

Place des traitements à venir dans la prise en charge actuelle de la DMLA exsudative en France- Avis d'experts

Laurent KODJIKIAN^{1,2}, Salomon-Yves COHEN³, François DEVIN⁴, Eric SOUIED⁵, Sam RAZAVI⁶, Pascale MASSIN⁷, Florence COSCAS⁸, Bahram BODAGHI⁹

Sous l'égide et en accord avec la FFM, le CFSR et la SFR

- 1- Service d'Ophtalmologie, CHU de la Croix-Rousse, Université Claude Bernard Lyon 1, Lyon, France
- 2- Laboratoire UMR-CNRS 5510 Matéis, Université Lyon 1, Villeurbanne, France
- 3- C.I.L., 11 Rue A. Bourdelle, Paris, France
- 4- Centre Monticelli-Paradis, Clinique Juge, Marseille, France
- 5- Hôpital Intercommunal de Créteil, Université Paris Est Créteil, Créteil, France
- 6- Centre Ophtalmologique St Exupéry, Saint Cyr sur Loire, France
- 7- Centre d'ophtalmologie, 14 avenue de BRETEUIL, Paris, France
- 8- Centre de l'Odéon, 113 bd saint germain, Paris, France
- 9- Service d'Ophtalmologie. IHU FOReSIGHT. Sorbonne Université-APHP, Paris, France

Corresponding author: Laurent KODJIKIAN, laurent.kodjikian@chu-lyon.fr

Liens d'intérêt :

Laurent KODJIKIAN : Consultant pour Abbvie/Allergan, Alimera/Horus, Bayer, Novartis, Roche, Théa

Salomon-Yves COHEN : Consultant pour Allergan, Bayer, Novartis, Roche, Théa

François DEVIN : Consultant pour Alcon, Bayer, Iveric-bio, Novartis, Roche, Théa

Eric SOUIED : Consultant pour Allergan, Bayer, Novartis, Roche

Sam RAZAVI : Consultant pour Roche, Bayer, Novartis

Pascale MASSIN : Consultante pour Novartis, Bayer, Allergan, Horus, Théa

Florence COSCAS : Consultant pour Bayer, Novartis

Bahram BODAGHI : Consultant pour AbbVie, Allergan, Alimera, Bayer, Novartis, Horus Pharma, Santen, Théa

Introduction

La dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA) est une maladie dégénérative rétinienne chronique, évolutive et invalidante, qui débute après l'âge de 50 ans¹. Elle atteint de manière sélective la macula en provoquant une dégénérescence des cellules visuelles rétiniennes (définition de l'ANAES, 2001) et constitue la première cause de cécité légale chez les plus de 50 ans dans les pays développés. Sa forme exsudative représenterait environ 20% à 25% des cas, et est caractérisée par le développement de néovaisseaux choroïdiens sous-rétiniens. L'évolution de cette forme se fait par l'extension de la membrane néovasculaire, l'exsudation chronique, les hémorragies et

peut très rapidement faire perdre la vision centrale (acuité visuelle inférieure à 1/10) en quelques semaines ou mois. En l'absence de traitement adapté, l'évolution anatomique se fait fréquemment vers la constitution d'une cicatrice fibro-atrophique entraînant un scotome central absolu et définitif.

La mise à disposition des traitements anti-VEGF en injection intravitréenne à partir de 2006 a permis au niveau mondial de réduire de moitié le taux de cécité légale^{2,3,4} lié à la DMLA exsudative, et assez logiquement ils constituent aujourd'hui le traitement de première intention (HAS, 2012). Leur apparition a complètement transformé le pronostic de la maladie la faisant passer d'une affection aiguë ou subaiguë en une affection chronique. Trois anti-VEGF sont actuellement disponibles sur le marché français dans cette indication : le ranibizumab, fragment d'anticorps monoclonal humanisé contre le VEGF, disponible depuis 2007 (Lucentis[®], laboratoire Novartis Pharma SAS), l'aflibercept, protéine de fusion composée de fragment des domaines extracellulaires des récepteurs du VEGF, disponible depuis 2013 (Eylea[®], laboratoire Bayer Healthcare SAS) et le bevacizumab (Avastin[®], laboratoire Roche). Le ranibizumab et l'aflibercept disposent d'une Autorisation de Mise sur le Marché en France, le bevacizumab, produit de réserve hospitalière utilisé en cancérologie, disposant lui d'une Recommandation Temporaire d'Utilisation⁵.

Le profil de sécurité du ranibizumab et de l'aflibercept est excellent. Malgré leur coût élevé, la mise à disponibilité de ces molécules a été simplifiée par leur statut de médicament d'exception permettant une prise en charge à priori par les caisses d'assurance maladie sur la base d'une prescription ophtalmologique spécifique. Le produit peut être aisément obtenu auprès de tous les pharmaciens de ville en France.

A ce jour, aucune étude n'a démontré la supériorité d'un produit sur l'autre dans l'une des formes cliniques de la DMLA exsudative, ce qui explique la coexistence des deux molécules sur le marché.

Le bevacizumab a fait l'objet de plusieurs études comparatives vis à vis du ranibizumab, en particulier l'étude française GEFAL^{6,7,8}. Toutes ces études ont conclu à la non-infériorité du bevacizumab par rapport au ranibizumab. Cependant, la recommandation temporaire d'utilisation du bevacizumab s'est heurtée aux difficultés du fractionnement et de reconditionnement dans des conditions strictes de manipulation du produit afin d'obtenir la dose nécessaire à l'injection. A ces problèmes restrictifs d'utilisation s'est ajouté un problème pratique de mise à disposition aisée de cette molécule. L'utilisation du bevacizumab est donc marginale aujourd'hui.

