



Les nouveaux anti-VEGF sont-ils porteurs de nouveaux espoirs ?

Michel Weber

Révolution thérapeutique de ce millénaire, les anti-VEGF permettent de préserver la vision de patients atteints de néovaisseaux choroïdiens (DMLA humide, forte myopie, néovaisseaux inflammatoires ou idiopathiques) ou d'œdèmes maculaires vasculaires (œdème maculaire diabétique, occlusion veineuse rétinienne...). Si leur administration intravitréenne est plutôt bien acceptée par les patients, ils présentent toutefois l'inconvénient d'être un traitement suspensif et de nécessiter un traitement chronique par plusieurs injections annuelles, jusqu'au maximum une injection mensuelle. Dans ce contexte, nos attentes sont celles de molécules ou de procédures de délivrance permettant d'être soit encore plus efficaces sur le plan fonctionnel, soit plus durablement efficaces pour limiter le fardeau de la maladie.

Les nouvelles molécules

Le brolocizumab

Le brolocizumab est un fragment d'anticorps humanisé simple chaîne, de 26 kDa de haute concentration molaire et ayant une forte affinité pour le VEGF-A (figure 1). Cette forte concentration permet d'administrer 6 mg de la molécule par injection intravitréenne.

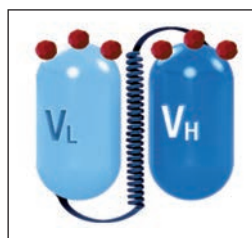


Figure 1. Molécule de brolocizumab.

Les études randomisées de phase III Hawk et Harrier ont démontré, en termes de bénéfice fonctionnel, la non-infériorité du brolocizumab injecté toutes les 12 semaines (ou 8 semaines en cas d'activité en deçà de 12 semaines) comparativement à l'aflibercept administré toutes les 8 semaines, aussi bien à 1 et 2 ans de suivi (figure 2).

Plus de la moitié des patients ont pu être traités par une injection trimestrielle au cours de la première année et parmi eux, 80% ont pu conserver ce rythme trimestriel au cours de la deuxième année.

Il n'est malheureusement pas possible de juger de la durabilité d'effet de la molécule par rapport à l'aflibercept qui a été administré selon un schéma fixe bimestriel.

Sur le plan anatomique, le brolocizumab a démontré un meilleur pouvoir d'« assèchement » des fluides intrau sous-rétiniens que l'aflibercept, et cela aussi bien

après le traitement d'induction par 3 injections mensuelles (dans un schéma comparable entre les 2 molécules [figure 3]) que tout au long du suivi (mais avec des schémas différents et donc non comparables).

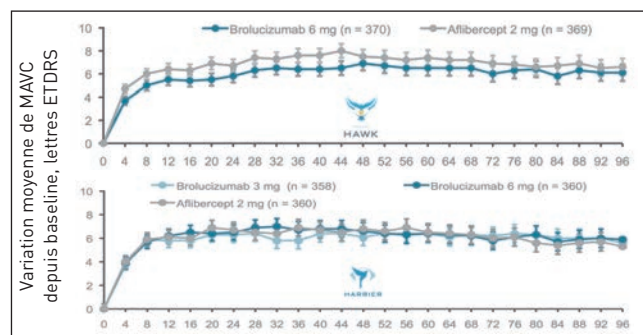


Figure 2. Évolution de l'acuité visuelle moyenne dans les études HAWK et HARRIER à 1 et 2 ans.

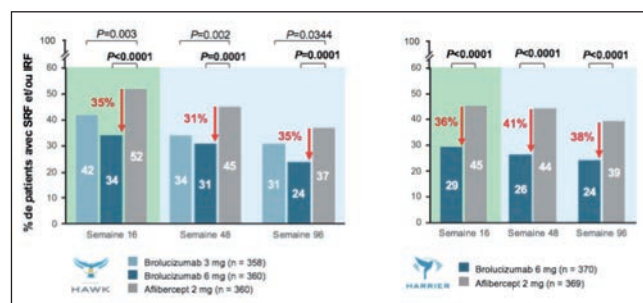


Figure 3. Persistance d'un décollement séreux rétinien et/ou d'un œdème intrarétinien après le traitement d'induction (16 semaines) à 1 et 2 ans.

