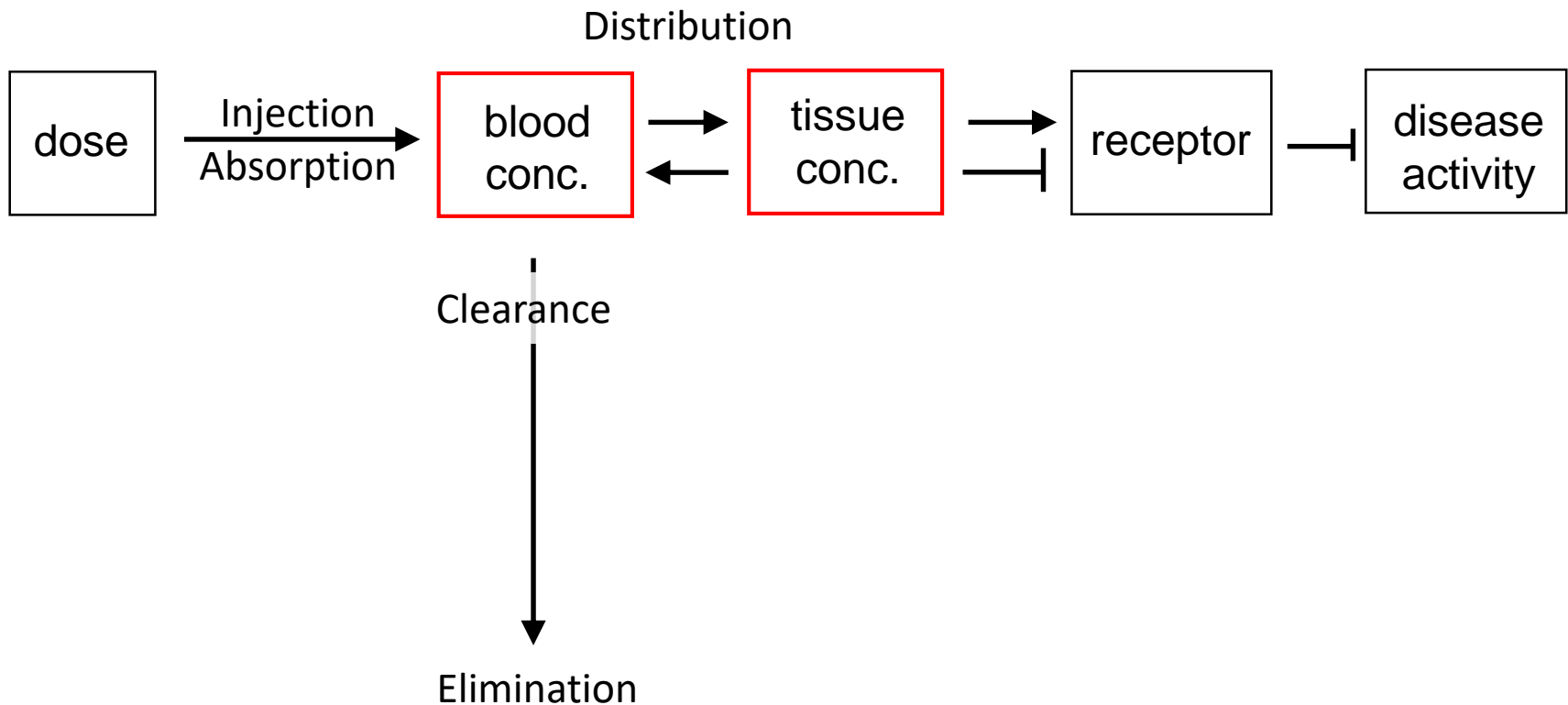
# Variability of bevacizumab pharmacokinetics in hereditary hemorrhagic telangiectasia

BABH study (S. Dupuis-Girod): Efficacy and safety of IV bevacizumab on severe bleeding associated with HHT ([J Intern Med 2023](#))



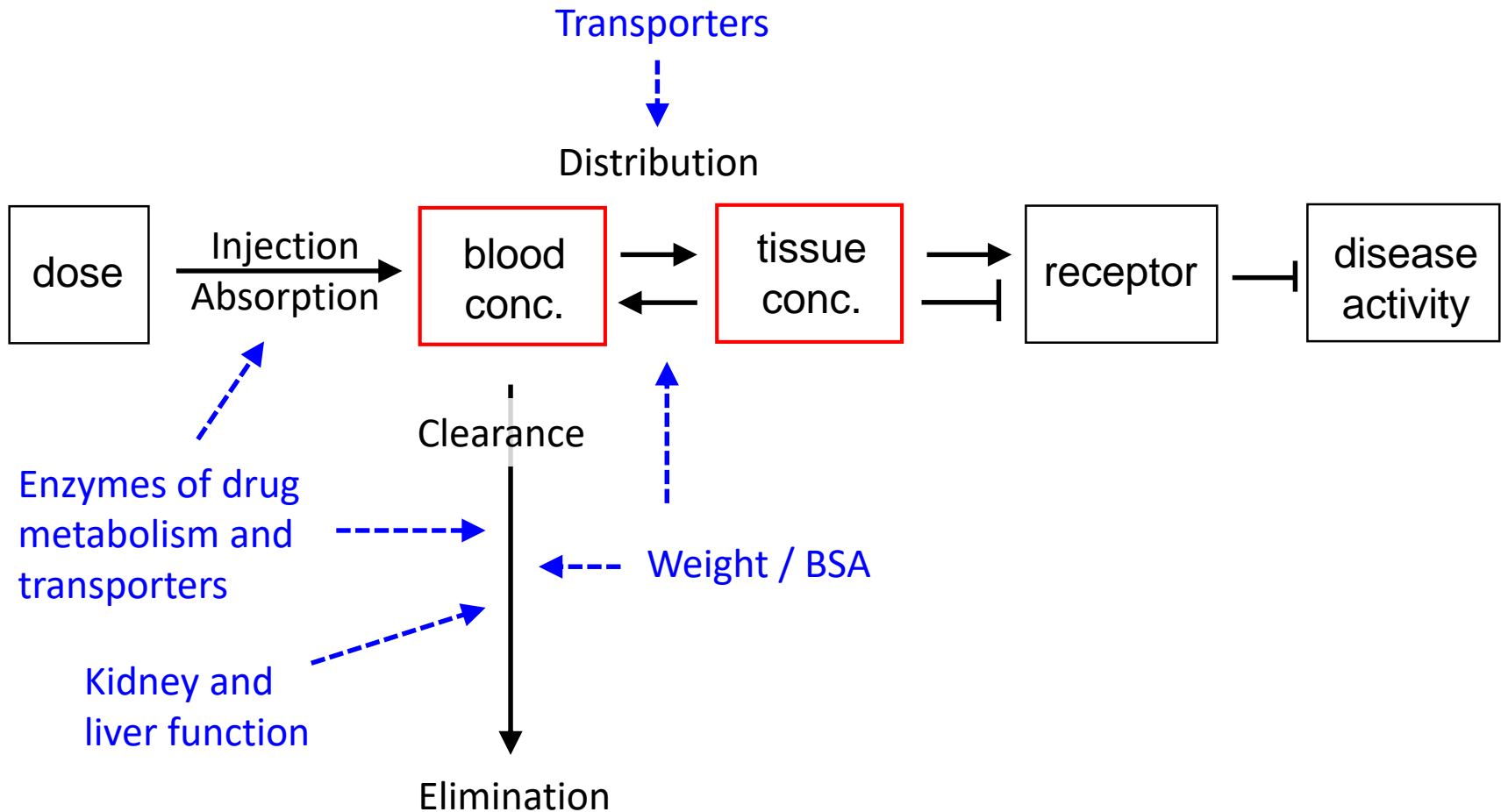
# Dose – concentration - effect relationship of drugs

