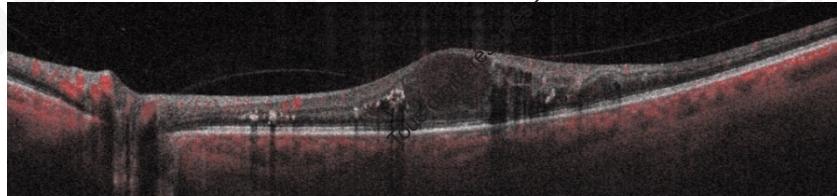
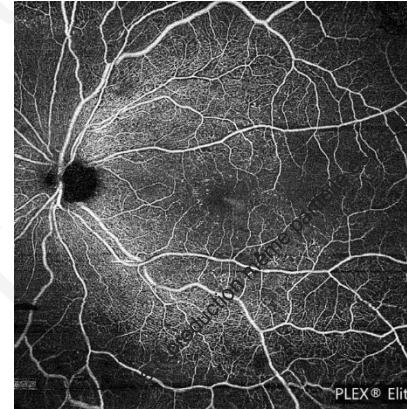
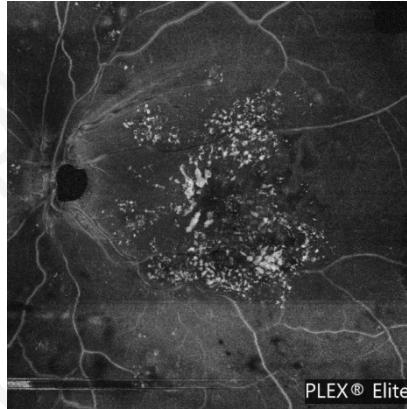


OMD : Que peut-on attendre du brolucizumab et du faricimab ?



2022 © Journée Rétine & Diabète, Tous droits réservés - Toute reproduction même partielle est interdite.



Marie-Noëlle DELYFER

Paris, 21 octobre 2022

2022 © Journée Rétine & Diabète

Liens d'intérêt

- Consultante : AbbVie, Bayer, Horus pharma, Novartis, Roche, Théa
- Membre d'Advisory Boards : AbbVie, Bayer, Horama, Horus Pharma, Novartis, Roche

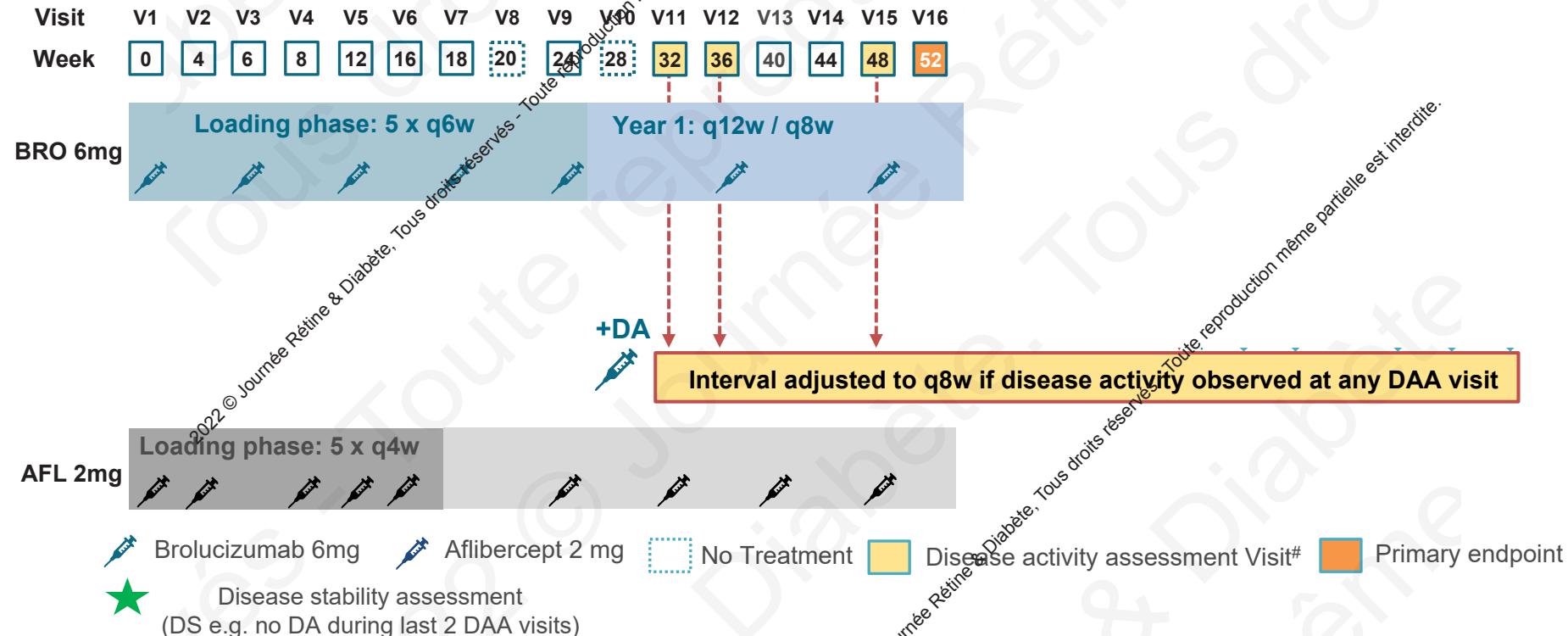
2022 © Journée Rétine & Diabète, Tous droits réservés - Toute reproduction même partielle est interdite.

