

3^e JOURNÉE RÉTINE & DIABÈTE

14h20 - 15h50

Œdème maculaire diabétique

Modératrices : *Catherine CREUZOT-GARCHER (Dijon), Pascale MASSIN (Paris)*

Les anti VEGFS : à l'heure du bilan. Efficacité et limites

Frédéric MATONTI (Marseille)

Que peut-on attendre du brolocizumab / et du faricimab ?

Marie-Noëlle DELYFER (Bordeaux)

Bilan après 10 ans d'implant de dexaméthasone

Laurent KODJIKIAN (Lyon)

Résultat de vraie vie de l'utilisation de l'implant d'acétonide de fluorocinolone

Stéphanie BAILLIF (Nice)

Quels traitements à venir pour l'œdème maculaire diabétique ?

Michel WEBER (Nantes)

Le traitement des Telangiectasies capillaires : quand et comment ?

Pierre Henry GABRIELLE (Dijon)

Table ronde :

Modératrices : *Catherine CREUZOT-GARCHER (Dijon), Pascale MASSIN (Paris)*

Discussion et cas cliniques

Anti VEGFS « classiques » : ranibizumab, aflibercept

- Résultats de « vraie vie » décevants , on va les utiliser encore ...en attendant les nouvelles molécules
- Comment améliorer la compliance des patients ?
- Avec l'arrivée des nouveaux traitements , quel est leur avenir ?
- Biosimilaires ?

Biosimilaires



La Commission européenne accorde une autorisation de mise sur le marché à Ranivisio ▼^{®*} (ranibizumab), un biosimilaire du Lucentis^{®}, pour le traitement de la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA), cause la plus fréquente de cécité dans les...**

- Une étude dans une pathologie vaut pour toutes les indications
- ➔ 4 indications, les mêmes que le ranibizumab
- Pas de commission de transparence, simple fixation du prix (30 à 40% du prix initial du Lucentis)
- Disponibilité fin 2022?
- Pas de seringue pré remplie
- Incitation financière: 30% des économies faites la première année versées aux médecins, 20% la deuxième année

LES BIOSIMILAIRES C'EST QUOI ?



UN MÉDICAMENT BIOSIMILAIRE N'EST PAS LA COPIE IDENTIQUE DE SON MÉDICAMENT BIOLOGIQUE DE RÉFÉRENCE

Il existe une **variabilité** comparable aux différences possibles entre divers lots d'un même médicament biologique, comme par exemple dans la **glycosylation**. D'autres différences sont également possibles notamment en terme de **formulation**, **présentation** ou encore le **dispositif d'administration**.

EN REVANCHE

✓ Activité biologique ✓ Posologie ✓ Voie d'administration

IDENTIQUES

PRINCIPALES DIFFÉRENCES ENTRE MÉDICAMENT GÉNÉRIQUE ET MÉDICAMENT BIOSIMILAIRE

Médicament générique	Médicament biosimilaire
Produit par synthèse chimique	Obtenu à partir d'une source biologique
Molécule identique à son médicament de référence	Degré élevé de similarité avec son médicament de référence
Petite molécule	Molécule plus grande et plus complexe
Les données cliniques requises sont des études pharmacocinétiques de bioéquivalence	Les données cliniques requises sont des études comparatives de pharmacocinétique, pharmacodynamique + données de sécurité et d'efficacité

Toute reproduction même partielle est interdite.

© Journée Rétine & Diabète, 2022

Les nouveaux traitements: le brolucizumab

- Effets secondaires: résultats chez le diabétique rassurants ?
- Pourquoi moins d'inflammation et d'occlusion vasculaire alors que le réseau vasculaire est pourtant déjà altéré?

Overall safety profile of brolocizumab through Week 100

Adverse Event	KESTREL			KITE	
	Brolocizumab 3 mg (n=190)	Brolocizumab 6 mg (n=189)	Aflibercept 2 mg (n=187)	Brolocizumab 6 mg (n=179)	Aflibercept 2 mg (n=181)
Patients with ≥1 AE, n (%)*					
<i>Ocular (study eye)</i>	103 (54.2)	92 (48.7)	94 (50.3)	73 (40.8)	74 (40.9)
<i>Nonocular</i>	146 (76.8)	146 (77.2)	143 (76.5)	136 (76.0)	141 (77.9)
Patients with ≥1 serious AE, n (%)*					
<i>Ocular (study eye)</i>	8 (4.2)	7 (3.7)	5 (2.7)	5 (2.8)	3 (1.7)
<i>Nonocular</i>	48 (25.3)	48 (25.3)	48 (25.3)	48 (25.3)	48 (25.3)
Patients with ≥15 letter loss from baseline at Week 100, n (%)†	6 (3.2)	6 (3.2)	6 (3.2)	6 (3.2)	6 (3.2)
Death, n (%)	4 (2.1)	4 (2.1)	4 (2.1)	4 (2.1)	4 (2.1)
AEs of special interest (study eye), n (%)					
Endophthalmitis	2 (1.1)	-	1 (0.5)	2 (1.1)	1 (0.6)
Intraocular inflammation^a	10 (5.3)	8 (4.2)	2 (1.1)	4 (2.2)	3 (1.7)
- including Retinal vasculitis^a	3 (1.6)	1 (0.5)	-	-	-
Retinal vascular occlusion	3 ⁺ (1.6)	3 [#] (1.6)	1 (0.5)	1 ^b (0.6)	1 ^b (0.6)

DMLA
HAWK and HARRIER: 4,4% OI, RV ou RO: 2,2%
IRIS 2022: 2,4% OI, 2,4% RO

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

Brolucizumab

Place dans la stratégie thérapeutique

Comme LUMENTIS (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 (LUMENTIS), aflibercept (EYLEA) et brolucizumab (BEOVU)] et OZURDEX (dexaméthasone en implant intravitréen) dans le traitement de première intention chez les patients pseudo-paques reste à l'appréciation de l'ophtalmologue qui tiendra compte des

- Comment allez vous l'utiliser ?
 - Première intention, quels patients ?
 - Allez vous switcher des patients déjà traités? Lesquels?
 - Quel protocole : 5 doses de charge ?
 - Quelle surveillance spécifique ?

