

Médicament émergent

HYDRATE DE MÉSYLATE DE RUBOXISTAURINE



N° 73 JUIN 2006

Dénomination générique

(commerciale) : Hydrate de mésylate de ruboxistaurine (Arxxant^{MC})

Fabricant : Eli Lilly and Company

Indication : La ruboxistaurine est à l'étude pour le traitement de la rétinopathie diabétique.

État actuel : Une présentation de drogue nouvelle pour la ruboxistaurine a été déposée auprès de la Food and Drug Administration des États-Unis en mars 2006¹.

Description : La ruboxistaurine est un inhibiteur spécifique de la protéine kinase C (PKC) bêta, qui est présente en grande quantité dans la rétine. On croit que cette protéine joue un rôle primordial dans la pathogenèse de la rétinopathie diabétique (RD)². La RD est caractérisée par des anomalies des vaisseaux de petit calibre de la rétine, telles que fuite vasculaire ou néovascularisation^{3,4}. On a constaté qu'une hyperglycémie chronique contribuait à la pathogenèse de la RD, mais le mécanisme est inconnu^{3,4}. Plusieurs voies métaboliques ont été mises en cause, y compris une hausse de l'activation de la voie de la PKC^{3,4}. En inhibant la PKC bêta, la ruboxistaurine pourrait prévenir l'apparition de la RD^{3,4}.

Traitements existants : On a observé qu'un contrôle rigoureux de la glycémie réduisait l'incidence et ralentissait la progression de la RD^{5,6}. Lorsqu'on décèle une RD mettant la vue en danger, le traitement le plus courant est la photocoagulation au laser⁴. La photocoagulation panrétinienne (dispersion) sert au traitement de la RD proliférative. La photocoagulation focale en grillage peut être utilisée lorsque les vaisseaux rétiens sont devenus perméables aux protéines qui ont diffusé dans la rétine, causant tuméfaction et œdème maculaire. Dans certains cas, une vitrectomie, chirurgie pratiquée pour retirer le liquide visqueux de l'intérieur de l'œil, est indiquée pour prévenir la cécité ou une perte importante de vision⁷.

Coût : Il n'y a aucune information sur le prix de la ruboxistaurine. Le coût du traitement de la RD comprend celui des visites chez le médecin, des consultations en ophtalmologie et des interventions diagnostiques et thérapeutiques de l'œil. Si on a recours à la photocoagulation, le coût du traitement est de 379 \$ pour la rétinopathie proliférative et de 423 \$ pour l'œdème maculaire (coûts moyens par intervention)⁸. Le coût par intervention s'élève à 495 \$ si un patient présente les deux troubles⁸. En outre, la cécité et les troubles visuels liés au diabète peuvent avoir des répercussions économiques en raison de la perte de salaire et de productivité du patient⁸.

Médicament émergent

HYDRATE DE MÉSYLATE DE RUBOXISTAURINE



Données probantes :

L'effet de la ruboxistaaurine chez les patients atteints de RD a été étudié au cours de deux études de phase III contrôlées et randomisées (ECR). L'étude PKC-DR (*PKC-Diabetic Retinopathy*) était une ECR multicentrique à double insu visant à évaluer la ruboxistaaurine chez 252 patients atteints de RD non proliférative de modérément grave à très grave⁹. Les patients ont reçu la ruboxistaaurine par voie orale (8 mg/jour, 16 mg/jour ou 32 mg/jour) ou un placebo pendant 36 à 46 mois. Les critères d'évaluation de l'efficacité étaient la progression de la RD, une perte de vision modérée (PVM) et une perte de vision modérée soutenue (PVMS). La ruboxistaaurine n'a pas eu d'effet significatif sur la progression de la RD par rapport au placebo. Le traitement par 32 mg de ruboxistaaurine a été associé à une survenue plus tardive de la PVM (test Mantel-Haenzel : $p = 0,038$). Dans un groupe de patients atteints d'odème maculaire diabétique (OMD) avéré au départ, une PVMS est survenue moins souvent chez les patients traités par 32 mg de ruboxistaaurine que chez ceux recevant le placebo (10 % et 25 %, respectivement; $p = 0,017$). Ces différences n'ont pas été observées aux doses plus faibles.