---



# Dose – concentration - effect relationship of drugs

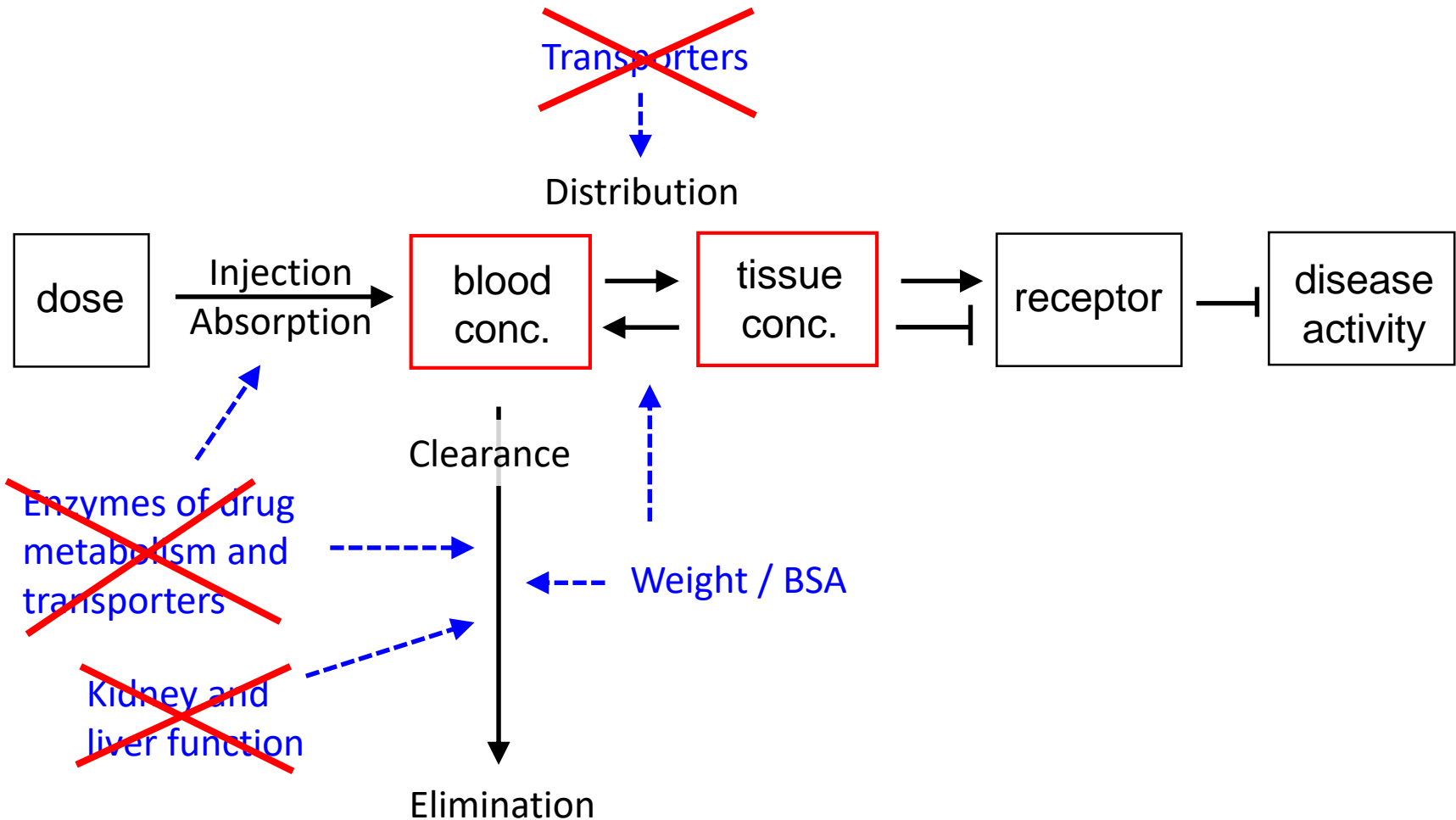
---



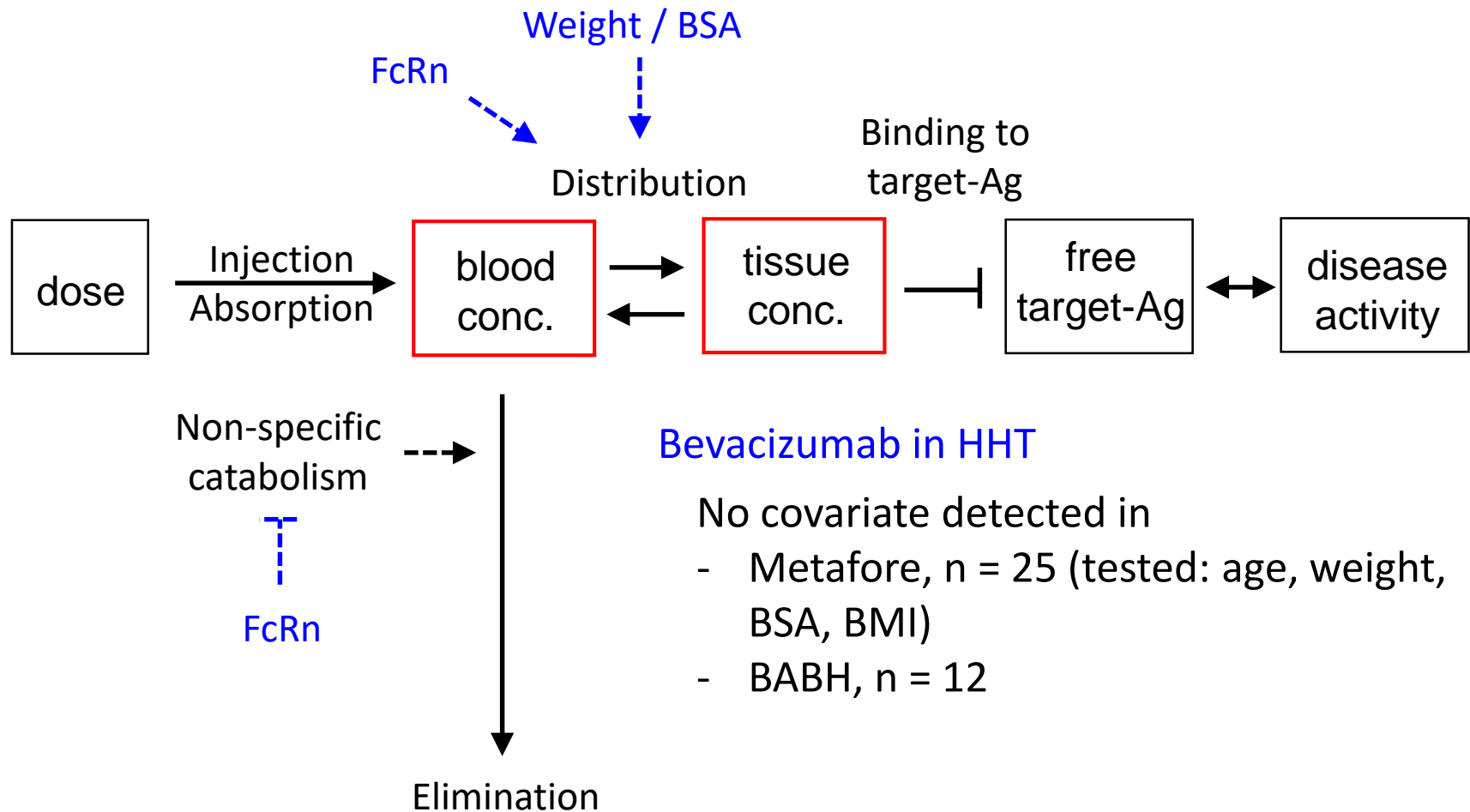