Faricimab

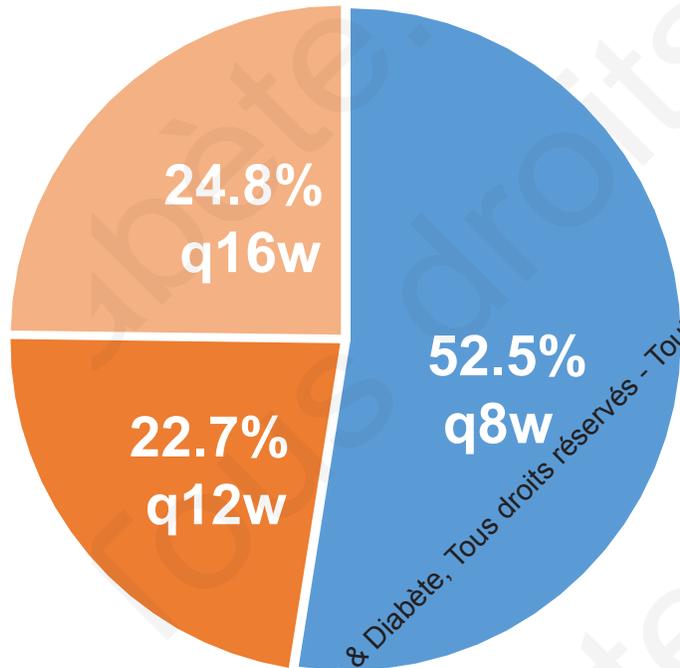
- Comment allez-vous l'utiliser ?
- Première intention, quels patients ?
- Allez-vous switcher des patients déjà traités? Lesquels?
- Quel protocole ?
- Présentation en flacon: est ce un frein?

Aflibercept 8mg

- Première intention, quels patients ?
- Quel protocole : Q8 ou Q16 d'emblée
- Allez vous switcher des patients déjà traités? Lesquels?
- Tolérance : pas de signal particulier
- Mais dose 8 mg: risque cardio vasculaire accru chez patients diabétiques à haut risque vasculaire ?
Quid des IVT bilatérales ?

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.



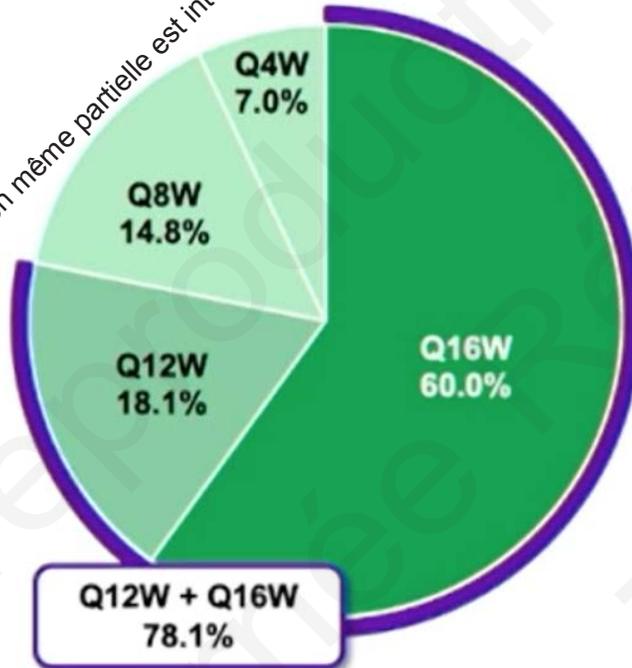
Brocizumab

47.5% patients on
 ≧ q12w interval à 2 ans

25% ≧ q16w interval à 2 ans

Seringue pré remplie

TOLERANCE OK



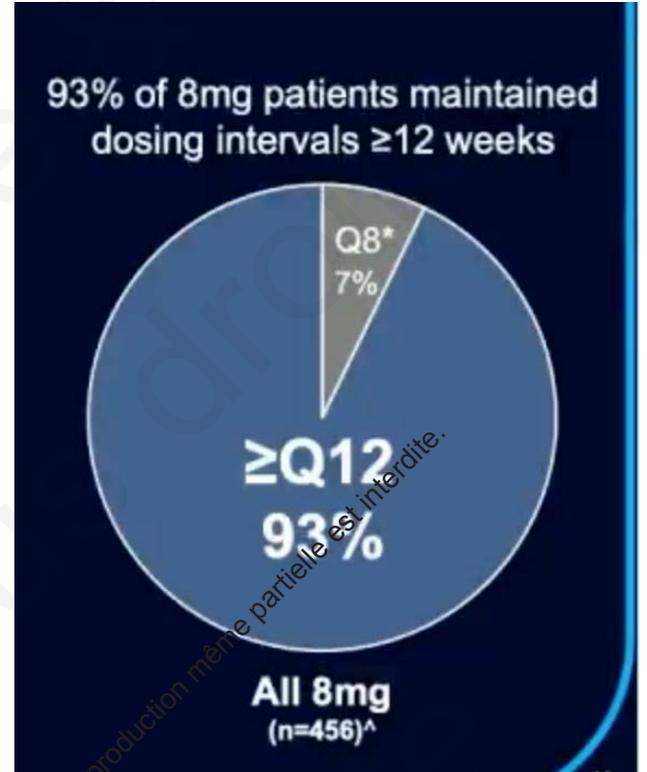
Faricimab

78 % patients on
 ≧ q12w interval à 2 ans

25% ≧ q16w interval à 2 ans

Seringue non pré remplie

TOLERANCE OK



Afli 8 mg

93 % patients on
 ≧ q12w interval à 1 an

89% 16w interval à 1 an

Seringue ?

TOLERANCE OK

Nouvelles voies d'administration ?

