



PAR LE DOCTEUR JEAN-PIERRE LAGACÉ
OPTOMÉTRISTE, M.Sc.

ARTICLE 1

.....

Les médicaments biosimilaires et bioaméliorés : où en est-on ? • Partie II

1) AHZANTIVE® — FYB203 (aflibercept-mrbb)

Formycon AG (FSE: FYB, «Formycon») et son partenaire de licence Klinge Biopharma GmbH («Klinge») annoncent conjointement que la Food and Drug Administration américaine («FDA») a approuvé FYB203/AHZANTIVE® (aflibercept-mrbb), un biosimilaire d'Eylea®, le 28 juin 2024.

FYB203/AHZANTIVE® a obtenu l'approbation de la FDA pour le traitement des patients atteints de dégénérescence maculaire néovasculaire (humide) liée à l'âge (DMLA néovasculaire) et d'autres maladies rétinienne graves telles que l'œdème maculaire diabétique (OMD), la rétinopathie diabétique (RD) et l'œdème maculaire consécutif à une occlusion de la veine rétinienne (OVR). Le principe actif inhibe le facteur de croissance de l'endothélium vasculaire («VEGF»), qui est responsable de la formation excessive de vaisseaux sanguins dans la rétine⁴⁸.

Le FYB203 (Formycon AG/Bioeq, Allemagne) est entré dans l'essai clinique de phase 3 (MAGELLAN-AMD), qui a débuté en mars 2020 et devrait s'achever en août 2022. Il s'agit d'une étude multicentrique randomisée, en double aveugle, visant à comparer l'efficacité, la sécurité et l'immunogénicité du FYB203 par rapport à l'innovateur aflibercept chez des patients atteints de DMLA. La société a commencé à recruter 400 patients. Les patients recevront une injection intravitréenne de FYB203 toutes les 4 semaines pour les 3 premières doses, suivie d'une injection intravitréenne toutes les 8 semaines jusqu'à la fin de l'étude, avec une évaluation du résultat primaire à 8 semaines. L'introduction du biosimilaire du FYB203 sur le marché américain est prévue en 2023 et en Europe en 2025⁴⁹.



2) SB15

Samsung Bioepis présente des résultats de phase 3 positifs pour son candidat biosimilaire de l'aflibercept

De nouvelles données issues d'une étude comparative d'efficacité de phase 3 ont montré que le SB15, un biosimilaire de l'aflibercept, a été aussi sûr et efficace que son produit de référence (Eylea) chez les patients atteints de dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA) néovasculaire⁵⁰.

Les résultats ont été présentés à EURETINA 2023, la réunion annuelle de la Société européenne de la rétine, de la macula et du vitré. La conférence s'est tenue du 5 au 8 octobre à Amsterdam, aux Pays-Bas.

«Nous sommes heureux de présenter les données sur la transition de l'aflibercept de référence vers le SB15. Elles démontrent que le SB15 affiche une efficacité clinique et une sécurité comparables à ceux de l'aflibercept de référence dans le traitement des patients atteints de DMLA. Nous espérons que les résultats de l'étude contribueront à dissiper les inquiétudes concernant la sécurité et l'efficacité des biosimilaires lorsqu'ils sont utilisés chez des patients qui ont déjà été traités avec le produit de référence», a déclaré HyeJin Kim, vice-président et chef de l'équipe de sécurité médicale et de sécurité du cycle de vie chez Samsung Bioepis.

.....

Cette nouvelle intervient après que l'Agence européenne des médicaments a accordé au premier biosimilaire européen de l'aflibercept (Yesafili; Biocon Biologics) une autorisation de mise sur le marché.

.....

Aflibercept est un inhibiteur du récepteur du facteur de croissance de l'endothélium vasculaire (VEGF) administré par voie intravitréenne. Cette classe de médicaments est utilisée pour traiter l'œdème maculaire et la néovascularisation choroïdienne myopique. Lorsqu'ils traitent des affections oculaires, les médicaments anti-VEGF empêchent les vaisseaux sanguins anormaux de fuir, de se développer et de saigner sous la rétine, ce qui peut entraîner une douleur intense et une perte de vision pour les patients⁵¹.

L'étude de phase 3 était une évaluation randomisée, en double aveugle, en groupes parallèles et multicentrique qui a inclus 449 participants. Les patients ont été randomisés 1:1 pour recevoir 3 injections mensuelles (2 mg) de SB15 ou du produit de référence, suivies d'un traitement toutes les 8 semaines jusqu'à la semaine 48.

Le critère d'évaluation principal était le changement par rapport à la ligne de base de la meilleure acuité visuelle corrigée (MAVC) à la semaine 8. Tous les critères d'évaluation ont été suivis jusqu'à la semaine 56, et la sécurité et l'efficacité après la transition des produits étaient comparables à celles observées avant la transition.

La moyenne de l'acuité visuelle corrigée entre le groupe ayant changé de produit et le groupe de référence était de 65,3 à la semaine 32 (avant le changement) et de 65,8 à la semaine 56 (après le changement), contre 65,2 à la semaine 32 et 65,8 à la semaine 56, respectivement.

Une analyse post-hoc a été réalisée pour évaluer la biosimilarité des deux produits. L'analyse a démontré que le passage d'Eylea au SB15 était sûr et ne compromettait pas les résultats cliniques des patients dans la DMLA.

Samsung Bioepis développe le SB15 en partenariat avec Biogen dans le cadre d'un accord de commercialisation pour 2019. Le partenariat comprend également le SB11 (Byooviz), un biosimilaire du ranibizumab⁵².

«Cette analyse post-hoc fournit des informations précieuses sur les résultats du passage du produit biologique de référence au SB15 et peut aider les cliniciens à prendre des décisions éclairées sur l'utilisation potentielle du SB15 s'il est approuvé», a déclaré Mourad Farouk Rezk, MD, MBA, vice-président et responsable de la médecine et du développement mondial de l'unité Biosimilaires de Biogen.

Biosimilaire SB15 versus aflibercept de référence dans la dégénérescence maculaire liée à l'âge néovasculaire: résultats d'un essai clinique de phase 3 à 1 an et à la transition

Contexte/objectifs: Évaluer l'efficacité, la sécurité, la pharmacocinétique et l'immunogénicité du SB15 par rapport à l'aflibercept (AFL) de référence, et le passage de l'AFL au SB15 dans la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA) néovasculaire^{50, 53}.

Conception: Essai prospectif, en double aveugle, randomisé, de phase 3.

Méthodes: Les participants atteints de DMLA ont été randomisés 1:1 pour recevoir le SB15 (N = 224 participants) ou l'AFL (N = 225). À la semaine 32, les participants ont continué à prendre le SB15 (SB15/SB15, N = 219) ou l'AFL (AFL/AFL, N = 108), ou sont passés de l'AFL au SB15 (AFL/SB15, N = 111). Ce manuscrit rapporte les résultats des critères d'efficacité secondaires à un an et en cas de changement de traitement, tels que les changements de la ligne de base à la semaine 56 dans la meilleure acuité visuelle corrigée (MAVC), l'épaisseur du sous-champ central (ESC, de la membrane limitante interne (MLI) à l'épithélium pigmentaire rétinien), et l'épaisseur totale de la rétine (ETR, de la MLI à la membrane de Bruch). Les autres critères d'évaluation comprenaient la sécurité, la pharmacocinétique et l'immunogénicité.

Résultats: Les résultats d'efficacité étaient comparables entre les groupes. Le changement moyen des moindres carrés (LSmean) de la MAVC de la ligne de base à la semaine 56 était de 7,4 lettres pour SB15/SB15 et de 7,0 lettres pour AFL/AFL (différence (IC 95%) = 0,4 (-2,5 à 3,2)). Les changements LSmean de la ligne de base à la semaine 56 en ESC et TRT étaient respectivement de -119,2 µm et -132,4 µm pour SB15/SB15 et de -126,6 µm et -136,3 µm pour AFL/AFL (ESC: différence (IC 95%) = 7,4 µm (-6,11 à 20,96); TRT: différence (IC 95%) = 3,9 µm (-18,35 à 26,10)). Les participants ayant changé de traitement et ceux n'ayant pas changé de traitement ont montré des changements LSmean similaires dans la MAVC entre la ligne de base et la semaine 56 (AFL/SB15, 7,9 lettres c. AFL/AFL, 7,8 lettres; différence (95% CI) = 0,0 (-2,8 à 2,8)). La sécurité, la pharmacocinétique et l'immunogénicité étaient comparables entre les groupes.

Conclusions: L'efficacité, la sécurité, la pharmacocinétique et l'immunogénicité étaient comparables entre le SB15 et l'AFL et entre les participants ayant changé de groupe et ceux n'ayant pas changé de groupe.

Ce qui est déjà connu sur ce sujet: Les biosimilaires, les produits biologiques qui ne présentent pas de différence cliniquement significative par rapport aux produits de référence approuvés quant à la sécurité, la pureté et la puissance, peuvent améliorer l'accessibilité au traitement. Le SB15 a récemment été développé en tant que biosimilaire de l'aflibercept (AFL) de référence et, dans l'essai clinique de phase 3 sur la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA) néovasculaire, l'équivalence en matière d'efficacité a été démontrée pour le critère principal de changement par rapport à la ligne de base de l'acuité visuelle la mieux corrigée à la semaine 8.

Ce que cette étude apporte: Cette étude a démontré que l'efficacité, la sécurité, la pharmacocinétique et l'immunogénicité du SB15 et de l'AFL étaient comparables jusqu'à la semaine 56 chez les patients atteints de DMLA, et que le passage de l'AFL au SB15 permettait de maintenir une efficacité clinique et une sécurité comparables.