Beovu® - brolucizumab



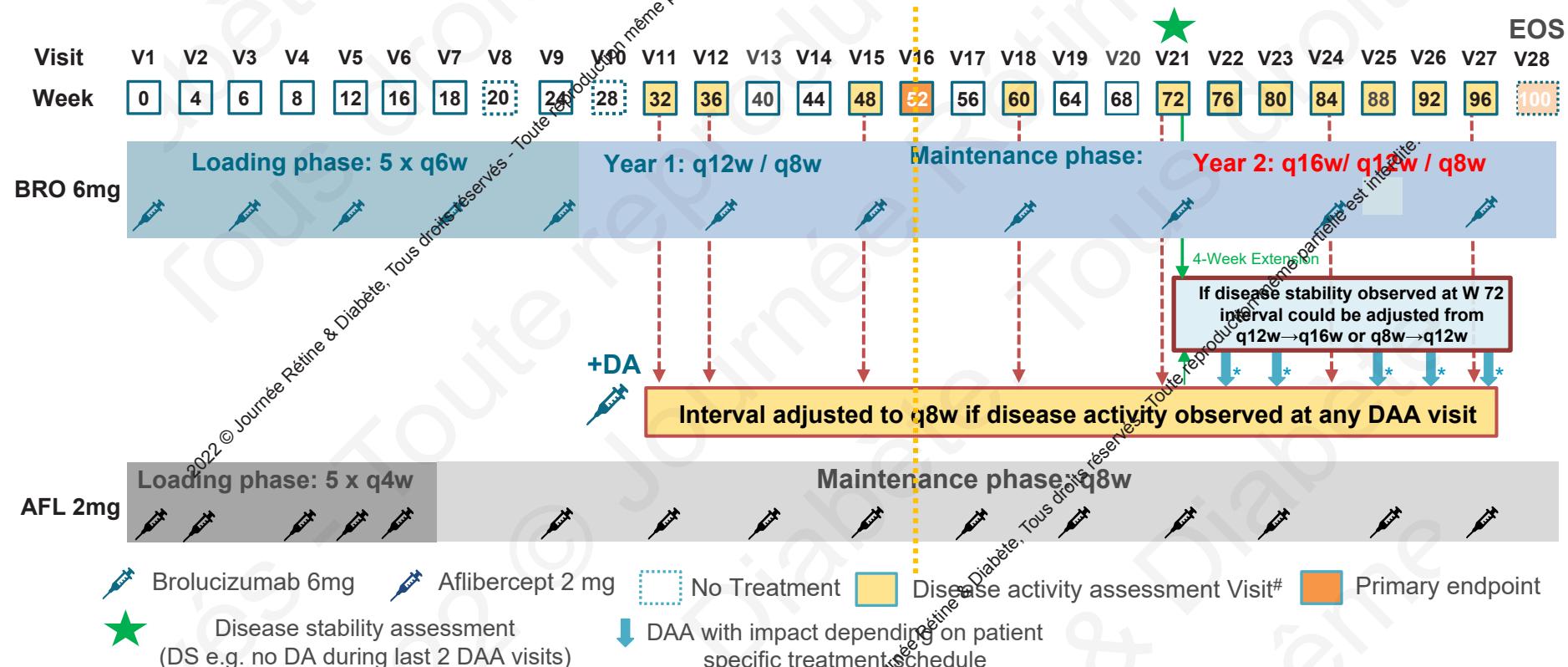
2022 © Journée Rétine & Diabète, Tous droits réservés - Toute reproduction même partielle est interdite.

Design de l'étude KITE



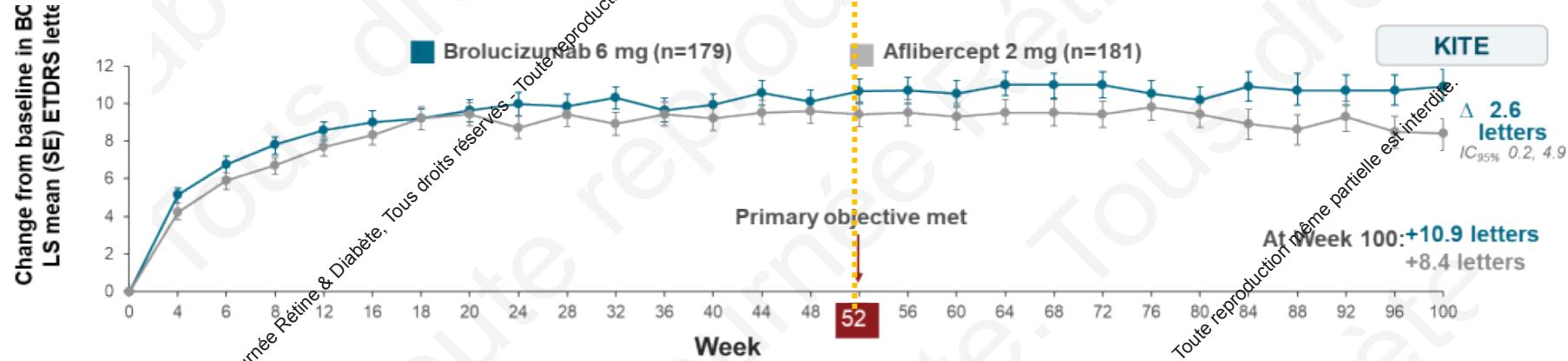
#Disease activity assessments were conducted at pre-specified visits by the masked investigator. Presence of disease activity was determined at the discretion of the masked investigator and supported by protocol guidance based on dynamic functional and anatomical characteristics. Patients were assessed by the masked investigator regarding the option to extend the current treatment interval by 4 weeks based on a one-time DSA at Week72. For patients that the investigator decided to extend, treatment schedule was adjusted accordingly. However, after Week 72, if DA was identified at scheduled treatment visit the patient was assigned to q8w. *Adjustment related to DA only occurs at scheduled treatment visit. Sham injections were administered to maintain masking. Visual and anatomical assessments were made prior to all injections. BCVA, best-corrected visual acuity; DA, disease activity; DS, disease stability; EOS, end of study; q8w, 8-week dosing interval; q12w, 12-week dosing interval; q16w, 16-week dosing interval.

Design de l'étude KITE



#Disease activity assessments were conducted at pre-specified visits by the masked investigator. Presence of disease activity was determined at the discretion of the masked investigator and supported by protocol guidance based on dynamic functional and anatomical characteristics. Patients were assessed by the masked investigator regarding the option to extend the current treatment interval by 4 weeks based on a one-time DSA at Week72. For patients that the investigator decided to extend, treatment schedule was adjusted accordingly. However, after Week 72, if DA was identified at scheduled treatment visit the patient was assigned to q8w. *Adjustment related to DA only occurs at scheduled treatment visit. Sham injections were administered to maintain masking. Visual and anatomic assessments were made prior to all injections. BCVA, best-corrected visual acuity; DA, disease activity; DS, disease stability; EOS, end of study; q8w, 8-week dosing interval; q12w, 12-week dosing interval; q16w, 16-week dosing interval.

