

I L'Année ophtalmologique

Quoi de neuf en DMLA ?



T. DESMETTRE

Centre de Rétine Médicale,
MARQUETTE-LEZ-LILLE.

L'actualité de la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA) a d'abord été marquée par les études de "vraie vie" du brolucizumab en Europe, en Asie et aux États-Unis. Ces études permettent de mieux guider la surveillance des patients. Elles permettent aussi de discuter des indications du brolucizumab en première ou en seconde ligne. Un autre élément marquant est l'obtention en janvier dernier d'un agrément de la *Food and Drug Administration* (FDA) pour le faricimab, une molécule originale bloquant le VEGF et le système de l'angiopoïétine. Nous avons cette année privilégié les éléments de l'actualité concernant les aspects thérapeutiques.

■ Brolucizumab : où en est-on ?!

Le brolucizumab est un anti-VEGF-A de petite taille (25 kDa) avec une pénétration importante vers la rétine et

l'épithélium pigmentaire, et un pouvoir inhibiteur important pour toutes les isoformes du VEGF-A. Les résultats favorables des études HAWK et HARRIER [1] avaient permis l'agrément du brolucizumab 6 mg par la FDA en octobre 2019 et une autorisation de mise sur le marché (AMM) européenne en février 2020.

Le schéma thérapeutique issu de ces études permet d'administrer chez de nombreux patients un traitement tous les 3 mois, après une phase d'induction. En l'absence de remboursement, le médicament est très peu utilisé en France. Nous bénéficions cependant de l'expérience de son utilisation aux États-Unis depuis novembre 2019 et dans de nombreux pays européens depuis 2020.

1. Études de pratique clinique courante

L'utilisation du brolucizumab en "vraie vie" dans la DMLA exsudative a récemment été évaluée par deux études observationnelles rétrospectives de conception originale avec des

patients traités dans plusieurs centres en Allemagne et en Inde, et une analyse réalisée en partie par l'équipe du Pr Kodjikian à Lyon.

L'étude PROBE (*Pro Re Nata Brolucizumab for Exudative AMD*) est une étude rétrospective observationnelle multicentrique qui reprend les dossiers de 27 patients (27 yeux) avec néovaisseaux maculaires de la DMLA naïfs de tout traitement et traités par brolucizumab selon un schéma PRN après une première injection [2].

La durée du suivi était d'au moins 10 mois chez tous les patients. Ce suivi comportait une évaluation à J1, 7, 15 et 30 après la première IVT, avec ensuite un suivi mensuel. Le gain moyen d'acuité visuelle, mesuré sur l'échelle ETDRS à la fin du suivi, était de $7,8 \pm 3,5$ lettres (**fig. 1**). Les auteurs ont observé une diminution significative de l'épaisseur rétinienne centrale à la fin de la période de suivi ($p = 0,013$). Les patients ont reçu une moyenne de 3,2 injections

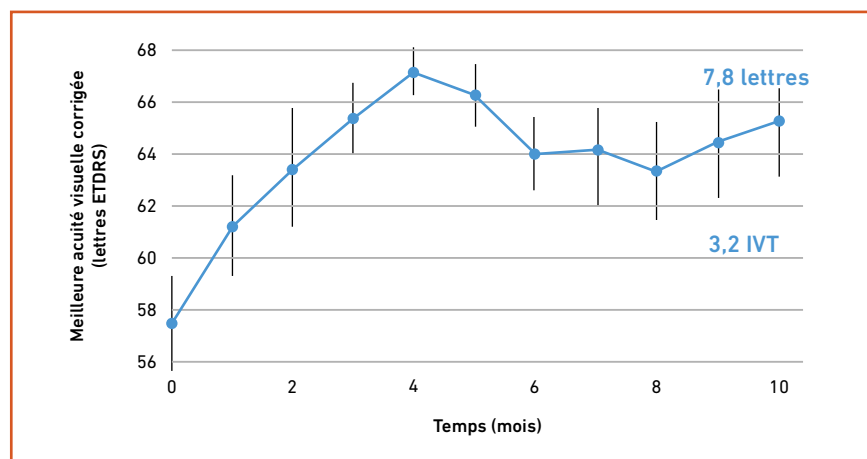


Fig. 1 : Évolution de la meilleure acuité visuelle corrigée pendant la période du suivi de l'étude PROBE (d'après [2]).