# Dose – concentration - effect relationship of mAbs

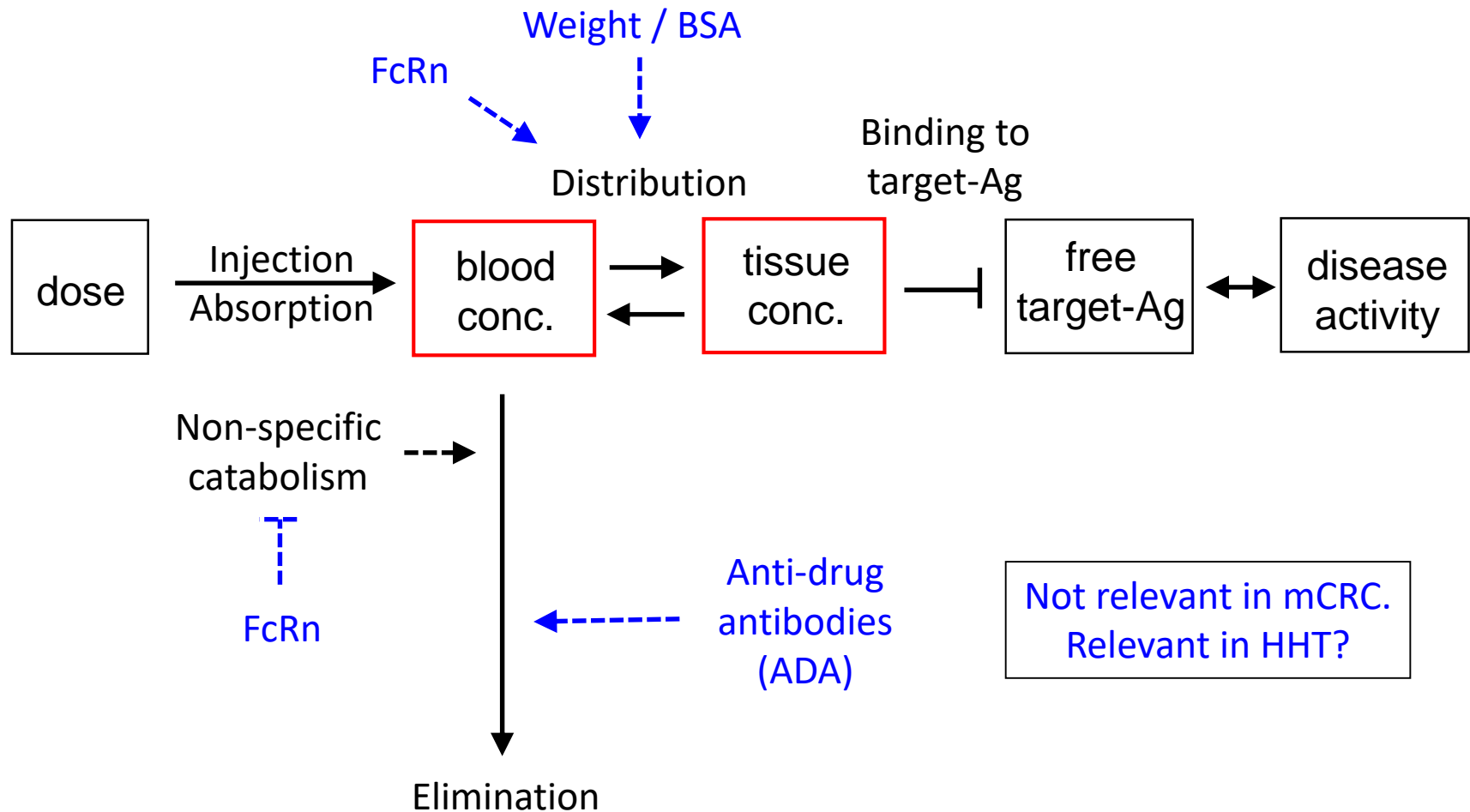
---



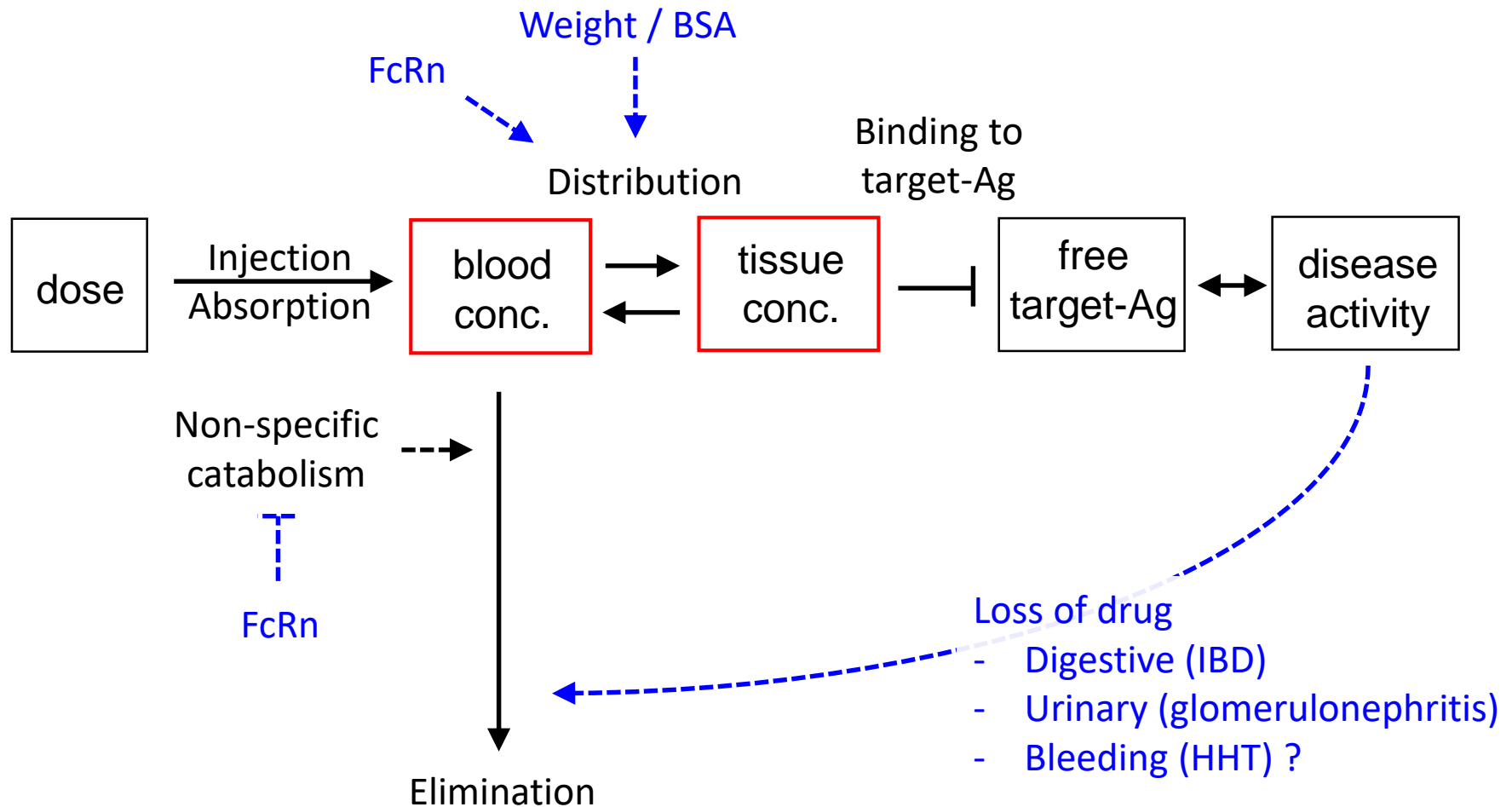
# Dose – concentration - effect relationship of mAbs



