

Traitement de l'OMD en 2023

Pr Pascale MASSIN

Centre Ophtalmologique Breteuil

75007 PARIS

massin.breteuil@gmail.com

 CENTRE
OPHTALMOLOGIQUE
SORBONNE
— **ST MICHEL**



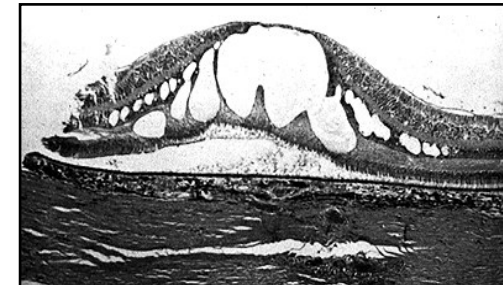
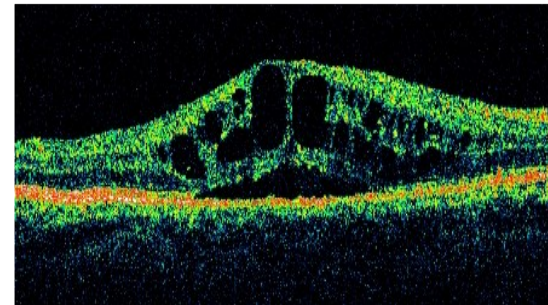
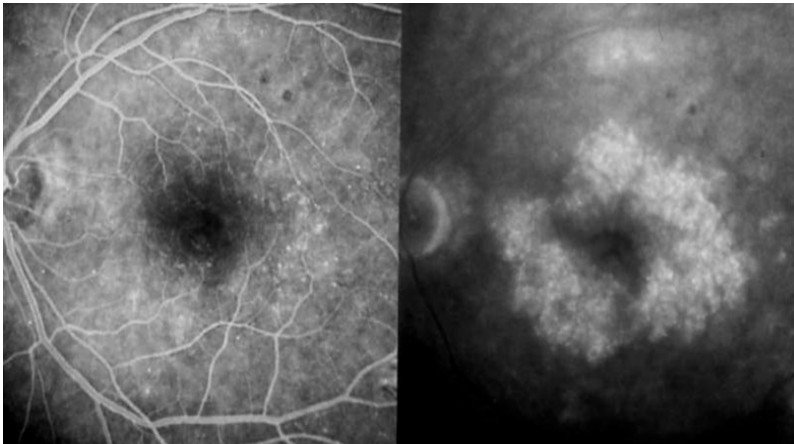
Centre de Santé Broca

94 bis, rue Broca
75013 PARIS

01 46 20 91 29

Oedème maculaire diabétique/ Introduction

- L'OMD atteint environ 7% de la population diabétique
- Il reste la principale cause de malvoyance au cours de la rétinopathie diabétique
- Problème thérapeutique persistant, mais les avancées thérapeutiques récentes ont amélioré son pronostic fonctionnel