I L'Année ophtalmologique

de brolucizumab pendant cette période de suivi. Enfin, aucun événement indésirable n'a été noté.

L'étude REBA (*Real-World Experience with Brolucizumab in Wet AMD*) est une étude rétrospective observationnelle multicentrique reprenant les dossiers d'une cohorte de 78 patients consécutifs pour la plupart suivis en Allemagne (105 yeux) et atteints de DMLA néovasculaire [3]. L'étude comportait essentiellement un groupe de patients *switch* (n = 55) ayant reçu auparavant un autre anti-VEGF et un groupe de patients naïfs (n = 23 ; **fig. 2**).

Le groupe *switch* rassemblait des patients pour lesquels la réponse anatomique était jugée insuffisante sous anti-VEGF (ranibizumab ou aflibercept). Le nombre moyen d'injections avant l'inclusion dans l'étude était de 32,4. Dans ce groupe *switch*, le gain moyen d'acuité visuelle maintenu au terme du suivi de 10 mois sous brolucizumab était de 10,4 lettres ETDRS, avec en moyenne 5,2 injections.

Les phénomènes exsudatifs étaient totalement résolus chez 65 % des patients après les deux premières injections de brolucizumab et chez tous les patients après les trois premières injections. À la fin du suivi, un tiers des patients étaient traités en q12w (une injection tous les 3 mois). Deux patients de ce groupe ont présenté un effet indésirable avec la survenue d'un trou maculaire chez un et une occlusion artérielle chez un autre. Chez ce dernier, l'acuité visuelle a été restaurée à l'arrêt du traitement.

Dans le groupe de patients naïfs, le gain moyen d'acuité visuelle maintenu au terme du suivi de 10 mois sous brolucizumab était de 11,9 lettres ETDRS, avec en moyenne 5,1 injections. Au terme de la phase d'induction, les phénomènes exsudatifs étaient résolus chez 76 % des patients.

Les auteurs de ces deux études concluent que les patients avaient une très bonne réponse anatomique et fonctionnelle au traitement par brolucizumab jusqu'à la

fin de la période de suivi, indépendamment du statut de traitement antérieur. Dans l'étude REBA, deux événements indésirables significatifs ont été notés dans le groupe *switch* mais l'épisode d'occlusion artérielle a été résolu à l'arrêt du brolucizumab, avec un retour à l'acuité visuelle mesurée avant la survenue de l'épisode.

2. Vascularites et épisodes d'inflammation oculaire

Plusieurs cas de vascularite rétinienne après injection de brolucizumab avaient été rapportés au début de l'année 2020 [4]. Une analyse *post hoc* d'études princeps publiée en 2021 avait montré que, sur les 1 088 patients de l'étude sous brolucizumab, 50 yeux avaient présenté une inflammation intraoculaire (IIO), soit 4,6 % des patients de l'étude. L'incidence des IIO avec vascularite rétinienne (VR) était de 3,3 % (36 cas sur 1 088) et l'incidence des cas de vascularite avec occlusion vasculaire (OV) était de 2,1 % [5].

Une étude de cohorte prospective américaine analysant les données de "vraie vie" provenant de deux bases de données américaines (IRIS Registry et Komodo Healthcare Map) a été publiée en janvier 2022 [6]. Elle concernait des patients ayant reçu au moins une injection de brolucizumab entre octobre 2019 et juin 2020 et avec un suivi minimum de 6 mois. La plupart de ces patients avaient précédemment reçu un autre anti-VEGF (le plus souvent l'aflibercept).

Les taux d'IIO et/ou d'OV étaient de l'ordre de 2,4 %. Comme dans l'analyse *post hoc* de HAWK et HARRIER, les patients ayant présenté une IIO ou une VR dans les 12 mois précédant la première injection de brolucizumab présentaient un risque plus important (**tableau I**). L'étude montrait un risque plus élevé d'IIO et/ou d'OV dans les premiers mois suivant le premier traitement par brolucizumab. En outre, les auteurs montraient une augmentation d'incidence chez les femmes (*odds ratio*

