

# Comparatif Eylea® et Lucentis® dans la DMLA exsudative

Vincent Gualino<sup>1</sup> (coordination), Franck Fajnkuchen, Christophe Morel, Benjamin Wolff

**L**a prise en charge de la DMLA exsudative en France repose, pour l'instant, sur deux molécules ayant l'AMM et le remboursement Sécurité Sociale. Le Lucentis® (ranibizumab) depuis 2007 et plus récemment l'Eylea® (aflibercept) depuis novembre 2013. L'arrivée de l'Eylea® a renforcé notre arsenal thérapeutique mais notre recul clinique sur cette dernière reste plus faible par rapport au Lucentis® dont notre utilisation en clinique remonte à plus de sept ans. La décision quant à l'utilisation de l'une ou l'autre de ces molécules est actuellement guidée par les résultats des études à notre disposition ainsi qu'à notre propre expérience grandissante. Aucune étude n'a encore clairement comparé ces deux molécules avec le même protocole de traitement.

Afin de faciliter la compréhension, les noms commerciaux de ces trois molécules ont été utilisés : Lucentis pour le ranibizumab, Avastin pour le bevacizumab et Eylea pour l'aflibercept.

L'Avastin n'est pas présent dans ce comparatif car son utilisation reste confidentielle en France dans la DMLA, la molécule n'ayant pas d'AMM dans cette indication avec une circulaire de juillet 2012 interdisant même son utilisation intra-oculaire dans les indications où il y a une (ou des) molécule(s) ayant une AMM (DMLA, diabète, occlusions veineuses, myopie forte). L'Avastin n'a pas non plus de remboursement pour cette indication. Il y a aussi le problème de son conditionnement en unidose injectable. Pour que l'ensemble des ophtalmologistes puisse utiliser l'Avastin, les pouvoirs publics doivent répondre à ces trois problèmes et non juste donner une ATU (autorisation temporaire d'utilisation) à l'Avastin dans la DMLA.

## Qui obtient la meilleure acuité visuelle ?

En faisant abstraction des schémas thérapeutiques, effets secondaires et autres éléments importants dans l'utilisation d'une molécule, y a-t-il un gain d'acuité visuelle supérieur en utilisant une molécule plutôt qu'une autre ? (tableau I).

**Tableau I.** Gain en acuité visuelle du Lucentis et de l'Eylea dans les études Anchor, Marina et View.

Molécules	Lucentis Etude Marina <sup>[1]</sup> (prédominance NVC occultes)	Lucentis Etude Anchor <sup>[2]</sup> (prédominance NVC visibles)	Lucentis Etude VIEW 1 <sup>[3]</sup>	Lucentis Etude VIEW 2 <sup>[3]</sup>	Eylea Etude VIEW 1 <sup>[3]</sup>	Eylea Etude VIEW 2 <sup>[3]</sup>
Gain AV à 1 an (lettres ETDRS)	+7,2	+11,3	+8,1	+9,4	+7,9	+8,9
Gain AV à 2 ans (lettres ETDRS)	+6,6	+10,7	+7,9 VIEW 1 et 2 intégré		+7,6 VIEW 1 et 2 intégré	

1. Clinique Honoré-Cave, Montauban ; CHU Pierre-Paul-Riquet, Toulouse ; Hôpital Lariboisière, Paris.

# Clinique



**CHRISTOPHE MOREL**  
(Clinique Monticelli, Marseille)

Avec l'arrivée de l'Eylea dans notre arsenal thérapeutique, la tentation de le comparer au Lucentis en termes d'efficacité pure (gain d'acuité visuelle) est grande. Plusieurs éléments nous rappellent que cela n'est actuellement pas possible.

Les seules études randomisées comparant ces deux molécules sont les études VIEW [3] et elles n'ont pas été faites pour cela. Il s'agit d'études de non-infériorité qui ont démontré la non-infériorité de l'Eylea par rapport au Lucentis en ce qui concerne la proportion de patients ne perdant pas plus de 15 lettres à un an (critère principal). La comparaison du nombre de lettres gagnées (critère secondaire) n'apporte rien de plus, les quatre bras de l'étude ayant un gain semblable, statistiquement parlant. Il est intéressant de remarquer par ailleurs les différences de gain d'acuité visuelle moyenne observées entre les deux études VIEW 1 et VIEW 2 pour un même groupe. Elles vont jusqu'à 3,3 lettres (de 1 à 3,3 lettres suivant les groupes) alors que les protocoles sont identiques. Cela en dit long sur les réserves que nous devons avoir lorsque l'on compare différentes études entre elles.

