

Etude ILUV1MOIS

Patients suivis pour OMD injectés par **Iluvien**
1 mois après le dernier Ozurdex

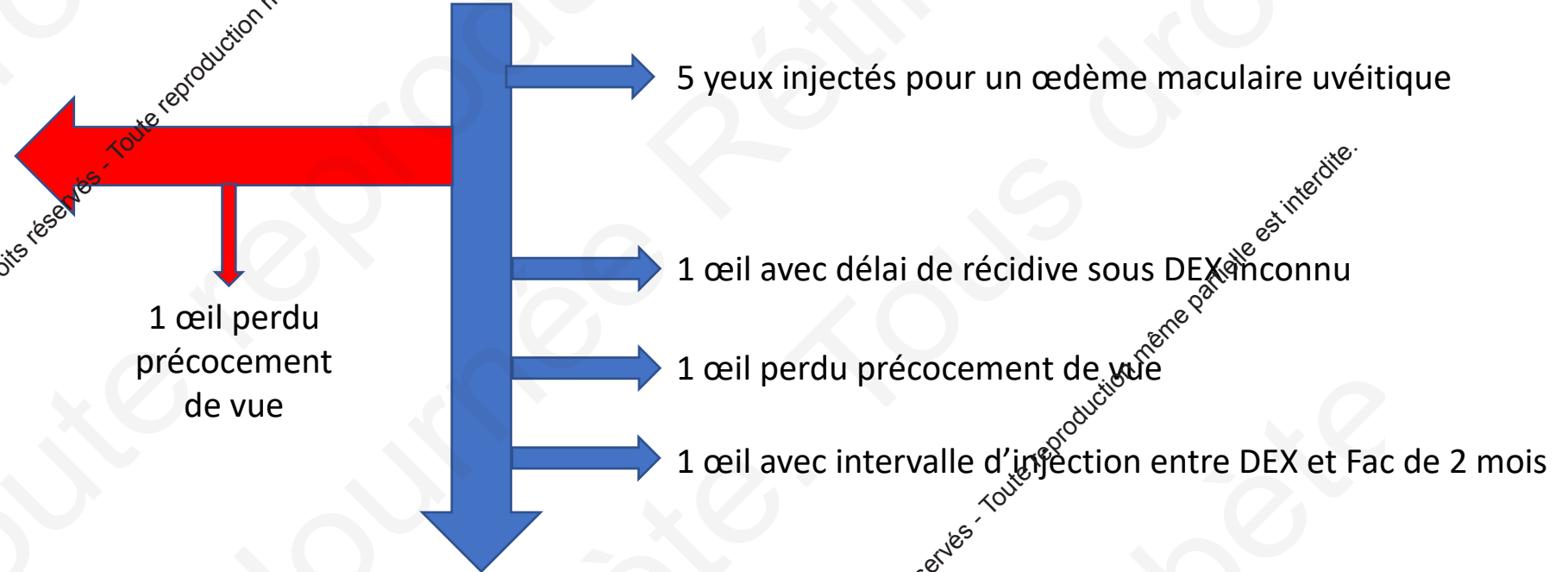
CHU de Nantes – Service d'Ophtalmologie

Population source :

55 yeux injectés par Fac dans les 5 centres participants

Population analysée dans l'étude ancillaire :

5 yeux répartis par centre
- CHU Nantes : 5



Population analysée dans ILUV1MOIS :

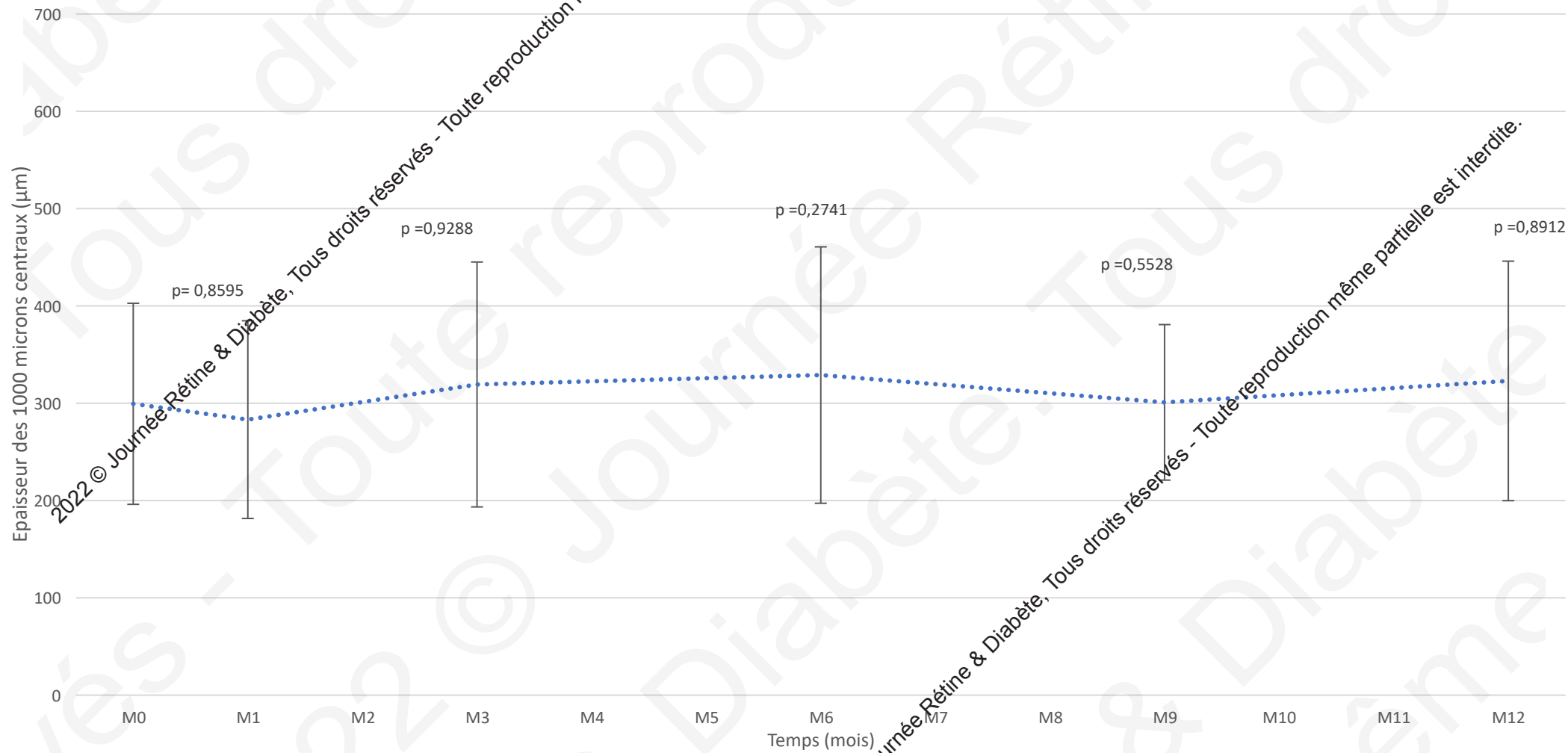
41 yeux répartis comme suit

- CHU Nantes : 19
- CHU Angers : 1
- CH Le Mans : 7
- CHU Rennes : 10
- CHU Tours : 4

Nombre de yeux (n)	41
Sexe : - Homme - Femme	- 18 - 23
Age moyen (année)	68,7 ± 9,8 [44 ; 85]
Type de diabète - Type 1 (n) - Type 2 (n)	- 2 - 39
Durée évolution moyenne OMD (mois)	63,9 ± 22,9 [18 ; 120]
Statut de la PPR - Faite (n) - Non faite (n)	- 28 - 13
Laser focal préalable - Oui (n) - Non (n)	- 9 - 32
Nombre moyen anti VEGF reçu (n)	7,6 ± 5,8 [0 ; 21]
Nombre moyen DEX implant reçu (n)	6,1 ± 4,5 [2 ; 21]
Intervalle moyen de récurrence sous DEX implant (semaine)	14,2 ± 3,3 [8 ; 24]
Durée du suivi moyen (mois)	13,1 ± 4,4 [6 ; 22]
Statut cristallinien - Phake - Pseudophake	- 0 - 41