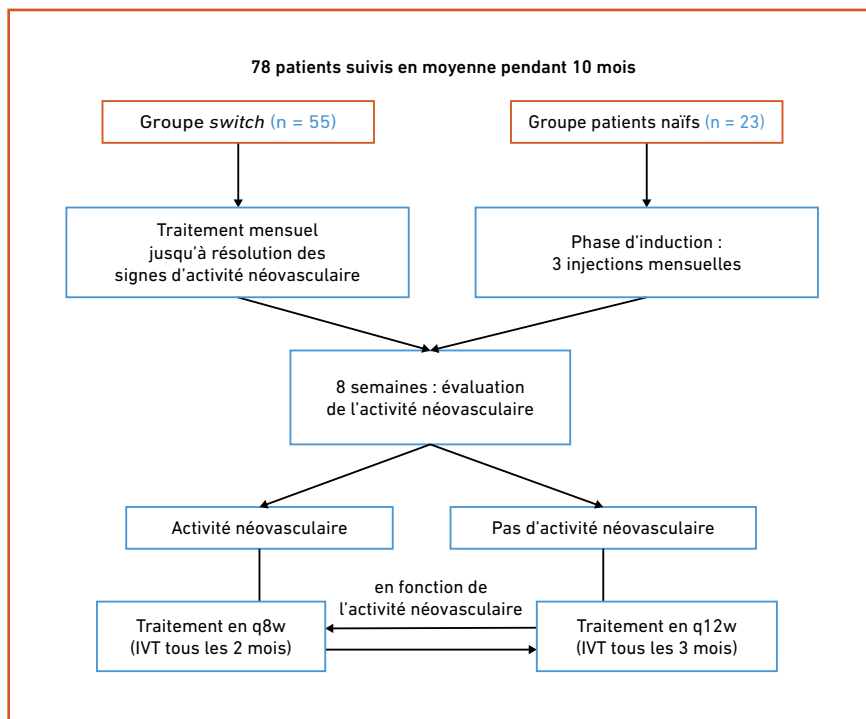


Fig. 2 : Protocole original de traitement utilisé dans l'étude REBA (d'après [3]).

de l'ordre de 2,3 dans les deux bases de données) par rapport aux hommes.

Les auteurs de l'étude rappellent qu'il s'agit d'une étude de cohorte observationnelle. Les facteurs de risque identifiés ne peuvent donc pas être utilisés comme prédictifs d'une IIO et/ou d'une OV, et la causalité avec le brolucizumab ne peut pas être évaluée par une telle étude.

3. En pratique

Une revue de la littérature récemment publiée à partir des données cliniques de son utilisation en Irlande fait le point

sur le brolucizumab en pratique [7]. Pour Kilmartin, les résultats des essais et les données recueillies après la commercialisation établissent des facteurs de risque définis qui prédisposent les patients à une inflammation intraoculaire après exposition à cet anti-VEGF. L'utilisation du brolucizumab doit se faire en tenant compte de ces éléments. Si un cas d'inflammation se présente, l'arrêt du brolucizumab et la prise de corticostéroïdes oraux permettent de résoudre rapidement l'inflammation et de prévenir une baisse de vision (**tableau II**).

En France, au vu de ces risques d'inflammation oculaire et de vascularites

occlusives, la Commission de transparence avait rendu en décembre 2020 un avis défavorable au remboursement du brolucizumab proposé en première ligne pour le traitement des néovaisseaux maculaires de la DMLA. La commission avait également considéré que l'absence de données disponibles ne permettait pas de déterminer la place du brolucizumab en traitement de deuxième ligne. Les résultats de ces études sur l'utilisation du médicament en deuxième ligne permettront probablement au fabricant de solliciter un nouvel avis de la Commission de transparence dans un avenir proche.

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 (d'après [6]).

Sélection des patients	Surveillance attentive	Prise en charge précoce des épisodes inflammatoires
 ● Patients ayant des antécédents d'inflammation intraoculaire sous brolucizumab	 ● Informer le patient ● Survenue dans 3/4 des cas dans les 6 mois et moyenne après 3,9 IVT ● Suivi en biomicroscopie avant injection ● Après la phase d'induction, ne pas injecter tous les mois	 ● Traiter rapidement par corticostéroïdes oraux ● Ne pas réinjecter le brolucizumab

Tableau II : Encadrement de l'utilisation du brolucizumab en fonction des connaissances du risque inflammatoire (d'après [7]).

Faricimab : un nouvel anti-VEGF mais pas que...