# Dose – concentration - effect relationship of mAbs

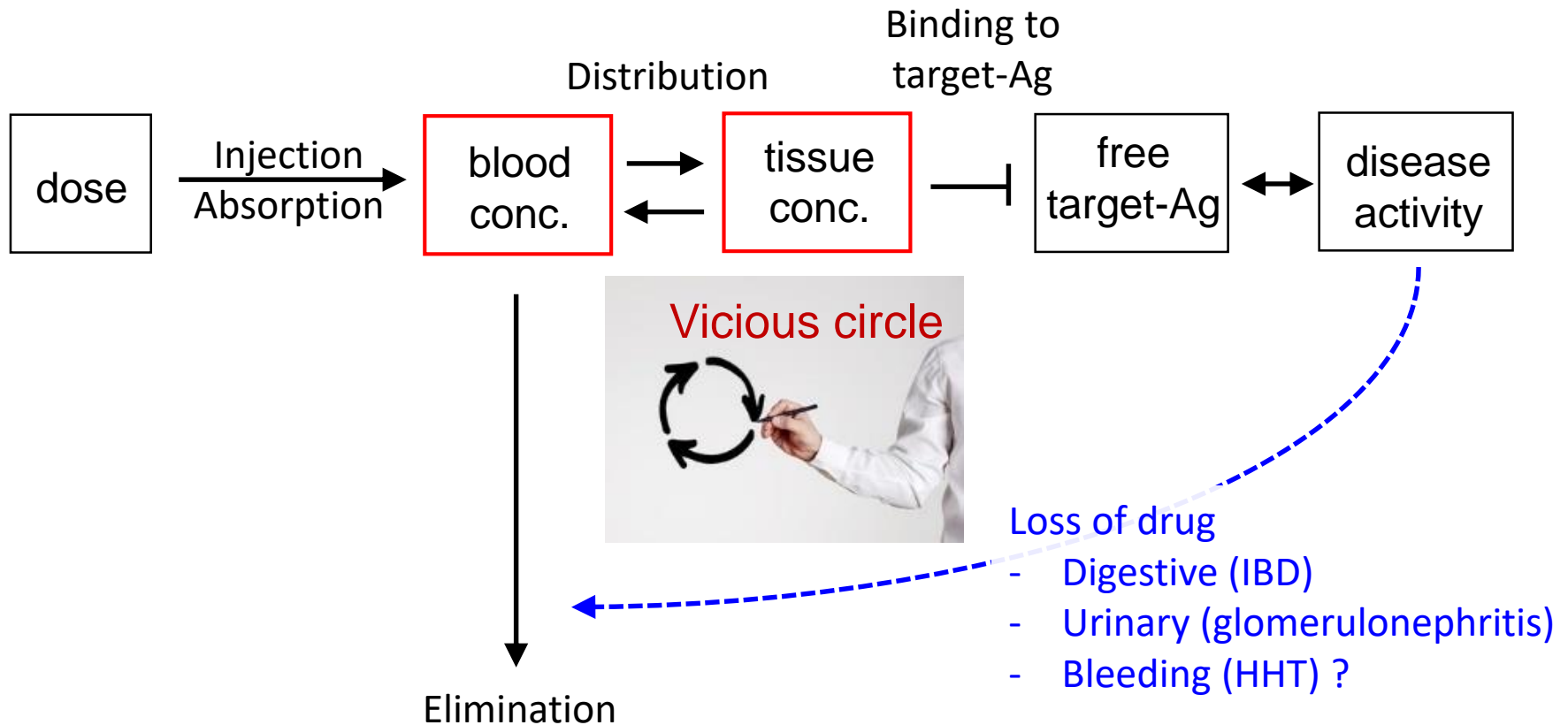


# Dose – concentration - effect relationship of mAbs



# Dose – concentration - effect relationship of mAbs

---



# Suivi Thérapeutique Pharmacologique

---

- Adaptation posologique individuelle à partir de la concentration
- Justification du STP :
  - Variabilité pharmacocinétique inter- et intra-individuelle
  - **Suivi thérapeutique clinique (ou biologique) difficile**
  - Faible index thérapeutique
  - Connaissance des concentrations thérapeutiques

# Suivi Thérapeutique Pharmacologique

---

- Adaptation posologique individuelle à partir de la concentration
- Justification du STP :
  - Variabilité pharmacocinétique inter- et intra-individuelle
  - Suivi thérapeutique clinique (ou biologique) difficile
  - **Faible index thérapeutique**
  - Connaissance des concentrations thérapeutiques

# RCP Avastin – Effets indésirables graves très fréquents

---

- Neutropénie fébrile, leucopénie, neutropénie, thrombocytopénie
- Neuropathie sensorielle périphérique
- Diarrhée, nausées, vomissements, douleur abdominale
- Asthénie, fatigue
- Hypertension artérielle
  - « Les données de tolérance clinique suggèrent que l'incidence de l'hypertension artérielle est vraisemblablement **dose-dépendante**. »



# Suivi Thérapeutique Pharmacologique

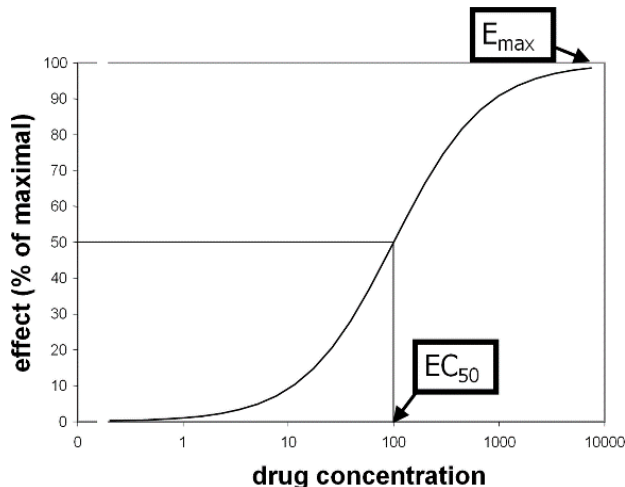
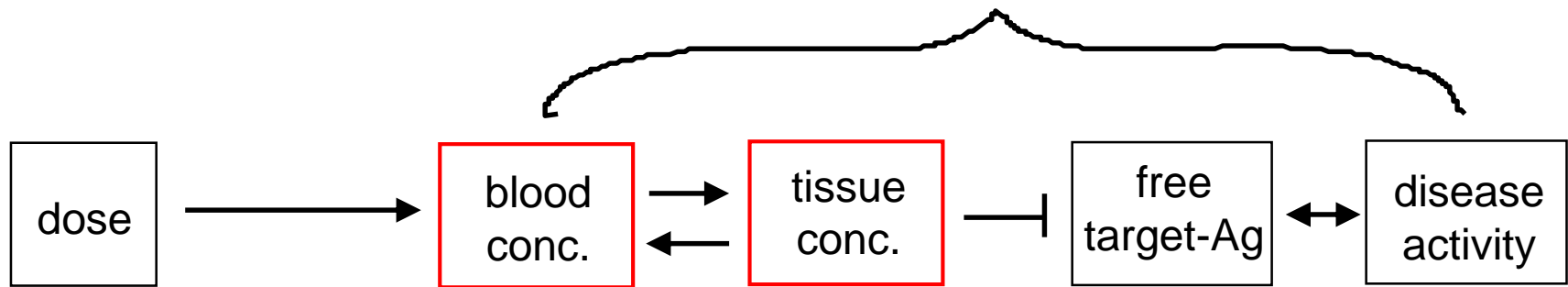
---

