

Le ranibizumab dans le traitement de la dégénérescence maculaire liée à l'âge

Sebastian Wolf¹

Klinik und Poliklinik für Augenheilkunde, Inselspital Bern


La dégénérescence maculaire liée à l'âge

La dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA) est, chez les personnes âgées du monde occidental, la cause la plus fréquente de perte irréversible de la vision et de cécité au sens juridique du terme. On différencie cliniquement deux formes de DMLA: la DMLA atrophique et la DMLA exsudative. La prévalence des deux formes pour le groupe d'âge de 65 à 74 ans est approximativement de 5%, et de 10% pour celui de 75 à 84 ans. Les principaux facteurs de risques de cette maladie sont l'âge, le tabagisme et une prédisposition génétique. 20% seulement de l'ensemble des personnes atteintes de DMLA ont une forme exsudative, mais 80% des patients présentant une perte visuelle grave ont une DMLA de ce type. Une perte de la vision centrale est la plu-

part du temps la conséquence de modifications exsudatives et de cicatrices fibrovasculaires dues à la néoformation de vaisseaux choroïdiens.

Le ranibizumab

Mécanisme d'action

Le ranibizumab est un fragment d'anticorps monoclonal recombinant non sélectif humanisé, dirigé contre le facteur de croissance vasculaire endothélial A (VEGF-A). Il se lie à toutes les isoformes du VEGF-A (comme VEGF110, VEGF121 et VEGF165) et empêche la liaison du VEGF-A à ses récepteurs VEGFR-1 et VEGFR-2. Il bloque ainsi l'activation de ces récepteurs à la surface des cellules endothéliales, ce qui empêche la prolifération des cellules endothéliales et l'augmentation de la perméabilité vasculaire. Ces deux mécanismes d'action jouent un rôle important dans la dégénérescence maculaire liée à l'âge. Les modifications liées au vieillissement de la membrane de Bruch et de l'épithélium pigmentaire rétinien entraînent une activation du VEGF. Cette activation déclenche, d'une part, une prolifération des vaisseaux choroïdiens situés sous la rétine, et d'autre part, une augmentation de la perméabilité vasculaire. En absence de traitement, ces deux phénomènes conduisent à la destruction de la macula et de ce fait à la perte de la vision (fig. 1 .

¹ Sebastian Wolf a été soutenu financièrement pour ses frais de voyage, sa contribution à des congrès scientifiques et sa participation à des conseils consultatifs par les firmes suivantes: Novartis Pharma Suisse SA, Berne; Pfizer SA, Zurich; Allergan SA, Pfäffikon. La clinique et la polyclinique ophtalmologiques de l'Hôpital de l'Isle à Berne ont reçu des entreprises citées un soutien financier pour leur participation à des études scientifiques et leurs réalisations d'investigations scientifiques.

