

Réunion annuelle de 2018 de l'American Academy of Ophthalmology (AAO)

De nouvelles données plaident en faveur d'une administration moins fréquente des anti-VEGF dans les cas de dégénérescence maculaire

Chicago – Beaucoup de cliniciens ont déjà commencé à espacer les injections intravitréennes chez leurs patients atteints de la forme humide de la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA). Or deux séries très différentes de données à long terme confirment que cela peut se faire efficacement et en toute sûreté. La première série concerne les résultats à long terme d'essais de phase III réalisés sur une petite molécule inhibant le facteur de croissance de l'endothélium vasculaire (VEGF). Les résultats supérieurs obtenus sur le plan anatomique après une année de traitement avec cette petite molécule par rapport à l'aflibercept (VEGF-Trap) ont persisté toute la deuxième année malgré une administration moins fréquente. La seconde série porte sur la comparaison de deux traitements anti-VEGF reposant sur la stratégie de l'espacement. Le fardeau thérapeutique associé à pareille stratégie est resté faible, même pendant les deux années de suivi.

Les deux essais de phase III visaient à évaluer l'efficacité et l'innocuité relatives du brolocizumab, un fragment d'anticorps humanisé à une seule chaîne doté d'une grande affinité pour toutes les isoformes du VEGF-A. Si cette structure à chaîne unique a expressément été créée, c'est en raison des avantages possibles que comporte l'inhibition du VEGF au moyen d'une petite molécule, notamment sa pénétration rapide des tissus et son élimination de la grande circulation en très peu de temps. Lors de ces deux essais, intitulés HAWK et HARRIER, cet agent a été comparé à l'aflibercept, un médicament homologué indiqué contre la DMLA humide.

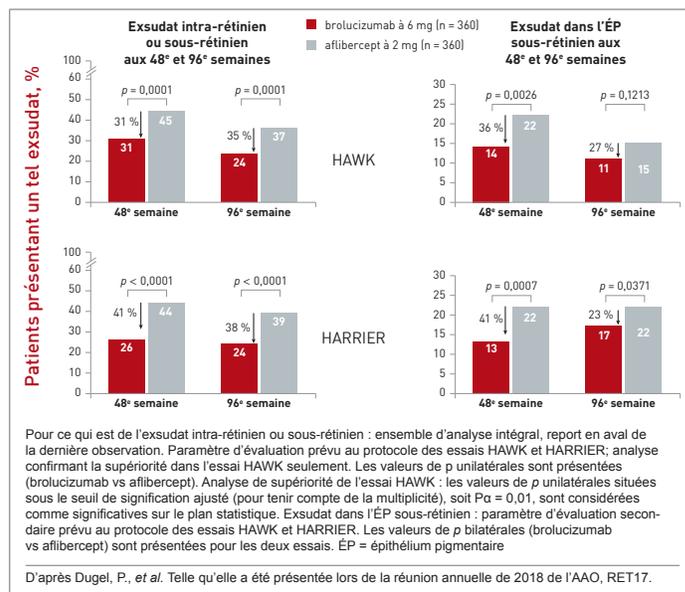
Selon les résultats présentés lors de la réunion de 2018 de l'AAO, l'acuité visuelle mesurée à 2 ans était similaire dans les deux groupes de traitement, même si près de la moitié des sujets affectés à la petite molécule inhibitrice avait reçu des injections intravitréennes toutes les 12 semaines au lieu de toutes les 8 semaines. Les résultats à un an de ces mêmes essais, qui avaient été rapportés antérieurement, étaient semblables. La tomographie par cohérence optique (TCO) a permis de constater que le brolocizumab, malgré son administration moins fréquente, avait permis d'obtenir une réduction plus marquée de l'écoulement à tous les intervalles de mesure.

« Cet essai a permis de confirmer la non-infériorité des traitements, mais plus important encore, que les résultats supérieurs observés avec le brolocizumab anatomiquement parlant aux 16^e et 48^e semaines [par TCO] étaient toujours là à la 96^e semaine », a rapporté le Dr Pravin Dugel, Professeur clinicien à l'Institut ophtalmologique Roski, de l'École de médecine Keck de l'Université de la Californie du Sud.

