



Programme de  
**GESTION THÉRAPEUTIQUE**  
des médicaments

# PEGAPTANIB (MACUGEN<sup>MD</sup>)

pour le traitement de la forme néovasculaire (exsudative)  
de la dégénérescence maculaire liée à l'âge

---

*Évaluation complète*

Le pGTM est une initiative des cinq centres hospitaliers universitaires du Québec



---

Approuvé par le comité scientifique du PGTM le 30 mars 2006

## TABLE DES MATIÈRES

|  |           |
|--|-----------|
| <b>RÉSUMÉ</b>  | <b>4</b>  |
| <b>SECTION 1. DESCRIPTION SOMMAIRE DE L'ÉVALUATION</b>                                       | <b>5</b>  |
| <b>SECTION 2. DESCRIPTION DU MÉDICAMENT</b>  | <b>6</b>  |
| <b>SECTION 3. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES</b>  | <b>7</b>  |
| 3.1 Mécanisme d'action <sup>[10]</sup>   | 7         |
| 3.2 Posologie et administration <sup>[10]</sup>  | 7         |
| 3.2.1 Dose adulte  | 7         |
| 3.2.2 Administration   | 7         |
| <b>SECTION 4. PROPRIÉTÉS PHARMACOCINÉTIQUES</b>  | <b>8</b>  |
| 4.1 Paramètres pharmacocinétiques <sup>[10]</sup>  | 8         |
| 4.2 Interactions majeures reconnues et mécanismes impliqués                                  | 8         |
| <b>SECTION 5. EFFICACITÉ CLINIQUE</b>  | <b>9</b>  |
| 5.1 État de la littérature pour le traitement de la DMLA                                     | 9         |
| 5.2 Description de l'étude retenue   | 10        |
| 5.3 Évaluation de la qualité méthodologique de l'étude retenue                               | 10        |
| 5.4 Étude retenue  | 11        |
| 5.5 Nombre de patients à traiter (NNT)   | 12        |
| 5.5.1 Nombre de patients à traiter pour prévenir un événement (Number needed to treat (NNT)) | 12        |
| 5.5.2 Nombre de patients à traiter pour causer un événement (Number needed to harm (NNH))    | 12        |
| 5.6 Études en cours ou à venir   | 12        |
| <b>SECTION 6. INNOCUITÉ ET SÉCURITÉ</b>  | <b>13</b> |
| 6.1 Événements indésirables  | 13        |
| 6.1.1 Événements indésirables oculaires  | 13        |
| 6.1.2 Événements indésirables non-oculaires  | 14        |
| 6.1.3 Événements indésirables oculaires sérieux  | 14        |
| 6.2 Précautions et contre-indications <sup>[10]</sup>  | 14        |
| 6.2.1 Précautions  | 14        |
| 6.2.2 Contre-indications   | 15        |
| 6.3 Données disponibles dans la grossesse  | 15        |
| 6.4 Données disponibles dans l'allaitement   | 15        |
| 6.5 Possibilité d'un effet systémique de l'inhibition du VEGF                                | 15        |
| 6.6 Avis de Santé Canada   | 15        |
| <b>SECTION 7. COÛTS ET DONNÉES PHARMACOÉCONOMIQUES</b>                                       | <b>16</b> |
| 7.1 Coût d'acquisition pour les hôpitaux   | 16        |
| 7.2 Données pharmacoéconomiques  | 16        |
| <b>SECTION 8. ANALYSE ET RECOMMANDATIONS</b>   | <b>17</b> |
| <b>SECTION 9. AUTEURS ET RÉVISEURS</b>   | <b>18</b> |
| <b>SECTION 10. BIBLIOGRAPHIE ET REFERENCES</b>   | <b>19</b> |
| <b>ANNEXE 1 QUESTION DE RECHERCHE ET CRITÈRES DE SÉLECTION DES ÉTUDES</b>                    | <b>21</b> |
| <b>ANNEXE 2 MÉTHODOLOGIE POUR LA RECHERCHE DE LA LITTÉRATURE</b>                             | <b>22</b> |
| <b>ANNEXE 3 SOMMAIRE DE L'ÉTUDE DE PHASE II NON RETENUE</b>                                  | <b>25</b> |
| <b>ANNEXE 4 CRITIQUE DE L'ÉTUDE CLINIQUE RANDOMISÉE</b>                                      | <b>26</b> |

## AVIS

---

Ce document émet des recommandations en regard d'un médicament donné, le tout, en respect des informations scientifiques disponibles au moment de sa publication. Toutefois, ces recommandations n'ont aucunement pour effet de remplacer le jugement du clinicien. Les recommandations du PGTM sont faites à titre indicatif et n'engagent ainsi aucune responsabilité pouvant résulter de leurs utilisations. En conséquence, le PGTM ne pourra être tenu responsable de tout dommage, de quelque nature que ce soit en regard à l'utilisation de ces recommandations pour les soins ou le diagnostic des individus.

---

## RÉSUMÉ

---

Le pegaptanib représente un ajout intéressant pour le traitement de la dégénérescence maculaire néovasculaire liée à l'âge (DMLA) de par son mécanisme d'action. Il s'agit du premier inhibiteur du facteur de croissance de l'endothélium vasculaire (VEGF), disponible commercialement au Canada pour cette indication.

L'étude de Gargoudas<sup>[1]</sup>, par son devis randomisé, démontre des résultats probants qui supportent l'utilisation du pegaptanib peu importe le type de DMLA exsudative. Au niveau de l'efficacité, l'issue primaire de l'étude était le nombre de patients perdant moins de 15 lettres au test d'acuité visuelle ce qui a été, à 52 semaines, mesuré chez 70% et 55% ( $p < 0,001$ ) des patients ayant reçu le pegaptanib à la dose de 0,3 mg ou un placebo respectivement. Les objectifs secondaires de : gain d'acuité visuelle, de perte sévère d'acuité visuelle et de patients sous le seuil de non-voyance selon la définition légale ont tous été favorables au groupe pegaptanib lorsque comparé au placebo et ce de façon statistiquement significative. (voir la section 5.4 pour les résultats détaillés)

Le pegaptanib est administré par injection intravitréenne avec les risques associés d'endophtalmie et de cataractes traumatiques, bien que ces événements aient été peu fréquents dans l'étude de Gargoudas.<sup>[1]</sup>

L'utilisation concomitante du pegaptanib et de la thérapie photodynamique ne peut être recommandée pour l'instant en raison du faible nombre de patients (22%) ayant reçu ces 2 médicaments durant l'étude de Gargoudas.<sup>[1]</sup> Cette question est présentement à l'étude dans le cadre d'une étude randomisée (voir section 5.6).

Des publications mentionnent la possibilité d'un effet délétère lors de l'absorption systémique d'un inhibiteur du VEGF particulièrement chez les patients à risque d'événements cardiovasculaires.<sup>[2, 3]</sup> Comme ces patients étaient exclus de l'étude de Gargoudas<sup>[1]</sup>, la prudence est de mise lors du traitement de ces patients avec le pegaptanib.

Au niveau de l'impact budgétaire pour les établissements, le remplacement de la vertéporfine par le pegaptanib augmentera les coûts de façon significative. Les coûts annuels additionnels par patient peuvent atteindre 5781\$. Ces coûts devront être confirmés lorsque le nombre de traitements annuels, au pegaptanib, administrés par patient dans la pratique courante, sera mieux connu. De plus, comme le pegaptanib a été démontré efficace dans la DMLA de type néovasculaire peu importe le type de lésions, ce qui n'est pas le cas pour la vertéporfine, il faut prévoir une augmentation de la clientèle traitée.

### **Recommandation PGTM :**

Le pegaptanib à une posologie de 0,3 mg par injection intravitréenne aux 6 semaines est l'un des traitements à envisager pour les patients atteints de la forme néovasculaire (exsudative ou humide) de la dégénérescence maculaire reliée à l'âge (DMLA). Les données actuelles permettent de recommander un traitement de 52 semaines. Un traitement d'une plus longue durée devrait être évalué au cas par cas en fonction des résultats obtenus par le patient.

### **Faits à considérer**

- ◆ Le pegaptanib a démontré une efficacité dans la DMLA néovasculaire peu importe le type de lésions.
- ◆ La perte de vision a été ralentie pour les patients traités par pegaptanib par rapport au placebo.
- ◆ Dans l'ensemble la vision a continué à se détériorer chez les patients traités par pegaptanib. Pour certains patients la vision s'est améliorée.
- ◆ Le pegaptanib intra-oculaire, suite à une absorption systémique significative, pourrait en théorie inhiber la formation réactionnelle de nouveaux micro-vaisseaux bénéfiques lors d'une ischémie-nécrose tissulaire. Les risques et bénéfices du traitement devraient donc être évalués et discutés avec les patients ayant récemment présenté un événement ischémique cardiovasculaire.

