

Analyse de la littérature et synthèse :

Bevacizumab vs autres anti-VEGF

Rédigée par Salomon Yves Cohen et Eric Souied

Au moment où le bevacizumab a été autorisé en France pour le traitement de la DMLA exsudative dans le cadre d'une recommandation temporaire d'utilisation (RTU),¹⁻³ la présente synthèse se propose d'analyser les différentes molécules disponibles aujourd'hui dans le traitement de la DMLA exsudative : le ranibizumab, l'aflibercept et le bevacizumab, d'analyser les similitudes ou les différences en terme d'efficacité, de tolérance locale ou générale, liées à leurs propriétés pharmacologiques ou à leur mode de conservation.

I. Les différentes molécules disponibles

Le ranibizumab est un fragment (Fab) d'un anticorps monoclonal recombinant humanisé. Le bevacizumab, l'anticorps monoclonal de souris, humanisé, recombinant. L'aflibercept est une protéine de fusion recombinante, concernant des portions des domaines extra-cellulaires des récepteurs 1 et 2 du VEGF, fusionnés à un fragment Fc. Le ranibizumab et l'aflibercept sont conditionnés pour une injection intra vitréenne unique. Le ranibizumab se présente sous deux formes, soit sous la forme d'un flacon nécessitant un prélèvement par aiguille de gros calibre avant utilisation, soit sous la forme d'une seringue, prête à l'emploi. L'aflibercept se présente sous la forme d'un flacon nécessitant le même type de prélèvement que la première formulation du ranibizumab. Le ranibizumab (Lucentis®) a un prix facial de 738,69 euros TTC, l'aflibercept (Eylea®) a un prix facial de 730,39 euros TTC.

Le bevacizumab est un médicament ayant l'AMM pour le traitement du cancer colo-rectal. Il se présente sous la forme d'un flacon contenant 4 millilitres (Avastin®). Sa préparation pour l'injection intra vitréenne nécessite donc le prélèvement sous hotte stérile permettant une répartition en plusieurs seringues (aliquotage). Selon les auteurs, entre 12 et 20 seringues de 0,05 millilitres peuvent être préparées à partir d'un flacon unique de bevacizumab. Le prix facial de l'Avastin® est, pour le flacon de 4 ml (soit 100 mg de bévacizumab), de 272,61 euros TTC. La possibilité d'aliquoter le bevacizumab explique la possibilité d'obtenir une seringue de 0,05 millilitres à un coût inférieur par seringue. Le cout de reconstitution du produit prêt à l'emploi est variable selon les pharmacies hospitalières, mais le décret récemment publié fixe à 10 euros le prix de la seringue d'Avastin® prête à l'injection.

II. Efficacité : bevacizumab vs. ranibizumab

Les différents essais comparatifs face-face (head to head) ont comparé l'efficacité du bevacizumab par rapport au ranibizumab. Les 5 essais réalisés à ce jour ont conclu à une efficacité comparable des deux molécules en ce qui concerne le gain d'acuité visuelle dans le traitement de la dégénérescence maculaire liée à l'âge exsudative. La réponse anatomique, caractérisée par une diminution d'épaisseur maculaire centrale mesurée par tomographie à cohérence optique, était significativement meilleure avec le ranibizumab, dans la plupart des essais.⁴⁻¹⁰

III. Tolérance systémique:

Ces différents essais cliniques ont également évalué le risque systémique potentiel des différentes drogues. Cependant, ces essais ont inclus un nombre insuffisant de patient pour détecter des événements indésirables rares. Ils présentent par ailleurs des critères d'éligibilité qui excluent les patients les plus fragiles.¹¹ Trois méta-analyses des principaux essais ont montré des résultats discordants. Dans l'une, l'exposition au bevacizumab s'accompagnait d'une majoration du risque systémique de 34% par rapport au ranibizumab, mesuré par l'existence d'au moins 1 effet indésirable sévère.¹² L'autre étude n'observait une différence significative que pour la fréquence des effets indésirables sévères gastro-intestinaux.¹³ La troisième étude insistait sur la majoration des effets systémiques et sur un moindre effet sur l'œdème rétinien chez les patients sous bevacizumab.¹⁴ Dans la plupart des études, les effets indésirables n'étant pas dans le champ des effets secondaires connus des anti-VEGF prescrits par voie systémique, la conclusion est que les différences observées dans les taux d'effets secondaires adverses nécessitent d'autres études.^{4,5,15}