Les chercheurs ont aussi constaté l'effet asséchant supérieur du brolocizumab chez les patients présentant

un exsudat. Il a en effet produit des diminutions significatives de l'exsudat dans l'épithélium pigmentaire sous-rétinien, ainsi qu'à l'intérieur la rétine ou sous la rétine comparativement à l'aflibercept aux 48^e et 96^e semaines, comme c'était le cas aux intervalles de mesure précédents, et ce tant pour l'essai HAWK que pour l'essai HARRIER (Figure 1).

FIGURE 1 | Essais HAWK et HARRIER : exsudat dans l'épithélium pigmentaire sous-rétinien, à l'intérieur la rétine ou sous la rétine aux 48^e et 96^e semaines



Essais HAWK et HARRIER : persistance à 2 ans des gains enregistrés pour la vision

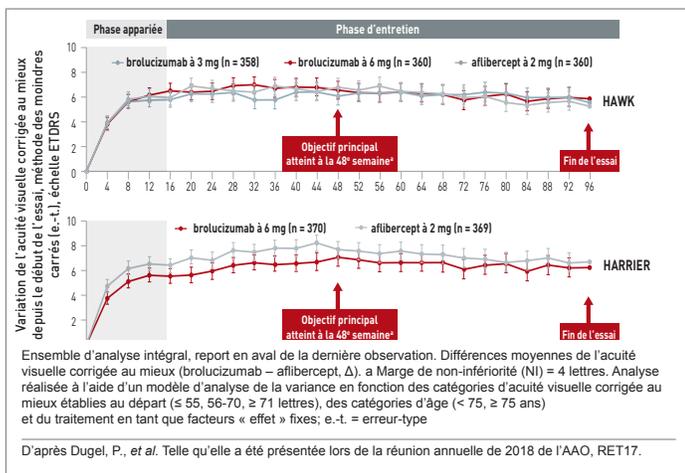
Les essais HAWK et HARRIER étaient des essais de non-infériorité à répartition aléatoire conçus de manière semblable. Ils ont servi à comparer l'efficacité et l'innocuité du brolocizumab à celles de l'aflibercept chez plus de 1800 patients disséminés

dans plus de 400 centres de recherche dans le monde. Les patients du groupe brolocizumab et ceux du groupe aflibercept ont d'abord été soumis à une phase d'attaque de 3 mois, puis ceux du groupe brolocizumab ont commencé à recevoir ce médicament toutes les 12 semaines avec la possibilité d'espacer les injections de 8 semaines si le besoin s'en faisait sentir. L'aflibercept a été administré tous les deux mois conformément à la posologie recommandée.

Les essais HAWK et HARRIER visaient surtout à confirmer la non-infériorité des deux agents pour ce qui est de l'acuité visuelle corrigée au mieux, mais ils ont aussi servi à les comparer en regard de plusieurs autres paramètres d'importance clinique, dont la mesure de l'exsudat rétinien, le nombre d'injections et l'innocuité.

« En ce qui concerne l'acuité visuelle corrigée au mieux, le brolocizumab ne s'est pas montré inférieur à l'aflibercept à la 16^e semaine; sa non-infériorité par rapport à l'aflibercept s'est confirmée à la 48^e semaine et s'est maintenue jusqu'à la 96^e semaine qui marquait la fin de l'essai », a déclaré le Dr Dugel (Figure 2). Les gains enregistrés au chapitre de l'acuité visuelle ont été préservés la deuxième année, la variation moyenne de l'acuité visuelle corrigée au mieux s'élevant à 5,9 lettres et à 6,1 lettres pour le brolocizumab à 6 mg comparativement à 5,3 lettres et à 6,6 lettres pour l'aflibercept au cours des essais HAWK et HARRIER, respectivement.

