

Eylea® : de l'expérience internationale à l'expérience française

Symposium organisé par les laboratoires Bayer et présidé par le Pr Ramin Tadayoni, avec la participation du Dr David Sayag et du Dr Florence Coscas

Le traitement de la DMLA exsudative a été révolutionné par l'arrivée des anti-VEGF (bévacizumab, ranibizumab, aflibercept) qui ont permis une amélioration anatomique et surtout fonctionnelle dans cette maladie à l'évolution naturelle peu favorable. Il existe actuellement plusieurs schémas d'administration de ces anti-VEGF qui dépendent du patient et de la molécule administrée.

Ce symposium fait le point sur les différents schémas employés, et notamment celui qui correspond à l'aflibercept (Eylea®).

Le principe actif de l'aflibercept est une protéine de fusion recombinante. Il se différencie des autres anti-VEGF actuellement disponibles par un blocage de toutes les isoformes de VEGF-A et d'une molécule associée, le facteur de croissance placentaire (PIGF), ainsi que par une longue durée d'action.

Schéma de bonne pratique

Le choix d'un schéma se fonde sur une réflexion autour de trois types d'éléments.

Les éléments rationnels : ce qui est déjà démontré

La baisse d'acuité visuelle (BAV) engendrée par la DMLA est en moyenne de 3 lignes en quelques années, dont l'essentiel est perdu la 1^{re} année. L'acuité visuelle (AV) se stabilise ensuite, sans pour autant obtenir une guérison, avec souvent nécessité de retraiter.

Deux types de complications entraînent une BAV dans cette pathologie :

- l'œdème (œdème maculaire et décollement séreux maculaire) : complication essentiellement *réversible*,
- les lésions créées par les néovaisseaux choroïdiens (NVC) eux-mêmes, lesquels s'interposent entre les photorécepteurs et l'épithélium pigmentaire (EP) qui est lésé : complication essentiellement *irréversible*.

L'effet des anti-VEGF est alors double :

- *curatif*, avec la disparition de l'œdème par diminution de la fenestration de la choriocapillaire, permettant l'amélioration de l'AV,

- *préventif*, en stoppant la croissance des NVC, ce qui prévient une BAV qui serait irréversible.

Les éléments empiriques : les études randomisées (figure 1)

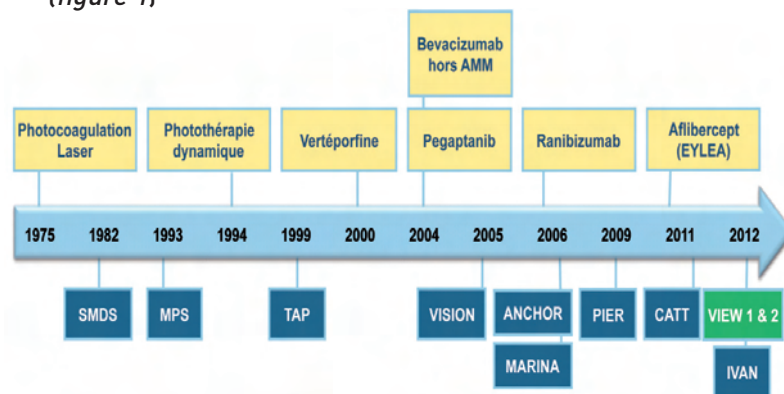


Figure 1. Chronologie des différentes études portant sur les molécules disponibles.

Les études pivotales [MARINA [1] et ANCHOR [2]] ont montré qu'un traitement par anti-VEGF en régime fixe mensuel améliore l'AV du patient, contrairement à l'évolution naturelle de la maladie (MARINA).

Le schéma à la demande ou *pro re nata* (PRN) a donné des résultats non inférieurs au traitement mensuel dans l'étude multicentrique CATT [3].

Le schéma de type *Inject and Extend*, correspondant à celui de l'étude Lucas présentée au congrès de l'AAO 2013 [4], consiste en un traitement mensuel jusqu'à disparition de l'exsudation à l'OCT, suivi d'un allongement progressif de l'intervalle entre les injections.

Dans les études VIEW 1 et 2 [5], un nouveau schéma a été étudié. Il s'agit d'injections bimensuelles suivant une phase d'induction (3 injections mensuelles à un mois d'intervalle). À 52 semaines, ces études ont démontré la non-infériorité du schéma bimestriel par rapport au bras de référence (ranibizumab en injections mensuelles). La tolérance oculaire et systémique a également été comparable à celle du ranibizumab mensuel.

