

Mise au point

Utilisation en vraie vie de l'aflibercept dans la DMLA néovasculaire

RÉSUMÉ : Les données de vraie vie font de plus en plus l'actualité en rétine médicale. Ces données apportent des informations importantes sur nos pratiques et leurs enseignements peuvent nous guider sur les modes d'administration utilisables pour les différentes molécules anti-VEGF dans la DMLA exsudative.

Les derniers résultats des études de vraie vie avec l'aflibercept, dont l'étude RAINBOW menée en France, démontrent son efficacité dans la pratique quotidienne. Ils soulignent notamment l'importance de la réalisation de la dose de charge, mais également que l'utilisation des régimes proactifs avec l'aflibercept permettent à la fois d'obtenir de bons résultats visuels, mais également d'optimiser la fréquence de traitement qui peut devenir parfois difficile à mettre en place.



V. GUALINO

Clinique Honoré Cave, MONTAUBAN,
CHU Purpan, TOULOUSE,
CHU Lariboisière, PARIS.



F. MATONTI

Hôpital Nord, MARSEILLE.

Si les études cliniques randomisées apportent la preuve de l'efficacité des molécules nécessaire à l'obtention de l'AMM, la prise de décision thérapeutique repose sur un champ plus large comprenant également l'expérience clinique des praticiens, l'organisation des centres et les préférences du patient. Les études dites de "vraie vie", fournissent des résultats reflétant plus nos pratiques et s'inscrivent dans cet ensemble. Les limites méthodologiques de ces études impliquent une interprétation précautionneuse de leurs résultats.

Néanmoins, elles apportent des informations précieuses sur les pratiques et permettent de mesurer l'efficacité d'une molécule en conditions réelles, ainsi que les modes d'administration optimaux avec ces molécules. En effet, contrairement aux patients inclus dans les essais randomisés qui respectent des critères d'inclusion précis et sont suivis de manière contraignante, les patients des études de vraie vie ne sont habituel-

lement pas sélectionnés et les pratiques thérapeutiques sont laissées au libre choix des praticiens.

Quels résultats en vraie vie avec les anti-VEGF dans la DMLA ?

Deux anti-VEGF disposent de l'AMM dans le traitement de la DMLA exsudative en France, le ranibizumab et l'aflibercept. Leur efficacité et leur tolérance dans le traitement de la DMLA exsudative ont été démontrées respectivement lors des études d'enregistrement MARINA et ANCHOR d'une part et VIEW1 et VIEW2 d'autre part [1-3]. Après 10 ans d'utilisation en France, ces anti-VEGF sont majoritairement administrés selon un schéma d'injections "à la demande", le schéma *Pro Re Nata* (PRN). Ce mode d'administration réactif consiste à renouveler l'injection lorsque des signes d'activité de la lésion néovasculaire existent, avec ou sans baisse d'AV, lorsque la lésion conti-

nue à répondre aux traitements répétés et lorsqu'il n'y a pas de contre-indication à la poursuite du traitement. Le schéma d'administration mensuel strict initialement préconisé avec le ranibizumab s'est avéré compliqué à mettre en œuvre en vraie vie. Afin de diminuer la contrainte d'un traitement mensuel, une administration du ranibizumab en PRN a été réalisée dans plusieurs études dont l'essai HARBOR démontrant son efficacité, avec un gain moyen d'acuité visuelle (AV) de 8,2 lettres ETDRS à 12 mois chez les patients traités avec ce schéma (avec 7,7 IVT en moyenne) contre un gain moyen de 10,1 lettres ETDRS pour les patients traités mensuellement (avec 12 IVT en moyenne).

Il est important de souligner que dans cette étude contrôlée, tous les patients ont bénéficié d'un suivi mensuel strict [4]. L'application en vraie vie du mode d'administration PRN du ranibizumab a montré des résultats moins satisfaisants que ceux de l'étude HARBOR et peu homogènes avec des gains d'AV rarement supérieurs à 4,5 lettres ETDRS à 1 an chez les patients naïfs et des AV finales en moyenne de 58,2 lettres ETDRS (fig. 1) [4-12].

