

## Revue générale

# IVT vs systèmes de délivrance prolongée

**RÉSUMÉ :** Les traitements anti-VEGF que sont le ranibizumab et l'aflibercept permettent de stabiliser, voire d'améliorer la fonction visuelle d'un certain nombre de patients atteints de dégénérescence maculaire liée à l'âge néovasculaire. Cette efficacité est obtenue au prix d'une observance rigoureuse et d'injections toutes les 4 à 8 semaines pour environ la moitié des patients.

De nouveaux produits ayant une durée d'action de 12 semaines ou parfois plus sont en cours de développement. L'abicipar pegol et le brolucizumab, très aboutis, se sont révélés être associés à des effets secondaires qui n'avaient jamais été observés avec le ranibizumab et l'aflibercept, et qu'il a fallu mettre en balance avec le bénéfice de leur durée d'action prolongée.

D'autres modes de délivrance qui semblent prometteurs sont en cours d'évaluation. Leur efficacité et leur tolérance doivent encore être validées par un niveau de preuve suffisant.



**V. KRIVOSIC**

Centre ophtalmologique de l'Odéon,  
Hôpital Lariboisière, Paris Sorbonne, PARIS.

La dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA) reste une des premières causes de malvoyance dans les pays industrialisés [1]. L'altération de la vision est essentiellement secondaire à la neurodégénérescence des photorécepteurs de la macula. La néovascularisation choroïdienne est également une cause d'altération rapide et profonde de la vision. Aucun traitement permettant de stopper ou même de limiter la neurodégénérescence de la DMLA n'est actuellement disponible. En revanche, nous disposons de molécules, les anti-VEGF (*vascular endothelial growth factor*), qui permettent de contrôler la néovascularisation dans la quasi-totalité des cas. Deux molécules sont actuellement commercialisées : le ranibizumab et l'aflibercept [2, 3].

Pour qu'elle soit optimale, la prise en charge nécessite un diagnostic et un démarrage précoce du traitement. Par ailleurs, afin de maintenir l'effet angiostatique des anti-VEGF dans le temps, il est nécessaire de répéter les injections à un rythme assez soutenu dans environ la moitié des cas. Le défaut d'observance conduit à la perte de la vision. L'observance peut être améliorée par l'optimisation des schémas de traitement et des structures de soin.

Plusieurs molécules retardes et systèmes de délivrance permettant de diminuer le nombre d'injections sont en cours de développement. Il s'agit de nouvelles molécules qui vont bloquer le VEGF et d'autres molécules de la cascade angiogénique à l'origine de la néovascularisation de la DMLA, telles que le faricimab, ou de molécules ciblant le VEGF dont le design permet une durée d'action prolongée, telles que l'abicipar pegol ou le brolucizumab. Parmi les nouveaux modes de délivrance de médicament qui semblent prometteurs, le *port delivery system* est un réservoir de ranibizumab implanté dans la cavité vitréenne. Enfin, par thérapie génique, il est possible d'implanter des cellules sécrétant l'anti-VEGF directement dans la rétine.

### Molécules à longue durée d'action administrées par injection intravitréenne

#### 1. Brolucizumab

Le brolucizumab est un fragment d'immunoglobuline ciblant le VEGF-A. La taille de la molécule a été réduite et son affinité pour le VEGF augmentée, ce qui permet de délivrer une dose 22 fois