3) SOK583A19

SOK583A19 (Sandoz, Suisse) fait actuellement l'objet d'un essai clinique de phase 3, qui a débuté en mai 2021. MYLIGHT est une étude randomisée, en double aveugle, parallèle à 2 bras, visant à comparer l'efficacité, la sécurité et la pharmacocinétique de SOK583A19 à celles d'Eylea chez des patients atteints de DMLA. 460 participants répartis dans 20 pays seront randomisés pour recevoir soit le biosimilaire, soit le produit de référence pendant 48 semaines. L'étude devrait s'achever en mai 2023⁵⁴.

Étude de phase III évaluant l'efficacité, la sécurité et l'immunogénicité de SOK583A1 par rapport à Eylea® chez les patients atteints de dégénérescence maculaire liée à l'âge néovasculaire (Mylight)

Résumé: Objectif et justification: Démontrer l'efficacité, la sécurité et l'immunogénicité similaires de SOK583A1 et d'Eylea EU selon le schéma thérapeutique approuvé d'Eylea chez les patients atteints de DMLA^{54, 55}.

La principale question clinique d'intérêt est la suivante: SOK583A1 a-t-il une efficacité similaire à celle d'Eylea EU quant au changement moyen du score MAVC chez les participants atteints de DMLA qui sont naïfs d'anti-VEGF, sans déviations importantes du protocole et qui ont adhéré au traitement et l'ont terminé à la semaine 8?

Description détaillée MAVC: meilleure acuité visuelle corrigée; Eylea EU: Eylea® autorisé en Europe; DMLA: dégénérescence maculaire liée à l'âge néovasculaire; VEGF: facteur de croissance de l'endothélium vasculaire.

Titre officiel: Une étude multicentrique, randomisée, en double aveugle, parallèle à deux bras, d'une durée de 52 semaines, visant à comparer l'efficacité, la sécurité et l'immunogénicité de SOK583A1 à Eylea®, administré par voie intravitréenne, chez des patients atteints de dégénérescence maculaire liée à l'âge, de type néovasculaire.

4) CT-P42

Le CT-P42 (Celltrion, Corée du Sud) est entré dans la phase 3 de l'essai clinique, qui a débuté en février 2021 et devrait s'achever en novembre 2022. Il s'agit d'un essai randomisé, contrôlé activement et en double aveugle visant à comparer l'efficacité et la sécurité du CT-P42 à celles de l'Eylea chez des patients atteints d'œdème maculaire diabétique. Au total, 300 participants seront randomisés 1:1 pour recevoir soit le CT-P42, soit le produit de référence, et le critère d'évaluation principal est la réponse clinique en matière d'AVC en utilisant la charte ETDRS (Early Treatment Diabetic Retinopathy Study)⁵³.

Selon une étude publiée dans *Ophthalmology Retina*, les patients atteints d'œdème maculaire diabétique (OMD) ont obtenu des résultats similaires lorsqu'ils ont été traités avec le candidat biosimilaire CT-P42 ou l'aflibercept de référence (Eylea) en ce qui concerne l'efficacité, avec des profils de pharmacocinétique, de facilité d'utilisation, de sécurité et d'immunogénicité similaires⁵⁶.

.....

Les patients diabétiques développent souvent l'OMD, une forme grave de perte de vision. L'accumulation de liquide extracellulaire dans la macula résultant de l'OMD peut entraîner une augmentation de la perméabilité, de la vascularisation rétinienne secondaire à des lésions microvasculaires des capillaires internes de la rétine et au développement de microanévrismes rétinien.

.....

Le facteur de croissance de l'endothélium vasculaire (VEGF), qui modifie la perméabilité des capillaires rétinien en augmentant la phosphorylation des protéines impliquées dans les jonctions serrées comme la *zonula occludens*, est un élément essentiel de cette pathophysiologie⁵⁶. La prolifération des cellules endothéliales est la conséquence de l'activation par le VEGF de la protéine activée par un agent mitogène.

Parmi les médicaments recommandés pour les patients atteints d'OMD figurent l'aflibercept, le bécacizumab, le faricimab-svoa, le ranibizumab, la dexaméthasone et l'acétonide de fluocinolone. Les prestataires peuvent également suggérer des procédures telles que la photocoagulation pour traiter les fuites dans l'œil ou la vitrectomie pour éliminer le tissu cicatriciel ou les fluides troubles.

La FDA et l'Agence européenne des médicaments (EMA) ont toutes deux approuvé l'aflibercept pour le traitement de l'OMD¹. À l'origine, l'aflibercept a été approuvé comme traitement de première intention pour les patients atteints d'OMD sévère, lorsque la perte de vision s'est aggravée en raison d'un œdème touchant le centre de la macula. Dans les pays disposant de ressources abondantes, les patients bénéficient d'un traitement par injection intravitréenne d'anti-VEGF pour traiter l'OMD.

Cependant, dans les pays mal desservis disposant de moins de ressources et où la prévalence de l'OMD peut être plus élevée, cette option peut ne pas être disponible, et des solutions de rechange moins coûteuses telles que les biosimilaires doivent être envisagées.

CT-P42 comparé à l'aflibercept dans le traitement de l'OMD

Afin de déterminer la similarité thérapeutique du CT-P42 par rapport à l'aflibercept, des patients atteints d'OMD ont été recrutés pour un essai clinique de phase 3 randomisé, contrôlé activement, en double aveugle. Ils ont reçu soit le candidat biosimilaire de l'aflibercept, le CT-P42, soit l'aflibercept de référence par injection intravitréenne toutes les 4 semaines, puis toutes les 8 semaines pendant la période principale de l'étude.

La collecte des données a commencé lorsque le premier patient a été randomisé le 22 juillet 2021 et s'est terminée à la semaine 24 pour le dernier patient le 14 octobre 2022. Au total, 348 patients ont été randomisés tout au long de l'étude, 173 patients ayant reçu le CT-P42 et 175 patients ayant reçu l'aflibercept de référence. La population étudiée était principalement blanche (64,4%) et masculine (58,3%), avec un âge médian de 63 ans. La plupart des patients souffraient de diabète de type 2 (93,1%) plutôt que de diabète de type 1 (6,9%). Plus de la moitié des patients (72,7%) avaient une meilleure acuité visuelle corrigée (MAVC) d'au moins 55 lettres. Les scores MAVC moyens étaient de 60,3 et 60,4 dans les groupes CT-P42 et aflibercept de référence, respectivement.

À la fin de la semaine 24, la plupart des patients avaient terminé l'étude du début à la fin (96,3%). Les patients ayant pris le CT-P42 ont été plus nombreux à terminer l'étude (97,1%) que les patients ayant pris l'aflibercept de référence (95,4%)⁵⁸.

Très peu de patients ont interrompu l'étude à la semaine 24 ou avant dans le groupe CT-P42 (2,9%) ou dans le groupe aflibercept de référence (4,6%). L'arrêt de l'étude était principalement dû au retrait du patient (CT-P42, 1,2%; aflibercept de référence, 1,7%).

Efficacité, pharmacocinétique et sécurité du CT-P42 dans l'OMD

Les groupes CT-P42 (9,43 lettres) et aflibercept de référence (8,85 lettres) ont tous deux bénéficié d'une amélioration de l'acuité visuelle entre le début de l'étude et la semaine 8. La différence de traitement entre les groupes était minime (0,58 lettre) et se situait dans la marge d'équivalence préspecifiée (IC 95%, -0,73 à 1,88). Une efficacité similaire a été observée pour les deux groupes dans d'autres résultats rétinien clés jusqu'à la semaine 24, confirmant l'équivalence thérapeutique⁵⁷.

Des paramètres pharmacocinétiques similaires ont été observés dans les deux groupes de traitement, avec de faibles concentrations plasmatiques et aucun signe d'accumulation du médicament. À la semaine 0, toutes les injections réalisées avec le kit de flacons ont été administrées avec succès, sans erreur d'utilisation ni incident évité de justesse dans les deux groupes de traitement.

Les effets indésirables apparus au cours du traitement (EIT) ont été similaires dans tous les groupes de traitement, soit 50,3% et 53,7% des patients dans les groupes CT-P42 et aflibercept de référence, respectivement. La majorité des EIT étaient d'intensité 1 à 2, les plus fréquents étant les hémorragies conjonctivales (CT-P42, 1,2%; aflibercept de référence, 2,3%) et l'augmentation de la pression intra-oculaire (CT-P42, 1,2%; aflibercept de référence, 1,7%).

L'incidence des EIT non oculaires était comparable dans les deux groupes, avec 38,7% des patients dans le groupe CT-P42 et 38,3% dans le groupe de référence aflibercept. La population de l'étude était principalement composée de patients dont les résultats des anticorps anti-médicaments étaient négatifs au cours des 24 premières semaines. Les profils d'immunogénicité sont restés similaires d'un groupe à l'autre pendant cette période.

Les limites de l'étude comprenaient une petite population de patients, principalement blancs, et un suivi à court terme. Des données sur la sécurité et l'efficacité à long terme du CT-P42 dans des conditions réelles sont nécessaires.

« Cette étude a démontré l'équivalence du CT-P42 et de l'aflibercept de référence à une dose de 2 mg dans 0,05 ml pour ce qui est de l'efficacité. Les profils de pharmacocinétique, d'utilisabilité, de sécurité et d'immunogénicité du CT-P42 et de l'aflibercept de référence étaient également comparables chez les patients atteints d'OMD », ont conclu les auteurs^{59, 60}.