Même si ces trois molécules sont efficaces, elles ne permettent pas une prise en charge optimale de tous les patients : certains sont insuffisamment répondeurs alors que d'autres répondent mais avec un intervalle trop court entre deux injections aboutissant à un fardeau trop lourd de la maladie pour eux et/ou leurs accompagnants⁹. Heureusement, de nombreuses nouvelles molécules sont étudiées en recherche et développement depuis des années pour la DMLA exsudative.

L'objet de cet article est de faire une mise au point sur les molécules les plus avancées, en cours de phase 3 ou l'ayant terminée avec succès, et de définir leur place à venir dans la stratégie thérapeutique actuelle.

PRISE EN CHARGE ACTUELLE DE LA DMLA EXSUDATIVE

1. Délai de prise en charge et danger des fluides

La HAS recommande une prise en charge par anti-VEGF au plus tôt, dans un délai maximal de 10 jours une fois le diagnostic de DMLA exsudative posé⁵. Plus le patient sera diagnostiqué tôt, et pris en charge de manière précoce, meilleur sera son pronostic fonctionnel¹⁰. Par ailleurs, le suivi rapproché des patients dans les premiers

mois suivant l'initiation par anti-VEGF est également crucial. Une normalisation de la rétine, par un assèchement rapide des fluides dès la phase d'induction est synonyme de meilleur pronostic fonctionnel pour le patient, alors que les patients pour lesquels les fluides persistent dans ce délai court présentent un pronostic fonctionnel moins favorable^{11,12}. En effet, la persistance ou la récurrence de fluides intra- ou sous-rétiniens est responsable de lésions cumulées et théoriquement définitives de la rétine. Ce fluide entraîne une souffrance voire une mort des photorécepteurs ou encore une rupture des axones des cellules bipolaires, à l'origine d'une interruption de la transmission axonale¹³. L'architecture même du néovaisseau, surtout lorsqu'il traverse la membrane de Bruch et arrive dans l'aire rétinienne, est aussi responsable des altérations cellulaires citées ci-dessus. Bien évidemment les fluides sont le reflet de l'activité néovasculaire et il est important de noter d'emblée que les anti-VEGF actuels sont efficaces sur la composante fluidique et non néovasculaire ; autrement dit ils luttent efficacement contre l'hyperperméabilité et non pas directement contre la structure et la croissance du néovaisseau.

2. Régimes de traitement et critères de retraitement

Depuis l'avènement des anti-VEGF, les régimes de traitement ont évolué, pour s'adapter à la meilleure compréhension de la pathologie. Ainsi, après des régimes fixes mensuels initiaux (Marina & Anchor) est apparu un régime plus flexible, le PRN (Pro Re Nata). Ce régime, réactif, a pour objectif de réaliser des injections d'anti-VEGF au besoin, dès qu'une récurrence est présente. Bien que ce régime ait toujours sa place dans la prise en charge de la DMLA exsudative aujourd'hui, il ne permet pas une prise en charge optimale du patient pour son devenir fonctionnel¹⁴. La principale limite à ce régime PRN est l'observance d'un suivi strict régulier, toutes les 4 à 8 semaines, sans interruption, difficile à appliquer en vie réelle pour des patients ayant bien souvent des difficultés de déplacement et des co-morbidités associées¹⁵. Au total, il a été observé plus de 50% de patients perdus de vue à 5 ans avec ce protocole.

L'avènement de schémas de traitements proactifs fixes (Q8 injections bimestrielles) ou individualisés tels que le T&E (Treat-and-Extend), l'IOI (Induction – Observation – Individualisation) ou le « know & treat » permettent aujourd'hui d'optimiser non seulement la prise en charge du patient mais aussi son devenir fonctionnel^{14,16,17,18}. Ces régimes de traitement individualisés ont pour vocation de déterminer le moment de récurrence du patient et ainsi d'anticiper sa prise en charge : la proactivité permet d'éviter au mieux la récurrence de fluides et l'impact fonctionnel que celle-ci peut avoir.

Lors d'une étude rétrospective sur 134 patients qui avaient été initiés sous un schéma PRN, il a ainsi été démontré que le passage en régime T&E, sans changer de molécule, entraînait une réduction additionnelle et stable de l'épaisseur rétinienne, reflet du fluide, et même un gain d'acuité visuelle, stable dans le temps¹⁴.

Cette nécessité d'appliquer un régime de traitement proactif est renforcée par les observations montrant que la détérioration anatomique précède la détérioration de la fonction visuelle chez le patient atteint de DMLA¹⁹.

En lien avec l'importance et l'impact des fluides dans la DMLA exsudative, les critères anatomiques sont devenus clés pour le diagnostic et la décision de retraitement. Ainsi, dès 2018, la communauté ophtalmologique française indiquait que dans plus de 96% des cas les signes anatomiques constituaient le critère principal de retraitement d'une DMLA exsudative (83,1% retraitait sur les signes anatomiques seuls, 13,3% sur une combinaison de signes anatomiques et de perte d'acuité visuelle)²⁰.

3. Relation fluides / fonction visuelle

Les signes exsudatifs liés à l'activité et à la prolifération des néovaisseaux dans le cadre de la DMLA exsudative peuvent ainsi se retrouver dans 3 compartiments : l'espace sous-épithélial, l'espace sous-rétinien et l'espace intrarétinien.

FSR (fluides sous-rétiens)

Le FSR correspond à une accumulation d'exsudats entre l'épithélium pigmentaire et les couches rétiennes, entraînant une désorganisation du complexe limitante externe – photorécepteurs.