Après une injection intra vitréenne, il existe un passage systémique de l'anti-VEGF. Différentes études ont montré que l'élimination plasmatique du ranibizumab était extrêmement rapide et que le ranibizumab n'entraînait pas de baisse durable des taux de VEGF circulant. En revanche, en raison de la présence d'un fragment Fc, la détection dans le sérum de l'aflibercept et du bevacizumab se fait pendant une durée beaucoup plus longue, entraînant une inhibition plus prolongée du VEGF circulant.¹⁶⁻²¹ Il faut cependant signaler que les méthodes de mesure du VEGF circulant varient considérablement d'une étude à l'autre, mais avec des résultats concordants.

En 2010, une étude a été effectuée à la recherche d'associations entre les prescriptions du bevacizumab, du ranibizumab, du pegaptanib et de la visudyne, qui étaient alors les 4 traitements utilisés pour le traitement de la DMLA exsudative et la mortalité, l'infarctus du myocarde, les hémorragies ou les accidents vasculaires cérébraux. L'étude globale n'a pas mis en évidence de différence entre le bevacizumab et le ranibizumab, en ce qui concerne les taux de mortalité ou d'accidents vasculaires. En revanche, la comparaison des patients n'ayant reçu que du bevacizumab ou que du ranibizumab, montrait une différence significative des taux de mortalité et d'accidents vasculaires avec une augmentation relative du risque pour le groupe bevacizumab (respectivement hazard ratio ranibizumab/bevacizumab 0.86 et 0.78). Cependant ces données ne tenaient pas compte de l'ajustement des conditions socio-économiques des patients, qui ont pu influencer le choix de la molécule avec laquelle ils

allaient être traités.²² Une étude réalisée en 2009 a également montré une augmentation de la pression artérielle systolique et diastolique après injection intra vitréenne de bevacizumab.²³

IV. Tolérance locale

Des cas d'endophtalmie septique liés à du bevacizumab de contrefaçon ont été rapportés par des auteurs mexicains et chinois.^{24,25} En l'absence de contrefaçon, des foyers d'endophtalmie ont été rapportés en raison de la préparation défectueuse de l'aliquotage du bevacizumab. Il s'agissait de défauts de stérilité qui ont été notés par les enquêteurs de santé publique aux États-Unis.^{26,27} Les conditions de préparation de l'aliquotage du bevacizumab nécessitent donc une procédure très stricte pour éviter tous ces risques de contamination.

Des cas d'endophtalmie stérile et d'inflammation endoculaire ont également été rapportés avec le bevacizumab dans une analyse comparative de 693 injections de bevacizumab et 891 injections intra vitréennes de ranibizumab. Il a été rapporté un taux d'inflammation endoculaire 12 fois supérieur chez les patients recevant du bevacizumab. La même étude notait une augmentation du risque systémique d'accidents thrombo-emboliques.²⁸ Six cas consécutifs d'endophtalmie stérile ont également été rapportés par des auteurs japonais.²⁹ Le taux d'inflammation endoculaire après injection de bevacizumab était de 14 sur 1278 injections dans une large étude australienne.³⁰ Notons que si aucun cas d'endophtalmie n'a été observé avec le bevacizumab dans l'étude française GEFAL,⁹ il avait été utilisé un flacon par patient, afin de réduire le risque lié au fractionnement.

