



## Anti-VEGF et DMLA exsudative : mise à jour

Mayer Srour, Hassiba Oubraham, Salomon Yves Cohen, Oudy Semoun, Eric Souied

**L**e VEGF est un acteur essentiel dans la physiopathologie de la DMLA exsudative. Cet article rapporte les données cliniques des molécules anti-VEGF ayant obtenu une autorisation de mise sur le marché européen et leur remboursement dans cette indication, ainsi que les résultats des études de « vie réelle » et les différents schémas thérapeutiques, avec une indication des nouvelles molécules en cours d'étude.

La DMLA exsudative se caractérise par l'apparition et le développement de néovaisseaux provenant de la choroïde et le VEGF est un acteur essentiel dans sa physiopathologie. La cascade de l'angiogenèse induite par le VEGF peut être bloquée à différentes étapes, ce qui a conduit au développement de plusieurs molécules ciblant le VEGF.

Il existe quatre molécules anti-VEGF disponibles pour le traitement de la DMLA exsudative. Pour trois d'entre elles, une autorisation de mise sur le marché européen (AMM) a été obtenue : le pegaptanib de sodium (Macugen®, Pfizer), le ranibizumab (Lucentis®, Novartis) et l'aflibercept (Eylea®, Bayer). Le quatrième, le bévécizumab (Avastin®, Roche) est aussi utilisé pour cette indication hors AMM.

Concernant le pegaptanib, la Haute Autorité de santé (HAS) a émis le 4 décembre 2013 un avis défavorable à son remboursement dans la DMLA exsudative en raison de son absence d'efficacité dans cette indication.

### Sécurité clinique : quoi de neuf ?

Plusieurs études ont évalué la sécurité d'utilisation des anti-VEGF en pratique courante.

Le bévécizumab, voisin du ranibizumab, n'a pas été développé pour une utilisation intravitréenne et ne possède donc pas d'AMM dans la DMLA (il est actuellement utilisé dans le traitement du cancer colorectal). Différentes études, dont CATT, IVAN et MANTA ont conclu à une efficacité comparable du ranibizumab et du bévécizumab. Une incidence plus importante d'effets systémiques sérieux a été rapportée avec les patients traités par bévécizumab par rapport aux patients traités par ranibizumab, même si aucun effet causal direct n'a été retrouvé.

De même, l'étude française GEFAL a publié ses résultats [1] et n'a pas montré de différence significative entre les deux traitements. La proportion de patients présen-

tant des effets indésirables graves était de 12,6 % dans le groupe bévécizumab et de 12,1 % dans le groupe ranibizumab ( $p = 0,88$ ).

Une méta-analyse récente [2] a confirmé les derniers résultats de l'étude GEFAL et suggère que dans la pratique courante le bévécizumab devrait être utilisé sous un plan de gestion des risques jusqu'à ce que d'autres études puissent évaluer avec précision le risque d'effets indésirables systémiques.

Enfin, une dernière étude, LUCAS [3] a comparé le bévécizumab versus le ranibizumab selon un protocole de traitement *treat and extend*. Elle n'a pas montré de différence significative entre les deux groupes concernant l'amélioration de l'acuité visuelle, l'assèchement des lésions et les effets indésirables généraux. En revanche, une différence statistiquement significative quant au nombre des injections requises en faveur du ranibizumab a été rapportée.

Les études VIEW 1 et VIEW 2, rapportant une non-infériorité de l'aflibercept comparé au ranibizumab, ont mis en évidence une sécurité sanitaire similaire à celle du ranibizumab.

Les études de pharmacocinétique des anti-VEGF [4] ont montré des différences notables entre les trois molécules. Après l'administration intravitréenne, elles sont rapidement détectables dans la circulation générale. Néanmoins, la concentration plasmatique du ranibizumab semblerait moins importante que celle du bévécizumab et de l'aflibercept. D'autre part, le bévécizumab et l'aflibercept entraîneraient une nette réduction du VEGF libre dans le plasma. Ces affirmations doivent être nuancées par les concentrations relativement faibles retrouvées et par l'absence de corrélations entre cette baisse du taux du VEGF plasmatique libre et le taux d'événements indésirables après utilisation intravitréenne des molécules concernées.

Récemment, une controverse suggérant une plus grande incidence de l'atrophie rétinienne (atrophie géo-

Service d'ophtalmologie, Centre hospitalier intercommunal, Créteil

graphique) par les anti-VEGF a vu le jour. Les études HARBOR, IVAN et CATT ont montré que le ranibizumab accélère la progression de l'atrophie géographique et il semblerait qu'un régime fixe mensuel soit associé à un plus haut risque d'atrophie.

## Stratégies thérapeutiques

### Stratégies et schémas thérapeutiques

Quatre stratégies s'opposent concernant le schéma thérapeutique des anti-VEGF : le PRN (*pro re nata*) ou traitement au besoin, le *treat & extend* [5] et le régime fixe mensuel ou bimestriel.

