

Brèves

Atrophie géographique : un accord FDA pour le pegcetacoplan

Accord d'un agrément FDA en février 2023 pour Syfovre (pegcetacoplan), un inhibiteur du complément pour le traitement de l'atrophie géographique. <https://www.reuters.com/business/healthcare-pharmaceuticals/apellis-pharmas-eye-disorder-drug-gets-fda-approval-2023-02-17/> (accédé en mars 2023)

La Food and Drug Administration (FDA) vient d'accorder un agrément pour le pegcetacoplan, un inhibiteur du complément commercialisé par Apellis Pharmaceuticals [1]. L'assertion selon laquelle il n'existe pas de traitement actuellement disponible pour l'atrophie géographique est donc devenue caduque au début de l'année 2023 (**fig. 1**)!

Parmi les multiples pistes de traitement de l'atrophie géographique, l'inhibition du complément s'est révélée prometteuse, en particulier en 2017 lors de la publication des résultats de l'étude Mahalo concernant le lampalizumab, un inhibiteur du facteur D du complément [3]. La molécule avait soulevé une certaine agitation médiatique et surtout beaucoup d'espoirs chez les patients concernés... jusqu'à l'arrêt des études Chroma et Spectri en 2019 faute de résultat favorable [4]. L'investigation de cette piste du complément s'est cependant poursuivie et

deux essais cliniques randomisés ciblant le C3 (pegcetacoplan) [5] ou le C5 (avacincaptad pegol) [6] ont montré que ces voies d'inhibition du complément étaient associées à une réduction de la croissance des plages d'atrophie. L'agrément FDA du pegcetacoplan fait logiquement suite à ces résultats.

L'inhibition du complément à des fins thérapeutiques s'est révélée difficile à démontrer, probablement parce qu'il s'agit d'un système comportant une trentaine de protéines plasmatiques ou associées aux membranes cellulaires [2]. Par comparaison, l'utilisation des anti-VEGF a pu constituer un succès thérapeutique rapide pour les complications néovasculaires de la maladie parce que ces molécules ont une cible unique.

Peu après cet agrément FDA, les cours de l'action d'Apellis ont grimpé de 20 % et la compagnie a annoncé à Reuters un prix de l'ordre de 2 000 \$ par flacon [1]. Les inhibiteurs du complément nécessitent généralement une injection intravitréenne mensuelle.

Au milieu des années 2000, les anti-VEGF se sont rapidement imposés malgré un prix qui semblait prohibitif à l'époque parce qu'ils permettaient d'améliorer l'acuité visuelle moyenne des patients puis de maintenir le gain d'acuité visuelle. Pour l'atrophie géographique, l'enjeu est actuellement différent. L'avènement des inhibiteurs du complément, leur utilisation préférentielle au début de la maladie vont certainement représenter un tournant dans la prise en charge des patients avec une atrophie géographique. Cependant, il s'agit actuellement de freiner l'extension des plages d'atrophie au bord de la zone centrale pour retarder une éventuelle baisse d'acuité visuelle à l'avenir. Le choix des indications sera très probablement un paramètre important de succès de ces molécules.

Il est tentant de rapprocher ces résultats de ceux du rapport 29 de l'AREDS-2 publié il y a quelques mois et montrant que le régime méditerranéen est également associé à un ralentissement modéré de l'évolution de l'atrophie géographique [7]. La conception de l'étude est tout à fait différente de celles validant les inhibiteurs du complément. Il s'agissait d'une étude rétrospective basée sur des questionnaires alimentaires. L'effet associé au régime méditerranéen est modeste (15 % entre les tertiles 1 et 3 de l'étude). Pourtant, comme c'est le cas pour les inhibiteurs du complément, le rythme habituellement lent de l'évolution de l'atrophie géographique peut indiquer qu'un ralentissement modeste de l'évolution permet de retarder l'atteinte de la zone centrale et la perte d'acuité visuelle.

L'ordre de grandeur de la prévention par les inhibiteurs du complément est similaire avec ralentissement de la progression des plages d'atrophie d'environ 17 % dans les résultats regroupés des deux essais de phase III du pegcetacoplan et de 27 % dans un essai de phase II/III de l'avacincaptad pegol [6, 8].