Le faricimab est un anticorps bispécifique qui inhibe le VEGF et l'angiopoïétine-2. Le médicament est administré en intravitréen et vise à traiter les phénomènes exsudatifs associés aux néovaisseaux maculaires de la DMLA [8], l'œdème maculaire diabétique (OMD) [9] et l'œdème associé aux occlusions veineuses.

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. 3**). 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 [10].

L'étude publiée en janvier 2022 par Heier *et al.* rapporte les résultats de deux essais de phase III, TENAYA et LUCERNE, évaluant le faricimab en intravitréen pour le traitement des néovaisseaux de la DMLA [8]. Il s'agissait d'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

L'Année ophtalmologique

aléatoire (1:1) entre le faricimab intravitréen 6 mg injecté avec un intervalle maximal de 16 semaines, 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 (**fig. 4**).

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. La **figure 5** montre la répartition des patients entre les groupes q16w, q12w et q8w.

La variation de la BCVA par rapport à la valeur initiale avec le faricimab était non inférieure à celle de l'aflibercept dans les études TENAYA (variation moyenne ajustée de 5,8 [IC 95 % : 4,6 à 7,1] et 5,1 lettres [3,9 à 6,4]; différence de traitement de 0,7 lettre [-1,1 à 2,5]) et LUCERNE (6,6 [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.

Sur la base de ces deux études, un agrément de la FDA a été accordé en janvier 2022 pour le traitement des néovaisseaux maculaires de la DMLA [11]. Une autorisation a également été donnée pour le traitement de l'OMD sur la base des études YOSEMITE

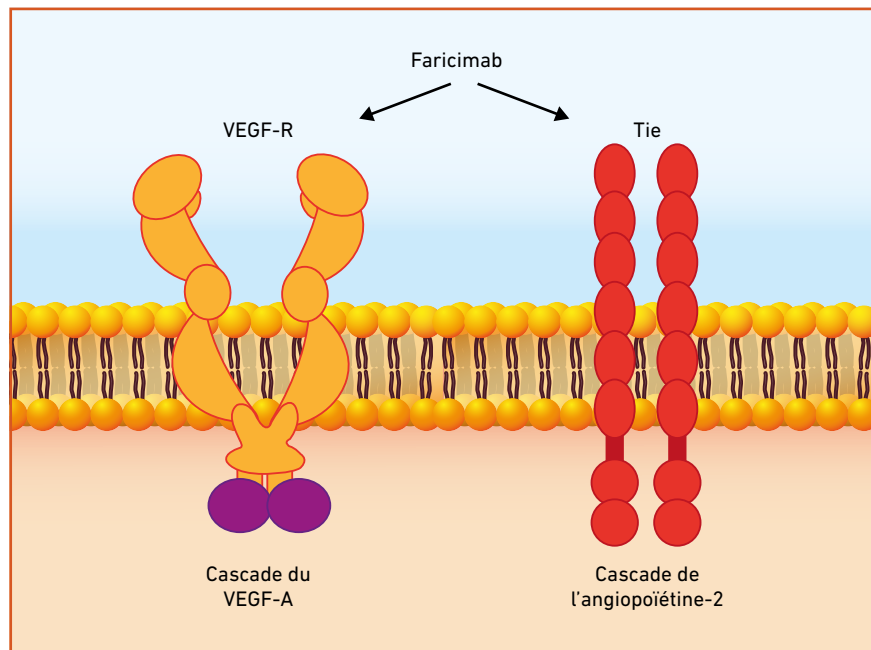


Fig. 3 : Mécanisme d'action du faricimab sur l'endothélium vasculaire avec une double inhibition du VEGF et de l'angiopoïétine-2 (d'après [10]).