Un autre élément important est celui de la pathologie traitée : la DMLA. Gardons à l'esprit que nous ne traitons qu'une complication de cette pathologie et qu'elle se présente sous des tableaux différents qui, de plus, évoluent dans le temps. De ce fait, une comparaison d'efficacité est plus complexe. Un des deux produits est-il plus efficace en début de traitement par rapport à l'autre ? Le reste-t-il tout le temps ? Existe-t-il un phénomène d'échappement et dans quelle proportion suivant la molécule ? Cela est-il vrai pour tous les sous-groupes de néovascularisation (décollements de l'épithélium pigmentaire (DEP) vascularisés, visibles, anastomoses, occultes, etc.). Les réponses à ces questions nécessiteraient des études randomisées qui ne seront probablement jamais réalisées.

La bonne question que nous devons donc nous poser est : « *Comment gagner le maximum de lettres avec un de ces traitements pour chaque patient ?* ». Les molécules ayant a priori une efficacité équivalente, c'est sur le protocole d'injection, la compliance au traitement et la tolérance à long terme que se feront la différence en termes de gain d'acuité visuelle.

## Y a-t-il une molécule qui agit plus longtemps que l'autre ?

Autrement dit, pour arriver à son efficacité maximale, est-ce qu'une molécule a besoin de moins d'injections que l'autre ? On peut comparer les études où les injections se font à un intervalle plus important qu'une injection mensuelle, suivant un protocole à régime fixe (régime bimestriel, trimestriel), à la demande (PRN), ou selon un régime *treat and extend*. Nous avons pris les études où les résultats ont été les meilleurs et pour lesquelles le suivi a été le plus strict possible (*tableau II*).



**FRANCK FAJNKUCHEN**  
(Centre d'imagerie et de laser, Paris ;  
Hôpital Avicenne, Bobigny)

En 2008, Stewart *et al.* [9] ont publié dans la *British Journal of Ophthalmology* un article où est évaluée, sur la base d'un modèle mathématique, la durée d'efficacité théorique de l'Eylea. Cette évaluation utilise comme données la demi-vie des molécules et leur degré d'affinité pour le VEGF. Sur la base de ce modèle mathématique, les auteurs concluent que la durée d'efficacité de l'Eylea pourrait être de 10 à 12 semaines et que l'activité de l'Eylea pour 83 jours est équivalente à celle du Lucentis 0,5 mg à 30 jours.

Dans les faits, la plus longue efficacité supposée de l'Eylea a-t-elle été retrouvée dans la pratique clinique ou, pour formuler cette question différemment, va-t-on

**Tableau II.** Nombres d'injections intravitréennes (IVT) et gain en acuité visuelle lors d'études où les injections se font à un intervalle plus important qu'une injection mensuelle.

Etudes à 1 an	Lucentis Pronto [4]	Lucentis CATT [5]	Lucentis Oubraham [6]	Lucentis Toalster [7]	Lucentis Cohen [8]	Eylea VIEW [3]
Régime	PRN	PRN	Treat and extend	Treat and extend	Régime fixe bimestriel après 3 IVT mensuelles	Régime fixe bimestriel après 3 IVT mensuelles
Gain AV (lettres ETDRS)	+9,3	+6,8	+10,8	+7	+8,4	+8,4
Nombres d'IVT	5,6	6,9	7,8	8	8,7	7,5

# Clinique

pouvoir moins injecter avec l'Eylea ? Il n'est pas facile de répondre clairement à cette question. À ce jour, seule l'étude VIEW a comparé, selon une méthodologie rigoureuse, l'efficacité d'Eylea versus Lucentis. Le protocole impose des injections mensuelles au cours de la première année pour le Lucentis et des injections tous les deux mois pour l'Eylea après une phase d'induction de 3 injections mensuelles. L'étude conclut à une non-infériorité de l'Eylea versus le Lucentis [10]. Peut-on pour autant en conclure que l'Eylea a une durée d'efficacité deux fois supérieure à celle du Lucentis ? Non, car pour cela il aurait fallu comparer les deux molécules avec des régimes identiques de traitement tous les deux mois, ce qui n'a pas été fait dans les études VIEW. De plus, d'autres études ont montré que le Lucentis [8] et l'Avastin [11] injectés tous les deux mois donnaient des gains d'acuité visuelle voisins de ce qui est observé lorsque les molécules sont injectées tous les mois sur un suivi d'un an.

Après la première année de traitement, les patients de l'étude VIEW sont passés d'un régime de traitement fixe (mensuel pour le Lucentis et tous les deux mois pour l'Eylea) à un régime de traitement de type PRN. Au cours de la seconde année, le nombre d'injections pratiquées dans chaque groupe est assez voisin : 4,6 IVT dans le groupe Lucentis et 4,2 IVT dans le groupe Eylea.

