



# Nouveaux médicaments intravitréens pour la gestion des pathologies du segment postérieur

Par Docteur Jean-Pierre Lagacé, optométriste, M.Sc.

## Iluvien™

Iluvien™ (dispositif intravitréen d'acétonide de fluocinolone, Alimera Sciences, Inc.), un nouveau dispositif intravitréen injectable, est sous étude et permettrait de fournir une dose très faible d'un corticostéroïde à la rétine pour une durée allant jusqu'à 3 années, afin de traiter l'œdème maculaire diabétique. En utilisant un système exclusif d'un injecteur 25-gauge, il sera possible d'injecter le dispositif d'Iluvien, qui emploie la technologie Medidur™ (Alimera Sciences, Inc.), dans le vitré par un procédé minimalement envahissant dans une clinique externe.

L'injecteur permet de placer le dispositif dans le vitré inférieur et cela offre des possibilités intéressantes de maximiser la drogue à la rétine tout en réduisant l'exposition de la chambre antérieure. Les études de phase III en cours doivent examiner l'innocuité et l'efficacité d'Iluvien.

Le dispositif d'Iluvien™ (voir l'image) est seulement de 3,5mm de longueur et de 0,37mm de diamètre.



L'implant permet le relâchement soutenu d'acétonide de fluocinolone (AF) en faible dose (0,23 microgrammes/jour) ou en dose plus importante (0,45 microgrammes/jour) qui dure pendant 36 ou 24 mois respectivement. Alimera conduit actuellement deux épreuves cliniques simultanées de phase III connues sous le nom de FAME (Fluocinolone Acétonide in Diabetic Macular Edema), qui a permis l'inscription de 956 patients aux États-Unis, au Canada, en Europe et en Inde en octobre 2007. La sûreté et l'efficacité de l'implant pour l'œdème maculaire diabétique seront évaluées après deux ans de suivi.

D'autres études sont en cours. Une première étude (randomisée, à double masque) compare l'innocuité et l'efficacité de 0,2 mg/jour et de 0,5 mg/jour d'acétonide de fluocinolone chez des sujets ayant une atrophie géogra-

phique bilatérale due à la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA). Une seconde étude cerne l'innocuité et l'efficacité des insertions de AF intravitréen dans les cas d'œdème maculaire secondaire à l'occlusion d'une branche veineuse rétinienne ou à l'occlusion de la veine centrale de la rétine.

L'analyse des données de 12 mois suggère que les deux doses puissent avoir une efficacité semblable, mais des effets secondaires liés à pression intraoculaire sont plus nombreux dans le groupe à haute dose.

Conçue principalement pour déterminer l'exposition systémique au corticostéroïde, l'étude a inscrit 37 patients avec un œdème maculaire diabétique, desquels 20 ont reçu une insertion de faible dose (taux de relâchement initial, ~0.23µg/jour) et 17 ont été assignés à un groupe de dose plus importante (taux de relâchement initial, ~0.45µg/jour). Jusqu'ici, aucun significatif de la PIO ni d'effets secondaires liés à la PIO n'ont été enregistrés chez les patients dans le groupe à faible dose, tandis qu'une augmentation de la PIO à 30 mm Hg ou plus s'est produit à un moment donné pendant le suivi pour 23,5 % de patients dans le groupe à plus forte dose.

Les patients étaient éligibles à la participation à l'étude de la phase II s'ils avaient une épaisseur rétinienne, mesurée par la tomographie par concordance optique, de plus de 250 µm et une acuité visuelle corrigée de 19 lettres ou mieux. En se concentrant sur un sous-groupe de patients, 27,3 % des patients qui ont reçu l'insertion de forte dose et 23,1 % des patients dans le groupe de faible dose ont éprouvé une amélioration depuis le départ de 15 lettres (trois lignes) ou mieux après 1 an.

«Ce système de livraison du médicament a pour avantage une administration peu fréquente, juste une fois aux 2 ou 3 ans, tout en semblant continuer à fournir sans risque une dose efficace de corticostéroïde,» dit Thomas Ciulla, MD, un spécialiste de la rétine à Indianapolis, et un des investigateurs d'étude. «Les résultats positifs quant à l'acuité visuelle réalisée avec les deux doses d'implant dans l'étude de la phase II, et à l'absence d'augmentation de la PIO avec la faible dose sont très prometteurs».