Prochains tournants en ophtalmologie

Toute la question est de savoir si cette meilleure efficacité anatomique sous-tendra une durabilité plus longue du brolocizumab par rapport à l'aflibercept. L'étude de phase IIIb TALON, menée actuellement à l'international, vise à répondre à cette question en comparant les 2 molécules dans un schéma « *treat and extend* » rapidement progressif (traitement d'induction par 3 injections mensuelles puis, en l'absence d'activité, 2 mois, puis 3 mois, puis 4 mois plus tard).

L'abicipar pegol

Les DARPin constituent une nouvelle classe de petites protéines qui miment les anticorps. Ils sont conçus pour une sélectivité et une affinité de liaison élevées sans utilisation d'éléments d'anticorps classiques.

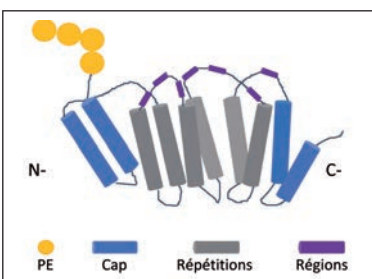


Figure 4. Molécule d'abicipar pegol.

L'abicipar pegol est un mono-DARPin de 34 kDa (figure 4) qui inhibe le VEGF-A, PEGylé pour augmenter sa demi-vie oculaire.

Deux études de phase III, SEQUOIA et CEDAR, ont comparé l'efficacité de l'abicipar pegol administré toutes les 8 ou 12 semaines à celle du ranibizumab administré toutes les 4 semaines. Il n'a été retrouvé

aucune infériorité pour le critère principal, à savoir le pourcentage de patients perdant moins de 15 lettres ETDRS. Concernant le gain moyen d'acuité visuelle à 1 an, il y a aussi une non-infériorité de l'abicipar pegol administré toutes les 12 semaines par rapport au ranibizumab administré toutes les 4 semaines en poolant les résultats des 2 études (ce critère de non-infériorité n'a pas été retrouvé à 1 lettre près pour la seule étude CEDAR). Le gain d'acuité visuelle obtenu à l'issue de la première année de traitement a été conservé à 2 ans (figure 5).

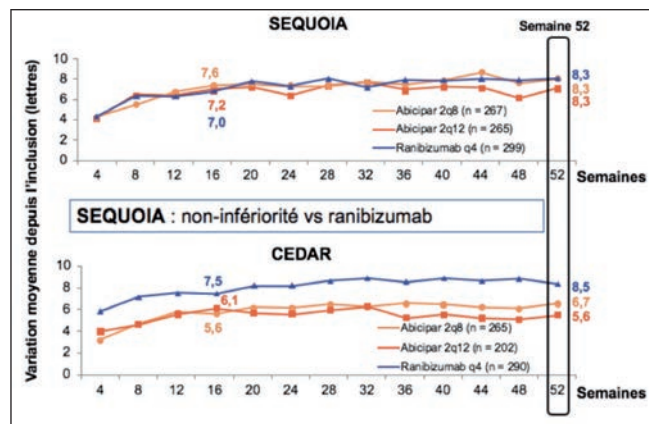


Figure 5. Évolution de l'acuité visuelle moyenne dans les études SEQUOIA et CEDAR à 1 an.

Ces données laissent à penser que l'abicipar pegol est plus durablement efficace que le ranibizumab mais là encore, cette hypothèse ne peut être affirmée puisque les schémas de traitement selon la molécule tirée au sort n'étaient pas comparables.

Cette molécule entraîne néanmoins un taux plus important d'inflammations endoculaires (15,4%) que le ranibizumab (0,3%). Ce taux a été réduit à 8,9% dans la nouvelle étude MAPLE, avec un abicipar pegol purifié. Ces uvéites d'importance et de localisation variables surviennent majoritairement au cours des premiers mois. Compte tenu de ces effets indésirables, il est difficile à ce stade de préciser la place qu'aura cette molécule après son AMM et son remboursement. Des données complémentaires des études pivotales et d'autres études nous permettront sans doute de mieux la situer dans l'arsenal thérapeutique à notre disposition (deuxième ou première ligne).

Le faricimab

Le faricimab est un anticorps bis-spécifique ciblant simultanément le VEGF 1 et l'angiopoïétine 2 (Ang-2) (figure 6). L'intérêt d'antagoniser Ang-2 réside dans le fait que l'angiopoïétine 2 désorganise l'endothélium vasculaire et que cette molécule a été retrouvée significativement augmentée dans les pathologies rétinienne exsudatives telles la DMLA humide, la rétinopathie diabétique et les OVCR.