V. Qualité du bevacizumab reconditionné

Différentes études ont évalué la stabilité du bevacizumab reconditionné pour injection intra vitréenne. Plusieurs études sont rassurantes sur la stabilité de la molécule.³¹⁻³⁵ Dans toutes ces études, le bevacizumab était conservé à 4 degrés. Cependant, d'autres études ont, au contraire, fait état de préoccupations concernant la qualité du bevacizumab reconditionné. La diminution de l'activité de la molécule était de l'ordre de 15 % à 6 mois dans l'une des études.³⁴ Le bevacizumab étant utilisé habituellement bien avant ce délai, le problème ne paraissait donc pas très important, la stabilité étant très satisfaisante à trois semaines. Cependant, d'autres études ont montré une concentration en protéines inférieure à celle du flacon de bevacizumab avant prélèvement.³⁶ De plus, plusieurs études ont insisté sur la très grande différence de concentration, selon la pharmacie qui réalisait l'aliquotage du bevacizumab.³⁷ Enfin, l'analyse des seringues plastiques contenant du bevacizumab met en évidence un nombre élevé de particules correspondant à des agrégats protéiques ou à des micro-gouttes de silicone.^{38,39} Un récent article paru dans l'International Journal of Pharmaceutical Compounding a montré que le nombre de particules augmentait durant la concentration des seringues à 4 degrés et avait dépassé les limites acceptables pour une injection intra vitréenne après 7 jours. Les auteurs recommandent une utilisation du bevacizumab dans les 3 jours après sa préparation.⁴⁰

VI. Dispositions réglementaires actuelles

L'arrêté du 19 août 2015 a été suivi d'une recommandation de l'agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM).⁴¹ Différents éléments peuvent être trouvés dans ces textes officiels :

- 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.
- Il doit 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.
- Il doit veiller à collecter tout effet indésirable survenu au cours de traitement.

Ce rapport de l'ANSM écrit également, dans la synthèse de l'Annexe 1 :

« 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 dans ce cadre. »

Par ailleurs, les recommandations diffèrent de la pratique actuelle des anti-VEGF injectés en intra-vitréen de différentes façons : utilisation systématique d'une antibiothérapie prophylactique topique et interdiction des injections bilatérales.

Les recommandations de l'ANSM sont aussi de conserver les seringues pendant une durée maximale de 30 jours.⁴¹ L'agence européenne du médicament recommande une utilisation dans les 24 heures pour les produits sans conservateur et de 28 jours pour les produits avec conservateurs.⁴² Les dernières recommandations de la Food and Drug Administration (FDA) pour les produits biologiques stipulent un délai maximal de 24 heures avant leur utilisation.⁴³

Synthèse

La problématique de l'utilisation du bevacizumab pour la prise en charge de la dégénérescence maculaire liée à l'âge est complexe. La RTU va permettre d'intégrer le bevacizumab dans l'arsenal thérapeutique de la DMLA exsudative, mais ne précise pas sa place par rapport aux drogues disposant de l'AMM. Il est à noter que, récemment, la revue indépendante Prescrire jugeait inadaptée la généralisation du bevacizumab pour le traitement de la DMLA exsudative⁴⁴: « Chez les patients atteints de DMLA, le *bevacizumab* n'est pas plus efficace que le *ranibizumab*... alors qu'il semble exposer à un peu plus d'effets indésirables digestifs graves, et à un risque d'infections parfois sévères en raison de

manipulations nécessaires à sa préparation. Dans l'intérêt des patients, quand un anti-VEGF est envisagé, mieux vaut choisir le *ranibizumab*. Son prix excessif doit être discuté et abaissé. »

La présente synthèse s'est voulue factuelle, rapportant les résultats d'études indiscutables. Il en ressort que l'efficacité des 3 molécules est certainement similaire même si aucune étude ne s'est intéressée à l'aflibercept. Concernant l'utilisation du bevacizumab dans le DMLA exsudative, plusieurs questions restent encore à ce jour non résolues :

- Quels sont les patients considérés comme « à risque » d'utilisation de bevacizumab ? Quels sont les facteurs de risques cardiovasculaires ou gastro-intestinaux significatifs ?

L'établissement par l'ANSM d'une « check-list », à vérifier avant prescription et d'une liste de contre-indications relatives ou absolues à l'utilisation du bevacizumab, dans l'état actuel des connaissances, serait souhaitable.

- Quelles sont les conditions de préparation, de stockage et de délivrance du bevacizumab ? ces conditions doivent être précisées par l'ANSM. En particulier, la marque des seringues et la durée de validité des seringues préparées doivent être précisées.