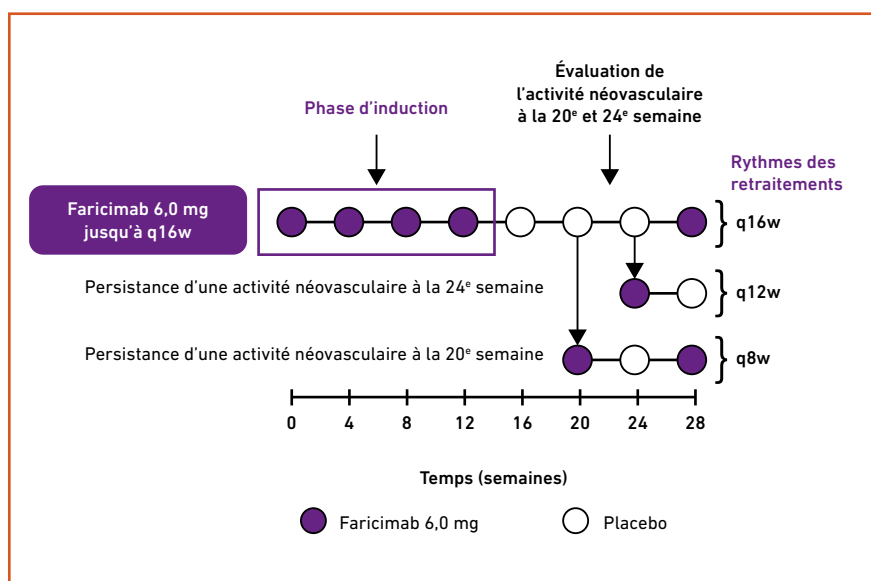


Fig. 4 : Schéma des études TENAYA et LUCERNE. Q16w : traitement toutes les 16 semaines ; q12w : traitement toutes les 12 semaines ; q8w : traitement toutes les 8 semaines (d'après [8]).

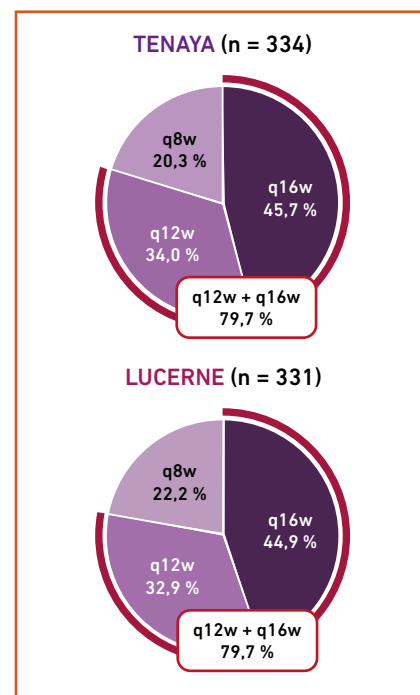


Fig. 5 : Effectifs et répartition des patients des études TENAYA et LUCERNE dans les groupes q16w, q12w et q8w en fonction de l'activité néovasculaire observée aux semaines 20 et 24 (d'après [8]).

I L'Année ophtalmologique

et RHINE publiées dans le même numéro du *Lancet* [9].

Le faricimab représente donc une classe de médicaments originale avec un mécanisme d'action double sur l'angiogénèse. 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. La conception des études, détaillée dans la **figure 4**, peut aussi intervenir pour expliquer ce résultat favorable. En pratique, l'utilisation d'un tel intervalle autoriserait des schémas thérapeutiques moins contraignants 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.

■ Port delivery system

Le *port delivery system* (PDS) est un système de libération prolongée intra-oculaire (**fig. 6**). L'étude ARCHWAY publiée dans *Ophthalmology* a permis de démontrer une efficacité équivalente

du PDS rempli avec du ranibizumab à celle d'injections intravitréennes mensuelles de ranibizumab chez des patients atteints de DMLA néovasculaire [12].

L'étude incluait des patients avec une DMLA néovasculaire diagnostiquée dans les 9 mois précédant la sélection, et ayant déjà reçu et répondu favorablement à un traitement par anti-VEGF. Les patients ont été répartis par tirage au sort entre un groupe PDS q24w (n = 248) bénéficiant de la pose de l'implant rempli avec du ranibizumab 100 mg/mL avec des recharges fixes toutes les 24 semaines et un groupe ranibizumab mensuel (n = 167) recevant des injections intravitréennes de ranibizumab 0,5 mg toutes les 4 semaines.

L'acuité visuelle de base était de 74,4 (bras PDS q24w) et 75,5 lettres ETDRS (bras ranibizumab mensuel). Le changement moyen ajusté d'acuité par rapport à la ligne de base, calculé sur les semaines 36 et 40, était de +0,2 lettre dans le groupe PDS q24w et de +0,5 lettre dans le groupe ranibizumab mensuel. Sur les 246 patients traités par PDS évalués pour un traitement supplémentaire par ranibizumab, 242 (98,4 %) n'ont pas

eu besoin de traitement supplémentaire par ranibizumab avant le premier remplissage du PDS à 24 semaines.