SUSVIMO



Port
Delivery
System



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

GENE THERAPY SUPRACHOROIDAL DELIVERY RGX-314 for the Treatment of Diabetic Retinopathy (DR)

RGX-314 PRODUCT CANDIDATE



Vector: AAV8



Gene: anti-VEGF fab

Route of administration:

Subretinal (nAMD) or
Suprachoroidal (nAMD/DR)

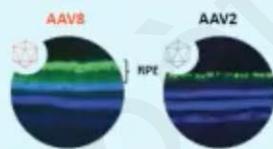


Mechanism of action:

Reducing leaky blood vessel formation by giving ocular cells the ability to produce an anti-VEGF fab



Improved AAV
vector technology



More efficient gene delivery to the RPE¹

+



Leveraging current
standard of care
in transgene

- FDA-approved mAbs and mAb fragments that inhibit VEGF are used for the prevention of DR complications
- RGX-314 gene encodes an anti-VEGF mAb fragment (fab)

=



RGX-314:
AAV8 encoding
anti-VEGF fab

Potential for long-term therapeutic
anti-VEGF expression

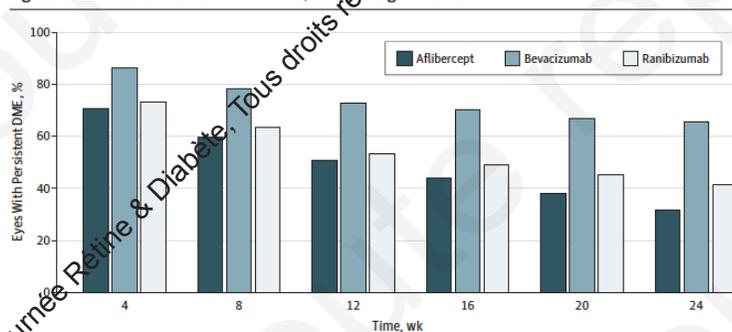
1. Vanderberghe et al. 2013 Science Translational Medicine.
AAV: Adeno-Associated Virus

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

Pouvoir asséchant ds nvx anti VEGFs ?

Does it matter or not ??
Est-ce si important ??
Bénéfice visuel ?

Figure 1. Persistent Diabetic Macular Edema (DME) Through 24 Weeks



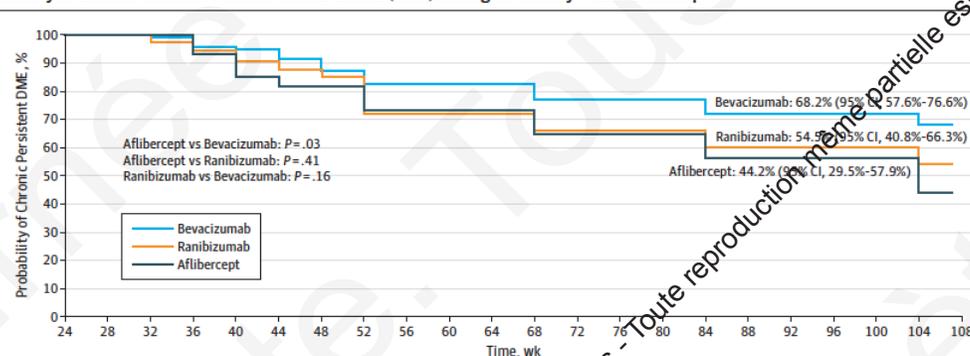
OMD persistant à 24 semaines
A: 31,6%
B: 65,6%
R: 41,5%

JAMA Ophthalmology | Original Investigation

Persistent Macular Thickening Following Intravitreal Aflibercept, Bevacizumab, or Ranibizumab for Central-Involved Diabetic Macular Edema With Vision Impairment: A Secondary Analysis of a Randomized Clinical Trial

Neil M. Bressler, MD; Wesley T. Beaulieu, PhD; Adam R. Glassman, MS; Kevin J. Blinder, MD; Susan B. Bressler, MD; Lee M. Jampol, MD; Michele Melia, ScM; John A. Wells III, MD, MS; for the Diabetic Retinopathy Clinical Research Network

Probability of Chronic Persistent Diabetic Macular Edema (DME) Through 2 Years by Treatment Group



Parmi ceux-ci, l'OMD persistait à 2 ans dans
A: 44% des yeux
B: 68,2% des yeux
R: 54,5% des yeux

Le % d'yeux ayant gagné 10 lettres ou plus à 2 ans était identique selon que l'OMD persiste ou non à 2 ans

Conclusion: il n'est pas nécessaire d'assécher totalement la rétine pour obtenir de bons résultats visuels

Plus grande durabilité

- Avantage évident
- Mais risque de perte de vue des patients ? Notamment pour la surveillance de la périphérie rétinienne ? Est-ce un problème ?

Corticoïdes

- Leur intérêt majeur était leur durabilité. Leur place ne va-t-elle pas reculer avec l'avènement des nouveaux anti VEGFs ?
- Risque majeur : HTO. Intérêt du SLT?
- Pour l'acétonide de fluocinolone
 - Quels patients ?
 - Facteurs de risque HTO identifiés
 - Contradiction entre durabilité et nécessité de surveillance attentive

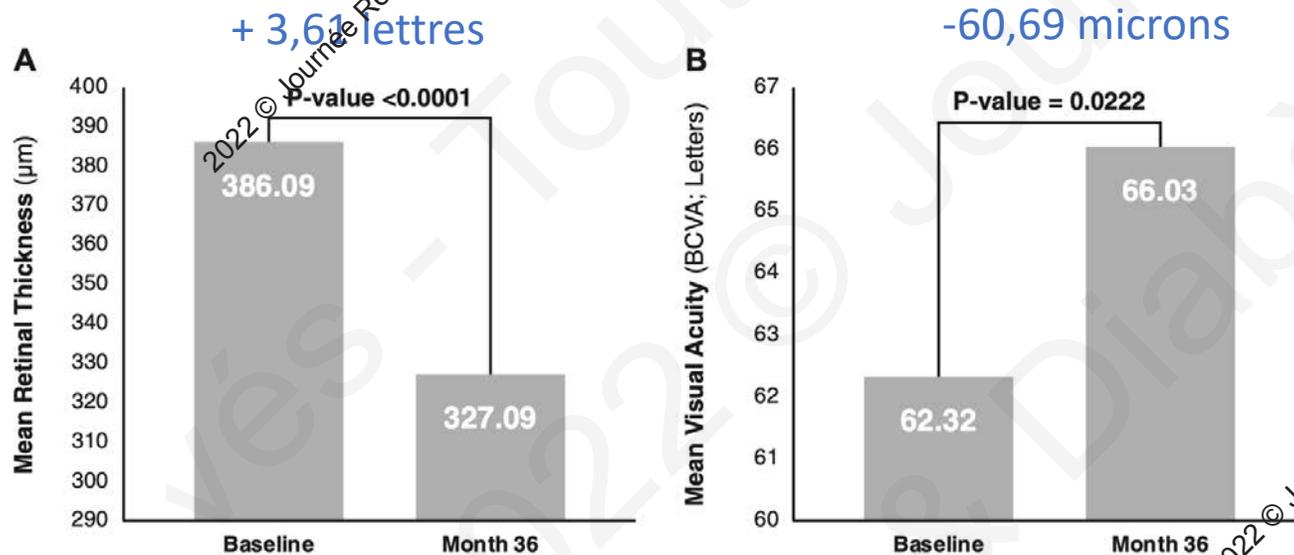
Acétonide fluocinolone

Three-Year Safety and Efficacy of the 0.19-mg Fluocinolone Acetonide Intravitreal Implant for Diabetic Macular Edema

