

Vers une meilleure compréhension du traitement de la DMLA exsudative au travers des propriétés pharmacologiques des molécules anti-VEGF

RÉSUMÉ : Quatre molécules anti-VEGF se distinguent sur le marché français pour le traitement de la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA) exsudative : le ranibizumab, l'aflibercept, le brolucizumab et le faricimab. Chacune de ces innovations thérapeutiques présente des caractéristiques uniques en termes de taille, de cibles, d'affinité, de demi-vie et d'immunogénicité. Cet article explore l'impact et l'influence de ces propriétés sur la prise en charge des patients et sur l'émergence d'éventuels effets indésirables.

→ J. CONRATH, A. COMET, F. DEVIN,
P. GASCON, F. MATONTI, C. MOREL
Centre Monticelli Paradis/Clinique Juge,
MARSEILLE.

Depuis bientôt vingt ans, les injections intravitréennes de molécules neutralisant le VEGF (*Vascular Endothelial Growth Factor*) sont devenues le traitement de référence des pathologies rétinienne néovasculaires, dont la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA) exsudative. Les anti-VEGF ont révolutionné la prise en charge de la DMLA exsudative avec une réduction d'environ 50 % de la cécité légale en près de vingt ans dans le monde [1-3].

On dénombre sept familles d'isomères dimérisés du VEGF : les VEGF-A à F et le PlGF (Placental Growth Factor) qui peuvent se lier à trois récepteurs membranaires, VEGF-R1, 2 et 3. Le moteur principal de l'angiogenèse choroïdienne reste cependant l'activation du récepteur VEGF-R2 par le VEGF-A [4]. Le VEGF-A comporte cinq isoformes biologiquement actives : VEGF₁₁₁, VEGF₁₄₅,

VEGF₁₆₅, VEGF₁₈₉ et VEGF₂₀₆. La voie PlGF/VEGF-R2 intervient dans l'inflammation et l'angiogenèse [5] et la voie Angiopoïétine (Ang)-2/Tie-2 est une voie secondaire d'amplification de l'angiogenèse par la voie des intégrines, l'Ang-2 étant un antagoniste compétiteur de l'Ang-1 [6, 7].

Nous verrons dans cet article les différentes propriétés pharmacologiques des molécules anti-VEGF (structure, mécanismes d'action, clairance, immunogénicité, etc.). Le **tableau I** résume les paramètres pharmacologiques commentés. Nous discuterons également de l'efficacité, de la durabilité et de la tolérance, en se concentrant sur les quatre acteurs disponibles et autorisés en France dans la DMLA exsudative.

Caractéristiques/classification des différentes molécules

>>> Le **ranibizumab** est une molécule de 48 kDa, administrée sous 0,5 mg, qui se lie à toutes les isoformes du VEGF-A.

Il s'agit d'un fragment Fab d'anticorps humanisé, dérivé du bevacizumab, sans sa portion Fc [8, 9]. Premier anticorps développé spécifiquement pour une utilisation intraoculaire, le ranibizumab a vu son affinité de liaison améliorée grâce à la substitution de cinq acides aminés [10, 11]. Cette amélioration pourrait expliquer son efficacité et sa durabilité accrues par rapport au bevacizumab dans certaines indications, comme l'œdème maculaire diabétique sévère. Des biosimilaires sont actuellement commercialisés en France [12].

>>> L'**aflibercept** 2 mg est une protéine de fusion de 115 kDa, composée des domaines extracellulaires 2 et 3 du VEGFR-1 et VEGFR-2 respectivement, fusionnés à la région Fc d'une Immunoglobuline G-1 (IgG1) humaine [13]. Conçue pour avoir la plus grande affinité pour les VEGF A, B et PlGF, sa structure tridimensionnelle permet une liaison simultanée aux deux côtés du dimère VEGF [14]. La majorité des patients traités avec une

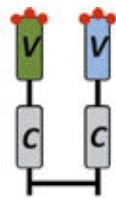
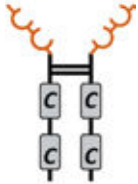
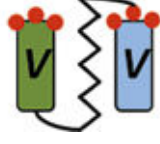
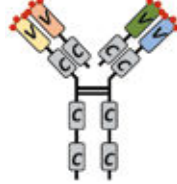
Caractéristiques pharmacologiques et biologiques des molécules anti-VEGF				
	Ranibizumab	Aflibercept (2 mg)	Brolucizumab	Faricimab
AMM	2007	2012	2020	2022
				