Éléments pragmatiques : applicabilité dans la vie réelle

Dans l'étude CATT, le schéma PRN a été mis en œuvre en l'absence de phase d'induction, mais plusieurs études ont montré l'importance de cette phase sans laquelle les résultats sont moins bons [6,7]. L'étude AURA (étude observationnelle, internationale de ranibizumab en pratique courante) confirme ces mêmes résultats [8] (figure 2). Dans cette étude, il a été constaté que les résultats différaient significativement d'un pays à l'autre et ceci probablement en rapport avec la contrainte du suivi mensuel.

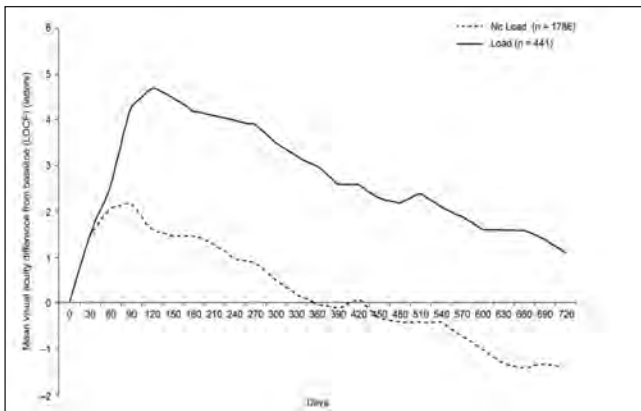


Figure 2. Étude AURA : graphique représentant l'amélioration moyenne d'AV selon la présence (ligne pleine) ou l'absence (ligne en pointillés) d'une phase d'induction : sans phase d'induction, le gain d'AV ne dépasse pas 2 lettres.

Le schéma *Inject and Extend* avait été étudié dans des études rétrospectives. Très récemment, l'étude académique Lucas a confirmé son intérêt.

Le schéma d'injection bimestrielle de l'aflibercept suivant une phase d'induction de 3 injections mensuelles n'a pas encore démontré qu'il pouvait être transposé dans la vie réelle. Cependant, ce schéma étant simple, il y a fort à parier qu'il pourra l'être.

L'étude HORIZON [10] nous a montré qu'il se produit une BAV des patients sous traitement par ranibizumab lors du passage strict mensuel à un schéma à la demande.

De la même façon, dans l'étude CATT à deux ans, on retrouve cette BAV lors du passage d'un régime mensuel à un régime PRN. À une moindre échelle, ce phénomène a été retrouvé au cours de la 2^e année des études VIEW 1 et 2. Le schéma de la 2^e année de ces études correspond à un schéma PRN mensuel capé à 12 semaines qui a permis le maintien de l'AV gagnée lors de la 1^{re} année et ceci pour tous les bras de traitement.

Une étude très récente portant sur une cohorte de plus de 500 patients [11] a montré qu'après quatre ans, un tiers des patients reçoit en moyenne 5 injections/an. Parmi

les deux tiers de patients restants non traités, 25 % ont échappé au traitement, 20 % ont guéri, 10 % ont été perdus de vue et 10 % sont décédés.

Le schéma d'utilisation d'Eylea® selon les recommandations de l'AMM et de la commission de transparence de l'HAS se décompose en trois phases :

- phase 1 : 3 injections mensuelles,
- phase 2 : 5 injections bimestrielles (tous les 2 mois),
- phase 3 : personnalisée, adaptée à chaque patient (de type *Inject and Extend*).

On distingue alors deux types de patients pouvant bénéficier de ce traitement : les patients naïfs (ou n'ayant pas reçu d'injection d'anti-VEGF) et les patients chez qui sera effectué un switch (traitement préalable par un autre anti-VEGF).

Le switch sera d'autant plus pertinent que le patient est non-répondeur ou répondeur sous-optimal (persistance de liquide intra- ou sous-rétinien après une prise en charge adaptée par un autre anti-VEGF, avec une mauvaise AV liée à ces phénomènes). Ce type de profil a été évalué dans une étude prospective en Australie [12].

Une cohorte de Florence Coscas sur 83 patients a permis d'analyser 44 patients, dont 13 naïfs et 31 switchés. Les critères d'efficacité du traitement étaient au nombre de quatre : diminution de l'épaisseur maculaire centrale, amélioration de l'AV, gain moyen en lignes, affaissement du décollement de l'épithélium pigmentaire (DEP).