The PALADIN Study

Michael A. Singer, MD,¹ Veeral Sheth, MD, MBA,² Sam E. Mansour, MD, MSc,^{3,4} Brandon Coughlin, PhD,⁵ Victor H. Gonzalez, MD⁶

Ophthalmology Volume 129, Number 6, June 2022



Mean peak improvement : +3,71 lettres à 12 mois

Ont été inclus des patients précédemment traités par stéroïdes sans HTO

202 yeux inclus
Seuls 94 yeux ont terminé l'étude à 36 mois

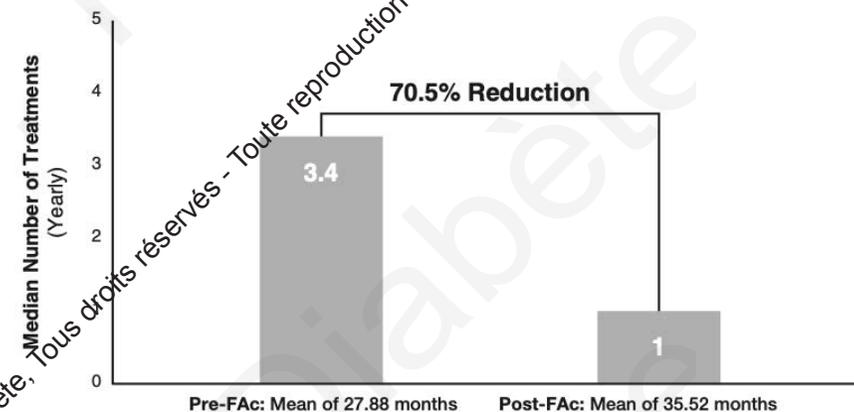


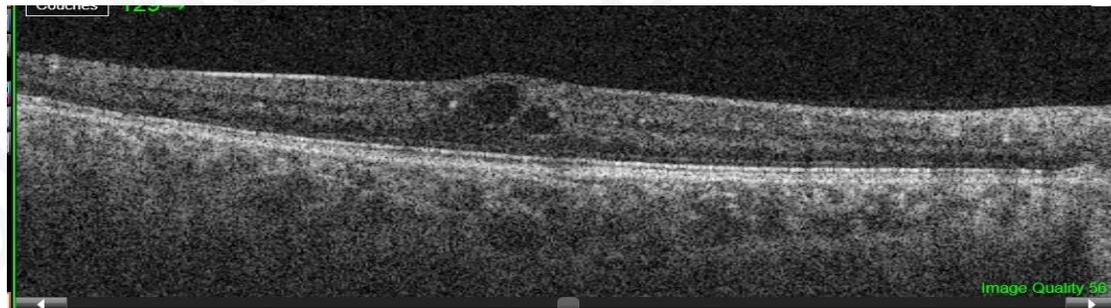
Figure 4. Median number of treatments per year among the group completing 36 months of the study before versus after fluocinolone acetonide (FAc) implant administration (n = 94 eyes).

Seuls 25% des 94 yeux n'ont pas eu besoin de tt complémentaire

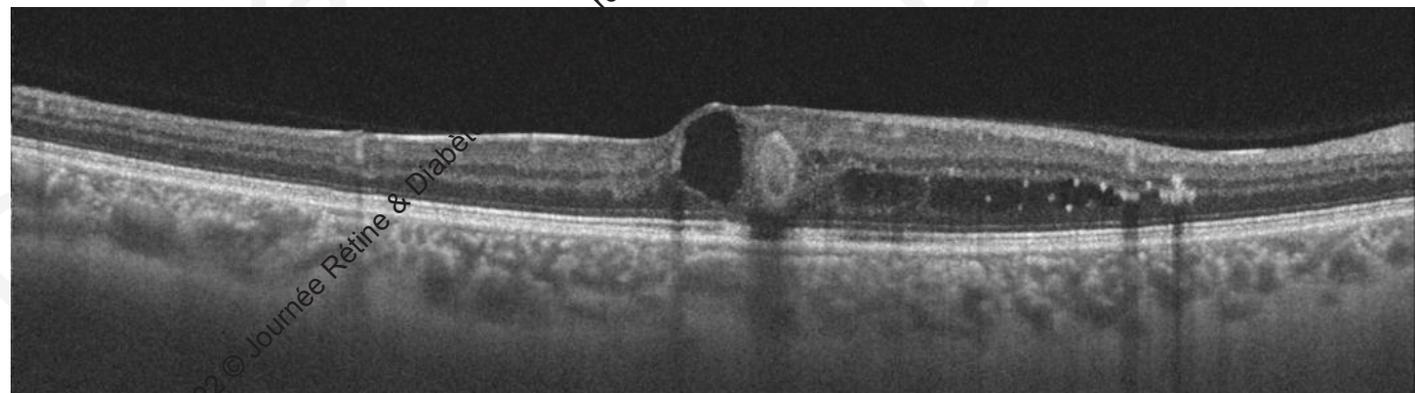
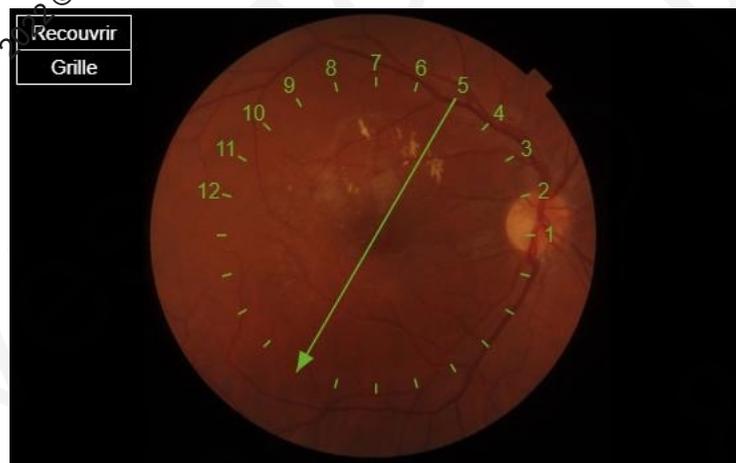
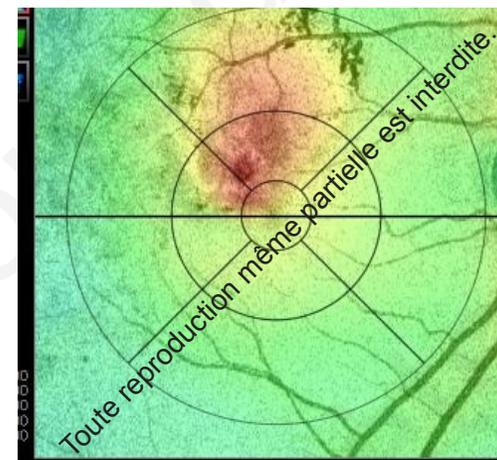
Place du laser ?