Format	Fragment Fab (anticorps)	Protéine de fusion Fc-VEGFR1/2	Chaîne variable du fragment Fab (anticorps)	Anticorps bispécifique
● Dose clinique approuvée	0,5 mg	2 mg	6 mg	6 mg
● Concentration molaire équivalente	0,5-0,6	1	11,2-11,3	1,9-2,3
● Poids moléculaire (kDa)	48	115	26	150
● Demi-vie estimée (jours)	6 à 8	8 à 10	4 à 6	7,5
● Cible(s)	VEGF-A	VEGF-A, VEGF-B, PlGF	VEGF-A	VEGF-A, Ang-2
Affinité de liaison (K_D , pM)				
● VEGF-A ₁₆₅	46	0,49	28,4	3 000
● VEGF-B	NB	1,92	NB	NB
● PlGF	NB	38,9	NB	NB
● Ang-2	NB	NB	NB	22 000
ADA (%)				
● Pré-existants	5	3	50	2
● Émergents	10	3	75	10
● IOI (%)	1	1	5-15	2

Tableau 1 : Données indépendantes, chiffrées et visuelles des paramètres pharmacologiques et biologiques des molécules anti-VEGF par ordre d'apparition sur le marché français : ranibizumab, aflibercept 2 mg, brolucizumab et faricimab. L'aflibercept 8 mg est attendu pour début 2025 et correspond à une concentration molaire quatre fois supérieure à l'aflibercept 2 mg. Les références et les abréviations se trouvent dans la bibliographie et le texte respectivement.

concentration augmentée d'aflibercept à 8 mg ont poursuivi leur traitement aux intervalles de randomisation à l'inclusion (q12 et q16) pendant 48 semaines, avec des extensions uniques allant jusqu'à 24 semaines lors de la deuxième année [15, 16]. Quatre fois plus dosé que son prédécesseur, il est cependant administré sous 70 µl, tout en étant 2,86 fois plus concentré que le 2 mg.

>>> Le **brolucizumab** est constitué d'une chaîne unique de fragment d'anticorps humanisé (scFv) de 26 kDa, dérivé d'un anticorps de lapin contre le VEGF-A humain [17]. Sa petite taille favorise une meilleure biodisponibilité et une pénétration accrue dans l'espace sous-rétinien en comparaison avec les anticorps complets de taille normale. Ainsi, 6 mg de brolucizumab peuvent

être administrés dans seulement 50 µL, soit 11 fois plus que l'aflibercept 2 mg. Des études montrent également que le brolucizumab est plus efficace sur des critères anatomiques que l'aflibercept 2 mg dans le traitement de la DMLA exsudative, notamment dans la résolution de l'œdème sous-rétinien et intra-rétinien [18, 19].

>>> Le **faricimab** est un anticorps bispécifique de 150 kDa dont la dose thérapeutique est de 6 mg [20, 21]. Conçu par la technologie CrossMab, le faricimab présente en effet deux fragments Fab avec un bras de liaison au VEGF-A et un bras de liaison à l'Ang-2. Il intègre une région Fc modifiée de type IgG1 humaine dans l'objectif de réduire potentiellement l'immunogénicité et la demi-vie systémique [22, 23].

Affinité, puissance, demi-vie, clairance, concentration

1. Affinité de liaison

L'affinité de liaison est définie comme la force d'interaction entre deux (ou plus de deux) molécules qui se lient de manière réversible [24]. Les traitements anti-VEGF approuvés ont des affinités de liaison supérieures à celles du VEGFR-2, mais varient également considérablement d'une étude à l'autre. La liaison du VEGF se produit selon un équilibre qui dépend de la concentration du réactif et de l'affinité de liaison, définie par l'équation suivante : $K_E = K_A / K_D$. La constante de dissociation K_D est généralement utilisée dans les études, comme la mesure de l'affinité de liaison des traitements

anti-VEGF. Ainsi, plus la mesure est faible, plus la formation du complexe traitement-ligand est favorisée. Une concentration plus élevée de la molécule pousse l'équilibre vers une forte constante d'association (K_A), ce qui pourrait améliorer l'efficacité du traitement en minimisant la liaison des ligands aux récepteurs naturels ou en augmentant la durabilité [25]. Un traitement efficace devrait, en théorie également, avoir une affinité de liaison plus forte pour le VEGF que son récepteur naturel pour être pleinement efficace.