- Adaptation posologique individuelle à partir de la concentration
- Justification du STP :
  - Variabilité pharmacocinétique inter- et intra-individuelle
  - Suivi thérapeutique clinique (ou biologique) difficile
  - Faible index thérapeutique
  - **Connaissance des concentrations thérapeutiques**

# Complexity of the analysis of the concentration – effect relationship

---

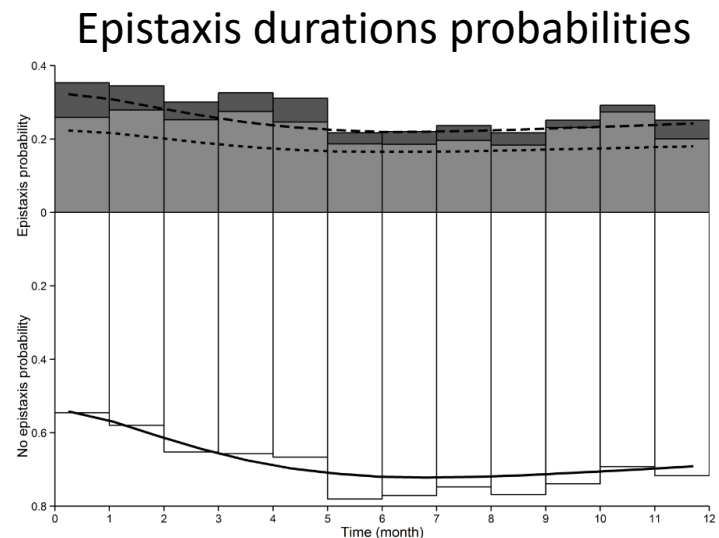
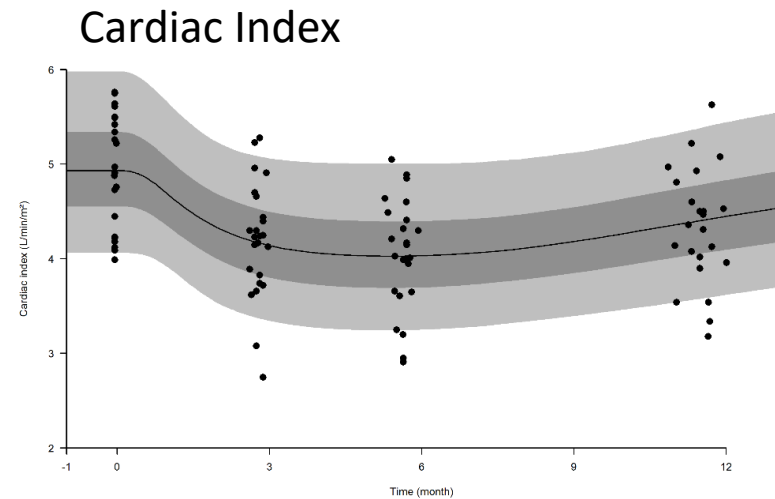
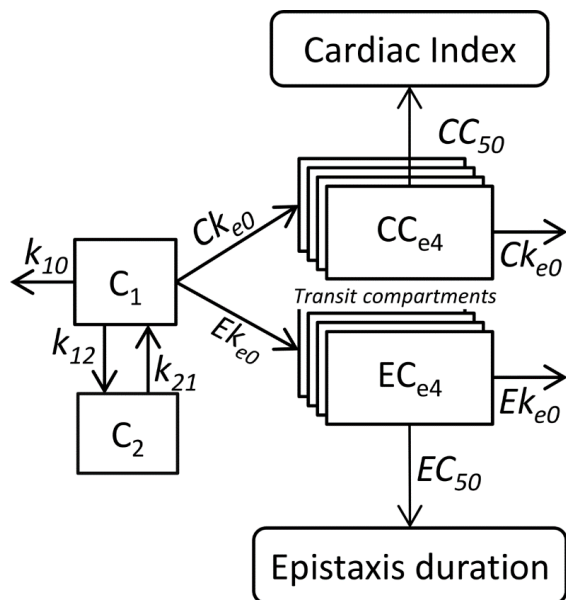
## concentration – effect relationship



- Choice of efficacy criterion
  - Inter- and intra-individual variability in the concentration-effect relationship
  - Delay between blood concentration and clinical response (pharmacokinetic and/or pharmacodynamic)
- ⇒ Pharmacokinetic-pharmacodynamic (PK-PD) modelling

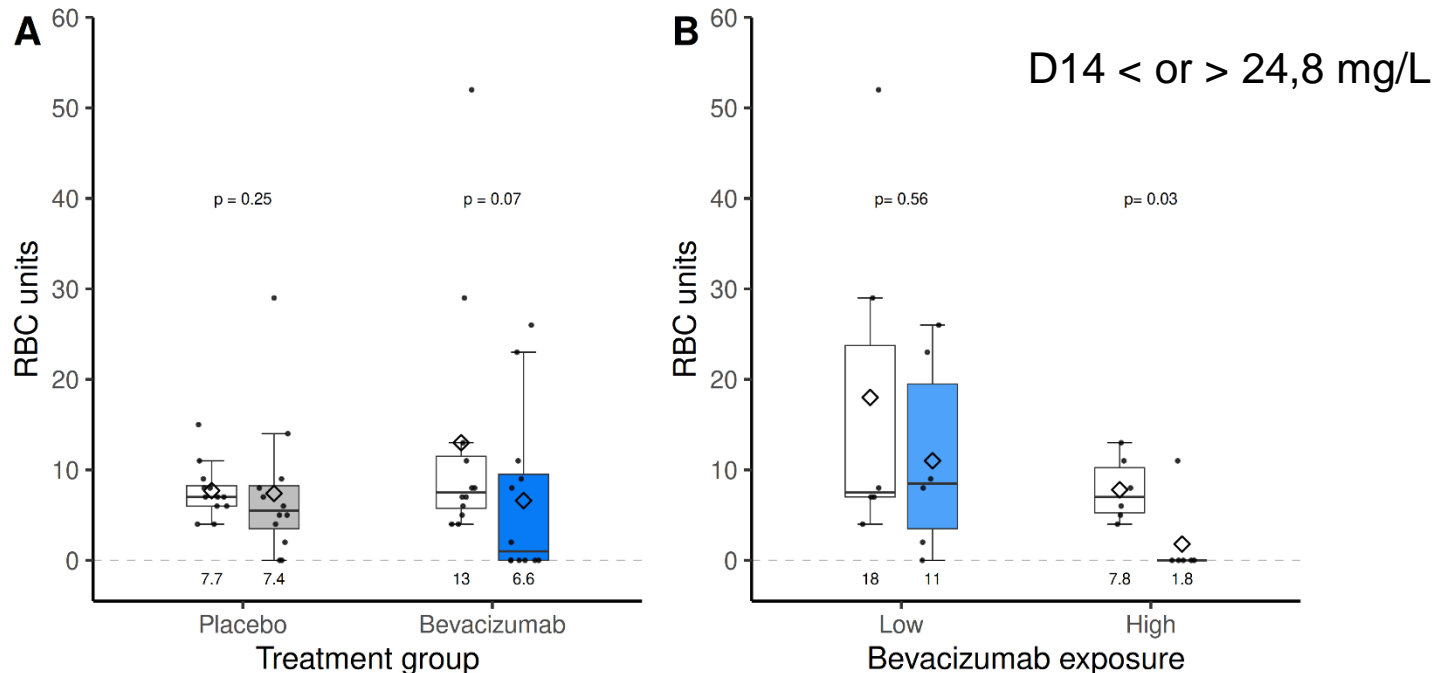
# Concentration – effect relationship of bevacizumab in hereditary hemorrhagic telangiectasia