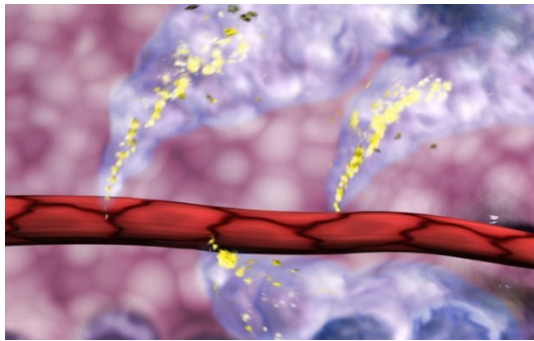


Physiopath et bilan pré thérapeutique

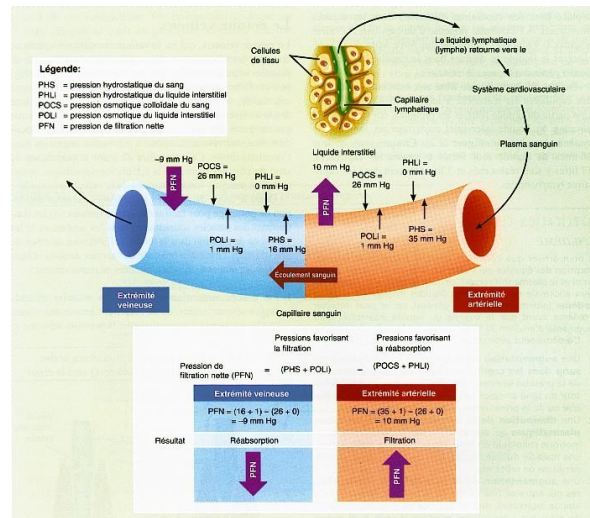
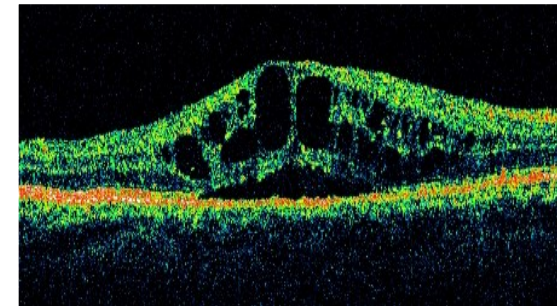
- Il existe plusieurs alternatives thérapeutiques (IVT, laser, vitrectomie ...)
- Toutes nécessaires car il existe plusieurs formes d'OMD
- En effet, la pathogénie de l'OMD est complexe , elle combine plusieurs mécanismes pathogéniques
- Un bilan pré thérapeutique complet peut permettre d'identifier un mécanisme prépondérant et guider le choix thérapeutique

PHYSIOPATHOGENIE

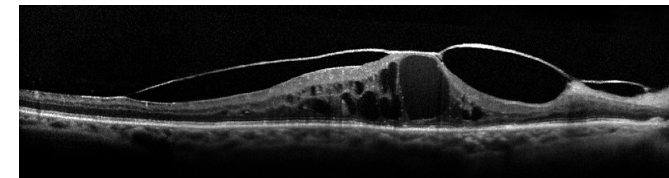
- La pathogénie de l'OMD est complexe



Rupture de la BHR due à différentes cytokines dont le VEGF et des cytokines inflammatoires
Altération des mécanismes de réabsorption (dysfonction de l'EP et des cellules de Müller)



Peut être aggravé par
- des facteurs systémiques (HTA, insuff rénale...)
- Traction vitréo maculaire



Bilan pré thérapeutique: Quel est le mécanisme prépondérant chez un patient donné ?

Bilan pré thérapeutique de l'OMD

Il a pour but

- le retentissement fonctionnel de l'OM
- de déterminer le phénotype de l'OMD
- de rechercher les facteurs (notamment systémiques) d'aggravation de l'OMD
- d'évaluer les facteurs influençant la décision thérapeutique

**Aide à la décision thérapeutique et
à prédire le pronostic fonctionnel**

BILAN PRE THERAPEUTIQUE : PHENOTYPAGE complet de l'OM ET du patient diabétique

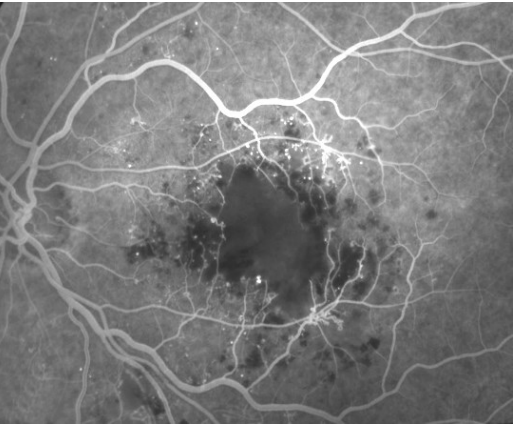
- Phénotypage de l'OMD

- AV, biomicroscopie, mesure de la TO
- photos du fond d'œil: stade de la RD
- angiographie/OCT angiographie: degré d'occlusion des capillaires maculaires, points de fuite, diffusion, éventuelle identification d'un macroanévrisme en cas d'OMD chronique (ICG)
- OCT: épaisseur maculaire, recherche de facteurs de mauvais pronostic (interruption elipsoïde, DRIL...) , OCT angiographie, interface vitréo maculaire