L'aflibercept présente la plus forte affinité pour le VEGF-A₁₆₅ parmi les traitements disponibles (K_D décrit jusqu'à 0,49 pM), secondé par le brolucizumab présentant également une excellente constante de dissociation [11]. Par son amélioration précédemment décrite, le ranibizumab atteint une constante de dissociation décrite jusqu'à 21,8 pM et 46 pM [10, 11]. Le bras anti-VEGF du faricimab présente l'affinité de liaison du VEGF-A₁₆₅ la plus faible (K_D à environ 3 nM). Aussi, l'affinité de liaison du faricimab à l'Ang-2 (K_D de 22 nM) semble plus faible que celle du récepteur naturel Tie-2 (3 nM) [23, 26].

2. Puissance

La puissance d'une molécule est l'expression de son efficacité en termes de concentration ou de quantité nécessaire pour produire un effet défini et attendu [27]. La concentration nécessaire en nanomolaire pour diminuer la réponse des cellules endothéliales vasculaires de 50 % (IC50) devient la mesure de la puissance [25]. Les molécules plus petites en taille et plus lipophiles peuvent diffuser par la rétine et l'épithélium pigmentaire où elles pénètrent dans la circulation choroïdienne [28], tandis que les molécules plus grandes n'y transitent pas facilement et sont préférentiellement éliminées par le réseau trabéculaire [29, 30]. Ce paramètre de taille pourrait impacter la puissance de la molécule anti-VEGF.

3. Demi-vie et clairance

La demi-vie intravitréenne d'une molécule est une représentation mathématique du temps nécessaire à la diminution de 50 % de sa concentration. Les études cliniques se sont initialement focalisées sur l'efficacité et tolérance maximales de l'inhibition du VEGF-A, de sorte que les recherches se concentrent actuellement sur l'allongement de la durée d'action, faisant de ce paramètre un enjeu clé pour le développement des nouvelles molécules sur le marché [25]. Une modélisation mathématique prédit ainsi que des concentrations molaires plus élevées prolongeraient la durée d'action [31].

Les demi-vies étudiées des médicaments anti-VEGF diffèrent en fonction des études. Globalement, l'aflibercept présente les demi-vies les plus longues, suivi du faricimab et du ranibizumab, puis du brolucizumab. Bien qu'on puisse s'attendre à ce que l'aflibercept à 8 mg ait la même demi-vie que celui dosé à 2 mg, les analyses de population et de pharmacocinétique des échantillons de sérum obtenus au cours des études cliniques de phase III, Pulsar et Photon, ainsi que de l'étude de phase II CANDELA, suggèrent que la clairance oculaire de la formulation 8 mg pourrait être 34 % plus faible [32].

4. Concentration

L'aflibercept 2 mg administré toutes les huit semaines est devenu le comparateur de prédilection dans les études cliniques récentes, définissant la valeur molaire à 1, à titre de comparaison. Ainsi, l'aflibercept 8 mg a une dose molaire de 4, bien que le volume d'injection soit plus élevé (70 µl), ce qui signifie que la concentration molaire est de 2,86. Les doses molaires relatives des autres médicaments sont donc les suivantes : ranibizumab = 0,5 à 0,6, brolucizumab = 11,3 à 13,3 ; faricimab = 1,9 à 2,3 [25].

Les études cliniques pivotales prospectives et randomisées comprenant

plusieurs doses de médicament ont généralement montré que les doses plus élevées produisent des effets cliniques plus longs. En effet, jusqu'à 55 % des patients sont maintenus en q12 à la fin de la première année sous brolucizumab dans les études HAWK et HARRIER [33]. Dans les études TENAYA et LUCERNE, 45 % des patients sous faricimab sont en q16 et 79 % sous intervalle $\geq$ q12 à la fin de la première année [21]. Enfin, dans l'étude PULSAR, 83 % des patients sous aflibercept 8 mg ont maintenu un intervalle $\geq$ q12 et 77 % des patients ont maintenu un intervalle de randomisation de q16 à un an [15]. Toutefois, des doses plus élevées peuvent augmenter le risque d'effets indésirables liés au traitement, un paramètre qui doit être soigneusement évalué dans les essais cliniques [25].