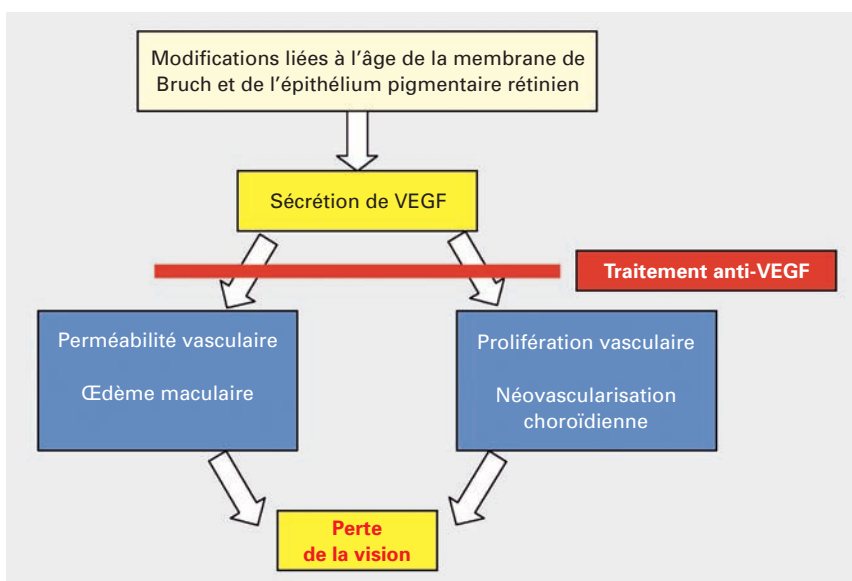


Figure 1
Physiopathologie de la DMLA et mécanisme d'action d'un traitement anti-VEGF.

Substance active et forme galénique

Le ranibizumab (Lucentis®) est fabriqué à l'aide de la technologie de l'ADN recombinant à partir d'*Escherichia coli*. Lucentis® est disponible en solution injectable (10 mg/ml) pour injection intravitréenne et contient en plus les excipients suivants: L-histidine, α,α -tréhalose-dihydrate et polysorbate 20.

Indications

En Suisse, le ranibizumab est autorisé dans le traitement de la forme exsudative de la dégénérescence maculaire liée à l'âge [1].

Profil pharmacocinétique

Après injection intravitréenne, on retrouve du ranibizumab dans la circulation systémique. Près de la moitié du ranibizumab injecté atteint la circulation systémique en deux jours. Dans le sérum, la demi-vie du ranibizumab est de quel-

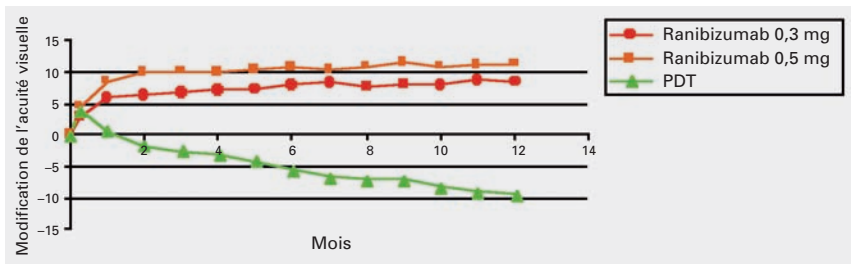


Figure 2

Modification moyenne de la vision évaluée sur l'échelle ETDRS après traitement par le ranibizumab ou après un traitement photodynamique (PDT) par la vertéporfine chez des patients présentant une forme majoritairement classique de NVC (modifiée d'après Brown et al. [4]).

ques heures. Les taux sériques de ranibizumab sont généralement faibles, et la concentration sérique maximale (C_{max}) de ranibizumab est généralement en dessous de la concentration nécessaire pour inhiber 50% de l'activité biologique du VEGF. La demi-vie d'élimination du ranibizumab à partir du vitré est d'environ dix jours. Il n'existe aucun indice en faveur d'un éventuel métabolisme du ranibizumab dans l'œil.

Lors d'une administration mensuelle intravitréenne de 0,5 mg de Lucentis® par œil, la C_{max} atteint entre 0,79 et 2,9 ng/ml après un jour, et la concentration sérique minimale (C_{min}) se situe alors entre 0,07 et 0,49 ng/ml. Les concentrations sériques de ranibizumab sont donc approximativement 90 000 fois plus faibles que celles mesurées dans le corps vitré.

La pharmacocinétique du produit n'est pas modifiée de façon significative par l'âge, le sexe ou la fonction rénale. Aucune étude chez des patients présentant une insuffisance hépatique n'a été réalisée, toutefois, aucune précaution particulière n'est nécessaire chez ce type de sujets. Il n'existe aucune donnée concernant l'efficacité du produit et sa tolérance chez l'enfant et chez l'adolescent âgé de moins de dix-huit ans, c'est la raison pour laquelle son utilisation n'est pas recommandée dans cette tranche d'âge [2, 3].