5) ALT-L9

Altos Biologics dépose une demande d'autorisation de mise sur le marché auprès de l'EMA pour ALT-L9, un biosimilaire de l'aflibercept

Altos Biologics inc. a soumis à l'Agence européenne des médicaments (EMA) la demande d'autorisation de mise sur le marché de l'ALT-L9, un biosimilaire de l'aflibercept. Ce biosimilaire a été développé par Alteogen. Altos Biologics inc. est une filiale d'Alteogen⁶².

Selon le communiqué de presse de la société¹, l'essai clinique de phase 3 pour l'ALT-L9 a commencé avec l'approbation de l'essai clinique initial en 2022 et a incorporé plus de 400 participants de 12 pays, y compris en Europe, en Corée du Sud et au Japon. L'étude a comparé l'efficacité, la sécurité et l'immunogénicité d'Eylea® dans l'indication de la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA) humide. Le critère d'évaluation principal de l'étude était le changement de la meilleure acuité visuelle corrigée (MAVC) sur 8 semaines.

Le Dr Hyi Jeong Ji, directeur général d'Altos Biologics, a fait part de ses projets pour ce biosimilaire dans le communiqué¹, en déclarant : « Suite à la demande d'autorisation de mise sur le marché européenne pour l'ALT-L9, nous prévoyons poursuivre les approbations de produits sur les marchés cibles, y compris la Corée ».

Altos Biologics espère recevoir l'approbation de l'EMA d'ici 2025, ce qui correspond à l'expiration du brevet de la substance, et a l'intention de négocier des accords de licence avec des distributeurs potentiels dans le monde entier⁶³.

L'essai clinique de phase 3 pour l'ALT-L9 a débuté avec l'approbation de l'essai clinique initial en 2022, impliquant plus de 400 sujets dans 12 pays⁶⁴. L'étude a comparé l'efficacité, la sécurité et l'immunogénicité d'Eylea® dans l'indication de la dégénérescence maculaire liée à l'âge. Menée en Europe, en Corée du Sud et au Japon, l'étude a évalué les changements de la meilleure acuité visuelle corrigée (MAVC) sur une période de 8 semaines en tant que critère d'évaluation principal. L'étude a démontré l'équivalence thérapeutique entre ALT-L9 et Eylea®, ce qui a conduit à la soumission d'une demande d'autorisation de mise sur le marché⁶⁴.

Altos Biologics espère recevoir l'approbation de l'EMA d'ici 2025, date d'expiration du brevet de la substance, et a l'intention de négocier des accords de licence avec des distributeurs potentiels dans le monde entier. Soon Jae Park, directeur général d'Alteogen, a souligné : « La soumission de la demande d'autorisation de mise sur le marché pour l'ALT-L9, développé par Alteogen et testé cliniquement par Altos Biologics, marque une étape importante dans la commercialisation de nos produits exclusifs et dans l'acquisition d'une expérience clinique mondiale ». Il a ajouté : « C'est un moment crucial pour la croissance d'Alteogen en tant que société pharmaceutique mondiale. »

« Suite à la demande d'autorisation de mise sur le marché européen pour l'ALT-L9, nous prévoyons poursuivre les approbations de produits sur les marchés cibles, y compris la Corée », a ajouté le Dr Hyi Jeong Ji, directeur général d'Altos Biologics. Altos Biologics entend également tirer parti de l'expertise acquise lors de cet essai sur les maladies ophtalmiques pour développer une nouvelle protéine de fusion thérapeutique multispécifique incorporant des régulateurs Tie2, en plus de mécanismes anti-VEGF similaires à Eylea®, visant à stabiliser les vaisseaux sanguins. Cette initiative vise à positionner l'entreprise en tant que développeur de premier plan de traitements de premier ordre sur le marché en expansion induit par le vieillissement de la population et les affections oculaires qui en découlent⁶⁵.

L'essai de phase 3 ALT-L9 (EudraCT : 2021-004530-11) est une étude multicentrique randomisée, en double aveugle, en groupes parallèles, visant à comparer l'efficacité et la sécurité d'ALT-L9 par rapport à Eylea® chez 431 patients atteints de DMLA humide. Le recrutement complet des volontaires de l'étude se réfère au 431^e patient identifié comme sujet admissible et recruté par la suite dans l'essai. Le processus de recrutement des patients a été accéléré par le fait qu'Altos Biologics a communiqué étroitement avec les collaborateurs de l'essai au niveau local », a déclaré un responsable d'Alteogen au courant de l'étude. « Nous prévoyons achever l'approbation du produit d'ici le premier semestre 2025, car la demande de licence biologique (BLA) sera soumise aux autorités sanitaires compétentes au début de 2024. Altos Biologics avance également à grands pas dans ses efforts pour établir des partenariats et les entreprises possédant des capacités de marketing et une expérience éprouvée seraient des candidats de choix pour forger des partenariats⁶⁵. »

L'étude s'appuie sur une étude antérieure de phase 1 (NCT : 04058535), qui a démontré avec succès des profils de sécurité et d'efficacité similaires à ceux du produit d'origine et a évalué les caractéristiques pharmacocinétiques.

En outre, le dépôt et l'enregistrement de brevets de formulation liés à une plus grande stabilité thermique et de brevets de processus, permettant une fabrication efficace de la substance médicamenteuse, renforcent la compétitivité du produit du point de vue de la propriété intellectuelle.

Eylea® est un traitement de premier plan pour la rétinopathie diabétique et la dégénérescence maculaire. Rien qu'en 2021, le produit a enregistré des ventes de 5,8 milliards de dollars aux États-Unis et de 9,2 milliards de dollars à l'échelle mondiale, ce qui en fait l'un des produits phares de l'industrie pharmaceutique. Pour tenter de s'emparer efficacement du marché des biosimilaires de l'Eylea®, Altos Biologics recherche des opportunités d'octroi de licences dans chaque région.

5) OT-702

OT-702, en tant que récepteur de piégeage soluble, peut se lier à des cytokines telles que VEGF-A, VEGF-B et PlGF, inhiber la voie de signalisation en aval de VEGFR, inhiber la néovascularisation et réduire la perméabilité vasculaire, traitant ainsi la néovascularisation pathologique de la rétine et les maladies oculaires de la choroïde. OT-702 est un biosimilaire d'EYLEA®, dont les indications approuvées au niveau mondial comprennent la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA) néovasculaire (humide), l'œdème maculaire diabétique (OMD), l'œdème maculaire secondaire à l'occlusion de la veine rétinienne (OVR), la rétinopathie diabétique (RD), la néovascularisation choroïdienne (NVC) myopique et la rétinopathie du prématuré (ROP). Selon les directives techniques pour l'évaluation de la similarité et l'extrapolation de l'indication des biosimilaires émises par le CDE, OT-702 est admissible à une demande d'approbation pour toutes les indications approuvées pour EYLEA® en RPC⁶⁵.

L'étude préclinique comparative entre OT-702 et EYLEA® (Aflibercept Intravitreal Injection) a montré qu'OT-702 partageait un degré élevé de similarité avec EYLEA® pour ce qui est des propriétés physiques et chimiques et des activités biologiques. Les résultats de l'essai clinique de phase I d'OT-702 ont montré que la sécurité et la tolérabilité d'OT-702 dans le groupe d'essai étaient cohérentes et comparables à celles du médicament de référence original dans le groupe de médicament de référence original. L'essai clinique de phase III d'OT-702, une étude clinique randomisée, en double aveugle, contrôlée en parallèle et multicentrique visant à comparer l'efficacité et la sécurité d'OT-702 à EYLEA® dans le traitement de la dégénérescence maculaire liée à l'âge humide, s'est achevée en avril 2024.

Les résultats de l'essai clinique de phase III ont démontré une amélioration cliniquement significative de la meilleure acuité visuelle corrigée (MAVC) de l'œil à l'étude aux semaines 4, 8, 12, 16, 20 et 24 par rapport à la ligne de base (en utilisant le tableau d'acuité visuelle de l'étude ETDRS) pour les patients du groupe d'essai et du groupe du médicament de référence d'origine. L'efficacité thérapeutique d'OT-702 et du médicament de référence original est très comparable, le début d'action des deux étant rapide et durable, ce qui signifie que tous les critères d'évaluation de l'essai clinique ont été remplis.

Ocumension s'est vu accorder le droit exclusif de promouvoir et de commercialiser l'OT-702 en Chine (aux fins de l'accord, Hong Kong, Macao et Taïwan ne sont pas inclus). OT-702 est en essai clinique de phase 3 et est le troisième produit de la gamme de l'entreprise à entrer en phase 3 en Chine⁶⁷.

OT-702 est une protéine de fusion d'anticorps recombinant humain du récepteur du facteur de croissance de l'endothélium vasculaire pour injection ophtalmique (un biosimilaire d'Eylea (aflibercept)). OT-702 sera utilisé pour traiter les patients atteints de DMLA humide, d'œdème maculaire consécutif à une occlusion de la veine rétinienne (OVR), d'œdème maculaire diabétique (OMD) et de rétinopathie diabétique (RD). En tant que récepteur de piègeage soluble, OT-702 peut se lier à des cytokines telles que VEGF-A, VEGF-B et PlGF, inhiber la voie de signalisation en aval de VEGFR, inhiber la néovascularisation et réduire la perméabilité vasculaire, traitant ainsi la néovascularisation pathologique de la rétine et des maladies oculaires de la choroïde. La comparaison tête à tête de l'OT-702 et de l'Eylea a montré un degré élevé de similitude entre leurs propriétés physiques et chimiques et leurs activités biologiques. L'essai clinique de phase 1 a montré que l'OT-702 présente un bon profil de sécurité et de tolérabilité, sans aucun signe de réaction indésirable grave.