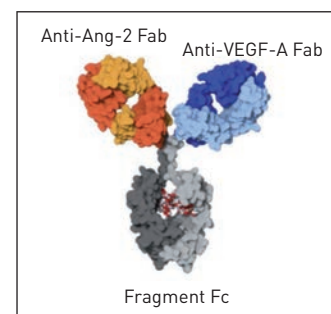


Figure 6. Molécule de faricimab.

Dans la DMLA humide, l'étude de phase II STAIRWAY (n=73 yeux) a montré que le faricimab administré toutes les 12 ou 16 semaines était non inférieur en termes de gain moyen d'acuité visuelle à 1 an que le ranibizumab administré mensuellement.

À ce stade, il est difficile de dire quelle sera la place de cette molécule avant les résultats de TENAYA et LUCERNE, les 2 études internationales de phase III actuellement en cours, qui comparent le faricimab (4 injections mensuelles puis injections avec intervalle maximal de 16 semaines, avec possibilité de raccourcissement du délai selon l'activité de la maladie) et l'aflibercept (3 injections initiales mensuelles puis bimestrielles).

Dans l'œdème maculaire diabétique, l'étude de phase II BOULEVARD (n=229 yeux) compare 2 doses de faricimab (1,5 et 6 mg) au ranibizumab 0,3 mg injectés mensuellement pendant 6 mois. Un mois après la sixième injection intravitréenne (IVT), à S24, l'acuité visuelle moyenne s'est révélée significativement meilleure (+3,6 lettres de différence pour le faricimab 6 mg par rapport au ranibizumab 0,3 mg). Concernant le délai de réinjection après

Dossier

les 6 injections mensuelles initiales, les courbes de Kaplan-Meier montrent un délai de réinjection un peu différé dans le temps en faveur du faricimab, sans que cela puisse nous renseigner à ce stade dans la vraie vie. Les études de phase III YOSEMITE et RHINE, actuellement en cours, permettront de préciser les données d'efficacité et de durabilité entre le faricimab 6 mg administré tous les 2 mois après 6 IVT mensuelles initiales, et le faricimab 6 mg administré à la demande après 4 injections mensuelles initiales à l'aflibercept selon son schéma d'AMM.

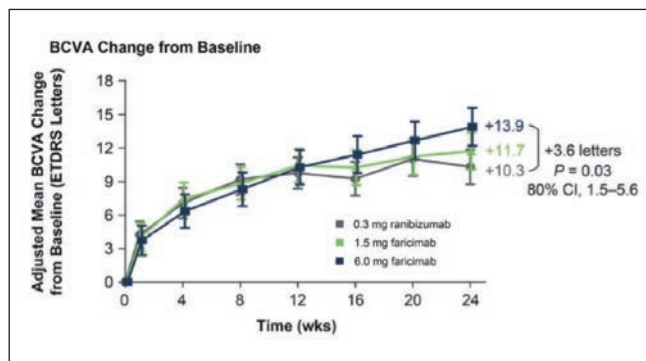


Figure 7. Évolution de l'acuité visuelle moyenne dans l'étude BOULEVARD sur des œdèmes maculaires diabétiques traités par faricimab.

Les nouveaux procédés de délivrance prolongée d'anti-VEGF

Le PDS

Le *Port Delivery System* (PDS) dispositif permanent implanté (figure 8) par chirurgie au niveau de la *pars plana* et rechargeable avec du ranibizumab au cabinet. L'étude de phase II LADDER a été conduite sur 220 yeux répartis en 4 groupes : PDS ranibizumab 10 mg/ml (n=58), PDS ranibizumab 40 mg/ml (n=62), PDS ranibizumab 100 mg/ml (n=59) et IVT de ranibizumab 0,5 mg mensuel (n=41).

Pour le groupe PDS chargé avec du ranibizumab à la concentration de 100 mg/ml, le délai médian avant le remplissage était de 15 mois (figure 9) et 80% des patients ont eu besoin d'une recharge du dispositif dans un délai supérieur à 6 mois. Ces données sont évidemment intéressantes en termes de durabilité du traitement mais elles nécessitent une confirmation par l'étude de phase III ARCHWAY menée dans la DMLA humide.

Une autre étude de phase III de ce dispositif dans l'œdème maculaire diabétique, PAGODA, sera également conduite.