La présence de FSR initial lors du premier diagnostic de DMLA exsudative est associée à une acuité visuelle initiale et finale meilleure. L'explication n'est pas liée probablement au fait que le FSR soit protecteur mais plutôt à un lien statistique entre FSR et néovaisseaux moins agressifs et donc meilleurs répondeurs aux traitements. En effet, le FSR serait le marqueur d'une lésion débutante^{21,22}. Dans une étude récente basée sur l'OCT-A swept-source, il a été montré une tendance entre présence de FSR et néovaisseaux de type I ou occulte, c'est-à-dire les premiers chronologiquement à apparaître et les moins agressifs²³. Par contre, les données récentes de vraie vie démontrent que l'assèchement durable de FSR est directement lié à un meilleur gain d'acuité visuelle²⁴. A contrario, une présence répétée, récidivante, de FSR au cours du suivi diminue cette-fois significativement le gain d'acuité visuelle^{24,25}. Au final, il ne faudra donc pas confondre le bon pronostic fonctionnel d'un FSR initial lors du diagnostic avec le mauvais pronostic fonctionnel d'un FSR évolutif, c'est-à-dire persistant ou récurrent.

FIR (fluides intrarétiens)

Le FIR correspond à une accumulation de fluide au sein même de la rétine, perturbant directement l'intégrité et le fonctionnement des photorécepteurs ainsi que celle des autres couches rétiennes. Il doit être contrôlé sans attendre la dégénérescence kystique et l'atteinte neurosensorielle qui en découle^{18,26}. Le FIR, initial comme récidivant, peut induire une baisse d'acuité visuelle²⁷. Contrairement au FSR, la présence initiale de FIR lors du premier diagnostic est associée à une acuité visuelle initiale inférieure et à une moins bonne récupération de l'acuité visuelle finale sur le moyen et long terme^{22,28}. Par contre, comme pour le FSR, la récurrence de FIR est délétère pour le devenir fonctionnel²⁵.

DEP (détachement de l'épithélium pigmentaire)

En se positionnant entre la membrane de Bruch et l'épithélium pigmentaire, le liquide sous-épithélial va entraîner un DEP. Ce dernier représente le premier signe exsudatif dans le cas de néovaisseaux de type I ou occulte, suivi par une accumulation secondaire de FSR et FIR²². Néanmoins, le DEP seul n'est pas un critère de retraitement alors qu'il le devient associé à du fluide sous- ou intrarétinien. C'est dans cette deuxième situation qu'il a un impact négatif sur l'acuité visuelle²⁹, impact d'autant plus important que le DEP est associé à du FIR²⁸. En revanche, l'augmentation de hauteur ou de volume d'un DEP peut être considérée comme un signe d'activité de la lésion néovasculaire.

ECR (épaisseur centrale de la rétine)

L'augmentation de l'ECR permet une estimation globale de la quantité du fluide dans les deux compartiments, sous- et intrarétinien. Cette mesure quantitative est principalement utilisée dans les études cliniques. Plus la

variation de l'ECR est importante, plus l'acuité visuelle du patient s'en retrouvera dégradée, et plus la probabilité de développement de fibrose et d'atrophie maculaire sera importante³⁰.

4. Besoins non-couverts

L'accès à la première consultation d'ophtalmologie est un problème majeur. En effet, l'évolution des néovaisseaux est rapide et le pronostic dépend considérablement de la vitesse de mise en œuvre du traitement après leur apparition. L'accès à la première consultation d'ophtalmologie est donc capital. Ce problème n'est actuellement pas totalement résolu en France.

Différentes études ont conclu à la possibilité de perte d'acuité visuelle malgré un traitement bien conduit chez 10% environ des patients. Les causes ont été identifiées : hémorragie massive, déchirure de l'épithélium pigmentaire, fibrose, atrophie sous-jacente. Il n'existe aucune prévention possible de ces évolutions qui ne concernent heureusement qu'une minorité de patients.

Pour une prise en charge optimale de la DMLA exsudative et du devenir fonctionnel du patient, il est aussi nécessaire d'assécher les fluides des différents compartiments de manière rapide, durable et stable afin de préserver l'intégrité de la rétine.

L'étude prospective randomisée et comparative RIVAL a permis de démontrer une efficacité similaire du ranibizumab et de l'aflibercept, mais cette efficacité a des limites. En effet, environ 40% des FIR et FSR ne peuvent pas être asséchés (44% et 36% à 1 an, 43% et 39% à 2 ans, pour le ranibizumab et l'aflibercept respectivement), malgré un schéma de traitement intensif³¹. Ainsi, il existe un besoin d'alternatives thérapeutiques permettant un meilleur assèchement de la rétine et ce de manière plus durable, afin d'optimiser le devenir fonctionnel des patients.

Par ailleurs, le nombre élevé d'injections nécessaires avec les anti-VEGF actuels est un fardeau thérapeutique trop lourd pour certains de nos patients, d'autant que la DMLA est une pathologie chronique. Ainsi, une revue systématique de la littérature a pu démontrer un taux de perdus de vue et de mauvaise observance important, surtout les 6 à 12 premiers mois mais atteignant jusqu'à 60% des patients les deux premières années de suivi³². Les principales raisons d'arrêt de traitement étaient liées à la fréquence des injections intravitréennes et à la lourdeur de la prise en charge notamment pour les aidants³³. Une étude rétrospective française menée au Centre Hospitalier Intercommunal de Créteil a évalué l'adhérence au suivi à 5 ans des patients atteints de DMLA exsudative traités par injections intravitréennes. Le taux de patients perdus de vue s'élevait à 57% à 5 ans avec une durée médiane de suivi de 3,7 ans. Les principaux motifs d'arrêt de suivi rapportés par les patients étaient un éloignement important de l'hôpital, un sentiment d'inefficacité des injections et une pénibilité excessive des visites de contrôle. Par ailleurs, les trois facteurs significativement associés à l'arrêt du suivi étaient un âge élevé en début de traitement, une acuité visuelle basse en début de traitement et une distance importante entre le domicile du patient et l'hôpital¹⁵. La mauvaise observance aboutit à un sous-traitement, lui-même responsable d'une dégradation de l'acuité visuelle à court, moyen et long terme^{34,35}. Les différentes études épidémiologiques de suivi des patients, menées en France, ont justement conclu à l'existence d'un sous-traitement important^{34,36,37}. Or, il a été montré une corrélation claire entre le nombre d'injections réalisées la première année et le résultat visuel. Ce problème de sous-traitement est également lié à la durée d'action des anti-VEGF actuels qui se situe

habituellement entre 4 et 6 semaines dans l'expérience des experts. Des anti-VEGF de durée d'action plus prolongée sont fortement espérés.

