

TRAITEMENTS ANTI-VEGF

Date de l'évaluation: décembre 2021

La dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA) est une maladie dégénérative rétinienne chronique, évolutive et invalidante, qui débute après l'âge de 50 ans. Elle atteint de manière sélective la macula en provoquant une dégénérescence des cellules visuelles rétinienne. Sa forme exsudative (20%-25%) est caractérisée par le développement de néovaisseaux choroïdiens sous-rétiens. L'évolution de cette forme se fait par l'extension de la membrane néovasculaire, l'exsudation chronique, les hémorragies et peut très rapidement faire perdre la vision centrale. Les traitements anti-VEGF administrés par injections intra-vitréenne (IVT) à partir de 2006 ont transformé le pronostic de la maladie.

Le présent rapport analyse les deux principaux anti-VEGF ayant une autorisation dans cette indication, à savoir le ranibizumab (LUCENTIS®) et l'aflibercept (EYLEA®).

L'angiogenèse correspond à la formation de néovaisseaux sanguins qui nécessite un équilibre entre les facteurs pro- et anti-angiogéniques. Les facteurs pro-angiogéniques sont le facteur de croissance de l'endothélium vasculaire (VEGF), le facteur de croissance des fibroblastes (FGF), les facteurs de croissance transformants α (TGF- α) et β (TGF- β), l'angiopoïétine-1 et l'angiopoïétine-2. Les inhibiteurs de l'angiogenèse comprennent la thrombospondine, l'angiostatine, l'endostatine et le facteur dérivé de l'épithélium pigmentaire (PEDF). L'expression du VEGF est augmentée dans les cellules de l'épithélium pigmentaire (EP) dans les premiers stades de la DMLA, ce qui suggère que le VEGF joue un rôle causal dans l'initiation de la néovascularisation.

A fin 2021, trois anti-VEGF disposent d'une autorisation dans le traitement de la forme exsudative de la DMLA sur le marché suisse: le ranibizumab, l'aflibercept et plus récemment le brolucizumab. Par ailleurs le bévacizumab est aussi utilisé off-label dans cette indication.

Le ranibizumab est un fragment d'anticorps humanisé (fragment Fab) qui se lie au VEGF. Il se lie à toutes les isoformes de VEGF-A et les inhibe ainsi que leurs produits de dégradation. L'aflibercept est une protéine soluble qui agit comme un récepteur leurre qui se lie au VEGF. L'aflibercept pénètre dans toutes les couches de la rétine et se lie à toutes les isoformes du VEGF-A ainsi qu'au VEGF-B et au facteur de croissance placentaire (PIGF) (Plyukhova AA et al. 2020).

EFFICACITÉ ET SÉCURITÉ DU RANIBIZUMAB DANS LA DMLA

Deux études, MARINA et ANCHOR, ont montré qu'à 12 mois, 95 % des patients traités par ranibizumab ont eu une stabilisation ou un gain d'acuité visuelle, contre respectivement 62 % et 64 % dans les groupes placebo et photothérapie dynamique (PDT). En outre, environ 30 à 40 % des patients traités par ranibizumab ont présenté un gain de 15 lettres (échelle ETDRS) ou plus comparativement au groupe contrôle dans chaque étude, avec un gain moyen de 10 lettres. Chez près de 80 % des patients, l'acuité visuelle a été stabilisée ou augmentée après 24 mois.

Dans l'étude PIER et dans l'étude EXCITE, le gain moyen de l'acuité visuelle par rapport à l'acuité visuelle de base augmentait après les trois premiers mois de traitement. Cependant, l'effet du traitement était moindre chez les patients recevant le ranibizumab tous les 3 mois, mais pas chez ceux qui recevaient un traitement mensuel.

D'une manière générale, il existe deux schémas de traitement qui se différencient du protocole des injections mensuelles approuvé par la FDA : le schéma « treat and observe » (T&O) et le schéma « treat and extend (T&E) ». Dans la méthode « treat and observe », un traitement régulier est administré jusqu'à ce que la macula soit sèche selon des critères cliniques et OCT (Tomographie par Cohérence Optique), suivi d'un traitement fondé uniquement sur l'apparition de signes d'exsudation récurrents. Dans la méthode « treat and extend », le traitement mensuel est poursuivi jusqu'à ce que la macula soit sèche, après quoi le traitement est poursuivi en augmentant graduellement l'intervalle entre les injections. Plusieurs études probantes suggèrent qu'un régime de T&E pourrait donner de meilleurs résultats qu'un régime T&O (Wykoff et al. 2017, Barthelmes et al. 2018, Gillies et al. 2020).