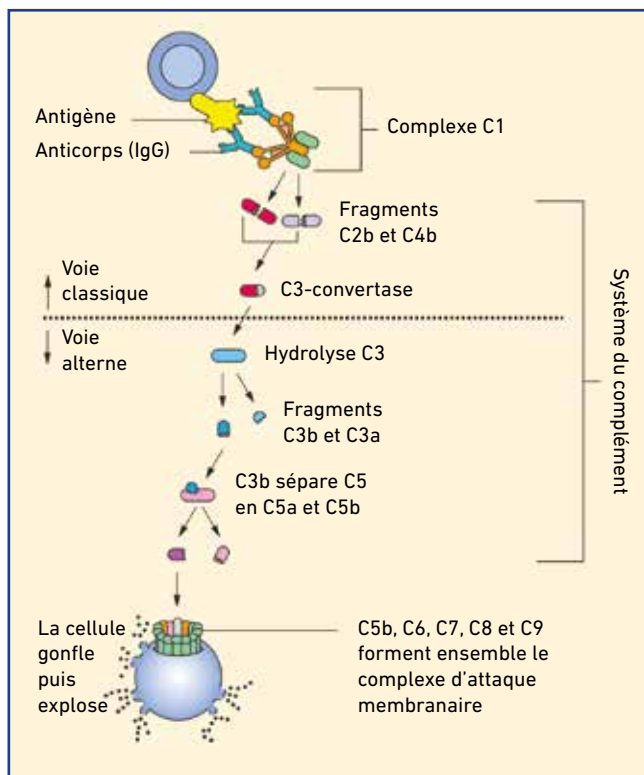


Fig. 1 : Schématisation du système du complément. L'activation du C3 et son clivage conduisent à l'assemblage du complexe d'attaque membranaire (CAM) et au recrutement des leucocytes. Source : Wikipedia [2].

Brèves

Enfin, certains inhibiteurs du complément peuvent comporter un risque accru d'évolution vers une néovascularisation [9].

Au contraire, le régime méditerranéen semble associé à une diminution du risque de progression vers la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA) néovasculaire [10] et il comporte en outre de multiples intérêts tant pour la santé oculaire que systémique. Paradoxalement dans ce contexte, les compléments micronutritionnels n'ont pas vraiment fait la preuve de leur efficacité pour freiner l'évolution de l'atrophie géographique [11]. Ces compléments micronutritionnels sont prescrits chez les patients porteurs d'une atrophie géographique pour limiter le risque d'une complication néovasculaire.

Pour conclure, l'atrophie géographique peut actuellement faire l'objet d'un traitement médicamenteux ayant démontré son efficacité pour freiner l'évolution des plages d'atrophie et retarder ou empêcher l'atteinte de la zone centrale. Il s'agit là d'une avancée thérapeutique importante qui va changer la prise en charge de la DMLA. La mise en place du pegcetacoplan aux États-Unis et l'extension de l'agrément à l'Union européenne feront partie de l'actualité de la DMLA dans les prochains mois. En attendant, on peut tout au moins recommander à nos patients l'huile d'olive, les fruits et légumes colorés, les céréales complètes et la consommation modérée de viande rouge.

BIBLIOGRAPHIE

1. Accord d'un agrément FDA en février 2023 pour Syfovre, un inhibiteur du complément pour le traitement de l'atrophie géographique. <https://www.reuters.com/business/healthcare-pharmaceuticals/apellis-pharmas-eye-disorder-drug-gets-fda-approval-2023-02-17/>. Accédé en février 2023.
2. Système du complément (Wikipedia). https://fr.wikipedia.org/wiki/Système_du_complément. Accédé en février 2023.
3. YASBAN BL, WILLIAMS DF, HOLZ FG *et al.* Targeting factor D of the alternative complement pathway reduces geographic atrophy progression secondary to age-related macular degeneration. *Sci Transl Med*, 2017;9:eaaf1443.
4. HEIER JS, PIERAMICI D, CHAKRAVARTHY U *et al.* Visual Function Decline Resulting from Geographic Atrophy: Results from the Chroma and Spectri Phase 3 Trials. *Ophthalmol Retina*, 2020;4:673-688.
5. LIAO DS, GROSSI FV, EL MEHDI D *et al.* Complement C3 Inhibitor Pegcetacoplan for Geographic Atrophy Secondary to Age-Related Macular Degeneration: A Randomized Phase 2 Trial. *Ophthalmology*, 2020;127:186-195.
6. JAFFE GJ, WESTBY K, CSAKY KG *et al.* C5 Inhibitor Avacincaptad Pegol for Geographic Atrophy Due to Age-Related Macular Degeneration: A Randomized Pivotal Phase 2/3 Trial. *Ophthalmology*, 2021;128:576-586.
7. AGRON E, MARES J, CHEW EY *et al.*; AREDS2 Research Group. Adherence to a Mediterranean Diet and Geographic Atrophy Enlargement Rate: Age-Related Eye Disease Study 2 Report 29. *Ophthalmol Retina*, 2022;6:762-770.
8. APELLIS. Apellis announces top-line results from Phase 3 DERBY and OAKS studies in geographic atrophy (GA) and plans to submit NDA to FDA in the first half of 2022. <https://www.globenewswire.com/news-release/2021/09/09/2294782/0/en/Apellis-Announces-Top-Line-Results-from-Phase-3-DERBY-and-OAKS-Studies-in-Geographic-Atrophy-GA-and-Plans-to-Submit-NDA-to-FDA-in-the-First-Half-of-2022.html>. Accédé en février 2023.
9. KEENAN TDL. Local Complement Inhibition for Geographic Atrophy in Age-Related Macular Degeneration: Prospects, Challenges, and Unanswered Questions. *Ophthalmol Sci*, 2021;1:100057.
10. KEENAN TD, AGRÓN E, MARES J *et al.* Adherence to the Mediterranean Diet and Progression to Late Age-Related Macular Degeneration in the Age-Related Eye Disease Studies 1 and 2. *Ophthalmology*, 2020;127:1515-1528.
11. DESMETTRE T. Geographic Atrophy and micronutritional supplements: A complex relationship. *J Fr Ophtalmol*, 2019;42:1111-1115.