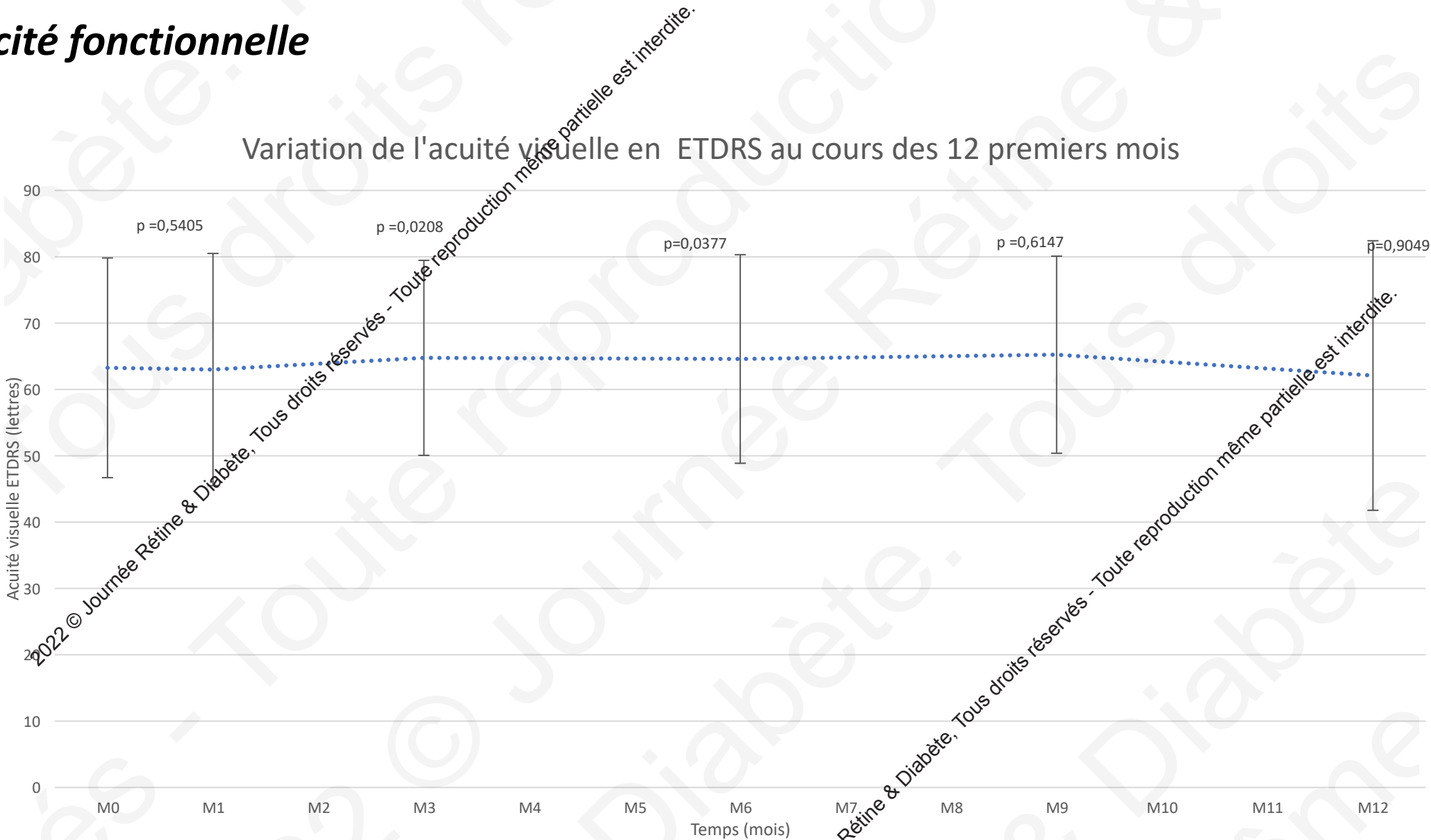
Efficacité anatomique

Variation de l'épaisseur des 1000 microns centraux au cours des 12 premiers mois



Variation moyenne de l'Epp1000 au cours des 12 premiers mois (M0 = injection Fac ; Moyenne Epp1000 exprimée en µm à chaque visite et écart type représenté par les crochets)

Efficacité fonctionnelle



Variation moyenne de l'acuité visuelle en ETDRS au cours des 12 premiers mois (M0 = injection Fac ; Moyenne Epp1000 exprimée en μm à chaque visite et écart type représenté par les crochets)

Traitements additionnels

Distribution et caractéristiques des yeux ayant nécessité un traitement additionnel précoce avant 12 mois

29 yeux avec suivi complet à 12 mois

6 yeux sur 29 (20,6%) ayant nécessité un traitement additionnel au cours des 12 premiers mois

13,8% (4/29) de traitement additionnel pharmacologique au cours des 12 premiers mois

3/6 : injection DEX à M6

2/6 : laser focal à M6

1/6 : laser focal + DEX à M6

Télangiectasies capillaires (accessibles à un traitement laser) identifiées sur l'imagerie multi modale pré Fac dans 5/6 yeux

Quels traitements à venir dans l'œdème maculaire diabétique ?

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.

les attentes / Tts actuels

- Amélioration fonctionnelle + importante
- Diminution du fardeau thérapeutique
- Amélioration de la perfusion rétinienne
- Prévention des complications de la RD

Traitements en phase 2 ou 3 ayant démontré une efficacité

- **Anti-VEGF-A**

Aflibercept 8mg

KSI

PDS

Thérapie génique : RGX 314, ADVIM-022

- **Anti-VEGF-C & D**

- **Inhibiteurs de Kallikréine**

- **Inhibiteurs de Tyrosine Kinase**

- ...

Traitements en phase 2 ou 3 ayant démontré une efficacité

- **Anti-VEGF-A**

Aflibercept 8mg

KSI

PDS

Thérapie génique : RGX 314, ADVIM-022

- Anti-VEGF-C & D

- Inhibiteurs de Kallikréine

- Inhibiteurs de Tyrosine Kinase

photon

Intravitreal Aflibercept Injection 8 mg for DME: 48-Week Results From the Phase 2/3 PHOTON Trial

David M. Brown,¹ on behalf of the PHOTON study investigators

¹Retina Consultants of Texas, Houston, TX, USA

Presented at American Academy of Ophthalmology (AAO) 2022, September 30–October 5, 2022

Aflibercept 8mg

PHOTON Study Design

photon
DME

Multi-center, randomized, double-masked study in patients with DME*

Randomized 1 (2q8) : 2 (8q12) : 1 (8q16)

Note: 2mg arm received 5 initial monthly injections versus 8mg arms, which received only 3 initial monthly injections

2q8

Aflibercept 2mg every 8 weeks
after 5 initial monthly injections
n=167

8q12

Aflibercept 8mg every 12 weeks after
3 initial monthly injections
n=328

8q16

Aflibercept 8mg every 16 weeks after
3 initial monthly injections
n=163

Primary EP at Week 48
Mean change in BCVA (Non-inferiority)

*Treatment naïve and previously treated
BCVA, best corrected visual acuity; EP, endpoint

PHOTON: Dosing Schedule

photon

DME

Primary
Endpoint

Year 1:

	Day 1	Wk 4	Wk 8	Wk 12	Wk 16	Wk 20	Wk 24	Wk 28	Wk 32	Wk 36	Wk 40	Wk 44	Wk 48
2q8	X	X	X	X	X	o	X	o	X	o	X	o	X
8q12	X	X	X	o	o	X	o	o	X	o	o	X	o
8q16	X	X	X	o	o	o	X	o	o	o	X	o	o

Note: 2mg arm received 5 initial monthly injections versus 8mg arms, which received only 3 initial monthly injections

Dose Recomen Modifications (DRM) in Year 1

- At Weeks 16 or 20, 8q12 and 8q16 patients meeting DRM criteria will be shortened to Q8
- At Week 24, 8q16 patients meeting DRM criteria will be shortened to Q12
- At subsequent dosing visits, 8mg patients meeting DRM criteria will be shortened by 4 weeks
- Minimum interval for all patients is Q8

DRM Criteria for Shortening Dosing Interval:

>10-letter loss in BCVA from Week 12
due to persistent or worsening DME

AND

>50-micron increase in CRT from Week 12

Stippled boxes = initial treatment phase; X=active injection; o=sham injections

Note: Figure does not reflect all dosing options once a patient is shortened. No extension of interval was allowed in the first year

