

Brèves

Anti-PDGF, pegpleranib et rinucumab : comment en est-on arrivé là ?

ROSENFELD PJ. Anti-PDGF and age-related macular degeneration treatment : Where do we stand ? Presented at : *Retina*, 2017 ; Koloa, Hawaï.

Les études princeps qui ont validé l'utilisation du ranibizumab et de l'aflibercept de même que l'étude CATT comparant ces deux molécules au bevacizumab, ont montré que ces anti-VEGF permettaient d'obtenir un gain initial d'acuité visuelle moyen de l'ordre de 6 à 8 lettres ETDRS. Au cours de la première année de traitement, ce gain est globalement maintenu avec un nombre d'injections intravitréennes de l'ordre de 5 à 6. Toutes les études de "vraie vie" ou celles validant les modalités de retraitements suivant des rythmes particuliers ont montré l'importance du suivi régulier des patients, en particulier avec des contrôles en OCT. Enfin, aucune de ces études n'a permis d'envisager une occlusion définitive des néovaisseaux choroïdiens qui imposent finalement un traitement ou tout au moins un suivi "à vie".

Cette avancée thérapeutique illustre l'efficacité du blocage de toutes les isoformes du VEGF développé au début des années 2000. Ce concept avait fait suite à celui d'un blocage partiel de l'activité anti-VEGF "pathologique" avec le pegaptamid qui bloque l'isoforme 165 du VEGF impliqué dans les processus de néovascularisation pathologique.

Au cours des années qui suivent la mise en route du traitement, le gain visuel initial moyen de 6 à 8 lettres ETDRS n'est pas toujours maintenu. Des processus de fibrose sous rétinienne, d'atrophie de l'épithélium pigmentaire (et de la neurorétine en regard) sont observés de même qu'une tendance à la diminution de l'observance du traitement (**fig. 1**). Enfin, des épisodes hémorragiques peuvent venir brutalement compromettre le pronostic visuel.

Dans ce contexte, de nombreuses molécules sont développées à la fois pour améliorer l'efficacité initiale (peut-on faire mieux que gagner 6 à 8 lettres à la fin de la phase d'induction ?) et pour améliorer la sécurité des traitements (n'est-il pas nocif de bloquer toutes les isoformes du VEGF avec un médicament injecté régulièrement dans le vitré pendant des années ?).

Les pistes des traitements à venir sont multiples. Elles ciblent le VEGF extracellulaire (VEGF-A, VEGF-B, PlGF, VEGF-C et VEGF-D) ou la cascade d'activation de la tyrosine kinase. L'angiopoïétine est une cytokine pro-angiogénique qui peut être ciblée pour réduire la prolifération néovasculaire. Une piste adjuvante concerne l'utilisation d'oligonucléotides qui ciblent le VEGF ou d'autres cytokines impliquées dans la pathogénie des néovaisseaux.

Enfin, une autre cible concerne les péricytes des cellules endothéliales. Cette voie impliquant des anti-PDGF (*platelet derived growth factor*) était très médiatisée et semblait la plus prometteuse jusqu'à la fin de l'année 2016 avec deux molécules : le pegpleranib (Fovista) évalué en combinaison avec le ranibizumab et le rinucumab évalué en combinaison avec l'aflibercept.

Le 30 septembre 2016, un communiqué du fabricant du rinucumab annonçait que les études de phase II du médicament ne montraient pas de bénéfice supplémentaire de l'association rinucumab + aflibercept par rapport à l'aflibercept utilisé seul. Le 12 décembre 2016 un communiqué du fabricant du pegpleranib faisait le même type d'annonce à propos de l'étude de phase III évaluant ce produit. Ces deux annonces ont douché les espoirs des rétinoles et de nombreux patients. La communication des différents fabricants impliqués dans ces études a été particulièrement peu abondante ce qui a pu ajouter à la frustration de la communauté des ophtalmologistes.

En janvier dernier, lors du congrès *Eye and Retina* 2017 à Koloa (Hawaï), le Pr. Rosenfeld a repris des éléments d'explication analysés avec William J Feuer, le statisticien avec lequel il travaille habituellement. Le Pr. Rosenfeld analyse d'une part les résultats de l'étude de phase II puis la conception de l'étude de phase III. Cette analyse est basée sur la publication des résultats de la phase I [1] et des formulaires officiels des études en cours [2,3].

