



numéro 76  
décembre 2005

# Le pegaptanib dans le traitement de la dégénérescence maculaire néovasculaire liée à l'âge

### Sommaire

- ✓ **La dégénérescence maculaire néovasculaire (humide) liée à l'âge (DMLA) est le résultat de la croissance de vaisseaux sanguins anormaux sous la rétine (néovascularisation choroïdienne). Une perte de vision soudaine et permanente survient lorsque ces vaisseaux se développent, éclatent, saignent et se cicatrisent.**
- ✓ **Une protéine humaine, soit le facteur de croissance endothélial vasculaire (FCEV), a un rôle à jouer dans le développement de la DMLA humide. Le pegaptanib se fixe au FCEV et empêche son action.**
- ✓ **Dans deux études concurrentes de haute qualité ayant recours à des méthodes de recherche identiques, il a été démontré que le pegaptanib présentait un avantage thérapeutique par rapport au placebo pour la prévention de la perte de la vision causée par la DMLA néovasculaire.**
- ✓ **Le pegaptanib est injecté dans l'œil toutes les six semaines. Cette intervention comporte un risque d'endophtalmie (infection intraoculaire), d'endommagement du cristallin (dans le cas où il serait accidentellement perforé) et de décollement de la rétine. Il n'a pas d'effets secondaires systémiques associés à l'utilisation du pegaptanib.**

### La technologie

Le développement anormal des vaisseaux sanguins sous la rétine est la cause de la perte de la vision dans le cas de la DMLA et d'autres maladies de l'œil. Ce processus est influencé par le FCEV et d'autres facteurs<sup>1</sup>. Le FCEV a des effets inflammatoires et de perméabilité puissants sur les cellules endothéliales vasculaires<sup>2</sup>. On a constaté sa présence dans les membranes néovasculaires choroïdiennes dans le cas d'une DMLA humide, et il est présent de façon

excessive dans les vaisseaux sanguins choroïdiens des yeux de ceux qui souffrent de DMLA<sup>3,4</sup>. La thérapie anti-FCEV pour le traitement de la DMLA néovasculaire est basée sur le motif suivant : mettre fin aux signaux responsables de la néovascularisation permettra de stabiliser la maladie.

Le pegaptanib se rattache au FCEV et l'empêche de se fixer aux cellules endothéliales vasculaires, neutralisant ainsi le développement et les fuites vasculaires<sup>6</sup>.

Le pegaptanib est commercialisé sous le nom de Macugen™ par EyeTech et Pfizer Pharmaceuticals aux États-Unis et par Pfizer à l'extérieur des États-Unis.

### Stade de réglementation

Au Canada, un avis de conformité a été accordé le 2 mai 2005 pour le traitement de la dégénérescence maculaire humide<sup>8</sup>. La commercialisation du produit a débuté en septembre 2005.

### Groupe cible

La DMLA est une maladie dégénérative de la partie centrale de la rétine (la macula), qui permet la vision des plus fins détails visuels. La DMLA peut avoir la forme atrophique (sèche) ou néovasculaire (humide). Dans le cas de la DMLA néovasculaire, les dommages rétiens surviennent lorsque des nouveaux vaisseaux sanguins se développent sous la macula, éclatent, saignent et se cicatrisent, menant ainsi à une perte permanente de la vision.

Les premiers changements de la dégénérescence maculaire sont habituellement ceux de la forme atrophique, qui touche 90 % des personnes souffrant de DMLA. La dégénérescence maculaire néovasculaire touche moins de 20 % des personnes qui souffrent de DMLA de forme atrophique, mais elle est responsable d'une perte grave de la vision dans une proportion de 90 %.