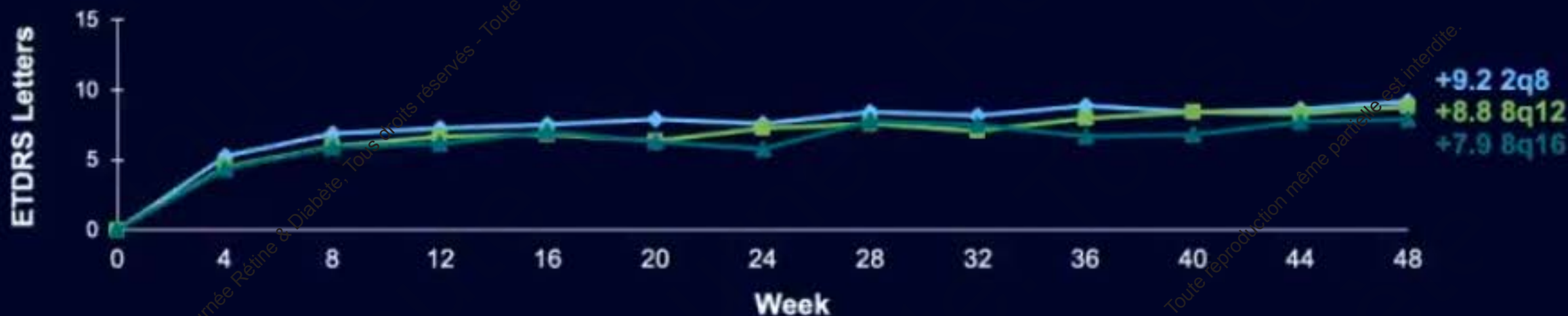
PHOTON: 48-Week BCVA

Primary Endpoint Met in Both 8mg Groups



DME

BCVA Change from Baseline

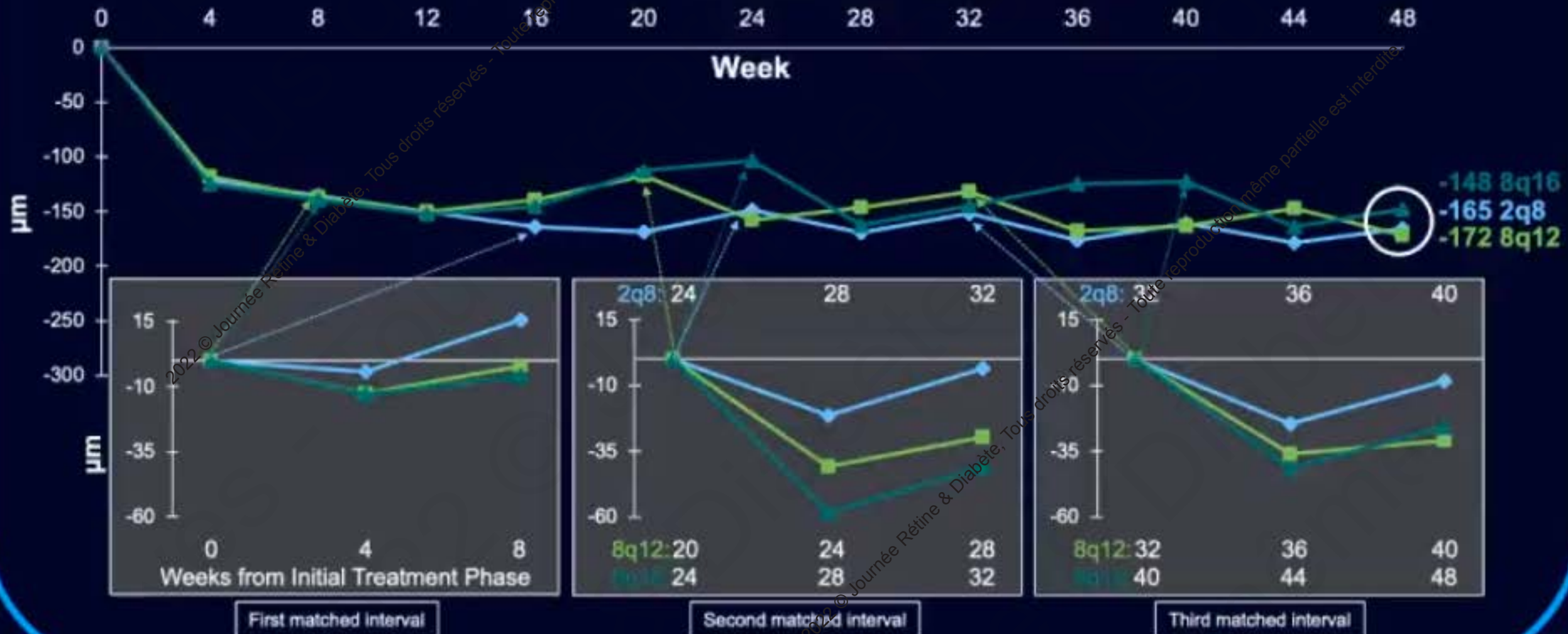


	LS mean change from BL at Week 48 (MMRM)	Diff. in LS means vs. 2q8	2-sided 95% CI	1-sided test for non-inferiority at 4-letter margin
2q8	8.7			
8q12	8.1	-0.57	-2.26, 1.13	p < 0.0001
8q16	7.2	-1.44	-3.27, 0.39	p = 0.0031

Mean Change in Central Retinal Thickness

Note: 2mg arm received 5 initial monthly injections versus 8mg arms, which received only 3 initial monthly injections

Despite fewer initial monthly doses, 8mg exhibited longer duration at each matched interval, thus achieving similar retinal thickness to 2mg by Week 48



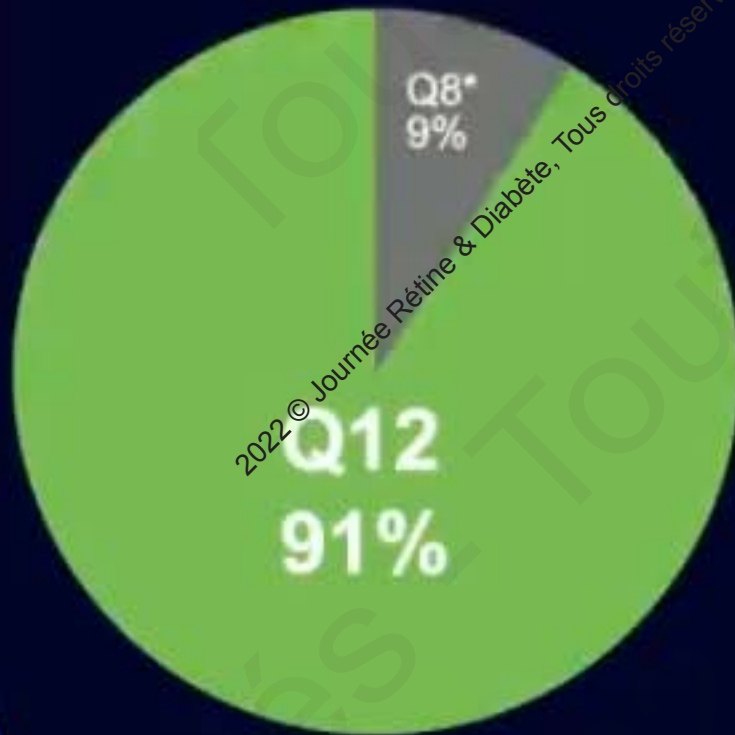
PHOTON: 48-Week Results

Large Majority of 8mg Patients Maintained Randomized Intervals



DME

93% of 8mg patients maintained dosing intervals ≥ 12 weeks



8q12 (n=300)[^]



8q16 (n=156)[^]



All 8mg (n=456)[^]

*Patients shortened based on DRM assessments at some point through Week 48

[^]Patients completing Week 48

Intraocular Inflammation Through Week 48

	2q8	8q12	8q16	All 8mg
N (SAF)	167	328	163	491
Patients with ≥ 1 IOI AE (%)*	0.6%	1.2%	0	0.8%

- No cases of endophthalmitis or occlusive retinal vasculitis

KSI-301 Biopolymer

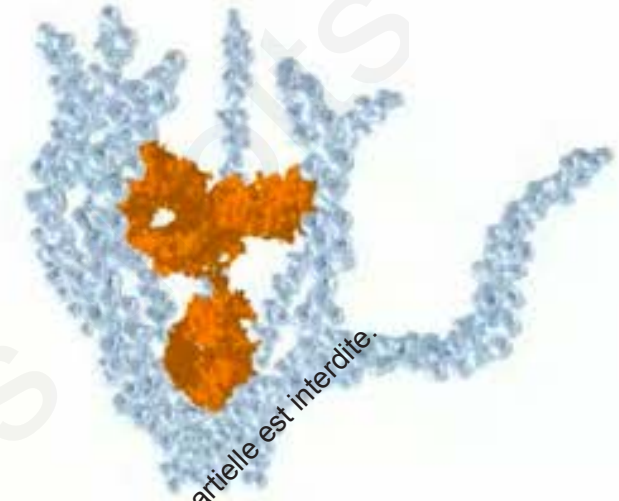
- Full-length anti-VEGF antibody stably linked to a biopolymer (Kodiak Sciences)
- High molecular weight increases drug retention time in vitreous = enhanced durability
- KSI-301 is injected intravitreally
- GLEAM AND GLIMMER study is currently in phase 3 trials

ANTIBODY
IgG1 Antibody
Inert Immune
Effector Function

Single
Site-Specific
+
Stable
(Covalent)
Linkage

BIOPOLYMER
Branched
High Molecular Weight
Optically Clear
Phosphorylcholine Polymer

=



ANTIBODY BIOPOLYMER CONJUGATE
KSI-301 is an intravitreally injected anti-VEGF ABC

Molecular weight

950 kDa

Clinical dose

5 mg (by weight of antibody)

Equivalent molar dose

3.5

Equivalent ocular PK

3

Equivalent ocular concentration at 3 months

1,000

Kodiak Sciences Completes Enrollment in GLEAM and GLIMMER Phase 3 Clinical Trials of KSI-301 in Patients with Diabetic Macular Edema

– **Over 900 patients with diabetic macular edema enrolled worldwide**

PALO ALTO, Calif., Feb. 3, 2022 /PRNewswire/ — Kodiak Sciences Inc. (Nasdaq: KOD), a biopharmaceutical company committed to researching, developing and commercializing transformative therapeutics to treat high prevalence retinal diseases, today announced that it has completed enrollment in its GLEAM and GLIMMER Phase 3 clinical trials of KSI-301, Kodiak's anti-VEGF antibody biopolymer conjugate, in patients with diabetic macular edema ("DME").

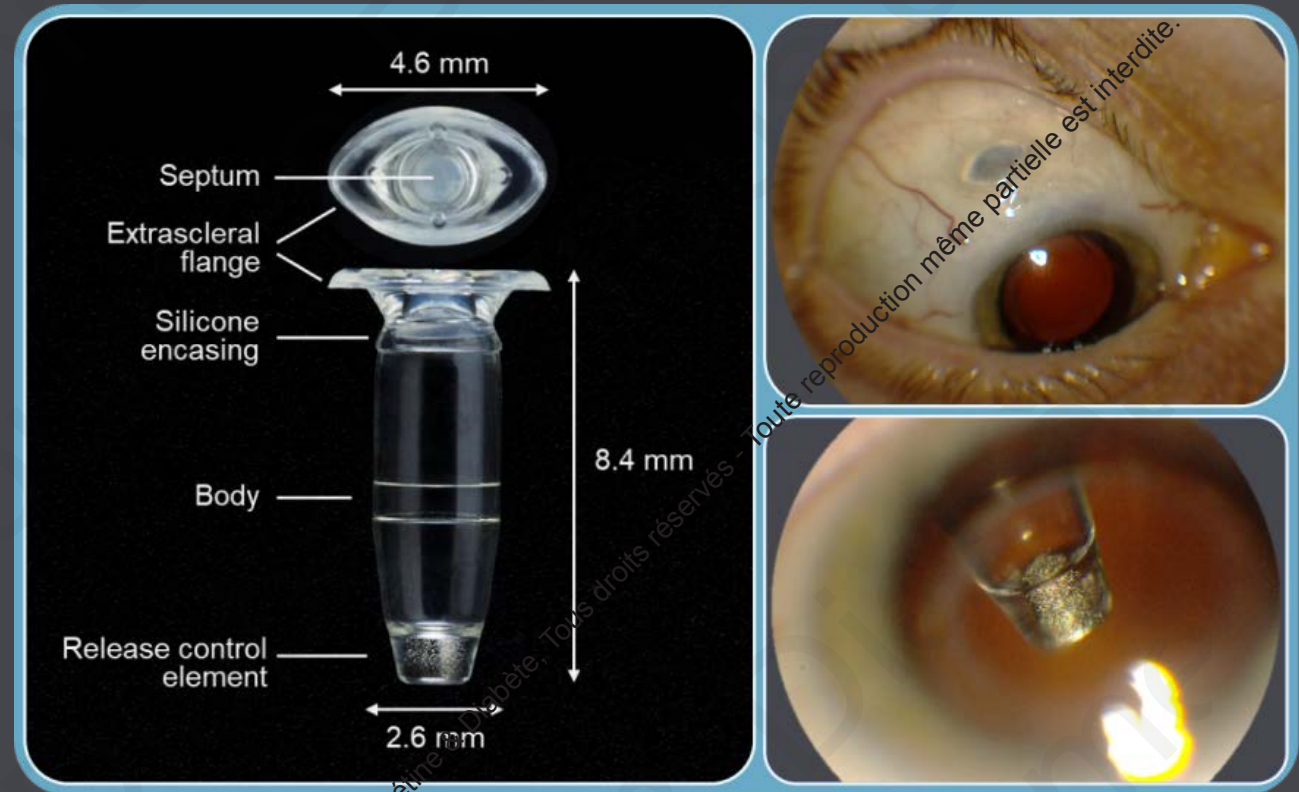
"Diabetic macular edema is a leading cause of vision loss in working-age people, and the treatment burden imposed by current FDA approved anti-VEGF therapies is challenging for many DME patients," said Jason Ehrlich, MD, PhD, Kodiak's Chief Medical and Development Officer. "We are very pleased to have completed enrollment in our GLEAM and GLIMMER pivotal trials, where we are studying KSI-301's potential to be a longer-lasting DME treatment – as infrequent as once every six months. Enrollment is also proceeding well in our GLOW Phase 3 clinical trial, where we are studying every six-month dosing of KSI-301 in non-proliferative diabetic retinopathy patients who have not yet developed DME."