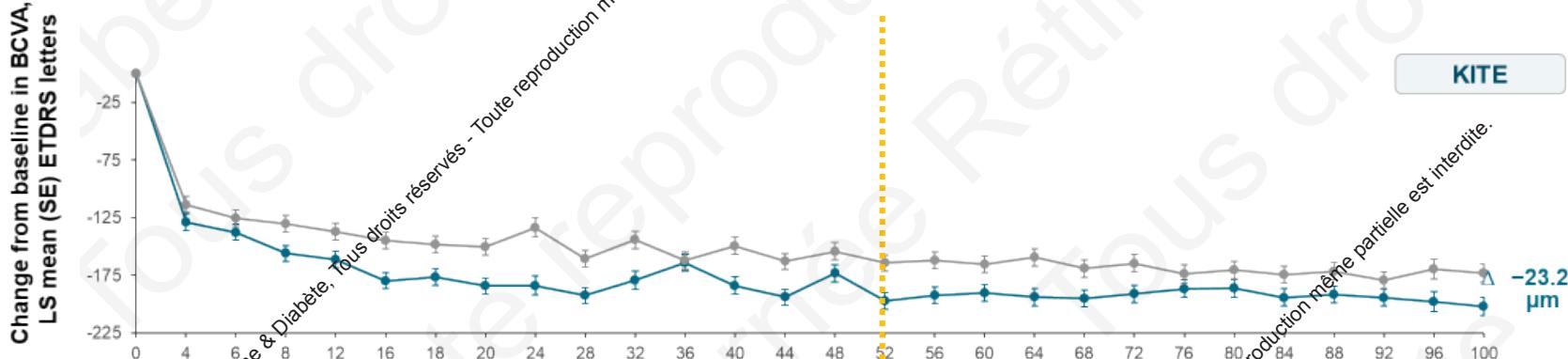
Résultats de l'étude KITE



Full analysis set LOCF, LS mean differences in BCVA (brolucizumab–aflibercept, Δ) in KESTREL (-1.7 , 95% CI $-3.8, 0.4$) and KITE (2.6 ; 95% CI $0.2, 4.9$). LS mean and SE estimates are analyzed using ANOVA model with baseline BCVA categories (≤ 65 , > 65 letters), age categories (< 65 , ≥ 65 years) and treatment as fixed effect factors. BCVA, best corrected visual acuity; BRO, brolucizumab; CI, confidence interval; ETDRS, Early treatment diabetic retinopathy study; LOCF, last observation carried forward; LS, least squares; SE, standard error; VA, visual acuity.

- A 1 an :
 - Non-infériorité fonctionnelle démontrée pour le brolucizumab vs aflibercept
 - Gains de la MAVC réalisés avec 55,1 % des patients sous brolucizumab maintenus en Q12 jusqu'à S-52, immédiatement après la phase d'induction
- A 2 ans : Maintien des gains d'AV sous brolucizumab, comparables à l'aflibercept, avec moins d'IVTs

Résultats de l'étude KITE



Full analysis set LOCF 3 mean differences in CSFT (brolucizumab–afibbercept, Δ) in KESTREL (Brolucizumab 6 mg arm: $-3.5 \mu\text{m}$; 95% CI: $-20.7, 13.8$) and KITE ($-23.2 \mu\text{m}$; 95% CI: $-43.5, -3.0$). LS mean and SE estimates based on an ANOVA model with baseline, CSFT categories ($<450 \mu\text{m}$; ≥ 450 – $\leq 650 \mu\text{m}$; $\geq 650 \mu\text{m}$), age categories (<65 , ≥ 65 years) and treatment as fixed effect factors. CI, confidence interval; CSFT, central subfield thickness; LS, least squares; LOCF, last observation carried forward; SE, standard error

Regillo et al Angiogenesis 2022

- A 1 an : Amélioration importante de l'ECR & Supériorité démontrée pour le brolucizumab 6 mg vs afibbercept
- A 2 ans : Maintien des gains d'AV sous brolucizumab, comparables à l'afibbercept

A post hoc analysis of anatomical outcomes in the KESTREL & KITE Phase 3 studies

Michael Ip¹, Rishi P. Singh², Yi-Ting Hsieh,³ Sobha Sivaprasad,⁴ Mayur Joshi,⁵ Ying Wang,⁵ Iryna Lobach,⁵ Vinay Pagadala,⁵ Tomohiro Takahashi,⁵ Xueyi Chen,⁵ Maria Isabel Lopez Galvez⁶

1. Doheny Eye Institute, CA, USA; 2. Cleveland Clinic, Cleveland, OH, USA; 3. National Taiwan University Hospital, Taipei, Taiwan;
4. NHR Moorfields Biomedical Research Centre, London, UK; 5. Novartis Pharma AG, Basel, Switzerland; 6. Hospital Clínic Universitari, Vall d'Hebron, Spain

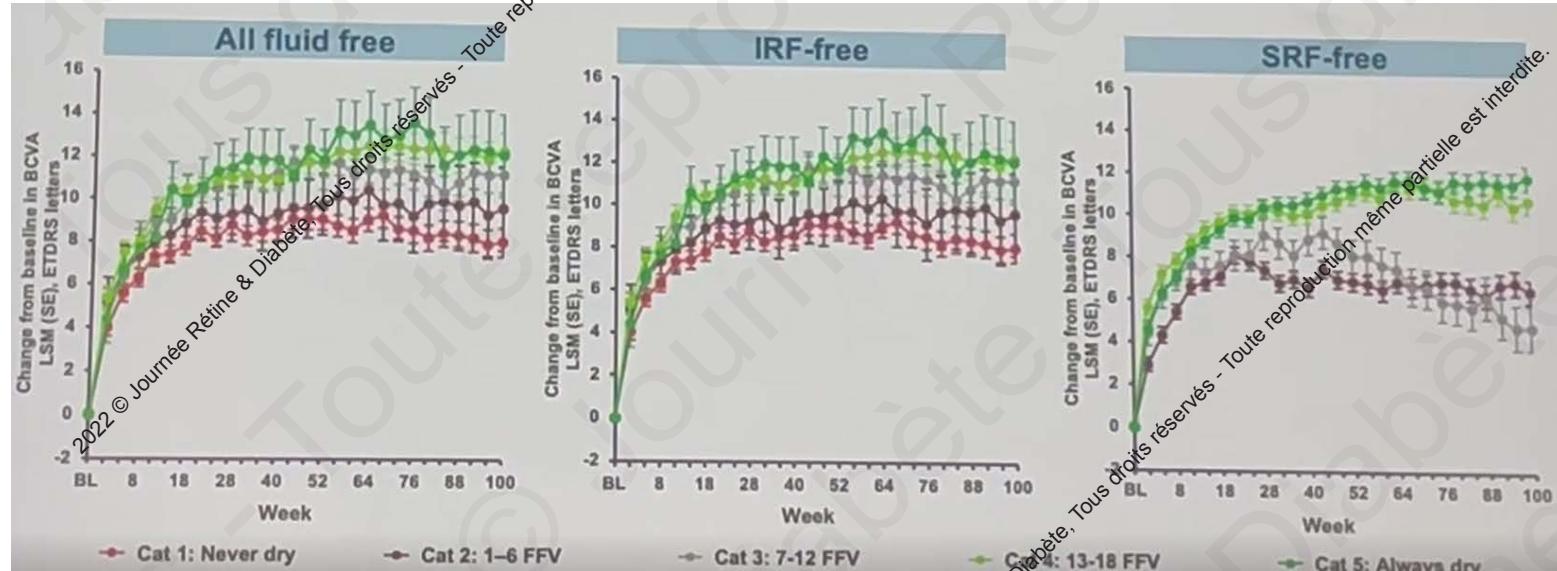
RETINA SUBSPECIALTY DAY, AAO 2022, CHICAGO, IL, USA