Au Canada, la DMLA représente >50 % des nouveaux diagnostics chez les clients qui deviennent membres de l'Institut national canadien pour les aveugles<sup>9</sup>. On a estimé que la prévalence de la DMLA néovasculaire au Canada en 2001 atteignait >100 000 personnes<sup>10</sup>. Aux États-Unis, on s'attend à ce que le nombre de cas de DMLA augmente à 7,5 millions d'ici 2020, contre 2,7 millions en 1970<sup>11</sup>. La situation est problématique, étant donné l'incidence de la déficience visuelle sur les activités quotidiennes et la qualité de vie. Les adultes qui ont une déficience visuelle causée par la DMLA sont neuf fois plus susceptibles d'avoir besoin d'aide en ce qui a trait aux travaux domestiques et huit fois plus susceptibles d'avoir besoin d'aide lors de leur magasinage. Ils signalent également des troubles émotifs semblables à ceux des patients souffrant de maladies parfois mortelles, comme le mélanome et le SIDA<sup>12</sup>.

## Pratique courante

La DMLA néovasculaire est classée en fonction du type de lésion observée lors de l'angiofluorographie par voie intraveineuse (imagerie diagnostique de la rétine) et de l'endroit où il y a développement anormal de vaisseaux sanguins (extrafovéale, juxtafovéale et sous-fovéale). Les types de lésions angiographiques associés à la néovascularisation choroïdienne entraînent des répercussions pronostiques et thérapeutiques. Les lésions classiques et occultes sont les deux types de lésions. Des effets positifs du traitement à l'aide du laser thermique (destructeur) ont été démontrés pour les lésions extrafovéales et juxtafovéales d'apparence classique<sup>13,14</sup>. Jusqu'à récemment, le seul traitement éprouvé contre la DMLA néovasculaire centrale (sous-fovéale) était la thérapie photodynamique (TPD) utilisant la vertéporfine (Visudyne™, QLT Inc., Vancouver, C. B.). Ce traitement permet de réduire la perte de la vision, dans le cas d'une néovascularisation choroïdienne à prédominance classique, par la destruction sélective des nouveaux vaisseaux choroïdiens anormaux (tout en évitant la rétine neurosensorielle) à l'aide d'un colorant photosensible qui est activé par un laser de faible énergie<sup>15</sup>. Les lésions sous-fovéales occultes et minimalement classiques ont montré des signes de réponse au traitement à l'aide de la vertéporfine, principalement lorsque les lésions sont petites et que la vision est faible<sup>16,17</sup>. Les traitements sont administrés tous les trois mois et on recommande généralement un nouveau traitement si l'angiofluorographie démontre une fuite permanente.

## Données probantes

On a mené deux essais cliniques contrôlés concurrents, prospectifs, randomisés, à double insu et multicentriques dans le but d'évaluer le pegaptanib à titre de traitement contre la DMLA néovasculaire. Seules les données probantes mises en commun ont été publiées pour la première année de traitement<sup>19</sup>.

Les caractéristiques de base des groupes témoin et de traitement étaient similaires. Les renseignements concernant le nombre de personnes examinées par rapport au nombre de personnes inscrites n'ont pas été fournis. Dans l'ensemble, 1 208 personnes ont été réparties au hasard, 1 190 ont été traitées et 1 186 ont fait l'objet d'une évaluation de base normalisée de l'acuité visuelle. Les critères d'inclusion de l'étude étaient les suivants : âge minimal de 50 ans, néovascularisation choroïdienne sous-fovéale, meilleure acuité visuelle corrigée entre 20/40 et 20/320, l'un ou l'autre des types angiographiques de DMLA néovasculaire et lésions dont la taille pouvait aller jusqu'à 12 fois la surface du disque.