## SECTION 1. DESCRIPTION SOMMAIRE DE L'ÉVALUATION

---

La dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA) résulte d'une atteinte de la macula, la portion de la rétine responsable de la vision centrale qui est nécessaire à la majorité des activités quotidiennes, telles que la lecture, la conduite automobile et la reconnaissance des visages.<sup>[4, 5]</sup> La DMLA affecte également les hommes et les femmes et touche particulièrement les individus de race blanche par rapport à ceux de race noire.<sup>[4, 6, 7]</sup> Elle est la principale cause de cécité dans les pays occidentaux<sup>[4, 7]</sup> et a donc un impact important sur la population affectée.

Au niveau de la prévalence, les seules données identifiées pour le Québec proviennent d'un rapport de l'agence d'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé (AETMIS).<sup>[8]</sup> Les données sont une extrapolation pour le Québec à partir d'estimés d'autres pays. L'AETMIS estime que 33 667 personnes (selon la population de 2003) seraient atteintes de DMLA au Québec dont 15 978 atteintes de la forme exsudative. Toujours selon la même source,<sup>[8]</sup> l'incidence est plus variable selon les publications et aucun chiffre n'est avancé pour le Québec. Il faut également s'attendre à une augmentation importante de l'incidence au cours des années à venir en raison du vieillissement de la population, de l'augmentation de l'espérance de vie et de l'augmentation de l'incidence non liée à l'âge.<sup>[8]</sup> Il est estimé qu'il y aura trois fois plus de patients atteints de DMLA dans 25 ans.<sup>[4, 8]</sup>

Il existe deux formes de DMLA, la forme atrophique et la forme exsudative.<sup>[4, 5, 9]</sup> La forme atrophique est la plus courante et débute par l'accumulation de dépôts extracellulaires appelés drusens sous l'épithélium pigmentaire rétinien qui devient progressivement atrophique avec dégénérescence menant à une perte de la vision centrale. La cécité (définition légale) survient entre 5 à 10 ans suivant le diagnostic.<sup>[4]</sup> La forme exsudative est caractérisée par une néovascularisation d'origine choroïdienne qui atteint l'espace sous-rétinal par des brèches dans la membrane de Bruch. Ces néovaisseaux sont perméables et causent, par perte de sang et de lipides, un oedème qui mène à une distorsion de la vision. Les hémorragies répétées sous la rétine conduisent à la formation de tissu cicatriciel fibrovasculaire qui peut affecter l'ensemble de la macula. La cécité (définition légale) peut survenir en quelques mois suivant le diagnostic. Dans la DMLA de type exsudative, l'analyse angiographique de la lésion permet de distinguer deux formes distinctes : la forme classique qui se divise en deux catégories : classique ( $\geq 50\%$  de néovaisseaux choroïdiens), et minimalement classique ( $< 50\%$  néovaisseaux choroïdiens) et la forme occulte.<sup>[1, 4, 8]</sup> Les traitements visent entre autres à freiner la progression du scotome ou à le réduire et à améliorer la sensibilité de contraste afin de permettre au patient de demeurer fonctionnel le plus longtemps possible.

Le pegaptanib, commercialisé au Canada sous le nom Macugen<sup>md</sup> par la compagnie Pfizer, a été approuvé par Santé Canada le 2 mai 2005. Sa disponibilité au Canada a mené à des demandes d'ajout au formulaire dans les Centres hospitaliers universitaires (CHUs) du Québec.

## SECTION 2. DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

|  |   |
|--|---|
| <b>Nom générique</b>                                       | <b>(Pegaptanib sodique injectable)</b>                            |
| <b>Nom commercial</b>                                      | <b>MACUGEN<sup>™</sup>md</b>                                      |
| <b>Dose(s) et forme(s) pharmaceutique(s) disponible(s)</b> | Seringue pré-remplie contenant 0,3 mg de pegaptanib sodique/ 90µL |
| <b>Nom du manufacturier</b>                                | Pfizer Canada inc.  |
| <b>Classe pharmacologique</b>                              | Médicaments ORLO (AHFS 52.92.00)                                  |

### Statut du médicament auprès des agences régulatrices

|   | <b>Indications</b>   | <b>Date d'approbation</b> |
|---|--|---------------------------|
| <b>Information médicale du manufacturier indication(s) officielle(s) au Canada<sup>[10]</sup></b> | Produit disponible au Canada. DIN 02267225<br>Indiqué pour le traitement de la néovascularisation choroïdienne sous-fovéale consécutive à la dégénérescence maculaire liée à l'âge | 2 mai 2005                |
| <b>Food and Drug Administration (FDA, (États-Unis)<sup>[11]</sup></b>                             | Traitement de la forme néovasculaire (humide) de la dégénérescence maculaire liée à l'âge  | 17 décembre 2004          |
| <b>Communauté Européenne<sup>[12]</sup></b>   | Traitement de la forme néovasculaire (humide) de la dégénérescence maculaire liée à l'âge  | 2 février 2006            |
| <b>RAMQ<sup>[13, 14]</sup></b>  | Non-disponible à la liste générale ou Établissements du 8 février 2006   |                           |
| <b>CDR<sup>[15]</sup></b>   | Révision prévue à la rencontre du 8 mars 2006  |                           |

## SECTION 3. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

---

### **3.1 Mécanisme d'action<sup>[10]</sup>**

Le pegaptanib est un antagoniste sélectif du VEGF. Le VEGF est une protéine sécrétée qui forme une liaison sélective avec ses récepteurs, situés principalement sur la surface des cellules endothéliales vasculaires, et les active. Le VEGF provoque l'angiogénèse, la perméabilité vasculaire et l'inflammation, toutes considérées comme des facteurs contribuant à l'évolution de la forme néovasculaire (humide) de la DMLA. Le VEGF intervient dans la rupture de la barrière hémato-rétinienne et dans la néovascularisation oculaire pathologique. Le pegaptanib se lie au VEGF extracellulaire avec une forte affinité et une grande sélectivité, empêchant ainsi le VEGF de se fixer à ses récepteurs VEGF.

### **3.2 Posologie et administration<sup>[10]</sup>**

#### **3.2.1 Dose adulte**

La dose de 0,3 mg de pegaptanib doit être injecté 1 fois toutes les 6 semaines par voie intravitréenne dans l'oeil affecté.

Le manufacturier ne recommande aucun ajustement posologique selon le sexe ou l'âge du patient

#### **3.2.2 Administration**

Les recommandations suivantes sont formulées dans la monographie de produit à la suite de l'expérience lors des études cliniques

- ◆ Port de gant stériles et utilisation d'un champ et d'un spéculum ophtalmologique stériles
- ◆ Injection précédée de l'administration de gouttes antibiotiques et d'un lavage par une solution de povidone-iode
- ◆ Pour les patients allergiques à la solution de povidone-iode, lors de l'étude, le médecin pouvait prescrire un antibiotique topique à large spectre pour les 3 jours précédant l'intervention.

Le traitement par un antibiotique à large spectre, administré sous forme de gouttes, devrait se poursuivre 2 jours après l'injection.

## SECTION 4. PROPRIÉTÉS PHARMACOCINÉTIQUES

---

### 4.1 Paramètres pharmacocinétiques<sup>[10]</sup>

| Paramètre                         | Valeurs  |
|-----------------------------------|--|
| Biodisponibilité                  | 70-100% (études animales)  |
| T ½ élimination                   | 10 ± 4 jours (dose de 3mg)   |
| Temps pour atteindre l'équilibre  | NA<br>Aucune accumulation plasmatique lors de l'administration intravitréenne aux 6 semaines |
| Liaison protéine plasmatique      | NA   |
| Volume distribution (L/Kg)        | NA   |
| Concentration plasmatique (Pic)   | Cp max 80ng/mL 1-4 jours après administration intravitréenne de 3 mg                         |
| Concentration plasmatique (creux) | NA   |
| Surface sous la courbe IV         | 25 µg·h/mL avec une dose intravitréenne de 3mg   |
| Élimination                       | rénale   |

A noter que les propriétés pharmacocinétiques du pegaptanib ne sont pas bien définies chez l'être humain.

### 4.2 Interactions majeures reconnues et mécanismes impliqués

Aucune étude n'a été menée afin d'évaluer les interactions médicamenteuses avec le pegaptanib. Il semble peu probable que le cytochrome P450 soit impliqué dans le métabolisme ou des interactions entre le pegaptanib ou d'autres médicaments. Enfin, l'association du pegaptanib avec la thérapie photodynamique ne semble pas modifier la pharmacocinétique plasmatique du médicament.



### 5.1 État de la littérature pour le traitement de la DMLA

Comme les traitements disponibles au Canada se limitent à la forme exsudative de la DMLA, seule cette forme de dégénérescence maculaire est décrite dans le présent document.