FIGURE 2 | Essais HAWK et HARRIER : variation de l'acuité visuelle corrigée au mieux entre le début et la 96^e semaine des essais



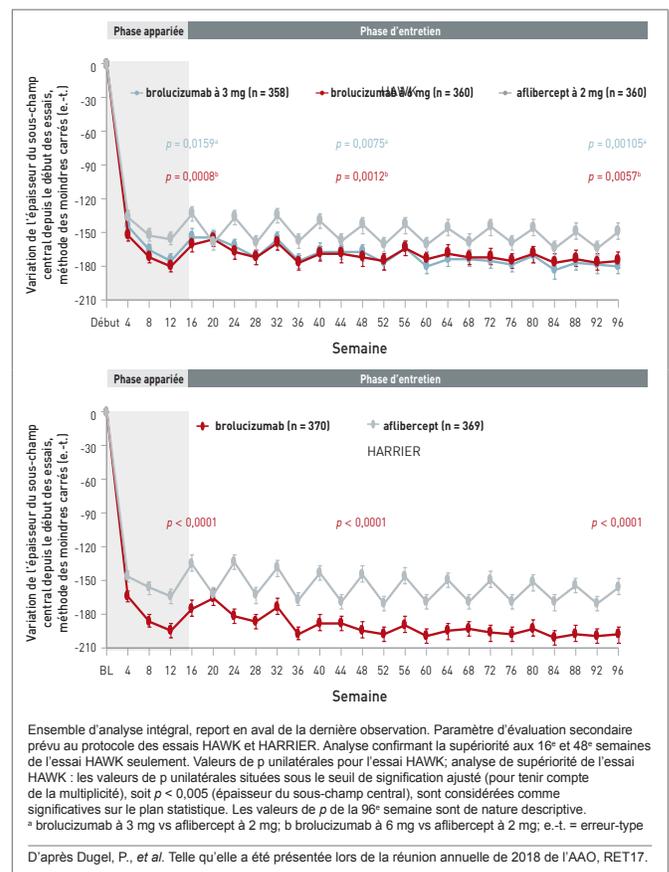
Bien que les gains enregistrés avec le brolocizumab n'aient pas été inférieurs, ils ont été obtenus alors que la majorité des patients (55 %) ont continué de le recevoir toutes les 12 semaines pendant la première année, ce qui signifie que, dans l'ensemble, ils ont reçu moins d'injections et ont pu réduire leur fardeau thérapeutique comparativement à l'aflibercept qui lui a été administré toutes les 8 semaines.

« Le respect de l'intervalle posologique de 12 semaines au terme des 48 premières semaines de l'essai constituait un facteur de prédiction extrêmement puissant de la poursuite du traitement à ce même rythme pendant toute la deuxième année », a affirmé le Dr Dugel. À preuve, 75 % de tous les patients ayant respecté l'intervalle posologique de 12 semaines jusqu'à la 48^e semaine ont continué de le faire jusqu'à la 96^e semaine.

Résultats obtenus sur le plan anatomique pendant les essais HAWK et HARRIER

Selon le Dr Dugel, à la 96^e semaine des essais HAWK et HARRIER, le brolocizumab avait permis d'observer, comparativement à l'aflibercept, un amincissement significatif du sous-champ central ($p < 0,0001$) en plus d'une plus faible proportion de sujets présentant un exsudat rétinien (Figure 3).

FIGURE 3 | Essais HAWK et HARRIER : amincissement significatif du sous-champ central entre le début et la 96^e semaine des essais



Implications pour la pratique clinique

Les résultats favorables obtenus sur le plan anatomique et objectifs par TCO sont importants en raison de leur répercussion sur l'individualisation du traitement. D'après le Dr Dugel, les cliniciens vérifient souvent l'état de leurs patients à l'aide de la TCO afin de prendre des décisions éclairées quant au raccourcissement, au maintien ou à la prolongation de l'intervalle posologique qu'ils utilisent pour les injections d'anti-VEGF.