D'après les résultats préliminaires à un mois, le traitement par aflibercept a permis une diminution de l'épaisseur maculaire centrale de 290 µm, un gain moyen de 1 ligne et un affaissement significatif du DEP.

À noter qu'il semblerait que l'aflibercept soit efficace sur tous les types de patients : dans les « type 1 » (DEP sur néovaisseaux occultes), il permet un affaissement significatif du DEP ; dans les « type 2 », l'anastomose chorio-rétinienne (ACR) se ferme dans trois quarts des cas, et dans les « type 3 » (DMLA classique et vasculopathie polypoïdale choroïdienne (VPC)), les polypes disparaissent dans 40 % des cas en un mois.

L'intervenant a apprécié l'efficacité de l'aflibercept aussi bien chez les patients naïfs que chez les patients switchés.

David Sayag a également présenté sa cohorte de 48 patients switchés. Ces derniers étaient également des répondeurs sous-optimaux définis par l'absence de réponse après 6 injections de ranibizumab. Ceux-ci ont été switchés par l'aflibercept, selon un schéma à la demande (PRN) sans phase d'induction, avec un suivi mensuel strict.

À 5 mois de suivi, 65% des patients avaient été injectés 1 fois, 34% 2 fois, et 1% 3 fois. Après une injection, la majorité des patients avaient un gain de 9 lettres à deux mois, avec diminution de l'épaisseur maculaire centrale. Chez les 35% de patients injectés plus d'une fois, le délai entre la 1^{re} et la 2^e injection était en moyenne de 59 jours ; celui entre la 2^e et la 3^e (3 patients) était de 32 jours. L'aflibercept a montré dans cette cohorte une bonne efficacité avec une diminution significative de l'épaisseur maculaire centrale, accompagnée d'une amélioration significative de l'AV.

L'aflibercept semble aussi efficace chez les patients réfractaires à un premier anti-VEGF à court et à moyen terme, ainsi que dans les formes frontières, sur les DEP, dans le cadre notamment des ACR et des VPC.

Deux cas cliniques illustrent l'efficacité de l'aflibercept dans deux formes frontières de DMLA

Cas n°1 : une anastomose chorio-rétinienne

Il s'agit d'une patiente de 84 ans présentant une ACR de l'œil gauche (OG), naïve de tout traitement pour cet œil (2^e œil).

Après une injection d'aflibercept, on constate à un mois une nette efficacité anatomique, ainsi qu'une amélioration fonctionnelle, l'AV passant de 20/160 à 20/125 (figure 3a).

Après la phase d'induction de 3 injections mensuelles, l'épaisseur maculaire centrale a diminué à 259 µm et un DEP minime subsistait. Au contrôle à cinq mois, après la phase d'induction puis la 1^{re} injection bimestrielle, on ne note pas de récurrence de l'exsudation (figure 3b).

Le traitement par aflibercept chez cette patiente présentant une ACR, naïve de tout traitement, a montré une bonne efficacité tant sur le plan anatomique (disparition du DSR, affaissement du DEP, régression des points hyperréfléctifs) que sur le plan fonctionnel (gain moyen d'AV de 3 lignes, AV de 20/160 à 20/80).

Cas n°2 : une vasculopathie polypôïdale

Il s'agit d'une patiente de 88 ans se présentant avec une récurrence exsudative de l'OG, dans le cadre d'une VPC avec DEP fibro-vasculaire. Elle a déjà bénéficié de 8 injections intravitréennes de ranibizumab et d'une séance de photothérapie dynamique (PDT).

Chez cette patiente, un switch a donc été effectué pour réaliser le schéma thérapeutique de l'aflibercept : phase d'induction de 3 injections mensuelles, puis 5 injections bimestrielles, puis nombre d'injections personnalisé.