Modalités d'administration et posologie

Lucentis® est administré en injection intravitréenne dans des conditions aseptiques en salle d'opération. Pour respecter les conditions d'asepsie, la peau périoculaire doit être désinfectée, un champ et un spéculum de paupières stériles doivent être utilisés, et on appliquera à la surface de l'œil un produit de désinfection approprié (par exemple, povidone iodée 10%). Après anesthésie locale, on enfonce une aiguille à injection stérile (30 G) à 3–4 mm en arrière du limbe en direction du centre du globe oculaire; on injecte alors lentement une dose de 0,05 ml de ranibizumab.

Au départ, Lucentis® doit être injecté tous les mois. La phase initiale du traitement dure généralement trois mois. Par la suite, les injections doivent être répétées si le patient présente une

perte visuelle de plus de cinq lettres ETDRS (équivalent à une ligne de l'échelle de Snellen). On discute comme critère supplémentaire de recours à une nouvelle injection, la présence de liquide intra- ou sous-rétinien noté sur la tomographie en optique cohérente. L'intervalle de temps minimum entre deux injections est d'un mois [2].

Efficacité

L'efficacité du ranibizumab dans la forme exsudative de la dégénérescence maculaire liée à l'âge et sa tolérance ont été étudiées dans plusieurs études randomisées en double aveugle, effectuées chez plus de 1300 patients [4–6]. Dans toutes les études, les patients ont reçu soit une injection placebo, soit une injection intravitréenne de ranibizumab.

Dans l'étude ANCHOR portant sur 423 patients qui présentaient une forme majoritairement classique de néovascularisation choroïdienne (NVC), on a comparé l'efficacité d'injections mensuelles de ranibizumab à celle d'un traitement photodynamique par la vertéporfine [4]. L'étude MARINA effectuée chez 716 patients qui présentaient une forme classique/occulte à minima de NVC a comparé par rapport aux injections de placebo l'efficacité d'injections de ranibizumab administrées mensuellement [5]. Dans les deux études, le critère de jugement principal était représenté par la proportion des patients dont la vision était conservée pendant une période de 12 mois (perte de l'acuité visuelle inférieure à 15 lettres). Chez environ 95% des patients traités par le ranibizumab, l'acuité visuelle a été maintenue et elle s'est améliorée chez 34 à 40% des sujets ainsi traités.

L'étude PIER a analysé l'efficacité d'un schéma thérapeutique au cours duquel, après quatre injections dans un délai d'un mois, cet intervalle d'administration est passé à trois mois. Le critère de jugement principal de cette étude était la modification moyenne de l'acuité visuelle après douze mois comparativement aux chiffres initiaux. Au départ, on a noté une réelle amélioration de la vision; toutefois, au bout de douze mois, cette amélioration n'a pas été confirmée, et on a noté un retour aux chiffres initiaux.

Effets indésirables

On a observé en relation avec l'injection intravitréenne les effets indésirables suivants: endophthalmité, décollement rhéomatogène de la rétine, déchirure rétinienne et cataracte traumatique d'origine iatrogène. Il faut s'attendre à ce type de complications dans moins de 0,1% des injections.

Des effets indésirables systémiques actuellement connus ne sont observés que lors de l'administration des anticorps par voie systémique. Il s'agit en particulier d'une hypertension artérielle et d'événements thrombo-emboliques artériels,

comme l'infarctus du myocarde, l'accident vasculaire cérébral ischémique ou hémorragique. Il est peu probable, d'après l'état des données actuelles, qu'il faille s'attendre à la survenue d'effets indésirables systémiques après un traitement par injection intravitréenne. Il n'existe toutefois à ce jour aucune étude comportant un nombre suffisamment important de patients qui autorise un avis définitif.

Contre-indications

Les contre-indications actuelles sont représentées par une hypersensibilité au ranibizumab ou à l'un des excipients de Lucentis® ainsi que par des infections péri- ou intraoculaires.