Le Dr Dugel a ajouté qu'à 26 kDa, la taille de la molécule de brolocizumab correspond à une fraction de celle du bevacizumab (150 kDa) ou de l'aflibercept (100 kDa). Il a qualifié le brolocizumab de « la plus petite molécule dont nous disposons pour supprimer le VEGF-A ». En raison de sa taille, « nous savons que la concentration molaire atteinte est beaucoup plus élevée et qu'elle l'est rapidement », a-t-il ajouté.

Le Dr Dugel considère que les observations recueillies pendant les essais HAWK et HARRIER confirment l'intérêt d'une petite molécule inhibant le VEGF. Grâce à ces données, « nous savons que nous disposons maintenant d'un agent qui supprime efficacement une cible validée, soit le VEGF-A, et ce sont des mesures objectives (TCO) qui nous l'ont appris », a-t-il affirmé.

Aucun nouveau signal d'alarme concernant l'innocuité n'est ressorti de ces deux essais sur le brolocizumab. « Dans l'ensemble, l'innocuité du brolocizumab était comparable à celle de l'aflibercept et cadrait avec les données publiées à ce sujet pour les autres agents anti-VEGF », a déclaré le Dr Dugel.

Essai RIVAL : évaluation de l'effet des schémas thérapeutiques sur l'atrophie géographique

Si les essais HAWK et HARRIER ont fourni des données probantes montrant qu'une petite molécule inhibant le VEGF peut être administrée tous les trois mois seulement chez une proportion substantielle de patients, un autre essai présenté lors de la réunion de l'AAO de cette année a permis de valider la stratégie de l'espacement (*treat and extend strategy*). Cet essai, intitulé RIVAL, a servi à évaluer les inhibiteurs du VEGF que sont le ranibizumab et l'aflibercept pendant 2 ans. Les résultats principaux de cet essai ont permis d'établir un parallèle entre ces deux traitements et des taux à la fois bas et comparables d'atrophie maculaire lorsqu'ils sont administrés en appliquant cette stratégie pendant 2 ans.

« L'essai RIVAL est le premier essai à répartition aléatoire visant à comparer le ranibizumab et l'aflibercept, a rapporté le Dr Mark C. Gillies, Professeur d'ophtalmologie clinique et de santé oculaire, à l'École clinique centrale de l'École de médecine de l'Université de Sydney, en Australie. Les deux agents ont fait preuve d'une innocuité comparable lorsqu'ils étaient administrés selon la stratégie de l'espacement ».

On entend par « stratégie de l'espacement », la prolongation ou le raccourcissement de l'intervalle entre les injections intravitréennes en fonction de l'évolution de la maladie, celle-ci étant habituellement déterminée par TCO. Des sondages réalisés en Amérique du Nord indiquent que la majorité des spécialistes de la rétine traite la DMLA humide de cette façon.

À l'instar des essais HAWK et HARRIER, les résultats à 12 mois de l'essai RIVAL au cours duquel

278 patients jamais traités ont été affectés aléatoirement à un traitement par le ranibizumab à 0,5 mg ou par l'aflibercept à 2,0 mg, avaient préalablement été rapportés. Comme ce fut le cas à 12 mois, les chercheurs ont noté au 24^e mois une tendance vers une meilleure acuité visuelle corrigée dans le groupe traité par le ranibizumab (+6,6 vs +4,6 lettres; $p = 0,11$), mais aucune différence significative pour ce qui est de diverses mesures de l'atrophie maculaire.

Selon le Dr Gillies, les autres mesures d'importance clinique, notamment le nombre d'injections (environ 17 dans les deux groupes pour toute la durée de l'essai), ont également donné des résultats similaires. Laissant entendre qu'un essai de plus longue durée pourrait faire ressortir une différence dans le taux d'atrophie, le Dr Gillies a qualifié les faibles taux enregistrés pendant cet essai de « rassurants ». Il est convaincu que les résultats qui y ont été obtenus confirment l'utilité de la stratégie de l'espacement pour réduire le fardeau imposé par les traitements intravitréens.