Dans le cadre de l'étude, les chercheurs pouvaient choisir d'offrir la TPD utilisant la vertéporfine aux personnes touchées par une néovascularisation choroïdienne à prédominance classique. On a procédé à une randomisation centralisée avec masquage approprié des chercheurs relativement au statut du traitement (les médecins qui ont donné les injections n'ont pas évalué les résultats cliniques). Les résultats relatifs à l'acuité visuelle ont été évalués par des techniciens qui n'étaient pas au courant du statut du traitement. On a procédé à une analyse du principe de vouloir traiter, les derniers résultats ayant été reportés pour les données manquantes. Le résultat primaire était la proportion de personnes qui ont perdu <15 lettres de vision à la 54e semaine (vision stable). Les résultats secondaires relatifs à la vision incluaient notamment la proportion de sujets qui ont perdu ≥30 lettres (perte grave de la vision) ou qui progressaient vers la cécité légale (vision de ≤20/200).

Les sujets ont reçu une injection intravitréenne de 90 µL d'une des trois doses de pegaptanib (0,3 mg, 1,0 mg ou 3,0 mg) toutes les six semaines pendant 48 semaines (neuf injections au total) ou une pseudo-injection intravitréenne (administration de l'anesthésie sous-conjonctivale, et le centre époiné d'une aiguille appuyé sur le globe sans pénétration oculaire).

**Tableau 1** : Injection intravitréenne de 0,3 mg de pegaptanib (dose efficace la moins élevée) comparativement à une pseudo-injection intraoculaire

Dose de pegaptanib	Nombre de participants	Vision stable* (perte de <15 lettres)	Perte grave de la vision* (perte de ≥30 lettres)	Cécité légale* (vision ≤20/200)
0,3 mg	294	206	28	111
pseudo-injection	296	164	65	165

\*p<0,001 pour toutes les comparaisons entre le pegaptanib et le placebo; résultats évalués à la 54<sup>e</sup> semaine.

Chacune des trois doses de pegaptanib a été efficace pour ce qui est du résultat primaire lorsqu'il a été comparé à la pseudo-injection. Étant donné que les trois doses ont été efficaces, l'analyse a mis l'accent sur la dose de 0,3 mg (dose efficace la moins élevée).

On a constaté des bienfaits au traitement à l'aide du pegaptanib à la dose de 0,3 mg pour tous les types de lésions néovasculaires choroidiennes et pour les lésions dont la taille était >4 ou <4 fois la surface du disque. Pour une dose de 0,3 mg de pegaptanib, une réduction absolue de 18 % de la cécité légale, comparativement au pseudotraitement, signifie un nombre nécessaire à traiter de 5,6 (le nombre de patients qui ont besoin d'être traités dans le but de prévenir un cas de cécité légale). Un résumé suggère également un avantage au pegaptanib par rapport au pseudo-traitement à la deuxième année<sup>20</sup>.

## Effets indésirables

Au cours de la première année de l'étude, 7 545 injections ont été données à 890 adultes. Aucun effet indésirable systémique ni aucune réaction d'hypersensibilité n'a été attribué au pegaptanib, et les taux de mortalité étaient équivalents entre les groupes. On n'a pas décelé d'anticorps au pegaptanib.

Les patients qui ont reçu des injections étaient beaucoup plus susceptibles de souffrir de corps flottants, d'opacités du corps vitré et d'inflammation de la chambre antérieure. Des douleurs à l'œil, une kératite ponctuée, des cataractes, un écoulement oculaire et l'œdème cornéen étaient également plus fréquents dans l'œil traité. Les effets indésirables les plus graves liés à la procédure d'injection incluaient notamment l'endophtalmie (n=12, 0,16 % par injection, 1,3 % par patient), une lésion traumatique du cristallin (n=5, 0,07 % par injection, 0,6 % par patient) et un décollement de la rétine (n=6, 0,08 % par injection, 0,7 % par patient). Des 23 personnes qui ont connu des effets indésirables, une personne souffrant d'endophtalmie et une personne souffrant de lésions du cristallin ont perdu >30 lettres de vision<sup>19</sup>.

## Administration et coût

Le pegaptanib est administré aux six semaines. Le traitement n'est pas titré selon l'état d'affection de l'œil, mais il est administré de façon constante pour au moins un an. Les évaluations cliniques ou angiographiques de l'état de la macula suivant l'injection ne servent pas à influencer les décisions de nouveau traitement. Aux États-Unis, le médicament est vendu à 995 \$US par injection<sup>7</sup>.