5. Immunogénicité

L'immunogénicité est suggérée comme une cause possible de l'absence de réponse au traitement. Les facteurs influençant directement l'immunogénicité se divisent en deux catégories : ceux non modifiables liés aux caractéristiques des patients (âge, sexe, condition générale, statut immunitaire, historique d'inflammation) et ceux liés au produit (poids moléculaire, structure, dosage, régime de traitement).

L'un des principaux obstacles au développement de traitements oculaires à partir de produits biologiques est l'instabilité de la formulation, qui peut entraîner une perte d'activité et une immunogénicité accrue [34]. Pour éviter ces effets, il est essentiel de contrôler les anticorps anti-médicaments (communément appelé, *anti-drug antibodies* ou ADA).

Les processus de fabrication des protéines thérapeutiques peuvent être particulièrement difficiles. Les températures et les méthodes utilisées lors de la purification ou de la production peuvent entraîner une dégradation chimique et physique des molécules, tout comme

les solvants organiques couramment utilisés peuvent dénaturer les protéines. D'autres conditions de fabrication et de stockage, liées au repliement des protéines et aux substances relargables des flacons, peuvent également augmenter l'immunogénicité [35]. Par conséquent, un contrôle minutieux des paramètres de fabrication, de purification et de stockage (tels que les températures, le pH, et les procédés) est nécessaire pour empêcher l'agrégation et la dégradation des protéines [36].

Le système immunitaire peut, en effet, reconnaître les agrégats d'une molécule thérapeutique selon plusieurs mécanismes, qui varient selon divers paramètres, notamment la récurrence d'épitopes sur les surfaces des agrégats. Ces derniers facilitent leur cross-liaison aux récepteurs des lymphocytes B, entraînant leur prolifération et leur activation [35].

La réponse inflammatoire stérile, ou inflammation intraoculaire (IOI) non bactériologique pourrait être particulièrement liée à l'immunogénicité du traitement lui-même. Cette hypothèse suggère que le composant Fc des anti-VEGF pourrait interagir avec le système du complément et induire une réaction immunologique [36]. Aussi, les molécules recombinantes humaines et le nombre de régions déterminantes de complémentarité sont susceptibles de réduire l'inflammation.

Des ADA préexistants à toute injection sont estimés présents dans environ 2 % des patients traités par faricimab, 3 % par aflibercept, 5 % par ranibizumab et 50 % par brolucizumab. Ces taux peuvent évoluer après l'exposition au traitement, atteignant respectivement 10 %, 3 %, 10 % et 75 %. Il en résulte des taux d'incidence d'inflammation intraoculaire estimés à 2 %, 1 %, 1 % et de 5 à 15 % pour faricimab, aflibercept, ranibizumab et brolucizumab [37].

Ainsi, en présence d'anticorps neutralisants circulants contre une molécule

donnée, l'utilisation d'un autre composé pourrait être une bonne option. Pour augmenter la tolérance et l'efficacité tout en évitant l'immunogénicité, il est possible d'augmenter la dose et d'allonger les intervalles, tout en conservant le même traitement ou en optant pour un médicament similaire aux propriétés différentes [38].

Implication dans la prise en charge et dans les effets secondaires

Malgré leur efficacité, les médicaments anti-VEGF présentent des limites dans la prise en charge de la DMLA exsudative, notamment la nécessité d'injections répétées avec parfois des intervalles courts, la nécessité d'une utilisation au long terme et, associé à cela, une diminution de l'acuité visuelle, l'apparition d'une l'atrophie géographique progressive et de processus fibrotiques sous-rétiniens [39].