Au cours de l'étude PKC-DME (*PKC-Diabetic Macular Edema*), la ruboxistaaurine a été évaluée chez 686 patients atteints de RD non proliférative légère ou modérée^{10,11}. Les patients ont été randomisés pour recevoir la ruboxistaaurine (4 mg/jour, 16 mg/jour ou 32 mg/jour) ou un placebo pendant au moins 30 mois. Le principal critère d'évaluation de l'efficacité était la progression de l'odème maculaire diabétique (OMD) jusqu'à ce que le centre de la macula soit touché ou sur le point d'être menacé, ou le recours à la photocoagulation. Les résultats initiaux de l'étude ont révélé que la ruboxistaaurine n'était pas été associée à une réduction significative de la survenue de ce critère composite. Si on exclut la photocoagulation du critère d'évaluation, on observe une baisse significative du nombre de patients chez qui l'OMD a progressé dans le groupe traité par 32 mg de ruboxistaaurine par rapport au groupe placebo (37 % et 48 %, respectivement; $p = 0,046$)¹⁰. Selon une analyse qui exclut les patients chez qui la glycémie était très mal contrôlée au départ, l'OMD a progressé chez 31 % des patients traités par la ruboxistaaurine par rapport à 45 % de ceux recevant le placebo ($p = 0,019$)¹⁰. Les résultats finals de l'étude PKC-DME n'ont pas encore été publiés.

Effets indésirables :

Les données des deux études sur les effets nuisibles ont été réunies ($n = 938$)⁹. Il y avait une différence statistiquement significative d'un groupe à l'autre pour 14 des effets indésirables liés au traitement dont l'incidence était ≥ 1 %, y compris la coronaropathie, la diarrhée et l'asthme. Le nombre d'effets indésirables graves n'était pas statistiquement différent d'un groupe à l'autre.

Médicament émergent

HYDRATE DE MÉSYLATE DE RUBOXISTAURINE



Agence canadienne
des médicaments et des
technologies de la santé

Commentaire : Environ 40 % des Américains atteints de diabète souffrent de RD¹². Au Canada, plus de deux millions de personnes sont atteintes de diabète et on prévoit qu'il y en aura trois millions d'ici 2010¹³. Puisque les patients atteints de diabète vivent plus longtemps, un plus grand nombre de personnes sont exposées à la RD¹⁴. Non traitée, la RD peut entraîner une perte de vision et la cécité. La RD est la principale cause de cécité dans la population active et est responsable de 12 % des nouveaux cas de cécité chaque année¹⁵. Bien qu'elles soient efficaces, la photocoagulation au laser et la vitrectomie sont des interventions efficaces qui servent à traiter la maladie aux stades avancés seulement. Les deux techniques comportent un risque de diminution supplémentaire de l'acuité visuelle. La ruboxistaaurine pourrait être une option thérapeutique moins efficace et elle serait administrée pour traiter la maladie plus tôt pour prévenir ou repousser la perte de vision.

Références:

1. Swiatek J. Lilly's Arxxant: buried in paper. FDA requirements translate into higher drug costs for both companies and consumers. *Indianapolis Star* 2006 Mar 5. Available: <http://www.indystar.com/apps/pbcs.dll/article?AID=/20060305/BUSINESS/603050384> (accessed 2006 Apr 4).
2. Williams B, Gallacher B, Patel H, Orme C. Glucose-induced protein kinase C activation regulates vascular permeability factor mRNA expression and peptide production by human vascular smooth muscle cells in vitro. *Diabetes* 1997;46(9):1497-503.
3. Sheetz MJ, King GL. Molecular understanding of hyperglycemia's adverse effects for diabetic complications. *JAMA* 2002;288(20):2579-88.
4. Ciulla TA, Amador AG, Zinman B. Diabetic retinopathy and diabetic macular edema: pathophysiology, screening, and novel therapies. *Diabetes Care* 2003;26(9):2653-64. Available: <http://care.diabetesjournals.org/cgi/reprint/26/9/2653>.
5. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. *N Engl J Med* 1993;329(14):977-86.
6. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998;352(9131):837-53.
7. Fu AD, Yang SS, McDonald HR. The clinical management of diabetic retinopathy. *Adv Stud Med* 2004;4(9A):S702-13. Available: http://www.jhasim.net/files/articlefiles/pdf/XXASIM_Issue_4_9Ap702_713.pdf (accessed 2006 Mar 5).
8. O'Brien JA, Patrick AR, Caro JJ. Cost of managing complications resulting from type 2 diabetes mellitus in Canada. *BMC Health Serv Res* 2003;3(1):7. Available: <http://www.biomedcentral.com/content/pdf/1472-6963-3-7.pdf> (accessed 2005 Jul 29).
9. The effect of ruboxistaaurin on visual loss in patients with moderately severe to very severe nonproliferative diabetic retinopathy: initial results of the Protein Kinase C beta Inhibitor Diabetic Retinopathy Study (PKC-DRS) multicenter randomized clinical trial. *Diabetes* 2005;54(7):2188-97. Available: <http://diabetes.diabetesjournals.org/cgi/reprint/54/7/2188> (accessed 2006 Mar 5).

