

Euretina 2019, séance plénière 5-8 septembre 2019, Paris

ALTAIR Treat and Extend à deux ans : l'extension des intervalles de traitement efficace pour l'aflibercept

Les résultats à deux ans de l'étude ALTAIR montrent une efficacité durable de l'approche T&E. Ce sont jusqu'à 60% des patients pour lesquels les intervalles d'injections intravitréennes d'aflibercept sont espacés à 12 semaines et au-delà, faisant baisser à 10,4 en moyenne le nombre moyen d'injections en deux ans, avec une efficacité anatomique et fonctionnelle équivalente à celle du schéma bimestriel. Ces résultats ont été dévoilés à Euretina 2019.

Lors du congrès Euretina 2019, qui s'est tenu à Paris du 5 au 8 septembre, le Pr Masahito Ohji, chef du département d'ophtalmologie de l'université de sciences médicales de Shiga au Japon, a présenté les résultats à deux ans (96 semaines) de l'étude ALTAIR (*Aflibercept in Neovascular Age-related Macular Degeneration*). L'efficacité et la sécurité de l'aflibercept avaient déjà été montrées dans des études à large échelle (VIEW1 et VIEW2) [1], l'étude ALTAIR dévoilée ici présente l'intérêt d'appliquer deux schémas *Treat & Extend* (T&E) différents dans les injections intravitréennes (IVT) d'aflibercept (Eylea® de Bayer) chez des patients japonais atteints de dégénérescence maculaire liée à l'âge néovasculaire (DMLAn). Ces schémas ont l'un comme l'autre permis une amélioration des résultats anatomiques et visuels à 52 et 96 semaines.

Une étude au schéma audacieux

ALTAIR (NCT02305238) est une étude de phase IV randomisée

[1] Heier JS, Brown DM, Chong V et al. Intravitreal aflibercept (VEGF trap-eye) in wet age-related macular degeneration. *Ophthalmology*. 2012;119:2537-48.

multicentrique (40 centres). Elle est audacieuse par ses intervalles de traitement : les intervalles entre deux injections pouvaient être ajustés de 2 semaines mais aussi de 4 semaines, portant l'intervalle maximal d'injection à 16 semaines, ce qui est inédit. En effet, les participants, après avoir reçu trois doses mensuelles d'aflibercept (2 mg), puis une injection deux mois plus tard (ce qui correspond aux semaines 0, 4, 8 et 16) étaient randomisés en 1:1 en deux groupes. Dans le premier groupe, l'intervalle pouvait être ajusté (c'est-à-dire étendu, maintenu ou raccourci) de 2 semaines (groupe $\pm 2S$, n = 124) ; et dans le second, il pouvait être ajusté de 4 semaines (groupe $\pm 4S$, n = 123), et ce jusqu'à la semaine 96, avec une visite d'évaluation à 52 et 96 semaines. L'intervalle minimum entre deux injections

était donc de 8 semaines (soit 12 semaines, l'intervalle de base, moins 4 semaines, dans le groupe $\pm 4S$), et l'intervalle maximum de 16 semaines (soit 12 semaines, l'intervalle de base, plus 4 semaines, dans le groupe $\pm 4S$ à nouveau). Le choix de l'ajustement de l'intervalle dans chacun des deux groupes était fait par les cliniciens, en se basant sur des critères prédéfinis (évolution de l'acuité visuelle, de l'épaisseur centrale rétinienne, nouvelle néovascularisation, hémorragie, présence ou non de fluide à l'OCT).

Les participants présentaient une DMLAn, étaient naïfs de traitement anti-angiogénique, âgés de 50 ans et plus (en moyenne 74 ans), à 72,4% des hommes, et initialement, leur MAVC (meilleure acuité visuelle corrigée) était de 55 lettres ETDRS (*Early Treatment Diabetic Retinopathy Study*) pour

De l'intérêt des schémas T&E

Le T&E est une stratégie, applicable dans la vraie vie (point central pour les patients), dans laquelle l'intervalle d'injection peut être étendu ou raccourci (ou maintenu) selon des critères anatomiques et fonctionnels. Ce schéma a pour objectif de diminuer le nombre d'injections (et donc de visites), tout en conservant le gain visuel d'un protocole fixe. L'intérêt du régime T&E est de personnaliser le traitement, gardant son efficacité tout en allégeant le fardeau du traitement.

Les chiffres à retenir

- 60% : le taux de patients présentant un intervalle de retraitement ≥ 12 semaines*.
- 10,4 : le nombre moyen d'injections, dans les deux schémas T&E*.
- 7,6 et 6,1 : les gains d'acuité visuelle en nombre de lettres ETDRS*.

* à la semaine 96

l'œil considéré, et leur épaisseur rétinienne centrale de 378,3 μm . Ils ne présentaient ni inflammation ni infection ni pression intraoculaire non contrôlée, ni trouble oculaire pouvant affecter la vue dans l'œil considéré. Ils n'avaient pas non plus subi de photothérapie dynamique à la vertéporfine, ni d'intervention laser ou chirurgicale, ni reçu de corticostéroïdes intraoculaires.

Des résultats équivalents pour les deux schémas T&E

Le gain moyen d'AV (acuité visuelle) a été de +9 lettres ETDRS avec 7,2 injections en moyenne dans le groupe $\pm 2S$ et de +8,4 lettres ETDRS avec 6,9 injections en moyenne dans le groupe $\pm 4S$ à 52 semaines ; puis de +7,6 lettres ETDRS et +6,1 lettres ETDRS (dans les groupes $\pm 2S$ et $\pm 4S$ respectivement) à 96 semaines. Un gain ≥ 15 lettres ETDRS a été observé dans 32,5% des cas du groupe $\pm 2S$ et 30,9% des cas du groupe $\pm 4S$ à 52 semaines, et dans 31,7% des cas du groupe $\pm 2S$ et 28,5% des cas du groupe $\pm 4S$ à 96 semaines. Une amélioration anatomique a également été observée avec une diminution de l'épaisseur rétinienne centrale (ERC) de

134,4 µm et 126,1 µm dans les groupes ±2S et ±4S respectivement à 52 semaines et de 130,5 µm et 125,3 µm dans les groupes ±2S et ±4S respectivement, à 96 semaines. Les différences entre les deux groupes n'étaient pas significatives. Un intervalle d'injec-

tion de 16 semaines était ainsi obtenu pour 41,5% et 46,3%, et seulement 33,3% à 37,4% des participants demeuraient à un intervalle de 8 semaines, dans les groupes ±2S et ±4S respectivement à 96 semaines. Le profil de pharmacovigilance était comparable à celui des

études antérieures, avec une incidence d'effets secondaires graves (ESG) similaire dans les deux groupes T&E.

Ouverture à l'extension de l'intervalle des injections

Le laboratoire Bayer, prenant acte de ces résultats, a

demandé (et obtenu en septembre 2018) à l'agence européenne du médicament l'extension de l'intervalle des injections d'Eylea® en *Treat & Extend* dans la DMLAn, dès la première année de traitement.