Si les protocoles de traitement ont évolué avec le temps pour atténuer la lourdeur de prise en charge (par exemple le T&E), le fardeau n'en reste pas moins présent en raison de la chronicité de la pathologie et des limites des différentes thérapeutiques actuellement disponibles en termes de durabilité. Ainsi, l'étude RIVAL a démontré que, même si 30% des patients des deux groupes ont atteint au moins une fois un intervalle maximum de 12 semaines, 60% des patients de chaque groupe ont néanmoins dû revenir au moins une fois à des injections mensuelles³¹.

Ce manque de durabilité des traitements actuels explique la nécessité de nouvelles thérapeutiques qui permettraient d'allonger les intervalles d'injection, tout en maintenant une rétine normale, sans fluides, et ainsi de diminuer la lourdeur de la prise en charge de cette pathologie chronique et donc d'améliorer l'observance des patients.

QUELLES AVANCEES THERAPEUTIQUES A VENIR ?

1. Abicipar Pegol

Cette molécule est la première de la famille des DARPins (Designed Ankyrin Repeat Proteins) qui sont une nouvelle classe de protéines de petite taille créées par génie génétique ayant une très forte affinité pour leur cible³⁸. L'abicipar pegol a été évalué dans deux études de phase III (Sequoia et Cedar) randomisées, en double insu, de protocole identique, qui ont été conçues pour évaluer l'efficacité et la sécurité de l'abicipar pegol (DARPin) injecté toutes les 8 semaines ou toutes les 12 semaines par rapport au ranibizumab injecté toutes les 4 semaines chez des patients naïfs de traitement et atteints de DMLA néovasculaire³⁹. Les résultats sur le critère principal (perte de >15 lettres entre l'inclusion et la semaine 42) ont démontré la non-infériorité des 2 dosages d'abicipar pegol par rapport au ranibizumab. Ces études ont permis de mettre en évidence des effets indésirables, en particulier des inflammations intraoculaires à hauteur de 15,4% et 15,3% dans les groupes abicipar pegol comparativement à 0,3% dans le groupe ranibizumab. Malgré une optimisation de la formulation, le taux d'inflammation s'est élevé à 9% durant les 6 mois avec l'abicipar pegol dans l'étude de phase II Mapple⁴⁰. Le taux d'inflammation intraoculaire a abouti au rejet de la molécule par la Food and Drug Administration américaine. Les demandes d'Autorisation de Mise sur le Marché ont été retirées en Europe et au Japon par le laboratoire durant l'été 2020.

2. Faricimab

Le faricimab est le premier anticorps bi-spécifique pour injection intravitréenne ciblant simultanément le VEGF-A et l'angiopoïétine-2 développé dans le traitement de la DMLA exsudative. Deux études de phase III (Tenaya et Lucerne) prospectives, randomisées, en double-insu et multicentriques ont été initiées en 2019 afin d'évaluer l'efficacité et la tolérance du faricimab injecté toutes les 12 et 16 semaines (avec possibilité de revenir à des intervalles d'injection toutes les 8 ou 12 semaines) versus l'aflibercept 2mg injecté toutes les 8 semaines chez des patients naïfs de traitement. Les premiers résultats en termes d'efficacité et de tolérance sont attendus en 2021^{41,42}.

3. Ranibizumab PDS (R-PDS, ranibizumab-port delivery system)

Le R-PDS est un système de réservoir implanté chirurgicalement au niveau de la sclère permettant une diffusion passive continue de ranibizumab au niveau de la cavité vitréenne. Une étude de phase III (Archway) randomisée, multicentrique, en ouvert a été initiée pour évaluer l'efficacité, la tolérance et la pharmacocinétique du ranibizumab PDS 100mg/mL comparé au ranibizumab 0,5mg (10mg/mL). Les patients dans le groupe R-PDS ont fait l'objet d'un remplissage ou remplacement du réservoir toutes les 24 semaines tandis que les patients dans le groupe ranibizumab 0,5mg ont reçu des injections mensuelles⁴³. Le critère d'évaluation principal a été atteint, démontrant une non-infériorité sur l'acuité visuelle des deux groupes. 98% des patients R-PDS n'ont pas reçu de traitement supplémentaire avant la première recharge planifiée et ont reçu au final environ cinq fois moins de traitements additionnels jusqu'à la semaine 40. L'ophtalmologiste pourrait ainsi « recharger » le réservoir pour une durée qui pourrait égaler ou dépasser 6 mois. Outre l'efficacité de cette méthode, il faudra aussi mieux apprécier les risques inhérents à la chirurgie ou au maintien prolongé d'un réservoir dans la cavité vitréenne, les principales inquiétudes étant liées aux risques d'hémorragies intravitréennes, aux risques infectieux ou de décollement de la rétine ou de mauvaise tolérance conjonctivale.