## Avantages

Le dispositif est placé dans le vitré en utilisant un système d'insertion 25-gauge qui laisse une très petite ouverture qui va s'obturer automatiquement. Avec cette méthode de livraison, l'insertion a un avantage relativement à l'implant intravitréen d'acétonide de fluocinolone disponible dans le commerce (Retisert, Bausch & Lomb), qui doit être implanté lors d'un procédé chirurgical.

En outre, les résultats de la pharmacocinétique dans les yeux de lapin montrent que le dispositif réside plus postérieurement dans l'œil que l'implant normal, de sorte qu'il tire profit de l'écoulement postérieur du fluide dans la cavité vitreuse postérieure, et il possède un profil très contrôlé de relâchement du médicament. De plus, les différences dans la localisation et l'uniformité de corticostéroïde libérée entre le dispositif et l'implant a comme conséquence une exposition moindre dans la chambre antérieure. Les chercheurs croient que cela peut expliquer le comportement de la PIO.

### Autres études

En avril 2009, un comité indépendant de surveillance des données cliniques a recommandé la suite des épreuves pivot concurrentes et continues de la phase III des études FAME. Ces études sont à double-masque, randomisées, et multicentriques. Les données cliniques après 24 mois seront analysées en octobre 2009.

D'autres études avec le dispositif injectable exclusif sont actuellement en cours ou prévu. Dans une épreuve commanditée, le dispositif est utilisé simultanément avec le ranibizumab (Lucentis, Genentech) pour le traitement de la DMLA. Sur la base de résultats favorables dans une étude conduite chez des animaux par Raymond Iezzi, MD, du Kresge Eye Institute, de Détroit, le système d'injection est évalué dans une étude randomisée, à double-masque, avec groupe contrôle, comme traitement pour l'atrophie géographique de la DMLA. En outre, une étude d'un seul candidat aveugle sera lancée étudiant bientôt l'insertion pour les patients avec un œdème maculaire secondaire à l'occlusion de la veine centrale de la rétine.

### Retisert (Bausch & Lomb, 2007-2008)

RETISERT® (implant intravitréen d'acétonide de fluocinolone) est un implant stérile de 0,59 mg qui permet le relâchement d'acétonide de fluocinolone au segment postérieur de l'œil avec un taux nominal de 0,6µg/jour, diminuant dans le premier mois à un relâchement stable de 0,3-0,4 µg/jour sur une période de 30 mois. Retisert® est le premier implant au monde pour le traitement de l'uvéïte chronique non infectieuse affectant le segment postérieur.

Le taux de répétition de l'uvéïte s'est étendu approximativement de 7 % (7/108) à 14 % (16/116) après une durée de 34 semaines par rapport approximativement à 40 % (46/116) à 54 % (58/108) sans implant. Cependant, les effets secondaires sont significatifs, avec 95 pour cent des yeux phaqes exigeant une extraction de cataracte et 28 pour cent des yeux ont dû subir un procédé de filtration pour le glaucome (Pearson P, et al. IOVS 2006;47:ARVO E-Abstract 5442).

### Ozurdex (ou Posurdex) (Allergan)

Ozurdex est un implant biodégradable de dexaméthasone posé dans le vitré. Une étude de phase II concernant les effets d'Ozurdex sur tous les types d'œdème maculaire, y compris l'œdème maculaire diabétique, et complétée en 2003 montrait une amélioration de l'acuité visuelle et de l'épaisseur maculaire. Allergan inscrit actuellement

860 patients dans une étude de phase III évaluant l'efficacité de deux doses d'Ozurdex et une autre étude de phase II de 250 patients qui va comparer la photocoagulation focale au laser avec la photocoagulation et l'Ozurdex combinés. Les résultats sont prévus dans plusieurs années.

Cet implant est fait de polymère et se dissout complètement après 37 jours, bien que les études initiales suggèrent que l'effet du médicament puisse persister pendant 2 mois ou plus après la dissolution.