L'étude de phase II comportait 449 patients répartis en 3 groupes (1 ; 1 ; 1) comparant (ranibizumab seul ; ranibizumab + 0,3 mg de pegpleranib ; ranibizumab + 1,5 mg de peg-

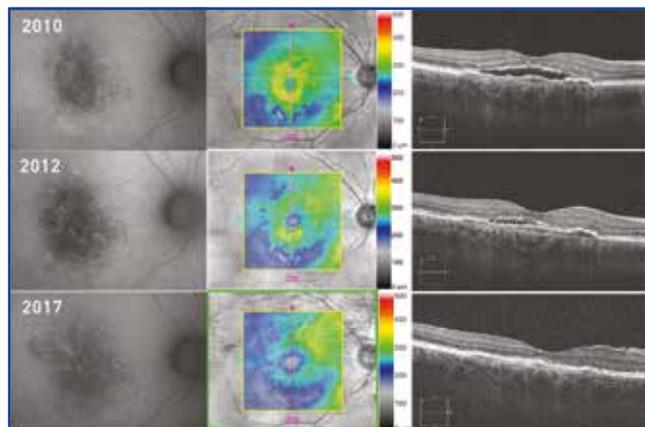


Fig. 1 : Patiente de 72 ans en 2010 traitée par anti-VEGF (aflibercept) pour des néovaisseaux choroïdiens rétrofovéaux de la DMLA. Après 7 ans, l'acuité visuelle est maintenue à 5/10° de loin et Parinaud 3 de près. Les clichés en autofluorescence (à gauche) montrent une extension progressive de l'atrophie de l'épithélium pigmentaire. En OCT, les phénomènes exsudatifs initialement un peu difficiles à résoudre avec des injections espacées de 2 mois restent à présent résolus avec des IVT espacées de 3 mois. On peut remarquer un petit amincissement rétinien en regard de la zone centrale cohérent avec la majoration de l'atrophie de l'épithélium pigmentaire. On n'observe cependant pas de fibrose sous rétinienne (clichés TD).

pleranib). Cette étude avait montré la supériorité du groupe ranibizumab + 1,5 mg de pegpleranib mais on peut remarquer que la répartition initiale de la taille des lésions n'était absolument pas homogène (1,8 surface papillaire (SP); 1,9 SP; 1,5 SP). Les patients affectés au groupe ranibizumab + 1,5 mg de pegpleranib avaient en moyenne des lésions moins grandes. Aucune mention n'est faite de l'acuité visuelle moyenne des différents groupes. De même, il n'est pas fait mention, comme cela avait été le cas dans l'étude de phase I de l'évolution inverse des acuités visuelles et de l'épaisseur maculaire mesurée en OCT. Il est pourtant logique d'imaginer que les lésions plus grandes sont plus évoluées, ont un pronostic spontané moins favorable et une acuité moyenne moins bonne que les lésions de taille plus réduite. On peut donc penser que les résultats positifs de l'étude de phase II étaient influencés par la répartition inégale des lésions avec davantage de lésions évoluées dans le groupe ranibizumab seul.

Un autre élément intéressant concerne la conception de l'étude de phase III. Cette étude a en effet été conçue à partir d'une analyse rétrospective de sous groupe de l'étude de phase II. La sélection des patients de cette étude de phase II, basée sur l'angiographie à la fluorescéine et l'OCT incluait exclusivement des néovaisseaux de type II (*visibles* ou pré-épithéliaux) qui sont habituellement considérés comme plus actifs que les néovaisseaux de type I (*occultes* ou sous-épithéliaux). L'analyse des sous groupe de l'étude de phase II montrait des résultats favorables au niveau des lésions comportant du matériel exsudatif sous rétinien (SRHM: *sub retinal hyperreflective material*). Les concepteurs de l'étude de phase III ont alors proposé d'inclure des patients comportant ce type de matériel sur les images OCT. Le Pr. Rosenfeld fait remarquer que ce matériel n'est pas spécifique des néovaisseaux de type II et que la signification de la

présence de ce matériel n'est finalement pas bien établie. L'une des raisons de l'échec de l'étude de phase III a pu être l'inclusion de lésions au potentiel évolutif hétérogène basée sur une analyse rétrospective de sous groupe de l'étude de phase II.

