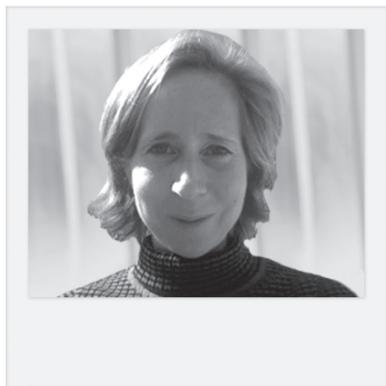


Mise au point sur l'aflibercept dans la DMLA

RÉSUMÉ : Le traitement par injections intravitréennes d'anti-VEGF a profondément modifié notre prise en charge de la forme exsudative de la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA). Les anti-VEGF sont, en effet, une véritable révolution dans la DMLA en représentant le premier traitement permettant dans certains cas d'améliorer l'acuité visuelle, ou tout au moins de stabiliser la perte visuelle. Le principal inconvénient de ce traitement par injections d'anti-VEGF est la lourdeur de la prise en charge, avec des patients littéralement précipités dans une spirale de contrôles mensuels et d'injections fréquentes. Cependant, malgré ces modalités de traitement et de surveillance plus astreignantes, le pronostic visuel rend légitime cette lourdeur thérapeutique pour les soignants et pour les patients.

Face à la molécule de référence que représente le ranibizumab commercialisé depuis 2007, une nouvelle molécule, le VEGF-Trap ou aflibercept (Eylea) a reçu l'autorisation de mise sur le marché français en novembre 2012 et est disponible depuis quelques jours en France. Il est commercialisé et utilisé depuis plus d'un an aux États-Unis.



→ C. ROHART¹, S. ALLIEU²

¹ Clinique Beau Soleil, MONTPELLIER.
Centre d'Ophtalmologie, CASTRIES.

² Clinique Beau Soleil, MONTPELLIER.

Rappel sur l'angiogenèse

Les recherches concernant l'angiogenèse ont conduit à proposer de nouvelles thérapeutiques dites "anti-angiogéniques", agissant aux différentes étapes de la formation des néovaisseaux choroïdiens.

L'angiogenèse est un terme résumant les étapes par lesquelles des nouveaux vaisseaux vont se développer à partir d'une structure endothéliale préexistante. L'angiogenèse est un processus complexe dont les mécanismes moléculaires et cellulaires sont encore imparfaitement élucidés.

Schématiquement, la formation de néovaisseaux nécessite plusieurs étapes. Le stimulus angiogénique, résultat d'un déséquilibre entre facteurs pro- et anti-angiogéniques. Cette perte d'équilibre entre ces facteurs au profit d'inducteurs de l'angiogenèse entraîne la sur-

venue d'une néovascularisation. Ces facteurs inducteurs et inhibiteurs sont très nombreux et sont autant de cibles thérapeutiques potentielles. Parmi eux, le *Vascular Endothelial Growth Factor* ou VEGF semble jouer un rôle important. De nombreux facteurs pro- et anti-angiogénique participent ainsi à la prolifération et la migration des cellules endothéliales.

Mode d'action du VEGF-Trap

L'aflibercept (VEGF-Trap) est un inhibiteur de l'angiogenèse doté d'un mécanisme d'action unique. Il s'agit d'une protéine de fusion soluble composée de fragments du domaine extracellulaire des récepteurs de type 1 et 2 du VEGF (VEGF-R1 et VEGF-R2) associés à un fragment Fc d'IgG1 humaine (**fig. 1**). Ce composé permet de "piéger" avec une affinité très supérieure à celle des récepteurs naturels, les différentes iso-