Le Port Delivery System avec ranibizumab (PDS)

Libération intravitréenne en continu d'une formulation spéciale de ranibizumab

- ▶ Implant permanent, re-remplissable
- ▶ Contient une formulation spéciale de ranibizumab à 100 mg/mL
- ▶ Implanté chirurgicalement au niveau de la pars plana
- ▶ Re-rempli au cabinet

Le PDS a été approuvé en octobre 2021 par la FDA dans le traitement de la DMLA chez les adultes répondeurs à ≥ 2 injections anti-VEGF^a



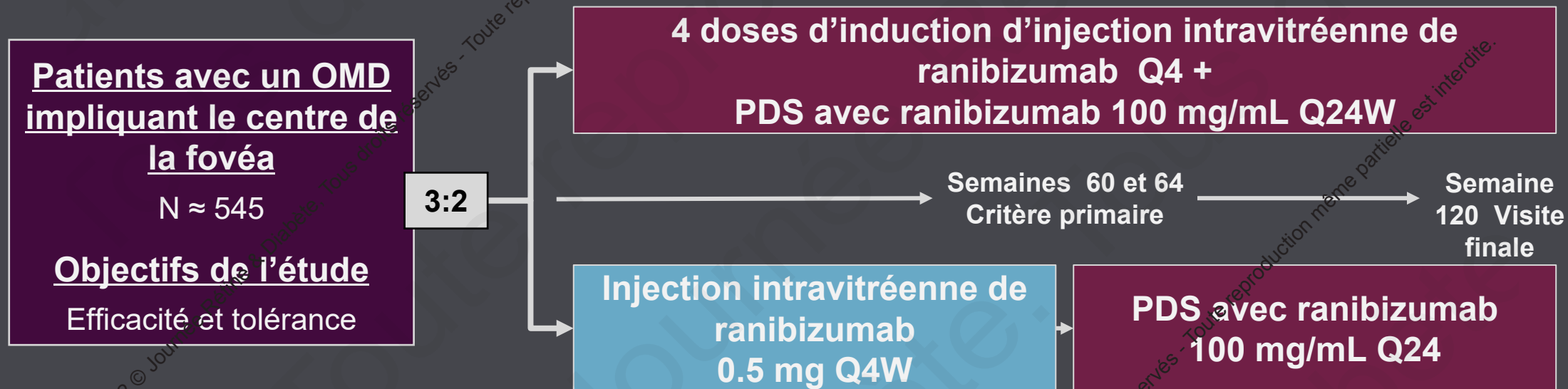
© 2021 F. Hoffmann-La Roche Ltd. All rights reserved.

^a The US Food and Drug Administration has issued a boxed warning for the PDS because it has been associated with a 3-fold higher rate of endophthalmitis compared with monthly intravitreal injections of ranibizumab.¹

1. Susvimo [prescribing information]. South San Francisco, CA: Genentech, Inc.; 2021.

FDA, US Food and Drug Administration; nAMD, neovascular age-related macular degeneration; PDS, Port Delivery System with ranibizumab; VEGF, vascular endothelial growth factor.

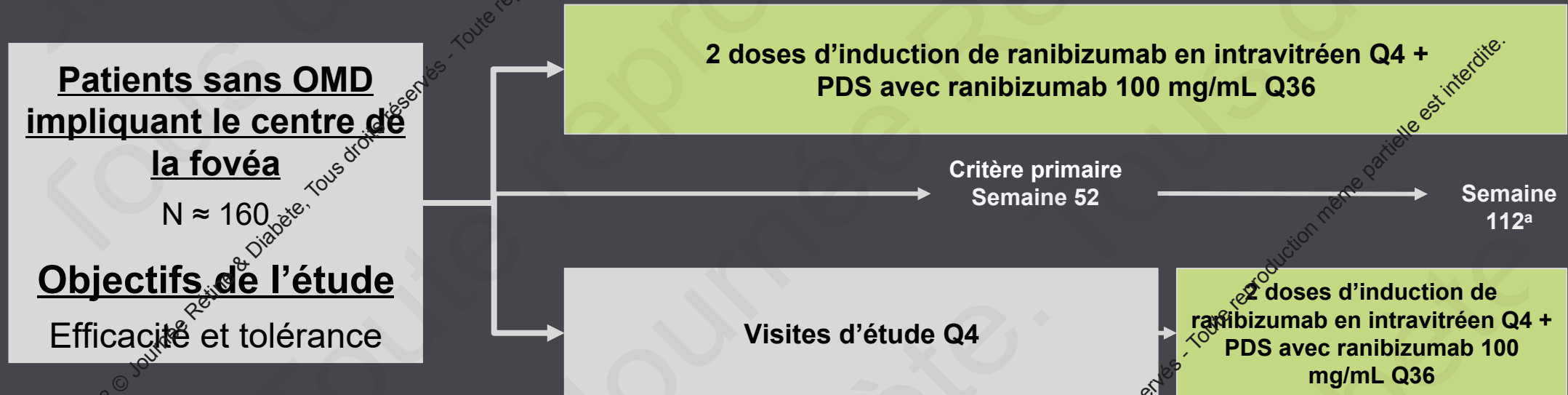
Pagoda: Conçue pour évaluer l'efficacité et la tolérance du PDS dans le traitement de **Rétinopathie Diabétique associée à un OMD**



Critère primaire

Variation de la MAVC entre l'inclusion et la moyenne aux semaines 60 et 64

Pavilion: Conçue pour évaluer l'efficacité et la tolérance du PDS dans le traitement de la **RD**



Critère Primaire

Pourcentage de patients avec 2 niveaux ou plus d'amélioration du ETDRS-DRSS depuis l'inclusion

^a La fin de l'étude est définie comme la dernière visite du dernier patient. La durée de l'étude dépendra de l'approbation du PDS par les autorités de santé et de la décision du promoteur. Dans le cas où le PDS reçoit une approbation avant la semaine 112 du dernier patient dans l'étude, le promoteur pourra demander de réaliser la visite finale avant cette date. Pavilion: NCT04503551 OMD, œdème maculaire diabétique; RD, rétinopathie diabétique; DRSS, Score de sévérité de la rétinopathie diabétique; ETDRSS, Early Treatment Diabetic Retinopathy Study; PDS, Port Delivery System avec ranibizumab; Q4, toutes les 4 semaines; Q36, toutes les 36 semaines.



USM Dear Investigator Letter

Sponsor Contact Information

Dr Christopher Brittain
Vice President, Global Head of Ophthalmology
Genentech Inc, A Member of the Roche Group
1 DNA Way South San Francisco CA 94080

Medicinal Product

Port Delivery System with ranibizumab (PDS) (RO4893594)

Topic of Safety Communication

USM DIL: Pausing Implantations in PDS Studies and Update on Septum Dislodgement

Study/Studies

GR40549, GR40550, GR41675, WR42221, JR42752, YR42983, ML43000, MR42410

Dear Investigator Letter Approval Date: See date in the electronic signature manifestation below.

Dear Investigator Letter Approved by: See electronic signature manifestation below.