- Comment gérer en pratique les nouvelles contraintes de la RTU ? : 1. Interdiction d'un traitement bilatéral le même jour, alors que 20% des patients environ ont une forme bilatérale active ; 2. Prescription systématique d'une antibiothérapie prophylactique, largement abandonnée pour les prescriptions d'aflibercept ou de ranibizumab, et comment l'expliquer au patient sans générer d'inquiétude supplémentaire.

- Quelle est la place du bevacizumab dans la stratégie thérapeutique ? Traitement réservé aux échecs thérapeutiques des drogues ayant l'AMM, ou traitement de première intention ? Le prescripteur qui doit attester du caractère indispensable du recours à la spécialité Avastin® peut être légitimement dans l'inconfort à le proposer en première intention.

Ces questions devront trouver des réponses pour que le bevacizumab puisse être prescrit dans des conditions sereines pour le patient et l'ophtalmologiste.

Références

1. <http://www.legifrance.gouv.fr/eli/arrete/2015/8/19/AFSS1518966A/jo>
2. <http://sante.lefigaro.fr/actualite/2015/08/27/24050-ophtalmo-letat-impose-lavastin-pour-raisons-economiques>
3. <http://www.santemagazine.fr/actualite-dmla-le-remboursement-de-l-avastin-ne-doit-pas-conduire-a-son-utilisation-systematique-61334.html>
4. CATT Research Group, Martin DF, Maguire MG, Ying GS, Grunwald JE, Fine SL, Jaffe GJ. Ranibizumab and bevacizumab for neovascular age-related macular degeneration. N Engl J Med. 2011 May 19;364(20):1897-908.

5. Comparison of Age-related Macular Degeneration Treatments Trials (CATT) Research Group, Martin DF, Maguire MG, Fine SL, Ying GS, Jaffe GJ, Grunwald JE, Toth C, Redford M, Ferris FL 3rd. Ranibizumab and bevacizumab for treatment of neovascular age-related macular degeneration: two-year results. *Ophthalmology*. 2012 Jul;119(7):1388-98.
6. IVAN Study Investigators, Chakravarthy U, Harding SP, Rogers CA, Downes SM, Lotery AJ, Wordsworth S, Reeves BC. Ranibizumab versus bevacizumab to treat neovascular age-related macular degeneration: one-year findings from the IVAN randomized trial. *Ophthalmology*. 2012 Jul;119(7):1399-411.
7. Chakravarthy U, Harding SP, Rogers CA, Downes SM, Lotery AJ, Culliford LA, Reeves BC; IVAN study investigators. 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.
8. Krebs I, Schmetterer L, Boltz A, Told R, Vécsei-Marlovits V, Egger S, Schönherr U, Haas A, Ansari-Shahrezaei S, Binder S; MANTA Research Group. 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.
9. Kodjikian L, Souied EH, Mimoun G, Mauget-Fayssse M, Behar-Cohen F, Decullier E, Huot L, Aulagner G; GEFAL Study Group. Ranibizumab versus Bevacizumab for Neovascular Age-related Macular Degeneration: Results from the GEFAL Noninferiority Randomized Trial. *Ophthalmology*. 2013 Nov;120(11):2300-9.
10. Berg K, Pedersen TR, Sandvik L, Bragadóttir R. Comparison of ranibizumab and bevacizumab for neovascular age-related macular degeneration according to LUCAS treat-and-extend protocol. *Ophthalmology*. 2015 Jan;122(1):146-52.
11. Scott LJ, Chakravarthy U, Reeves BC, Rogers CA. Systemic safety of anti-VEGF drugs: a commentary. *Expert Opin Drug Saf*. 2015 Mar;14(3):379-8.
12. Kodjikian L, Decullier E, Souied EH, Girmens JF, Durand EE, Chapuis FR, Huot L. Bevacizumab and ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration: an updated meta-analysis of random randomised clinical trials. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2014 Oct;252(10):1529-37.
13. Moja L, Lucenteforte E, Kwag KH, Bertele V, Campomori A, Chakravarthy U, D'Amico R, Dickersin K, Kodjikian L, Lindsley K, Loke Y, Maguire M, Martin DF, Mugelli A, Mühlbauer B, Püntmann I, Reeves B, Rogers C, Schmucker C, Subramanian ML, Virgili G. Systemic safety of bevacizumab versus ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014 Sep 15;9:CD011230.
14. Wang WJ, Chen J, Zhang XL, Yao M, Liu XY, Zhou Q, Qu YX. Bevacizumab versus ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration: a Meta-analysis. *Int J Ophthalmol*. 2015 Feb 18;8(1):138-47.
15. Gower EW. Anti-VEGF therapies for the treatment of age-related macular degeneration. *J Comp Eff Res*. 2012 Nov;1(6):485-8.
16. Yoshida I, Shiba T, Taniguchi H, Takahashi M, Murano T, Hiruta N, Hori Y, Bujo H, Maeno T. Evaluation of plasma vascular endothelial growth factor levels after intravitreal injection of ranibizumab and aflibercept for exudative age-related macular degeneration. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2014 Sep;252(9):1483-9.
17. Wang X, Sawada T, Sawada O, Saishin Y, Liu P, Ohji M. Serum and plasma vascular endothelial growth factor concentrations before and after intravitreal injection of aflibercept or ranibizumab for age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol*. 2014 Oct;158(4):738-744.