«Avec le vieillissement de la population chinoise et le nombre croissant de patients diabétiques, la nécessité de fournir des traitements efficaces pour des maladies telles que la DMLA humide et l'OMD continue d'augmenter, car les maladies oculaires non traitées peuvent entraîner une détérioration de la vision et, dans certains cas, la cécité. Nous sommes heureux d'entamer une coopération en matière de R et D et de commercialisation de l'OT-702 avec Luye Pharma», a déclaré Ye Liu, directeur exécutif et PDG d'Ocumension Therapeutics, dans un communiqué de presse de l'entreprise. «OT-702 complète et renforce la gamme de produits pour l'œil postérieur de la Société. Il sera également utilisé pour former un pipeline de protéines de fusion McAb + en combinaison avec OT-701 (un médicament similaire au raizumab) afin de couvrir entièrement les médicaments anti-VEGF pour les lésions maculaires. Nous travaillerons avec Luye Pharma pour faire avancer la recherche clinique et la commercialisation de l'OT-702 afin de fournir dès que possible des médicaments nationaux de haute qualité aux patients chinois d'âge moyen et avancé atteints de maladie maculaire.»

Tableau 3 — Biosimilaires du bévacizumab

Nom du biosimilaire	Manufacturier
Zirabev	Pfizer (É.-U.)
ABP215 (Mvasi)	Amgen (Thousand Oaks, CA, É.-U.) et Allergan (Dublin, Irlande)
Cizumab	Hetero (Hyderabad, Inde)
Bevacirel	Reliance Life Sciences (Mumbai, Inde)
BCD-021	Biocad (Saint Petersburg, Russie)
mAbxience	mAbxience (Madrid, Espagne)
Stivant	CinnaGen Co. (Iran)
Zybev	Zydus Cadila (Ahmedabad, Inde)
Abevmym	Mylan Pharmaceuticals (Afrique du Sud)
Bevatas	Intas (Ahmedabad, Inde)

1) ZIRABEVMC (bévacizumab-bvzr)

Le 14 juin 2019, Santé Canada a émis à l'intention de Pfizer Canada ULC un avis de conformité (AC) pour Zirabev, un produit biosimilaire à Avastin (le médicament biologique de référence). Les termes médicament biologique biosimilaire et médicament biosimilaire sont utilisés par Santé Canada pour décrire les versions ultérieures d'un produit biologique innovateur dont la similarité à un médicament biologique de référence a été démontrée. Au Canada, les médicaments biologiques biosimilaires étaient précédemment dénommés «produits biologiques ultérieurs».

Zirabev et Avastin contiennent tous deux une version fortement similaire de l'ingrédient médicamenteux, bévacizumab.

Lorsqu'une autorisation de mise en marché est délivrée pour un médicament biosimilaire, cela signifie que le produit est fortement similaire au médicament biologique de référence sur le plan de la qualité et qu'il n'existe aucune différence cliniquement significative entre les deux produits sur les plans de l'efficacité et de l'innocuité. Le poids de la preuve en matière de similarité biologique repose sur les résultats d'études structurales et fonctionnelles; les programmes d'évaluation cliniques et non cliniques sont conçus pour couvrir les zones potentielles d'incertitude résiduelles. La détermination finale de la similarité est fondée sur l'ensemble de la présentation, notamment sur les données issues d'études comparatives structurales, fonctionnelles, non cliniques, pharmacocinétiques, pharmacodynamiques et cliniques⁶⁸.

Expérience initiale avec le bévacizumab-bvzr biosimilaire pour une utilisation intravitréenne chez les enfants: série de cas et revue de la littérature

Contexte et objectif: Nous rapportons notre expérience initiale avec le bévacizumab-bvzr intravitréen, un biosimilaire du bévacizumab approuvé par la Food and Drug Administration américaine en 2019 et récemment introduit par notre institution pour une utilisation ophtalmologique hors étiquette chez les enfants⁶⁹.

Patients et méthodes: Il s'agissait d'une série de cas rétrospective d'un seul établissement, approuvée par le comité d'examen institutionnel, de patients pédiatriques âgés de 21 ans ou moins ayant reçu au moins une injection intravitréenne de bévacizumab-bvzr biosimilaire.

Résultats: Douze yeux de neuf patients ont été identifiés comme ayant reçu une injection intravitréenne de bévacizumab-bvzr, pour un total de 13 injections. Les indications de l'injection comprenaient la rétinopathie du prématuré (7/13), la néovascularisation choroïdienne (3/13), l'occlusion de la veine rétinienne (2/13) et la maladie de Coats (1/13). Après l'injection de bévacizumab-bvzr, tous les patients ont présenté une réponse clinique positive. Aucun cas d'inflammation post-injection, d'anomalie de la pression intraoculaire ou d'endophtalmie n'a été observé au cours d'un suivi médian de 18 semaines.

Conclusion: En l'absence d'études contrôlées, cette série de cas soutient l'utilisation du bévacizumab-bvzr intravitréen comme option thérapeutique contre le facteur de croissance de l'endothélium vasculaire, y compris dans la population pédiatrique et dans les environnements à faibles ressources.

Wong souligne que deux versions biosimilaires d'Avastin ont été approuvées pour de multiples indications oncologiques: Mvasi (bévacizumab-awwb) d'Amgen inc. et Zirabev (bévacizumab-awwb) de Pfizer inc. Toutefois, la Société américaine des spécialistes de la rétine (ASRS) et l'Académie américaine d'ophtalmologie (AAO) mettent en garde contre les risques de lésions visuelles que présentent ces biosimilaires, en particulier le Zirabev, qui est préparé avec de l'édétate disodique dihydraté (EDTA), un agent qui «a démontré sa toxicité pour les cellules épithéliales de la cornée et de la conjonctive». La toxicité rétinienne potentielle de l'EDTA n'a pas été étudiée⁷⁰.

«Tous les principaux organismes payeurs ont inscrit Mvasi et Zirabev sur la liste des alternatives oculaires», a déclaré l'AAO à AIS Health. Au moins l'un d'entre eux, UnitedHealthcare, a réagi en retirant Mvasi et Zirabev de la couverture dans le cadre de sa politique ophtalmologique pour les inhibiteurs du VEGF. Au début du mois d'octobre, l'AAO a déclaré que c'était le seul plan qui avait changé sa politique. «L'Académie est en train de planifier des réunions avec CVS Health et Aetna sur cette question.

2) ABP215 (Mvasi)

ABP215 Mvasi (bévacizumab-awwb) (Amgen, Thousand Oaks, CA, États-Unis; Allergan, Dublin, Irlande) est le premier biosimilaire du bévacizumab approuvé par la FDA. Il a reçu l'approbation de la FDA et de l'EMA en 2017^{71,72}.

3) Cizumab

De nombreux biosimilaires du bévacizumab ont déjà été approuvés. Ce médicament est principalement utilisé en oncologie plutôt qu'en ophtalmologie. Cependant, en raison du meilleur rapport coût-efficacité du bévacizumab par rapport au ranibizumab, son utilisation non indiquée en ophtalmologie est en augmentation. Voir la liste des biosimilaires du bévacizumab qui sont approuvés pour une utilisation clinique en oncologie.

4) Bevacirel

5) mAbxience

En 2014, mAbxience a lancé un biosimilaire du rituximab (Novex, MBO1). Il s'agit de son premier biosimilaire lancé. L'usine de Garín a été officiellement ouverte au début de l'année dernière. «mAbxience a économisé en Argentine l'équivalent de 400 millions de dollars depuis qu'elle a commencé à commercialiser des anticorps monoclonaux biosimilaires, et sa présence sur le marché a contraint le seul vendeur de produits importés du pays à baisser ses prix», a déclaré Hugo Sigman, fondateur du groupe Insud, qui englobe mAbxience.

Fondée en 2010, mAbxience a plusieurs biosimilaires en développement et a obtenu en janvier 2021 une recommandation positive d'approbation du Comité des médicaments à usage humain (CHMP) de l'Agence européenne des médicaments pour son candidat biosimilaire du bévacizumab, Alymsys. Une fois l'approbation finale obtenue, Alymsys sera disponible en concentration de 25 mg/ml pour perfusion. Le bévacizumab se lie au facteur de croissance de l'endothélium vasculaire et inhibe le développement des vaisseaux sanguins qui favorisent la croissance des tumeurs. Alymsys fait référence à Avastin, qui est disponible dans l'Union européenne depuis janvier 2005. En même temps que la recommandation positive pour Alymsys, le CHMP a également donné son feu vert à un autre candidat biosimilaire du bévacizumab, Oyavas, qui est en cours de développement par le groupe allemand Stada. Les deux produits sont destinés au traitement du cancer du côlon et du rectum, du cancer du sein, du cancer du poumon non à petites cellules, du carcinome des cellules rénales, du cancer épithélial des ovaires, des trompes de Fallope ou du cancer péritonéal primaire, et du carcinome du col de l'utérus⁷³.

6) Stivant

**Injection intraoculaire de Stivant®
(un biosimilaire du bévacizumab): série de cas.**

Objectif: Rapporter les résultats de l'injection intravitréenne d'un biosimilaire du bévacizumab appelé Stivant®.

Méthodes: Cette série de cas interventionnelle prospective a été réalisée sur des yeux atteints de dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA) néovasculaire, d'occlusion veineuse rétinienne (OVR) et d'œdème maculaire diabétique (OMD). Stivant® a été injecté pendant trois mois consécutifs et les changements de la meilleure acuité visuelle corrigée (MAVC) et de l'épaisseur maculaire centrale (EMC) ont été mesurés au départ et mensuellement jusqu'à un mois après la troisième injection⁷⁴.