- Contexte : La résolution des fluides est le but thérapeutique principal des anti-VEGF dans l'OMD

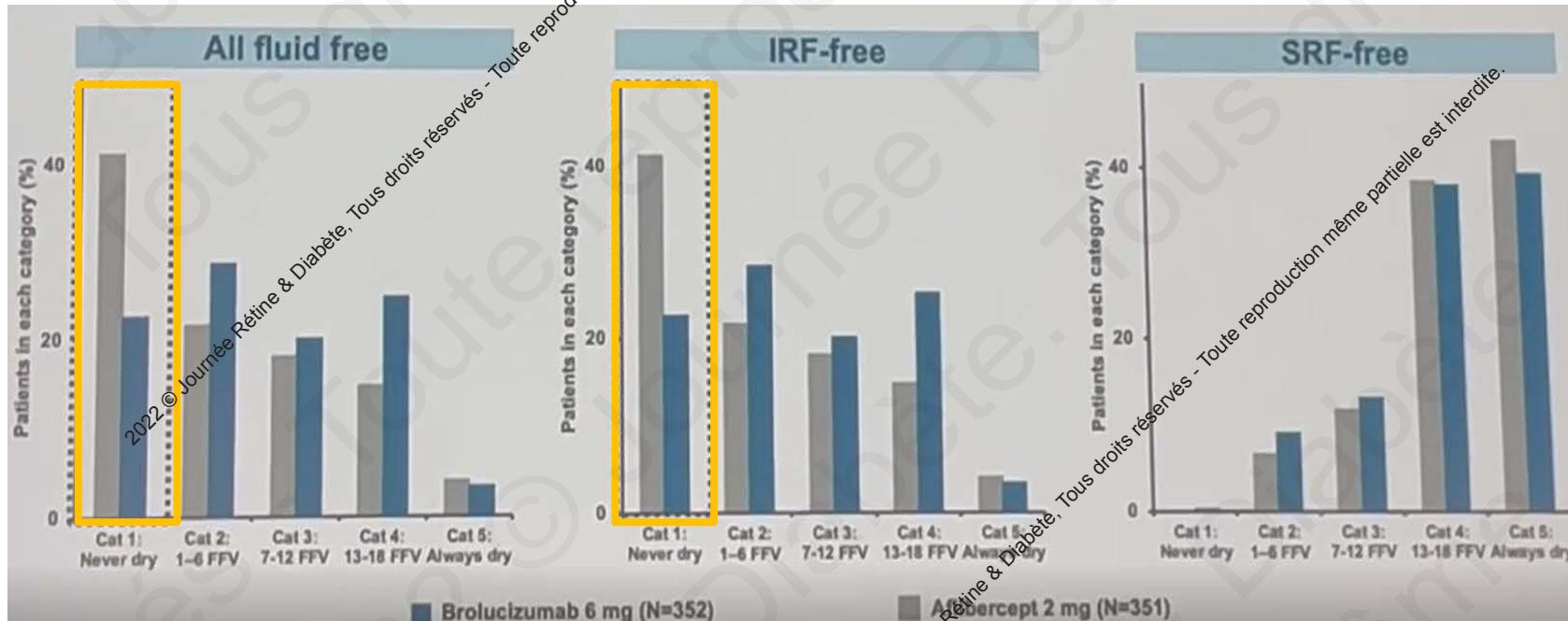
⇒ Analyses post-hoc KITE/KESTREL :

- Impact de l'asséchement ?
- Temps écoulé avant l'obtention de l'asséchement (IRF/SRF) ?
- Temps écoulé avant l'obtention d'un asséchement prolongé (absence IRF/SRF sur deux visites consécutives) ?