18. Gu X, Yu X, Dai H. Intravitreal injection of ranibizumab for treatment of age-related macular degeneration: effects on serum VEGF concentration. *Curr Eye Res.* 2014 May;39(5):518-21.
19. Avery RL, Castellarin AA, Steinle NC, Dhoot DS, Pieramici DJ, See R, Couvillion S, Nasir MA, Rabena MD, Le K, Maia M, Visich JE. Systemic pharmacokinetics following intravitreal injections of ranibizumab, bevacizumab or aflibercept in patients with neovascular AMD. *Br J Ophthalmol.* 2014 Dec;98(12):1636-4.
20. Matsuyama K, Ogata N, Matsuoka M, Wada M, Takahashi K, Nishimura T. Plasma levels of vascular endothelial growth factor and pigment epithelium-derived factor before and after intravitreal injection of bevacizumab. *Br J Ophthalmol.* 2010 Sep;94(9):1215-8.
21. Carneiro AM, Costa R, Falcão MS, Barthelmes D, Mendonça LS, Fonseca SL, Gonçalves R, Gonçalves C, Falcão-Reis FM, Soares R. Vascular endothelial growth factor plasma levels before and after treatment of neovascular age-related macular degeneration with bevacizumab or ranibizumab. *Acta Ophthalmol.* 2012 Feb;90(1):e25-30.
22. Curtis LH, Hammill BG, Schulman KA, Cousins SW. Risks of mortality, myocardial infarction, bleeding, and stroke associated with therapies for age-related macular degeneration. *Arch Ophthalmol.* 2010 Oct;128(10):1273-9.
23. Rasier R, Artunay O, Yuzbasioglu E, Sengul A, Bahcecioglu H. The effect of intravitreal bevacizumab (avastin) administration on systemic hypertension. *Eye(Lond).* 2009 Aug;23(8):1714-8.
24. Garcia-Aguirre G, Vanzinni-Zago V, Quiroz-Mercado H. Growth of *Scytalidium* sp. in a counterfeit bevacizumab bottle. *Indian J Ophthalmol.* 2013 Sep;61(9):523-5.
25. Wang F, Yu S, Liu K, Chen FE, Song Z, Zhang X, Xu X, Sun X. Acute intraocular inflammation caused by endotoxin after intravitreal injection of counterfeit bevacizumab in Shanghai, China. *Ophthalmology.* 2013 Feb;120(2):355-6.
26. Goldberg RA, Flynn HW Jr, Miller D, Gonzalez S, Isom RF. Streptococcus endophthalmitis outbreak after intravitreal injection of bevacizumab: one-year outcomes and investigative results. *Ophthalmology.* 2013 Jul;120(7):1448-5.
27. Goldberg RA, Flynn HW Jr, Isom RF, Miller D, Gonzalez S. An outbreak of streptococcus endophthalmitis after intravitreal injection of bevacizumab. *Am J Ophthalmol.* 2012 Feb;153(2):204-8.
28. Sharma S, Johnson D, Abouammoh M, Hollands S, Brissette A. Rate of serious adverse effects in a series of bevacizumab and ranibizumab injections. *Can J Ophthalmol.* 2012 Jun;47(3):275-9.
29. Fukami T, Kitahashi M, Sato E, Yotsukura J, Mitamura Y, Yamamoto S. [Six cases of sterile endophthalmitis developed consecutively after intravitreal injection of bevacizumab]. *Nihon Ganka Gakkai Zasshi.* 2011 Aug;115(8):706-10.
30. Wickremasinghe SS, Michalova K, Gilhotra J, Guymer RH, Harper CA, Wong TY, Qureshi S. Acute intraocular inflammation after intravitreal injections of bevacizumab for treatment of neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology.* 2008 Nov;115(11):1911-5.
31. Khalili H, Sharma G, Froome A, Khaw PT, Brocchini S. Storage stability of bevacizumab in polycarbonate and polypropylene syringes. *Eye (Lond).* 2015 Jun;29(6):820-7.
32. Das T, Volety S, Ahsan SM, Thakur AK, Sharma S, Padhi TR, Basu S, Rao ChM. Safety, sterility and stability of direct-from-vial multiple dosing intravitreal injection of bevacizumab. *Clin Experiment Ophthalmol.* 2015 Jul;43(5):466-7.