- Phénotypage du patient diabétique:

- âge, durée du diabète, type de diabète, traitements, HbA1c,
- tension artérielle, ATCD cardio vasculaire
- apnée du sommeil,
- lipides , fonction rénale
- possibilités de déplacements (dialyse, problèmes locomoteurs ...)

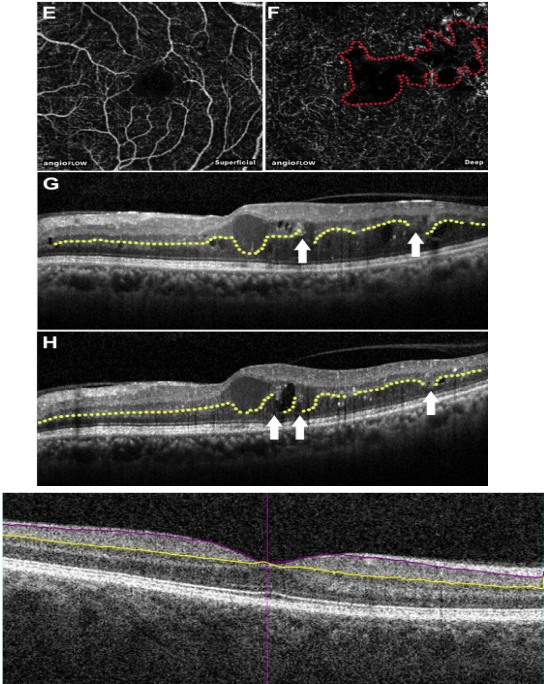
- Nécessité d'une coopération interprofessionnelle avec MG, diabétologue et autres spécialistes ...



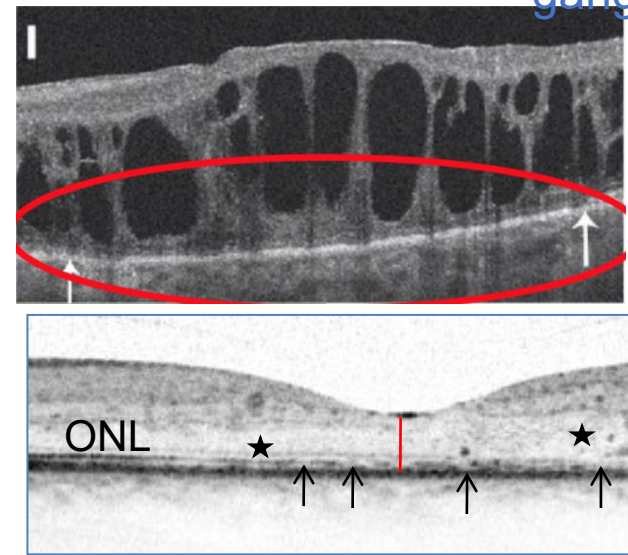
Ischémie maculaire, altération du réseau capillaire profond

Foveal Ganglion Cell Layer Damage in
Ischemic Diabetic Maculopathy
*Correlation of Optical Coherence Tomographic and
Anatomic Changes*