Enfin, pour être le plus exhaustif sur le sujet, une étude récente a montré qu'en cas de switch du Lucentis vers l'Eylea (en raison d'une résistance au Lucentis ou d'un trop grand nombre de récurrences sous Lucentis), le passage du Lucentis à l'Eylea pourrait permettre d'allonger un peu le délai entre deux injections (passant de 5,2 à 6,2 semaines dans le groupe des patients résistants et de 7,2 à 9,5 semaines dans le groupe des patients récidivants) [12]. À ce jour, il n'y a pas d'études évaluant ce paramètre en cas de switch de l'Eylea vers le Lucentis.

Au total, les données cliniques actuelles ne semblent pas confirmer le modèle mathématique de Stewart qui postulait sur une durée d'action deux à trois fois plus longue de l'Eylea par rapport au Lucentis.

## Y a-t-il une molécule qui a une meilleure efficacité anatomique ?

Autrement dit, y a-t-il une molécule qui permet d'assécher de façon plus importante la rétine à partir du moment où on l'utilise de façon optimale.

Les études n'ont pas montré de différence significative en termes de réduction de l'épaisseur centrale maculaire (*tableau III*). On retrouve par contre une différence significative concernant le pourcentage de patients sans fluide (sec) en faveur de l'Eylea versus le Lucentis en intégrant les deux études.

**Tableau III.** Efficacité anatomique du Lucentis et de l'Eylea dans les études VIEW 1 et 2.

Molécules et études	Lucentis Etude VIEW 1 [3]	Eylea Etude VIEW 1 [3]	Lucentis Etude VIEW 2 [3]	Eylea Etude VIEW 2 [3]
Baisse de l'épaisseur centrale maculaire à 1 an	-116,8 µm	-128,5 µm	-138,5 µm	-149,2 µm
% de rétine sèche à 1 an	63,6 %	63,4 %	60,4 %	71,9 %



### BENJAMIN WOLFF

(Fondation ophtalmologique A. de Rothschild, Paris ; Centre d'exploration de la rétine Kleber, Lyon)

La prise en charge de la DMLA exsudative a pour objectif de réduire la baisse de l'acuité visuelle entraînée par les néovaisseaux choroïdiens. Les traitements par anti-VEGF ralentissent la croissance néovasculaire et empêchent l'exsudation intra- et/ou sous-rétinienne induite par ces derniers. Cette accumulation de liquide peut potentiellement générer une baisse visuelle.

L'un des critères d'efficacité d'une molécule va donc être l'absence de fluide intra- et sous-rétinien, souvent mesurée en termes de diminution de l'épaisseur rétinienne centrale (ERC). L'étude VIEW a montré que Lucentis et Eylea permettaient de réduire significativement l'ERC sans différence entre les deux molécules après une année de suivi [3].

Il a été constaté dans un certain nombre de cas une diminution de l'efficacité anatomique du Lucentis ou de l'Avastin utilisés au long cours. De récentes études [13] ont montré que le changement d'un traitement par Lucentis au profit de l'Avastin, et inversement, permettait d'obtenir une réponse anatomique rapide dans près de 80 % des cas. De façon équivalente, le changement d'un traitement par Lucentis au profit de l'Eylea permet aussi d'obtenir une réduction significative de l'exsudation intra- et sous-rétinienne [14].

La raison pour laquelle l'efficacité anatomique initiale d'un traitement par anti-VEGF peut s'estomper avec le temps n'est pas parfaitement comprise. Il pourrait s'agir d'un mécanisme de tolérance à la fois métabolique (absorption, élimination) et cellulaire (récepteur au produit employé) de l'organisme vis-à-vis du médicament employé. Ce phénomène a été nommé tachyphylaxie [13].

Cette hypothèse pourrait expliquer la raison pour laquelle le passage d'une molécule à l'autre permet d'obtenir une amélioration de l'efficacité anatomique. L'affinité de chaque molécule par rapport au VEGF (actuellement difficile à déterminer) devra aussi être prise en compte lors d'un échappement thérapeutique.

## Y a-t-il une molécule plus sûre que l'autre ?

*Primum non nocere* reste de mise pour tout médecin. Le Lucentis a montré aux cours de ces dernières années une très bonne tolérance, tant locale que systémique. L'Eylea qui appartient à la même famille des anti-VEGF n'utilise pas le même principe pharmacologique que le Lucentis.