4. Aflibercept haute dose

L'étude PULSAR a pour objectif de comparer l'aflibercept actuel (2 mg par injection), toutes les 8 semaines comme dans son AMM, à un aflibercept haute dose (8 mg) toutes les 12 et 16 semaines. L'étude a débuté en Novembre 2020 dans le monde et prochainement en France⁴⁴.

5. Brolucizumab

La molécule la plus avancée dans son développement actuellement est le Brolucizumab. Elle a obtenu récemment l'AMM européenne et est en attente de l'avis de la commission de la transparence de la haute autorité de santé pour obtenir une prise en charge en France. Le Brolucizumab est déjà commercialisé dans plusieurs pays dont les États-Unis, l'Allemagne, la Suisse et le Japon. Le brolucizumab est un nouvel anti-VEGF de faible poids moléculaire (46kDa) composé de la partie variable simple chaîne d'un anticorps permettant d'inhiber le VEGF-A. La solubilité et la stabilité du brolucizumab lui permettent d'être concentré jusqu'à 120 mg/mL permettant ainsi l'administration de 6 mg de molécules dans une injection intravitréenne de volume habituel 50 µL. La quantité de molécules ainsi injectée est 22 fois supérieure à celle injectée avec le ranibizumab et 11 fois supérieure à celle injectée avec l'aflibercept, dans leurs posologies actuelles. Ces caractéristiques de taille et de concentration devraient lui permettre une meilleure pénétration intra-tissulaire et une durabilité plus importante⁴⁵. L'efficacité et la tolérance du brolucizumab dans le traitement de la DMLA néovasculaire ont été évaluées dans deux études parallèles de phase III (Hawk et Harrier) prospectives, randomisées, en double-insu et multicentriques, versus l'aflibercept 2mg chez des patients naïfs de traitement^{46,47}. L'étude Hawk a comporté 3 bras (brolucizumab 3mg, brolucizumab 6mg et aflibercept 2mg), l'étude Harrier 2 bras (brolucizumab 6mg et aflibercept 2mg). Ces 2 études pivotales, ayant abouti à l'obtention d'une AMM américaine et européenne

notamment, méritent d'être détaillées ci-dessous, le brolucizumab (Beovu®) étant le 4^{ème} anti-VEGF en attente d'être disponible en France très prochainement.

Ces 2 études ont permis de démontrer la non-infériorité du brolucizumab par rapport à l'aflibercept en termes de variation moyenne de la meilleure acuité visuelle corrigée à la semaine 48 par rapport à l'inclusion (critère principal), avec à 1 an une majorité de patients sous brolucizumab traités toutes les 12 semaines (51% Harrier et 56% Hawk) comparée à l'intégralité des patients sous aflibercept traités toutes les 8 semaines (régime de traitement de l'AMM pour le bras aflibercept). Par ailleurs, des critères de jugement secondaires, prévus initialement au protocole des études Hawk et Harrier, ont permis de démontrer :

- la supériorité du brolucizumab 6mg par rapport à l'aflibercept en termes de réduction de l'épaisseur centrale de la rétine entre l'inclusion et les semaines 16 et 48, confirmée à la semaine 96 ;
- la supériorité du brolucizumab 6mg par rapport à l'aflibercept en termes de proportions de patients ayant des fluides intra- et/ou sous-rétiens aux semaines 16, 48, pendant la période [36 à 48] semaines, et confirmée à la semaine 96 ;
- la supériorité du brolucizumab 6mg par rapport à l'aflibercept en termes de proportions de patients ayant des fluides sous épithéliaux entre l'inclusion et les semaines 16 et 48, confirmée à la semaine 96 ;
- la supériorité du brolucizumab en comparaison à l'aflibercept en termes d'activité de la maladie évaluée par l'investigateur à la semaine 16 de traitement. L'activité de la maladie a été évaluée par l'investigateur en prenant compte la variation de l'acuité visuelle et/ou des critères anatomiques, incluant l'ECR et/ou la présence de fluides intra- et/ou sous-rétiens et/ou sous-épithélial.

Des analyses post-hoc⁴⁸ ont montré une résolution des fluides intrarétiens similaire entre brolucizumab 6 mg et aflibercept mais une supériorité du brolucizumab 6mg par rapport à l'aflibercept concernant l'assèchement des fluides sous-rétiens.

Les résultats ont été confirmés à 2 ans (96 semaines) avec une réduction supérieure de l'épaisseur centrale de la rétine avec le brolucizumab 6mg par rapport à l'aflibercept et avec moins de patients présentant du fluide intra- et/ou sous-rétinien avec le brolucizumab 6 mg (24% dans Hawk et Harrier) par rapport à l'aflibercept (37% dans Hawk, 39% dans Harrier). Par ailleurs, à la semaine 92, la probabilité pour les patients de maintenir un traitement toutes les 12 semaines était de 45,4% dans l'étude Hawk et de 38,6% dans l'étude Harrier. Il est à noter que le protocole ne permettait pas aux patients rétrogradés sur un intervalle de 8 semaines sous brolucizumab de revenir à un intervalle de 12 semaines une fois l'activité de la maladie contrôlée⁴⁶.

Les études de phase III Hawk et Harrier ont donc confirmé la non-infériorité fonctionnelle du produit par rapport à l'aflibercept, mais avec un assèchement des lésions supérieur de 30% environ par rapport à l'aflibercept. Or il existe une corrélation entre degré d'assèchement de l'exsudation, stabilité de l'assèchement et durabilité de l'efficacité thérapeutique. En effet, l'assèchement du fluide étant un critère de retraitement, il guide l'intervalle entre 2 injections puisqu'il serait vain d'espacer les injections sans contrôle anatomique de la maladie. Cet intervalle qui se trouve être plus élevé dans ces 2 études pivotales, apporte l'espoir de diminuer le fardeau thérapeutique tout en améliorant le pronostic fonctionnel. Ainsi, le brolucizumab pourrait permettre d'espacer de façon significative le nombre d'injections nécessaires pour un patient donné, ce qui donne un espoir considérable aux nombreux patients âgés traités actuellement tous les mois. Cet espoir s'est vu confirmé dans son utilisation en pratique dans les pays qui ont accès au brolucizumab.