Au niveau des alternatives thérapeutiques seule la vertéporfine (Visudyne<sup>md</sup>) a l'indication officielle et est commercialisée au Canada. Le traitement à l'aide de la vertéporfine induit un dommage à l'endothélium néovasculaire, ce qui conduit à une occlusion des vaisseaux sanguins anormaux. Lors du traitement avec la vertéporfine, la molécule est d'abord injectée par voie intraveineuse puis un laser dirigé dans l'œil active la molécule. La vertéporfine photoactivée amène la production de radicaux hautement réactifs qui iront endommager l'endothélium néovasculaire. L'utilisation de la vertéporfine peut par contre causer des dommages aux structures collatérales.<sup>[16, 17]</sup> De plus, seule une proportion des patients atteints de dégénérescence maculaire reliée à l'âge peuvent être traités avec la vertéporfine. En effet, la vertéporfine ne semble pas efficace chez les patients avec des lésions de type minimalement classiques.<sup>[8, 16, 18]</sup> La vertéporfine prévient la perte de vision mais ne permet pas de restaurer la vision perdue.<sup>[19, 20]</sup> Ces différentes limitations ont conduit au développement de nouvelles molécules ayant des mécanismes différents.

Une modalité thérapeutique alternative consiste en l'injection intravitréenne de corticostéroïde, principalement le triamcinolone, pour les propriétés antiangiogéniques, antifibrotiques et de diminution de la perméabilité.<sup>[21]</sup> D'autres molécules de structure stéroïdienne dont l'ancortave acetate sont en investigation.<sup>[22]</sup>

Un autre inhibiteur du VEGF sous la forme d'un anticorps humanisé, le ranibizumab (Lucentis<sup>md</sup>) a été soumis pour approbation à la Food and Drug Administration (FDA) aux États-Unis en décembre 2005.<sup>[23]</sup> Une courte recherche à l'aide de Medline a permis d'identifier un seul article chez l'humain d'une étude évaluant la dose maximale tolérée.<sup>[24]</sup> On trouve également de l'information sous la forme de communiqués de presse de la compagnie.<sup>[25, 26]</sup> Ce manque d'information publiée rend impossible une évaluation du produit pour le moment mais les communiqués de presse indiquent que le ranibizumab est supérieur à la vertéporfine ce qui en fait un médicament à surveiller attentivement.<sup>[25, 26]</sup> Aucune information comparant le pegaptanib au ranibizumab n'a été identifiée.

Le bevacizumab, qui est aussi un inhibiteur du VEGF, est approuvé au Canada pour le traitement du cancer du côlon métastatique. Une recherche non-exhaustive à l'aide de Medline de l'utilisation du bevacizumab pour le traitement de la DMLA a permis d'identifier une série de cas rétrospective de 70 patients,<sup>[27]</sup> une étude prospective de 9 patients<sup>[28]</sup> et deux rapports de cas.<sup>[27, 29]</sup> Ces données sont insuffisantes pour statuer sur l'utilisation du bevacizumab en traitement de la DMLA.

Le pegaptanib est approuvé au Canada pour le traitement de la néovascularisation consécutive à la dégénérescence maculaire liée à l'âge (forme humide) et est l'objet de la présente évaluation. La recherche de littérature a permis d'identifier trois études ayant évalué l'utilisation de pegaptanib dans une population de patients atteints de dégénérescence maculaire liée à l'âge.<sup>[1, 30, 31]</sup> Deux de ces études sont non randomisées et n'ont donc pas été retenues pour la présente analyse.<sup>[30, 31]</sup> Le premier article décrit l'expérience pré-clinique et clinique (n=15).<sup>[30]</sup> Le second article<sup>[31]</sup> est une petite (n=21) étude de phase II dont l'objectif était d'évaluer l'innocuité du pegaptanib. Les résultats de cette étude sont présentés dans le tableau de l'annexe 3.

## **5.2 Description de l'étude retenue**

L'étude de Gragoudas et collaborateurs visait à évaluer l'efficacité du pegaptanib.<sup>[1]</sup> Cette étude à double insu prospective, randomisée et contrôlée par placebo a vérifié l'efficacité du pegaptanib à différentes doses sur une période de 54 semaines. Les doses utilisées étaient de 0,3 mg, 1 mg ou 3 mg. L'injection intravitréenne de pegaptanib était administrée dans un oeil aux 6 semaines pour 48 semaines. L'objectif primaire de l'étude était la proportion de patients ayant perdu moins de 15 lettres d'acuité visuelle à 54 semaines. Les principaux résultats de l'étude sont présentés au tableau de la section 5.4. Les données présentées démontrent que les résultats sont similaires entre les différentes doses et laissent croire que l'efficacité n'est pas fonction de la dose utilisée. Dans le groupe ayant reçu 0,3 mg (la dose de pegaptanib disponible commercialement), 70% des patients ont eu une perte de moins de 15 lettres d'acuité visuelle contre 55% dans le groupe placebo ( $p < 0.001$ ). Parmi les objectifs secondaires, notons que le pegaptanib à 0,3 mg a permis un gain d'acuité visuelle d'au moins 5 lettres chez 22% des patients versus 12% pour le placebo ( $p = 0.004$ ) et un gain d'au moins 10 lettres chez 11% des patients versus 6% pour le placebo ( $p = 0.02$ ). De même, 10% des patients du groupe pegaptanib 0,3 mg ont perdu 30 lettres ou plus d'acuité visuelle contre 22% dans le groupe placebo ( $p < 0.001$ ) et 38% des patients du groupe pegaptanib 0,3 mg ont obtenu une acuité visuelle  $\leq 20/200$  après 54 semaines contre 56% dans le groupe placebo.

## **5.3 Évaluation de la qualité méthodologique de l'étude retenue**

L'analyse méthodologique de l'étude de Gragoudas<sup>[1]</sup> démontre qu'il s'agit d'une étude bien construite et bien menée. Peu de biais ont été observés dans l'étude. A notre avis, un seul biais important aurait pu favoriser les résultats obtenus avec le pegaptanib. Tel que mentionné dans une lettre à l'éditeur<sup>[32]</sup>, la dimension des lésions semblait en moyenne plus grande dans le groupe placebo par rapport aux différents groupes pegaptanib (3,7 vs 4,2 dans le groupe placebo). Il semble que la dimension des lésions soit une caractéristique de base importante et que les lésions de plus grande dimension soient associées à un moins bon pronostic. Toutefois, les auteurs ont tenu compte de ce paramètre dans le modèle d'analyse puisque la dimension des lésions était une covariable dans l'analyse statistique de l'objectif primaire. Il ne semble donc pas que ce paramètre ait pu influencer les résultats. Parmi les autres biais possibles, notons que plus de patients ont reçu un traitement à l'aide de la vertéporfine après le début du protocole de recherche dans le groupe placebo (17% pegaptanib 0,3 mg vs 21% placebo). Cette situation ne présente toutefois pas de problème puisque le biais qu'elle introduit favorise plutôt les patients du groupe placebo.

## 5.4 Étude retenue

| Auteurs-Année                        | N                | Devis  | Population   | Posologie et durée  | Résultats<br>(Pegaptanib cité avant placebo)  | Effets indésirables (EI)<br>Commentaires<br>(Pegaptanib cité avant placebo)  |
|--------------------------------------|------------------|--|--|---|---|--|
| Gragoudas et al. 2004 <sup>[1]</sup> | 1186 pts évalués | Multi-centrique, prospective, randomisée à double insu | 50 ans et plus avec néovascularisation choroïdienne secondaire à la DMLA et acuité visuelle de 20/40 à 20/320 dans l'œil affecté et au moins 20/800 dans l'autre œil<br><br>22% des patients ont reçu une thérapie photodynamique durant la période de l'étude | Pegaptanib 0,3 mg, 1mg ou 3 mg intravitréen aux 6 semaines pour 48 semaines | Résultats constants entre les doses<br>Pour la dose de 0,3 mg : <ul style="list-style-type: none"> <li>• Proportion pts avec une perte de moins de 15 lettres d'acuité visuelle à 54 semaines (objectif primaire) : 70% vs 55% (p &lt; 0,001)</li> <li>• Maintien de l'acuité visuelle : 33% vs 23% (p = 0,003)</li> <li>• Gain d'acuité visuelle d'au moins 5 lettres : 22% vs 12% (p = 0,004)</li> <li>• Gain d'acuité visuelle d'au moins 10 lettres : 11% vs 6% (p = 0,02)</li> <li>• Gain d'acuité visuelle d'au moins 15 lettres : 6% vs 2% (p=0,04)</li> <li>• Perte d'acuité visuelle d'au moins 30 lettres : 10% vs 22% (p &lt; 0,001)</li> <li>• Acuité visuelle ≤ 20/200 dans l'œil traité (seuil légal de non-voyance) 38% vs 56% (p &lt; 0,001)</li> </ul> | Taux d'abandon pour EI similaire entre les groupes de traitement et le placebo (1%)<br><br>Plupart des EI étaient transitoires, de sévérité légère à modérée et plutôt attribuables à la procédure d'injection selon les investigateurs<br><br><u>EI du pegaptanib cités avant placebo</u><br>Douleur oculaire 34% vs 28%<br>Corps flottants dans le vitré 33% vs 8% (p < 0,001)<br>Kératite ponctuée 32% vs 27%<br>Cataractes 20% vs 18%<br>Opacités vitréennes 18% vs 10% (p < 0,001)<br>Inflammation chambre antérieure 14% vs 6% (p = 0,001)<br>Troubles visuels 13% vs 11%<br>Œdème cornéen 10% vs 7% |

P : pegaptanib

## 5.5 Nombre de patients à traiter (NNT)

### 5.5.1 Nombre de patients à traiter pour prévenir un événement (Number needed to treat (NNT))

Dans l'étude de Gragoudas<sup>[1]</sup>, pour l'objectif primaire (proportion de patients ayant perdu moins de 15 lettres d'acuité visuelle), la différence absolue entre le groupe pegaptanib 0,3 mg (la dose commercialisée) et le placebo est de 15%. Il faudrait donc traiter 7 patients aux 6 semaines pendant 48 semaines pour éviter qu'un patient perde 15 lettres d'acuité visuelle.