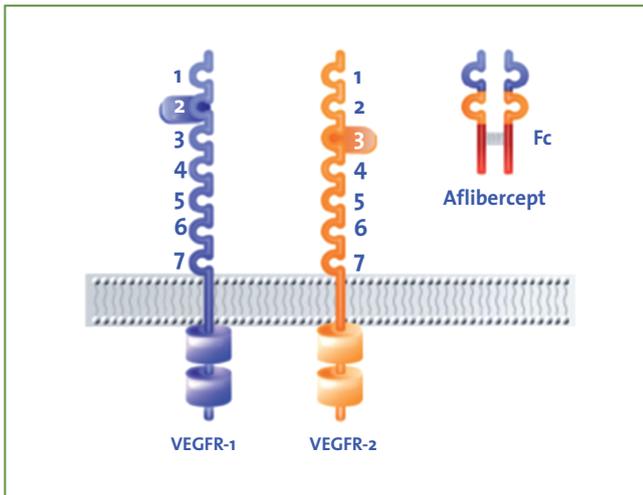


FIG. 1 : Structure du VEGF-Trap.

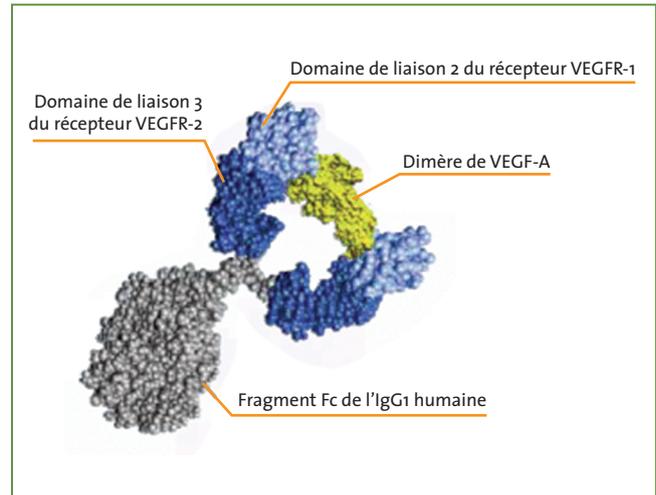


FIG. 2 : Le VEGF-Trap bloque les 2 sites de liaison du dimère de VEGF et de PlGF.

formes du facteur de croissance de l'endothélium vasculaire A (VEGF-A) sous toutes ses formes ainsi que le VEGF-B et le facteur de croissance placentaire (PlGF) (fig. 2). Ce rôle supplémentaire n'est actuellement pas très bien connu.

Selon les études estimations pharmacocinétiques, la demi-vie estimée de l'aflibercept serait de 7,1 jours et la durée de son activité biologique est de 83 jours.

Japon et en Amérique latine, par Bayer HealthCare. Ces deux études partagent essentiellement la même méthodologie. On a procédé à l'évaluation du principal critère à 52 semaines. Ce critère de jugement principal était la proportion de patients ayant maintenu leur meilleure acuité visuelle corrigée (MAVC) (perte inférieure à 15 lettres EDTRS) par rapport à l'inclusion à la 52^e semaine.

Pour les deux études, il s'agissait de tester deux dosages de l'aflibercept (0,5 mg et 2 mg), et deux fréquences d'injections

(toutes les 4 et 8 semaines). L'étude comprenait 4 groupes de patients :

- groupe 1 (aflibercept 2 mg, toutes les 4 semaines) ;
- groupe 2 (aflibercept 0,5 mg, toutes les 4 semaines) ;
- groupe 3 (aflibercept 2 mg, toutes les 8 semaines après une phase d'induction de 3 injections) ;
- et enfin, groupe 4 contrôle (ranibizumab 0,5 mg, toutes les 4 semaines).