Tolérance du brolucizumab

Les études de phase III Hawk & Harrier ont été conçues pour évaluer non seulement l'efficacité mais aussi la tolérance de brolucizumab par rapport à l'aflibercept sur plus de 1800 patients. Sur la base de ces études, les autorités de santé (notamment l'agence européenne du médicament et la FDA) ont confirmé que la tolérance globale était similaire entre les 2 molécules, avec néanmoins une différence numériquement plus élevée d'événements inflammatoires dans le bras brolucizumab⁴⁷. Dans les études pivotales, un taux plus élevé d'inflammation intraoculaire (4,6%) a en effet été rapporté selon la classification MEDRA^{49,50}.

Néanmoins, un événement indésirable, non rapporté en tant que tel initialement dans les études pivotales car n'existant pas dans la classification MEDRA, a été observé suite à l'approbation de mise sur le marché aux États-Unis par la FDA et à son utilisation large en pratique clinique dans ce pays : des vascularites rétinienne parfois compliquées d'occlusions vasculaires rétinienne. Cet événement indésirable est défini, et caractérisé comme rare, par un collège d'experts indépendants, le SRC (Safety Review Committee), constitué et réuni à l'initiative des laboratoires Novartis. Ce collège d'expert a pour objectif de revoir l'intégralité des cas avérés ou suspectés d'événements indésirables de type inflammatoire apparaissant dans les études de phase III et en vraie vie. Ainsi, l'événement combinatoire de vascularite rétinienne et occlusion vasculaire rétinienne représentait 2,1% dans les études Hawk et Harrier et 6,12 cas pour 10 000 injections au 23 Octobre 2020 en vraie vie. Une baisse d'acuité visuelle sévère a été retrouvée dans 35,4% des patients atteints de vascularite rétinienne et/ou occlusion vasculaire rétinienne en vraie vie (données au 23 Octobre 2020)⁵¹.

Il semble important néanmoins de relever que dans les études pivotales Hawk et Harrier, le bras brolucizumab et le bras aflibercept présentaient un pourcentage équivalent de baisse d'acuité visuelle sévère de plus de 15 lettres ETDRS (7,4% et 7,7% respectivement), c'est-à-dire sans sur-risque pour le groupe brolucizumab. Ceci prouve bien que le contrôle de l'activité de la maladie DMLA est un pan majeur de la prise en charge thérapeutique. Enfin, l'agence européenne a confirmé le rapport bénéfices/risques du brolucizumab le 3 septembre 2020, malgré cet événement indésirable.

Un article récent, à propos de 26 cas de vascularite rétinienne, rapportait une inflammation intraoculaire associée dans 92% des cas, avec un délai moyen de 25 jours suivant la dernière injection de brolucizumab (min-max, 3–63 jours)⁵². La localisation de l'uvéite était antérieure pour 8 yeux (31%), postérieure pour 7 (27%) et il s'agissait d'une panuvéite dans 9 yeux (35%). Deux yeux ne présentaient donc aucune uvéite associée (8%). La vascularite était artérielle dans 91% des cas, veineuse dans 79%, et choroïdienne dans 48%. Une hyperfluorescence du nerf optique était rapportée dans 55% des cas. Au regard du délai de survenue des vascularites rétinienne et/ou occlusions vasculaires rétinienne, le SRC a indiqué que 57% de ces événements (48% pour les inflammations intraoculaires) survenaient dans les 3 premiers mois suivant la première injection de brolucizumab, 74% dans les 6 premiers mois⁴⁹. Les principaux symptômes ressentis étaient une vision trouble (62%), des myodésopsies (46%), une douleur oculaire (31%), une rougeur (19%) et des scotomes (12%) ; seulement 2 yeux étaient asymptomatiques (8%)⁵².

Ainsi, un algorithme reprenant les signaux d'alertes pour le patient, les examens à réaliser par l'ophtalmologiste, ainsi que la prise en charge thérapeutique précoce en cas d'inflammation, de vascularite ou d'occlusion a été

récemment publié⁵³. Les groupes de travail ont permis, en analysant les bases de données observationnelles américaines IRIS et KOMODO, de mettre en évidence que les patients ayant un antécédent d'inflammation intraoculaire ou d'occlusion vasculaire rétinienne étaient plus à risque de développer une vascularite rétinienne et/ou une occlusion vasculaire rétinienne⁵⁴.

PLACE DU BROLUCIZUMAB DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE ACTUELLE ET RECOMMANDATIONS

Au vu de l'efficacité anatomique meilleure du brolucizumab, avec une durabilité prolongée, du risque faible d'effets indésirables potentiellement graves, d'un rapport bénéfices/risques favorable selon l'agence européenne du médicament et au vu des besoins actuels non-couverts pour un nombre conséquent de nos patients atteints de DMLA exsudative, il semble primordial à la communauté ophtalmologique Française de pouvoir positionner le brolucizumab dans l'arsenal thérapeutique, comme c'est déjà le cas dans d'autres pays.

