

# JIFRO – Controverses dans le segment postérieur



**J.-F. GIRMENS**  
CHNO des Quinze-Vingts,  
PARIS.  
jfgirmens@15-20.fr

Depuis 2006 et la publication des résultats des essais de phase 3 MARINA et ANCHOR, le ranibizumab est la référence pour le traitement de la DMLA exsudative, avec un gain significatif d'acuité visuelle observé chez 33 à 40 % des patients, de l'ordre de +6,6 à +11,3 lettres en moyenne.

Utilisé en attendant l'AMM du ranibizumab, puis interdit en juillet 2012 (DGS), le bevacizumab est de nouveau disponible depuis septembre 2015 dans le cadre d'une ATU. Un troisième anti-VEGF (aflibercept) a été mis sur le marché en 2013.

Rapidement sont alors parus de nombreux cas cliniques faisant état d'une plus grande efficacité de l'aflibercept chez certains patients avec des résultats jugés insuffisants sous ranibizumab... Un anti-VEGF est-il vraiment plus efficace qu'un autre, en général ? Pour certains patients ? Ou l'un permet-il de pratiquer beaucoup moins d'injections qu'un autre lorsque le traitement est réalisé à la demande ?

Dans la mesure où la RTU du bevacizumab stipule qu'il ne peut être prescrit que si l'ophtalmologiste "juge indispensable le recours à cette spécialité", c'est surtout entre aflibercept et ranibizumab que la question se pose, le bevacizumab étant de fait positionné par l'ANSM en seconde intention.

Par ailleurs, viennent d'être communiqués les résultats de l'essai de phase 3 du brolocizumab qui devrait être le prochain mis sur le marché, au moment où les premiers biosimilaires du ranibizumab pourraient arriver...

## Anti-VEGF dans la DMLA : pas de grande différence entre les 3 !

### ■ Efficacité

#### 1. Essais comparatifs randomisés de phase 3

##### >>> Bevacizumab contre ranibizumab

Du fait de l'intérêt économique majeur d'utiliser le bevacizumab à la place du ranibizumab, de nombreuses études comparatives face-à-face ont été menées. Les résultats de la première (CATT) ont démontré la non-infériorité du bevacizumab au ranibizumab, tant en administration mensuelle (+8,5 lettres contre +8) qu'à la demande (+6,8 vs +5,9). Les méta-analyses de toutes les études comparatives confirment l'absence de différence d'efficacité entre les deux : par exemple dans celle réalisée récemment par Cochrane, prenant en compte 6 essais randomisés (2 806 patients), la proportion de patients avec un gain d'AV de 15 lettres ou plus est similaire avec les deux traitements, tout comme la variation d'AV moyenne.

##### >>> Aflibercept contre ranibizumab

Les essais de phase 3 ayant permis la mise sur le marché de l'aflibercept (VIEW1/2) ont également démontré la "non-infériorité" de l'aflibercept par rapport au ranibizumab, avec un gain d'acuité visuelle à 1 an de 8,4 lettres sous aflibercept tous les 2 mois (après 3 injections mensuelles), et +8,3 lettres sous ranibizumab mensuel.

##### >>> Brolocizumab contre aflibercept

Récemment, le laboratoire Novartis a annoncé avoir atteint l'objectif principal des essais de phase 3 du brolocizumab (HARRIER/HAWK), à savoir sa non-infériorité par rapport à aflibercept (+6,6 à +6,9 lettres, contre +6,8 à +7,6).

#### 2. Comparaisons en "vraie vie"

Si dans les essais randomisés, brolocizumab est non inférieur à l'aflibercept, qui (comme le bevacizumab) est non inférieur au ranibizumab, qu'en est-il en "vraie vie" ?

Parmi les patients inclus dans le registre australien FRB, l'évolution de l'acuité visuelle et l'efficacité anatomique sont similaires sous ranibizumab ou aflibercept à 1 an.

De même, parmi les 13 859 patients inclus dans le registre IRIS américain, l'évolution de l'acuité visuelle moyenne est strictement superposable sous aflibercept ou ranibizumab. Les patients sous bevacizumab ayant une acuité initiale plus basse, ils ont également une acuité finale inférieure, mais avec une variation identique.

S'agissant de recueil de données sans randomisation de l'affectation du traitement, il est légitime de se demander si les critères de choix de traitement ne peuvent influencer les résultats. Cependant, hormis dans la cohorte américaine où il apparaît clairement que les patients mis sous bevacizumab ne sont pas comparables aux autres (notamment en termes d'acuité visuelle initiale), les caractéristiques des patients mis sous ranibizumab ou aflibercept, tant dans le registre australien qu'américain, sont comparables au départ.