Des événements indésirables oculaires ont été signalés chez 47 patients (19,0 %) dans le groupe PDS q24w et chez 10 patients (6,0 %) dans le groupe ranibizumab mensuel dont, dans le premier groupe, 4 (1,6 %) cas d'endophtalmie, 2 (0,8 %) décollements de rétine, 13 (5,2 %) hémorragies vitréennes, 6 (2,4 %) érosions conjonctivales et 5 (2,0 %) rétractions conjonctivales.

L'étude ARCHWAY a donc démontré la non-infériorité et l'équivalence du PDS par rapport au traitement mensuel en termes d'acuité visuelle chez des patients sélectionnés en fonction de leur réponse préalable au ranibizumab. Les auteurs de l'article rapportent une forte préférence des patients pour le PDS par rapport aux injections mensuelles. Il reste que la procédure chirurgicale, "*bien que simple, fait l'objet d'une courbe d'apprentissage*". Les 4 endophtalmies pour 248 patients représentent une incidence beaucoup plus élevée que celle des injections intravitréennes habituelles. Les auteurs rapportent aussi qu'un implant s'est rompu lors d'une procédure de remplissage. Enfin, depuis une quinzaine d'années, les rythmes de traitement visent à diminuer le nombre des injections en préservant les résultats visuels. Pour certains auteurs, le rythme d'injection mensuel du ranibizumab pourrait être un risque de majoration de l'atrophie géographique [13, 14]. Il est encore trop tôt pour déterminer si l'équivalence du PDS en termes d'acuité visuelle peut être étendue à d'autres aspects.

■ Fluctuations de l'épaisseur maculaire et maintien de l'acuité

Certains auteurs avaient suggéré que les fluctuations de l'épaisseur maculaire parfois observées au cours des traitements par anti-VEGF pour les

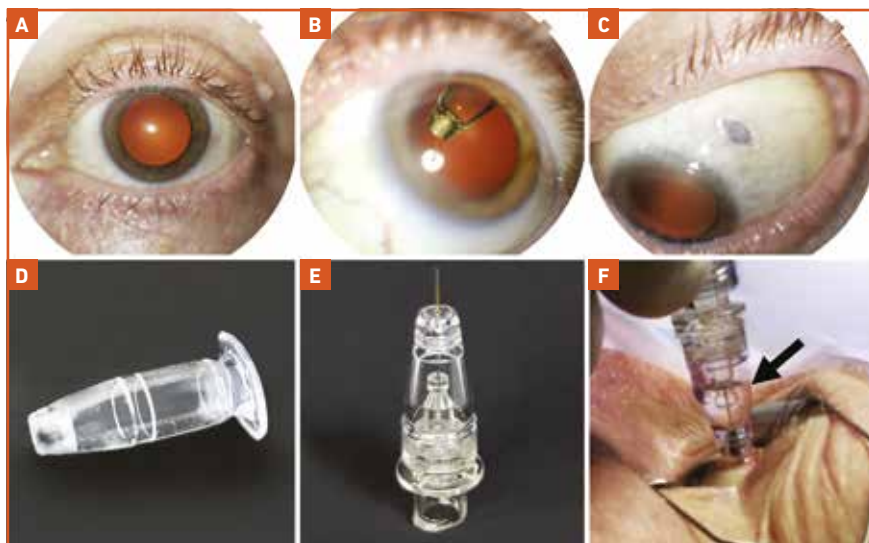


Fig. 6 : Port delivery system (PDS). **A, B et C :** œil sur lequel un PDS est implanté. **A :** l'œil est en position primaire et le PDS n'est pas visible. **B :** le regard en temporal supérieur permet de visualiser le PDS. **C :** le regard en nasal inférieur permet de voir l'implantation et la membrane du système. **D :** PDS. **E :** aiguille permettant le remplissage du PDS. **F :** procédure de remplissage (d'après [12]).

néovaisseaux de la DMLA étaient associées à un résultat fonctionnel moins favorable [15]. Ces fluctuations peuvent être liées à des défauts d'observance, un rythme de traitement mal adapté à l'activité des néovaisseaux ou à un relatif défaut de réponse au traitement.