Le Lucentis est un fragment d'anticorps monoclonal humanisé spécifiquement développé pour un usage intra-oculaire. Il n'a pas de fragment Fc mais il n'inhibe pas le PIGF en plus des différents isoformes du VEGF.

L'Eylea est une protéine de fusion développée initialement pour l'oncologie (Zaltrap®) purifiée puis conditionnée pour les injections intraoculaires. Il inhibe le PIGF en plus des différents isoformes du VEGF mais possède un fragment Fc.



### VINCENT GUALINO

(Clinique Honoré-Cave, Montauban ;  
CHU Pierre-Paul-Riquet, Toulouse ;  
Hôpital Lariboisière, Paris)

L'augmentation de l'utilisation des anti-VEGF dans la pratique courante, eu égard à l'augmentation des indications et de la nécessité des traitements répétés, nous incite à nous assurer de la bonne tolérance locale et générale des molécules disponibles.

### Tolérance locale

L'endophtalmie est le risque le plus redouté après une IVT. Bien que l'incidence des endophtalmies soit inférieure à 1 pour 2000 IVT, l'augmentation du nombre d'IVT entraîne celle des complications infectieuses observées.

L'étude VIEW n'a pas retrouvé de différence significative du taux d'endophtalmie entre le Lucentis et l'Eylea. Ce taux devrait rester très bas que l'on utilise l'une ou l'autre des molécules.

L'étude CATT a retrouvé à deux ans une augmentation statistiquement plus importante de l'atrophie rétinienne chez les patients ayant eu une injection mensuelle d'anti-VEGF par rapport à ceux ayant eu une injection à la demande. Par ailleurs, le groupe de patients injectés mensuellement avait une réduction de l'épaisseur macu-

laire centrale plus importante que le groupe traité à la demande. Le fait d'assécher fortement une rétine accélérerait-il l'évolution de l'atrophie ? L'étude VIEW n'a pas analysé l'évolution de l'atrophie. Ce paramètre le sera probablement dans les futures études à long terme afin de trouver la bonne balance entre efficacité anatomique et tolérance vis-à-vis de l'atrophie.

### Tolérance générale

L'utilisation des anti-VEGF par voie intraveineuse dans le traitement des cancers s'accompagne d'une augmentation des complications ischémiques notamment cardiovasculaires et cérébrales. Les doses utilisées sont de l'ordre de 2 à 10 mg par kilogramme soit 140 à 700 mg chez un patient de 70 kg. Au cours des pathologies oculaires, la dose utilisée est comprise entre 0,5 mg (Lucentis) à 2 mg (Eylea).

Les événements thromboemboliques artériels (ETA) sont des effets indésirables potentiellement liés à l'inhibition systémique du VEGF. Il existe un risque théorique d'ETA suite à l'utilisation intravitréenne d'inhibiteurs du VEGF. Les ETA, comme définis par les critères de l'APTC (*Antiplatelet Trialists' Collaboration*), incluent l'infarctus du myocarde non fatal, l'accident vasculaire cérébral non fatal ou le décès d'origine vasculaire (y compris les décès de cause inconnue). Dans l'étude VIEW, l'incidence pendant les 96 semaines de l'étude était de 3,3% dans le groupe de patients traités par Eylea par rapport à 3,2% chez les patients traités par Lucentis (*Avis de la commission de la transparence de l'HAS, avril 2013*). Concernant la population ayant une DMLA, qui est âgée et présente des facteurs de risques thromboemboliques augmentés, aucune étude publiée jusqu'à présent n'a démontré un risque accru d'accident thromboembolique en cas d'IVT répétées d'anti-VEGF, quel que soit le produit injecté (*Recommandations de l'HAS concernant la prise en charge de la DMLA, juin 2012*).

## Les différences d'AMM

L'AMM (avec le remboursement) du Lucentis date de 2007. Elle préconise une évaluation mensuelle du patient avec injection mensuelle si besoin. Du fait d'une harmonisation européenne, le critère de surveillance a été basé sur l'acuité visuelle.

Depuis, un avis de la commission de transparence de l'HAS sur l'utilisation du Lucentis de novembre 2012, reprenant les recommandations de l'HAS, inclue l'imagerie dans le suivi et comme critère de retraitement pour le Lucentis. La réalisation d'un OCT est conseillée toutes les 4 semaines avec une angiographie si nécessaire dès l'instauration du traitement. Le prix facial du Lucentis est

de 819,35 euros.

L'AMM (avec le remboursement) de l'Eylea date de 2013. Elle préconise trois injections mensuelles puis un régime fixe tous les deux mois la première année. Il n'est pas nécessaire de réaliser des visites de suivi entre les injections (dans l'AMM européenne). Après les 12 premiers mois de traitement par Eylea, l'intervalle entre deux injections peut être prolongé en fonction des résultats visuels et anatomiques.