## Taux d'utilisation

Étant donné le coût élevé du pegaptanib aux États-Unis, il est peu probable que ce médicament soit largement utilisé au Canada, à moins que les gouvernements provinciaux en assurent le financement. Puisque l'angiographie n'est pas requise pour orienter le traitement (après le diagnostic initial de DMLA néovasculaire) et étant donné qu'un laser TPD n'est pas nécessaire, certains médecins et patients pourraient trouver que le traitement à l'aide du pegaptanib est préférable par rapport à la TPD.

## Activités dans le domaine

Les injections d'acétonide de triamcinolone intravitréenne sont étudiées en tant que traitement d'appoint à la TPD<sup>21</sup>. Les essais cliniques contrôlés et randomisés ne sont pas encore terminés. Les études portant sur l'acétonide de triamcinolone intravitréenne à titre de thérapie autonome pour la DMLA néovasculaire suggèrent que cette thérapie pourrait être inefficace<sup>22</sup>. L'acétate d'anécortave, un dérivé synthétique du cortisol, est de plus en plus susceptible d'être utilisé dans le traitement de la DMLA néovasculaire<sup>23</sup>. D'autres thérapies anti-FCEV, y compris le ranibizumab (Lucentis<sup>MC</sup>, Novartis), sont évaluées pour le traitement de la DMLA néovasculaire<sup>24</sup>.

## Questions d'implantation

Le pegaptanib sera vraisemblablement utilisé pour tous les types de lésions angiographiques de la DMLA, en particulier pour les lésions minimalement classiques et occultes de taille importante où la vertéporfine peut être moins efficace.

Dans la pratique clinique, les patients peuvent être hésitants d'entreprendre un traitement incluant des injections intraoculaires toutes les six semaines pendant un ou deux ans. Cela peut être particulièrement vrai pour les patients qui doivent franchir de grandes distances pour avoir accès à des services spécialisés de soins des yeux.

Les ophtalmologistes qui se spécialisent dans le domaine des soins de la rétine sont préoccupés par le manque de résultats cliniques sur la thérapie avec titration, et par le fardeau clinique possible que les injections de pegaptanib peuvent créer. Dans le cas où il serait prouvé que le pegaptanib est efficace contre l'occlusion veineuse de la rétine et la rétinopathie diabétique (études en cours), les spécialistes de la rétine pourraient être occupés en raison du travail d'intervention supplémentaire nécessaire. Il serait possible d'atténuer ce problème si on mettait au point des dispositifs d'administration du traitement à diffusion prolongée et facilement administrés<sup>25</sup>.

Comme dans le cas de la TPD pour la DMLA néovasculaire, le pegaptanib a un effet modeste sur la vision et suscite rarement des améliorations de la vue. D'autres thérapies concomitantes seront vraisemblablement nécessaires pour obtenir de meilleurs résultats visuels pour les patients qui souffrent de DMLA néovasculaire.