RGX-314 for the Treatment of Diabetic Retinopathy (DR)

RGX-314 PRODUCT CANDIDATE



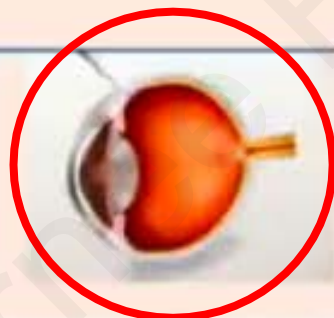
Vector: AAV8



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

+

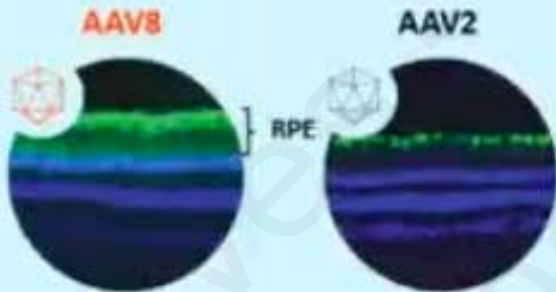


Leveraging current
standard of care
in transgene

=



RGX-314:
AAV8 encoding
anti-VEGF fab



More efficient gene delivery to the RPE¹

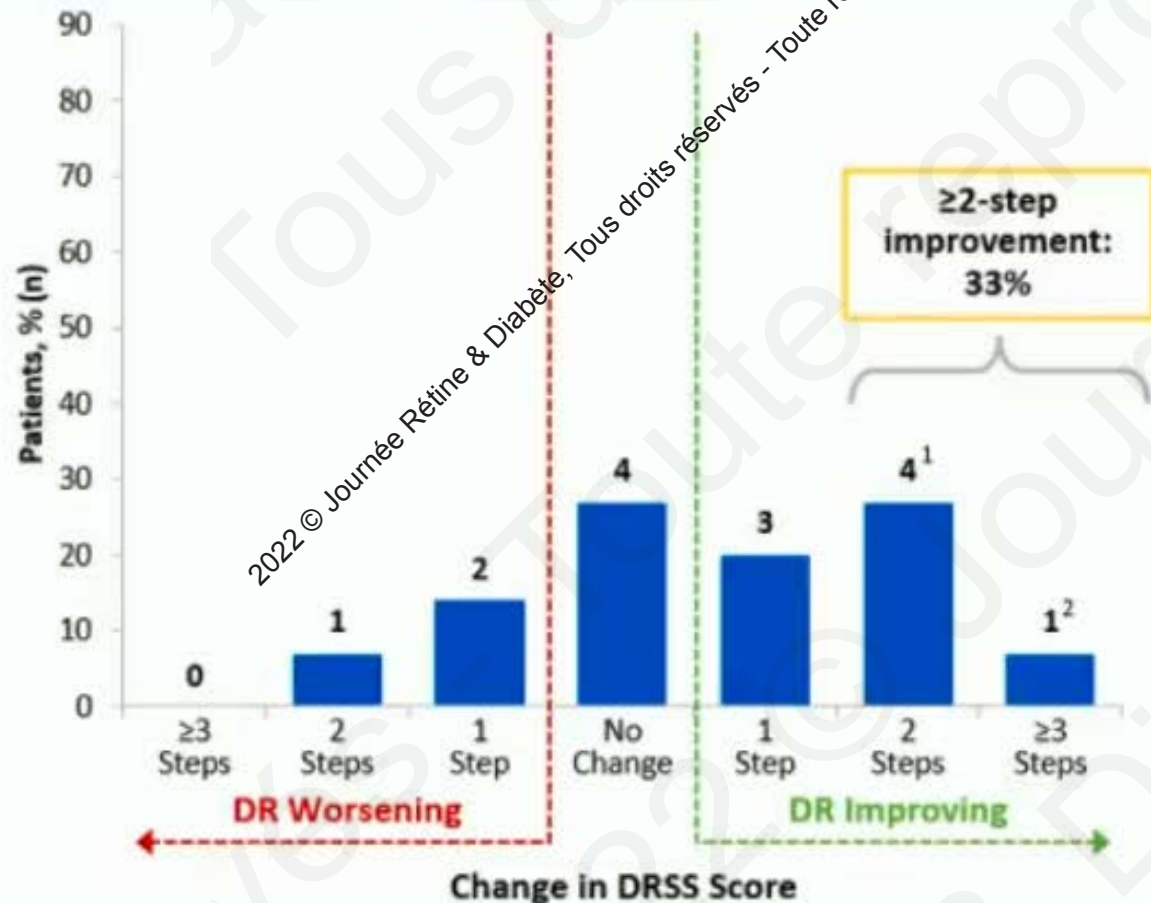
- FDA-approved mAbs and mAb fragments that inhibit VEGF are used for the prevention of DR complications
- RGX-314 gene encodes an anti-VEGF mAb fragment (fab)

Potential for long-term therapeutic
anti-VEGF expression

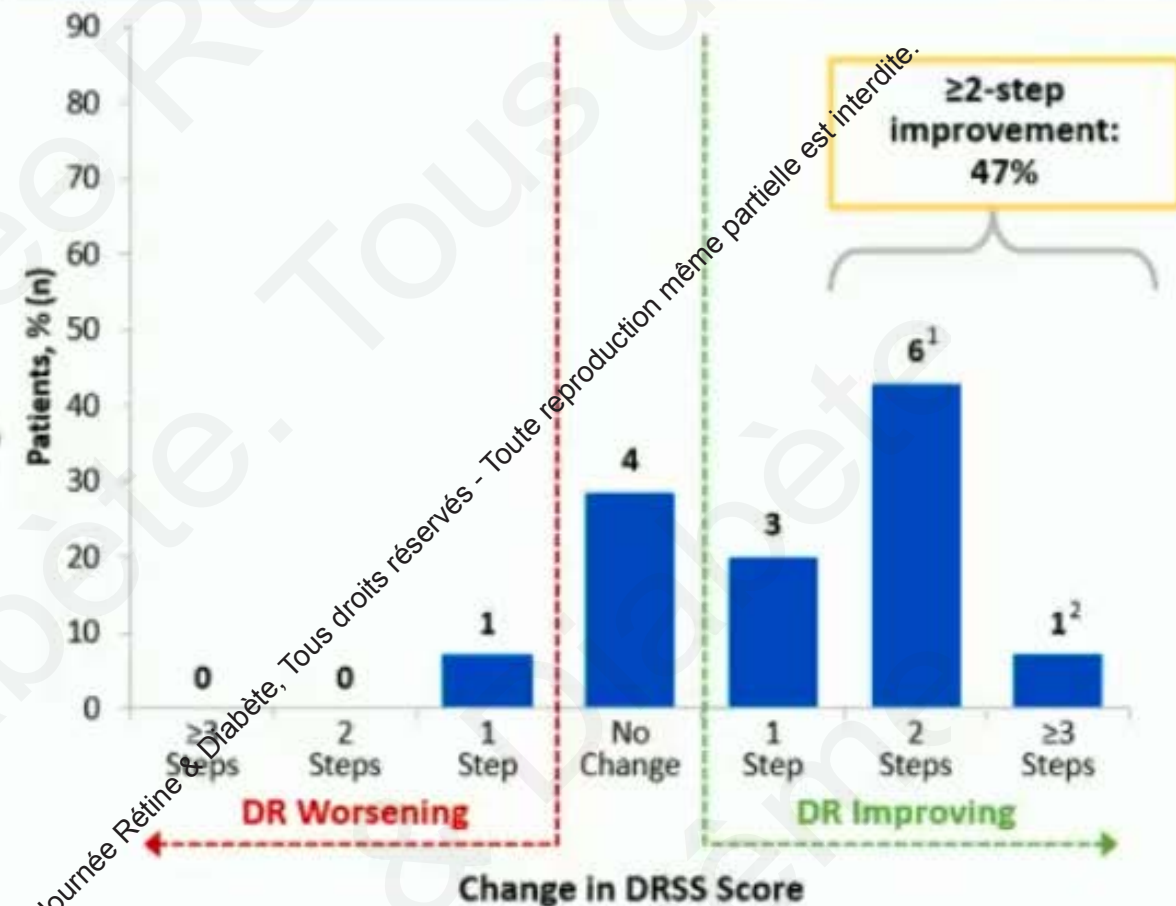
Cohort 1: Change in DRSS at Months 3 and 6

Patients Treated with RGX-314 Demonstrated Improvement in Disease Severity Over Time

RGX-314 (n=15) at 3 months



RGX-314 (n=15) at 6 months

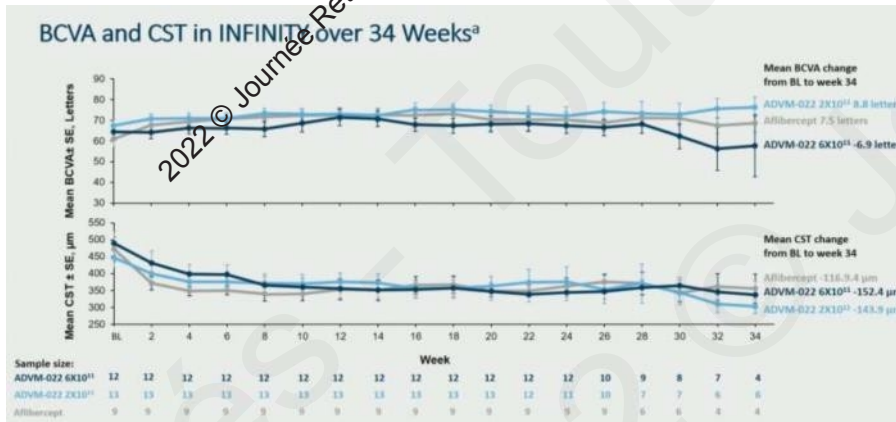
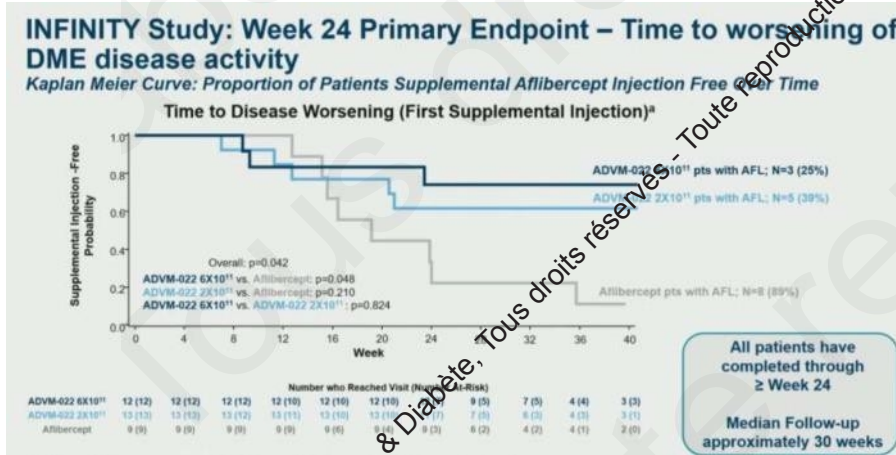
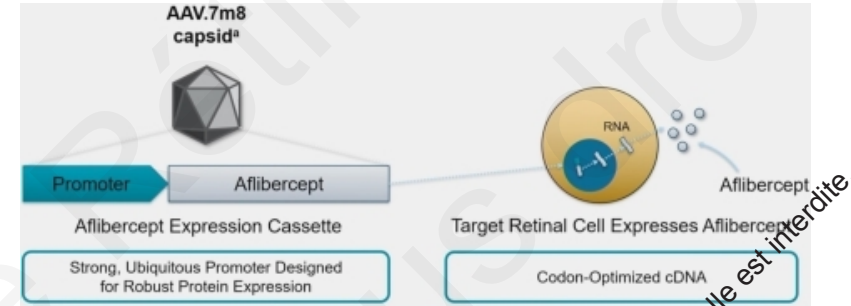


Data cut: January 18, 2022

1. One study eye (DRSS 61 at baseline) received a single Lucentis injection 8 days after RGX-314 dosing for trace vitreous hemorrhage, which was 10 weeks prior to their 3 month visit when DRSS was assessed.
2. One patient had a 4-step improvement.