## I Revues générales

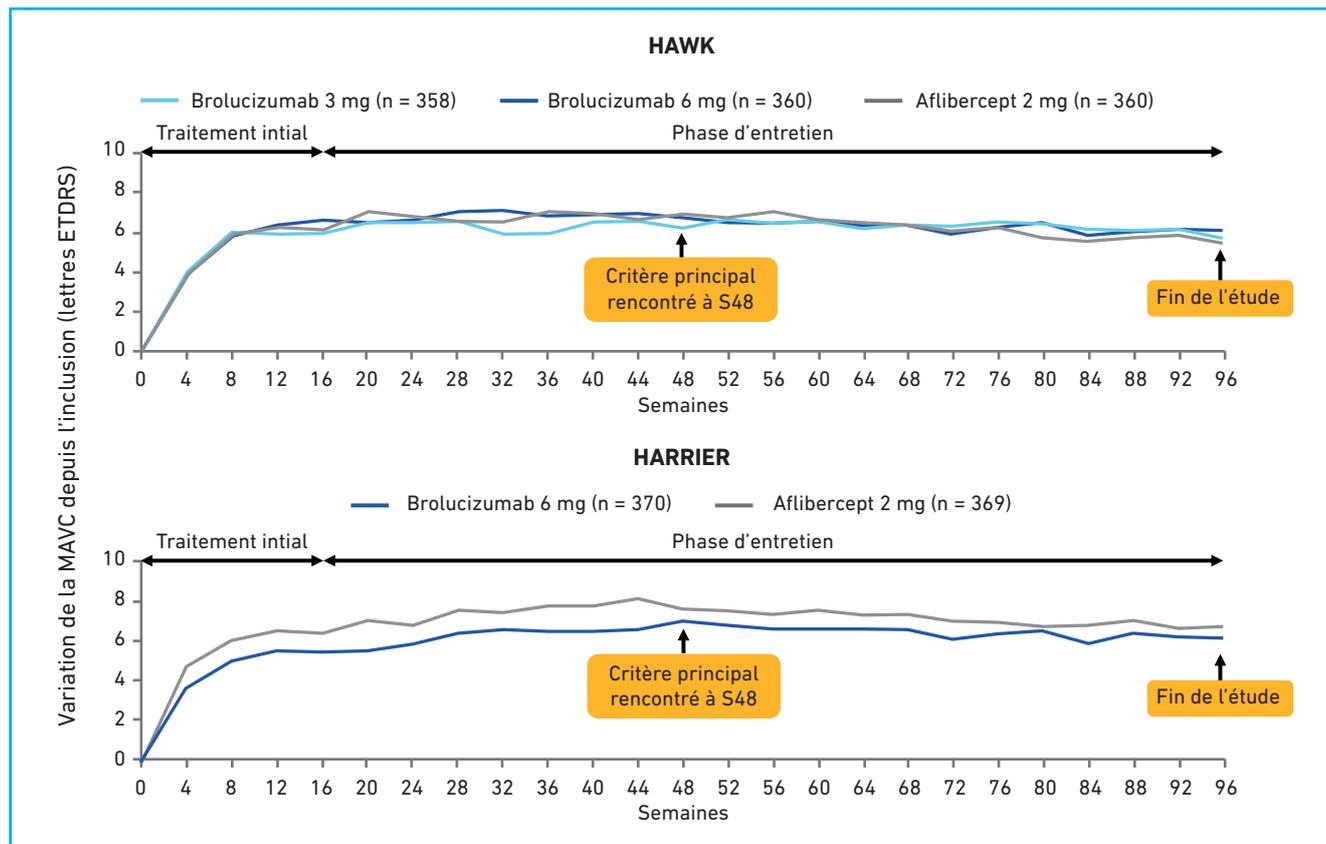


Fig. 1 : Évolution de l'acuité visuelle des patients traités par brolucizumab vs ranibizumab dans les études HAWK et HARRIER.

plus importante que le ranibizumab par injection. La non-infériorité du brolucizumab injecté toutes les 12 semaines par rapport à l'aflibercept injecté toutes les 8 semaines a été prouvée par 2 études prospectives randomisées de phase III (HAWK et HARRIER [4], **fig. 1**). Une inflammation oculaire a été observée chez 4 % des patients traités par brolucizumab (*versus* 1 % des patients traités par aflibercept) et des occlusions artérielles dans 1 %. Ce produit a néanmoins obtenu l'accord de la *Food and Drug Administration* (FDA) et une autorisation de mise sur le marché (AMM) européenne. Il est actuellement commercialisé aux États-Unis et dans plusieurs pays européens, et les démarches permettant sa commercialisation en France sont en cours.