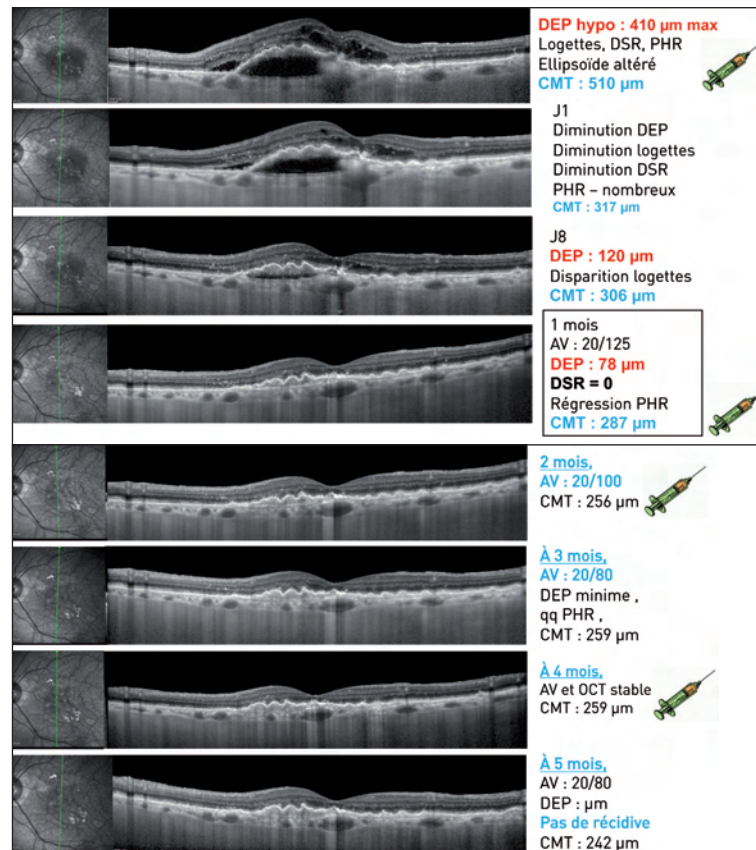


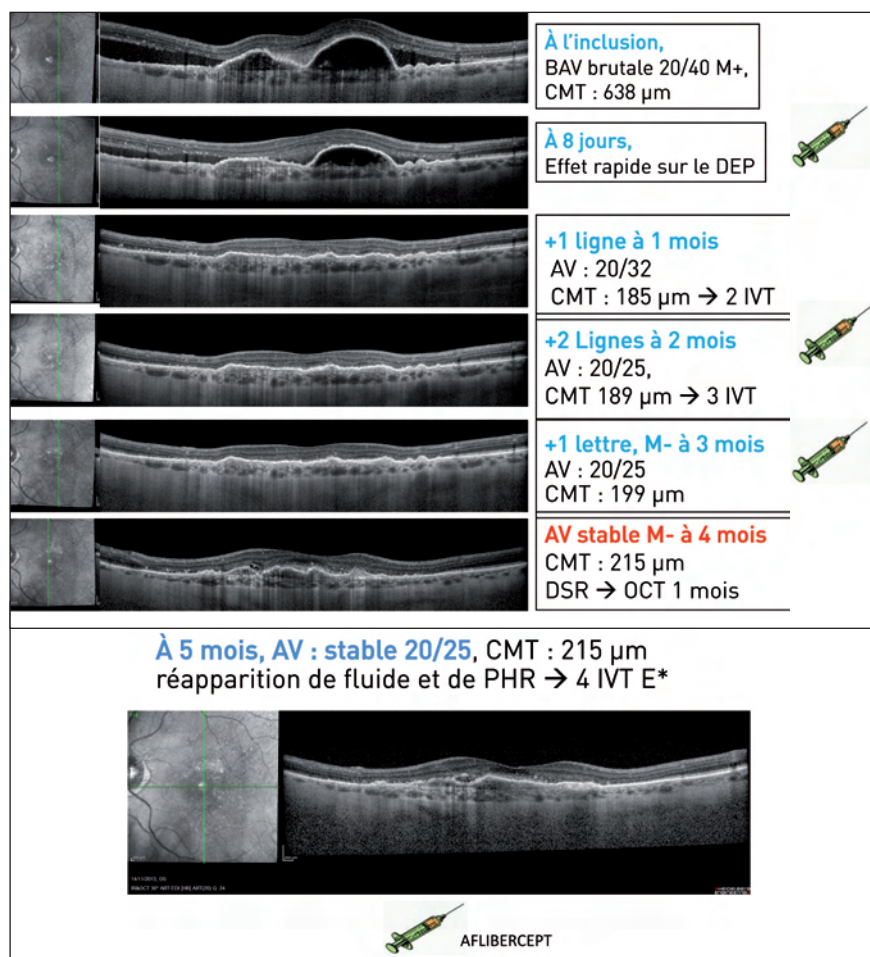
Figure 3. Évolution du profil OCT. **a.** (en haut) À 1 mois : diminution de l'épaisseur maculaire centrale de 510 à 287 µm, diminution de la taille du DEP de 410 à 78 µm, disparition du DSR, régression des points hyperréfléctifs. **b.** (en bas) Évolution du profil OCT entre 2 et 5 mois : stabilité de l'épaisseur maculaire centrale, absence de récurrence du DSR, du DEP et des points hyperréfléctifs (documents Florence Coscas).