Dans une étude de phase 2 avec Ozurdex, 306 patients ont été randomisés pour recevoir un implant de 350µg, un de 700µg, ou l'observation de la condition. Bien que la majorité de patients dans cette étude avait un œdème maculaire diabétique, 102 patients montraient une occlusion veineuse rétinienne, 25 ont eu un syndrome d'Irvine-Glass, et 14 avaient une uvéïte postérieure. Après 6 mois, 36 % des gens randomisés au groupe 700µg et 27 % de ceux randomisés au groupe 350µg contre seulement 19 % des patients observés ont eu au moins une amélioration de 2 lignes d'acuité visuelle corrigée.

Une amélioration de 3 lignes ou plus a été réalisée chez 19 % de ceux qui utilisaient la dose la plus élevée de dexaméthasone contre 8 % du groupe d'observation. L'effet secondaire le plus commun était une augmentation de la pression intraoculaire. On a observé des augmentations de 10 mm Hg ou plus de pression dans 17 % du groupe 700 µg, 12 % du groupe 350 µg, et 3 % du groupe observé.

Comme Iluvien, la plateforme de Posurdex offre des possibilités intéressantes pour une variété d'applications en dehors de l'initiative courante de livrer des stéroïdes pour le traitement de l'œdème maculaire ou de l'occlusion de la veine centrale de la rétine.

Par exemple, des études ont été déjà lancées pour évaluer ce système avec la thérapie de combinaison avec le ranibizumab (Lucentis), pour traiter les DMLA exsudatives.

### I-Vation

Une troisième plateforme de livraison de médicament, I-Vation (Surmodics, Eden Prairie, MN), a été évaluée dans une étude de phase I de 30 patients, examinant la livraison de l'acétonide de triamcinolone chez les patients avec un œdème maculaire diabétique. Bien que les études de phase 1 soient principalement des évaluations d'innocuité, des changements favorables de l'acuité visuelle ont été rapportés avec une tolérabilité acceptable. On s'attend à ce qu'I-Vation, qui peut être assorti avec une variété de matrices de polymère, soit compatible avec un large éventail d'agents actifs. À la différence d'Iluvien et d'Ozurdex, I-Vation exige l'implantation chirurgicale fixe à la pars plana.

Le dispositif est conçu pour l'implantation sous la membrane conjonctivale, facilitant la récupération au besoin. Relativement à Iluvien ou à Posurdex, la compatibilité de la plateforme d'I-Vation avec différents polymères peut augmenter sa polyvalence pour différents dosages spéci-

ques et différents types de thérapies rétinienne. Malheureusement, l'épreuve clinique de la phase 2 étudiant l'utilisation d'Intraviton pour le traitement de l'œdème maculaire diabétique du télémètre radar a été suspendue.

### **Inhibiteur de complément POT-4 et traitement de la DMLA**

L'inhibiteur de complément POT-4 (Potentia Pharmaceuticals) a démontré in vivo un bon profil de sûreté dans une épreuve clinique de phase I, selon Sophie J. Bakri, MD, professeur adjoint en ophtalmologie, maladies vitreorétiniennes et chirurgie, à la Clinique Mayo, Rochester, Mn. Elle est une investigatrice principale dans l'épreuve d'ASaP.

Lors de cette l'épreuve, Assessment of Safety for POT-4 Therapy for Patients with Neovascular Age-Related Macular Degeneration (ASaP), aucun effet oculaire ou systémique défavorable sérieux n'a été trouvé chez 18 patients présentant un âge moyen de 81 ans, aux doses de POT-4 jusqu'à 450 µg par œil.

Les inhibiteurs de complément tels que POT-4 sont censés pouvoir être efficaces contre à la fois la DMLA sèche et humide. Le composé POT-4 est le premier inhibiteur du complément dans des épreuves cliniques pour la DMLA.

«Les traitements anti VEGF (vascular endothelial growth factor) sont seulement une partie de la solution dans le traitement de la DMLA, affirme le Dr Bakri.» «On croit que la cascade du complément joue un rôle significatif dans la pathogénèse de la DMLA.»