Plusieurs milliers d'injections ont déjà été réalisées et des cas de vascularites

occlusives graves ont été rapportés [5]. Il n'est de ce fait actuellement pas recommandé d'injecter les patients aux antécédents d'uvéites ou d'occlusions vasculaires. Une surveillance accrue des patients est également recommandée, à la recherche de signes d'inflammation oculaire qui peuvent survenir 1 à 2 semaines après n'importe quelle injection [6]. La surveillance des effets secondaires des médicaments au décours de leur commercialisation est en alerte afin de recueillir et analyser ces cas.

### 2. Faricimab

Le faricimab est un anticorps bispécifique ciblant le VEGF-A et l'angiopoïétine 2. Ainsi, le faricimab est conçu de telle sorte qu'il agit sur l'angiogenèse et la cascade inflammatoire. Sa demi-vie, plus longue que celle du ranibizumab et de l'aflibercept, permettrait de ne l'adminis-

trer que toutes les 12 à 16 semaines. Sa non-infériorité par rapport au ranibizumab injecté toutes les 4 semaines a été évaluée par 2 études prospectives randomisées, AVENUE (263 patients) et STAIRWAY (76 patients) [7]. Aucun effet secondaire grave n'a été observé. Les patients traités par faricimab toutes les 12 ou 16 semaines ont présentés des variations d'acuité visuelle, de l'épaisseur maculaire centrale et de la taille de la membrane néovasculaire comparables à celles des patients traités par ranibizumab toutes les 4 semaines (**fig. 2**). Au vu de ces résultats, 2 études de phase III sont en cours (TENAYA et LUCERNE, 1 200 patients).

Le faricimab semble également au moins aussi efficace – si ce n'est plus – que le ranibizumab pour traiter les œdèmes maculaires diabétiques et 2 études de phase III sont également en

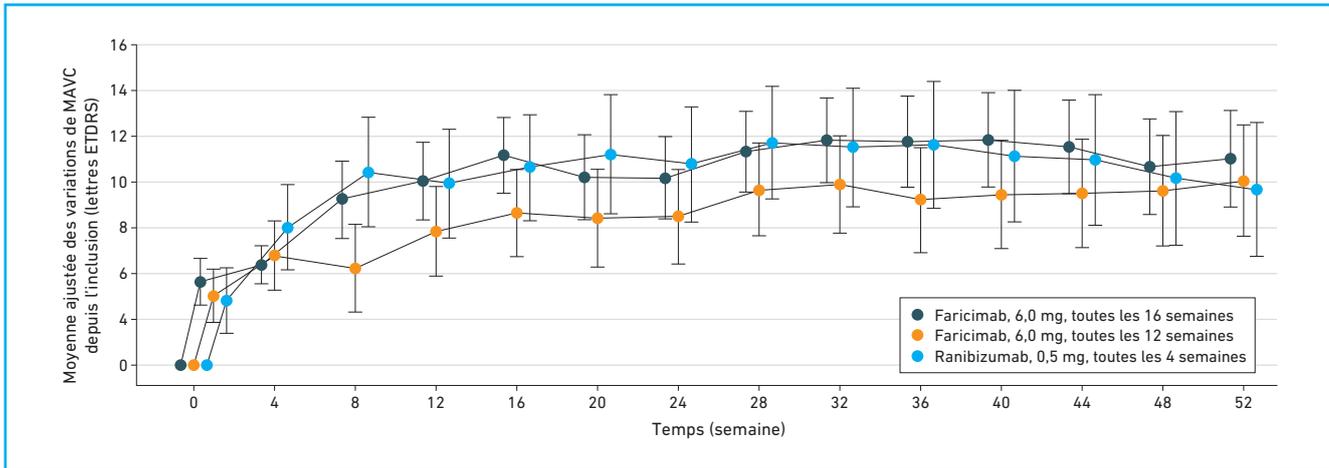


Fig. 2 : Évolution de l'acuité visuelle des patients traités par faricimab vs ranibizumab dans l'étude STAIRWAY.

cours afin d'évaluer cette molécule dans cette indication [8].