Données de rationalité économique et d'efficacité

Les données existantes concernant l'efficacité du ranibizumab dans la DMLA exsudative sont concluantes. Pour la première fois, grâce au ranibizumab, on dispose d'un traitement de la forme exsudative de la DMLA avec lequel l'acuité visuelle peut être améliorée chez 30 à 40% des patients; de plus, ce traitement permet, pratiquement chez tous les patients, de prévenir une perte visuelle (95%). Cependant, on dispose à ce jour de données solides uniquement en faveur d'injections mensuelles et d'une durée de traitement de vingt-quatre mois. En pratique clinique quotidienne, il n'est pas réaliste de vouloir pratiquer des injections mensuelles chez tous les patients présentant une forme exsudative de DMLA, et cela aussi bien en raison du coût élevé du produit qu'en raison également des frais importants générés. Pour Lucentis®, les coûts atteignent 1832 francs par injection. Son utilisation à la charge de l'assurance de base a été limitée

pour une phase d'évaluation (jusqu'au 31 décembre 2008) et confiée à des ophtalmologistes qualifiés dans des cliniques/centres A, B et C.

Evaluation résumée

La dégénérescence maculaire liée à l'âge est la cause la plus fréquente de cécité chez les patients de plus de cinquante ans [7]. Sur le plan thérapeutique, un ralentissement de la perte de la vision était jusqu'à présent le seul traitement possible. On dispose maintenant, avec des médicaments anti-VEGF appliqués par voie intravitréenne, d'un nouveau traitement pouvant stopper la perte visuelle chez pratiquement tous les patients; de plus, ces médicaments permettent d'obtenir chez beaucoup d'entre eux une amélioration de la vision. Les coûts très élevés d'un traitement par Lucentis®, à savoir de 10 000 à 20 000 francs par an, ont conduit à des discussions circonstanciées; en effet, aucun autre traitement ophtalmologique n'est lié à des coûts aussi élevés [8]. Par ailleurs, on dispose avec le bévacizumab d'un autre anticorps anti-VEGF beaucoup moins cher. Toutefois, si le bévacizumab n'est pas autorisé en injection intravitréenne, il était déjà largement utilisé dans le traitement de la DMLA exsudative hors indication, avant l'obtention de l'autorisation du ranibizumab. On ne dispose encore d'aucune étude comparative portant sur l'efficacité et la tolérance du bévacizumab et du ranibizumab; toutefois, une réponse doit être apportée à ces questions dans le cadre d'études qui sont prévues. Jusqu'à ce que l'on dispose des données correspondantes, le ranibizumab doit néanmoins rester le traitement prioritaire en première intention de la forme exsudative de la dégénérescence maculaire liée à l'âge.

Références

- 1 Morant J, éd. Compendium suisse des médicaments®. Bâle: Documed; 2007.
- 2 European Medicines Agency. European public assessment report for Lucentis®. Revised version of 14 March 2007. Available from: www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/lucentis/H-715-en6.pdf.
- 3 Ferrara N, Damico L, Shams N, Lowman H, Kim R. Development of ranibizumab, an anti-vascular endothelial growth factor antigen binding fragment, as therapy for neovascular age-related macular degeneration. *Retina*. 2006;26:859-70.
- 4 Brown DM, Kaiser PK, Michels M, Soubrane G, Heier JS, Kim RY, et al. Ranibizumab versus verteporfin for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med*. 2006;355:1432-44.
- 5 Rosenfeld PJ, Brown DM, Heier JS, Boyer DS, Kaiser PK, Chung CY, et al. Ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med*. 2006;355:1419-31.
- 6 Rosenfeld PJ, Rich RM, Lalwani GA. Ranibizumab: phase III clinical trial results. *Ophthalmol Clin North Am*. 2006;19:361-72.
- 7 Bressler NM, Bressler SB, Fine SL. Age-related macular degeneration. *Surv Ophthalmol*. 1988;32:375-413.
- 8 Steinbrook R. The price of sight-ranibizumab, bevacizumab, and the treatment of macular degeneration. *N Engl J Med*. 2006;355:1409-12.