Pendant les 48 premières semaines, les injections ont été maintenues selon

Études princeps : VIEW1 et VIEW2

1. Méthodologie

Il s'agit d'études de non-infériorité par rapport au ranibizumab. Le programme VIEW (VEGF Trap-Eye: Investigation of Efficacy and Safety in Wet AMD) comprend deux essais cliniques de phase III, randomisés et à double insu, visant à évaluer VEGF Trap-Eye dans le traitement de la forme néovasculaire de la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA). L'étude VIEW1, dans laquelle 1217 patients ont été inclus, a été menée aux États-Unis et au Canada par Regeneron. L'étude VIEW2, qui a porté sur 1240 patients, a été effectuée en Europe, en Asie-Pacifique, au

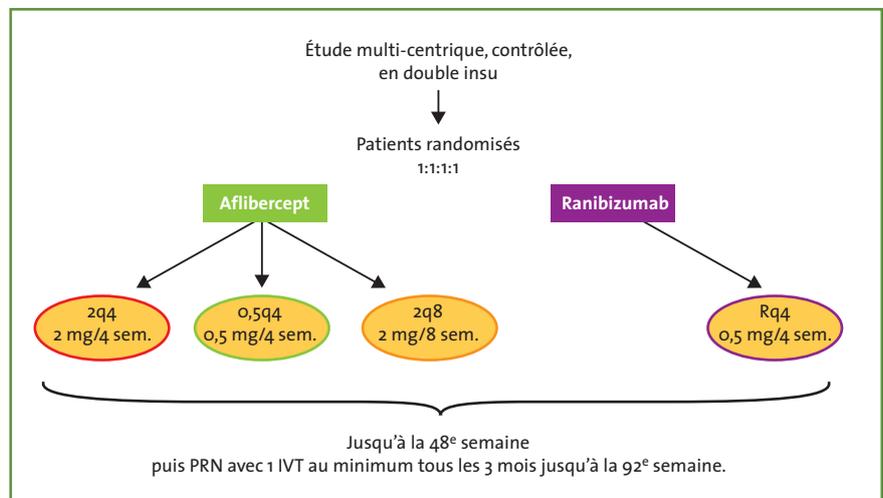


FIG. 3 : Schéma de l'étude VIEW.

REVUES GÉNÉRALES

Rétine

ce rythme, puis de la 48^e semaine à la 92^e semaine, les patients ont été injectés selon un mode PRN capé, avec une IVT systématique au moins toutes les 12 semaines (fig. 3).

2. Résultats

● Résultats sur les deux années en termes d'acuité visuelle (AV), du nombre d'injections et de l'absence de fluide en OCT

Les groupes étaient parfaitement comparables (sexe, âge, AV moyenne à l'inclusion, type et taille des lésions néovasculaires initiales, épaisseur rétinienne moyenne initiale).

Selon une analyse intégrée des études VIEW1 et VIEW2, le gain sur le plan de l'acuité visuelle par rapport au début de l'étude dans le groupe traité par VEGF Trap-Eye à raison de 2 mg tous les deux mois a été de 7,6 lettres à la semaine 96 comparativement à 8,4 lettres à la semaine 52, avec une moyenne de 11,2 injections sur une période de deux ans et de 4,2 injections pendant la deuxième année. Le gain sur le plan de l'acuité visuelle par rapport au début de l'étude dans le groupe traité par le ranibizumab une fois par mois a été de 7,9 lettres à la semaine 96 par rapport à 8,7 lettres à la semaine 52, avec une moyenne de 16,5 injections sur une période de deux ans et de 4,7 injections au cours de la deuxième année. Les résultats des études VIEW1 et VIEW2 prises individuellement concordent avec ceux de l'analyse intégrée.

Le nombre global moyen d'injections, plus faible au cours de la deuxième année dans le groupe ayant reçu VEGF Trap-Eye à raison de 2 mg tous les deux mois comparativement au groupe ayant reçu le ranibizumab (4,2 par rapport à 4,7), peut s'expliquer par le fait que les patients du premier groupe ont été moins nombreux à recevoir un traitement intensif et ont donc eu besoin de moins d'injections. La

proportion de patients qui ont dû recevoir des injections fréquentes (six ou plus) au cours de la deuxième année a été moins élevée dans le groupe traité par VEGF-Trap à raison de 2 mg tous les deux mois que dans le groupe traité par le ranibizumab (15,9 % par rapport à 26,5 %).