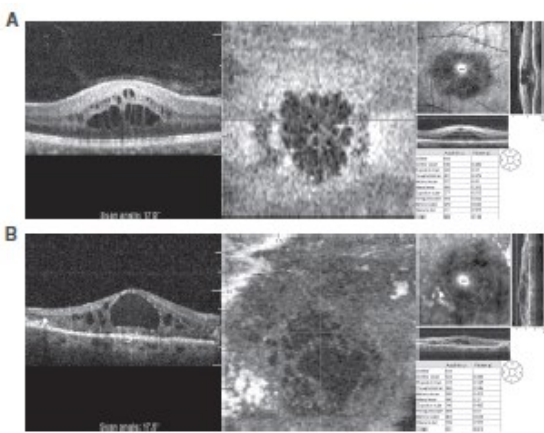
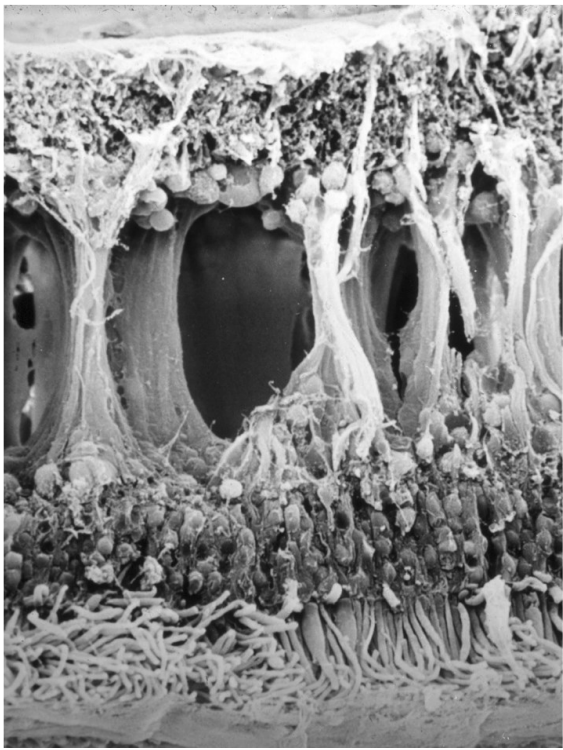
Suk Ho Byeon, MD,¹ Young Kwang Chu, MD,² Hun Lee, MD,¹ Sang Yeop Lee, MD,¹ Oh Woong Kwon, MD³



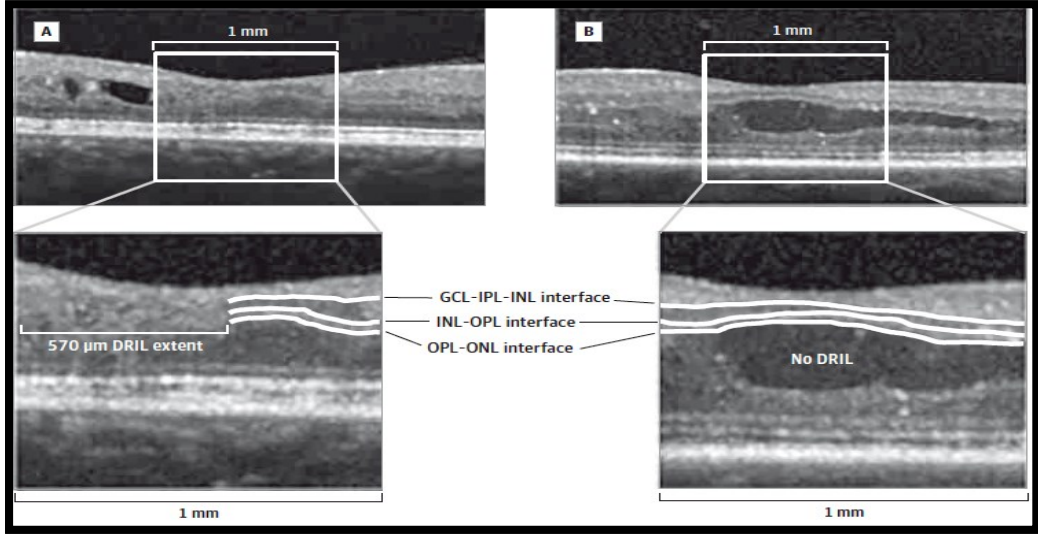
Diminution de l'épaisseur de la couche des cellules ganglionnaires