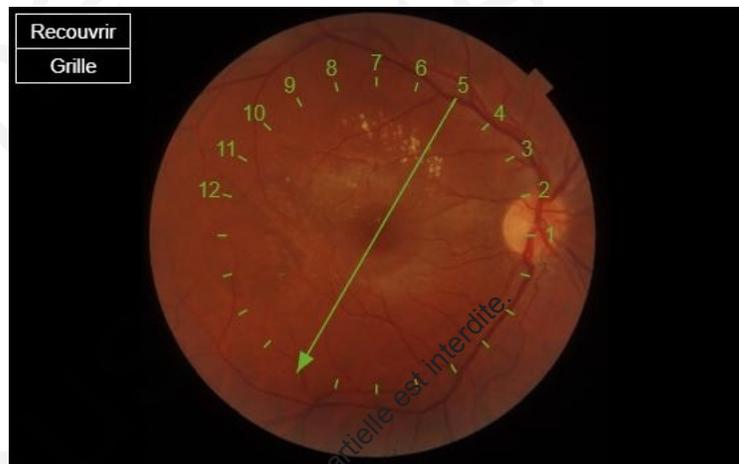
2022 © Journée Rétine & Diabète, Tous droits réservés - Toute reproduction même partielle est interdite.

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

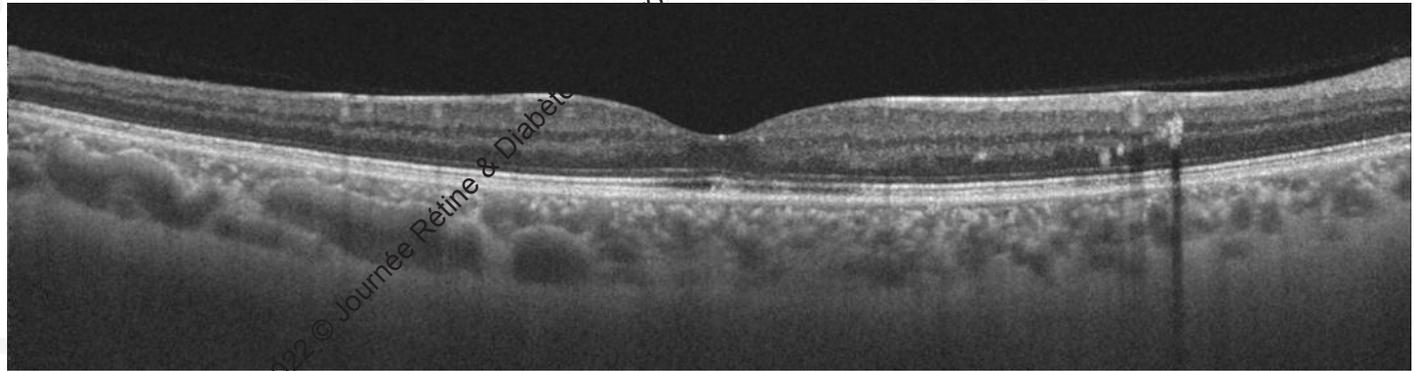
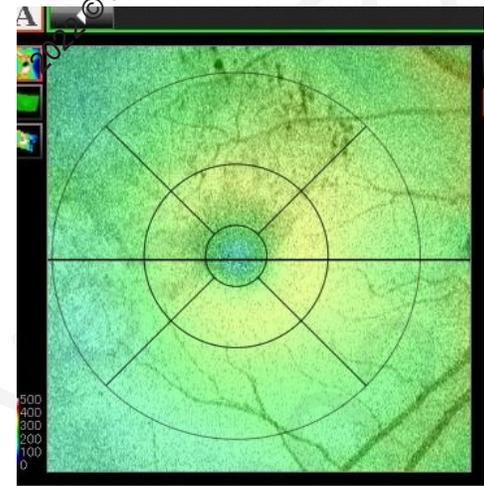


AVOD 0,7P3

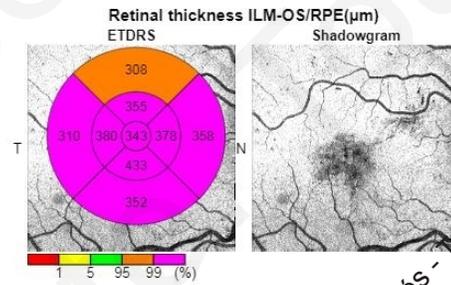
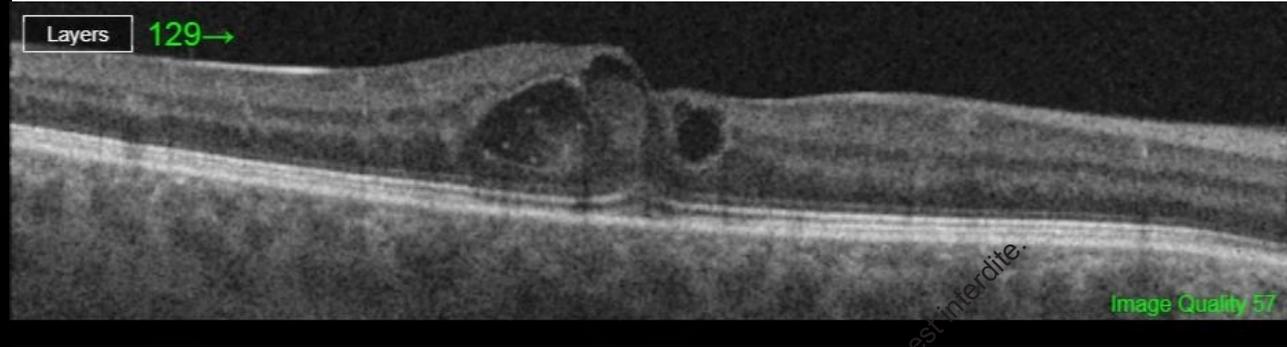