Metafore study (S. Dupuis-Girod):  
Bevacizumab in patients with HHT and severe hepatic vascular malformations and high cardiac output ([JAMA 2012](#))



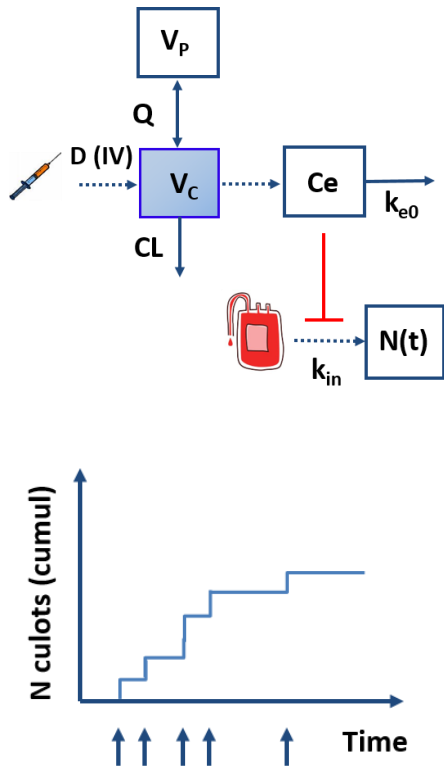
# Concentration – effect relationship of bevacizumab in hereditary hemorrhagic telangiectasia

BABH study (S. Dupuis-Girod): Efficacy and safety of IV bevacizumab on severe bleeding associated with HHT

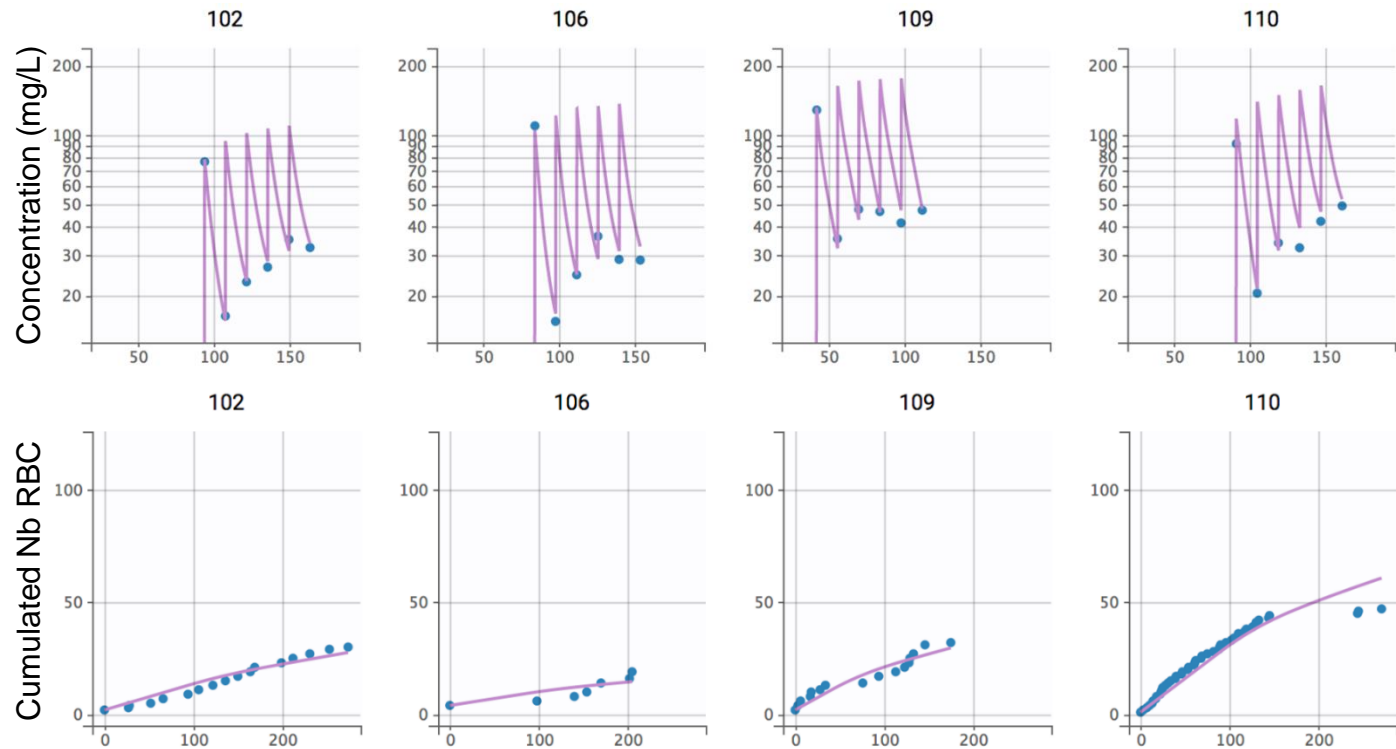


Bevacizumab exposure (none, low, or high) associated with absence of transfusions between 3 and 6 months ( $p = 0.038$ ).