### 5.5.2 Nombre de patients à traiter pour causer un événement (Number needed to harm (NNH))

Toujours pour l'étude de Gragoudas<sup>[1]</sup>, parmi les effets indésirables rapportés avec le pegaptanib, l'endophtalmie semble un effet préoccupant puisqu'elle peut entraîner une perte significative d'acuité visuelle. Parmi les 890 patients ayant reçu le pegaptanib, 1,3% de ceux-ci ont développé une endophtalmie. On peut donc calculer qu'un patient développera une endophtalmie à chaque 77 patients qui recevront le pegaptanib pendant une période de 48 semaines.

## 5.6 Études en cours ou à venir

Une recherche des études en cours, menée le 18 janvier 2006, à l'aide de la base de données du National Library of Medicine aux États-Unis par l'intermédiaire du site internet [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) et de la base de données [www.controlled-trials.com](http://www.controlled-trials.com) a permis d'identifier les études randomisées ou contrôlées suivantes qui ont toutes le statut de "en recrutement". Le nom officiel du protocole est mentionné :

- ◆ A Phase IIIb/IV Randomized, Double-Masked, Active Controlled, Dose-Ranging, Multi-Center Comparative Trial, in Parallel Groups, to Compare the Safety and Efficacy of Intravitreal Injections of Pegaptanib Sodium (Macugen) Given Every 6 Weeks for 102 Weeks, to Pegaptanib Sodium Plus Photodynamic Therapy (PDT) With Visudyne, in Patients With Exudative Age-Related Macular Degeneration (AMD)
- ◆ A Safety and Efficacy Study Comparing the Combination Treatments of Verteporfin Therapy Plus One of Two Different Doses of Intravitreal Triamcinolone Acetonide and the Verteporfin Therapy Plus Intravitreal Pegaptanib
- ◆ A Phase 2/3 Randomized, Controlled, Double-Masked, Multi-Center, Comparative Dose-Finding Trial, in Parallel Groups, to Compare the Safety and Efficacy of Intravitreal Injections of 0,3, 0,03 or 0,003 Mg Pegaptanib Sodium (Macugen), Given as Often as Every 6 Weeks for 3 Years, to Sham Injections in Subjects With Diabetic Macular Edema (DME) Involving the Center of the Macula.
- ◆ Clinical Study Of EYE001 In Subfoveal Choroidal Neovascularization Secondary To Age-Related Macular Degeneration

## SECTION 6. INNOCUITÉ ET SÉCURITÉ

### 6.1 Événements indésirables

Les données présentées ci-dessous sont tirées de la monographie<sup>[10]</sup> et recueillies auprès de 295 patients qui ont reçu une dose de 0,3 mg pendant une période maximale de 1 an (nombre total d'injections = 2478, nombre moyen d'injections par patient = 8,4).

#### 6.1.1 Événements indésirables oculaires

Seuls les événements indésirables avec une incidence de plus de 5% dans le groupe pegaptanib ont été retenus.

| Effets indésirables                   | Pegaptanib (%)<br>(n=295) | Injection simulée (%)<br>(n=298) |
|---------------------------------------|---------------------------|----------------------------------|
| Douleur oculaire                      | 34                        | 29                               |
| Kératite ponctuée                     | 33                        | 27                               |
| Corps flottants dans le vitré         | 31                        | 8                                |
| Perte d'acuité visuelle               | 28                        | 28                               |
| Cataracte                             | 22                        | 23                               |
| Opacités dans le vitré                | 19                        | 10                               |
| Inflammation de la chambre antérieure | 16                        | 6                                |
| Pression intraoculaire accrue         | 14                        | 3                                |
| Troubles de la vision non spécifiés   | 14                        | 13                               |
| Écoulement oculaire                   | 11                        | 8                                |
| OEdème cornéen                        | 9                         | 7                                |
| Vision trouble                        | 9                         | 5                                |
| Larmolement accru                     | 8                         | 10                               |
| Dégénérescence maculaire              | 8                         | 12                               |
| Hémorragie de la conjonctive          | 8                         | 6                                |
| Sensation anormale dans l'oeil        | 8                         | 10                               |
| Irritation oculaire                   | 7                         | 7                                |
| Photophobie                           | 7                         | 8                                |
| Blépharite                            | 7                         | 6                                |
| Prurit oculaire                       | 7                         | 8                                |
| Rougeur oculaire                      | 7                         | 7                                |
| Photopsie                             | 7                         | 3                                |
| Troubles du vitré non spécifiés       | 6                         | 2                                |
| Trouble de l'épithélium cornéen       | 4                         | 6                                |
| Sécheresse oculaire non spécifiée     | 6                         | 5                                |
| Inconfort oculaire                    | 6                         | 4                                |
| Hémorragie rétinienne                 | 5                         | 10                               |
| Conjonctivite                         | 5                         | 3                                |

### 6.1.2 Événements indésirables non-oculaires

Seuls les événements indésirables ayant été rapportés plus fréquemment dans le groupe pegaptanib que dans le groupe placebo sont rapportés dans la monographie. Seuls les événements indésirables ayant été rapportés à > 2% sont rapportés ici.

| Effets indésirables           | Pegaptanib (%)<br>(n=295) | Injection simulée (%)<br>(n=298) |
|-------------------------------|---------------------------|----------------------------------|
| Vomissements                  | 3                         | 0                                |
| Diarrhée                      | 3                         | 2                                |
| Infection des voies urinaires | 4                         | 2                                |
| Arthrite                      | 3                         | 1                                |
| Céphalée                      | 6                         | 4                                |
| Insomnie                      | 3                         | 2                                |
| Bronchite                     | 5                         | 3                                |
| Toux                          | 3                         | 2                                |
| Aggravation de l'hypertension | 4                         | 3                                |

### 6.1.3 Événements indésirables oculaires sérieux

Les événements indésirables oculaires suivants ont été jugés sérieux pour les patients ayant reçu du pegaptanib peu importe la dose : endophtalmie (12 cas, 1 %), décollement de la rétine (4 cas, < 1 %), hémorragie rétinienne (3 cas, < 1 %), cataracte (3 cas, < 1 %), cataracte traumatique (3 cas, < 1 %), hémorragie vitréenne (2 cas, < 1 %), glaucome non spécifié (1 cas, < 1 %), uvéite non spécifiée (1 cas, < 1 %), élévation de la pression intraoculaire (1 cas, < 1 %).

Des précisions sont données sur les cas d'endophtalmie dans la publication de Gragoudas.<sup>[1]</sup> Les auteurs mentionnent qu'une violation de protocole est survenue chez 8 des 12 patients ayant présenté une endophtalmie, la plus fréquente étant la non-utilisation d'un spéculum pour la paupière. Cette information vient appuyer les recommandations de la monographie quant à la technique d'administration (voir section 3.2.2)

## 6.2 Précautions et contre-indications<sup>[10]</sup>

### 6.2.1 Précautions

- ◆ Patients atteints d'insuffisance hépatique (n'a pas été étudié)
- ◆ Patients avec insuffisance rénale grave (clairance à la créatinine inférieure à 30 mL/min) (n'a pas fait l'objet d'études rigoureuses)
- ◆ Pression intraoculaire accrue : élévations transitoires de la pression intraoculaire ( $\geq 35$  mmHg) ont été observées peu après l'injection (généralement dans les 30 minutes suivantes) chez 9 % des patients traités.
- ◆ Endophtalmie : Les injections intravitréennes sont liées à un risque d'endophtalmie. Une endophtalmie peut survenir dans la première semaine suivant l'injection (0,14 % par injection dans le groupe traité par pegaptanib au cours des essais cliniques). Le pegaptanib doit toujours être administré selon une technique d'injection aseptique.
- ◆ Cataractes traumatiques : La plupart des manifestations ont été associées au contact entre l'aiguille et le cristallin et (ou) à la pénétration de l'aiguille dans le corps vitré.