Interruption des couches externes



Diminution du ratio Tissue/fluide (perte du tissu rétinien)



DRIL Désorganisation des couches internes de la rétine

Arsenal thérapeutique

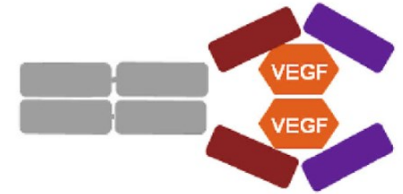
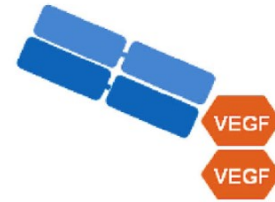
- Traitement médical



- Laser



- Injections intra vitréennes:
anti VEGF, corticoïdes



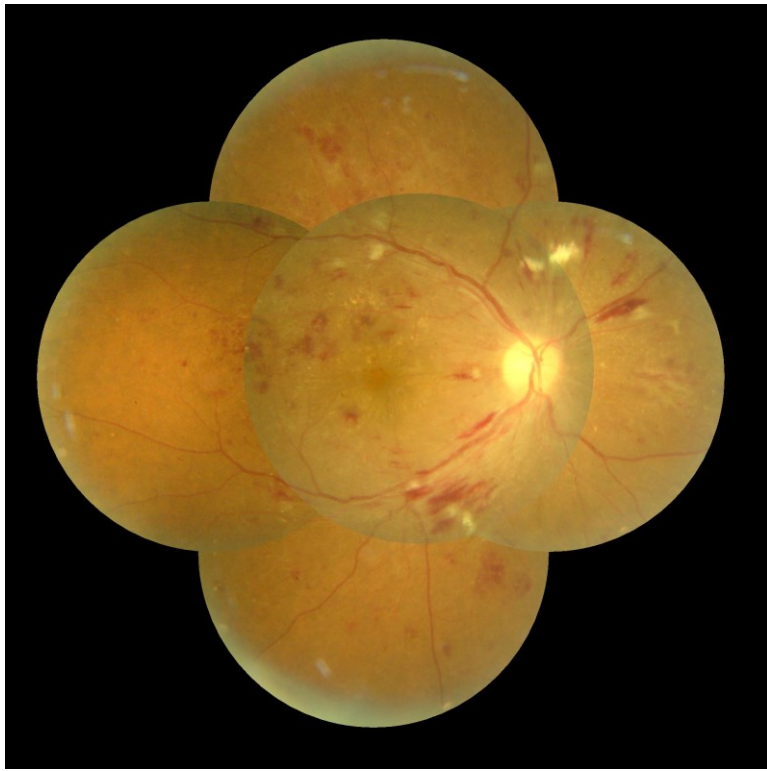
- Chirurgie



Traitement du diabète et des facteurs de risque associés

- Poids/ BMI
- Equilibre glycémique ++
- **TA++ et MAPA si nécessaire pour détecter HTA nocturne éventuelle**
- **Apnée du sommeil**
- Fonction rénale
- Dyslipidémie
- Savoir reconnaître une rétinopathie hypertensive fréquemment associée à la RD