Correspondance:
Prof. Sebastian Wolf
Klinik und Poliklinik
für Augenheilkunde
Inselspital
Freiburgstrasse 14
CH-3010 Bern
sebastian.wolf@insel.ch

Questions posées au fabricant Novartis Pharma Suisse SA, Berne

1. Un traitement par Lucentis® comportant des injections mensuelles semble irréaliste en pratique clinique quotidienne. A-t-on prévu des études avec d'autres intervalles d'administration? Quels critères peuvent être utilisés pour déterminer individuellement l'intervalle d'administration?

Novartis: Les études qui ont été présentées en Suisse pour la demande d'autorisation [4, 5], prévoyaient uniquement un intervalle d'administration mensuel. En se basant sur de nouvelles données [9], l'Agence européenne des médicaments s'est déterminée déjà pour une phase initiale de trois injections mensuelles. Ensuite, l'acuité visuelle des patients sera contrôlée tous les mois, et une injection supplémentaire sera administrée en cas d'aggravation. L'intervalle de temps entre deux injections ne doit pas être inférieur à un mois [10]. Une adaptation correspondante de l'information spécialisée suisse a été demandée.

Outre l'acuité visuelle, il est aussi possible de tenir compte de la morphologie rétinienne pour déterminer l'intervalle de traitement. Une étude correspondante [11] dans laquelle l'épaisseur rétinienne servait de critère pour une nouvelle injection a montré que pour le patient individuel, des intervalles de traitement spécifiques entraî-

naient le succès du traitement. En moyenne, les patients de cette étude ont reçu pendant la première année de traitement nettement moins que douze injections. Ces résultats permettent de supposer actuellement que sept à huit injections par an en moyenne permettraient d'obtenir un succès thérapeutique maximal.

2. Les études réalisées à ce jour sur la recherche d'effets indésirables systémiques avec le ranibizumab sont peu pertinentes. Des études plus importantes sur des effets systémiques induits par le produit sont-elles prévues?

Novartis: Les effets indésirables systémiques ont été et seront analysés dans toutes les études menées avec le ranibizumab. Globalement, nous disposons de données recueillies chez plus de 6000 patients traités par le ranibizumab dans le cadre d'études contrôlées. De plus, la sécurité du ranibizumab fait l'objet d'une surveillance continue en routine clinique. Il n'est prévu aucune étude plus importante sur les effets indésirables spécifiques du produit.

Les études réalisées à ce jour avec des injections mensuelles ont montré par ailleurs que 1% environ des patients atteignait des taux plasmatiques pouvant interférer éventuellement avec les activités associées au VEGF. En outre, le ranibizumab a une demi-vie sérique de courte durée, expliquant sa rapide élimination de la circulation sanguine.

Références

- 9 Brown DM, Yue H, Shams N. Ranibizumab (Lucentis®) in neovascular age-related macular degeneration (AMD): subgroup analysis of year 1 PIER efficacy data [abstract]. Available from: www.abstractsonline.com/viewer/viewAbstractPrintFriendly.asp [accessed 20 April 2007].
- 10 Europäischer öffentlicher Beurteilungsbericht (EPAR). Lucentis®. Zusammenfassung des EPAR für die Öffentlichkeit. Available from: www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/Lucentis/H-715-de1.pdf [accessed 20 April 2007].
- 11 Fung AE, Lalwani GA, Rosenfeld PJ, et al. An optical coherence tomography-guided, variable dosing regimen with intravitreal ranibizumab (Lucentis®) for neovascular age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol.* 2007;143: 566-83.

Correspondance:
Novartis Pharma Suisse SA
Monbijoustrasse 118
CH-3007 Berne
info.bern@novartis.com