En ce qui concerne l'incidence cumulée de l'absence de fluide à l'OCT sur 52 semaines, il y avait plus de patients sans fluide avec le VEGF-Trap *versus* ranibizumab. La différence apparaît tôt et se maintient sur les 52 semaines.

● Résultats à un an sur le critère de jugement principal (AV)

Selon le critère de jugement principal (maintien de la MAVC, soit perte inférieure à 15 lettres en EDTRS), la proportion des patients ayant maintenu leur MAVC était comprise entre 94 et 96 % selon les groupes. Il n'y a pas eu de différence significative (fig. 4). Cette première phase de l'étude montre une non-infériorité de VEGF-Trap par rapport au

ranibizumab. Par ailleurs, il n'y avait pas de différence clinique en termes de diminution de l'épaisseur rétinienne et d'augmentation d'acuité visuelle.

● Résultats à deux ans sur le critère de jugement principal (AV)

Entre la 52^e semaine et la 96^e semaine, les patients bénéficiaient de réinjections devant :

- l'apparition ou la persistance de fluide;
- l'augmentation de l'épaisseur centrale rétinienne (supérieure à 100 µ);
- une baisse d'acuité visuelle (supérieure à 5 lettres ETDRS);
- une nouvelle apparition d'une néovascularisation classique;
- ou encore ils étaient retraités systématiquement dans le cadre des IVT imposées par le protocole toutes les 12 semaines depuis l'IVT précédente (PRN capé).

À la 96^e semaine, il n'y avait pas de différence clinique en termes d'acuité visuelle ni d'épaisseur rétinienne.

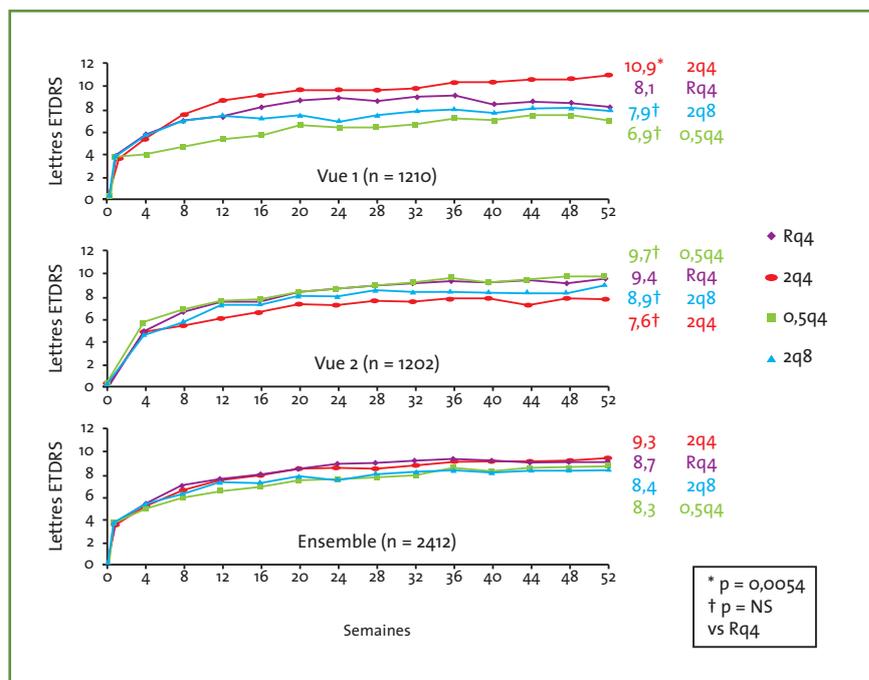


Fig. 4 : Évolution de l'acuité visuelle moyenne de l'inclusion à la semaine 52.