Un traitement intravitréen efficace de la DMLA exsudative nécessite tout d'abord une prise en charge rapide, dans les deux semaines suivant le diagnostic. Un retard de plus d'un mois augmente le risque de perte de vision [40]. Le schéma thérapeutique actuellement privilégié est le *Treat and Extend* (ou T & E), afin de maintenir l'absence de néovascularisation dans la macula et d'éviter les récides, tout en réduisant le nombre d'injections et de rendez-vous de suivi. Pour la plupart des molécules, les injections sont administrées mensuellement jusqu'à ce que le fluide intra- ou sous-rétinien soit résorbé, puis les intervalles entre les injections sont déterminés individuellement et prolongés de deux à deux semaines habituellement, parfois de quatre à quatre [41, 42], ou raccourcis en cas de récide.

Instinctivement, pour réduire le fardeau thérapeutique, la première stratégie consisterait à utiliser des molécules plus petites, comme le brolucizumab, avec une dose clinique supérieure dans

la même quantité de volume que celle qui était précédemment injectée dans l'œil [17, 43]. Une autre stratégie consisterait à augmenter la dose de produit anti-VEGF afin de prolonger la durabilité de l'efficacité du traitement, comme récemment avec l'aflibercept 8 mg [43, 44]. Enfin, une dernière approche consisterait à utiliser des molécules ciblant deux voies impliquées dans la néovascularisation, comme le faricimab [44, 45].

Des inquiétudes subsistent quant aux effets indésirables potentiels découlant de la suppression systémique du VEGF après un traitement intraoculaire à long terme [46], notamment des lésions rénales et de l'hypertension [47], secondaires au fait que le VEGF agit comme un facteur trophique dans la rétine et les reins.

Des données à plus long terme ont montré une atrophie maculaire détectable dans 48 % des yeux traités par anti-VEGF pendant neuf ans [48]. La causalité reste incertaine et l'atrophie maculaire peut représenter l'évolution naturelle de l'exsudation traitée.

Les injections intravitréennes sont généralement bien tolérées, mais des complications et des effets secondaires indépendants du traitement injecté peuvent survenir, soit graves, tels qu'une endophtalmie, un décollement de rétine, un décollement choroïdien, une cataracte traumatique, une hémorragie intravitréenne, une uvéite, voire une vascularite rétinienne ; soit sans conséquences avérées, telle qu'une hémorragie sous-conjonctivale, l'augmentation transitoire de la PIO chez un non glaucomateux.

L'endophtalmie reste rare (0,0245 %), mais serait de 1,6 à 1,8 fois plus fréquente en cas d'utilisation à partir d'un flacon que d'une seringue préremplie [49]. Les patients doivent être alertés pour consulter en cas de baisse d'acuité visuelle en présence d'un œil rouge et douloureux, et ce, quel que soit le produit injecté. Aussi, réduire le nombre d'injections permet-

trait de diminuer le risque d'endophtalmies [50]. De nouvelles molécules à fort pouvoir de durabilité disponibles sous forme de seringue préremplie sont par conséquent très attendues.

L'uvéïte et la vascularite rétinienne occlusive sont des complications plus fréquemment rapportées sous brolucizumab qu'avec les autres molécules. Une étude récente évalue en effet son incidence à 3,4 % [51]. Par précaution, il est préconisé de prévenir le patient des signes tels que photophobie et myodésopsies qui doivent le faire consulter rapidement, et de revoir le patient avant chaque réinjection. Le traitement se fait soit toutes les quatre semaines (trois IVT), soit toutes les six semaines (deux à trois IVT) pendant la phase d'induction, puis doit rester strictement supérieur ou égal à huit semaines d'intervalle par la suite.

Une augmentation transitoire de la pression intraoculaire est très souvent observée immédiatement après l'injection avec les agents anti-VEGF, avec parfois pour conséquence un "blackout" ou à une perte soudaine de la vision lorsque la perfusion intraoculaire est compromise. Dans la grande majorité des cas, la vision se rétablit spontanément au cours des minutes suivantes et, dans de rares cas, une paracentèse de la chambre antérieure se révèle nécessaire. Le surcroît de volume doit être pris en considération chez les patients à risque (tels que les patients glaucomateux mal équilibrés), mais ne semble pas poser de problèmes en général, notamment dans les études PULSAR et PHOTON évaluant la tolérance de l'aflibercept 8 mg administré sous 70 µl [15, 52].

