

Brèves

Faricimab : agrément FDA pour le traitement de la DMLA néovasculaire

HEIER JS, KHANANI AM, QUEZADA RUIZ C *et al.*; TENAYA and LUCERNE Investigators. Efficacy, durability, and safety of intravitreal faricimab up to every 16 weeks for neovascular age-related macular degeneration (TENAYA and LUCERNE): two randomised, double-masked, phase 3, non-inferiority trials. *Lancet*, 2022 [ePub ahead of print].

Le faricimab est un anticorps bispécifique qui inhibe le VEGF (*vascular endothelial growth factor*) et l'angiopoïétine-2 (Ang-2). Le médicament est administré en intravitréen et vise à traiter les phénomènes exsudatifs associés aux néovaisseaux maculaires de la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA) [1], l'œdème maculaire diabétique (OMD) [2] et l'œdème associé aux occlusions veineuses.

La majorité des ophtalmologistes ont découvert l'angiogenèse au milieu des années 2000 avec l'avènement du bévaccizumab et du ranibizumab. Le système du VEGF et de ses récepteurs a fait l'objet d'une communication importante dans notre spécialité. Le système de l'angiopoïétine (Ang) et de ses récepteurs (Tie) constitue un deuxième mécanisme d'activation des récepteurs tyrosine kinase spécifiques des tissus vasculaires (*fig. 1*). La signalisation Ang-Tie est essentielle pendant l'assemblage et la maturation des vaisseaux embryonnaires, et fonctionne comme un régulateur clé de l'homéostasie vasculaire adulte [3].

L'étude publiée ce mois-ci dans le *Lancet* rapporte les résultats de deux essais de phase III évaluant le faricimab admi-

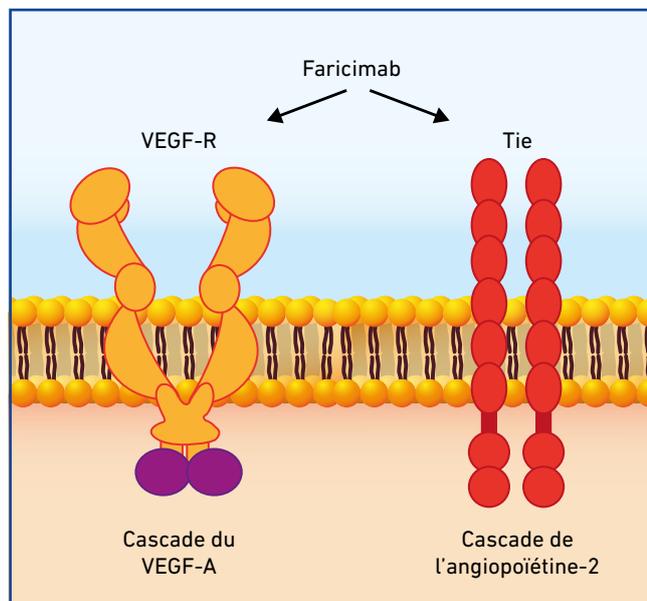


Fig. 1 : Schéma d'action du faricimab sur l'endothélium vasculaire avec une double inhibition du VEGF et de l'angiopoïétine-2.

nistré en injection intravitréenne avec un intervalle étendu jusqu'à 16 semaines pour le traitement des néovaisseaux de la DMLA.

Les études TENAYA et LUCERNE étaient des essais de non-infériorité randomisés, en double insu, menés sur 271 sites. Les patients âgés de 50 ans ou plus atteints de DMLA néovasculaire et n'ayant jamais reçu de traitement ont été répartis de manière aléatoire (1:1) entre le faricimab intravitréen 6 mg toutes les 16 semaines maximum, en fonction des évaluations de l'activité de la maladie définies par le protocole aux semaines 20 et 24, et l'aflibercept 2 mg toutes les 8 semaines.

Le critère d'évaluation principal était la variation moyenne de l'acuité visuelle (meilleure acuité visuelle corrigée [BCVA]) par rapport à la ligne de base, calculée sur les semaines 40, 44 et 48 (marge de non-infériorité spécifiée à l'avance de 4 lettres). Les analyses de la sécurité ont inclus les patients ayant reçu au moins une dose du traitement de l'étude.