DONNÉES COMPARATIVES D'EFFICACITÉ AFLIBERCEPT VS RANIBIZUMAB

L'efficacité de l'aflibercept a été démontrée dans les deux études VIEW 1 et VIEW 2 de non-infériorité, randomisées, en double aveugle, versus ranibizumab, chez des patients atteints de DMLA exsudative rétrofovéolaire. L'étude VIEW1, dans laquelle 1217 patients ont été inclus, a été menée aux États-Unis et au Canada. L'étude VIEW 2, qui a porté sur 1240 patients, a été effectuée en Europe, en Asie-Pacifique, au Japon et en Amérique latine.

Ces deux études partageaient globalement le même protocole. Le critère d'évaluation principal était la proportion de patients ayant maintenu leur meilleure acuité visuelle corrigée (MAVC) (perte < 15 lettres à l'EDTRS) à la 52e semaine par rapport à l'inclusion. Les patients ont été randomisés pour recevoir soit (i) l'aflibercept selon 3 phases posologiques successives, c'est-à-dire une phase d'induction d'IVT mensuelles de 2 mg pendant 3 mois, suivie d'une IVT toutes les 8 semaines pendant 52 semaines, puis à des intervalles variables compris entre 4 et 12 semaines pendant 44 semaines, soit (ii) le ranibizumab 0,5 mg en IVT mensuelles pendant 52 semaines, puis pendant 44 semaines à des intervalles variables compris entre 4 et 12 semaines en fonction de critères prédéfinis basés sur l'acuité visuelle, l'angiographie à la fluorescéine et l'OCT. Les deux études ont démontré la non-infériorité de l'aflibercept par rapport au ranibizumab, avec tous les schémas de traitement de l'aflibercept, en termes de pourcentage de patients ayant perdu < 15 lettres, ayant gagné ≥ 15 lettres, de variation moyenne d'acuité visuelle et de qualité de vie (NEI VFQ-25). Ainsi le pourcentage de patients ayant perdu plus de 15 lettres (ETDRS) à 52 semaines était dans l'étude VIEW 1 94,4% avec l'aflibercept vs 95,1% avec le ranibizumab et dans l'étude VIEW 2 95,6% avec l'aflibercept 94,4% vs avec le ranibizumab.

À 96 semaines, le gain moyen était de 7,6 lettres dans le groupe traité par 2 mg d'aflibercept toutes les 8 semaines et de 7,9 lettres dans le groupe traité mensuellement par ranibizumab. La réponse anatomique, mesurée par la diminution de l'épaisseur centrale de la rétine à l'OCT, était maintenue pendant 2 ans.

Autres études ayant comparé l'efficacité de l'aflibercept à celle du ranibizumab

Une autre étude observationnelle rétrospective a cherché à évaluer si ces résultats se maintenaient à plus long terme et a ainsi comparé les bénéfices des IVT de ranibizumab et d'aflibercept à 3 ans, en pratique clinique courante chez des patients atteints de DMLA, à partir

des données du registre Fight Retinal Blindness (FRB), conçu de manière prospective. Au total, 965 yeux de 897 patients (ranibizumab, 499 yeux [469 patients] ; aflibercept, 466 yeux [432 patients]) ont été identifiés. L'acuité visuelle (AV) moyenne et le type de néovascularisation choroïdienne au début du traitement étaient similaires dans les deux groupes. La moyenne brute de l'AV de +1,5 lettres dans le groupe ranibizumab et de +1,6 lettres dans le groupe aflibercept à 3 ans dans tous les yeux était similaire ($P=0,97$), de même que la moyenne ajustée de l'AV ($P=0,66$).