# Concentration – effect relationship of bevacizumab in hereditary hemorrhagic telangiectasia

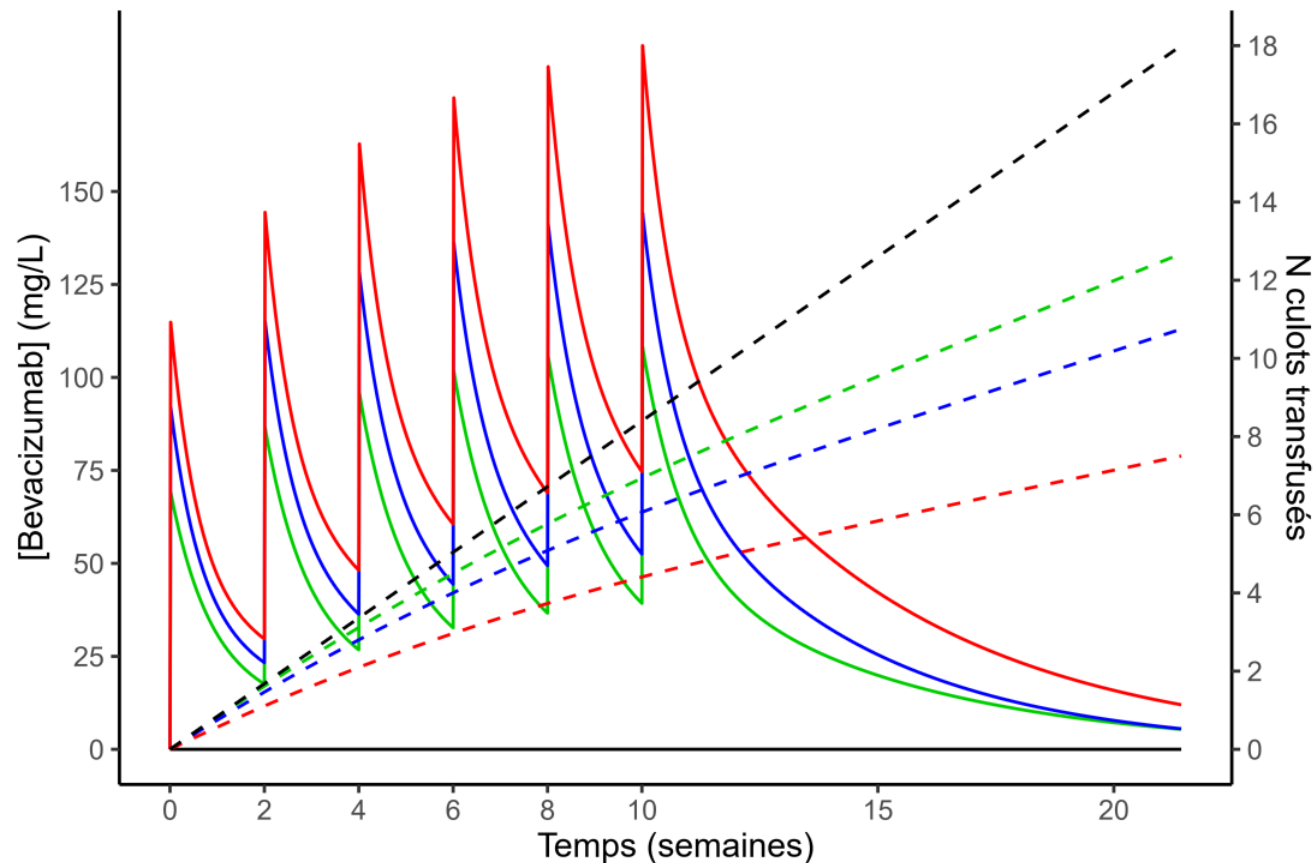


BABH study (S. Dupuis-Girod): Efficacy and safety of IV bevacizumab on severe bleeding associated with HHT



# Concentration – effect relationship of bevacizumab in hereditary hemorrhagic telangiectasia

BABH study (S. Dupuis-Girod): Efficacy and safety of IV bevacizumab on severe bleeding associated with HHT



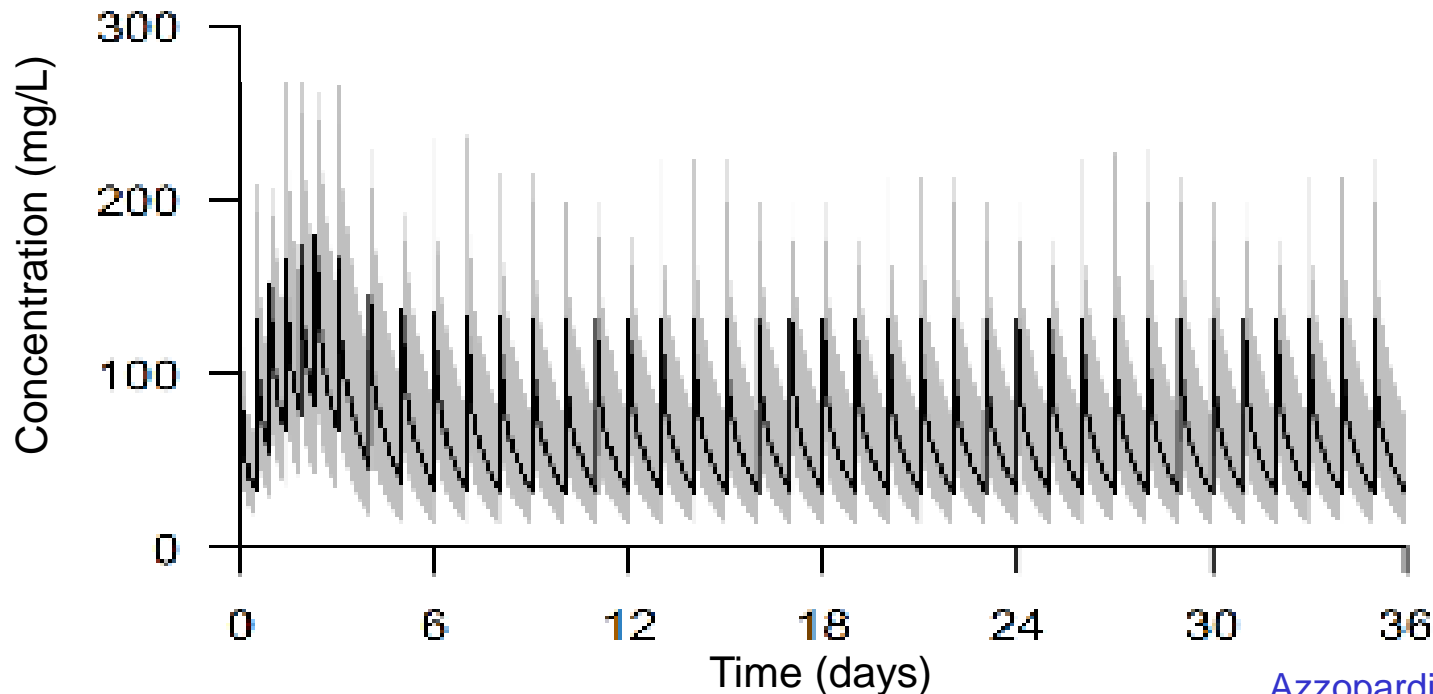
# Concentration cible pour le STP du bévacizumab dans la maladie de Rendu-Osler ?

---

Concentration médiane à J14 :

Metafore : **26,0 mg/L** ; BABH : **24,8 mg/L**

Concentration moyenne attendue (simulation à partir données Metafore)  
avec maintenance de 5 mg/kg tous les mois : **31 mg/L**  
(5ème et 95ème percentiles : 13 - 81 mg/L)