Dans les deux essais, 1 329 patients ont été assignés aléatoirement entre le 19 février et le 19 novembre 2019 (TENAYA : n = 334 faricimab et n = 337 aflibercept ; LUCERNE : n = 331 faricimab et n = 327 aflibercept). La variation de la BCVA par rapport à la valeur initiale avec le faricimab était non inférieure à celle avec l'aflibercept dans les études TENAYA (variation moyenne ajustée de 5,8 lettres [IC 95 % : 4,6 à 7,1] et de 5,1 lettres [3,9 à 6,4] ; différence de traitement de 0,7 lettres [-1,1 à 2,5]) et LUCERNE (6,6 lettres [5,3 à 7,8] et 6,6 lettres [5,3 à 7,8] ; différence de traitement de 0,0 lettre [-1,7 à 1,8]). Par ailleurs, les taux d'effets indésirables oculaires étaient comparables entre le faricimab et l'aflibercept (TENAYA n = 121 [36,3 %] vs n = 128 [38,1 %] ; LUCERNE n = 133 [40,2 %] vs n = 118 [36,2 %]).

Sur la base de ces deux études, un agrément de la *Food and Drug Administration* (FDA) a été accordé en janvier 2022 pour le traitement des néovaisseaux maculaires de la DMLA [4]. Un agrément a également été délivré pour le traitement de l'OMD sur la base des études YOSEMITE et RHINE publiées dans le même numéro du *Lancet* [2].

Le faricimab représente une classe de médicaments originale avec un mécanisme d'action double sur l'angiogenèse. La neutralisation de l'Ang-2 et du VEGF-A peut expliquer l'efficacité du médicament et la possibilité d'étendre ainsi l'intervalle de retraitement à 4 mois sans compromettre les résultats en matière de vision. L'utilisation d'un tel intervalle en pratique courante autoriserait des schémas thérapeutiques moins lourds que ceux utilisés actuellement. Ces résultats encourageants devront bien sûr être confrontés aux données de "vraie vie" lorsque l'utilisation du faricimab sera répandue en clinique courante.

BIBLIOGRAPHIE

1. 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.
2. WYKOFF CC, ABREU F, ADAMIS AP *et al.* Efficacy, durability, and safety of intravitreal faricimab with extended dosing up to every 16 weeks in patients with diabetic macular oedema (YOSEMITE and RHINE): two randomised, double-masked, phase 3 trials. *Lancet*, 2022 [ePub ahead of print].
3. AUGUSTIN HG, KOH GY, THURSTON G *et al.* Control of vascular morphogenesis and homeostasis through the angiopoietin-Tie system. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2009;10:165-177.
4. Communiqué de presse du 28 janvier 2022 annonçant l'agrément FDA du faricimab pour le traitement des néovaisseaux de la DMLA et pour le traitement de l'œdème maculaire du diabétique. www.gene.com/media/press-releases/14943/2022-01-28/fda-approves-genentechs-vabysmo-the-firs

Vascularites et épisodes d'inflammation oculaire sous brolocizumab

KHANANI AM, ZARBIN MA, BARAKAT MR *et al.* Safety outcomes of brolocizumab in neovascular age-related macular degeneration: results from the IRIS Registry and Komodo Healthcare Map. *JAMA Ophthalmol*, 2022;140:20-28.

Les contraintes associées aux injections intravitréennes d'anti-VEGF incitent les fabricants à développer des traitements de la DMLA permettant d'espacer les injections tout en gardant le même niveau d'efficacité sur la résorption des fluides, qui sont associés aux néovaisseaux maculaires de la DMLA.

Le brolocizumab est un fragment d'anticorps de petite taille à simple chaîne combinant un anticorps anti-VEGF-A et un fragment d'origine humaine. La pénétration de cette petite molécule (25 kDa) vers la rétine et l'épithélium pigmentaire est 1,7 à 2 fois plus importante que celle du ranibizumab. La molécule présente une haute affinité et un pouvoir inhibiteur important pour toutes les isoformes du VEGF-A.

Les résultats à 48 semaines des études HAWK et HARRIER avaient comparé l'efficacité et l'innocuité du brolocizumab à l'aflibercept 2 mg utilisé comme traitement de référence [1]. Les résultats de ces études ont permis l'obtention d'un agrément FDA pour le brolocizumab 6 mg en octobre 2019 et une autorisation de mise sur le marché (AMM) européenne avait été accordée en février 2020.

Le schéma thérapeutique proposé permet d'administrer, chez les patients ne présentant pas d'activité de la maladie, un

traitement tous les 3 mois, directement après la phase d'induction. Actuellement, en l'absence de remboursement, le médicament n'est que peu utilisé en France. Nous bénéficions cependant de l'expérience de son utilisation aux États-Unis depuis novembre 2019 et dans certains pays européens depuis début 2020.

Plusieurs cas de vascularite rétinienne après injection de brolocizumab avaient été rapportés au début de l'année 2020 [1]. Une analyse *post hoc* des données des études HAWK et HARRIER publiée en 2021 a montré que, sur les 1 088 patients de l'étude traités par brolocizumab, 50 yeux avaient présenté une inflammation intraoculaire (IIO), soit 4,6 % des patients de l'étude. L'incidence des IIO avec vascularite était de 3,3 % (36 cas sur 1 088) et l'incidence des cas de vascularite avec occlusion vasculaire était de 2,1 % [2]. Ces taux d'incidence étaient du même ordre que ceux rapportés dans l'étude princeps publiée par Dugel [3].