Conclusion

Les injections intravitréennes de molécules anti-VEGF ont permis de réduire de 50 % le taux de cécité en occident ces vingt dernières années [1-3]. Malgré des résultats favorables chez la plupart des patients atteints de DMLA exu-

dative, plus de 20 % ne répondent pas de manière optimale aux traitements anti-VEGF actuels, présentent un échec tardif au traitement ou nécessitent un traitement intensif et fréquent [40], environ toutes les quatre à six semaines. Ce calendrier rigoureux peut entraîner une non-observance, voire un abandon élevé au cours du temps, ce qui exacerbe encore la maladie compromettant l'efficacité du traitement anti-VEGF, expliquant en partie les résultats d'acuité visuelle plus faibles en vraie vie que dans les essais cliniques [53]. Dans l'attente de nouvelles molécules à fort pouvoir d'efficacité et de durabilité, l'avenir pourrait intégrer à plus long terme et de manière courante l'utilisation de réservoirs implantables et de thérapie génique pour traiter les cas récalcitrants de DMLA exsudative.

BIBLIOGRAPHIE

1. BLOCH SB, LARSEN M, MUNCH IC. Incidence of legal blindness from age-related macular degeneration in denmark: year 2000 to 2010. *Am J Ophthalmol*, 2012;153:209-213.
2. SKAAT A, CHETRIT A, BELKIN M *et al*. Time trends in the incidence and causes of blindness in Israel. *Am J Ophthalmol*, 2012;153:214-221.
3. SLOAN FA, HANRAHAN BW. Presented at ARVO Annual Meeting, May 5, 2013, Seattle, WA; 11. *JAMA Ophthalmol*, 2014;132:456-463.
4. FERRARA N. Vascular endothelial growth factor: basic science and clinical progress. *Endocr Rev*, 2004;25: 581-611.
5. UEMURA A, FRUTTIGER M, D'AMORE PA *et al*. VEGFR1 signaling in retinal angiogenesis and microinflammation. *Prog. Retin. Eye Res*, 2021;84:100954.
6. SAHARINEN P, EKLUND L, ALITALO K. Therapeutic targeting of the angiopoietin-TIE pathway. *Nat. Rev. Drug Discov*, 2017;16:635-661.
7. HEIER JS, SINGH RP, WYKOFF CC *et al*. The Angiopoietin/TIE pathway in retinal vascular diseases: A Review. *Retina*, 2021;41:1-19.
8. FERRARA N, DAMICO L, SHAMS N *et al*. Development of ranibizumab, an anti-vascular endothelial growth factor antigen binding fragment, as therapy for neovascular age-related macular degeneration. *Retina*, 2006;26:859.
9. NARAYANAN R, KUPPERMANN BD, JONES C *et al*. *Nat. Rev. Drug Discov*, 2006;5: 815-816.
10. PAPADOPOULOS N, MARTIN J, RUAN Q *et al*. Binding and neutralization of vascular endothelial growth factor (VEGF) and related ligands by VEGF Trap, ranibizumab and bevacizumab. *Angiogenesis*, 2012;15:171-185.
11. SCHUBERT W, TERJUNG C, RAFIQUE A *et al*. Evaluation of molecular properties versus in vivo performance of aflibercept, brolucizumab, and ranibizumab in a retinal vascular hyperpermeability model. *transl. Vis Sci Technol*, 2022;11:36.
12. SHARMA A, KONDO M, IWAHASHI C *et al*. Approved biosimilar ranibizumab-a global update. *Eye Lond Engl*, 2023;37:200-202.
13. HOLASH J, DAVIS S, PAPADOPOULOS N *et al*. VEGF-Trap: A VEGF blocker with potent antitumor effects. *Proc Natl Acad Sci*, 2002;99:11393-11398.
14. STEWART MW. The study of intravitreal drug pharmacokinetics: does it matter? and if so, how? *Expert Opin Drug Metab Toxicol*, 2018;14:5-7.
15. LANZETTA P, KOROBELNIK JF, HEIER JS *et al*. Intravitreal aflibercept 8 mg in neovascular age-related macular degeneration (PULSAR): 48-week results from a randomised, double-masked, non-inferiority, phase 3 trial. *Lancet*, 2024;403:1141-1152.
16. D'après les derniers résultats de l'étude clinique PULSAR à 96 semaines; partagés au congrès EURETINA 2024, Barcelone.
17. NGUYEN QD, DAS A, DO DV *et al*. Brolucizumab: Evolution through Preclinical and Clinical Studies and the Implications for the Management of Neovascular Age-Related Macular Degeneration. *Ophthalmology*, 2020; 127:963-976.
18. VERITTI D, SARAO V, GORNI G *et al*. Anti-VEGF Drugs Dynamics: Relevance for Clinical Practice. *Pharmaceutics*, 2022;14:265.
19. HOLZ FG, DUGEL PU, WEISSGERBER G *et al*. Single-chain antibody fragment VEGF inhibitor RTH258 for neovascular age-related macular degeneration: A randomized controlled study. *Ophthalmology*, 2016;123:1080-1089.
20. KHANANI AM, GUYMER RH, BASU K *et al*. TENAYA and LUCERNE: Rationale and design for the phase 3 clinical trials of faricimab for neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmol Sci*, 2021;1:100076.