Ces résultats sont probablement dus à la difficulté en pratique quotidienne de réaliser les contrôles mensuels stricts, entraînant par conséquent une fréquence de réinjection insuffisante et à distance trop éloignée des récides. Le nombre d'IVT administrées en PRN dans ces études de vraie vie atteint un plateau, montrant ainsi les limites potentielles de ce schéma.

Le concept même d'attendre une récide pour la traiter (traitement réactif) est, aux vues des études de vraie vie, de plus en plus délicat à préconiser car entraînant des retards thérapeutiques plus fréquents. Un traitement avant la récide (proactif) est sans doute une meilleure stratégie en vraie vie du point de vue fonctionnel. Tout l'enjeu est d'être proactif en étant le plus proche d'une éventuelle récide.

Le schéma d'administration recommandé (3 + Q8) de l'aflibercept consiste en une dose de charge (trois IVT d'aflibercept espacées de 1 mois entre elles à l'initiation), suivie d'une visite de contrôle et une injection tous les deux mois [13]. Arrivés plus tardivement sur le marché, les premiers résultats des

études de vraie vie de l'aflibercept font aujourd'hui l'actualité, avec des résultats homogènes et encourageants. Ces études montrent des gains d'AV allant de 5,1 lettres ETDRS à 7,2 lettres ETDRS à 1 an chez les patients naïfs (fig. 2). Dans toutes ces études, les AV finales obtenues sont en moyenne de 62 lettres

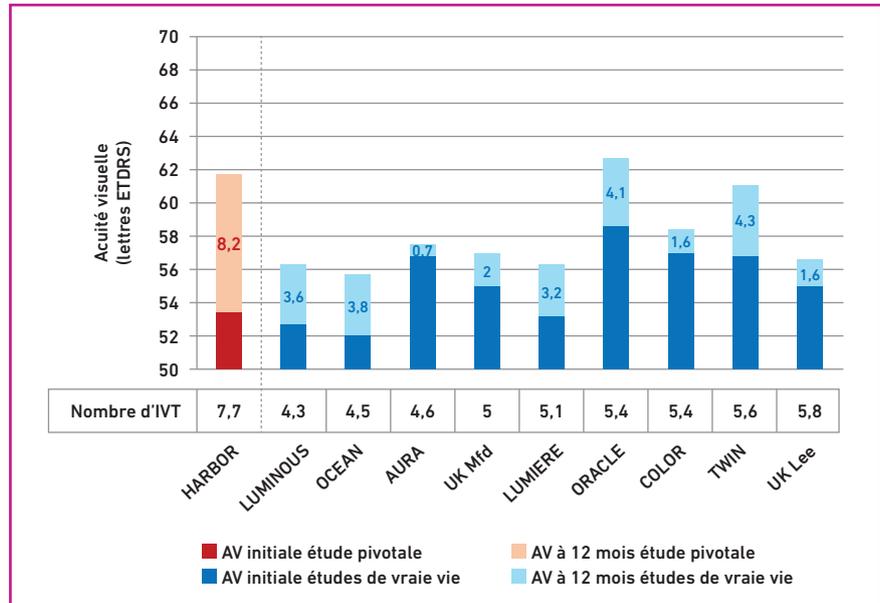


Fig. 1 : Analyse comparative des résultats des études pivotales et des études de vraie vie à 12 mois chez les patients DMLA naïfs traités par ranibizumab utilisé en PRN [4-12].