Les OMDs les mieux asséchés ont les meilleurs gains d'AV

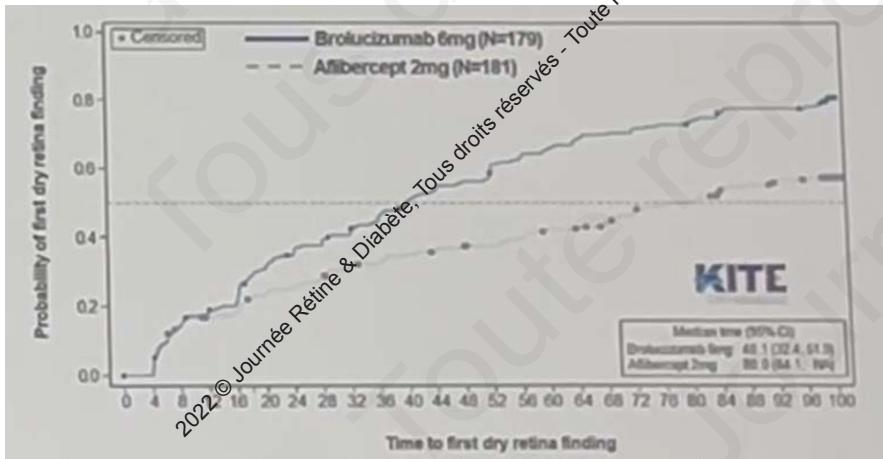


Répartition des taux d'asséchement en fonction des traitements

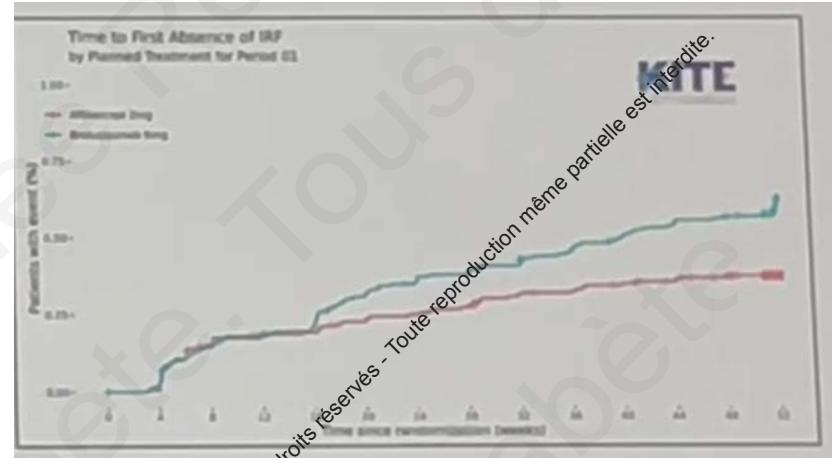


D'après Ip, AAO 2022

Délai pour l'obtention de l'asséchement



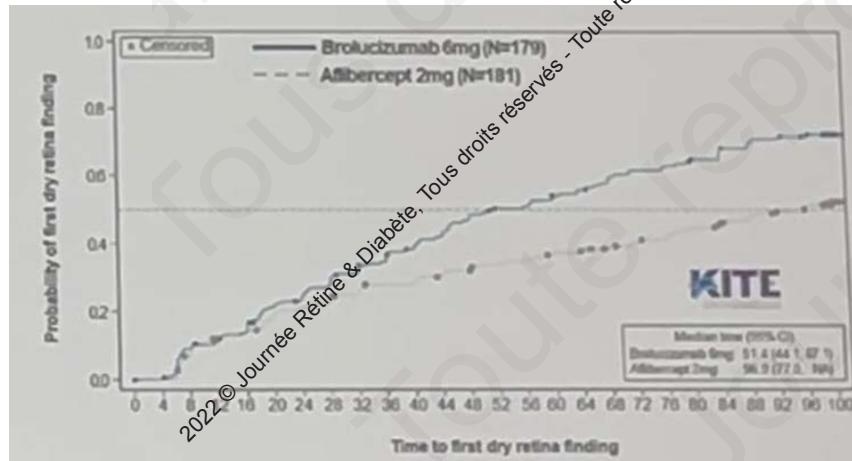
IRF + SRF



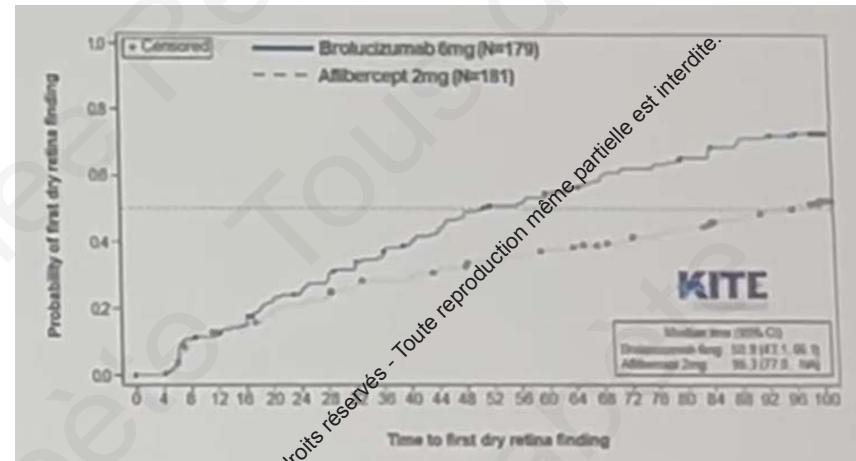
IRF

D'après Ip, AAO 2022

Délai pour l'obtention d'un asséchement prolongé



IRF + SRF



IRF

D'après Ip, AAO 2022

Tolérance à 2 ans

Adverse Event	KITE	
	Brolucizumab 6 mg (n=179)	Aflibercept 2 mg (n=181)
Patients with ≥1 AE, n (%)*		
Ocular (study eye)	73 (40.8)	74 (40.9)
Nonocular	136 (76.0)	141 (77.9)
Patients with ≥1 serious AE, n (%)*		
Ocular (study eye)	5 (2.8)	3 (1.7)
Nonocular	48 (26.8)	58 (32.0)
Patients with ≥15 letter loss from baseline at Week 100, n (%)†		
	4 (2.2)	6 (3.3)
Death, n (%)		
	13 (7.3)	9 (5.0)
AEs of special interest (study eye),		
Endophthalmitis	2 (1.1)	1 (0.6)
Intraocular inflammation^a - including Retinal vasculitis^a	4 (2.2)	3 (1.7)
Retinal vascular occlusion	1 ^b (0.6)	1 ^b (0.6)

Medical Dictionary for Regulatory Activities Version 24.1 (KESTREL) and 24.0 (KITE) used for the reporting of adverse events.

AE with a start date on or after the date of first study treatment administration were counted. *A patient with multiple occurrences of an AE for a preferred term or system organ class was counted only once in each specific category.

^a Percentages of patients with intraocular inflammation and percentages of patients with retinal vasculitis cannot be added up. ^bNo patient with both RO and IOI in KITE Safety Analysis Set; [†] Full Analysis Set-LOCF; [‡] 2 patients experienced also IOI; # 1 patient experienced also IOI; AE, adverse event; LOCF, last observation carried forward, RO, retinal vascular occlusion; RV, retinal vasculitis

Avis favorable européen pour le brolucizumab dans la BAV secondaire à l'OMD



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

The CHMP adopted a new indication for visual impairment in diabetic macular oedema. The full indications for Beovu will therefore be as follows:²

Beovu is indicated in adults for the treatment of

- neovascular (wet) age related macular degeneration (AMD) (see section 5.1),
- **visual impairment due to diabetic macular oedema (DME) (see section 5.1).**

**AVIS SUR LES
MÉDICAMENTS**

brolucizumab

BEOVU 120 mg/ml,

Solution injectable en seringue préremplie et solution injectable en flacon

Première évaluation

Adopté par la Commission de la transparence le 14 septembre 2022

L'essentiel

Avis favorable au remboursement, chez l'adulte, dans le traitement de la baisse d'acuité visuelle due à l'œdème maculaire diabétique, en cas de forme diffuse ou de fuites proches du centre de la macula, chez les patients ayant une acuité visuelle inférieure ou égale à 5/10 et chez lesquels la prise en charge du diabète a été optimisée.

Avis défavorable au remboursement dans les autres cas.

Quel progrès ?

Pas de progrès par rapport à EYLEA (afibercept), chez l'adulte, dans le traitement de la baisse d'acuité visuelle due à l'œdème maculaire diabétique, en cas de forme diffuse ou de fuites proches du centre de la macula, chez les patients ayant une acuité visuelle inférieure ou égale à 5/10 et chez lesquels la prise en charge du diabète a été optimisée.

**AVIS SUR LES
MÉDICAMENTS**

brolucizumab

BEOVU 120 mg/ml,

Solution injectable en seringue préremplie et solution injectable en flacon

Première évaluation

Adopté par la Commission de la transparence le 14 septembre 2022

2022 © Journée Rétine & Diabète. Tous droits réservés - Toute reproduction même partielle est interdite.