Concernant les effets indésirables rapportés dans l'étude LADDER, on retrouve une incidence d'hémorragie intravitréenne dans 3,2% des cas (après modification de la procédure d'implantation de mai 2016), 4 cas de

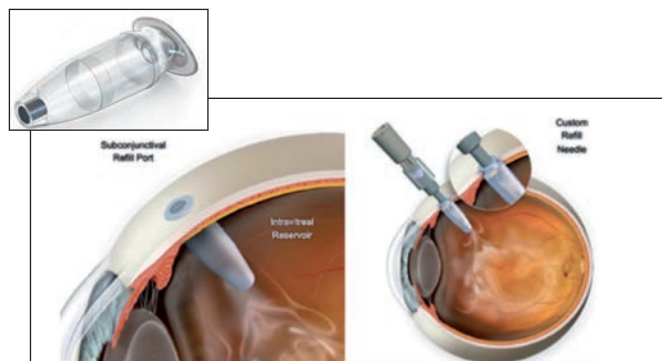


Figure 8. PDS.

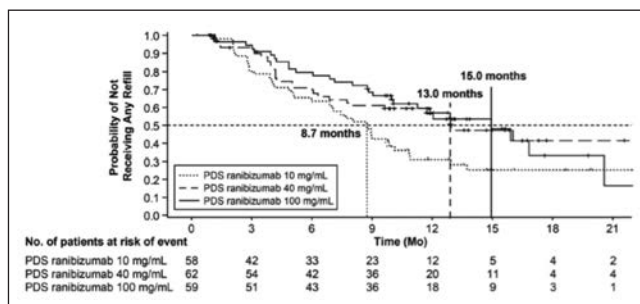


Figure 9. Étude LADDER : délai moyen avant la première recharge selon la concentration du ranibizumab dans le PDS.

décollement de rétine rhéghmatogène sur 179 yeux et 3 cas d'endophtalmie sur 179 yeux implantés (1 dans le premier mois et 2 après le premier mois).

Le KSI-301

Il s'agit d'un anticorps incorporé dans un biopolymère conjugué (figure 10), permettant d'obtenir des concentrations intravitréennes supérieures et plus prolongées qu'après une intravitréenne de ranibizumab ou d'aflibercept. L'étude de phase II DAZZLE est conduite, comparant ce nouvel anticorps bioconjugué administré toutes les 12, 16 ou 20 semaines après le traitement d'induction (3 IVT mensuelles) à l'aflibercept à la posologie recommandée dans l'AMM sur 400 yeux avec une DMLA humide naïve de tout traitement.

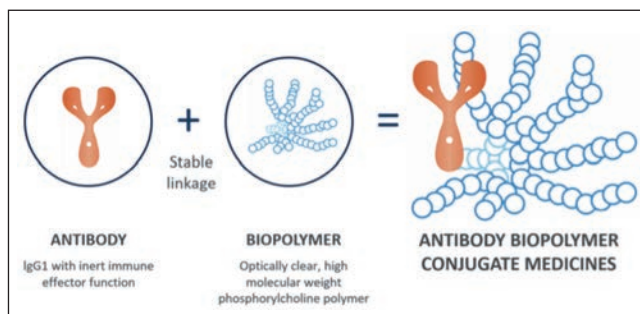


Figure 10. Principe des anticorps incorporés dans un biopolymère conjugué.

Prochains tournants en ophtalmologie

La thérapie génique

La thérapie génique peut amener, par le biais d'un vecteur viral désactivé, un gène déficient ou modifier le génome dans le cadre d'une maladie rétinienne génétique. Mais elle peut aussi, dans le cadre de maladies rétiniennes acquises non génétiques, introduire comme gène d'intérêt un gène qui va faire fabriquer par nos propres cellules rétiniennes un anti-VEGF.

Des premiers essais de thérapie génique utilisant des vecteurs AAV (*Adeno Associated Virus*) faisant exprimer par les cellules rétiniennes le récepteur FLT1 liant le VEGF dans la DMLA humide ont été publiés entre 2015 et 2017 : ils ont montré une efficacité avec la disparition de l'exsudation intra- et sous-rétinienne, et cela de façon durable, sans avoir recours à des IVT d'anti-VEGF de secours sur plusieurs mois, avec cependant une plus grande efficacité pour la voie sous-rétinienne que pour la voie intravitréenne ainsi qu'une bonne tolérance.