PDT en demi-dose et CRSC : pas de risque de brûlure maculaire dans les études SPECTRA et PLACE

FEENSTRA HMA, DIEDEREN RMH, LAMME MJCM *et al.* Increasing evidence for the safety of fovea-involving half-dose photodynamic therapy for chronic central serous chorioretinopathy. *Retina*, 2023;43:379-388.

Deux essais avec tirage au sort et groupe témoin ont récemment démontré l'efficacité de la thérapie photodynamique (PDT) en demi-dose pour résoudre le décollement séreux rétinien (DSR) et améliorer les performances visuelles des patients présentant une chorioretinopathie séreuse centrale (CRSC) chronique. D'une part, l'étude PLACE a montré la supériorité de la PDT à demi-dose par rapport au traitement laser micropulse infraclinique [1], d'autre part l'étude SPECTRA a montré que l'efficacité de la PDT à demi-dose était nettement supérieure au traitement oral par éplérénone [2].

La PDT "standard" consiste en une injection intraveineuse de 6 mg/m² de vertéporfine suivie d'une irradiation au laser infrarouge (690 nm) avec une fluence de 50 J/cm² du spot de traitement. La PDT est actuellement utilisée principalement pour traiter les CRSC chroniques, les vasculopathies polypoidales choroïdiennes et les hémangiomes choroïdiens. Elle est aussi utilisée occasionnellement en association avec un traitement anti-VEGF pour traiter les néovaisseaux maculaires de la DMLA résistants à une monothérapie anti-VEGF.

La PDT a été introduite pour le traitement des CRSC chroniques au début des années 2000 et validée dans des essais cliniques ultérieurs [3]. Des protocoles de PDT à dose ou fluence réduites

ont été développés au milieu des années 2000 pour diminuer le risque d'effets indésirables, notamment l'ischémie choroïdienne avec perte de vision transitoire, l'atrophie de l'épithélium pigmentaire (EP) et la néovascularisation maculaire [4]. Les protocoles de demi-fluence (25 J/cm²) ou de demi-dose (3 mg/m²) ont été utilisés et parfois combinés dans des protocoles de demi-fluence et de demi-dose.

Les auteurs de cet article publié en mars dans *Retina* ont repris les données des études PLACE et SPECTRA pour évaluer la sécurité de la PDT demi-dose en recherchant des signes de développement d'une atrophie de l'EP maculaire après traitement. Les données de 57 patients avec une CRSC chronique traités par PDT demi-fluence comportant un spot maculaire ont été analysées. Des coupes OCT et les clichés en autofluorescence lors de la visite initiale et lors des examens successifs après traitement ont été réalisés.

Les auteurs montrent que la membrane limitante externe rétrofovéale était considérée comme continue chez 21 des 57 patients (36,8 %) au départ, et la zone ellipsoïde sous-fovéale était considérée comme continue chez 5 des 57 patients (8,8 %) lors de l'examen initial, ce qui s'est amélioré pour atteindre 50 des 51 (98,0 %) et 32 des 51 (62,7 %) lors de la visite finale à 2 ans, respectivement ($p < 0,001$ dans les deux cas). Des plages d'hypo-autofluorescence du fond d'œil étaient présentes chez 25 des 55 patients (45,5 %) au départ et chez 23 des 51 patients (45,1 %) lors de la visite finale ($p = 0,480$).

Chez les patients des études PLACE et SPECTRA, avec la thérapie photodynamique unique à demi-dose, avec spot maculaire, une amélioration significative de la structure et de la fonction rétinienne a été observée lors du suivi. Aucun des patients n'a développé d'atrophie maculaire.

BIBLIOGRAPHIE

1. VAN DIJK EHC, FAUSER S, BREUKINK MB *et al.* Half-dose photodynamic therapy versus high-density subthreshold micropulse laser treatment in patients with chronic central serous chorioretinopathy: the PLACE trial. *Ophthalmology*, 2018;125:1547-1555.
2. VAN RIJSSEN TJ, VAN DIJK EHC, TSONAKA R *et al.* Half-dose photodynamic therapy versus eplerenone in chronic central serous chorioretinopathy (SPECTRA): a randomized controlled trial. *Am J Ophthalmol*, 2022;233:101-110.
3. VAN RIJSSEN TJ, VAN DIJK EHC, YZER S *et al.* Central serous chorioretinopathy: Towards an evidence-based treatment guideline. *Prog Retin Eye Res*, 2019;73:100770.
4. IACONO P, DA POZZO S, VARANO M *et al.* Photodynamic Therapy with Verteporfin for Chronic Central Serous Chorioretinopathy: A Review of Data and Efficacy. *Pharmaceuticals (Basel)*, 2020;13:349.



T. DESMETTRE

Centre de rétine médicale, MARQUETTE-LEZ-LILLE.