### 6.2.2 Contre-indications

- ◆ Le pegaptanib est contre-indiqué chez les patients souffrant d'une infection oculaire ou périoculaire évolutive ou présumée ou présentant une hypersensibilité connue à l'un des ingrédients de la préparation.

### 6.3 Données disponibles dans la grossesse

Le pegaptanib, injecté par voie intravitréenne, est lentement absorbé dans la circulation systémique chez l'humain, et chez les espèces animales étudiées, la biodisponibilité s'élevait à 70-100% de la dose administrée. Aucune étude de reproduction n'a été conduite chez l'humain avec le pegaptanib et le passage transplacentaire n'en est pas connu. Chez la souris, malgré son poids moléculaire élevé, le pegaptanib traverse le placenta, mais aucune évidence d'effet tératogène ni d'effet foetotoxique n'a été démontrée suite à des doses intraveineuses maternelles allant de 1 à 40 mg/kg/jour (dose correspondant selon la monographie à environ 7000 fois la dose intravitréenne de 0,3 mg recommandée chez l'humain). Aucun cas d'exposition au pegaptanib durant la grossesse chez l'humain n'a été rapporté jusqu'à maintenant. Comme l'inhibition du VEGF par le pegaptanib pourrait théoriquement avoir un effet sur l'angiogenèse fœtale et que les données disponibles sur l'exposition au pegaptanib durant la grossesse sont plutôt limitées, on ne peut présentement recommander son utilisation chez la femme enceinte.

### 6.4 Données disponibles dans l'allaitement

Le passage du pegaptanib dans le lait maternel et les effets de l'ingestion potentielle de pegaptanib par un nourrisson allaité sont inconnus. Il est donc recommandé de ne pas allaiter durant le traitement. La demi-vie d'élimination de  $10 \pm 4$  jours chez l'humain indique que le pegaptanib peut demeurer dans le système maternel jusqu'à 2 à 4 mois après l'administration de la dernière dose.

### 6.5 Possibilité d'un effet systémique de l'inhibition du VEGF

Deux publications soulèvent la question de la survenue possible d'événements indésirables causés par un effet systémique des inhibiteurs du VEGF.<sup>[2, 3]</sup> Le VEGF a des effets bénéfiques essentiels à l'angiogénèse cardiaque suite à une ischémie cardiaque, à la cicatrisation normale de plaies, à la croissance des os, au développement cyclique de l'endomètre et à la vascularisation placentaire.<sup>[2, 3]</sup> Csaky mentionne également que le VEGF a une activité vasodilatatrice et pourrait jouer un rôle dans le maintien de la relaxation des artères coronaires et de la circulation sanguine.<sup>[2]</sup> Son inhibition pourrait théoriquement résulter en une ischémie cardiaque chez des patients avec maladie cardiaque silencieuse ou qui sont sujets aux vasospasmes coronariens. Une absorption systémique du pegaptanib a été documentée dans l'étude de phase II.<sup>[31]</sup> Les résultats de l'étude de Gargoulas sont rassurants mais les patients avec antécédents de maladies cardiovasculaires étaient exclus.<sup>[1]</sup> De plus, il ne semblait pas avoir d'emphase sur la recherche de ces événements et la taille de l'échantillon peut ne pas être suffisante pour identifier des différences statistiquement significatives.

### 6.6 Avis de Santé Canada

Pfizer en collaboration avec Santé Canada a émis un avis de renseignements importants en matière d'innocuité aux professionnels de la santé le 12 janvier 2006.<sup>[33]</sup> Le communiqué fait mention de cas d'hypersensibilité incluant des réactions d'anaphylaxie, des réactions anaphylactoïdes et d'œdème angioneurotique. Ces événements ont été rapportés dans la période de suivi post-commercialisation.

## SECTION 7. COÛTS ET DONNÉES PHARMACOÉCONOMIQUES

### 7.1 Coût d'acquisition pour les hôpitaux

| Médicaments                     | Coûts unitaires | Dose moyennes                                    | Coûts pour 1 traitement | Coût de traitement pour 1 an <sup>†</sup> |
|---------------------------------|-----------------|--|-------------------------|---|
| Vertéporfine (fiole de 15 mg)   | 1775\$          | 10,2 mg (6 mg/m <sup>2</sup> )*<br>q 12 semaines | 1207\$                  | 2776\$                                    |
| Pegaptanib (seringue de 0,3 mg) | 995\$           | 0,3 mg q 6 semaines                              | 995\$                   | 8557\$                                    |

\*Surface corporelle de 1,7 m<sup>2</sup>

†Basé sur une moyenne de 2,3 cycles/année (donnée du CHUS année financière 2004-2005; n=248 patients)

La fiole de vertéporfine a une stabilité très limitée lorsque diluée. Les évaluations d'impact budgétaire présentées ci-dessous ne tiennent pas compte des pertes inévitables. Ces pertes ont été chiffrées à 16,3% de la quantité consommée au CHUS pour l'année financière 2004-2005. Même en ajoutant ce pourcentage le pegaptanib demeure plus de deux fois plus dispendieux que la vertéporfine. Il reste à préciser la dose totale annuelle de pegaptanib administrée par patient, une fois plus d'expérience acquise dans la pratique clinique courante.

En absence de données comparatives avec la vertéporfine et les autres modalités thérapeutiques, il est prématuré d'évaluer la place que le pegaptanib va occuper dans le traitement de la DMLA de type humide. L'évaluation du nombre de patients possiblement traités demeure très incertaine et ne sera pas réalisée pour cette version de l'évaluation.

### 7.2 Données pharmacoéconomiques

Aucune analyse pharmacoéconomique portant sur l'utilisation du pegaptanib n'a été identifiée.

À titre informatif, l'analyse de la vertéporfine réalisée par l'AETMIS comporte une section de pharmacoéconomie qui évalue les coûts de prise en charge de patients atteints de DMLA dans une perspective québécoise.<sup>[8]</sup> Selon le niveau d'autonomie des patients, directement liée au niveau d'acuité visuelle, les auteurs ont estimé un coût unitaire de prise en charge par année: faible : 2500\$, modéré : 3500\$ et élevé : 40 000\$.

Les auteurs ont évalué que le coût de la vertéporfine compte pour la majeure partie des coûts de traitement. Les résultats démontrent également que les coûts de la prise en charge sont plus élevés que les coûts de traitement. Le ratio coût-utilité différentiel par années de vie ajustées par la qualité (AVAQ), comparant la thérapie photodynamique à aucun traitement, pour les patients atteints de DMLA exsudative classique est de 33 880\$ par AVAQ pour un horizon temporel de 8 ans. Ce ratio est de 102 332\$ pour un horizon temporel de 2 ans. Les mêmes calculs pour les patients atteints de DMLA exsudative de forme occulte sont de 43 253\$ et de 95 625\$ par AVAQ pour un horizon temporel de 8 et 2 ans respectivement.

Ces estimés du rapport coût-utilité de la vertéporfine par rapport à aucun traitement sont donnés à titre informatif en l'absence de données sur le pegaptanib et ne sont nullement applicables au pegaptanib.



## SECTION 8. ANALYSE ET RECOMMANDATIONS

Le pegaptanib représente un ajout intéressant pour le traitement de la dégénérescence maculaire néovasculaire liée à l'âge (DMLA). Il s'agit du premier inhibiteur du facteur de croissance de l'endothélium vasculaire (VEGF), ce qui constitue un nouveau mécanisme d'action, disponible commercialement au Canada.

L'étude de Gargoudas<sup>[1]</sup>, par son devis randomisé, amène des résultats probants qui supportent l'utilisation du pegaptanib peu importe le type de DMLA exsudative. Au niveau de l'efficacité, l'issue primaire de l'étude était le nombre de patients perdant moins de 15 lettres au test d'acuité visuelle ce qui a été, à 52 semaines, mesuré chez 70% et 55% ( $p < 0,001$ ) des patients ayant reçu le pegaptanib à la dose de 0,3 mg et un placebo respectivement. Les objectifs secondaires de : gain d'acuité visuelle, de perte sévère d'acuité visuelle et de patients sous le seuil de non-voyance selon la définition légale ont tous été favorables au groupe pegaptanib lorsque comparé au placebo et ce de façon statistiquement significative. (voir la section 5.4 pour les résultats détaillés)

Le pegaptanib est administré par injection intravitréenne avec les risques associés d'endophtalmie et de cataractes traumatiques, bien que ces événements aient été peu fréquents dans l'étude de Gargoudas.<sup>[1]</sup>

L'utilisation concomitante du pegaptanib et de la thérapie photodynamique ne peut être recommandée pour l'instant en raison du faible nombre de patients (22%) ayant reçu ces 2 médicaments durant l'étude de Gargoudas.<sup>[1]</sup> Cette question est présentement à l'étude dans le cadre d'une étude randomisée (voir section 5.6).