L'activation du système de complément est une partie importante de l'immuno-réaction défensive du corps contre les microbes pathogènes tels que des bactéries et des virus. Malgré sa fonction défensive, l'activation inadéquate ou excessive du complément peut avoir des conséquences destructives si laissé non réprimé.

Les inhibiteurs de complément tels que POT-4 cessent la cascade d'activation du complément qui autrement pourrait mener à l'inflammation, aux dommages des tissus, et à l'expression locale des facteurs angiogéniques tels que le VEGF.

Le POT-4 se lie étroitement à la composante C3, la composante centrale de toutes les voies principales d'activation du complément, empêchant sa participation à la cascade d'activation.

L'épreuve d'ASaP est une épreuve prospective, sans groupe contrôle, non-randomisée, à simple masque, et avec augmentation des doses. On a traité 18 patients qui ont été divisés en six cohortes de trois patients chacune. Chaque cohorte a reçu une injection intravitréenne simple de 1, 10, 50, 150, ou 450 µg de POT-4. Le suivi avait lieu à 7, 14, 28, 90, 180, et 365 jours.

Des dépôts intravitréens sphériques colloïdaux se forment quand POT-4 est injecté aux concentrations élevées et le POT-4 est lentement libéré de ces dépôts pendant 3 à 6 mois.

Aucun effet secondaire local ou systémique sérieux n'a été rapporté dans n'importe quelle cohorte d'étude. On a observé seulement des effets secondaires locaux minimaux et légers, qui étaient indépendants du médicament POT-4. Ces événements ont inclus l'hémorragie sous-conjonctivale à l'emplacement de l'injection et la présence de corps flottants passagers dans le vitré.

Les critères principaux d'inclusion pour les patients dans cette épreuve étaient : avoir plus de 50 ans, avoir un diagnostic de DMLA dans l'œil à étudier, avoir des drusen > 63 µg, acuité de 20/60 ou moins dans l'œil étudié, et une néovascularisation choroïdienne active (CNV).

Selon Dr. Bakri, le but principal de cette épreuve de la phase I était de conduire des évaluations locales et systémiques de la sûreté de participant 30 jours après administration POT-4, y compris des paramètres tels que l'acuité visuelle, inflammation oculaire, décollement rétinien, endophthalmitis, hémorragie vitréenne, et augmentation de IOP à > 35 millimètres Hg. Le but secondaire était de définir le profil d'efficacité, y compris des changements de l'acuité visuelle, l'épaississement rétinien, et l'effet sur la lésion de CNV pendant jusqu'à une année après administration de POT-4.

Le suivi de cette épreuve de phase I continuera en 2009 et 2010. Des épreuves cliniques de phase II et de phase III de POT-4 sont programmées pour commencer à la fin de l'année 2009 et en 2010, respectivement.

### **Les inhibiteurs des intégrines pour le traitement de la DMLA**

On a découvert que les intégrines alpha v bêta 3 et alpha v bêta 5 jouent un rôle important dans l'angiogénèse et que l'administration d'inhibiteurs de ces intégrines réduit la néovascularisation chez la souris.

Un nouveau composé, le JSM6427, est le premier de ces composés à être étudié chez l'humain. Dans les modèles non-cliniques, le JSM6427 peut mener à l'inhibition et à la régression de la néovascularisation choroïdienne, faisant de l'intégrine  $\alpha 5\beta 1$  une cible attrayante pour des stratégies thérapeutiques dirigées à l'angiogénèse pathologique. JSM6427 peut également interférer avec d'autres processus principaux dans la pathogénèse de la DMLA, à savoir l'inflammation et la fibrose. De plus, les données non-cliniques prouvent que JSM6427 empêche la cicatrisation et l'inflammation. Ainsi, JSM6427 peut viser des voies importantes de multiple dans la pathogénèse de la DMLA néovasculaire. L'agent JSM6427 empêche efficacement l'alpha-5 beta-1 de se lier à la fibronectine, et peut bloquer les voies qui mènent à la DMLA.

Une étude est en cours et des injections intravitréennes du médicament dans les concentrations de 1,5 mg/ml, de 3 mg/ml, de 7,5 mg/ml ou de 15 mg/ml sont administrées une fois par semaine.