Place de BEOVU (brolucizumab) dans la stratégie thérapeutique :

Comme LUCENTIS (ranibizumab) et EYLEA (aflibercept), BEOVU (brolucizumab) est, chez l'adulte, un traitement de première intention de la baisse de l'acuité visuelle due à un œdème maculaire diabétique en cas de forme diffuse ou de fuites proches du centre de la macula, chez les patients ayant une acuité visuelle inférieure ou égale à 5/10 et chez lesquels la prise en charge du diabète a été optimisée.

Le choix entre les anti-VEGF [ranibizumab (LUCENTIS), aflibercept (EYLEA) et brolucizumab (BEOVU)] et OZURDEX (dexaméthasone en implant intravitrénien) dans le traitement de première intention chez les patients pseudophakes reste à l'appréciation de l'ophtalmologue qui tiendra compte des caractéristiques ophtalmologiques de l'œil traité [antécédent de glaucome ou d'hypertonie oculaire, statut du cristallin (phaque ou pseudophaque), antécédent de vitrectomie], du stade de la rétinopathie diabétique, des antécédents cardio-cérébro-vasculaires, de l'âge du patient et de ses capacités à observer le traitement.

2022 © Journée Rétine & Diabète. Tous droits réservés - Toute reproduction même partielle est interdite.

Vabysmo[®] - faricimab

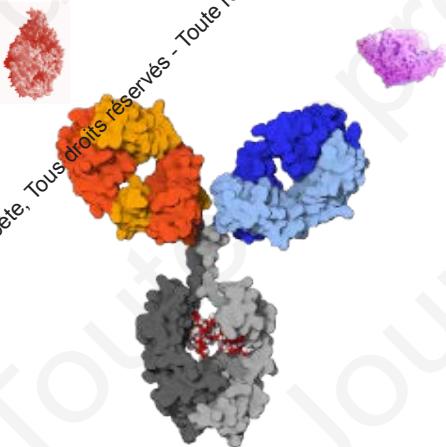
2022 © Journée Rétine & Diabète. Tous droits réservés - Toute reproduction même partielle est interdite.

2022 © Journée Rétine & Diabète. Tous droits réservés - Toute reproduction même partielle est interdite.

Propriétés du faricimab

- Anticorps bi-spécifique

Site fixant Ang-2



- Permet à Ang-1 de se refixer à Tie2
- Favorise la stabilité vasculaire
- Contrôle l'inflammation

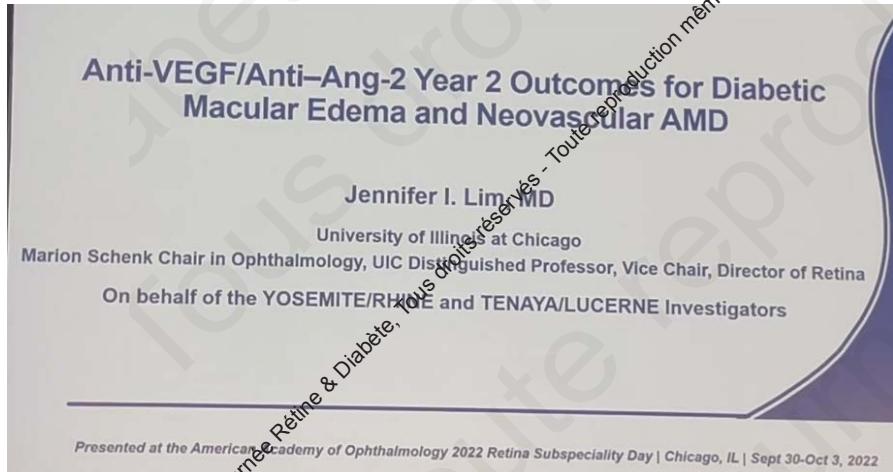
Site fixant le VEGF-A

- Réduit la diffusion vasculaire
- Inhibe la néovascularisation

Effet synergique Ang-2/VEGF pour favoriser l'hyperperméabilité vasculaire, l'apparition des néovaisseaux et l'inflammation

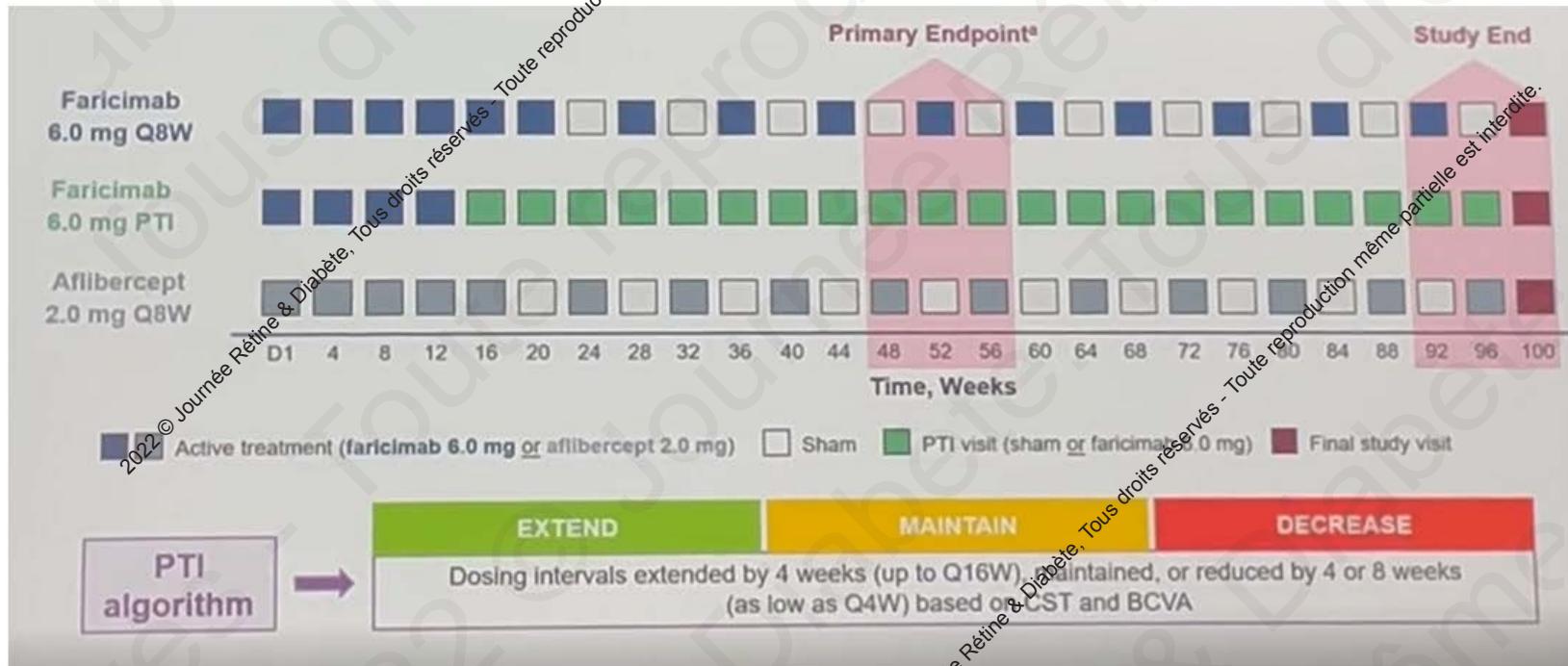
L'inhibition combinée des deux voies de signalisation : diminue de manière prolongée non seulement l'hyperperméabilité, les néovaisseaux et l'inflammation mais réduit aussi le risque de fibrose