Des publications mentionnent la possibilité d'un effet délétère lors de l'absorption systémique d'un inhibiteur du VEGF particulièrement chez les patients à risque d'événements cardiovasculaires.<sup>[2, 3]</sup> Comme ces patients étaient exclus de l'étude de Gargoudas<sup>[1]</sup>, la prudence est de mise lors du traitement de ces patients avec le pegaptanib.

Au niveau de l'impact budgétaire pour les établissements, le remplacement de la vertéporfine par le pegaptanib augmentera les coûts de façon significative. Les coûts annuels additionnels par patient peuvent atteindre 5781\$. Ces coûts devront être confirmés lorsque le nombre de traitements annuels, au pegaptanib, administrés par patient dans la pratique courante, sera mieux connu. De plus, comme le pegaptanib a été démontré efficace dans la DMLA de type néovasculaire peu importe le type de lésions, ce qui n'est pas le cas pour la vertéporfine, il faut prévoir une augmentation de la clientèle traitée.

### **Recommandation PGTM :**

Le pegaptanib à une posologie de 0,3 mg par injection intravitréenne aux 6 semaines est l'un des traitements à envisager pour les patients atteints de la forme néovasculaire (exsudative ou humide) de la dégénérescence maculaire reliée à l'âge (DMLA). Les données actuelles permettent de recommander un traitement de 52 semaines. Un traitement d'une plus longue durée devrait être évalué au cas par cas en fonction des résultats obtenus par le patient.

### **Faits à considérer**

- ◆ Le pegaptanib a démontré une efficacité dans la DMLA néovasculaire peu importe le type de lésions.
- ◆ La perte de vision a été ralentie pour les patients traités par pegaptanib par rapport au placebo.
- ◆ Dans l'ensemble la vision a continué à se détériorer chez les patients traités par pegaptanib. Pour certains patients la vision s'est améliorée.
- ◆ Le pegaptanib intra-oculaire, suite à une absorption systémique significative, pourrait en théorie inhiber la formation réactionnelle de nouveaux micro-vaisseaux bénéfiques lors d'une ischémie-nécrose tissulaire. Les risques et bénéfices du traitement devraient donc être évalués et discutés avec les patients ayant récemment présenté un événement ischémique cardiovasculaire.

## SECTION 9. AUTEURS ET RÉVISEURS

---

### **Auteurs principal :**

Martin Turgeon, B.Pharm., M.Sc., Centre hospitalier universitaire de Sherbrooke (CHUS)

Benoît Cossette, B.Pharm., M.Sc., Centre hospitalier universitaire de Sherbrooke (CHUS)

### **Réviseur :**

Dre Anne Faucher, Centre hospitalier universitaire de Sherbrooke (CHUS)

### **Réviseurs (comité scientifique PGTM) :**

Dr Benoît Bailey, Centre hospitalier universitaire, hôpital Ste-Justine (CHU-HSJ)

Catherine Dehaut, Centre hospitalier universitaire, hôpital Ste-Justine (CHU-HSJ)

Dre Louise Deschênes, Centre hospitalier universitaire de Québec (CHUQ)

Céline Dupont, Centre Universitaire de santé McGill (CUSM)

Dr Daniel Froment, Centre hospitalier de l'Université de Montréal (CHUM)

Nathalie Letarte, Centre hospitalier de l'Université de Montréal (CHUM)

Marie-Claude Michel, Centre hospitalier universitaire de Québec (CHUQ)

Dre Danielle Pilon, Centre hospitalier universitaire de Sherbrooke (CHUS)

Dr Raghu Rajan, Centre universitaire de santé McGill (CUSM)

### **Titre du document :**

Pagaptanib (Macugen<sup>md</sup>) pour le traitement de la forme néovasculaire (exsudative) de la dégénérescence maculaire liée à l'âge

### **Version du :**

30 mars 2006

### **Approbation par le comité scientifique :**

30 mars 2006

**Disponible sur le site web du PGTM à [www.pgtm.qc.ca](http://www.pgtm.qc.ca)**

## SECTION 10. BIBLIOGRAPHIE ET REFERENCES

---

1. Gragoudas, E.S., et al., *Pegaptanib for neovascular age-related macular degeneration.* [see comment]. *New England Journal of Medicine*, 2004. 351(27): p. 2805-16.
2. Csaky, K., *Anti-vascular endothelial growth factor therapy for neovascular age-related macular degeneration: promises and pitfalls.* *Ophthalmology*, 2003. 110(5): p. 879-81.
3. van Wijngaarden, P., D.J. Coster, and K.A. Williams, *Inhibitors of ocular neovascularization: promises and potential problems.* *JAMA*, 2005. 293(12): p. 1509-13.
4. Chopdar, A., U. Chakravarthy, and D. Verma, *Age related macular degeneration.* *BMJ*, 2003. 326(7387): p. 485-488.
5. Fine, S.L., et al., *Age-Related Macular Degeneration.* *N Engl J Med*, 2000. 342(7): p. 483-492.
6. Anonyme, *Retinal Disorders*, in *The Merck Manual Seventeenth Edition, version internet* [www.merck.com/mrkshared/mmanual/home.jsp](http://www.merck.com/mrkshared/mmanual/home.jsp), Beers MH and Berkow R, Editors, Merck Research Laboratories: Rahway, NJ.
7. Bressler, N.M.M.D. and G. The Eye Diseases Prevalence Research, *Age-Related Macular Degeneration Is the Leading Cause of Blindness.* *JAMA*, 2004. 291(15): p. 1900-1901.
8. Agence d'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé (AETMIS), *Évaluation de la thérapie photodynamique pour le traitement de la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA) de type exsudatif avec néovascularisation sous-fovéale. Rapport préparé par Kathy Larouche et Sophie Rochon. (AETMIS 04-05). Montréal: AETMIS, 2004, xiv-102 p.*
9. Bird, A., et al., *An intentional classification and grading system for age-related maculopathy and age-related macular degeneration. The international ARM epidemiological study group.* *Survey of Ophthalmology*, 1995. 39(5): p. 367-74.
10. Pfizer Canada inc, *Macugen Monographie de produit.* 2005.
11. Food and Drug administration (FDA), *Monographie de produit Macugen.*
12. Pfizer communiqué de presse, *European Commission Approves Macugen for Treatment of All Types of Wet Age-Related Macular Degeneration; First Treatment to Target Underlying Disease Process of Wet AMD:* [www.pfizer.com/pfizer/are/news\\_releases/2006pr/mn\\_2006\\_0202.jsp](http://www.pfizer.com/pfizer/are/news_releases/2006pr/mn_2006_0202.jsp). Site visité 20060303.
13. Régie de l'assurance-maladie du Québec, *Liste médicaments-Établissements, 8 février 2006:* [www.ramq.gouv.qc.ca/fr/professionnels/resant/listmed/listmed\\_eta\\_ajour.shtml](http://www.ramq.gouv.qc.ca/fr/professionnels/resant/listmed/listmed_eta_ajour.shtml) site visité 20060208.
14. Régie de l'assurance-maladie du Québec, *Liste de médicaments assurés, 8 février 2006:* [www.ramq.gouv.qc.ca/fr/professionnels/listmed/lm\\_tdmf\\_ajour.shtml](http://www.ramq.gouv.qc.ca/fr/professionnels/listmed/lm_tdmf_ajour.shtml) site visité 20060208.
15. Office canadien de coordination de l'évaluation des technologies de la santé, *Pegaptanib sodium Common Drug Review submission status:* [https://www.ccohta.ca/CDR/cdr\\_pdf/cdr\\_submissions/cdr\\_tracking\\_Macugen.pdf](https://www.ccohta.ca/CDR/cdr_pdf/cdr_submissions/cdr_tracking_Macugen.pdf) Site visité 20060117.
16. Association des pharmaciens du Canada, *Compendium des produits et spécialités pharmaceutiques: Visudyne, monographie de produit.* 2005.
17. Thomson Micromedex, *Vertéporfine (Visudyne).* DrugDex, Micromedex Health Care Series, 2005.
18. TAP and VIP Study Group, *Guidelines for using verteporfin (Visudyne) in photodynamic therapy to treat choroidal neovascularization due to age-related macular degeneration and other causes.* *Retina*, 2002. 22(1): p. 6-18.
19. TAP Study Group, *Photodynamic therapy of subfoveal choroidal neovascularization in age-related macular degeneration with verteporfin: one-year results of 2 randomized clinical trials—TAP report. Treatment of Age-related Macular Degeneration with Photodynamic Therapy (TAP) Study Group.* *Arch Ophthalmol*, 1999. 117(10): p. 1329-45.