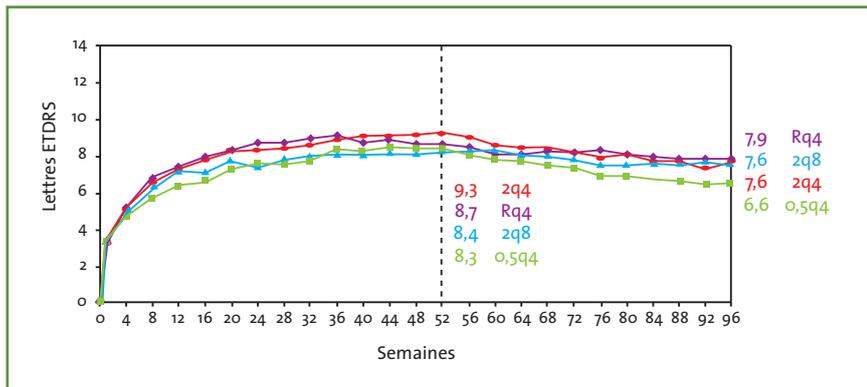


Fig. 5 : Variation moyenne de l'acuité visuelle par rapport à l'inclusion.

Cependant, il est important de noter que le gain d'acuité visuelle à la 96^e semaine par rapport à l'inclusion a tendance à être moins important qu'à la 52^e semaine et ce, dans les quatre groupes (fig. 5). En effet, le régime réactif effectué entre la 52^e et la 96^e semaine ne préserve pas le gain d'acuité visuelle chez tous les patients. Quel que soit le groupe étudié, environ 20 % des patients ont perdu plus de 11 lettres en moyenne. Ces mêmes patients avaient gagné de l'acuité visuelle et étaient stables jusqu'à la 52^e semaine. De plus, une catégorie de patients a significativement perdu de l'AV après le *switch* traitement proactif vs traitement réactif. Les critères de retraitement étaient stricts, mais n'ont pas été adéquats pour préserver le gain d'acuité visuelle après l'entrée en phase réactive.

3. Effets indésirables

L'incidence d'effets indésirables oculaires liés au traitement a été comparable dans les quatre groupes de traitement des deux études sur les deux ans. Les effets indésirables les plus fréquents étaient associés à la procédure d'injection, à la maladie sous-jacente et/ou au vieillissement. En ce qui concerne les effets indésirables graves (cardiovasculaire avec notamment l'hypertension artérielle ou digestifs), il n'y a pas eu de différence significative entre les quatre groupes de l'étude.

4. Conclusion des études

Au total, les études VIEW1 et VIEW2 ont montré que l'affibercept (2 mg tous les 2 mois après une phase d'induction de trois injections) était aussi efficace que le ranibizumab (0,5 mg tous les mois) en ce qui concerne l'acuité visuelle avec une tolérance comparable. Il s'agit donc d'une étude de non-infériorité.

Pendant la seconde année de traitement, l'efficacité s'est globalement maintenue avec un schéma d'injection modifié.

Place de l'affibercept dans le schéma thérapeutique de la DMLA

1. Libellé de posologie des laboratoires Bayer

La dose recommandée d'Eylea est de 2 mg d'affibercept, ce qui correspond à 50 micro-litres. À l'instauration du traitement, Eylea sera injecté une fois par mois pendant les 2 premiers mois consécutifs suivi d'une injection tous les deux mois la première année. Il n'est pas nécessaire de réaliser des visites de suivi entre les injections.

Après les 12 premiers mois de traitement par Eylea, l'intervalle entre deux injections peut être prolongé en fonction des résultats visuels et anatomiques. Dans

ce cas, le calendrier de suivi doit être déterminé par le médecin administrant le traitement et ces visites de suivi peuvent être plus fréquentes que les injections programmées.

2. Que faire en pratique ?

Même si, la première année, il paraît raisonnable de suivre les recommandations de Bayer avec un schéma de traitement fixe (si l'on choisit de respecter l'autorisation de mise sur le marché [AMM]), les années suivantes offrent un certain nombre de possibilités en ce qui concerne les schémas thérapeutiques possibles : PRN, *Inject and Extend*, *Oberve and Plan* ou traitement d'entretien tous les 2 mois.