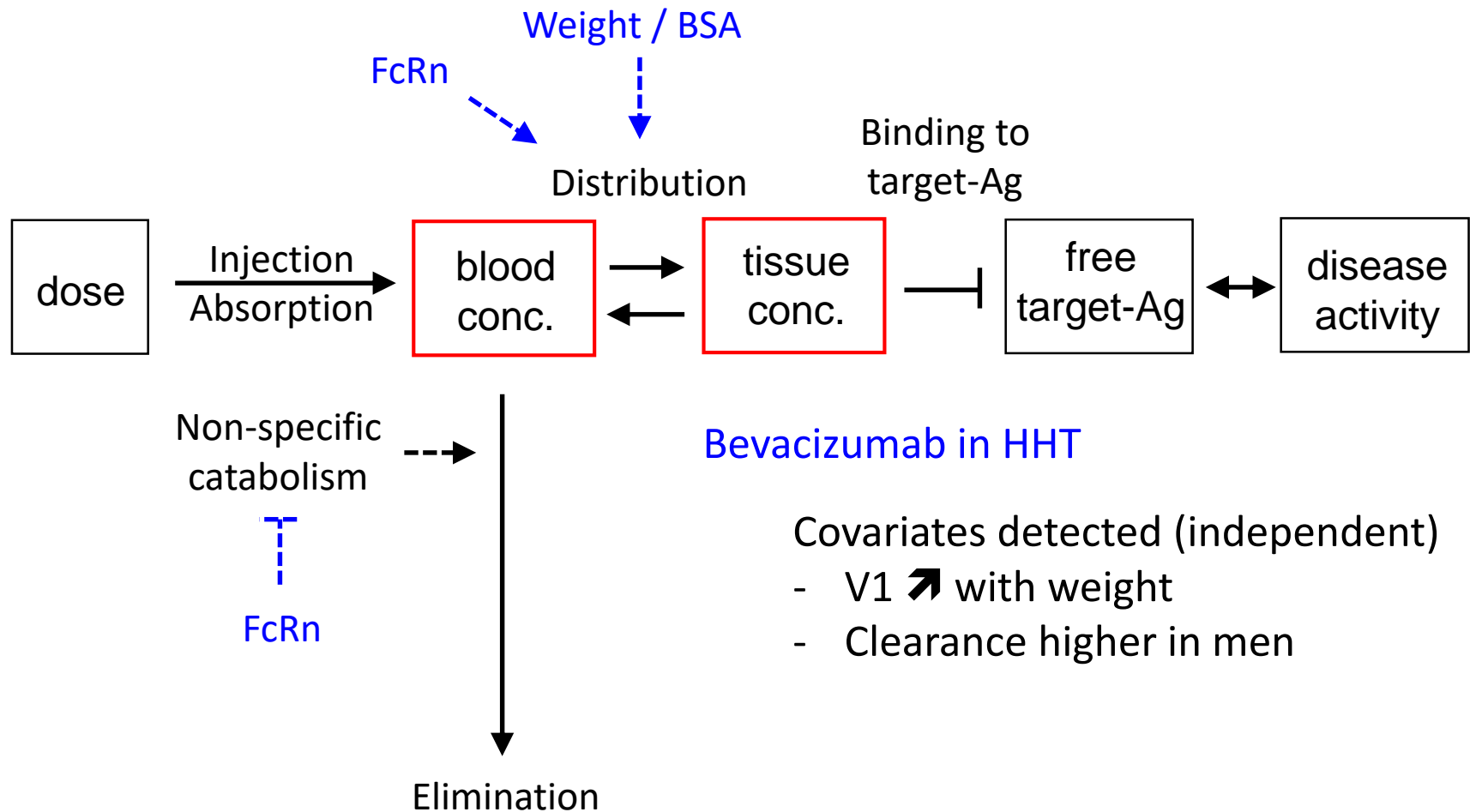
# Suivi Thérapeutique Pharmacologique du bévacizumab dans la maladie de Rendu-Osler

---

- RCP nationale « bévacizumab – MRO »
- Depuis sept. 2021 : centralisation des analyses au CHU de Tours
- Bilan janvier 2024 :
  - 100 patients, de 37 CH et CHU français
  - Plus de 530 dosages (mesures des concentrations sériques de bévacizumab)
  - 36% H, 64% F
  - Âge : 66 ans [34 – 86 ans]
  - Poids : 69 kg [40 – 115 kg]

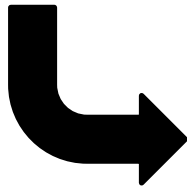


# Dose – concentration - effect relationship of mAbs

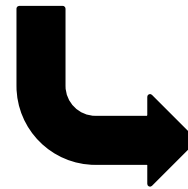
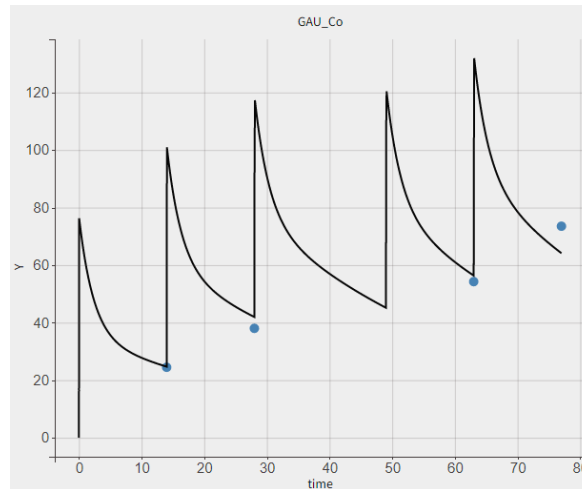


# Suivi Thérapeutique Pharmacologique du bévacizumab dans la maladie de Rendu-Osler

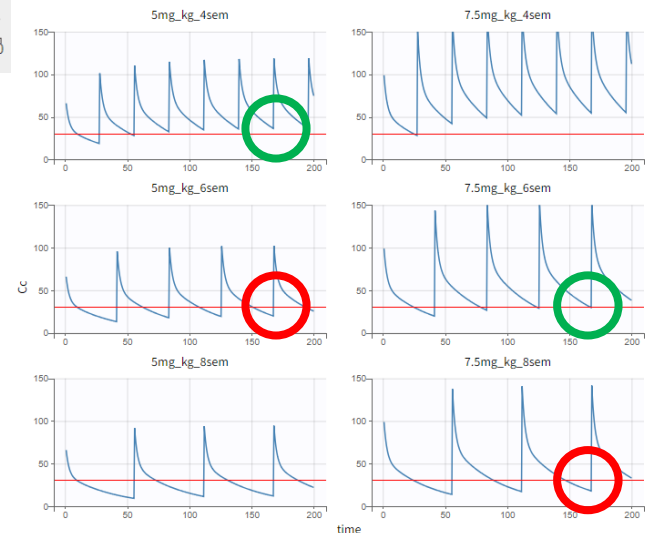
ID	jour	TIME	AMT	Y
GAU_Co	05/07/2023	0	325	.
GAU_Co	19/07/2023	14	325	24,49
GAU_Co	02/08/2023	28	325	38,03
GAU_Co	23/08/2023	49	325	.
GAU_Co	06/09/2023	63	325	54,27
GAU_Co	20/09/2023	77	.	73,53



Traitement d'attaque :  
estimation des  
paramètres PK



Simulation des posologies  
d'entretien → concentrations  
proches de 30 mg/L à 5  
mg/kg/4 sem ou 7,5 mg/kg/6  
sem



# Conclusion

---

- Le bévacizumab dans le traitement de la MRO remplit tous les critères justifiant un STP
- Des relations entre les concentrations sanguines de bévacizumab et ses effets cliniques dans la MRO peuvent être décrites
- Mais la (ou les) concentrations-cibles ne sont pas encore définies de façon formelle
- L'analyse de la cohorte de patients suivis dans le cadre de la RCP nationale devrait permettre
  - de confirmer l'intérêt du STP
  - de définir la ou les concentrations cibles

# Acknowledgements

INSERM UMR1327 research team “Ischemia”

S. Roger, D. Angoulvant, Ph. Gatault, M. Ohresser



Medical Pharmacology Department  
& CePiBac, Tours University Hospital



A.C. Duveau,  
C. Brochon,  
S. Delgeon

Collaborators from other teams

D. Mulleman, T. Lecomte, N. Azzopardi, Ph. Goupille, L. Picon, C. Passot, E. Ducourau, E. Louis, V. Gouilleux-Gruart, G. Thibault, M. Caulet, E. Gamelin, Cartron G, Dall’Ozzo S



Cofinancé par l'Union Européenne.  
L'Europe s'engage en région Centre avec  
le Fonds européen de développement  
régional.