Le schéma mensuel des études princeps [6] (une injection systématique tous les mois) pose plusieurs problèmes en pratique clinique tels que le risque accru d'endophtalmies, le risque de sur-traitement et le risque accru de survenue d'atrophie géographique. Ce régime n'a jamais été utilisé en Europe puisque la première RCP (résumé des caractéristiques du produit) du ranibizumab recommandait un traitement et un suivi selon le schéma PRN.

- Le PRN basé sur l'étude PrONTO [7] consiste en une phase d'induction de trois IVT d'anti-VEGF espacées de quatre semaines, suivie d'une phase de maintien qui nécessite un contrôle mensuel strict et une nouvelle IVT en cas de récurrence (« si besoin »), le diagnostic de la récurrence étant basé sur l'acuité visuelle (AV), le fond d'œil, l'OCT ± une angiographie. Ce protocole est efficace avec moins d'injections au prix d'un suivi strict, ce qui peut favoriser un engorgement des consultations et un résultat dépendant de l'observance du suivi.

- Le *treat and extend* consiste à trouver un intervalle de récurrence propre au patient, permettant ainsi de proposer ultérieurement des injections rythmées par cet intervalle. La critique principale opposée à ce schéma est de sur-traiter certains patients stabilisés. Elle est moins évidente si les seuls patients éligibles à ce régime ont été identifiés comme récidivants après qu'une première phase de maintien utilisant le protocole PRN ait permis d'identifier la récurrence.

- Enfin, les régimes fixes, comme le régime mensuel (des études pivotales), jamais utilisé en France, ou le traitement bimestriel (tous les deux mois), validé par les études VIEW et proposé dans l'AMM de l'aflibercept au cours de la phase de maintien (après la phase d'induction), communément appelé « Q8 », proposent une injection systématique à intervalle fixe. Il n'y a pas l'adhésion complète des praticiens en raison de la marginalisation de l'ophtalmologiste et de l'imagerie dans la décision thérapeutique et toujours en raison du risque de sur-traiter des patients stabilisés et de sous-traiter des patients dont le

rythme de récurrence est plus court que huit semaines.

Il n'y a donc toujours pas de protocole idéal mais de nombreux spécialistes s'orientent vers ce que l'on pourrait appeler un régime fixe personnalisé comme le propose Mantel [8] dans son protocole « *observ and plan* » qui consiste à observer le patient initialement tous les mois pour déterminer son rythme de récurrence, puis de planifier au cours des mois de maintenance trois injections systématiques programmées au plus près du rythme de récurrence du patient. Cette étude propose au cours de la deuxième année de traitement un protocole de type *treat and extend*.

### Stratégie et échappement thérapeutique

L'aflibercept a montré dans plusieurs publications son efficacité chez les patients répondeurs sous-optimaux (persistance de liquide intra- ou sous-rétinien en OCT en dépit de plusieurs IVT) au traitement par ranibizumab, plus particulièrement ceux présentant une persistance d'un décollement séreux rétinien avec décollement de l'épithélium pigmentaire malgré un schéma thérapeutique adapté. Le switch aflibercept/ranibizumab chez ces patients permet dans bien des cas de stabiliser l'AV et d'améliorer anatomiquement les lésions, voire d'allonger l'intervalle des injections.

Une étude en cours de phase IIIb multicentrique (12 centres), ARI2, sous l'égide de la Fédération France Macula, évalue l'efficacité et la tolérance du switch vers l'aflibercept chez les patients atteints de DMLA exsudative avec réponse sous-optimale au ranibizumab.

Parfois, un échappement thérapeutique peut également s'observer après un switch vers un autre anti-VEGF. Un switch-back vers la molécule d'origine reste possible (étude en cours à Créteil). Les switches et les switch-back avec les différentes molécules d'anti-VEGF demeurent une arme importante dans la prise en charge des formes résistantes, tout en laissant à chaque molécule un temps de réponse minimal qui dépend de chaque patient.

## Études de "vie réelle" et anti-VEGF

L'étude LUMINOUS [9] est une large étude internationale qui a évalué le traitement par ranibizumab dans la vie réelle, en dehors des protocoles stricts des études prospectives randomisées. Les 30 476 patients recrutés dans le monde entier, dont 815 en France, sont traités par ranibizumab. Les données cliniques et de sécurité du médicament sont relevées des dossiers sources des patients selon le suivi décidé par chaque ophtalmologiste investigateur. La durée moyenne de suivi est de deux ans. Les résultats préliminaires de l'AV à 12 mois sur les

2000 premiers patients (recrutés avant mars 2012, principalement en Australie et au Royaume-Uni) retrouvent une amélioration de 3,4 lettres chez les patients naïfs et une perte en moyenne de 1,4 lettres chez les patients non naïfs (qui avaient en moyenne plus d'un an de traitement par ranibizumab au moment de l'inclusion dans l'étude) ; à 24 mois, l'amélioration n'est plus que de 2 lettres chez les naïfs alors que la perte moyenne est de 3 lettres chez les patients plus anciennement traités.