Une étude réalisée à Hong Kong visait à déterminer le lien éventuel entre les fluctuations de l'épaisseur maculaire et l'évolution de l'acuité chez des patients traités en PRN [16]. Au total, 64 yeux ayant bénéficié d'un traitement par anti-VEGF intravitréen (bevacizumab, ranibizumab ou aflibercept) ont été évalués. La variabilité de l'épaisseur du centre de la macula (ECM) a été calculée à partir des valeurs de l'écart-type (SD) des mesures en OCT lors des visites de suivi après la phase d'induction, du 3^e au 24^e mois.

Les yeux ont été divisés en quartiles sur la base des valeurs de variabilité de l'ECM. Les auteurs ont comparé les valeurs moyennes de l'acuité visuelle à 2 ans dans les différents quartiles. Les yeux présentant la plus faible variabilité d'ECM étaient associés à la plus forte amélioration de l'acuité visuelle moyenne à 2 ans (quartile 1 : +9,7 lettres; quartile 2 : +1,1 lettre; quartile 3 : -2,5 lettres; quartile 4 : -9,5 lettres; $p = 0,018$). Il n'y avait pas de différence significative concernant le nombre d'injections d'anti-VEGF entre les 4 quartiles de variabilité de l'ECM.

Ces résultats renforcent l'impression intuitive selon laquelle les patients dont l'épaisseur maculaire est stable ont de meilleurs résultats fonctionnels. En pratique, l'utilisation d'un rythme de traitement proactif favorise la stabilité de la résolution des fluides intra- ou sous-rétiniens [17]. Dans un avenir proche, l'utilisation des anti-VEGF dont la conception est récente, tels que le brolocizumab ou le faricimab, permettra peut-être d'atteindre plus facilement cette stabilisation.

BIBLIOGRAPHIE

1. 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.
2. BILGIC A, KODJIKIAN L, SRIVASTAVA S *et al.* Initial Pro Re Nata brolocizumab for exudative AMD: The PROBE study. *J Clin Med*, 2021;10:4153.
3. BILGIC A, KODJIKIAN L, MARCH DE RIBOT F *et al.* Real-world experience with brolocizumab in wet age-related macular degeneration: The REBA study. *J Clin Med*, 2021;10:2758.
4. BAUMAL CR, SPAIDE RF, VAJZOVIC L *et al.* Retinal vasculitis and intraocular inflammation after intravitreal injection of brolocizumab. *Ophthalmology*, 2020;127:1345-1359.
5. MONÉS 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.
6. 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.
7. 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].
8. HEIER JS, KHANANI AM, QUEZADA RUIZ C *et al.* 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;399:729-740.
9. 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; 399:741-755.
10. 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.
11. Roche ; janvier 2022 [cité 2022 février]. Communiqué 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
12. HOLEKAMP NM, CAMPOCHIARO PA, CHANG MA *et al.* Archway randomized phase 3 trial of the Port Delivery System with ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology*, 2022;129:295-307.
13. ESHTIAGHI A, ISSA M, POPOVIC MM *et al.* Geographic atrophy incidence and progression after intravitreal injections of anti-vascular endothelial growth factor agents for age-related macular degeneration: a meta-analysis. *Retina*, 2021;41:2424-2435.
14. GRUNWALD JE, DANIEL E, HUANG J *et al.* Risk of geographic atrophy in the comparison of age-related macular degeneration treatments trials. *Ophthalmology*, 2014;121:150-161.
15. DUGEL PU, JAFFE GJ, SALLSTIG P *et al.* Brolocizumab versus aflibercept in participants with neovascular age-related macular degeneration: a randomized trial. *Ophthalmology*, 2017;124: 1296-1304.
16. LAI TYY, LAI RYK. Association between retinal thickness variability and visual acuity outcome during maintenance therapy using intravitreal anti-vascular endothelial growth factor agents for neovascular age-related macular degeneration. *J Pers Med*, 2021;11:1024.
17. CHAIKITMONGKOL V, SAGONG M, LAI TYY *et al.* Treat-and-extend regimens for the management of neovascular age-related macular degeneration and polypoidal choroidal vasculopathy: consensus and recommendations from the Asia-Pacific Vitreo-retina Society. *Asia Pac J Ophthalmol*, 2021;10:507-518.

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