Un nouvel essai de phase I/II mené avec le RGX-314 (figure 11), utilisant un vecteur AAV8 faisant exprimer par les cellules rétiniennes le récepteur FLT1 liant le VEGF injecté par voie sous-rétinienne, a montré une réelle efficacité. En effet, des patients qui nécessitaient de très nombreuses IVT d'anti-VEGF actuels avant la thérapie génique étaient asséchés après la thérapie, et ce, sans aucune IVT d'anti-VEGF supplémentaire dans les 6 premiers mois après le traitement pour 75% des patients traités avec la dose la plus forte. Une nouvelle étude de phase II va démarrer dans la DMLA humide, avec aussi une autre approche puisque le produit ne sera plus injecté sous la rétine mais dans l'espace suprachoroïdien avec l'aide du micro-injecteur de Clearside, permettant ainsi de transformer le geste chirurgical en un geste possible au cabinet.

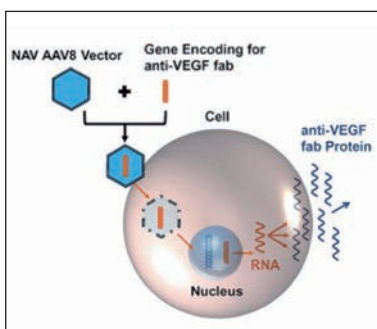


Figure 11. Thérapie génique par le RGX-314 développée par RegenXBio.

Un autre laboratoire, Adverum, développe une autre thérapie génique pour la DMLA humide par IVT du vecteur AAV7m8 apportant le gène qui fait fabriquer de l'aflibercept (figure 12) par les cellules oculaires. Cette étude de phase I/II, OPTIC, a montré des résultats prometteurs chez des sujets très dépendants des IVT d'anti-VEGF actuels, avec une rétine asséchée durablement sans injection complémentaire. La tolérance est satisfaisante avec simplement une inflammation minime facilement contrôlée par des collyres corticoïdes.

Cette approche par thérapie génique est séduisante par sa durée extrêmement prolongée (peut-être définitive),

notamment pour des patients très dépendants aux IVT classiques. Pour autant, il faudra vérifier à plus grande échelle l'efficacité de l'approche intravitréenne (plus facile à réaliser en clinique) et de l'approche sous-rétinienne (qui nécessite une intervention chirurgicale), ainsi que la tolérance. Il faudra aussi s'assurer que l'inhibition continue du VEGF n'entraîne pas, sur le très long terme, des effets secondaires (atrophie...). Si tel est le cas, il sera sans doute nécessaire d'envisager des constructions moléculaires qui intègrent des systèmes déclenchant ou interrompant la production du gène d'intérêt (ces systèmes ON ou OFF existent déjà, reposant par exemple sur l'absorption orale de cyclines).

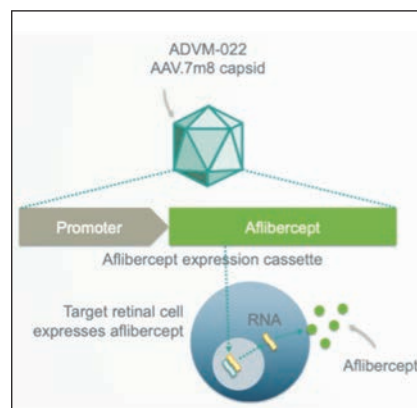


Figure 12. Thérapie génique développée par Adverum Biotechnologies pour la DMLA humide et l'œdème maculaire diabétique.

Conclusion

De nouvelles molécules anti-VEGF vont être à notre disposition dans les prochaines années pour traiter la DMLA humide ainsi que les œdèmes maculaires d'origine vasculaire (OMD, OVR).

S'il ne fait aucun doute qu'elles paraissent aussi efficaces que les anti-VEGF actuels, elles ne semblent *a priori* pas faire mieux intrinsèquement sur le plan visuel, sauf peut-être à améliorer la compliance au traitement en réduisant le fardeau du traitement. Si leur durabilité en théorie est possiblement supérieure à celle des molécules actuelles, cela reste à confirmer par des études randomisées comparant les différentes molécules dans des schémas comparables (comme l'étude TALON) ou en vraie vie, en précisant le réel bénéfice clinique, c'est-à-dire le gain en semaine(s) en termes de délai entre 2 IVT. Par ailleurs, leur intérêt dépendra également de leur tolérance au regard de celle, excellente, des anti-VEGF actuels.

Concernant les dispositifs de délivrance prolongée d'anti-VEGF, il ne fait pas trop de doute qu'ils permettront de diminuer le fardeau du traitement mais c'est leur mise en application (chirurgie ou pas) et surtout leur tolérance qui seront déterminantes dans leur intérêt réel en clinique. À l'évidence, l'espoir est là pour demain, sans qu'il soit possible de dire aujourd'hui en quoi consistera précisément le traitement des pathologies rétiniennes dans quelques années.