DONNÉES COMPARATIVES DE SÉCURITÉ AFLIBERCEPT VS RANIBIZUMAB

Les données de sécurité pour l'aflibercept sont plus limitées que celles disponibles pour le ranibizumab, au vu de sa mise sur le marché plus récente. Les effets indésirables (EI) oculaires les plus fréquemment rapportés avec les deux molécules restent toutefois les mêmes, tant par leur nature que par leur sévérité. Il s'agit d'événements oculaires inflammatoires, d'origine infectieuse (majoritairement des endophtalmies) ou traumatique. D'autres EI comme les douleurs, les hémorragies oculaires, l'augmentation de la pression intraoculaire et les troubles visuels ont aussi été rapportés et seraient principalement liés aux modalités d'injection. Le risque d'endophtalmie est en effet connu avec les IVT, quel que soit le traitement anti-VEGF utilisé. Dans les études VIEW 1 et 2, l'incidence des EI oculaires liés au traitement de ranibizumab ou d'aflibercept était comparable dans les différents 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 EI graves (cardiovasculaire avec notamment l'hypertension artérielle, ou digestifs), il n'y a pas eu de différence significative entre les groupes de l'étude.

Dans l'étude RIVAL 255 patients (91,1 %) ont présenté au moins un EI au cours de l'étude (125 patients [88,7 %] dans le groupe ranibizumab vs 130 patients [93,5 %] dans le groupe aflibercept). La douleur oculaire (24 dans le groupe ranibizumab [17%] vs 24 dans le groupe aflibercept [17.3%]), les corps flottants intraoculaires (18 dans le groupe ranibizumab [12.8%] vs 17 dans le groupe aflibercept [12.2%]) et la sécheresse oculaire (14 dans le groupe ranibizumab [9.9%] vs 14 dans le groupe aflibercept [10.1%]) étaient les EI oculaires les plus fréquemment rapportés dans les deux groupes. Les événements thromboemboliques artériels étaient répartis de façon similaire entre les groupes (11 patients (8 %) dans le groupe ranibizumab et 7 patients (5 %) dans le groupe aflibercept).

Evaluation du risque d'atrophie maculaire

Certaines données ont suggéré que l'utilisation à long terme d'agents anti-VEGF pourrait avoir une implication dans le développement d'une atrophie maculaire (AM), en lien avec le rôle que joue le VEGF dans le maintien de l'intégrité de l'EP rétinien. Les données restent toutefois contradictoires. Un certain nombre d'études ont en effet suggéré une relation entre les traitements anti-VEGF et le développement d'une AM chez les patients traités pour une DMLA, en particulier avec des régimes de traitement plus fréquents. En revanche, d'autres études n'ont trouvé aucune association statistiquement, suggérant une évolution naturelle de la maladie sous-jacente. Les preuves actuelles d'une telle implication proviennent principalement d'études sur des patients traités par ranibizumab ou bévacizumab, les informations étant très limitées pour l'aflibercept.

CONCLUSION

Le ranibizumab (LUCENTIS®) a démontré sa supériorité par rapport au placebo et par rapport à la photothérapie dynamique dans la stabilisation et l'amélioration de l'acuité visuelle des patients atteints de cette pathologie. Les données de suivi et les résultats des études observationnelles ont confirmé les résultats des premiers essais cliniques. L'aflibercept (EYLEA®) a par la suite démontré sa non-infériorité par rapport au ranibizumab en termes d'efficacité fonctionnelle (acuité visuelle), confirmée par quelques autres études cliniques ou observationnelles. Les données disponibles parlent également en faveur d'un profil de tolérance similaire de ces deux traitements, tant pour les effets indésirables oculaires (y compris le risque d'atrophie maculaire), que les effets systémiques, sévères ou non. Notons qu'il existe des différences structurelles entre les deux molécules, conduisant à des différences des paramètres pharmaco-dynamiques et -cinétiques (notamment une diminution plus importante et plus durable des niveaux de VEGF systémique avec l'aflibercept), sans que ces différences n'aient été associées avec une augmentation connue du risque de toxicité. Les données d'efficacité et de sécurité disponibles à ce jour ne permettent donc pas de différencier ces deux agents anti-VEGF dans cette indication. Le nombre d'injections nécessaires pour obtenir des effets cliniques comparables pourrait être inférieur avec l'aflibercept selon le schéma thérapeutique choisi. Notons que les deux traitements pourraient en outre potentiellement présenter le même risque d'une diminution du gain visuel des premières années de traitement après plusieurs années de traitement.