En résumé, il semble d'une part que les résultats de l'étude de phase II aient été biaisés par une répartition initiale des lésions trop favorable à l'association ranibizumab + pegpleranib et d'autre part que la conception de l'étude de phase III basée sur une analyse de sous groupe *a posteriori* de l'étude de phase II n'ait pas été optimale, permettant l'inclusion de lésions trop hétérogènes pour qu'un bénéfice puisse être démontré. Il reste évidemment possible que l'association d'anti-PDGF renforce l'efficacité des anti-VEGF mais à l'heure actuelle cette possibilité n'a pas été démontrée.

La responsabilité des concepteurs de ces études ne concerne pas uniquement l'absence de validation d'un traitement adjuvant. Elle concerne aussi l'espoir déçu des patients comme des ophtalmologistes et surtout la difficulté à l'avenir à recruter des investisseurs pour de nouvelles études concernant la rétine médicale.

Comme l'ont récemment souligné Dunn *et al.* [4], il persiste heureusement de nombreuses pistes de recherche pour améliorer le résultat initial après traitement, favoriser le maintien de l'acuité visuelle à long terme et diminuer le nombre de retraitement nécessaire pour maintenir ces résultats (**tableau I**). Il faut espérer que les concepteurs des prochaines études tirent un enseignement de l'échec de ces études sur les anti-PDGF.

BIBLIOGRAPHIE

1. JAFFE GJ, ELIOTT D, WELLS JA *et al.* A Phase 1 Study of Intravitreal E10030 in Combination with Ranibizumab in Neovascular Age-Related Macular Degeneration. *Ophthalmology*, 2016;123:78-85.
2. Form 10-K : www.sec.gov/Archives/edgar/data/1410939/000104746914002151/a2218802z10-k.htm
3. Form S-1/A : www.sec.gov/Archives/edgar/data/1410939/000119312513336689/d560505ds1.htm#rom560505_21
4. DUNN EN, HARIPRASAD SM, SHETH VS. An Overview of the Fovista and Rinucumab Trials and the Fate of Anti-PDGF Medications. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina*, 2017;48:100-104.

Pistes thérapeutiques avec effet Anti-VEGF et Anti-PDGF

- **Abicipar**: DARPIn avec effet anti VEGF/PDGF (**Allergan**) en cours de phase III, Administration intravitréenne
- **X82** effet anti-VEGF/PDGF (**Tyrogenex**) en cours de phase II, administration par voie orale
- **Atixinib** (anti-VEGF & PDGF receptor) (**Clearside Biomedical**) en cours de phase II, injection dans l'espace suprachoroïdien
- **Squalamine** (anti-VEGF, anti-PDGF, anti-FGF) (**OHR Pharmaceuticals**) en phase III, administré en collyre

Autres pistes thérapeutiques : Angiopoïétin 2, Anti Tissue Factor

- **Nesvacumab** (Anti-Angiopoïétin-2) (**Regeneron et Bayer**) phase II en cours, administration intravitréenne avec aflibercept
- **RG7716** Anti-VEGF-A/ANG2 (**Hoffman-La Roche**) Phase II en cours, administration intravitréenne
- **HI-con1** (**ICON-1**) cible le *tissue factor* (TF) exprimé sur les cellules endothéliales des néovaisseaux choroïdiens (**ICONIC Therapeutics**) phase I et II terminées

Tableau I : Principales pistes thérapeutiques adjuvantes des anti-VEGF pour le traitement des néovaisseaux choroïdiens de la DMLA. D'après Dunn *et al.* *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina*, 2017;48:100-104 et <https://clinicaltrials.gov/>.

T. DESMETTRE
Centre de rétine médicale, MARQUETTE-LEZ-LILLE
Service d'Ophtalmologie, Hôpital Lariboisière, PARIS.