21. KHANANI AM, KOTECHE A, CHANG A *et al.* TENAYA and LUCERNE: Two-year results from the phase 3 neovascular age-related macular degeneration trials of faricimab with treat-and-extend dosing in year 2. *Ophthalmology*, 2024;131:914-926.
22. 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 Lond Engl*, 2022;399:741-755.
23. REGULA JT, LUNDH VON LEITHNER P, FOXTON R *et al.* Targeting key angiogenic pathways with a bispecific CrossMAb optimized for neovascular eye diseases. *EMBO Mol Med*, 2016;8:1265-1288.
24. KASTRITIS PL, BONVIN AM JJ. On the binding affinity of macromolecular interactions: daring to ask why proteins interact. *J R Soc Interface*, 2013;10:20120835.
25. STEWART MW. Intraocular drugs: pharmacokinetic strategies and the influence on efficacy and durability. *Expert Opin. Drug Metab. Toxicol*, 2024;11:1-11.
26. MAISONPIERRE PC, SURI C, JONES PF *et al.* Angiopoietin-2, a natural antagonist for Tie2 that disrupts in vivo angiogenesis. *Science*, 1997;27:55-60.
27. WALDMAN SA. Does potency predict clinical efficacy? Illustration through an antihistamine model. *Ann. Allergy Asthma Immunol. Off Publ Am Coll Allergy Asthma Immunol*, 2002;89:7-11.
28. DEL AMO EM, RIMPELÄ AK, HEIKKINEN E *et al.* Pharmacokinetic aspects of retinal drug delivery. *Prog Retin Eye Res*, 2017;57:134-185.
29. CUNHA-VAZ JG. The blood-retinal barriers system. Basic concepts and clinical evaluation. *Exp. Eye Res*, 2004;78:715-721.
30. PEYNSHAERT K, DEVOLDERE J, DE SMEDT K *et al.* In vitro and ex vivo models to study drug delivery barriers in the posterior segment of the eye. *Adv Drug Deliv Rev*, 2018;126:44-57.
31. EISSING T, STEWART M W, QIAN C *et al.* D. Durability of VEGF suppression with intravitreal aflibercept and brolucizumab: using pharmacokinetic modeling to understand clinical outcomes. *Transl Vis Sci Technol*, 2021;10:9.
32. KAISER P. Population pharmacokinetic modeling and simulation of ocular clearance for aflibercept 8mg and 2mg and association with durability of effect. In: #A0441 Poster Presentation; Seattle, WA. ARVO; 2024.
33. DUGEL PU, KOH A, OGURA Y *et al.* HAWK and HARRIER: Phase 3, multicenter, randomized, double-masked trials of brolucizumab for neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology*, 2020;127:72-84.
34. SCHUSTER J, KOULOV A, MAHLER HC *et al.* In vivo stability of therapeutic proteins. *Pharm Res*, 2020;37:23.
35. YIN L, CHEN X, TIWARI A *et al.* The role of aggregates of therapeutic protein products in immunogenicity: an evaluation by mathematical modeling. *J Immunol Res*, 2015;2015:401956.
36. HUGHES P, RIVERS HR, BANTSEEV V *et al.* Intraocular delivery considerations of ocular biologic products and key pre-clinical determinations. *Expert Opin Drug Deliv*, 2023;20:223-240.
37. KIM HM, WOO SJ. Immunogenicity and Potential for Intraocular Inflammation of Intravitreal Anti-VEGF Drugs. *Curr Ther Res Clin Exp*, 2024;100:100742.
38. FOGLI S, DEL RE M, ROFI E *et al.* Clinical pharmacology of intravitreal anti-VEGF drugs. *Eye Lond Engl*, 2018;32:1010-1020.
39. URBANŠKA K, SZARPAK J, BIEL N *et al.* Endophthalmitis – a rare but dangerous complication of intravitreal anti-VEGF injections. *Ophthalmol J*, 2023;8:52-55.