Résultats: Trois cent quatre-vingt-cinq yeux atteints d'OMD (234 yeux, 61%), de DMLA (87 yeux, 22%) et d'œdème maculaire secondaire à une OVRR (64 yeux, 17%) ont été recrutés. L'âge moyen \pm écart-type des patients était de $61,7 \pm 7,20$ ans. La MAVC et l'EMC moyennes sont passées de $0,63 \pm 0,3$ à $0,51 \pm 0,3$ LogMAR ($P = 0,12$) et de $420,4 \pm 47,3\mu\text{m}$ au départ à $316,7 \pm 50,6\mu\text{m}$ ($P < 0,001$) dans le groupe OMD; de $0,79 \pm 0,3$ à $0,68 \pm 0,3$ LogMAR ($P = 0,19$) et de $376,1 \pm 31,7\mu\text{m}$ à $303 \pm 31,3\mu\text{m}$ ($P = 0,019$) dans le groupe DMLA; et de $0,81 \pm 0,4$ à $0,63 \pm 0,4$ LogMAR ($P = 0,05$) et de $424,21 \pm 18\mu\text{m}$ à $303,4 \pm 18,8\mu\text{m}$ ($P < 0,001$) dans le groupe OVRR, respectivement.

Conclusion: Notre expérience limitée a montré que l'injection intravitréenne de Stivant® était bien tolérée. Bien que les résultats de cette série de cas aient montré une amélioration relative de l'EMC un mois après la dernière injection de Stivant®, l'amélioration de la MAVC n'était statistiquement significative que dans le groupe OVR. Il serait donc essentiel de concevoir un essai clinique randomisé pour évaluer la non-infériorité du Stivant® par rapport au bécavizumab.

7) Zybev

Analyse rétrospective de l'efficacité et de la sécurité de l'utilisation du Zybez dans les centres de soins oculaires en Inde: étude Spectra

Objectif: L'objectif de cette étude était d'évaluer l'efficacité et le profil de sécurité de l'injection intravitréenne d'un biosimilaire du bécavizumab (Zybev) pour diverses affections néovasculaires rétiniennes⁷⁵.

Méthodes: Une analyse rétrospective a été réalisée sur 108 injections intravitréennes de Zybev dans différents centres de soins ophtalmologiques tertiaires en Inde. Les injections ont été administrées pour diverses indications telles que la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA) humide, l'œdème maculaire diabétique (OMD) et l'occlusion de la veine rétinienne (OVR).

Résultats: L'âge moyen des patients était de $62,7 \pm 8,40$ ans. Au total, 61,1% des injections ont été administrées à des hommes et 39,9% à des femmes. Les indications pour lesquelles l'injection a été administrée étaient l'OMD (43,6%), la DMLA (28,7%) et l'OVR (27,7%). L'AVC moyenne avant traitement était de $0,94 \pm 0,29$ logMAR avec une EMC de $355,76 \pm 54,9$ µm et l'AVC après injection au jour 30 était de $0,81 \pm 0,26$ logMAR avec une EMC se réduisant à $292,20 \pm 40,81$ µm, ce qui indique une signification statistique ($P = 0,001$ et $P < 0,0001$, respectivement) pour tous les groupes. Parmi les effets secondaires oculaires, aucun patient n'a présenté d'inflammation sévère, d'endophtalmie ou d'augmentation de la pression intraoculaire (PIO) > 21 mm de Hg au cours de la période de suivi d'un mois après l'injection. Aucun effet indésirable systémique n'a été observé dans la population étudiée.

Conclusion: Cette analyse rétrospective fournit des preuves en temps réel de l'efficacité et du profil de sécurité du biosimilaire du bécavizumab, Zybev. Ces données rétrospectives à court terme suggèrent que Zybev peut être efficace et sûr dans la prise en charge des affections oculaires, notamment l'OMD, la DMLA humide et l'OVR.

8) Abevmy

9) Bevasat

Tableau 4 — Biosimilaires de l'adalimumab³ (Humira)

Nom du biosimilaire	Manufacturier
Cyltezo	Boehringer Ingelheim (Ingelheim am Rhein, Allemagne)
Imraldi (É.-U.)/ Hadlima (Korea) (SB5)	Samsung Bioepis (Biogen/Samsung)/ Merck Corée du sud/É.-U.
Amjevita (É.-U.)/ Amgevita (É.-U.)/ Solymbic (É.-U.) (ABP 501)	Amgen (Thousand Oaks, CA, É.-U.)
GP2017	Sandoz (Basel, Suisse)
Exemptia (ZRC3197)	Zydus Cadila (Ahmedabad, Inde)
Adfrar	Torrent Pharmaceuticals (Ahmedabad, Inde)
Mabura	Hetero Drugs (Ahmedabad, Inde)

Au départ, Humira est, depuis sa création, utile pour traiter les conditions systémiques suivantes³:

- La polyarthrite rhumatoïde (PR) modérée à grave chez les adultes. HUMIRA peut être utilisé seul, avec le méthotrexate ou avec certains autres médicaments. HUMIRA peut prévenir d'autres dommages à vos os et à vos articulations et peut vous aider à accomplir vos activités quotidiennes.
- L'arthrite juvénile idiopathique (AJI) polyarticulaire modérée à grave chez les enfants de 2 ans et plus. HUMIRA peut être utilisé seul ou en association avec le méthotrexate.
- Le rhumatisme psoriasique (RP) chez les adultes. HUMIRA peut être utilisé seul ou avec certains autres médicaments. HUMIRA peut prévenir d'autres dommages à vos os et à vos articulations et peut vous aider à accomplir vos activités quotidiennes.
- La spondylarthrite ankylosante (SA) chez les adultes.
- L'hidradénite suppurée (HS) modérée ou grave chez les personnes de 12 ans et plus.
- Pour traiter la maladie de Crohn (MC) modérée ou grave chez les adultes et les enfants de 6 ans et plus.
- Pour traiter la colite ulcéreuse (CU) modérée ou grave chez les adultes et les enfants de 5 ans et plus. On ne sait pas si HUMIRA est efficace chez les personnes qui ont cessé de répondre aux médicaments anti-TNF ou qui ne les tolèrent pas.
- Pour traiter le psoriasis en plaques chronique modéré ou grave chez les adultes qui sont prêts à recevoir un traitement systémique ou une photothérapie et qui sont suivis par un médecin qui décidera si d'autres traitements systémiques sont moins appropriés.

Un peu plus tard, les chercheurs ont démontré son utilité dans les pathologies oculaires telles que la panuvéite non infectieuse intermédiaire (partie centrale de l'œil), postérieure (arrière de l'œil) et la panuvéite (toutes les parties de l'œil) chez les adultes et les enfants âgés de 2 ans et plus.

On croit que la protéine TNF-alpha fait partie des processus naturels de l'organisme qui créent l'inflammation et, dans certains cas, l'inflammation excessive. Lorsqu'il est utilisé tel que prescrit, HUMIRA cible et bloque le TNF-alpha, ce qui peut aider à réduire l'inflammation excessive associée à l'uvéite non infectieuse.

HUMIRA a augmenté la durée de la maîtrise de l'uvéite non infectieuse. Dans une étude menée auprès de patients adultes atteints d'une uvéite intermédiaire, postérieure ou panuvéite active non infectieuse, la maîtrise de la maladie a été définie par quatre mesures combinées, les trois premières contribuant à ce que l'on appelle communément une poussée: opacité au milieu de l'œil (trouble du vitré), cellules inflammatoires à l'avant de l'œil, nouvelles lésions à l'arrière de l'œil, maintien de la clarté visuelle.

Risque diminué: Les patients sous HUMIRA ont connu une diminution de 50% du risque d'une combinaison de poussée et de perte de clarté visuelle. Des différences dans le contrôle de la maladie ont été observées dès 6 semaines chez les patients prenant HUMIRA.

Dans le cadre d'une étude clinique menée auprès d'enfants de 2 ans et plus atteints d'uvéite non infectieuse chez qui on avait déjà diagnostiqué une arthrite juvénile idiopathique (AJI), il a été prouvé qu'HUMIRA, en association avec un autre médicament appelé méthotrexate (MTX), augmentait la durée de la maîtrise de l'uvéite non infectieuse. Le risque d'échec du traitement a diminué de 75% par rapport au MTX administré seul.

HUMIRA n'est pas un stéroïde et peut réduire l'utilisation de stéroïdes topiques chez les enfants de 2 ans et plus atteints d'uvéite non infectieuse.

Effets secondaires courants d'HUMIRA

Les effets secondaires courants d'HUMIRA comprennent les réactions au point d'injection (douleur, rougeur, éruption cutanée, enflure, démangeaisons ou ecchymoses), les infections des voies respiratoires supérieures (infections des sinus), les maux de tête, les éruptions cutanées et les nausées. Ce ne sont pas tous les effets secondaires possibles d'HUMIRA.

Pour les médicaments suivants: Cyltezo (adalimumab-adbm), Imraldi (EU)/Hadlima (Korea) (SB5), Amjevita (É.-U.)/Amgevita (EU)/ Solymbic (EU) (ABP 501), GP2017, Exemptia (ZRC3197), Adfrar, Mabura, il n'y a pas encore d'informations pertinentes.

Adalimumab (HumiraMC) in Ophthalmology: A Review of the Literature

Le facteur de nécrose tumorale alpha (TNF- α) est une cytokine pléiotropique qui joue un rôle essentiel dans l'induction de l'inflammation dans les maladies auto-immunes^{76, 77}. Le plus récent agent anti-TNF- α est l'adalimumab (Humira, Abbott Pharmaceutical inc.), un anticorps d'origine humaine. Cette revue résume les caractéristiques de l'adalimumab, en soulignant son utilisation clinique dans les troubles inflammatoires systémiques et oculaires, ainsi que les stratégies thérapeutiques possibles. L'adalimumab a été utilisé avec succès dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde, de la spondylarthrite ankylosante et du psoriasis.