### ■ Nombre d'injections

Si l'AMM de l'aflibercept laissait espérer une efficacité comparable au ranibizumab avec moins d'injections, l'analyse des épaisseurs rétinienne en OCT laissait déjà entrevoir un certain sous-trai-

## I JIFRO – Controverses dans le segment postérieur

tement sous aflibercept tous les 2 mois (aspect en “dents de scie”), contrairement au traitement continu mensuel par ranibizumab. Par ailleurs, dans une petite série de 27 patients, SY Cohen *et al.* retrouvaient une efficacité satisfaisante du ranibizumab administré en injections bimensuelles systématiques (+8,4 lettres à 1 an).

En comparant des études dans lesquelles le traitement anti-VEGF est administré “à la demande”, on s’aperçoit que le nombre d’injections nécessaire est quasiment similaire en moyenne : 7,7 injections de ranibizumab lors de la première année de l’essai HARBOR, contre 7,5 injections d’aflibercept lors de la première année de VIEW ; 4,7 injections de ranibizumab contre 4,2 injections d’aflibercept lors de la deuxième année de VIEW1/2.

Dans une étude rétrospective comparant l’utilisation de ranibizumab et aflibercept à la demande, S. Johnston retrouve le même nombre d’injections (5,5 à 5,8 en moyenne), et l’absence d’allongement statistiquement significatif de l’intervalle entre deux injections.

En vraie vie (registres FRB, IRIS), le nombre d’injections est également identique : 8,1 avec ranibizumab et 8,0 avec aflibercept la première année en Australie, 6,2 à 6,8 avec ranibizumab et 5,9 à 6,3 avec aflibercept aux États-Unis. Le nombre d’injections de bevacizumab semble pouvoir être moins important, mais ce moindre nombre pourrait être dû à des considérations plus “économiques” (celles ayant justement conduit au choix d’utiliser le bevacizumab), que médicales.

L’étude RIVAL comparant ranibizumab et aflibercept administrés selon un régime “*treat & extend*” ne retrouve pas

non plus de différence, avec 9,7 injections en moyenne la première année dans les 2 groupes.

### ■ Une efficacité différente selon la forme clinique ?

Quelques séries de changement de traitement du ranibizumab pour l’aflibercept semblaient démontrer une plus grande efficacité du second sur les DEP. Les données récentes ne retrouvent dans le meilleur des cas qu’une tendance à une plus grande diminution de taille de DEP sous aflibercept, mais sans bénéfice clinique (acuité visuelle) évident.

### ■ Le changement de molécule est-il efficace ?

Dans une publication récente, Barthelmes *et al.* ont analysé le devenir au-delà d’un an de patients pour lesquels le traitement avait été modifié : l’acuité visuelle reste inchangée, et seul l’intervalle entre réinjections augmente faiblement (+14 jours entre les réinjections). Dans une méta-analyse, un faible bénéfice au changement de ranibizumab pour aflibercept est retrouvé, mais de courte durée... tandis que revenir au ranibizumab après un changement pour aflibercept permet d’observer un bénéfice à court terme chez des patients qui n’avaient pas tiré bénéfice du premier changement !

Au total, on peut se demander si plus qu’un véritable effet dû au changement de molécule, ce n’est tout simplement pas le renforcement du traitement (ou sa poursuite à un rythme soutenu) qui est bénéfique par rapport à un sous-traitement. Et quand bien même le *switch* serait bénéfique, cela ne pourrait être

que du fait du changement de molécule, plus que d’une supériorité de l’une par rapport à l’autre. Il est d’ailleurs intéressant de noter l’important biais de publication, puisque aucune publication à ce jour n’évalue le passage de l’aflibercept au ranibizumab...

### ■ Conclusion

Bevacizumab, ranibizumab et aflibercept semblent bien avoir une efficacité similaire pour améliorer l’acuité visuelle, avec un nombre d’injections quasiment identique lorsqu’ils sont utilisés en PRN ou *treat & extend*. Tous les trois sont efficaces sur toutes les formes cliniques de DMLA, et le gain (modeste) d’efficacité parfois observé après *switch* est probablement dû au changement de molécule... ou au renforcement d’un sous-traitement.

De ce fait, la HAS n’avait accordé à l’aflibercept qu’une “ASMR 5”, reconnaissant l’absence d’amélioration du service médical rendu par rapport à ranibizumab. Dans une mise à jour récente de ses recommandations, elle confirme que : “*les données d’efficacité ne permettent pas de différencier les 3 molécules*”.

---

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