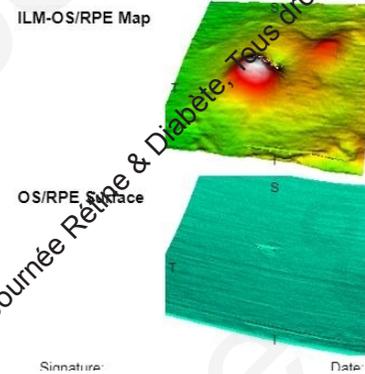
AVOD : 0,8 P2



- Patient diabétique de type 1, âgé de 33 ans,
- Rééquilibration glycémique (HbA1c 10% en février 2017, 7,8% en mai 2017). Mis sous pompe à insuline
- RDNP modérée bilatérale
- Adresse pour OM de l'œil droit



Average Thickness (μm)	344.4
Center Thickness (μm)	319
Total Volume (mm ³)	9.74

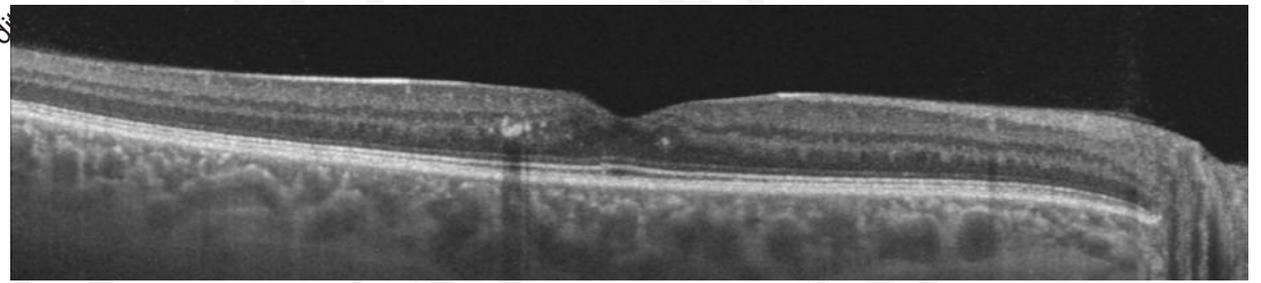


AV : 0,3

Jun 2017

De juin à novembre 2017,
5 IVT mensuelles d'aflibercept

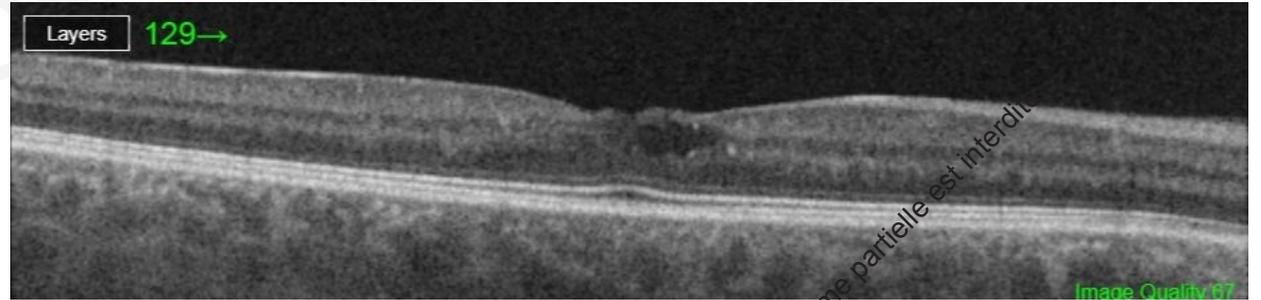
AV: 10/10



2018: 6 IVT (tous les 2 mois)