### 3. Abicipar pegol

L'abicipar pegol est une *design ankyrin protein* (DARPin) qui bloque toutes les isoformes du VEGF-A. Deux études de phase III (SEQUOIA et CEDAR) évaluant l'abicipar toutes les 8 à 12 semaines *versus* le ranibizumab toutes les 4 semaines ont conclu à une efficacité similaire de ces molécules [9]. Il a été possible d'obtenir la même efficacité sur l'acuité visuelle et l'épaisseur maculaire centrale avec seulement 10 injections d'abicipar *versus* 25 de ranibizumab en 104 semaines. Une inflammation oculaire a été observée chez 15 % des patients traités par l'abicipar vs 1,2 % des patients traités par le ranibizumab. Il a été possible de réduire ce risque à 8,9 % après purification du produit (MAPLE). À noter que cette

inflammation oculaire n'a été caractérisée comme étant modérée à sévère que dans 1,6 % des cas. La FDA ayant considéré que le rapport bénéfice/risque était négatif, la demande d'autorisation de mise sur le marché en Europe a été retirée en juillet 2020.

### Autres modes d'administration du médicament en cours d'évaluation

#### 1. Système de délivrance prolongé (*port delivery system*)

Il s'agit d'une pompe implantable remplie de ranibizumab positionnée au limbe dans la cavité vitréenne (fig. 3). Dans l'étude de phase II (LADDER, 220 patients), 80 % des patients n'ont pas nécessité de remplissage supplémentaire de la pompe au cours des 6 premiers mois et 60 % au cours

des 12 mois de l'étude [10]. Des effets secondaires graves ont été observés chez 8,9 % des patients implantés, dont des hémorragies intravitréennes (4,5 %) et des endophtalmies. Deux études de phase III (ARCHAY et PORTAL) sont en cours.

#### 2. Thérapie génique

RGX-314 est un adénovirus associé codant pour une protéine anti-VEGF proche du ranibizumab [11]. Le vecteur est administré en sous-rétinien au niveau de l'arcade vasculaire temporale supérieure. Cette procédure est réalisée au cours d'une vitrectomie et nécessite un échange fluide air. La tolérance, évaluée par une étude de phase I, serait bonne. Dans cette cohorte, 50 % des patients n'ont pas eu besoin d'injection supplémentaire d'anti-VEGF au cours des 12 premiers mois de l'étude. Une phase II est en cours.



Fig. 3 : Schéma du dispositif intravitréen délivrant le ranibizumab en continu.

## Revue générale

### POINTS FORTS

- Environ la moitié des patients traités par anti-VEGF pour une dégénérescence maculaire liée à l'âge néovasculaire nécessitent des injections toutes les 4 à 8 semaines.
- L'observance est un élément clef du maintien de l'acuité visuelle.
- La tolérance du ranibizumab et de l'aflibercept est considérée comme bonne. Le risque d'endophtalmie se situe entre 1 et 4 pour 1 000.
- L'abicipar pegol toutes les 8 à 12 semaines a montré une efficacité similaire au ranibizumab toutes les 4 semaines. La tolérance n'a néanmoins pas été jugée acceptable et cette molécule n'a pas obtenu d'autorisation de mise sur le marché.
- Le brolocizumab toutes les 12 semaines a montré une efficacité similaire à l'aflibercept toutes les 8 semaines. De rares cas graves de vascularites rétinienne ont été observés au décours de la mise sur le marché. Cela fait discuter le rapport bénéfice/risque de cette molécule.

ADVM-022 est un autre adénovirus [12]. Il s'agit d'une capsid administrée par injection intravitréenne contenant une séquence d'ADN codant pour l'aflibercept. Son caractère hautement ubiquitaire permet une excellente transduction rétinienne. La phase I (OPTIC, n = 30) a été réalisée chez des patients déjà traités par anti-VEGF. Aucune injection supplémentaire n'a été réalisée au cours des 15 mois suivant l'administration de la thérapie génique dans le groupe ayant reçu la plus forte dose (6 patients). Une inflammation oculaire a été retrouvée dans un certain nombre de cas, mais il semble qu'il soit possible de l'éviter par l'administration prophylactique de corticoïdes locaux. Par ailleurs, aucun cas de vascularite ni d'endophtalmie n'a été rapporté.