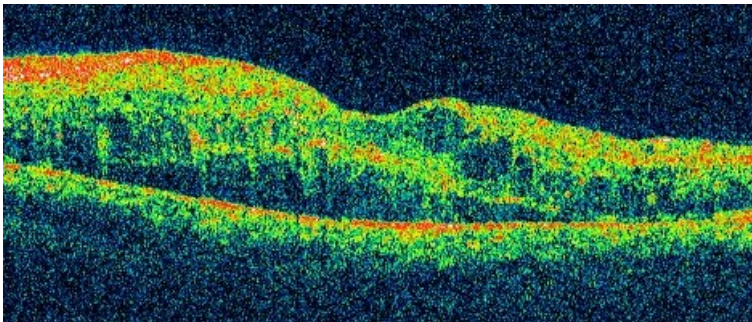
Objectif : TA < 130/80



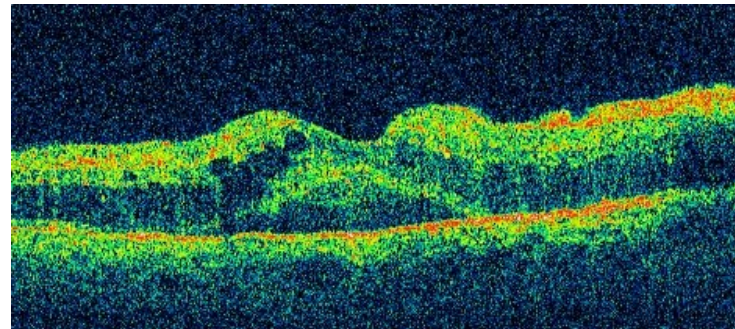
Rétinopathie hypertensive associée à la RD

- Nodules cotonneux et hémorragies rétiniennes péripapillaires

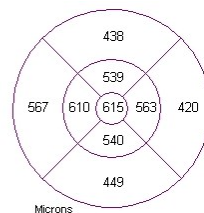
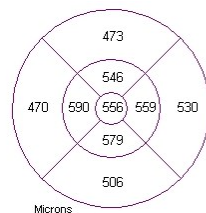
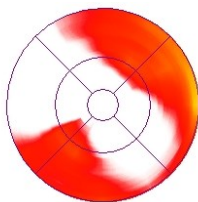
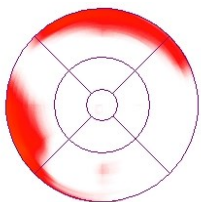
0,3



0,4



- DSR bilatéral en OCT



CONTROLLER LA TA !!!

Faut il attendre l'équilibre des facteurs systémiques avant de commencer les injections ?

- **OUI**, si grand déséquilibre inaugural: faire rééquilibrer en urgence, surtout l'HTA, et attendre 2-3 mois avant de débuter les IVT
- **NON**, si déséquilibre chronique des facteurs systémiques, déjà pris en charge; débuter SANS TARDER les injections. Plus on traite tôt, meilleurs sont les résultats fonctionnels

Injection intra vitréennes : ttt de première intention de l'OMD sévère associé à une BAV

Anti VEGF (ranibizumab/aflibercept)

- Sujet jeune , phaque
- En cas d'ischémie rétinienne périphérique sévère (rubeosis iridis)
- En l'absence d'événements CV récents (3 mois)
- Si un suivi mensuel est possible

Corticoïdes (Dex Implant)

- Pseudophaque
- Phaque pour lequel un traitement non corticoïde ne convient pas
- En l'absence de glaucome, et si la PIO est normale/contrôlée, en l'absence d'ATCD infectieux , d'aphaquie, d'implant clippé à l'iris

Anti VEGFS

- Ranibizumab, Lucentis *
 - RESOLVE (Novartis)
 - RESTORE (Novartis)
 - READ II (Genentech)
 - DRCR.net
 - RISE, RIDE
- Aflibercept, Eylea*
- Bevacizumab, Avastin*

Que nous ont appris les études ?

Les anti VEGFs sont efficaces pour améliorer l'acuité visuelle et diminuer l'épaisseur maculaire en cas d'OMD