Plus récemment, l'adalimumab a montré des qualités prometteuses dans le contrôle des inflammations intra-oculaires, même s'il a été utilisé principalement comme thérapie de secours pour les cas qui ne répondent pas. Cet agent biologique a également été utilisé dans des cas pédiatriques, montrant un bon profil de sécurité et d'efficacité. Bien qu'aucune comparaison directe avec d'autres agents biologiques n'ait été effectuée et que l'adalimumab semble être équivalent aux autres anti-TNF- α , le passage à l'adalimumab peut offrir un meilleur contrôle de l'uvéite. L'adalimumab est un médicament prometteur pour le traitement de l'uvéite, même si des études supplémentaires sont nécessaires pour son application en tant que thérapie primaire dans l'uvéite.

Effet de l'adalimumab sur la fonction visuelle chez les patients atteints d'uvéite intermédiaire non infectieuse, d'uvéite postérieure et de panuvéite dans les essais VISUAL-1 et VISUAL-2

Résultats: Dans une analyse post-hoc des essais VISUAL-1 et VISUAL-2, comprenant 217 patients dans VISUAL-1 et 226 patients dans VISUAL-2, le score composite du National Eye Institute Visual Function Questionnaire de 25 éléments évaluant le fonctionnement visuel rapporté par le patient dans des modèles longitudinaux a montré des différences significatives entre les groupes adalimumab et placebo⁷⁸.

Signification: Ces résultats suggèrent que l'adalimumab est associé à des améliorations cliniquement significatives de la fonction visuelle chez les patients atteints d'uvéite intermédiaire non infectieuse, d'uvéite postérieure et de panuvéite.

Importance: L'adalimumab a été récemment approuvé pour le traitement de l'uvéite intermédiaire non infectieuse, de l'uvéite postérieure et de la panuvéite.

Objectif: Évaluer l'effet de l'adalimumab sur le fonctionnement visuel et la qualité de vie des patients atteints d'uvéite intermédiaire non infectieuse, d'uvéite postérieure et de panuvéite corticodépendantes.

Conception: Une analyse post-hoc d'essais cliniques portant sur des adultes atteints d'uvéite intermédiaire non infectieuse active (VISUAL-1) et inactive (VISUAL-2), d'uvéite postérieure et de panuvéite a été réalisée aux États-Unis, au Canada, en Europe, en Israël, en Australie, en Amérique latine et au Japon. Au total, 217 patients (110 adalimumab, 107 placebo) dans VISUAL-1 et 226 patients (115 adalimumab, 111 placebo) dans VISUAL-2 ont été étudiés dans le cadre d'analyses en intention de traiter. Les essais cliniques ont été menés entre le 10 août 2010 et le 14 mai 2015.

Interventions: Dans les études VISUAL-1 et VISUAL-2, les patients ont été répartis au hasard pour recevoir de l'adalimumab, une dose de charge sous-cutanée de 80 mg suivie de 40 mg toutes les deux semaines, ou un placebo pendant 80 semaines. Tous les patients ont été soumis à une réduction progressive de la prednisone, les patients de VISUAL-1 ayant reçu une dose initiale de prednisone.

Principaux résultats et mesures: Le questionnaire composite de 25 points du National Eye Institute Vision Function Questionnaire (NEI VFQ-25) a évalué l'impact de la déficience visuelle du point de vue du patient; les scores du questionnaire vont de 0 à 100, les scores les plus élevés indiquant une meilleure qualité de vie liée à la vision. L'évolution du NEI VFQ-25 par rapport au meilleur état atteint avant la semaine 6 (VISUAL-1) et par rapport à l'état de base (VISUAL-2) jusqu'à la visite finale ou de fin anticipée a été déterminée dans chaque groupe et comparée statistiquement à l'aide de l'analyse de la variance. Les effets temporels de l'adalimumab et du placebo sur le NEI VFQ-25 ont été étudiés à l'aide d'un modèle longitudinal.

Résultats: Sur les 217 patients de VISUAL-1, 124 (57,1%) étaient des femmes; l'âge moyen (écart-type) était de 42,7 (14,9) ans. Sur les 226 patients de VISUAL-2, 138 (61,1%) étaient des femmes; l'âge moyen (écart-type) était de 42,5 (13,4) ans. Dans l'étude VISUAL-1, le changement entre le score final et le meilleur score du NEI VFQ-25 était de -1,30 pour l'adalimumab et de -5,50 pour le placebo, soit une différence de 4,20 (IC à 95%, 1,04 à 7,36; P = 0,01) associée à l'adalimumab par rapport au placebo. Dans l'essai VISUAL-2, le changement par rapport à l'état initial du NEI VFQ-25 est de 3,36 pour l'adalimumab et de 1,24 pour le placebo, soit une différence de 2,12 (IC à 95%, -0,81 à 5,04; P = 0,16). Dans les deux essais, les modèles longitudinaux ont révélé une différence significative de l'EN VFQ-25 entre l'adalimumab et le placebo de 3,07 (IC à 95%, 2,09 à 4,06; P < 0,001) et de 4,66 (IC à 95%, 0,05 à 9,26; P = 0,048) dans les essais VISUAL-1 (74,15 c. 71,08) et VISUAL-2 (82,39 c. 77,73), respectivement.

Conclusions et pertinence: Cette analyse post-hoc suggère que l'adalimumab est associé à des améliorations statistiquement significatives et cliniquement significatives du fonctionnement visuel rapporté par les patients atteints d'uvéïte intermédiaire non infectieuse, d'uvéïte postérieure et de panuvéïte.

Enregistrement de l'essai clinique
Identifiants clinicaltrials.gov: NCT01138657 (VISUAL-1) et NCT01124838 (VISUAL-2)

Biosimilaires et immunogénicité³

Bien que les médicaments biothérapeutiques aient révolutionné le traitement de nombreuses maladies rétinienues, plusieurs rapports font état de réactions immunogènes après les injections intravitréennes^{80, 82}. La plupart de ces réactions ont été associées à la variabilité des lots lors de la production et du stockage de ces médicaments⁷⁸. En général, les réactions immunitaires adaptatives ne se produisent pas dans l'œil. Par conséquent, les rapports de réactions immunogènes soulèvent des questions sur la pathophysiologie impliquée dans cette réaction immunitaire. Au départ, on pensait que ces réactions étaient dues aux adjuvants présents dans les injections⁸³.

Cependant, comme les réactions immunitaires ont été démontrées après l'administration de protéines pures, cette théorie a été rejetée et les réactions ont été considérées comme étant associées à la nature chimérique non autonome des molécules.

Cette théorie a également été rejetée lorsque des protéines thérapeutiques entièrement humanisées ont également entraîné des réactions immunogènes⁸⁰. Cette situation a conduit à la découverte des anticorps anti-médicaments (ADA). On a émis l'hypothèse que ces anticorps se développent contre les anticorps monoclonaux en raison de leur structure protéique inhérente. Les effets indésirables de ces anticorps seraient dus à une réaction anaphylactique aux médicaments biothérapeutiques, entraînant une endophtalmie stérile après des injections intravitréennes. Les ophtalmologistes doivent également comprendre que ces anticorps anti-médicaments sont plus susceptibles de se développer après des injections de molécules trop complexes, augmentant ainsi les risques de réactions indésirables aux médicaments. L'incidence de l'endophtalmie chez les patients l'a démontré après avoir reçu de l'aflibercept par rapport au ranibizumab ou au bévacizumab^{79, 83}.

Exemples de médicaments bioaméliorés

Un exemple de médicament bioamélioré cité par les auteurs est Susvimo, un implant oculaire qui délivre du ranibizumab (Lucentis) dans l'œil, éliminant ainsi le besoin d'injections intravitréennes. Susvimo, un produit de Genentech, a été approuvé par la FDA en octobre 2021. Genentech est également à l'origine du ranibizumab, qui traite la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA) néovasculaire, l'œdème maculaire et la rétinopathie diabétique.

En République de Corée, Ildong Pharmaceuticals développe un bioamélioré pour les patients recevant du ranibizumab, qui devrait améliorer l'efficacité et réduire la résistance; et Alteogen a breveté une formulation biosimilaire de l'aflibercept (Eylea; également pour la DMLA) qui a une durée de conservation améliorée et une meilleure résistance à la chaleur.

.....

« Bien que le marché des produits biosimilaires soit encore en phase de développement, il a un énorme potentiel de croissance », écrivent les auteurs. Dans leur étude, ils soulignent l'arrivée prochaine d'une vague de biosimilaires dans le domaine de l'ophtalmologie et l'importance pour les cliniciens de se tenir au courant.

.....

Au cours des dernières années, les biosimilaires d'anti-VEGF ont commencé à pénétrer les marchés américains et mondiaux, et de nombreux autres sont attendus dans les années à venir. Les biosimilaires peuvent être développés plus rapidement et sont plus rentables que les produits biologiques originaux. Ils ont le potentiel de réduire la charge financière importante des traitements anti-VEGF existants, d'améliorer l'accès pour les patients et d'accroître l'observance du traitement. Cependant, lors d'une récente enquête menée auprès de 112 spécialistes de la rétine aux États-Unis et en Europe, 56,3% d'entre eux ont estimé qu'ils avaient besoin de plus d'informations et de données réelles avant d'intégrer les biosimilaires dans leur pratique.