40. BROADHEAD GK, HONG T, CHANG A. A. Treating the untreatable patient: current options for the management of treatment-resistant neovascular age-related macular degeneration. *Acta Ophthalmol (Copenh.)*, 2014;92:713-723.
41. OHJI M, TAKAHASHI K, OKADA AA *et al.* Efficacy and Safety of Intravitreal Aflibercept Treat-and-Extend Regimens in Exudative Age-Related Macular Degeneration: 52- and 96-Week Findings from ALTAIR. *Adv Ther*, 2020;37:1173-1187.
42. MITCHELL P, HOLZ FG, HYKIN P *et al.* Efficacy and safety of intravitreal aflibercept using a treat-and-extend regimen for neovascular age-related macular degeneration: The aries study: A randomized clinical trial. *Retina*, 2021;41:1911-1920.
43. KAISER PK, GIANI A, FUCHS H *et al.* Factors that can prolong ocular treatment duration in age-related macular degeneration. *Ophthalmic Res*, 2023;66:653-663.
44. VERITTI D, SARAO V, DI BIN F *et al.* Pharmacokinetic and pharmacodynamic rationale for extending VEGF inhibition increasing intravitreal aflibercept dose. *Pharmaceutics*, 2023; 15:1416.
45. PANOS GD, LAKSHMANAN A, DADOUKIS P *et al.* Faricimab: Transforming the future of macular diseases treatment - a comprehensive review of clinical studies. *Drug Des Devel Ther*, 2023;17:2861-2873.
46. AVERY RL. What is the evidence for systemic effects of intravitreal anti-VEGF agents, and should we be concerned? *Br J Ophthalmol*, 2014;98(Suppl 1):i7-10.
47. USUI-OUCHI A, FRIEDLANDER M. Anti-VEGF therapy: higher potency and long-lasting antagonism are not necessarily better. *J Clin Invest*, 2019;129:3032-3034.
48. DAIEN V, NGUYEN V, ESSEX RW *et al.* Prevalence and characteristics of macular atrophy in eyes with neovascular age-related macular degeneration. A study from a long-term observational dataset: the Fight Retinal Blindness! project. *Br J Ophthalmol*, 2020;104:1064-1069.
49. BAUDIN F, BENZENINE É, MARIET AS *et al.* Association of acute endophthalmitis with intravitreal injections of corticosteroids or anti-vascular growth factor agents in a nationwide study in France. *JAMA Ophthalmol*, 2018;136:1352-1358.
50. ISRAILEVICH RN, MANSOUR H, PATEL SN *et al.* Risk of endophthalmitis based on cumulative number of anti-veg intravitreal injections. *Ophthalmology*, 2024;131:667-673.
51. ZARBIN M, MACCUMBER MW, KARCHER H *et al.* Real-World safety outcomes with brolucizumab in neovascular age-related macular degeneration: Findings from the IRIS® registry. *Ophthalmol Ther*, 2024;13:1357-1368.
52. BROWN DM, BOYER DS, DO DV *et al.* Intravitreal aflibercept 8 mg in diabetic macular oedema (PHOTON): 48-week results from a randomised, double-masked, non-inferiority, phase 2/3 trial. *Lancet*, 2024;403:1153-1163.
53. KHACHIGIAN L M, LIEW G, TEO KYC *et al.* Emerging therapeutic strategies for unmet need in neovascular age-related macular degeneration. *J Transl Med*, 2023;21:133.



**J. CONRATH, A. COMET,
F. DEVIN, P. GASCON,
F. MATONTI, C. MOREL**
Centre Monticelli Paradis/
Clinique Juge, MARSEILLE.

Les auteurs interviennent comme consultants auprès des laboratoires Bayer, Novartis et Roche.