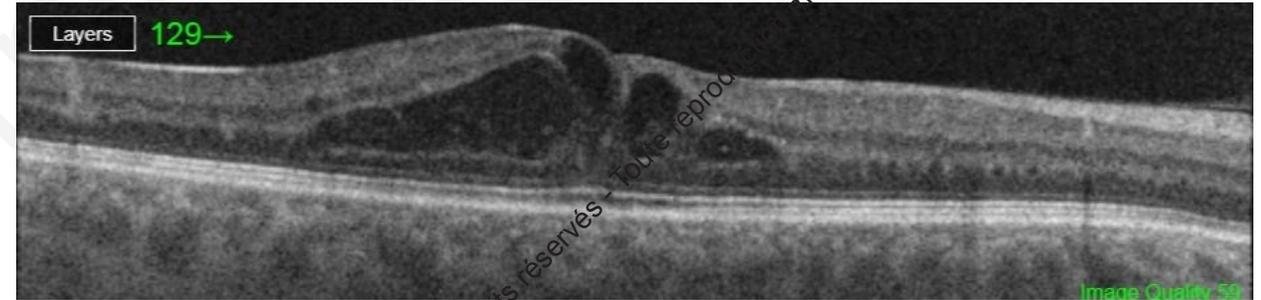
Février 2019

AV: 9/10



Mai 2019: baisse visuelle

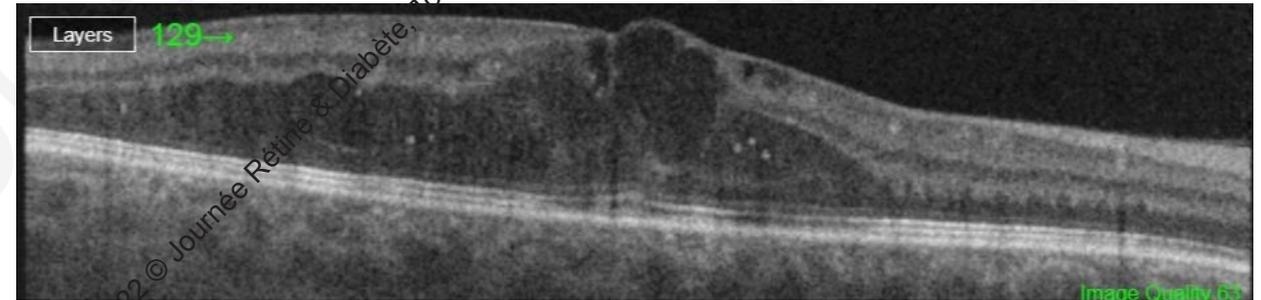
AV: 0,4



Reprise de 4 IVT mensuelles d'aflibercept

Septembre 2019

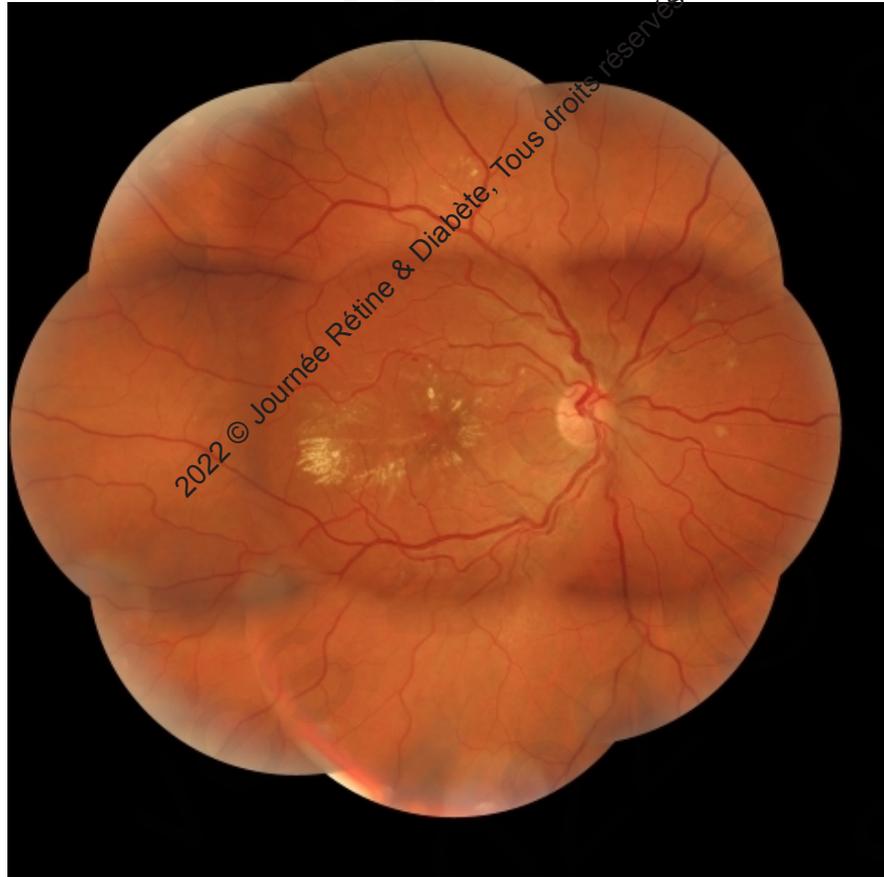
AV: 0,5



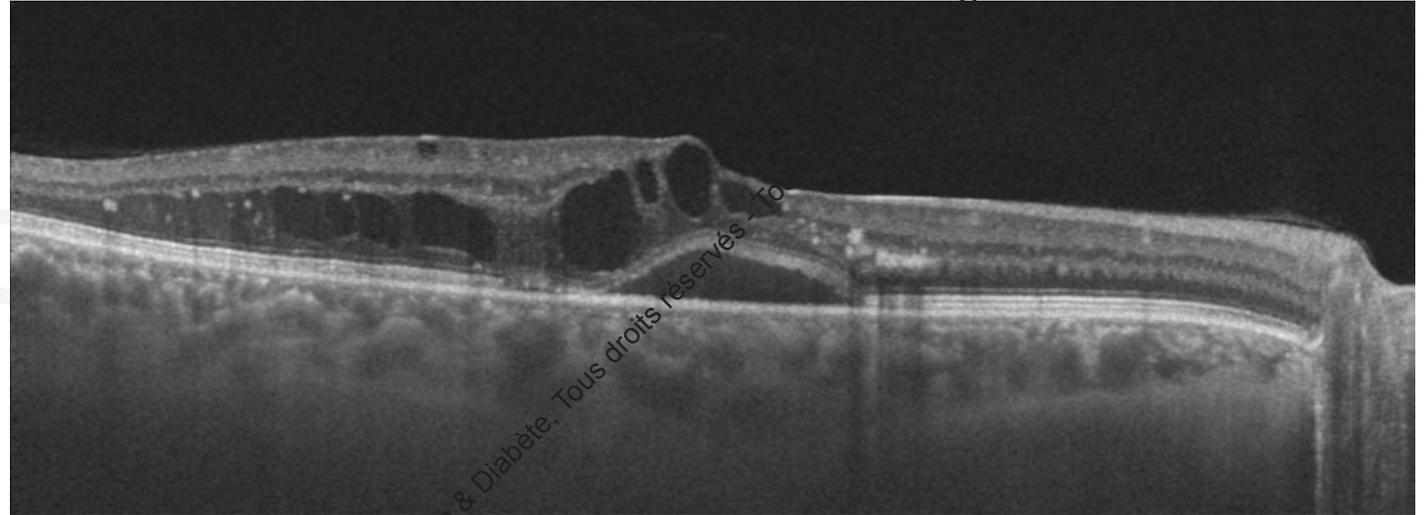
Apparition d'une résistance à l'aflibercept, pourquoi?