Médicament émergent

HYDRATE DE MÉSYLATE DE RUBOXISTAURINE



Agence canadienne
des médicaments et des
technologies de la santé

10. Aiello LP, Davis MD, Milton RC, Sheetz MJ, Arora V, Vignati L, et al. Initial results of the Protein Kinase C β Inhibitor Diabetic Macular Edema study (PKC-DMES) [abstract]. 14th Scientific Meeting of the Eye Complications Study Group of the European Association for the Study of Diabetes (EASDec); 2004 May 21-23; Munich. Available: http://www.lesmedecins.org/modele/modelez3/easdec/pdf/STUDIES_ON_DR.pdf?PHPSESSID=8468a63aco3489125a3becae807e5128 (accessed 2006 Apr 4).
11. Aiello LP, Davis MD, Milton RC, Sheetz MJ, Arora V, Vignati L, et al. *Protein kinase C inhibitor trials: diabetic retinopathy & diabetic macular edema*. Madison (WI): University of Wisconsin - Madison; 2005. Available: <http://eyephoto.ophth.wisc.edu/PresentationsPublications/PKCIInhibitorTrials.pdf> (accessed 2006 Apr 4).
12. Kempen JH, O'Colmain BJ, Leske MC, Haffner SM, Klein R, Moss SE, et al. The prevalence of diabetic retinopathy among adults in the United States. *Arch Ophthalmol* 2004;122(4):552-63.
13. *The prevalence and costs of diabetes*. Toronto: Canadian Diabetes Association; 2004. Available: http://www.diabetes.ca/Section_about/prevalence.asp (accessed 2005 Nov 30).
14. Prevent Blindness America, National Eye Institute, National Institutes of Health. Diabetic retinopathy. In: *Vision problems in the U.S.: prevalence of adult vision impairment and age-related eye disease in America*. Chicago: Prevent Blindness America; 2002. Available: http://www.preventblindness.org/vpus/diabetic_retinopathy.pdf.
15. From the Centers for Disease Control and Prevention. Blindness caused by diabetes--Massachusetts, 1987-1994. *JAMA* 1996;276(23):1865-6.

Cette publication met en relief des technologies médicales qui ne sont pas encore répandues au Canada, susceptibles d'exercer une incidence de taille sur le système de santé. Le contenu reflète l'expérience préliminaire concernant la technologie en question; toutefois d'autres faits démontrés à son sujet viendront probablement s'ajouter à l'avenir. Ces sommaires ne sont pas conçus pour tenir lieu d'expertise médicale professionnelle. Les renseignements techniques sont rassemblés à titre de service d'information offert aux personnes participant à la planification et à la prestation des soins au Canada.

Ces résumés n'ont pas été critiqués à l'externe par des pairs.

La production de ce rapport a été rendue possible par l'apport financier de Santé Canada et des gouvernements d'Alberta, de la Colombie-Britannique, du Manitoba, du Nouveau Brunswick, de la Terre-Neuve-et-Labrador, des Territoires du Nord-Ouest, de la Nouvelle-Écosse, du Nunavut, de l'Ontario, de la Saskatchewan et du Yukon. L'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé assume l'entière responsabilité de la forme finale et du contenu de ce rapport. Les opinions exprimées dans ce rapport ne représentent pas forcément celles du Santé Canada ou de gouvernements provinciaux ou territoriaux.

ISSN 1496-9521 (en ligne seulement)