Dans cette étude post-commercialisation, les auteurs rapportaient 8 cas (0,74 %) de perte d'acuité visuelle au moins modérée (≥ 15 lettres ETDRS) dans les yeux avec inflammation intraoculaire. Sur ces 8 cas, 5 ont présenté leur premier épisode d'inflammation intraoculaire dans les 3 mois suivant la première injection de brolocizumab. Pour mémoire, dans cette analyse – bien que l'étude n'ait pas de valeur comparative –, l'incidence des inflammations oculaires dans les yeux traités par aflibercept était de 1,1 %, avec une perte d'acuité visuelle au moins modérée dans 0,14 % des cas.

Le dernier numéro de *JAMA Ophthalmology* publie une étude de cohorte prospective américaine analysant les données de "vraie vie" provenant de deux bases de données (IRIS Registry et Komodo Healthcare Map) concernant le suivi de patients ayant reçu au moins une injection de brolocizumab entre octobre 2019 et juin 2020, et avec un suivi minimum de 6 mois (**tableau 1**). La plupart de ces patients étaient précédemment traités avec un autre anti-VEGF (le plus souvent l'aflibercept).

Dans cette étude, le taux d'inflammation intraoculaire et/ou d'occlusion vasculaire rétinienne était d'environ 2,4 %. Comme dans l'analyse *post hoc* de HAWK et HARRIER, les patients ayant présenté une inflammation intraoculaire ou une vascularite dans les 12 mois précédant la première injection de brolocizumab présentaient un risque plus important (*odds ratio* de 4,69 [3,24-6,79] pour les patients IRIS et *odds ratio* de 5,98 [3,99-8,98] pour les patients Komodo). L'étude montrait un risque plus élevé d'inflammation intraoculaire et/ou d'occlusion vasculaire rétinienne dans les premiers mois suivant le premier traitement par brolocizumab. En outre, les auteurs mettaient en évidence une augmentation de l'incidence chez les femmes (*odds ratio* de l'ordre de 2,3 dans les deux bases de données) par rapport aux hommes.

Brèves

Caractéristiques	IRIS Registry (n = 10 654 yeux)	Komodo Healthcare Map (n = 11 161 yeux)
Taux d'incidence, nombre de cas (%)		
Pas d'IIO, de VR ni d'OR (témoins)	10 399 (97,6)	10 893 (97,6)
Patients avec IO et/ou OR	255 (2,4)	268 (2,4)
Patients avec VR et/ou OR	59 (0,6)	63 (0,6)

Tableau I: Caractéristiques, taux d'incidence des cas d'inflammation intraoculaire (IIO), de vascularite rétinienne (VR) et d'occlusion rétinienne (OR) dans les études rétrospectives analysant les bases de données américaines IRIS Registry et Komodo Healthcare Map.

Les auteurs rappellent qu'il s'agit d'une étude de cohorte observationnelle. Les facteurs de risque identifiés ne peuvent pas être utilisés comme prédictifs d'une inflammation intraoculaire et/ou d'une occlusion vasculaire rétinienne, et la causalité avec le brolocizumab ne peut bien sûr pas être évaluée par une telle étude.

Enfin, on peut reprendre ici la conclusion de la revue de la littérature de Kilmartin récemment publiée [4]: les résultats des essais et les données recueillies après la commercialisation indiquent qu'il peut y avoir des facteurs de risque qui prédisposent les patients à une inflammation intraoculaire après un traitement au brolocizumab. En tenant compte de ces éléments, les ophtalmologistes peuvent utiliser le brolocizumab en toute

confiance et, si un cas se présente, ils doivent agir rapidement pour prévenir une baisse de vision.

BIBLIOGRAPHIE

1. BAUMAL CR, SPAIDE RF, VAJZOVIC L *et al.* Retinal vasculitis and intraocular inflammation after intravitreal injection of brolocizumab. *Ophthalmology*, 2020;127:1345-1359.
2. MONES J, SRIVASTAVA SK, JAFFE GJ *et al.* Risk of inflammation, retinal vasculitis and retinal occlusion-related events with brolocizumab: post hoc review of HAWK and HARRIER. *Ophthalmology*, 2021;128:1050-1059.
3. 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.
4. KILMARTIN DJ. Literature review and proposal of best practice for ophthalmologists: monitoring of patients following intravitreal brolocizumab therapy. *Ir J Med Sci*, 2022 (ePub ahead of print).



T. DESMETTRE

Centre de rétine médicale, MARQUETTE-LEZ-LILLE.