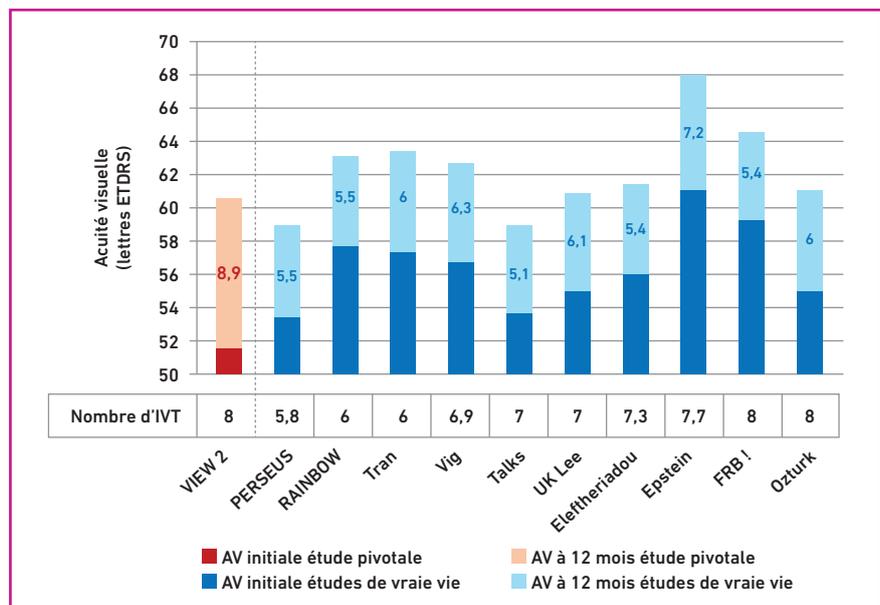


Fig. 2 : Analyse comparative des résultats des études pivotales et des études de vraie vie à 12 mois chez les patients DMLA naïfs traités par aflibercept [2, 3, 12, 14-22].

Mise au point

ETDRS. L'affibercept montre ainsi en vraie vie des gains d'AV cliniquement pertinents car supérieurs aux 5 lettres ETDRS, reconnus comme étant la limite au-dessus de laquelle le gain est cliniquement significatif [2, 3, 12, 14-22]. Les résultats d'efficacité fonctionnelle à 1 an des études pivotales VIEW sont quasiment transposables avec affibercept en vraie vie.

Quels résultats en vraie vie en France avec l'affibercept ?

Présentée lors du congrès MACULART à Paris en 2017, l'étude RAINBOW menée en France au sein de 55 centres est une étude prospective et rétrospective de vie réelle chez 502 patients atteints de DMLA exsudative, naïfs de traitement, d'une durée de 4 ans [15]. Les résultats à 1 an disponibles pour les 353 patients ayant une mesure d'acuité visuelle à l'inclusion et entre M11 et M13, montrent l'efficacité de l'affibercept en vraie vie avec un gain d'AV moyen de 5,5 lettres ETDRS après 6,2 IVT en moyenne. À l'inclusion, l'AV des patients était plus élevée que celles des patients inclus dans les études VIEW 1 (55,7 lettres ETDRS) et VIEW 2 (51,6 lettres ETDRS) avec une moyenne de 57,7 lettres ETDRS. À un an, 45,9 % des patients présentaient une AV supérieure ou égale à 70 lettres ETDRS

contre 30,5 % des patients à l'inclusion dans l'étude. De plus, 25,2 % des patients présentaient un gain d'AV de 15 lettres ETDRS ou plus à un an [15].

Importance du traitement d'attaque

Parmi les 353 patients de l'étude RAINBOW analysés à 1 an, 284, soit 77 % des patients, ont reçu une dose de charge correspondant à 3 IVT d'affibercept dans les 90 jours suivant l'inclusion dans l'étude. Les résultats de l'étude à 1 an montrent que le gain d'AV est meilleur lorsque cette dose de charge est appliquée avec un gain de 6,8 lettres ETDRS en moyenne après 6,7 IVT en moyenne.