L'essai RIVAL confirme les résultats de l'essai CANTREAT dans la prise en charge de la DMLA humide

Dans l'ensemble, les données collectées durant l'essai RIVAL viennent appuyer les résultats de l'essai CANTREAT, qui ont été présentés plus tôt cette année dans le cadre de la réunion annuelle de l'American Society of Retina Specialists, à Vancouver, et qui l'ont été de nouveau pendant celle de l'AAO. Même si l'adoption de la stratégie de l'espacement s'est généralisée dans la prise en charge de la dégénérescence maculaire, l'essai CANTREAT et aujourd'hui l'essai RIVAL ont considérablement enrichi les données probantes à l'appui de l'utilité de cette méthode.

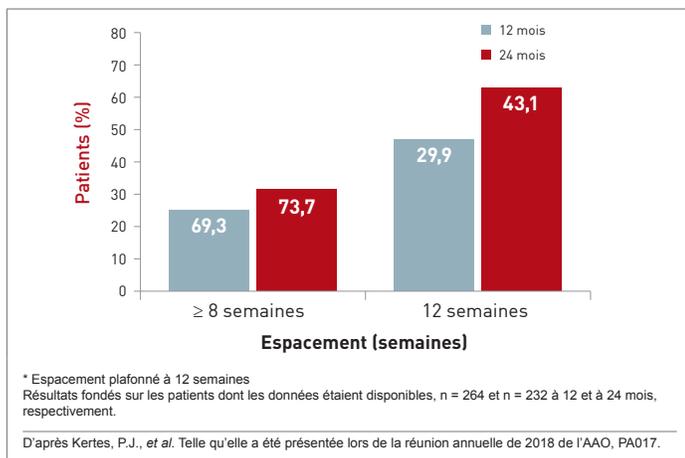
« En Amérique du Nord, nous appliquons massivement la stratégie de l'espacement, mais fait remarquable, nous disposons de peu de données pour justifier son utilisation », a déclaré le Dr Peter Kertes, Chef du Service d'ophtalmologie au Centre des sciences de la santé Sunnybrook de Toronto, en Ontario.

Résumant les données issues de l'essai CANTREAT pendant la réunion annuelle de l'AAO, le Dr Kertes a mentionné que 268 des 526 sujets de cet essai mené en mode ouvert avaient été traités en appliquant la stratégie de l'espacement alors que les 258 autres avaient reçu des injections mensuelles de ranibizumab. Les caractéristiques de départ des patients recrutés étaient très similaires, l'acuité visuelle corrigée au mieux étant comparable dans les deux groupes de sujets. Il a parlé des résultats obtenus à 24 mois chez 343 patients, dont 175 avaient suivi la stratégie de l'espacement alors que les 168 autres avaient reçu des injections mensuelles.

Les évaluations réalisées après 12 mois de traitement ont révélé que l'acuité visuelle corrigée au mieux s'était améliorée de 2,4 lettres dans le groupe traité au moyen de la stratégie de l'espacement par rapport au groupe de sujets ayant reçu des injections mensuelles ($p = 0,012$). Pendant ce laps de temps, les sujets du premier groupe ont reçu 9,4 injections en moyenne, tandis que les sujets du deuxième groupe en ont reçu 11,8 en moyenne.

Lorsqu'elle a été évaluée à 24 mois, l'acuité visuelle s'est révélée similaire dans les deux groupes de sujets, même si la correction observée a été obtenue grâce à un nombre beaucoup moins élevé d'injections dans le groupe ayant suivi la stratégie de l'espacement (17,6 vs 23,6). Au lieu de diminuer, l'intervalle moyen séparant les injections s'est allongé au fil du temps chez les sujets de l'essai CANTREAT traités selon la stratégie de l'espacement, passant de 8,7 semaines qu'il était à 12 mois à 9,3 semaines à 24 mois comme en fait foi la proportion de patients dont les injections étaient espacées de 8 semaines ou plus et de 12 semaines à 12 et à 24 mois (moment où la durée de l'intervalle a été plafonnée) d'après le moment prévu pour la prochaine injection (Figure 4).