20. VIP Study Group, *Verteporfin therapy of subfoveal choroidal neovascularization in age-related macular degeneration: two-year results of a randomized clinical trial including lesions with occult with no classic choroidal neovascularization—Verteporfin In Photodynamic Therapy report 2*. *Am J Ophthalmol*, 2001. 131(5): p. 541-60.
21. Kaiser, P.K., *Steroids for choroidal neovascularization. [comment]*. *American Journal of Ophthalmology*, 2005. 139(3): p. 533-5.
22. Slakter, J.S., et al., *Anecortave acetate (15 milligrams) versus photodynamic therapy for treatment of subfoveal neovascularization in age-related macular degeneration*. *Ophthalmology*, 2006. 113(1): p. 3-13.
23. Genentech, *Communiqué de presse en date du 12 décembre 2005: Genentech Submits Biologics License Application for FDA Review of Lucentis in Wet Age-Related Macular Degeneration: [www.gene.com/gene/news/press-releases/display.do?method=detail&id=9147](http://www.gene.com/gene/news/press-releases/display.do?method=detail&id=9147)* Site visité 20060118.
24. Rosenfeld, P.J., et al., *Maximum tolerated dose of a humanized anti-vascular endothelial growth factor antibody fragment for treating neovascular age-related macular degeneration*. *Ophthalmology*, 2005. 112(6): p. 1048-53.
25. Genentech, *Communiqué de presse en date du 14 janvier 2006: Preliminary Phase III Data from Head-to-Head Study of Lucentis Shows Lucentis Improved Vision Compared to Visudyne in Patients with Wet Age-Related Macular Degeneration.: [www.gene.com/gene/news/press-releases/display.do?method=detail&id=9307](http://www.gene.com/gene/news/press-releases/display.do?method=detail&id=9307)* Site visité 20060118.
26. Genentech, *Communiqué de presse en date du 7 novembre 2005: Preliminary Data from Phase III Trial Show Lucentis is the First Investigational Therapy to Demonstrate Clinical Benefit over Visudyne in a Head-to-Head Study of Patients with Wet AMD: [www.gene.com/gene/news/press-releases/display.do?method=detail&id=9087](http://www.gene.com/gene/news/press-releases/display.do?method=detail&id=9087)* Site visité 20060118.
27. Avery, R.L., et al., *Intravitreal bevacizumab (Avastin) for neovascular age-related macular degeneration*. *Ophthalmology*, 2006. 113(3): p. 363-372.e5.
28. Michels, S., et al., *Systemic bevacizumab (Avastin) therapy for neovascular age-related macular degeneration twelve-week results of an uncontrolled open-label clinical study*. *Ophthalmology*, 2005. 112(6): p. 1035-47.
29. Rosenfeld, P.J., A.E. Fung, and C.A. Puliafito, *Optical coherence tomography findings after an intravitreal injection of bevacizumab (avastin) for macular edema from central retinal vein occlusion*. *Ophthalmic Surgery, Lasers & Imaging*, 2005. 36(4): p. 336-9.
30. Eyetech Study, G., *Preclinical and phase IA clinical evaluation of an anti-VEGF pegylated aptamer (EYE001) for the treatment of exudative age-related macular degeneration*. *Retina*, 2002. 22(2): p. 143-52.
31. Eyetech Study Group, *Anti-vascular Endothelial Growth Factor Therapy for Subfoveal Choroidal Neovascularization Secondary to Age-related Macular Degeneration*. *Ophthalmology*, 2003. 110: p. 979-86.
32. Rakic, J.-M., et al., *Pegaptanib and Age-Related Macular Degeneration*. *N Engl J Med*, 2005. 352(16): p. 1720-1721.
33. Pfizer Canada inc lettre aux ophtalmologistes, *Réactions d'hypersensibilité, y compris l'anaphylaxie ou des réactions anaphylactoides, associées à l'emploi de MACUGEN\* (pegaptanib sodique injectable)*. 12 janvier 2006.
34. Dickersin, K., R. Scherer, and C. Lefebvre, *Identifying relevant studies for systematic reviews. [see comment]*. *BMJ*, 1994. 309(6964): p. 1286-91.
35. Green S, Higgins JPT, and editors, *Locating and selecting studies for reviews. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions 4.2.5 [updated May 2005]: Section 5. <http://www.cochrane.dk/cochrane/handbook/handbook.htm>* (site visité 20060207).

## ANNEXE 1

# QUESTION DE RECHERCHE ET CRITÈRES DE SÉLECTION DES ÉTUDES

---

Évaluer les données probantes (efficacité, innocuité, coûts) de l'utilisation du pegaptanib en monothérapie ou en combinaison avec d'autres agents pour le traitement de la forme néovasculaire (exsudative) de la dégénérescence maculaire liée à l'âge.

Les comparateurs ayant le plus d'intérêt sont les interventions habituellement utilisées dans les CHUs pour le traitement de la néovascularisation choroïdienne sous-fovéale consécutive à la dégénérescence maculaire liée à l'âge :

- ◆ Vertéporfine

Les résultats d'intérêt sont :

- ◆ Acuité visuelle
- ◆ Analyse angiographique
  - de la taille totale de la lésion
  - de la taille de la néovascularisation de la lésion
  - de la sévérité de la perméabilité

|                            | <b>Inclusion</b>   | <b>Exclusion</b>                            |
|----------------------------|--|---|
| <b>Méthodologie</b>        | Étude prospective<br>Étude randomisée  | Étude rétrospective<br>Étude non-randomisée |
| <b>Patients</b>            | Patients traités pour la néovascularisation choroïdienne sous-fovéale consécutive à la dégénérescence maculaire liée à l'âge |   |
| <b>Type de publication</b> | Publication complète   | Abrégé                                      |
| <b>Type d'intervention</b> | Pegaptanib en monothérapie ou en association   |   |
| <b>Langue</b>              | Français ou anglais  | Autre langue que le français ou anglais     |

## ANNEXE 2

# MÉTHODOLOGIE POUR LA RECHERCHE DE LA LITTÉRATURE

---

La recherche de littérature a été élaborée par Giovanna Badia, bibliothécaire au Centre universitaire de santé McGill (CUSM), en collaboration avec les auteurs de cette évaluation.

### 1. Recherches de bases de données

#### 1.1. *Medline*

La recherche a été effectuée le 6 février 2006, par l'intermédiaire d'OVID, dans la base de données Medline 1966 to January week 4, 2006

|   |   |
|---|---|
| 1 pegaptanib.mp.                            | 23 RANDOM ALLOCATION.sh.  |
| 2 "Eye 001".mp.                             | 24 DOUBLE BLIND METHOD.sh.  |
| 3 Eye001.mp.                                | 25 SINGLE-BLIND METHOD.sh.  |
| 4 Macugen.mp.                               | 26 or/21-26   |
| 5 Nx 1838.mp.                               | 27 (ANIMALS not HUMANS).sh.   |
| 6 Nx1838.mp.                                | 28 26 not 27  |
| 7 exp Oligonucleotides/                     | 29 CLINICAL TRIAL.pt.   |
| 8 exp Angiogenesis Inhibitors/              | 30 exp CLINICAL TRIALS/   |
| 9 exp Vascular Endothelial Growth Factor A/ | 31 (clin\$ adj25 trial\$.ti,ab.   |
| 10 or/1-9                                   | 32 ((singl\$ or doubl\$ or trebl\$ or tripl\$) adj25<br>(blind\$ or mask\$)).ti,ab. |
| 11 exp Retinal Degeneration/                | 33 PLACEBOS.sh.   |
| 12 exp Choroidal Neovascularization/        | 34 placebo\$.ti,ab.   |
| 13 11 or 12                                 | 35 random\$.ti,ab.  |
| 14 Choroid/bs [Blood Supply]                | 36 RESEARCH DESIGN.sh.  |
| 15 Neovascularization, Pathologic/          | 37 or/29-36   |
| 16 14 or 15                                 | 38 37 not 27  |
| 17 limit 16 to yr="1980 – 1998"             | 39 38 not 28  |
| 18 13 or 17                                 | 40 28 or 39   |
| 19 10 and 18                                | 41 19 and 40  |
| 20 RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL.pt.          | 42 limit 41 to (French or English)  |
| 21 CONTROLLED CLINICAL TRIAL.pt.            |   |
| 22 RANDOMIZED CONTROLLED<br>TRIALS.sh.      |   |

#### 1.2. *Medline In-Process & Other Non-Indexed Citations February 9, 2006*

La recherche a également été effectuée le 10 février 2006 dans la base de données Medline In-Process & Other Non-Indexed Citations February 9, 2006

|   |  |
|---|--|
| 1 pegaptanib.mp.  | 12 macular degeneration.mp. [mp=title, original<br>title, abstract, name of substance<br>word] |
| 2 "Eye 001".mp.   |  |
| 3 Eye001.mp.  | 13 subretina\$ neovascularization.mp.  |
| 4 Macugen.mp.   | 14 choroidal neovascularization.mp.  |
| 5 Nx 1838.mp.   | 15 or/1-6  |
| 6 Nx1838.mp.  | 16 or/7-10   |
| 7 Oligonucleotide\$.mp.   | 17 or/11-14  |
| 8 Angiogenesis Inhibitor\$.mp.  | 18 16 and 17   |
| 9 Vascular Endothelial Growth Factor A.mp.  | 19 15 or 18  |
| 10 vasculotropin A.mp.  | 20 limit 19 to (English or french)   |
| 11 retina\$ degeneration.mp. [mp=title, original<br>title, abstract, name of substance<br>word] | 21 from 20 keep 1-11   |

Ces stratégies de recherche ont été effectuées automatiquement à chaque mise à jour de la base de données "Medline" et "Medline In-Process & Other Non-Indexed Citations" par l'activation de l'option "SDI Auto-alert" de Ovid. Les résultats de cette recherche automatique ont été révisés, jusqu'au 29 mars 2006, par l'auteur principal pour s'assurer de l'inclusion de nouveaux articles rencontrant les critères.