Les résultats de l'étude à 3 mois montrent une tendance du gain d'AV meilleure lorsque cette dose de charge est appliquée avec un gain de +6,3 lettres ETDRS sur la population totale à 3 mois [15]. Dans l'étude PERSEUS réalisée en Allemagne, des résultats similaires ont été obtenus. Cette étude prospective, multicentrique, observationnelle est réalisée sur 2 ans chez 988 patients naïfs et déjà traités atteints de DMLA exsudative. Deux schémas ont été comparés :

– l'utilisation d'un schéma d'administration dit "régulier" comprenant une phase

d'induction de 3 IVT mensuelles puis une administration tous les 2 mois (schéma 3 + Q8 recommandé dans l'AMM) ; – l'utilisation d'un schéma d'administration dit "irrégulier", les patients ayant reçu tout type de schéma d'administration en dehors du schéma d'AMM.

Lorsque les patients naïfs ont été traités avec le schéma "régulier", ils présentaient un gain d'AV de 9 lettres ETDRS à 3 mois, gain plus important que celui obtenu avec une administration "irrégulière" de 5 lettres ETDRS (fig. 3) [23]. Ces deux études soulignent le bénéfice probable d'instaurer systématiquement un traitement par une dose de charge de 3 IVT mensuelles avec l'affibercept dans la DMLA en vraie vie afin d'optimiser ses résultats.

Le schéma d'entretien Q8 de l'affibercept est efficace en vraie vie

Si le bénéfice de la réalisation de la dose de charge est un enseignement important apporté par ces études, le rythme d'injection appliqué ensuite est également un paramètre à prendre en considération. En effet, une analyse réalisée dans l'étude RAINBOW montre que lorsque les patients sont traités avec une administration tous les deux mois après avoir

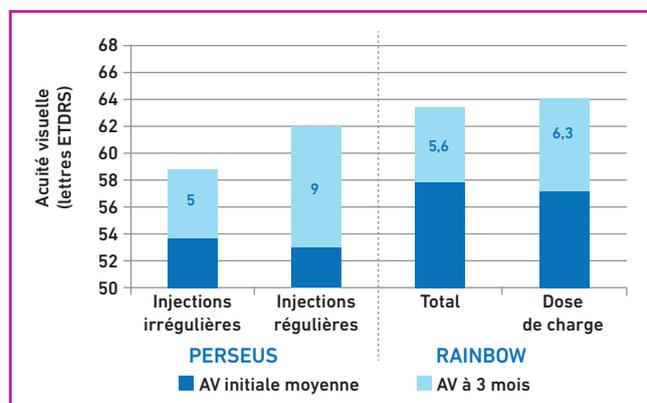


Fig. 3 : Acuités visuelles initiales et à 3 mois des patients des études PERSEUS et RAINBOW [15, 23]. Injections régulières correspondent aux patients de l'étude PERSEUS ayant reçu un schéma d'administration 3 + Q8. Dose de charge correspond aux patients de l'étude RAINBOW ayant reçu 3 IVT d'affibercept dans les 90 jours.

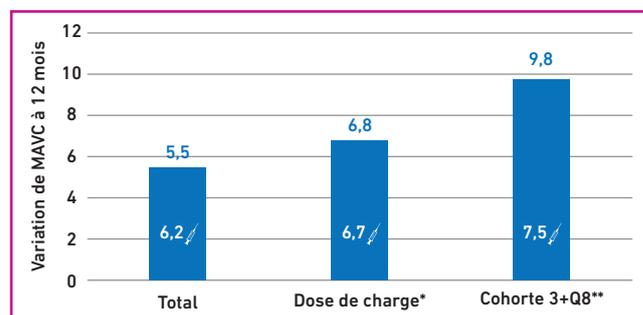


Fig. 4 : Gains d'AV des patients de l'étude RAINBOW [15] selon l'application de la dose de charge et du traitement d'entretien Q8.

* Dose de charge correspond aux patients ayant reçu 3 IVT d'affibercept dans les 90 jours.