REFERENCES

- Avery RL, Castellarin AA, Steinle NC, et al. Systemic pharmacokinetics following intravitreal injections of ranibizumab, bevacizumab or aflibercept in patients with neovascular AMD. *Br J Ophthalmol*. 2014;98:1636e1641.
- Bhandari S, Nguyen V J, Arnold JJ et al. American Academy of Ophthalmology. Treatment Outcomes of Ranibizumab versus Aflibercept for Neovascular Age-Related Macular Degeneration Data from the Fight Retinal Blindness! Registry. *Ophthalmology* 2020;127:369-376.
- Barthelmes D, Nguyen V, Daien V, et al. Two year outcomes of "treat and extend" intravitreal therapy using aflibercept preferentially for neovascular age-related macular degeneration. *Retina* 2018;38(1):20-28.
- Barthelmes D, Campain A, Nguyen P et al. Effects of switching from ranibizumab to aflibercept in eyes with exudative age-related macular degeneration. *Br J Ophthalmol* 2016;100 :1640-1645.
- Christoforidis, J.; Briley, K. Systemic biodistribution and intravitreal pharmacokinetic properties of bevacizumab, ranibizumab, and aflibercept in a nonhuman primate model. *Investig. Ophthalmol. Vis. Sci*. 2017, 58, 5636–5645.
- Demirel S, Bilici S, Batıoğlu F, Özmert E. Is There Any Difference between Ranibizumab and Aflibercept Injections in Terms of Inflammation Measured with Anterior Chamber Flare Levels

in Age-Related Macular Degeneration Patients: A Comparative Study. *Ophthalmic Re.* 2016; 56(1):35-40

Gillies MC, Hunyor AP, Arnold JJ et al. Effect of Ranibizumab and Aflibercept on Best-Corrected Visual Acuity in Treat-and-Extend for Neovascular Age-Related Macular Degeneration. A Randomized Clinical Trial. *JAMA Ophthalmol.* 2019;137(4):372-379. doi:10.1001/jamaophthalmol.2018.6776.

Gillies MC, Hunyor AP, Arnold JJ et al. Macular Atrophy in Neovascular Age-Related Macular Degeneration : A Randomized Clinical Trial Comparing Ranibizumab and Aflibercept (RIVAL Study). *Ophthalmology* 2020;127:198-210.

Gillies MC, Nguyen V, Daien V, et al. Twelve-month outcomes of ranibizumab vs. aflibercept for neovascular age-related macular degeneration: data from an observational study. *Ophthalmology.* 2016;123(12), 2545e2453.

Heier JS, Btown 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.

Lotery A, Griner R, Ferreira A, et al. Real-world visual acuity outcomes between ranibizumab and aflibercept in treatment of neovascular AMD in a large US data set. *Eye (Lond).* 2017;31(12):1697e1706.

Plyukhova AA, Budzinskaya MV, Starostin KM et al. Comparative Safety of Bevacizumab, Ranibizumab, and Aflibercept for Treatment of Neovascular Age-Related Macular Degeneration (AMD): A Systematic Review and Network Meta-Analysis of Direct Comparative Studies. *J. Clin. Med.* 2020, 9, 1522; doi:10.3390/jcm9051522.

Rofagha S, Bhisitkul RB, Boyer DS, Sadda SR, Zhang K ; SeVeN-Up Study Group. Seven-year outcomes in ranibizumab-treated patients in aNChOR, MaRiNa, and hORIZON : a multicenter cohort study (SeVeN-Up). *Ophthalmology.* 2013 ; 120(11) : 2292–2299.

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;121(1):193e201.

Talks JS, Lotery AJ, Ghanchi F et al. First-Year Visual Acuity Outcomes of Providing Aflibercept According to the VIEW Study Protocol for Age-Related Macular Degeneration. *Ophthalmol* 2016;123 :337-43.

Wykoff CC, Ou WC, Brown DM, et al. Randomized trial of treat-and-extend versus monthly dosing for neovascular age-related macular degeneration: 2-year results of the TREXAMD study. *Ophthalmol Retina.* 2017;1:314e321.

Zehetner C, Kralinger MT, Modi YS, et al. Systemic levels of vascular endothelial growth factor before and after intravitreal injection of aflibercept or ranibizumab in patients with age-related macular degeneration: a randomised, prospective trial. *Acta Ophthalmol.* 2015;93:e154ee159.