Il nous semble raisonnable, par principe de précaution et dans l'état actuel des connaissances, de recommander le brolucizumab principalement en 2^{ème} intention, chez les patients insuffisamment répondeurs aux anti-VEGFs déjà disponibles, c'est-à-dire soit avec des injections répétées trop fréquentes avec un risque de perte d'observance, soit avec une persistance ou récurrence fréquente de fluides rétiens pourvoyeuse de mauvaise acuité visuelle au long terme. Cette recommandation sera amenée à évoluer en fonction des données et de l'expérience qui s'accumulera dans les prochains mois. En effet, l'utilisation en première intention pourrait quand même s'envisager en cas DMLA inaugurale agressive comme par exemple en cas de néovaisseaux visibles de type 2. Par ailleurs il est préférable de ne pas utiliser le brolucizumab si les deux yeux doivent être injectés simultanément le même jour. Cette réserve ne s'appliquera pas si le premier œil est traité sans effet secondaire par brolucizumab depuis plusieurs mois ou années et que le deuxième œil entre dans la maladie.

Une surveillance mensuelle lors du premier semestre (¾ des cas d'inflammation survenant dans cette période) est recommandée. A chaque visite, la recherche de l'inflammation se fera à la lampe à fente avec dilatation pupillaire et examen du fond d'œil complet et/ou par une imagerie OCT à la recherche de cellules au niveau du vitré et/ou par une photographie grand-champ afin d'examiner la périphérie rétinienne. Dans tous les cas, une mesure de l'acuité visuelle semble utile. En cas d'inflammation douteuse ou avérée, une angiographie, si possible grand-champ ou au minimum avec des clichés périphériques, sera utile pour détecter les potentielles vascularites rétiennes et ainsi adapter la thérapeutique anti-inflammatoire et son suivi.

Il ne faudra pas ré-injecter le brolucizumab dans un œil ayant présenté une inflammation sous brolucizumab. De même, Il ne faudra pas utiliser le brolucizumab chez les patients aux antécédents d'inflammation intraoculaire ou d'occlusion vasculaire. Ainsi, rechercher pro-activement l'inflammation intraoculaire afin d'exclure ces patients d'un retraitement par brolucizumab, comme cela est d'ailleurs recommandé avant toute injection d'anti-VEGF, pourrait faire diminuer le risque global de vascularite rétinienne et/ou d'occlusion vasculaire rétinienne. L'information du patient pour détecter au plus tôt des signes cliniques évocateurs d'inflammation (rougeur, douleur, vision trouble, baisse de vision, myodésopsies, photophobie) persistants plus de 24 heures sera indispensable également.

En conclusion, les deux anti VEGF disponibles actuellement ont permis une nette amélioration du pronostic visuel des patients ayant une DMLA exsudative. Cependant Il persiste encore un nombre certain de patients insuffisamment répondeurs pour lesquels l'utilisation du Brolucizumab pourrait constituer une avancée thérapeutique.

REFERENCES

1. La Cour M, Kiilgaard JF, Nissen MH. Age-related macular degeneration: epidemiology and optimal treatment. *Drugs Aging*. 2002;19(2):101-33
2. 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(2):209-21
3. Skaat A, Chetrit A, Belkin M, Kinori M, Kalter-Leibovici O. Time trends in the incidence and causes of blindness in Israel. *Am J Ophthalmol*. 2012;153(2):214-221
4. Finger RP, Daien V, Eldem BM, Talks JS, Korobelnik JF, Mitchell P, Sakamoto T, Wong TY, Pantiri K, Carrasco J. Anti-vascular endothelial growth factor in neovascular age-related macular degeneration - a systematic review of the impact of anti-VEGF on patient outcomes and healthcare systems. *BMC Ophthalmol*. 2020;20(1):294
5. www.has-sante.fr
6. Kodjikian et al; Ranibizumab versus Bevacizumab for Neovascular Age-related Macular Degeneration: Results from the GEFAL Non-inferiority Randomized Trial. *Ophthalmology* 2013;120:2300-09
7. Martin et al; Ranibizumab and Bevacizumab for Neovascular Age-Related Macular Degeneration: The CATT Research Group. *N Engl J Med*. 2011;364(20):1897-1908
8. Chakravarthy et al; Alternative treatments to inhibit VEGF in age-related choroidal neovascularisation: 2-year findings of the IVAN randomised controlled trial. *Lancet*. 2013;382:1258–67
9. Cohen SY, Oubraham H, Uzzan J, Dubois L, Tadayoni R. Causes of unsuccessful ranibizumab treatment in exudative age-related macular degeneration in clinical settings. *Retina*. 2012;32(8):1480-5
10. Brand et al; Communication orale ARVO 2016
11. Ohji et al; étude ALTAIR, Communication orale EURETINA 2019
12. Jhaveri et al; étude Hawk et Harrier, Communication orale EURETINA 2020
13. Pelosini L et al; Optical Coherence Tomography May Be Used to Predict Visual Acuity in Patients with Macular Edema. *IOVS*. 2011; 52(5): 2741-48
14. Hatz K, Prünke C; Changing from a pro re nata treatment regimen to a treat and extend regimen with ranibizumab in neovascular age-related macular degeneration. *Br J Ophthalmol*. 2016; 100:1341-45
15. Boulanger-Scemama et al; Ranibizumab for exudative age-related macular degeneration: A five year study of adherence to follow-up in a real-life setting. *J Fr Ophtalmol*. 2015;1-8
16. Semoun O, et al; Prise en charge individualisée des patients atteints de DMLA exsudative , le protocole IOI : Injection-Observation-Individualisation. *J Fr Ophtalmo*. 2017
17. Devin F, Kodjikian L; Traitement raisonné de la DMLA exsudative : plaidoyer pour une uniformisation des pratiques thérapeutiques. Le « connaître pour bien traiter » ou le « know & treat ». *J Fr Ophtalmo*. 2017; 40(3):165-8
18. Schmidt-Erfurt U, et al; Intravitreal Aflibercept Injection for Neovascular Age-related Macular Degeneration: Ninety-Six Week Results of the VIEW Studies. *Ophthalmology*. 2014;121:193-201
19. Gerding et al; Results of flexible ranibizumab treatment in age-related macular degeneration and search for parameters with impact on outcome. *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol*. 2011; 49:653-62
20. Devin et al; étude Oracle, Communication orale SFO 2018