** 3 + Q8 correspond aux patients ayant une dose de charge à l'instauration puis une IVT tous les 2 mois. Ainsi, le schéma posologique 3 + Q8 de l'affibercept semble adapté pour apporter les 7 à 8 IVT nécessaires au patient afin d'avoir des gains d'AV optimaux à 1 an.

POINTS FORTS

- Les études dites de “vraie vie”, fournissent des résultats clés reflétant nos pratiques.
- Les premiers résultats des études de vraie vie ont montré que certains schémas d'administration, notamment le PRN, utilisés dans les études d'enregistrements sont difficiles à appliquer en vraie vie.
- Les résultats récents des études de vraie vie de l'aflibercept montrent son efficacité en pratique quotidienne.

bénéficié d'une dose de charge, leur gain d'AV moyen était maximisé avec 9,8 lettres ETDRS à 1 an pour 7,5 IVT en moyenne (**fig. 4**) [15]. Ces données sont comparables aux résultats obtenus chez les patients naïfs traités régulièrement (schéma 3 + Q8) de l'étude PERSEUS à 1 an [14].

Ces résultats soulignent l'importance des données de vraie vie en montrant qu'un schéma pouvant avoir été initialement perçu comme “sur” ou “sous” traitant les patients est finalement efficace en pratique courante. Il est raisonnable de penser que l'utilisation de l'aflibercept en 3 + Q8 est facilement organisable et reproductible au quotidien.

■ **Treat and Extend en vrai vie**

Si l'organisation de notre structure permet d'injecter le patient le jour du contrôle, le schéma proactif de type *Treat and Extend* (T & E) est également un protocole potentiellement intéressant. Ce schéma d'administration consiste à injecter le patient mensuellement jusqu'à stabilisation de l'AV et/ou absence de signe d'activité de la maladie, puis à augmenter progressivement l'intervalle entre les injections de 2 semaines tant que le patient présente une exsudation contrôlée. La majorité des études utilisant le protocole T & E sont capées à 12 semaines, c'est-à-dire que l'intervalle maximum entre 2 injec-

tions est de 12 semaines et que l'on traitera les patients systématiquement toutes les 12 semaines même sans signe exsudatif. Si des signes d'activité de la maladie réapparaissent lors de la visite de contrôle, l'intervalle entre 2 injections sera diminué de 2 semaines.

Cette administration proactive permet ainsi de personnaliser le traitement du patient et est recommandée dans l'AMM de l'aflibercept la deuxième année. Deux études de vraie vie, l'une réalisées en Suède et l'autre utilisant les données du registre *Fight Retinal Blindness!* (FRB!) disponibles en Australie, en Nouvelle-Zélande et en Suisse, montrent l'efficacité d'aflibercept administré selon ce schéma, notamment dès la 1^{re} année pour l'étude FRB! [20]. L'étude d'Epstein *et al*, est une étude rétrospective d'une série de 85 patients consécutifs atteints de DMLA exsudative, traités par aflibercept et suivis durant 18 mois [19]. Les patients étaient traités selon le schéma 3 + Q8 durant 12 mois. Ensuite, ils étaient traités selon un schéma T & E avec un intervalle maximal de réinjection cappé à 12 semaines.

Les résultats de l'étude montrent à 1 an un gain d'AV de 7,2 lettres ETDRS avec 7,7 IVT en moyenne. Après changement de rythme d'injection pour une administration en T & E, l'AV des patients s'est maintenue à 18 mois avec un gain moyen d'AV de 8,7 lettres ETDRS par rapport à l'AV initiale pour 2,2 IVT supplémen-

taires en moyenne durant les 6 mois en T & E. Dans l'étude rétrospective du registre FRB!, 212 yeux de patients naïfs et initiant un traitement par aflibercept selon un régime T & E ont été inclus. Les résultats de l'étude montrent que pour les 136 yeux des 123 patients ayant complété le suivi à 2 ans, le gain d'AV moyen était de 6 lettres ETDRS pour 13,6 IVT en moyenne (7,8 IVT en moyenne la première année puis 5,7 IVT en moyenne la deuxième année) [24]. Ces données montrent donc que l'administration de l'aflibercept selon le schéma T & E est efficace aussi bien durant la phase de maintenance que dès l'initiation du traitement en vie réelle.