33. Signorello L, Pucciarelli S, Bonacucina G, Polzonetti V, Cespi M, Perinelli DR, Palmieri GF, Pettinari R, Pettinari C, Fiorentini G, Vincenzetti S. Quantification, microbial contamination, physico-chemical stability of repackaged bevacizumab stored under different conditions. *Curr Pharm Biotechnol*. 2014;15(2):113-9.
34. Bakri SJ, Snyder MR, Pulido JS, McCannel CA, Weiss WT, Singh RJ. Six-month stability of bevacizumab (Avastin) binding to vascular endothelial growth factor after withdrawal into a syringe and refrigeration or freezing. *Retina*. 2006 May-Jun;26(5):519-22.
35. Paul M, Vieillard V, Roumi E, Cauvin A, Despiau MC, Laurent M, Astier A. Long-term stability of bevacizumab repackaged in 1mL polypropylene syringes for intravitreal administration. *Ann Pharm Fr*. 2012 May;70(3):139-54.
36. Yannuzzi NA, Klufas MA, Quach L, Beatty LM, Kaminsky SM, Crystal RG, D'Amico DJ, Kiss S. Evaluation of compounded bevacizumab prepared for intravitreal injection. *JAMA Ophthalmol*. 2015 Jan;133(1):32-39.
37. Kahook MY, Liu L, Ruzycki P, Mandava N, Carpenter JF, Petrash JM, Ammar DA. High-molecular-weight aggregates in repackaged bevacizumab. *Retina*. 2010 Jun;30(6):887-92.
38. Palmer JM, Amoaku WM, Kamali F. Quality of bevacizumab compounded for intravitreal administration. *Eye (Lond)*. 2013 Sep;27(9):1090-7.
39. Liu L, Ammar DA, Ross LA, Mandava N, Kahook MY, Carpenter JF. Silicone oil microdroplets and protein aggregates in repackaged bevacizumab and ranibizumab: effects of long-term storage and product mishandling. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2011 Feb 22;52(2):1023-34.
40. Pereboom M, Becker ML, Amenchar M, Verweij SL, van der Hoeven RT, Mulder IJ. Stability assessment of repackaged bevacizumab for intravitreal administration. *Int J Pharm Compd*. 2015 Jan-Feb;19(1):70-2.
41. http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/58f1490c4c7bdd4499b35574257bcd84.pdf
42. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003476.pdf
43. <http://www.fda.gov/ucm/groups/fdagov-public/@fdagov-drugs-gen/documents/document/ucm434176.pdf>
44. Bévacizumab et dégénérescence maculaire liée à l'âge. Ne pas prendre de risques au motif de réduire les coûts. *Prescrire* 2015 ;35 :255-262. Résumé disponible sur : <http://www.prescrire.org/fr/3/31/46910/0/NewsDetails.aspx>