### 1.3. Embase

La recherche a également été réalisée en utilisant EMBASE 1980 to 2006 week 05, par l'intermédiaire d'Ovid, le 9 février 2006.

|                                       |  |
|---------------------------------------|--|
| 1 pegaptanib.mp.                      | 20 double blind procedure/                           |
| 2 "Eye 001".mp.                       | 21 single blind procedure/                           |
| 3 Eye001.mp.                          | 22 clinical trial/                                   |
| 4 Macugen.mp.                         | 23 (clin\$ adj25 trial\$.mp.                         |
| 5 Nx 1838.mp.                         | 24 ((singl\$ or doubl\$ or trebl\$ or tripl\$) adj25 |
| 6 Nx1838.mp.                          | (blind\$ or mask\$)).mp.                             |
| 7 exp PEGAPTANIB/                     | 25 exp Placebo/                                      |
| 8 222716-86-1.rn.                     | 26 (placebo\$ or random\$.mp.                        |
| 9 exp Oligonucleotide/                | 27 exp Methodology/                                  |
| 10 exp Angiogenesis Inhibitor/        | 28 or/17-27  |
| 11 exp Vasculotropin A/               | 29 human/  |
| 12 or/1-11                            | 30 Nonhuman/   |
| 13 exp Retina Degeneration/           | 31 animal/   |
| 14 exp Subretinal Neovascularization/ | 32 animal experiment/                                |
| 15 or/13-14                           | 33 30 or 31 or 32                                    |
| 16 12 and 15                          | 34 33 not 29   |
| 17 Randomized Controlled Trial/       | 35 28 not 34   |
| 18 Controlled Study/                  | 36 16 and 35   |
| 19 exp randomization/                 | 37 limit 36 to (English or French)                   |

Pour les recherches des bases de données Medline et Embase, la stratégie de recherche du groupe Cochrane[34, 35] permettant d'identifier les études randomisées ou contrôlées (phase I et II uniquement) a été ajoutée aux termes de recherche permettant d'identifier la molécule et la pathologie.

### 1.4. Cochrane Library

La recherche a également été réalisée par l'intermédiaire de Willey InterScience (www.mrw.interscience.wiley.com) en utilisant "The Cochrane Library 2006, issue 1" le 1 février 2006. Les bases de données suivantes ont été interrogées :

- ◆ Cochrane Database of Systematic Reviews
- ◆ Database of Abstracts of Reviews of Effects (DARE)
- ◆ The Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL)
- ◆ The Cochrane Database of Methodology Reviews (Methodology Reviews)
- ◆ The Cochrane Methodology Register (Methodology Register)
- ◆ Health Technology Assessment Database (HTA)
- ◆ NHS Economic Evaluation Database (NHS EED)

1. pegaptanib in all fields
2. "Nx 1838" or Nx1838 or "Eye 001" or Eye001 or Macugen in all fields
3. "angiogenesis inhibitor\*" or oligonucleotide\* or "vascular endothelial growth factor A " or "vasculotropin A " in all fields
4. "retina\* degeneration " or "macular degeneration " or "subretina\* néovascularisation " or "choroidal neovascularisation " in all fields
5. 1 or 2
6. 3 and 4
7. 5 or 6

**2. Fonction "Related articles" de PubMed**

La fonction "Related articles" de PubMed a été utilisée pour tenter de trouver des articles similaires aux articles retenus pour cette évaluation et répondant aux critères d'inclusion / exclusion. Cette recherche n'a pas permis d'identifier de nouveaux articles.

**3. Résumés de congrès**

Aucun congrès majeur n'a été identifié

**4. Contact de la compagnie pharmaceutique**

La compagnie Pfizer. Aucune étude non identifiée au préalable n'a été soumise.



### ANNEXE 3

## SOMMAIRE DE L'ÉTUDE DE PHASE II NON RETENUE

| Auteurs-Année                                 | N  | Devis   | Population  | Posologie et durée  | Résultats  | Effets indésirables<br>Commentaires  |
|---|----|---|---|---|--|--|
| The Eyetech Study Group, 2003 <sup>[30]</sup> | 21 | Prospective, ouverte, multi-centrique, phase II | Néovascularisation choroïdienne secondaire à dégénérescence maculaire reliée à l'âge et acuité visuelle de moins de 20/100 dans l'œil affecté et au moins 20/400 dans l'autre œil | Pegaptanib 3mg intravitréen q 28 jours<br>X 3 ± vertéporfine (utilisé chez 11 pts)<br>5-10 jrs avant pegaptanib | À 3 mois :<br>P seul (8 patients évaluables)<br>87.5% stabilisation ou amélioration de la vision<br>25% amélioration d'au moins 3 lignes<br><br>P + vereteporfin (10 pts évaluables)<br>90% stabilisation ou amélioration de la vision<br>60% amélioration d'au moins 3 lignes<br>1 patient avec diminution de la vision (- 1 ligne) | Étude visant d'abord à évaluer l'innocuité.<br>Aucun effet indésirable gradé sérieux relié au P<br>3 effets indésirables sérieux non reliés selon les auteurs : IM, tentative de suicide, palpitations<br><br>Effets indésirables probablement reliés au P<br>Corps flottants dans le vitré 4<br>Inflammation de la chambre antérieure 3<br>Irritation oculaire 2<br>Opacités dans le vitré 1<br>Augm pression intraoculaire 1<br>Air intraoculaire 1<br>Hémorragie sousconjonctivale 1<br>injection sous-conjonctivale 1<br>Douleur à l'œil 1<br>Œdème/erythème paupière 1<br>Sécheresse des yeux 1<br><br>Effets indésirables probablement reliés chez les pts ayant reçu P + verteporfin<br>Ptose 5<br>Inflammation de la chambre antérieure 4<br>Abrasion cornéenne 3<br>Douleur à l'œil 3<br>Sensation de corps étranger 2<br>Chémosis 1<br>hémorragie sous-conjonctivale 1<br>perte de vitré 1 |

IM= infarctus du myocarde; P=pegaptanib

## ANNEXE 4

### CRITIQUE DE L'ÉTUDE CLINIQUE RANDOMISÉE

| Étude                | Type | Compara-<br>teurs                 | Score<br>(0-5) | N         | Résultats*                                  |               |    |    |       |      |      |      | Commentaires  |
|----------------------|------|-----------------------------------|----------------|-----------|---|---------------|----|----|-------|------|------|------|---|
|                      |      |                                   |                |           | Var 1°                                      | X             | RC | IC | ρ     | Clin | α    | 1-β  |   |
| Gragoudas<br>2004[1] | 1    | Injection<br>simulée<br>(placebo) | 0              | 1186/1208 | Acuité<br>visuellePert<br>e < 15<br>lettres | 70% vs<br>55% | ND | ND | 0,001 | oui  | 0,05 | 0,05 | Résultats de 2 études combinés en une analyse.<br>Cette analyse combinée était prévue dès<br>l'initiation des études. |

ND= non-disponible

#### Type de publication:

Selon la hiérarchie des études : études randomisées : 1; études observationnelles : 2; observations cliniques non-systématiques : 3

#### Biais:

Score selon grille d'évaluation de la validité interne (0 : aucun biais éliminé ou contrôlé; 4 : les biais ciblés ont été éliminés ou contrôlés)

#### N :

Nombre total de patients analysés/nombre total de patients randomisés ou inclus au départ

#### Résultats :

Var 1° : variable primaire; x : résultat variable primaire; RC : rapport de cote; IC : intervalle de confiance; ρ : à titre indicatif; stat : statistiquement significatif; clin : cliniquement significatif (S : significatif; NS : non-significatif); α : probabilité d'erreur de type 1; 1-β : puissance statistique