21. Freund et al; Do We Need a New Classification for Choroidal Neovascularization in Age-Related Macular Degeneration ? Retina. 2010;30:1333-49
22. Schmidt-Erfurth U, Waldstein S; A paradigm shift in imaging biomarkers in neovascular age-related macular degeneration. Progress in Retinal and Eye Research. 2016;50:1-24
23. Yeo JH et al; Swept-Source Optical Coherence Tomography Angiography According to the Type of Choroidal Neovascularization. J of Clin Med. 2019;8:1272-86
24. Chavravarty U et al; Association between visual acuity, lesion activity markers and retreatment decisions in neovascular age-related macular degeneration. Eye. 2020
25. Wickremasinghe et al; Implication of recurrent or retained fluid on optical coherence tomography for visual acuity during active treatment of neovascular age-related macular degeneration with a treat and extend protocol. Retina. 2016;36(7):1331-9
26. Schmidt-Erfurth U et al; Pigment Epithelial Detachment Followed by Retinal Cystoid Degeneration Leads to Vision Loss in Treatment of Neovascular Age-Related Macular Degeneration. Ophthalmology. 2015; 122(4):822-32
27. Fu H et al; Relationships of orientation discrimination threshold and visual acuity with macular lesions in age-related macular degeneration. PLoS ONE. 2017; 12(9)
28. Waldstein et al; Morphology and Visual Acuity in Aflibercept and Ranibizumab Therapy for Neovascular Age-Related Macular Degeneration in the VIEW Trials. Ophthalmology. 2016;123(7):1521-9
29. Schmidt-Erfurt et al; A view of the current and future role of optical coherence tomography in the management of age-related macular degeneration. Eye. 2017;31:26-44
30. Evans et al; Associations of Variation in Retinal Thickness With Visual Acuity and Anatomic Outcomes in Eyes With Neovascular Age-Related Macular Degeneration Lesions Treated With Anti-Vascular Endothelial Growth Factor Agents. JAMA Ophthalmol. 2020;138(10):1043-51
31. Gillies et al; A Randomized Clinical Trial Comparing Ranibizumab and Aflibercept (RIVAL Study). Ophthalmology. 2020;127:198-210
32. Okada et al; Nonadherence or Nonpersistence to Intravitreal Injection Therapy for Neovascular Age-Related Macular Degeneration: A Mixed-Methods Systematic Review, Ophthalmology 2020;1-14
33. Varano et al; Current barriers to treatment for wet age-related macular degeneration (wAMD): findings from the wAMD patient and caregiver survey. Clin Ophthalmol. 2015;1;9:2243-50
34. Cohen et al; Changes in visual acuity in patients with wet age-related macular degeneration treated with intravitreal ranibizumab in daily clinical practice: The LUMIERE Study. Retina. 2013;33(3):474-81
35. Khanani et al; SIERRA-AMD: A Retrospective, Real-World Evidence Study of Patients with Neovascular Age-Related Macular Degeneration in the United States. Ophthalmology Retina 2020;4:122-133
36. Souied et al; TWIN Study 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(9):1743-9
37. Weber et al; Impact of intravitreal aflibercept dosing regimens in treatment-naïve patients with neovascular age-related macular degeneration in routine clinical practice in France: results from the RAINBOW study. BMJ Open Ophthalmology 2020;5:e000377

38. Hussain et al; Abicipar pegol for neovascular age-related macular degeneration. *Expert Opin Biol Ther.* 2020;20(9):999-1008
39. Kunimoto et al; CEDAR and SEQUOIA Study Groups. Efficacy and Safety of Abicipar in Neovascular Age-Related Macular Degeneration: 52-Week Results of Phase 3 Randomized Controlled Study. *Ophthalmology.* 2020;127(10):1331-44
40. Clinicaltrials.gov, NCT02462486
41. Kahn et al; Targeting Angiopoietin in Retinal Vascular Diseases: A Literature Review and Summary of Clinical Trials Involving Faricimab. *Cells.* 2020;9(8):1869
42. Clinicaltrials.gov, NCT03823287 & NCT03823300
43. Clinicaltrials.gov, NCT03677934
44. Clinicaltrials.gov, NCT04423718
45. Dugel et al; Brolucizumab Versus Aflibercept in Participants with Neovascular Age-Related Macular Degeneration: A Randomized Trial. *Ophthalmology.* 2017;124:1296-130
46. Dugel 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
47. Dugel et al; HAWK and HARRIER: Ninety-Six-Week Outcomes from the Phase 3 Trials of Brolucizumab for Neovascular Age-Related Macular Degeneration. *Ophthalmology* 2020; 20:S0161-6420(20)30570-4
48. Dugel P et al; Communication orale APVRS 2019
49. Mones et al; Risk of inflammation, retinal vasculitis and retinal occlusion-related events with brolucizumab: post-hoc review of Hawk and Harrier. *Ophthalmology.* 2020;S0161-6420(20)31075-7
50. Heier et al; Communication orale Euretina 2020
51. www.brolucizumab.info au 23 octobre 2020
52. Witkin et al; Occlusive Retinal Vasculitis Following Intravitreal Brolucizumab. *J Vitreoretin Dis.* 2020; 4(4):269–79
53. Bauman et al; Expert Opinion on Management of Intraocular Inflammation, Retinal Vasculitis, and/or Vascular Occlusion after Brolucizumab Treatment. *Ophthalmology Retina.* 2020; S2468-6530(20)30400-0
54. Heier et al, Ip et al, Zarbin et al; Communications orales AAO 2020