La moitié des personnes interrogées ont fait part de leurs préoccupations concernant la sécurité, l'efficacité et l'immunogénicité des biosimilaires³⁵. Ces préoccupations sont compréhensibles, notamment en raison du rappel initial du Razumab pour cause d'endophtalmie stérile. Cet événement indésirable a été attribué à des endotoxines bactériennes acquises au cours de la fabrication ou d'une stérilisation incorrecte, mais une inflammation systémique médiée par le développement d'anticorps anti-médicaments a également été envisagée. 



RÉFÉRENCES

1. <https://www.biosimilardevelopment.com/doc/formycon-announces-ema-acceptance-biosimilar-candidate-to-eylea-aflibercept-0001>
2. <https://www.centerforbiosimilars.com/view/review-biobetters-and-biosimilars-set-to-emerge-in-ophthalmology>
3. <https://journalretinavitreal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40942-021-00293-w>
4. Entine J. FDA balances costs, patient safety in the biologics, and personalized medicine revolution. Forbes. 2012. <https://www.forbes.com/sites/jonentine/2012/07/23/fda-balances-costs-patientsafety-in-the-biologics-and-personalized-medicine-revolution-will-it-get-it-right-or-damage-the-miracle-industry/#9b1a87a1d366>. Accessed 23 Sept 2018
5. Dimasi JA, Grabowski HG, Hansen RW. Innovation in the pharmaceutical industry: new estimates of R&D costs. J Health Econ. 2016;47:20-33.
6. Sharma K, Sharma NK, Singh R, Anand A. Exploring the role of VEGF in Indian Age related macular degeneration. Ann Neurosci. 2015;22(4):232-7.
7. Grisanti S, Zhu Q, Tatar O, Lueke J, Lueke M, Tura A, et al. Differential expression of vascular endothelial growth factor-a isoforms in neovascular age-related macular degeneration. Retina. 2015;35(4):764-72.
8. Kenneth TE, Kertes PJ. Ranibizumab in neovascular age-related macular degeneration. Clin Interv Aging. 2006;1(4):451-66.
9. Stewart MW. Aflibercept (VEGF Trap-eye): the newest anti-VEGF drug. Br J Ophthalmol. 2012;96(9):1157-8.
10. Grisanti S, Ziemssen F. Bevacizumab: off-label use in ophthalmology. Indian J Ophthalmol. 2007;55(6):417-20.
11. Kumar A, Tripathy K, Chawla R. Intraocular use of bevacizumab in India: an issue resolved? Natl Med J India. 2017;30(6):345-7.
12. Cvetkova NP, Hölldobler K, Prahs P, Radeck V, Helbig H, Märker D. Ranibizumab in neovascular age-related macular degeneration: a 5-year follow-up. Clin Ophthalmol (Auckland, NZ). 2016;10:1047.
13. European Medicines Agency (EMA). Lucentis 10 mg/ml solution for injection. Summary of product characteristics.
14. <https://razumab.co.in/about.php>
15. Sameera VV, Ayachit A, Joshi S, Guruprasad AS. Safety and efficacy of razumab—the new biosimilar in india: our experience. Kerala J Ophthalmol. 2016;28(28):180.
16. Sharma S, Khan MA, Chaturvedi A, RE-ENACT 2 Study Investigators Group. A multicenter, retrospective study (RE-ENACT 2) on the use of Razumab™ (World's First Biosimilar Ranibizumab) in Wet AMD, DME, RVO and Myopic CNV. J Clin Exp Ophthalmol. 2019;10(826):2.
17. Sharma S, Khan M, Chaturvedi A. A multicenter, retrospective study (RE-ENACT 2) on the use of Razumab™ (world's first biosimilar ranibizumab) in wet age-related macular degeneration. Ophthalmol Ther. 2020;9(1):103-14.
18. Sharma S, Khan M, Chaturvedi A. A Multicenter, retrospective study (RE-ENACT 2) on Razumab™ (world's first biosimilar ranibizumab) in retinal vein occlusion. Ophthalmol Ther. 2020;9(3):625-39.
19. Sharma S, Khan MA, Chaturvedi A, RE-ENACT Study Investigators Group. Real-Life clinical effectiveness of Razumab® (the world's first biosimilar of ranibizumab) in retinal vein occlusion: a subgroup analysis of the pooled retrospective RE-ENACT study. Ophthalmologica 2019;241(1):24-31.
20. Sharma S, Khan MA, Chaturvedi A, RE-ENACT Study Investigators Group. Real life clinical effectiveness of Razumab® (world's first biosimilar ranibizumab) in wet age-related macular degeneration: a subgroup analysis of pooled retrospective RE-ENACT study. Int J Ophthalmol Eye Res. 2018;6(2):368-73.
21. Sharma S, Khan MA, Chaturvedi A, RE-ENACT Study Investigators Group. Real-life clinical effectiveness of Razumab® (world's first biosimilar ranibizumab) in wet age-related macular degeneration, diabetic macular edema, and retinal vein occlusion: a retrospective pooled analysis. Int J Ophthalmol Eye Res. 2018;6(4):377-83.
22. Narayan R, Hariprasad S, Sheth J. Biosimilars for the treatment of retinal diseases. Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina. 2020;5:242-6.
23. FDA approves first biosimilar to treat macular degeneration disease and other eye conditions. <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-first-biosimilar-treat-macular-degeneration-disease-and-other-eye-conditions>. Accessed 17 Sep 2021.
24. <https://www.newswire.ca/fr/news-releases/sante-canada-approuve-byooviz-cm-sb11-de-samsung-bioepis-et-biogen-une-version-biosimilaire-de-lucentis-md-ranibizumab--881453350.html>

25. Bressler NM, Kim T, Oh I, Russo P, Kim MY, Woo SJ. Immunogenicity With Ranibizumab Biosimilar SB11 (Byooviz) and Reference Product Lucentis and Association With Efficacy, Safety, and Pharmacokinetics: A Post Hoc Analysis of a Phase 3 Randomized Clinical Trial. *JAMA Ophthalmol.* 2023 Feb 1;141(2):117-127. doi: 10.1001/jamaophthalmol.2022.5403. PMID: 36520462; PMCID: PMC9857301.
26. Bioeq GmbH. Efficacy and safety of the biosimilar ranibizumab FYB201 in comparison to lucentis in patients with neovascular age-related macular degeneration. *clinicaltrials.gov*; 2019. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02611778>.
27. Formycon and Bioeq announce file acceptance for FYB201, a biosimilar candidate to Lucentis® (Ranibizumab) by the U.S. food and Drug Administration (FDA). <https://www.formycon.com/en/press-release/formycon-and-bioeq-announce-file-acceptance-for-fyb201-a-biosimilar-candidate-to-lucentis-ranibizumab-by-the-u-s-food-and-drug-administration-fda/>
28. GaBI Online - Generics and Biosimilars Initiative. EC and FDA approval for first ranibizumab biosimilar Byooviz [www.gabionline.net]. Mol, Belgium: Pro Pharma Communications International; [cited 2022 Sep 16].
29. Holz FG, Oleksy P, Ricci F, Kaiser PK, Kiefer J, Schmitz-Valckenberg S; COLUMBUS-AMD Study Group. Efficacy and Safety of Biosimilar FYB201 Compared with Ranibizumab in Neovascular Age-Related Macular Degeneration. *Ophthalmology.* 2022 Jan;129(1):54-63. doi: 10.1016/j.ophtha.2021.04.031. Epub 2021 May 3. PMID: 33957183.
30. Xlucane™ meets the primary endpoint in the pivotal phase III trial with Xlucane™ - regulatory submission in E.U. and U.S. planned for second half of 2021. https://xbrane.com/en/mfn_news_en/xlucane-meets-the-primary-endpoint-in-the-pivotal-phase-iii-trial-with-xlucane-regulatory-submission-in-eu-and-us-planned-for-second-half-of-2021/
31. Prospective, multi-center, randomized, double-blind, two-arm, parallel group, active control, comparative clinical study to evaluate efficacy and safety of R-TPR-024 / Lucentis® in patients with neovascular (wet) age-related macular degeneration. <http://www.ctri.nic.in/Clinicaltrials/pmaindet2.php?trialid=23205>.
32. https://xbrane.com/en/mfn_news/xlucane-meets-the-primary-endpoint-in-the-pivotal-phase-iii-trial-with-xlucane-regulatory-submission-in-eu-and-us-planned-for-second-half-of-2021/
33. A phase III study to evaluate the equivalence in efficacy and safety of SJP-0133 to Lucentis in patients with age-related macular degeneration. https://upload.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr_e/ctr_view.cgi?recptno=R000034245.
34. <https://www.lupin.com/lupin-announces-successful-completion-of-phase-3-trials-for-lucentis-biosimilar/>
35. https://eyewiki.org/Biosimilars_in_Ophthalmology#LUBT010
36. Yoon CK, Oh J, Bae K, Park UC, Yu KS, Yu HG. Efficacy and safety of a new ranibizumab biosimilar CKD-701 using a pro re nata treatment regimen in neovascular age-related macular degeneration: A phase 3 randomized clinical trial. *PLoS One.* 2022 Nov 14;17(11):e0275611. doi: 10.1371/journal.pone.0275611. PMID: 36374913; PMCID: PMC9662729.
37. Nam KT, Yun C, Lee YJ, Choi M, Kang D, Oh J. Visual Outcome and Fluid Changes Between Eyes With Polypoidal Choroidal Vasculopathy Receiving Biosimilar CKD-701 or Reference Ranibizumab Therapy: A Post Hoc Analysis of a Phase 3 Randomized Clinical Trial. *Curr Eye Res.* 2024 Jun;49(6):663-670. doi: 10.1080/02713683.2024.2323506. Epub 2024 Mar 7. PMID: 38450631.
38. <https://www.gabionline.net/biosimilars/news/Hospira-and-Pfenex-to-collaborate-on-ranibizumab-biosimilar>
39. GaBI Online - Generics and Biosimilars Initiative. Agila Biotech and Pfenex make biosimilars deal [www.gabionline.net]. Mol, Belgium: Pro Pharma Communications International; [cited 2015 Feb 20]. Available from: www.gabionline.net/Biosimilars/News/Agila-Biotech-and-Pfenex-make-biosimilars-deal
40. GaBI Online - Generics and Biosimilars Initiative. Pfenex looking for funding for its biosimilars pipeline [www.gabionline.net]. Mol, Belgium: Pro Pharma Communications International; [cited 2015 Feb 20]. Available from: www.gabionline.net/Pharma-News/Pfenex-looking-for-funding-for-its-biosimilars-pipeline
41. Comparative Study to Evaluate the Efficacy and Safety of MYL-1701P and Eylea® in Subjects With Diabetic Macular Edema—full text view—ClinicalTrials.gov. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03610646>. Accessed 24 May 2020.
42. Momenta pharmaceuticals reports second quarter 2020 financial and operating results. <https://www.momentapharma.com/investors-and-news/press-releases/press-releases-details/2020/Momenta-Pharmaceuticals-Reports-Second-Quarter404-2020-Financial-and-Operating-Results/default.aspx>. Accessed 1 Nov 2020.
43. <https://www.ophtalmologyadvisor.com/reports/biosimilar-to-afibercept-matches-anti-vegf-drug-in-clinical-efficacy-safety-and-immunogenicity/>
44. Amgen reports third quarter financial results. Press Release. Released October 31, 2023. Accessed November 6, 2023. <https://investors.amgen.com/news-releases/news-release-details/amgen-reports-third-quarter-financial-results>
45. Amgen reports second quarter financial results. Press release. Released August 3, 2023. Accessed November 6, 2023. <https://www.prnewswire.com/news-releases/amgen-reports-second-quarter-financial-results-301893066.html>
46. Seo N, Guan X, Wang T, Chung HSH, Wikström M, Padaki R, Kalenian K, Kuhns S, Matthies K, Crouse-Zeineddini J, Wong HY, Ng M, Foltz IN, Cao S, Liu J. Analytical and Functional Similarity of Aflibercept Biosimilar ABP 938 with Aflibercept Reference Product. *Ophthalmol Ther.* 2024 May;13(5):1303-1320. doi: 10.1007/s40123-024-00914-1. Epub 2024 Mar 20. PMID: 38507189; PMCID: PMC11039433.
47. <https://www.ophtalmologyadvisor.com/reports/biosimilar-to-afibercept-matches-anti-vegf-drug-in-clinical-efficacy-safety-and-immunogenicity/>
48. <https://www.ophtalmologytimes.com/view/amgen-confirms-fda-accepted-biologics-license-application-for-abp-938>
49. Efficacy and Safety of the Aflibercept FYB203 Biosimilar in Comparison to Eylea® in patients with neovascular age-related macular degeneration (MAGELLAN-AMD). <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2019-003923-39/CZ>.