D'autre part, un recul important sur l'utilisation du ranibizumab nous permet de dire avec l'étude SEVEN UP [10] qu'à sept ans un tiers des patients a des bons résultats visuels (stabilité), tandis qu'un autre tiers a des résultats moins bons (diminution de plus de 15 lettres).

## Les nouvelles molécules anti-angiogéniques...

### Le conbercept [11]

Le conbercept, molécule proche de l'aflibercept, bloque le VEGF et le PlGF (facteur de croissance placentaire) et empêche sa fixation sur les récepteurs VEGFR-1 et VEGFR-2 présents à la surface des cellules endothéliales, à l'instar de l'aflibercept. Les premiers résultats des études de phase II, sur le gain d'AV des différents groupes (entre +9,3 et +14,5 lettres à 1 an) sont encourageants et l'étude de phase III est en cours.

### Protéines dérivées d'anticorps génétiquement modifiées : les « DARPins » [12]

Les DARPins sont des protéines dérivées d'anticorps génétiquement modifiées qui se lient avec une grande affinité au VEGF-A et possèdent une demi-vie plus longue que le ranibizumab. Dans une étude de phase I/II, le gain d'AV initiale et la réduction de l'épaisseur rétinienne sur l'OCT apparaissaient un peu plus importants qu'avec le ranibizumab. On a noté cependant des signes inflammatoires importants. Une étude de phase III est en cours.

### Un anti-PDGF : le Fovista® [13]

Le PDGF a pour cible l'inhibition de l'adhésion des péricytes autour des tubulations néovasculaires formées de cellules endothéliales néoformées permettant ainsi de limiter la formation de la fibrose responsable d'une baisse d'AV irréversible.

Une étude évaluant un anti-PDGF (Fovista®, Ophthotech) associé au ranibizumab est en cours d'évaluation en phase III. Dans une précédente étude de phase IIb, il avait montré une supériorité statistiquement significative du traitement combiné comparé au traitement par ranibizumab

seul, avec un gain moyen à six mois de, +10,6 lettres versus +6,5 lettres.

## En résumé

De nombreuses études confirment la sécurité clinique de l'utilisation des anti-VEGF dans la DMLA exsudative. Aujourd'hui, les données laissent cependant à penser qu'un régime fixe mensuel est associé à un plus haut risque d'atrophie.

Concernant l'évolution des habitudes sur les schémas thérapeutiques, il n'y a donc toujours pas de protocole idéal mais de nombreux spécialistes s'orientent vers ce que l'on pourrait appeler un régime fixe personnalisé. Dans la prise en charge des formes résistantes, la possibilité du switch et du switch-back avec différentes molécules anti-VEGF demeure une arme importante tout en laissant à chaque molécule un temps de réponse minimal qui dépend de chaque patient.

La transposition des études cliniques dans la vie réelle reste approximative. Ainsi, dans l'étude de vie réelle LUMINOUS qui évalue l'utilisation du ranibizumab à 24 mois, l'amélioration n'est plus que de 2 lettres chez les patients naïfs, alors que la perte moyenne est de 3 lettres chez les patients plus anciennement traités.

Enfin, les nouvelles molécules d'anti-VEGF, les DARPins ou le conbercept et les anti-PDGF comme le Fovista®, offrent des perspectives intéressantes sur la prise en charge future de la DMLA exsudative.

## Bibliographie

1. Kodjikian L, Souied EH, Mimoun G *et al*; GEFAL Study Group. *Ophthalmology*. 2013;120(11):2300-9.
2. Moja L, Lucenteforte E, Kwag KH *et al*. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;9:CD011230.
3. Berg K, Pedersen TR, Sandvik L, Bragadóttir R. *Ophthalmology*. 2015;122(1):146-52.
4. Avery RL, Castellarin AA, Steinle NC *et al*. *Br J Ophthalmol*. 2014;98(12):1636-41.
5. Oubraham H, Cohen SY, Samimi S *et al*. *Retina*. 2011;31(1):26-30.
6. Rosenfeld PJ, Brown DM, Heier JS *et al*. *N Engl J Med*. 2006;355(14):1419-31.
7. Lalwani GA, Rosenfeld PJ, Fung AE *et al*. *Am J Ophthalmol*. 2009;148(1):43-58.e1.
8. Gianniou C, Dirani A, Ferrini W *et al*. *Eye (Lond)*. 2014 Nov 7. [Epub ahead of print]
9. Holz FG, Bandello F, Gillies M *et al*. *Br J Ophthalmol*. 2013;97(9):1161-7.
10. Rofagha S, Bhisitkul RB, Boyer DS *et al*; SEVEN-UP Study Group. *Ophthalmology*. 2013;120(11):2292-9.
11. Li X, Xu G, Wang Y *et al*; AURORA Study Group. *Ophthalmology*. 2014;121(9):1740-7.
12. Souied EH, Devin F, Maugé-Fayssse M *et al*. *Am J Ophthalmol*. 2014;158(4):724-32.
13. Tolentino MJ, Dennrick A, John E, Tolentino MS. *Expert Opin Investig Drugs*. 2015;24(2):183-99.