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

Au plan systémique, HbA1c: 7,1% et absence d'HTA selon le patient
On tente de switcher vers un autre anti VEGF..... , et après 2IVT ranibizumab



AV: 0, 4

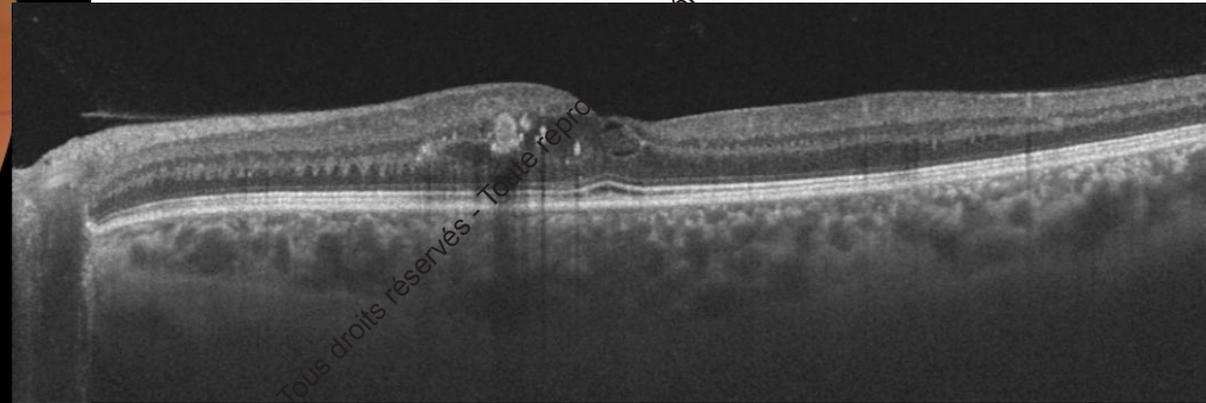


2022 © Journée Rétine & Diabète. Tous droits réservés - Toute reproduction même partielle est interdite.



AV: 0,9

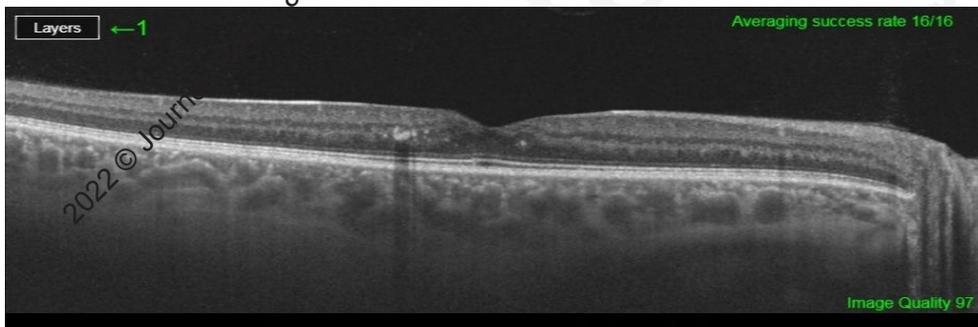
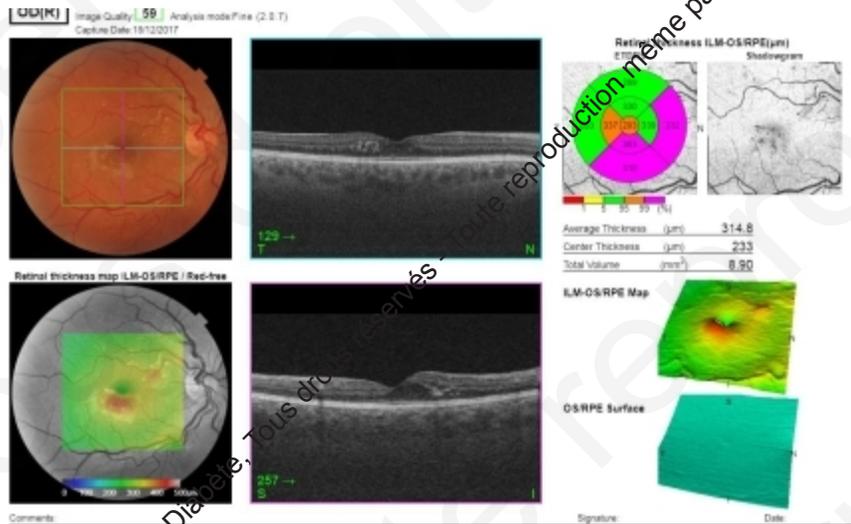
Apparition d'un OM dans l'autre œil



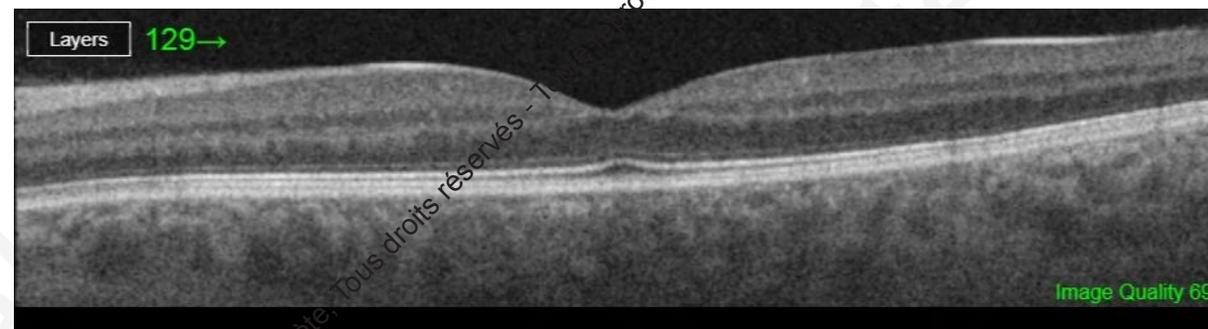
- A ce stade, on se trouve face à un patient qui répondait initialement bien au traitement par aflibercept dans l'œil droit
- Et qui maintenant présente une résistance au traitement dans l'œil droit et développe un OMD dans l'autre œil qui n'en avait pas jusque là
- La cause de cette aggravation est probablement systémique, et la recherche d'un facteur systémique d'aggravation est INDISPENSABLE

- A changé de travail depuis le début de l'année, avec horaires difficiles
- HbA1c: 7,1% mais avec une grande instabilité glycémique,
- Au moins 6 hypoglycémies, parfois sévères, par semaine
- Pas d'HTA ou néphropathie connue ...
- Un bilan en hospitalisation de jour en diabétologie est programmé en décembre 2019....
- Le bilan révèle, outre l'instabilité glycémique, une HTA
- Le schéma insulinique est modifié et un traitement par ramipril est instauré...

Le traitement par aflibercept est poursuivi , avec reprise de son efficacité



AV OD: 0,8



AV OG: 0,9

On poursuit les injections mensuelles dans l'œil droit d'aflibercept ...