■ **Conclusion**

Les études de vraie vie apportent des données importantes sur nos pratiques, nous indiquant des pistes de réflexion pour optimiser la prise en charge de nos patients. L'ensemble de ces données après 10 ans d'utilisation dans le traitement de la DMLA exsudative avec les anti-VEGF montrent qu'il est difficile d'appliquer en pratique un suivi mensuel strict nécessaire pour adapter la fréquence des IVT lors de l'administration en PRN. Les résultats récents des études de vraie vie de l'aflibercept montrent qu'un schéma d'administration 3 + Q8, est compatible avec notre pratique quotidienne, tout en donnant parmi les meilleurs résultats fonctionnels des différentes études.

Les premiers résultats des études de vraie vie de l'aflibercept utilisé en T & E semblent fournir une seconde alternative applicable. Les régimes proactifs semblent les plus appropriés en vraie vie pour obtenir des résultats optimaux aussi bien la 1^{re} année que dans les années ultérieures. Ils ont le mérite d'être plus prévisibles et moins contraignants que le PRN pour le patient qui sait qu'il aura une injection à chaque visite. Ces schémas permettent également de limiter le nombre de visites de suivi et

Mise au point

d'éviter le découragement du patient à long terme. Des études complémentaires restent nécessaires pour confirmer cette tendance et affiner les modalités d'utilisation de ces régimes, notamment sur la nécessité de capper le T & E à 12 semaines et qui ne repose sur aucune étude randomisée. Plusieurs équipes se demandent s'il est obligatoire de capper tous les patients à 12 semaines et s'il ne serait pas possible d'augmenter l'intervalle maximal à 14 voire 16 semaines, notamment lors de périodes de rémission prolongée de la maladie exsudative.