Yosemite & Rhine

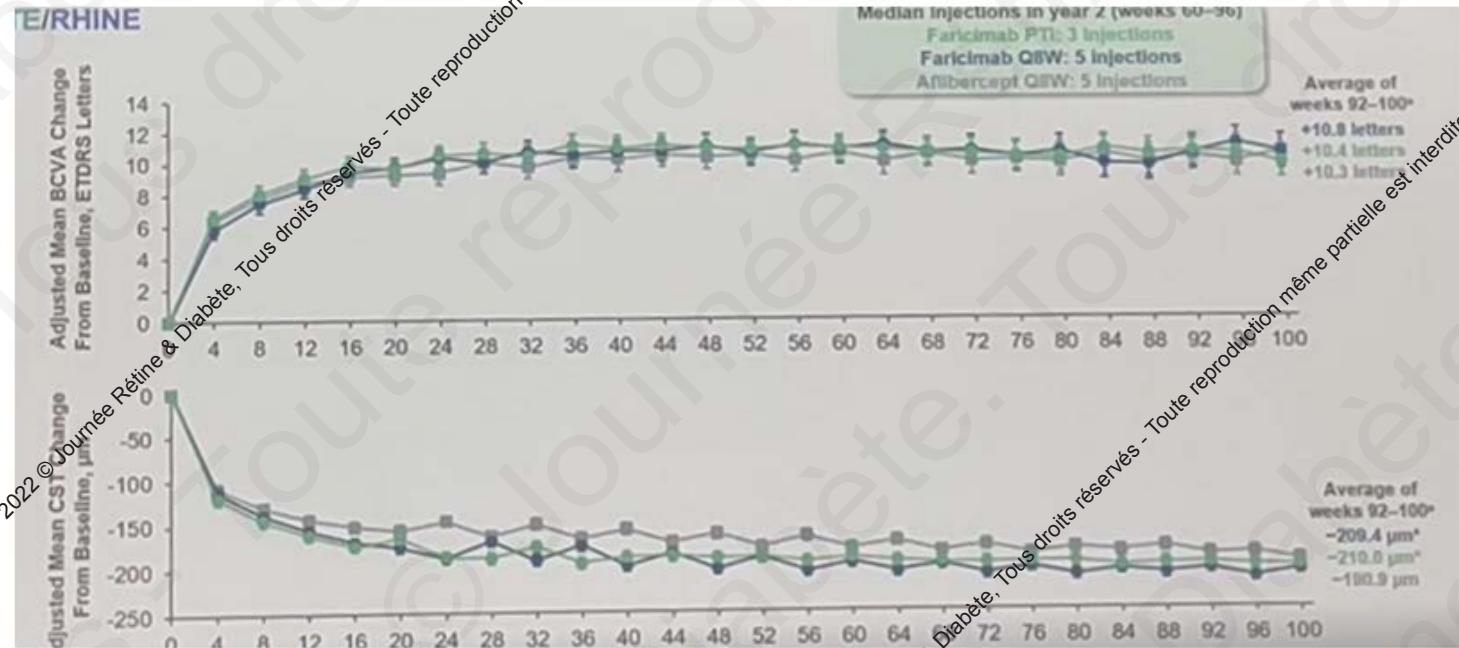


- Faricimab q8 et T&E cappé à q16 vs. aflibercept q8

Yosemite & Rhine : Design

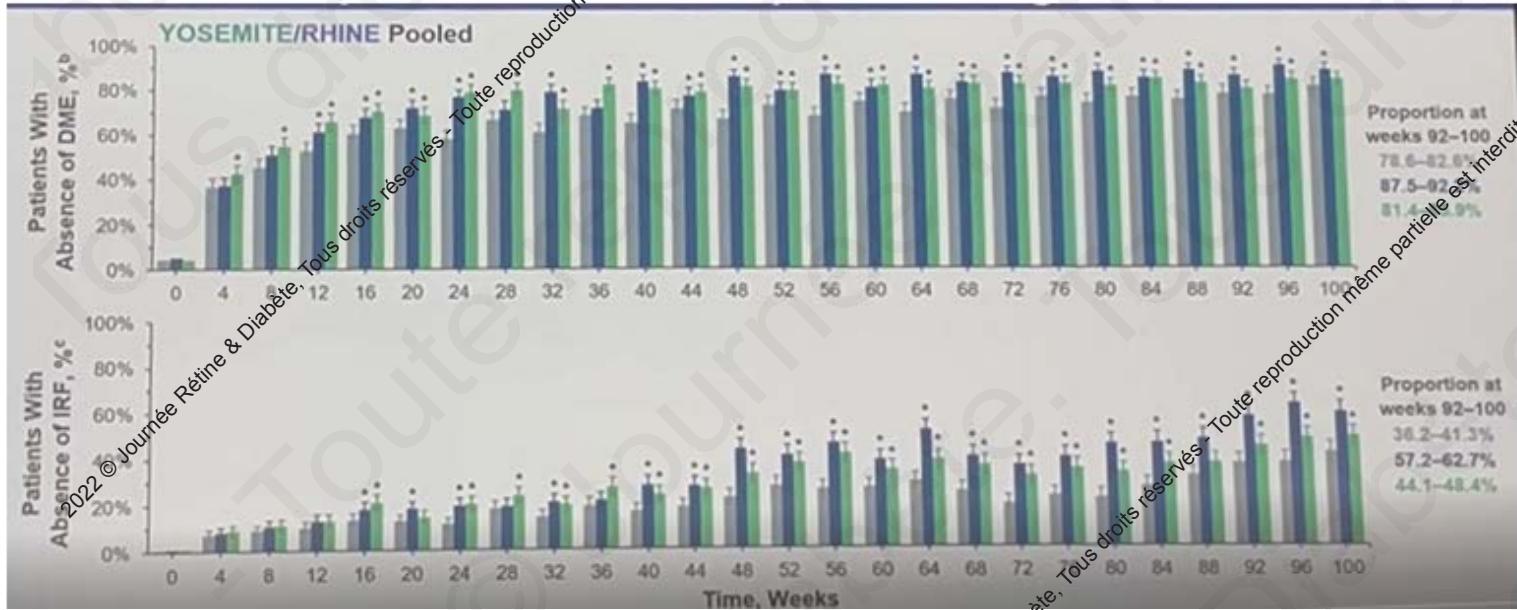


Yosemite & Rhine : Résultats



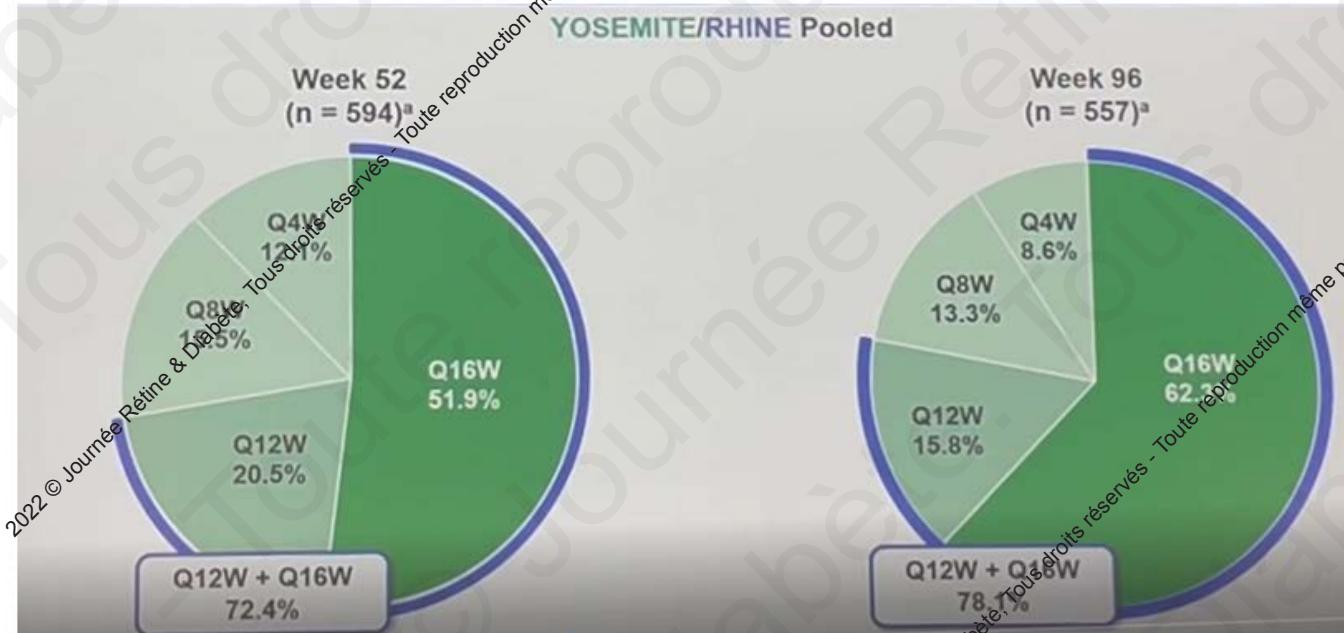
- Gains d'AV et meilleure réduction de l'ECR à 1 an, confirmés à 2 ans
- Moins d'IVTs dans le groupe T&E

Yosemite & Rhine : assèchement



D'après Lim, AAO 2022

Yosemite & Rhine : Espacement des IVTs dans le bras T&E



- A 2 ans : 80% atteignent q12, 60% atteignent q16

Yosemite & Rhine : Tolérance

- Aucun cas d'inflammation
- Très bonne tolérance

2022 © Journée Rétine & Diabète. Tous droits réservés - Toute reproduction même partielle est interdite.

2022 © Journée Rétine & Diabète. Tous droits réservés - Toute reproduction même partielle est interdite.

Conclusions