En ce qui concerne les visites de suivi, il est noté dans l'AMM que les visites entre les IVT ne sont pas nécessaires. Cependant, un bon nombre d'entre nous reverront les patients entre les injections afin de mieux définir la place de l'affibercept dans le traitement de la DMLA et d'essayer de définir les bons et les mauvais réponders à l'affibercept.

Devant l'arrivée d'une molécule aussi efficace que la molécule de référence, il va falloir intégrer cette nouvelle option thérapeutique dans le schéma de traitement de la DMLA. L'affibercept pourra être utilisé soit en première intention chez des patients naïfs de tout traitement ou chez des patients chez lesquels un schéma thérapeutique fixe et allégé sera privilégié (personnes à mobilité réduite par exemple), soit en deuxième intention, chez des patients non réponders au ranibizumab.

Conclusion

L'étude VIEW a établi la non-infériorité de l'affibercept dans la prévention d'une perte modérée de l'acuité visuelle. L'efficacité et la tolérance de l'affibercept 2 mg tous les 2 mois est

REVUES GÉNÉRALES

Rétine

comparable à celle du ranibizumab 0,5 mg tous les mois. Avec l'arrivée de ce nouvel anti-VEGF, nos schémas thérapeutiques vont probablement se modifier. Il reste donc à définir la place de l'aflibercept dans le traitement de la DMLA exsudative. Au vu de la lourdeur thérapeutique actuelle avec contrôles mensuels et injections fréquentes, l'aflibercept trouvera probablement sa place dans l'arsenal thérapeutique de la DMLA exsudative.

Bibliographie

1. HEIER JS, BROWN DM, CHONG V *et al.* VIEW 1 and VIEW 2 Study Groups. Intravitreal aflibercept (VEGF trap-eye) in wet age-related macular degeneration. *Ophthalmology*, 2012;119:2537-2548.
2. BROWNING DJ, KAISER PK, ROSENFELD PJ *et al.* Aflibercept for age-related macular degeneration: a game-changer or quiet addition? *Am J Ophthalmol*, 2012;154:222-226. Review.
3. DIXON JA, OLIVER SC, OLSON JL *et al.* VEGF Trap-Eye for the treatment of neovascular age-related macular degeneration. *Expert*

POINTS FORTS

- Face à la molécule de référence que représente le ranibizumab, une nouvelle molécule, l'aflibercept, a reçu l'AMM sur le marché français et devrait être commercialisée cette année en France.
- L'étude VIEW est une étude de non-infériorité par rapport à la molécule de référence, le ranibizumab.
- Le critère de jugement principal était la proportion de patients ayant maintenu leur MAVC (perte inférieure à 15 lettres EDTRS) par rapport à l'inclusion à la 52^e semaine.
- L'étude VIEW a montré que l'aflibercept (2 mg tous les 2 mois après une phase d'induction de trois injections) était aussi efficace que le ranibizumab (0,5 mg tous les mois), en ce qui concerne l'acuité visuelle avec une tolérance comparable.

Opin Investig Drugs, 2009;18:1573-1580. Review.

4. XU D, KAISER PK. Intravitreal aflibercept for neovascular age-related macular degeneration. *Immunotherapy*, 2013;5:121-130.
5. STEWART MW. Clinical and differential utility of VEGF inhibitors in wet age-related macular degeneration: focus on aflibercept. *Clin Ophthalmol*, 2012;6:1175-1186. [Epub 2012 Jul 26].

6. CHONG V. Biological, preclinical and clinical characteristics of inhibitors of vascular endothelial growth factors. *Ophthalmologica*, 2012;227:2-10. [Epub 2012 Apr 24]. Review.

L'auteur a déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.

www.realites-ophtalmologiques.com



+ riche + interactif + proche de vous