ADVM-022 - Sur la base des données intermédiaires de la phase II INFINITY, le développement de l'ADVM-022 a été interrompu pour l'OMD

Délivrance gène de l'Aflibercept via un AAV7.m8



- Dans l'essai INFINITY, une dose limitant la toxicité de l'hypotonie (diminution de la PIO) a été observée chez les patients traités par ADVM-022 à forte dose
- 3 patients ont eu une hypotonie sévère qui a nécessité une intervention chirurgicale
 - À 6×10^{11} vg/oel, les patients avaient besoin d'un traitement supplémentaire pour l'inflammation au-delà du difluprednate
 - Aucune réduction cliniquement significative de la PIO n'a été observée dans le groupe 2×10^{11} vg/oel
 - La différence dans les profils d'innocuité entre les études OPTIC et INFINITY souligne la nécessité de prendre en compte les comorbidités sévères des patients atteints d'OMD (y compris l'insuffisance rénale).

- **Le plan de développement de l'ADVM-022 a été abandonné pour l'OMD et se concentrera sur la DMLA et à faibles doses (2×10^{11} vg/oel ou moins)**

- Peu de patients ont nécessité une IVT de secours avant la semaine 24
- Amélioration d'au moins 2 stades de la rétinopathie diabétique chez près de 50% des patients (doses 2×10^{11} et 6×10^{11})
- Stabilité de l'acuité visuelle (dose 2×10^{11}) et de la CMT (doses 2 et 6×10^{11}) jusqu'à la semaine 34

Traitements en phase 2 ou 3 ayant démontré une efficacité

- **Anti-VEGF-A**

Aflibercept 8mg

RSI

PDS

Thérapie génique : RGX 314, ADVIM-022

- **Anti-VEGF-C & D**

- **Inhibiteurs de Kallikréine**

- **Inhibiteurs de Tyrosine Kinase**

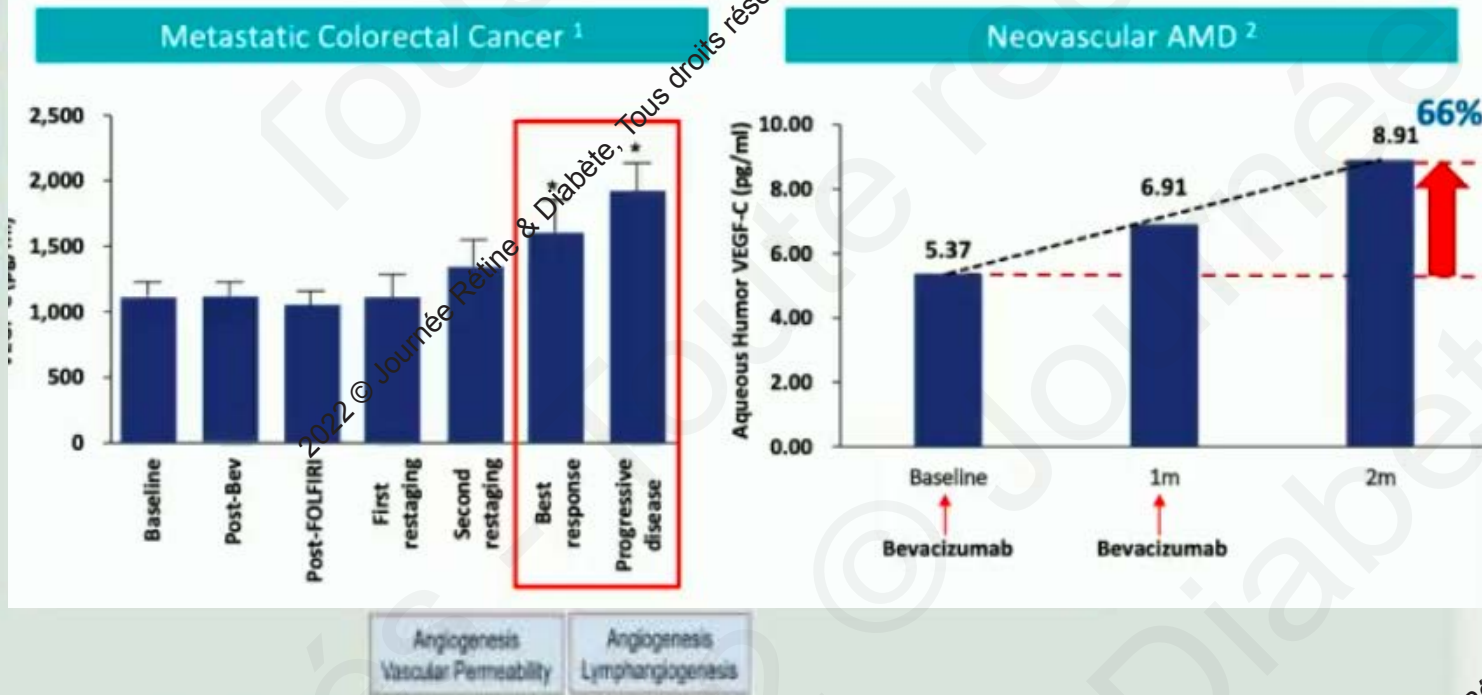
- ...

OPT-302: Inhibitor of VEGF-C and -D

Intravitreal OPT-302 combination therapy may improve outcomes in DME

OPHTHEA

Clinical Data: VEGF-A Inhibition Upregulates VEGF-C/D



OPT-302: Rationale

VEGF-C is elevated in diabetic retinopathy and vitreous levels of VEGF-D are elevated in diabetes

VEGF-C/-D are upregulated in response to VEGF-A suppression

OPT-302 combination therapy targets this escape mechanism with broad inhibition of the VEGF/VEGFR pathway

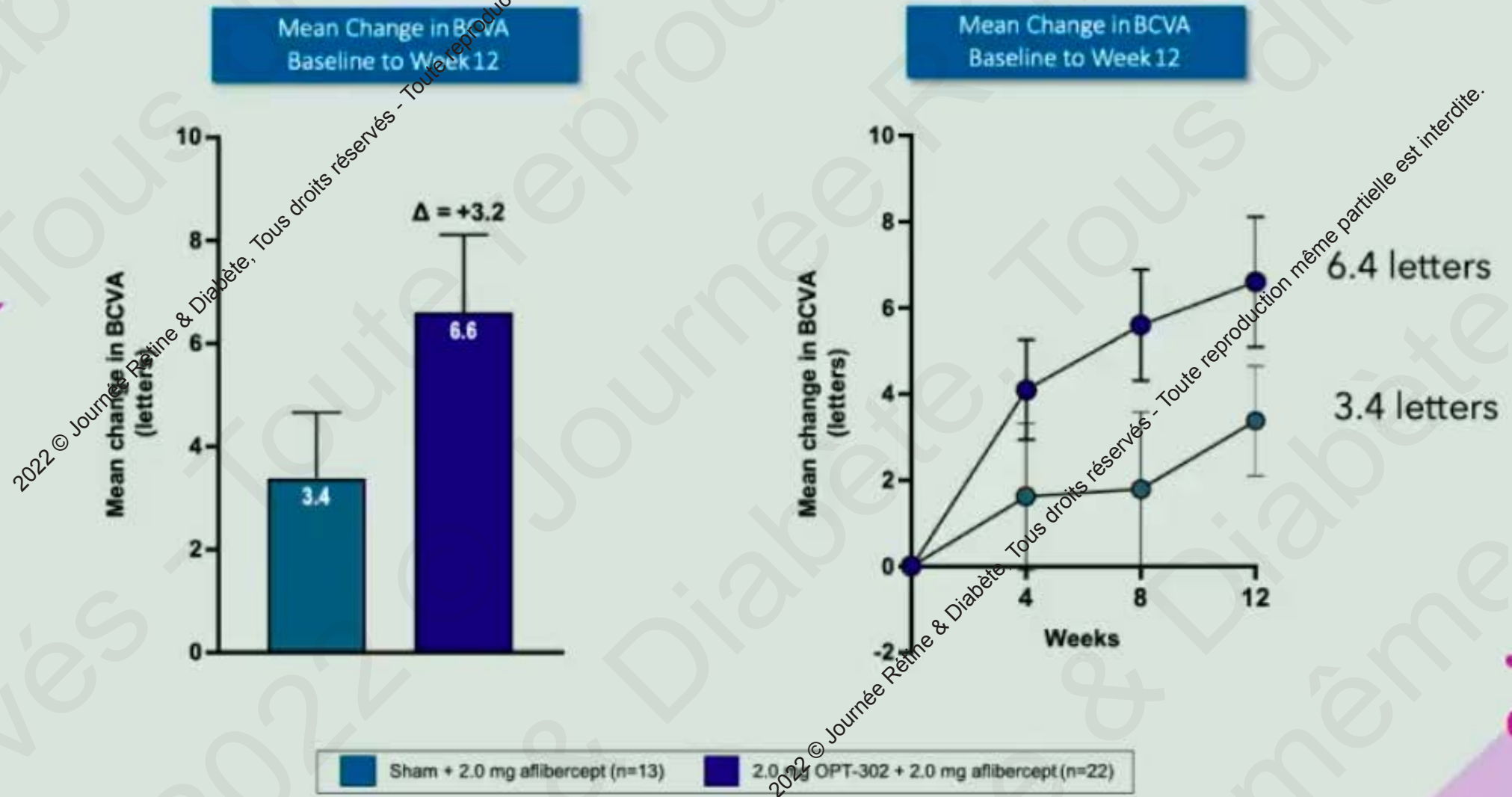
OPT-302 combination therapy demonstrated superiority in BCVA gains from baseline to week 24 over anti-VEGF-A monotherapy in treatment naïve patients with nAMD*