Un mois après la 1^{re} injection, on constate une très bonne efficacité sur le plan anatomique, ainsi que sur le plan fonctionnel (gain d'une ligne, de 20/40 à 20/32) (figure 4a).

Un mois après la phase d'induction de 3 injections mensuelles d'aflibercept, on constate une légère augmentation de l'épaisseur maculaire centrale non significative, avec une petite lame de DSR, mais l'AV reste stable à 20/25 (gain de 2 lignes) (figure 4a).

À cinq mois, il existe une réapparition de fluide et de points hyperréfléctifs, l'épaisseur maculaire restant stable (figure 4b). Ceci semble confirmer l'intérêt des injections bimestrielles suivant la phase d'induction.

Le switch pour un traitement par aflibercept chez cette patiente présentant une récurrence exsudative de VPC a permis en un mois une disparition du DSR, du DEP et des points hyperréfléctifs, avec un gain d'AV d'une ligne.



Ce cas illustre la nécessité de respecter le schéma systématique proposé, car un début de récive au 5^e mois pourra être stoppé par la 4^e injection à 2 mois de la phase d'induction.

Conclusion

Le traitement de la DMLA a beaucoup évolué ces dernières années. Initialement sans traitement, cette maladie bénéficie actuellement de plusieurs médicaments avec plusieurs schémas d'administration.

Un nouveau schéma thérapeutique systématisé en trois phases (dont les deux premières pour la 1^{re} année) permet une efficacité maximale de l'aflibercept (Eylea®). Cette nouvelle molécule semble avoir une efficacité tant sur les formes classiques de DMLA que sur les formes frontières (ACR, VPC). Il appartient à chaque ophtalmologiste de respecter les schémas validés pour chaque molécule en adaptant au mieux le schéma à son patient.

Aurélien Pison

Service d'ophtalmologie
Hôpital Lariboisière, Paris

Figure 4. Évolution du profil OCT. **a.** (en haut) Sur quatre mois : en un mois, on constate une disparition du DEP, du DSR, des points hyperréfléctifs et du polype, avec une épaisseur maculaire centrale diminuant de 638 à 185 µm. Un mois après la phase d'induction de 3 injections mensuelles d'aflibercept, il existe une légère augmentation de l'épaisseur maculaire centrale non significative, avec une petite lame de DSR. **b.** (en bas) Profil OCT à cinq mois : réapparition de fluide et de points hyperréfléctifs, l'épaisseur maculaire restant stable (documents Florence Coscas).

1. Rosenfeld PJ *et al.* Ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration. *New Engl J Med.* 2006;355:1419-31.
2. Brown DM *et al.* Ranibizumab versus verteporfin photodynamic therapy for neovascular age-related macular degeneration: two-year results of the ANCHOR study. *Ophthalmology.* 2009;116(1):57-65.
3. CATT Research Group *et al.* Ranibizumab and bevacizumab for neovascular age-related macular degeneration. *New Engl J Med.* 2011;364(20):1897-908.
4. Berg K. Subspecialty day. AAO 2013.
5. Heier JS *et al.* Intravitreal aflibercept (VEGF trap-eye) in wet age-related macular degeneration. *Ophthalmology.* 2012;119(12):2537-48.
6. Cohen SY *et al.* Changes in visual acuity in patients with wet age-related macular degeneration treated with intravitreal ranibizumab in daily clinical practice: the LUMIERE study. *Retina.* 2013;33(3):474-81.
7. Gupta B *et al.* Comparison of two intravitreal ranibizumab treat-

- ment schedules for neovascular age-related macular degeneration. *British J Ophthalmol.* 2011;95(3):386-90.
8. Holz FG, Tadayoni R, Beatty S *et al.* Article soumis.
9. Oubraham H *et al.* Inject and extend dosing versus dosing as needed: a comparative retrospective study of ranibizumab in exudative age-related macular degeneration. *Retina.* 2011;31(1):26-30.
10. Singer MA *et al.* HORIZON: an open-label extension trial of ranibizumab for choroidal neovascularization secondary to age-related macular degeneration. *Ophthalmology.* 2012;119(6):1175-83.
11. Rasmussen A *et al.* A 4-year longitudinal study of 555 patients treated with ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology.* 2013;120(12):2630-6.
12. Chang AA *et al.* Intravitreal aflibercept for treatment-resistant neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology.* 2014;121(1):188-92.