Selon les recommandations de l'HAS (*Avis de la commission de la transparence de l'HAS, avril 2013*), pendant la première année, les examens de suivi doivent être faits tous les deux mois avant chaque injection (à l'inverse de l'AMM européenne). À partir de la deuxième année, si l'intervalle entre les injections est supérieur à deux mois, les visites de suivi peuvent être plus rapprochées.

Les visites de suivi doivent comporter une mesure d'acuité visuelle, un examen du fond d'œil et un OCT et, si nécessaire, une angiographie à la fluorescéine.

Le prix facial de l'Eylea est de 810,12 euros.

Les deux laboratoires ne se sont pas positionnés de la même façon. L'AMM du Lucentis (plus ancienne) offre

plus de souplesse la première année ; celle de l'Eylea se veut plus simple d'utilisation.

Le prix facial des molécules ne correspond pas à ce que paye la CPAM : des remises sont négociées en fonction du volume annuel, le chiffre exact reste confidentiel.

L'Avastin tombera dans le domaine public en 2017 et le Lucentis en 2019.

## Conclusion

Le Lucentis et l'Eylea sont de bonnes molécules pour le traitement de la DMLA exsudative avec une efficacité et une tolérance très proche.

Ces molécules ne sont cependant pas identiques. Notre expérience grandissante de l'utilisation de l'Eylea et de futures études comparatives nous permettront d'affiner nos pratiques et nos choix.

Le grand gagnant reste le patient à qui nous allons pouvoir proposer différents protocoles et différentes molécules en adaptant notre prise en charge en fonction de sa lésion, de sa compliance et de l'organisation de notre activité.

## Bibliographie

- Rosenfeld PJ, Brown DM, Heier JS *et al.* Ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med.* 2006;355(14):1419-31.
- Brown DM, Kaiser PK, Michels M *et al.* Ranibizumab versus verteporfin for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med.* 2006;355(14):1432-44.
- Heier JS, Brown DM, Chong V *et al.* Intravitreal aflibercept (VEGF trap-eye) in wet age-related macular degeneration. *Ophthalmology.* 2012;119(12):2537-48.
- Lalwani GA, Rosenfeld PJ, Fung AE *et al.* A variable-dosing regimen with intravitreal ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration: year 2 of the PRONTO Study. *Am J Ophthalmol.* 2009;148(1):43-58 e1.
- Martin DF, Maguire MG, Fine SL *et al.* ; Comparison of Age-related Macular Degeneration Treatments Trials (CATT) Research Group. Ranibizumab and bevacizumab for treatment of neovascular age-related macular degeneration: two-year results. *Ophthalmology.* 2012;119(7):1388-98.
- Oubraham H, Cohen SY, Samimi S *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.
- Toalster N, Russell M, Ng P. A 12-month prospective trial of inject and extend regimen for ranibizumab treatment of age-related macular degeneration. *Retina.* 2013;33(7):1351-8.
- Cohen SY, Maloberti B, Fajnkuchen F *et al.* Bimonthly ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmologica.* 2013 Dec 13. [Epub ahead of print].
- Stewart MW, Rosenfeld PJ. Predicted biological activity of intravitreal VEGF Trap. *Br J Ophthalmol.* 2008;92(5):667-8.
- Schmidt-Erfurth U, Kaiser PK, Korobelnik JF *et al.* Intravitreal aflibercept injection for neovascular age-related macular degeneration: ninety-six-week results of the VIEW studies. *Ophthalmology.* 2014 Jan;121(1):193-201.
- Lushchik T, Amarakoon S, Martinez-Ciriano JP *et al.* Bevacizumab in age-related macular degeneration: a randomized controlled trial on the effect of injections every 4 weeks, 6 weeks and 8 weeks. *Acta Ophthalmol.* 2013;91(6):e456-61.
- Yonekawa Y, Andreoli C, Miller JB *et al.* Conversion to aflibercept for chronic refractory or recurrent neovascular age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol.* 2013;156(1):29-35 e2.
- Gasperini JL, Fawzi AA, Khondkaryan A *et al.* Bevacizumab and ranibizumab tachyphylaxis in the treatment of choroidal neovascularisation. *Br J Ophthalmol.* 2012;96(1):14-20.
- Kumar N, Marsiglia M, Mrejen S *et al.* Visual and anatomical outcomes of intravitreal aflibercept in eyes with persistent subfoveal fluid despite previous treatments with ranibizumab in patients with neovascular age-related macular degeneration. *Retina.* 2013;33(8):1605-12.