OPT-302 in combination with anti-VEGF-A therapy completely blocks VEGFR-2 & VEGFR-3 signalling

- OPT-302 is a soluble VEGFR-3 'trap' fusion protein
- Potent inhibitor of VEGF-C/-D interaction with VEGFR-2 & VEGFR-3
- Existing therapies target VEGF-A but not VEGF-C or VEGF-D

Mean Change in BCVA - Baseline to Week 12

Exploratory Subgroup Analysis in patient population with a prior treatment history of previous aflibercept

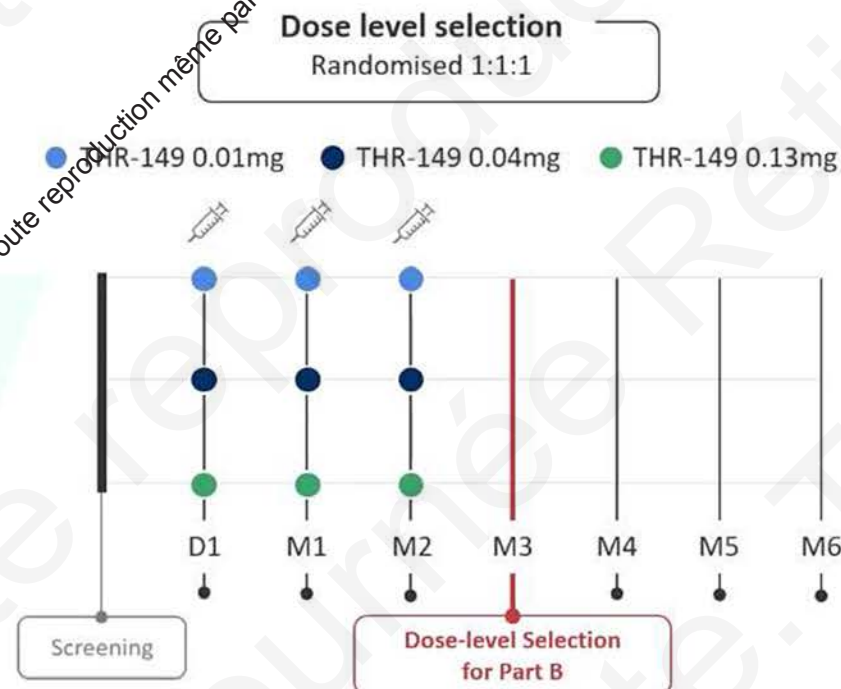


THR-149 - Inhibiteur de Plasma Kallikrein

Etude Kalahari, Phase 2 chez des patients déjà traités avec OMD

DME patients with suboptimal response to prior anti-VEGF treatment:

- CST $\geq 320\mu\text{m}$
- ≤ 73 and ≥ 39 ETDRS letters
- ≥ 5 anti-VEGF injections
- Last injection aflibercept 3-8 weeks prior to Screening



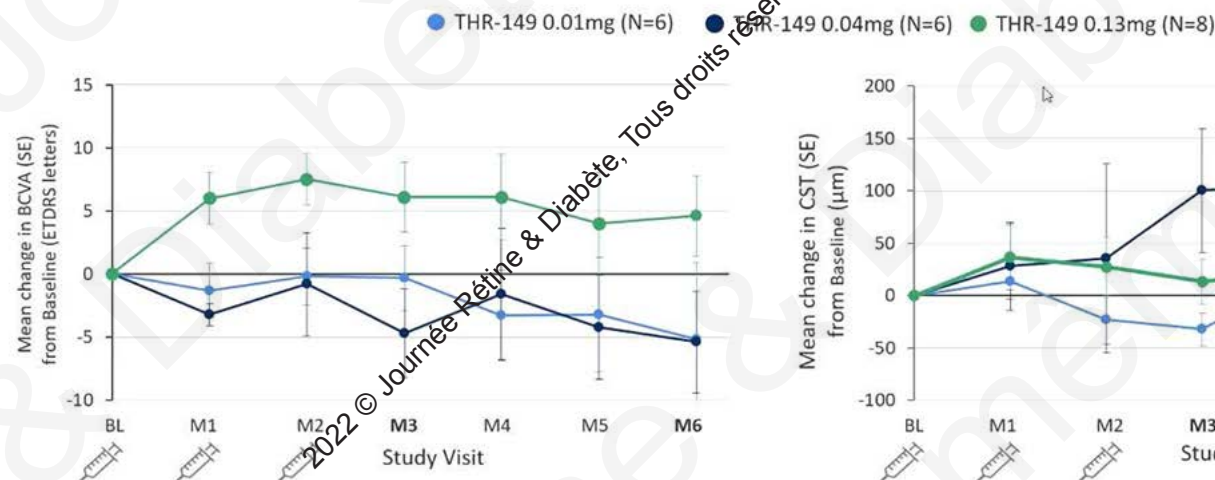
Number of subjects:

- All Treated Set: 23 subjects
- Per Protocol Set: 20 subjects

Key endpoints:

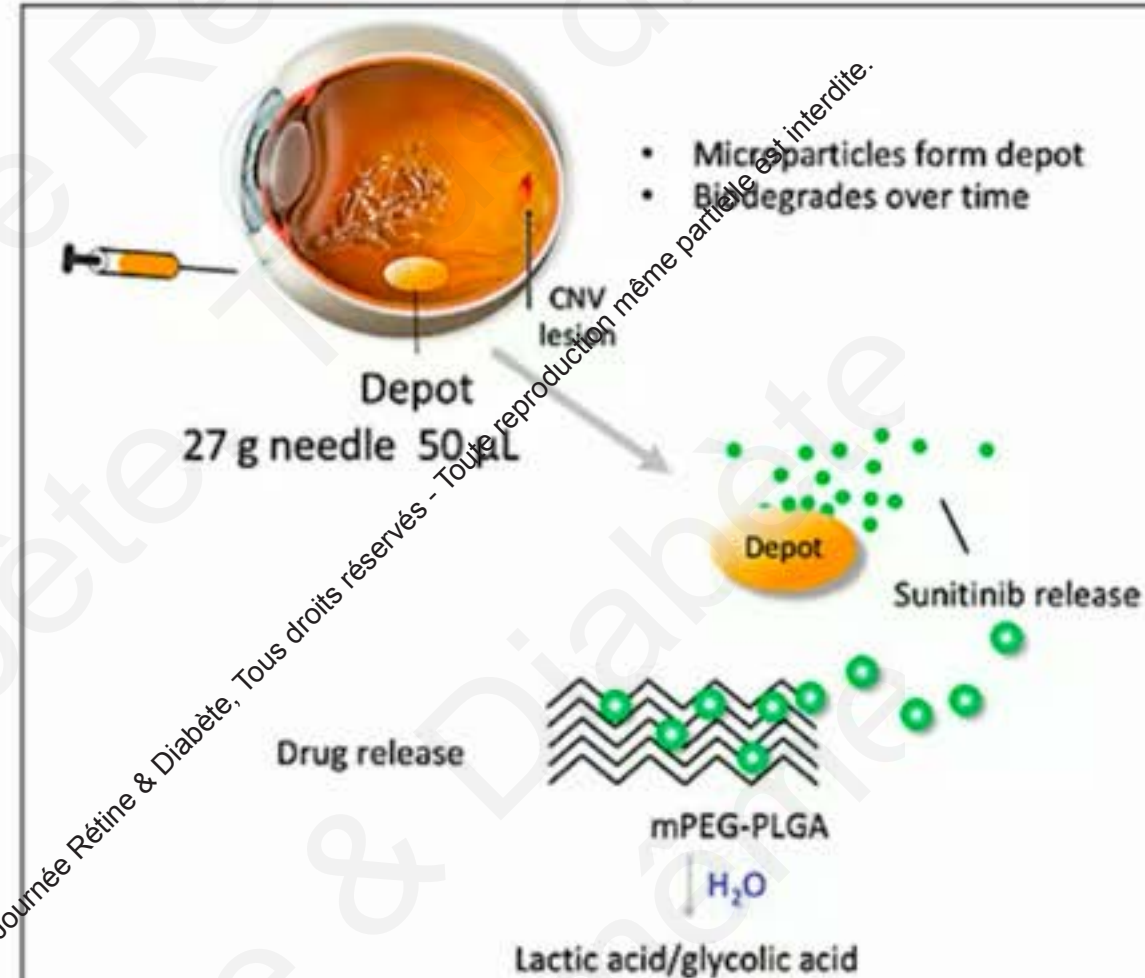
- Systemic & ocular AEs and SAEs
- Mean change in ETDRS letter score from Baseline
- Mean change in CST from Baseline

- **Gain de 6,1 lettres** après 3 IVT post switch, maintenu à 6 mois
 - Maintient de l'ECR.
- La dose élevée de 0,13mg a été retenue pour la partie B de l'étude qui vise à comparer le THR-149 à aflibercept