## Référence

1. Basic science and inherited retinal disease. In: Ryan SJ, editor. *Retina*. 3. St. Louis (MO): Mosby; 2004. p.61-2.
2. Dvorak FH, et al. *Am J Pathol* 1995;146(5):1029-39.
3. Lopez FP, et al. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1996;37(5):855-68.
4. Kliffen M, et al. *Br J Ophthalmol* 1997;81(2):154-62.
5. EyeTech Study Group. *Retina* 2002;22(2):143-52.
6. *Notice of decision for Macugen*. Ottawa: Therapeutic Products Directorate, Health Canada; 2005 Jun 2. Available: [http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/alt\\_formats/hpfb-dgpsa/pdf/prodpharma/nd\\_ad\\_2005\\_macugen\\_094022\\_e.pdf](http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/alt_formats/hpfb-dgpsa/pdf/prodpharma/nd_ad_2005_macugen_094022_e.pdf).
7. Canadian National Institute for the Blind. *CNIB client statistics 2002: most common diagnosis by age group of new CNIB clients 2002*. Toronto: CNIB; 2002. Available: <http://www.cnib.ca/eng/publications/pamphlets/stats/bydiagnosis.htm>.
8. Sharma S. *Can J Ophthalmol* 2001;36(1):7-10.
9. The dimensions of the problem of eye disease among the elderly. *Ophthalmology* 1987;94(9):1191-5.
10. Williams R, et al. *Arch Ophthalmol* 1998;116(4):514-20.
11. Macular Photocoagulation Study Group. *Arch Ophthalmol* 1982;100(6):912-8.
12. Macular Photocoagulation Study Group. *Arch Ophthalmol* 1990;108(6):816-24.
13. Bressler NM. *Arch Ophthalmol* 2001;119(2):198-207.
14. Blinder KJ, et al. *Am J Ophthalmol* 2003;136(3):407-18.
15. Verteporfin Roundtable Participants. *Retina* 2005;25(2):119-34.
16. Gragoudas ES, et al. *N Engl J Med* 2004;351(27):2805-16.
17. D'Amico DJ. Presentation at ARVO 2005 Annual Meeting; 2005 May 1; Fort Lauderdale, FL. Poster no 2309.
18. Taylor K. *Ophthalmol Times* 2005;Jan 15.
19. Spaide RF, et al. *Ophthalmology* 2005;112(2):301-4.
20. Gillies M, et al. *Arch Ophthalmol* 2003;121(5):667-73.
21. D'Amico D, et al. *Ophthalmology* 2003;110(12):2372-83.
22. Sorbera LA, et al. *Drugs Future* 2003;28(6):541-5.
23. Carrasquillo KG, et al. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2003;44(1):290-9.

**Citer comme suit :** Maberley, D. *Le pegaptanib dans le traitement de la dégénérescence maculaire néovasculaire liée à l'âge* [Notes sur les technologies de la santé en émergence, numéro 76]. Ottawa : Office canadien de coordination de l'évaluation des technologies de la santé; 2005.

\*\*\*\*\*

L'OCCETS apprécie les commentaires de ces examinateurs.

**Examineurs :** **Brian Leonard, M.D., FRCSC**, Institut de l'œil de l'Université d'Ottawa, Ottawa (Ontario), **Alan F. Cruess, M.D., FRCSC**, Département d'ophtalmologie et des sciences visuelles de l'Université Dalhousie, Halifax (Nouvelle-Écosse), **J. Jill Hopkins, M.D., FRCSC, DABO**, USC School of Medicine, Los Angeles (Californie).

Vous pouvez consulter ce rapport et la version anglaise intitulée *Pegaptanib for Neovascular Age-related Macular Degeneration* sur le site Web de l'OCCETS.

La production de ce rapport a été rendue possible grâce à une contribution financière du Programme de subventions de partenariat entre les gouvernements fédéral, provinciaux et territoriaux dans le cadre des politiques et des stratégies en matière de soins de santé de Santé Canada.

L'OCCETS assume la pleine responsabilité quant à la forme et au contenu définitifs du présent rapport. Les énoncés, les conclusions et les opinions exprimés dans ce rapport ne représentent pas nécessairement l'opinion de Santé Canada ou de l'un ou l'autre des gouvernements provinciaux ou territoriaux.

ISSN 1488-6332 (en ligne)  
ISSN 1486-2972 (imprimée)  
CONVENTION DE LA POSTE-PUBLICATIONS N° 40026386  
RETOURNER TOUTE CORRESPONDANCE NE POUVANT  
ÊTRE LIVRÉE AU CANADA À  
OFFICE CANADIEN DE COORDINATION DE L'ÉVALUATION  
DES TECHNOLOGIES DE LA SANTÉ  
600-865 AVENUE CARLING  
OTTAWA ON K1S 5S8