50. <https://www.centerforbiosimilars.com/view/samsung-bioepis-presents-positive-phase-3-data-on-aflibercept-candidate>
51. Samsung Bioepis presents post-hoc analysis of phase 3 clinical trial for SB15, a proposed biosimilar to Eylea (aflibercept), at EURETINA 2023. News release. Samsung Bioepis. October 7, 2023. Accessed October 9,
52. <https://www.samsungbioepis.com/en/newsroom/newsroomView.do?idx=352¤tPage=1>
53. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10749085/>
54. Phase III study assessing the efficacy, safety and immunogenicity of SOK583A1 versus Eylea® in patients with neovascular age-related macular degeneration (Mylight). <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04864834>
55. <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04864834>
56. Study to compare efficacy and safety of CT-P42 in comparison with Eylea in patients with diabetic macular edema. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04739306>
57. Wolf S, Stanga PE, Veselovsky M, et al. Biosimilar candidate CT-P42 in diabetic macular edema: 24-week results from a randomized, active-controlled, phase III study. *Ophthalmol Retina*. 2024;1-22. doi:10.1016/j.oret.2024.06.013
58. Gupta N, Mansoor S, Sharma A, et al. Diabetic retinopathy and VEGF. *Open Ophthalmol J*. 2013;7:4-10. doi:10.2174/1874364101307010004
59. What is diabetes-related edema (DME)? Cleveland Clinic. February 14, 2023. Accessed August 12, 2024. <https://my.clevelandclinic.org/health/diseases/24733-diabetes-related-macular-edema>
60. [https://www.opthalmologyretina.org/article/S2468-6530\(24\)00306-3/pdf](https://www.opthalmologyretina.org/article/S2468-6530(24)00306-3/pdf)
61. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38942386/>
- 62=61=59. <https://www.modernretina.com/view/altos-biologics-submits-marketing-authorization-application-to-the-ema-for-alt-19-an-aflibercept-biosimilar>
63. Altos Biologics Files Approval of Aflibercept Biosimilar. Alteogen Inc. Published July 1, 2024. Accessed July 2, 2024. <https://www.morningstar.com/news/pr-newswire/20240701cn52238/altos-biologics-files-approval-of-aflibercept-biosimilar>
64. <https://www.prnewswire.com/news-releases/altos-biologics-files-approval-of-aflibercept-biosimilar-302186707>.
65. <https://pharmashots.com/press-releases/altos-biologics-a-subsiary-of-alteogen-completed-patient-enrollment-in-global-phase-3-clinical-trial-of-eylea-biosimilar-in-neovascular-age-related-macular-degeneration>
66. <https://www.zonebourse.com/cours/action/OCUMENSION-THERAPEUTICS-111325380/actualite/Ocumension-Therapeutics-annonce-que-la-demande-de-licence-biologique-pour-OT-702-a-ete-acceptee-p-47395268/>
67. <https://eyewire.news/articles/ocumension-therapeutics-strengthens-pipeline-for-posterior-segment-eye-diseases/?c4src=article:infinite-scroll>
68. <https://hpr-rps.hres.ca/reg-content/sommaire-motif-decision-detailTwo.php?linkID=SBD00449>
69. Jung EE, Lee TC, Nagiel A. Initial Experience With Biosimilar Bevacizumab-bvzr For Intravitreal Use in Children: A Case Series and Literature Review. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina*. 2023 Feb;54(2):84-88. doi: 10.3928/23258160-20230130-01. Epub 2023 Feb 1. PMID: 36780635; PMCID: PMC10874225.
70. <https://www.mmitnetwork.com/aishealth/spotlight-on-market-access/fda-approves-byooviz-first-ophthalmology-biosimilar-in-u-s-2/>
71. Kapur M, Nirula S, Naik MP. Future of anti-VEGF: Biosimilars and biobetters. *Int J Retina Vitreous* 2022;8:2.
72. The 4 Biosimilar Drugs for Avastin (and What to Know About Them) - GoodRx. Available from: <https://www.goodrx.com/avastin/biosimilar-drug>. Accessed Nov 27, 2023
73. <https://www.centerforbiosimilars.com/view/mabxience-beefs-up-its-biosimilar-capacity>
74. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33520125/>
75. [https://www.journalijar.com/article/21783/retrospective-efficacy-and-safety-analysis-of-zybev-\(biosimilar-of-bevacizumab\)-use-at-tertiary-eye-care-centres-in-india-spectra-study/](https://www.journalijar.com/article/21783/retrospective-efficacy-and-safety-analysis-of-zybev-(biosimilar-of-bevacizumab)-use-at-tertiary-eye-care-centres-in-india-spectra-study/)
76. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2991444/>
77. Neri P, Lettieri M, Fortuna C, Zucchi M, Manoni M, Celani S, Giovannini A. Adalimumab (humira™) in ophthalmology: a review of the literature. *Middle East Afr J Ophthalmol*. 2010 Oct;17(4):290-6. doi: 10.4103/0974-9233.71588. PMID: 21180427; PMCID: PMC2991444.
78. Sheppard J, Joshi A, Betts KA, Hudgens S, Tari S, Chen N, Skup M, Dick AD. Effect of Adalimumab on Visual Functioning in Patients With Noninfectious Intermediate Uveitis, Posterior Uveitis, and Panuveitis in the VISUAL-1 and VISUAL-2 Trials. *JAMA Ophthalmol*. 2017 Jun 1;135(6):511-518. doi: 10.1001/jamaophthalmol.2017.0603. PMID: 28426849; PMCID: PMC5847080.
79. Kiss S, Dugel PU, Khanani AM, Broder MS, et al. Endophthalmitis rates among patients receiving intravitreal anti-VEGF injections: a USA claims analysis. *Clin Ophthalmol*. 2018;12:1625-35.
80. Souied EH, Dugel PU, Ferreira A, Hashmonay R, Lu J, Kelly SP. Severe ocular inflammation following ranibizumab or aflibercept injections for age-related macular degeneration: a retrospective claims database analysis. *Ophthalmic Epidemiol*. 2016;23:71-9.
81. Agrawal S, Joshi M, Christoforidis JB. Vitreous inflammation associated with intravitreal anti-VEGF pharmacotherapy. *Mediators Inflamm*. 2013;2013:1-6.
82. Janeway CA. Approaching the asymptote? Evolution and revolution in immunology. *Cold Spring Harb Symp Quant Biol*. 1989;54:1-13.
83. Hwang WYK, Foote J. Immunogenicity of engineered antibodies. *Methods*. 2005;36:3-10.