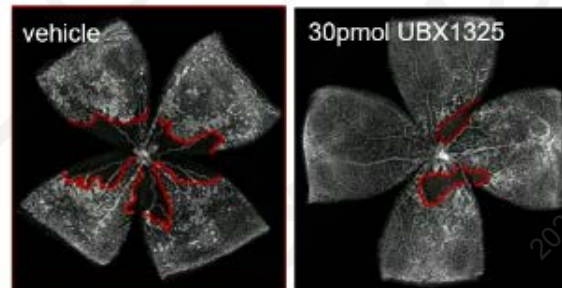
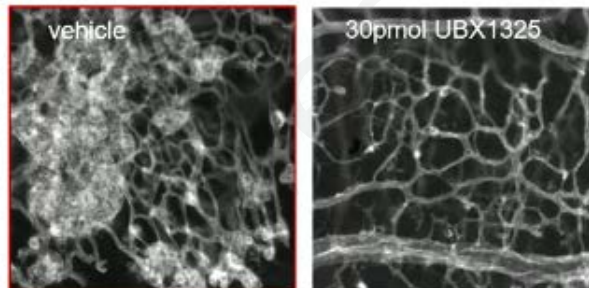
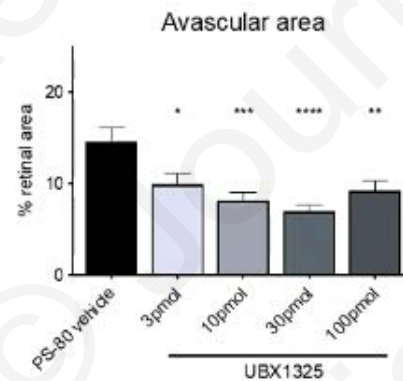
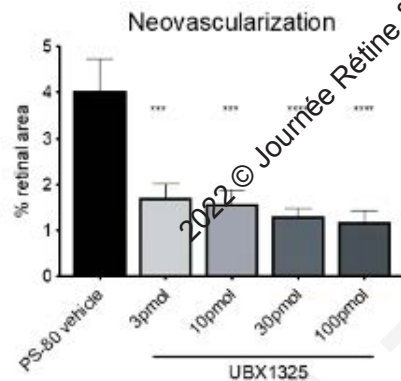
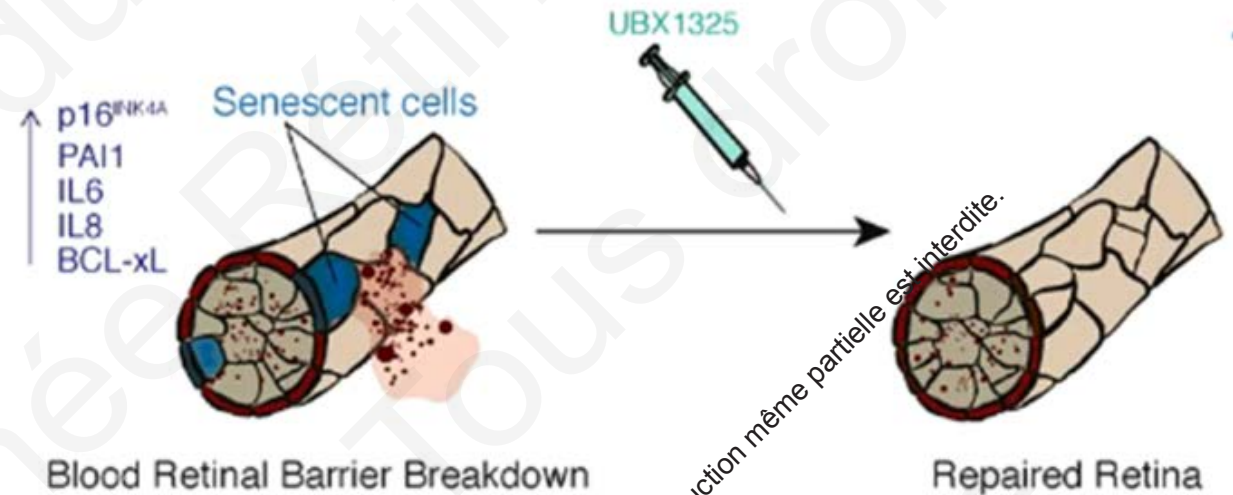
Tyrosine Kinase Inhibition with GB-102

- Inhibition of the VEGF receptor tyrosine kinase prevents activation of VEGF-mediated signaling cascades
- GB-102 is a formulation of sustained-release sunitinib malate encapsulated in bioabsorbable microparticles (Graybug)
- GB-102 shows promise to improve treatment burden at 1mg dose
- Phase 2a trials



UBX1325 : Nouvelle voie de signalisation

➔ UBX1325 **cible BCL-xL**
pour induire sélectivement
l'apoptose dans les cellules
sénescentes



➔ **Amélioration de la vascularisation sur un modèle de souris**

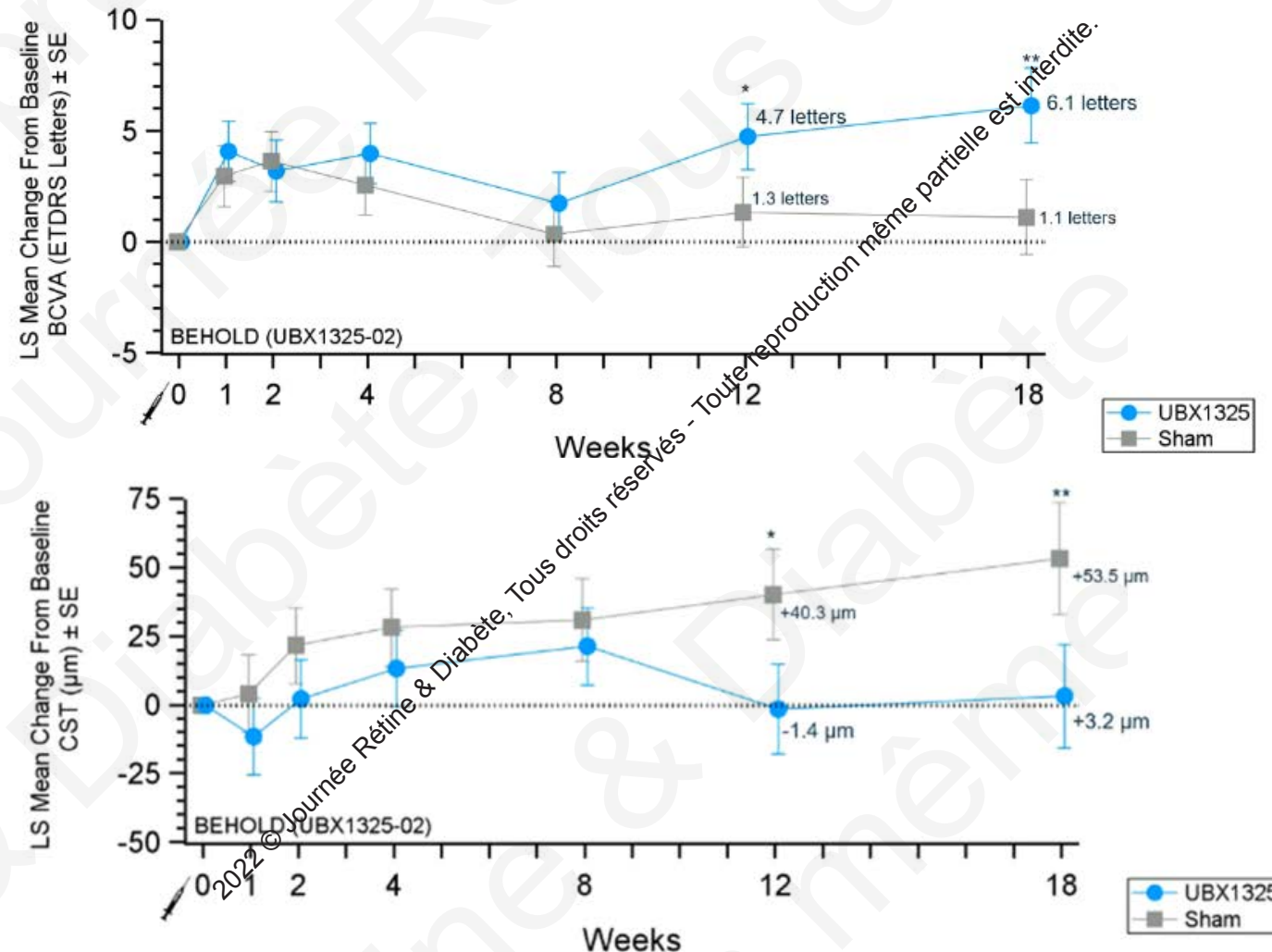
Preuve de concept chez l'homme

Etude Behold, Phase 2a chez des patients déjà traités avec OMD

Résultats préliminaires sur les patients ne nécessitant pas de retraitement

Chez les patients switchés et traités par 1 IVT (sans besoin de retraitement) :

- le gain d'AV versus avant le switch est de **6,1 lettres** à 18 semaines
- maintient de l'ECR pré-switch



Oral Agents in Trials

Ocuphire	APX3330	Ref-1 inhibitor	Oral (DR)	✓	✓	○
Bayer	BAY1101042	Guanylate Cyclase activator	Oral (DR)	✓	✓	○
Alkahest	AKST4290	CCR3 Eotaxin inhibitor	Oral (DR)	✓	✓	○
Roche	RG7774	CB2 Receptor	Oral (DR)	✓	✓	○
Boehringer Ing.	BI 1467335	AOC3	Oral (DR)	✓	✓	X 2021 FAILED
Rezolute	RZ402	Plasma Kallikrein	Oral (DME)	✓	✓	
Inflamaxx	HCB 1019	Connexin 43 (inflammasome)	Oral (DR)	✓	✓	

Topical Treatment

Company	Drug	Target/MOA	Route of Administration	Preclinical	Ph1	Ph2
OcuTerra	SFO-166	Integrin	Topical	x	x	x
Oculis	OCS-01	Steroid	Topical	x	x	

A close-up photograph of a human eye. The iris is a light, mottled greenish-yellow color. The eyelashes are dark and long. The skin around the eye is fair. A white rectangular text box is centered over the eye.

Merci de votre attention