FIGURE 4 | Résultats de l'essai CANTREAT à 12 et à 24 mois : patients dont les injections étaient espacées d'au moins 8 semaines et de 12 semaines dans le groupe traité au moyen de la stratégie de l'espacement



« Cet essai visait à démontrer la non-infériorité de la stratégie de l'espacement par rapport aux injections mensuelles, ce qu'il a réussi à faire », a affirmé le Dr Kertes. Après quoi, il a ajouté : « Le plus important, c'est qu'il a démontré la non-infériorité de la stratégie de l'espacement [au chapitre de l'acuité visuelle corrigée au mieux], mais aussi la supériorité de cette méthode pour ce qui est du nombre d'injections administrées ».

Selon le Dr Kertes, les observations faites récemment devraient conforter les spécialistes de la rétine dans leur décision d'adopter la stratégie de l'espacement et de prolonger l'intervalle de temps entre les injections intravitréennes administrées pour le traitement de la DMLA humide.

Qu'y a-t-il dans la pépinière pour la DMLA humide?

Le traitement de la DMLA humide pourrait être bien différent dans les années à venir, mais « l'utilisation du VEGF comme cible est là pour rester, a précisé le Dr Dugel. L'inhibition du VEGF-A restera au cœur du traitement. Je ne crois pas que nous cesserons de nous y attaquer. Si nous pouvons trouver un moyen plus efficace de l'inhiber, tant mieux. C'est là que le brolucizumab entre en jeu ».

Il a ajouté : « Il est possible qu'à l'avenir, la prise en charge de la DMLA humide repose sur plus d'un moyen d'inhiber le VEGF. Reste à savoir si nous y adjoindrons d'autres modes de traitement permettant d'obtenir de meilleurs résultats. C'est très possible. C'est ce que font les cliniciens en oncologie ».

Des agents expérimentaux très prometteurs, comme le RG7716 qui se lie au VEGF-A et le neutralise, ainsi que l'angiopoïétine-2, pourraient, à terme, être associés au brolucizumab pour traiter la DMLA humide. Parlant du RG7716, le Dr Dugel émet l'hypothèse qu'il pourrait être associé au brolucizumab.

Conclusion

Les inhibiteurs du VEGF constituent un traitement type efficace contre la DMLA humide, mais des données solides montrent qu'il n'est pas essentiel de les administrer tous les mois pour en tirer des bienfaits. Les données issues des essais HAWK et HARRIER nous ont appris que comparativement à l'aflibercept, le brolucizumab, une petite molécule inhibant le VEGF, parvient à offrir une acuité visuelle similaire, mais donne des résultats supérieurs anatomiquement parlant sur une période de 2 ans, et ce en dépit du fait que près de la moitié des patients traités par cet agent ont reçu leurs injections tous les 3 mois du début à la fin du traitement expérimental. Quant aux données tirées de l'essai RIVAL, elles vont dans le même sens que celles de l'essai CANTREAT et confirment la viabilité de la stratégie de l'espacement. Les deux séries de données présentent de l'intérêt pour quiconque tente d'améliorer la qualité de vie des patients atteints de DMLA humide en réduisant le fardeau thérapeutique qui leur est imposé. ●

NE PAS DISTRIBUER

L'information et les opinions formulées aux présentes sont celles des participants et ne reflètent pas forcément celles de Communications Xfacto inc. ou du commanditaire. La diffusion de ce rapport de conférence a été rendue possible grâce au soutien de l'industrie en vertu d'une convention écrite garantissant l'indépendance rédactionnelle. Ce document a été créé à des fins didactiques et son contenu ne doit pas être vu comme faisant la promotion de quelque produit, mode d'utilisation ou schéma posologique que ce soit. Avant de prescrire un médicament, les médecins sont tenus de consulter la monographie du produit en question. Toute distribution, reproduction ou modification de ce programme est strictement interdite sans la permission écrite de Communications Xfacto inc. © 2018. Tous droits réservés. The Medical Xchange^{MD}