### Conclusion

Ainsi, plusieurs pistes de recherche ont déjà abouti ou semblent sur le point de l'être. Ces progrès sont malheureusement associés à des problèmes de tolérance qui font mettre en balance le bénéfice de la réduction du nombre d'injection et le risque d'inflammation oculaire (pour

l'abicipar et le brolocizumab) ou le risque accru d'endophtalmie (pour le système de délivrance prolongée de ranibizumab). D'autres ne sont pas encore assez avancés pour pouvoir évaluer avec un niveau de preuve suffisant leur efficacité et leur tolérance. C'est en particulier le cas de la thérapie génique. La finalisation d'un traitement antiangiogénique à durée prolongée permettrait d'améliorer non seulement la prise en charge des patients atteints de DMLA néovasculaire, mais également celle des autres pathologies rétinienne chroniques que sont les œdèmes maculaires diabétiques et les œdèmes maculaires secondaires aux occlusions veineuses rétinienne.

### BIBLIOGRAPHIE

1. WONG WL, SU X, LI X *et al.* Global prevalence of age-related macular degeneration and disease burden projection for 2020 and 2040: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Glob Health*, 2014;2:e106-e116.
2. BROWN DM, MICHELS M, KAISER PK *et al.* Ranibizumab versus verteporfin photodynamic therapy for neovascular age-related macular degeneration: Two-year results of the ANCHOR study. *Ophthalmology*, 2009;116:57-65.e5.

3. HEIER JS, BROWN DM, CHONG V *et al.* Intravitreal aflibercept (VEGF trap-eye) in wet age-related macular degeneration. *Ophthalmology*, 2012;119:2537-2548.
4. DUGEL PU, KOH A, OGURA Y *et al.* HAWK and HARRIER: Phase 3, multicenter, randomized, double-masked trials of brolocizumab for neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology*, 2020;127:72-84.
5. BAUMAL CR, SPAIDE RF, VAJZOVIC L *et al.* Retinal Vasculitis and intraocular inflammation after intravitreal injection of brolocizumab. *Ophthalmology*, 2020;127:1345-1359.
6. BAUMAL CR, BODAGHI B, SINGER M *et al.* Expert opinion on management of intraocular inflammation, retinal vasculitis, and/or vascular occlusion after brolocizumab treatment. *Ophthalmol Retina*, 2020 [Online ahead of print].
7. KHANANI AM, PATEL SS, FERRONE PJ *et al.* Efficacy of every four monthly and quarterly dosing of faricimab vs ranibizumab in neovascular age-related macular degeneration: The STAIRWAY phase 2 randomized clinical trial. *JAMA Ophthalmol*, 2020;138:964-972.
8. SAHNI J, PATEL SS, DUGEL PU *et al.* Simultaneous inhibition of angiopoietin-2 and vascular endothelial growth factor-a with faricimab in diabetic macular edema: BOULEVARD phase 2 randomized trial. *Ophthalmology*, 2019;126:1155-1170.
9. KHURANA RN, KUNIMOTO D, YOON YH *et al.* Two-year results of the phase 3 randomized controlled study of abicipar in neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology*, 2020 [Online ahead of print].
10. KHANANI AM, CALLANAN D, DREYER R *et al.* End of study results for the ladder phase 2 trial of the port delivery system with ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmol Retina*, 2020 [Online ahead of print].
11. DING K, SHEN J, HAFIZ Z *et al.* AAV8-vectored suprachoroidal gene transfer produces widespread ocular transgene expression. *J Clin Invest*, 2019;129:4901-4911.
12. KISS S, GRISHANIN R, NGUYEN A *et al.* Analysis of aflibercept expression in NHPs following intravitreal administration of ADVM-022, a potential gene therapy for nAMD. *Mol Ther Methods Clin Dev*, 2020;18:345-353.

L'auteur a déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.