2022 © Journée Rétine & Diabète. Tous droits réservés - Toute reproduction même partielle est interdite.

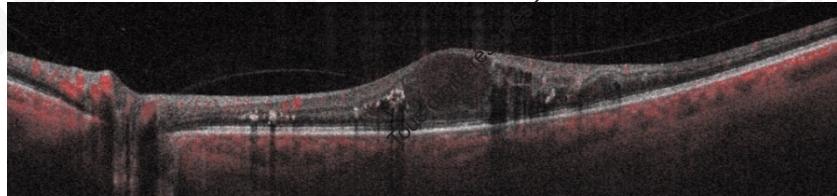
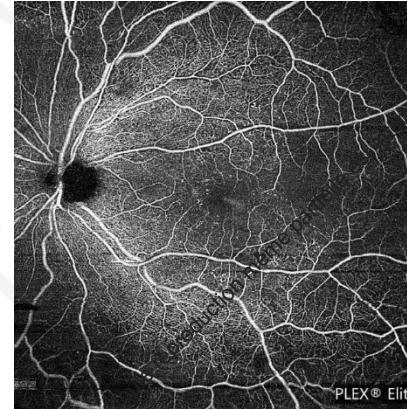
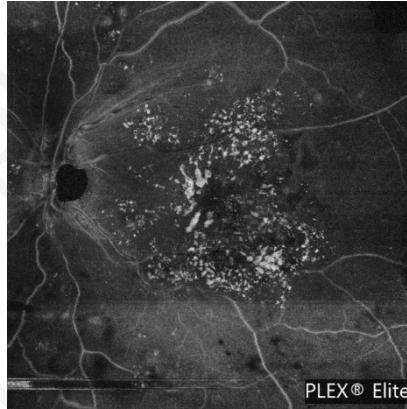
2022 © Journée Rétine & Diabète. Tous droits réservés - Toute reproduction même partielle est interdite.

- Le **brolucizumab** et le **faricimab** :
 - résultats fonctionnels identiques vs. afibercept en q8.
 - Semblent plus asséchant
 - Profil de tolérance semble favorable
- Bientôt disponibles :
 - Le **brolucizumab** a été validé dans cette indication par l'EMA et la HAS
 - Le **faricimab** a été validé sur la base des données à 1 an par la FDA

OMD : Que peut-on attendre du brolucizumab et du faricimab ?



2022 © Journée Rétine & Diabète, Tous droits réservés - Toute reproduction même partielle est interdite.



Marie-Noëlle DELYFER

Paris, 21 octobre 2022

Inserm Université
de BORDEAUX