BIBLIOGRAPHIE

- BRESSLER NM, CHANG TS, SUNER IJ *et al.* A.R. Groups, Vision-related function after ranibizumab treatment by better- or worse-seeing eye: clinical trial results from MARINA and ANCHOR. *Ophthalmology*, 2010;117:747-756.
- HEIER JS, BROWN DM, CHONG V *et al.* View, V.S. Groups, Intravitreal aflibercept (VEGF trap-eye) in wet age-related macular degeneration. *Ophthalmology*, 2012;119:2537-2548.
- 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;121:193-201.
- BUSBEE BG, HO AC, BROWN DM *et al.* Group, Twelve-month efficacy and safety of 0.5 mg or 2.0 mg ranibizumab in patients with subfoveal neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology*, 2013;120:1046-1056.
- BRAND C, LACEY S. One-year outcomes with ranibizumab in treatment naïve patients with neovascular age-related macular degeneration: an interim analysis from the LUMINOUS™ study, ARVO, Poster A0152, 2016.
- HOLZ FG, TADAYONI R, BEATTY S *et al.* Multi-country real-life experience of anti-vascular endothelial growth factor therapy for wet age-related macular degeneration, *Br J Ophthalmol*, 2015;99:220-226.
- GUNNEMANN F, VÖGELER J, SCHMITZ-VALCKENBERG S *et al.* Influence of OCT-examination during ranibizumab treatment of AMD patients in a real-life setting (OCEAN study), ARVO - Poster A0278, 2017.
- U.K.A.-R.M.D.E.M.R.U.G. Writing Committee for the, The neovascular age-related macular degeneration database: multicenter study of 92 976 ranibizumab injections: report 1: visual acuity. *Ophthalmology*, 2014;121:1092-1101.
- DEVIN F, FOURMAUX E, QUENTEL G *et al.* Évaluation du délai de rechute chez les patients naïfs de traitement atteints d'une DMLA lors du traitement par ranibizumab : résultats à 12 mois de l'étude ORACLE, SFO, 2017.
- SAYAG D, COSCAS F, MIMOUN G *et al.* Ranibizumab treatment according to the subtypes of choroidal neovascularisation due to neovascular Age-related Macular Degeneration in a real-life. 3 years interim analysis of a French national observational and multicentric retrospective study: COLOR, ARVO Poster D0171, 2016.
- SOUIED EH, OUBRAHAM H, MIMOUN G *et al.* Group, Changes in visual acuity in patients with wet age-related macular degeneration treated with intravitreal ranibizumab in daily clinical practice: The TWIN Study. *Retina*, 2015;35:1743-1749.
- LEE AY, LEE CS, EGAN CA *et al.* UK AMD/DR EMR REPORT IX: comparative effectiveness of predominantly as needed (PRN) ranibizumab versus continuous aflibercept in UK clinical practice. *Br J Ophthalmol*, 2017.
- EYLEA™ (aflibercept) injection for intravitreal injection. Initial U.S. approval: 2011. Highlights of prescribing information, 2015.
- FRAMME C, KODJIKIAN L. Regularity of treatment in nAMD: 12-month results of the PERSEUS and RAINBOW studies, ARVO, 2017.
- KODJIKIAN L. 12-Month Outcomes of RAINBOW (Real-life use of intravitreal Aflibercept In France: observational study in Wet age-related macular degeneration, MACULART, 2017.
- BARKARAT AO, TON VAN C, HUNG J *et al.* One year results of intravitreal aflibercept injection in the treatment of wet age related macular degeneration, ARVO, Poster D0114, 2016.
- VIG J, TALKS J, SIVAPRASAD S. Aflibercept outcomes in AMD at 3 years: maintains vision but significant decline in follow up, ARVO - Poster A0277, 2017.
- TALKS JS, LOTERY AJ, GHANCHI F *et al.* United Kingdom Aflibercept Users, First-Year Visual Acuity Outcomes of Providing Aflibercept According to the VIEW Study Protocol for Age-Related Macular Degeneration, *Ophthalmology*, 2016;123:337-343.
- EPSTEIN D, AMREN U. Near Vision Outcome in Patients with Age-Related Macular Degeneration Treated with Aflibercept. *Retina*, 2016;36:1773-1777.
- 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;123:2545-2553.
- ELEFTHERIADOU M, VAZQUEZ-ALFAGEME C, CTU CM *et al.* Long-Term Outcomes of Aflibercept Treatment for Neovascular Age-Related Macular Degeneration in a Clinical Setting. *Am J Ophthalmol*, 2017;174:160-168.
- OZTURK M, HARRIS M, NGUYEN V *et al.* Real-world visual outcomes in patients with neovascular age-related macular degeneration receiving aflibercept (Eylea) intravitreal injections at fixed intervals as per UK license, ARVO Poster A0060, 2017.
- FRAMME C, ETER N, JOCHMANN C *et al.* PERSEUS 12 month interim analysis: A prospective non-interventional study to assess the effectiveness of intravitreal aflibercept in routine clinical practice in patients with wet age-related macular degeneration: patient-relevant visual acuity. EURETINA, Poster, 2016.
- BARTHELMES D, NGUYEN V, DAIEN V *et al.* Fight Retinal Blindness Study, Two Year Outcomes of "Treat and Extend" Intravitreal Therapy Using Aflibercept Preferentially for Neovascular Age-Related Macular Degeneration. *Retina*, 2017.

Le Professeur Matonti a déclaré des conflits d'intérêts avec les laboratoires Allergan, Bayer, Horus et Novartis.

Le Docteur Vincent Gualino a déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.