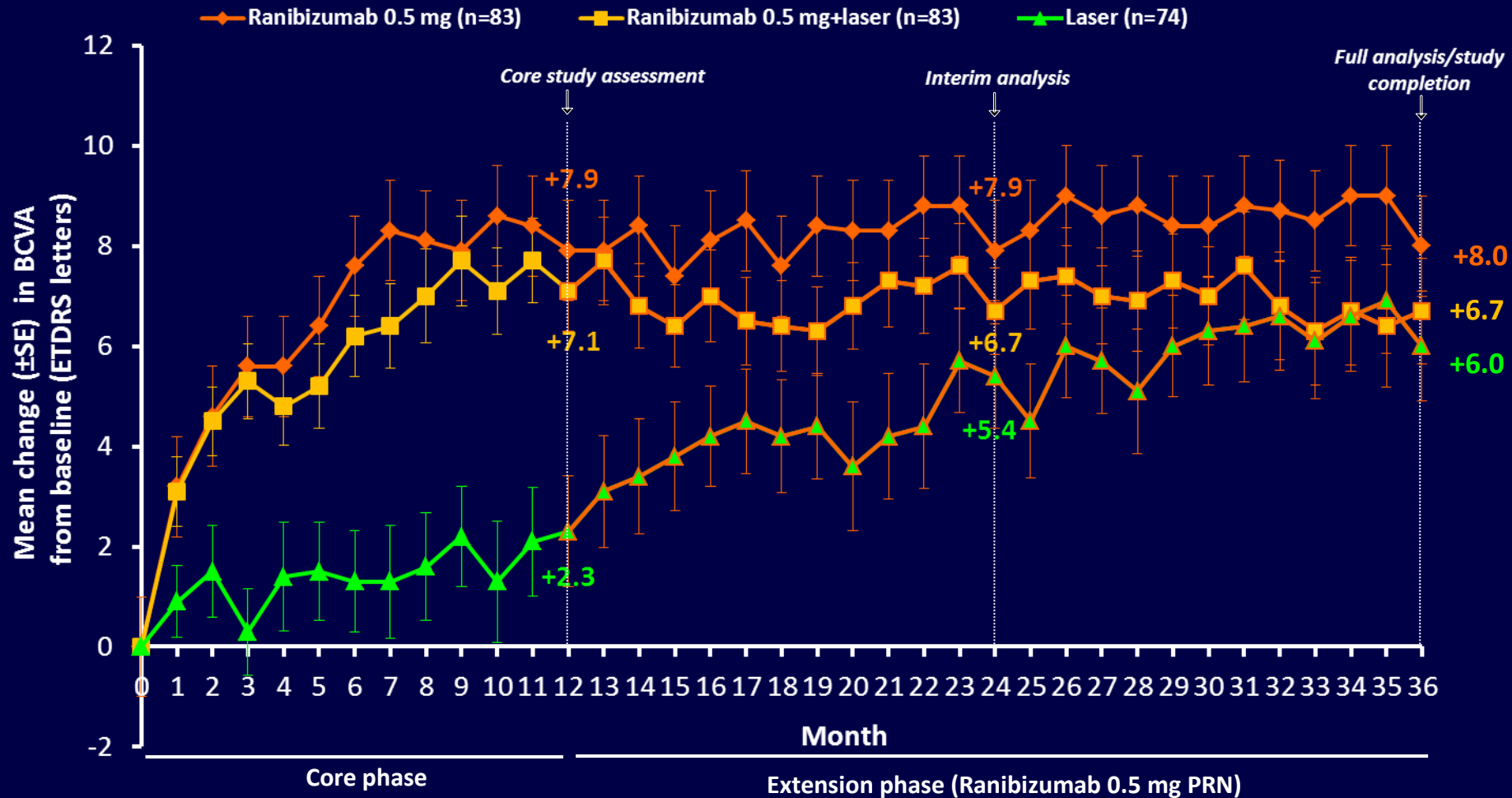
- Amélioration de l'acuité visuelle à 1 an:

- 40-60% améliorent de 2 lignes (10 lettres)
- 23-32% améliorent de 3 lignes (15 lettres)
- 2 à 3 fois plus qu'avec le laser

- Les yeux traités par anti VEGFs perdent 2 à 3 fois moins d'acuité visuelle que ceux traités par laser

Perte de 2-lignes: 4-5% vs 8-20%; 3-lignes: 2-3% vs 13-25%

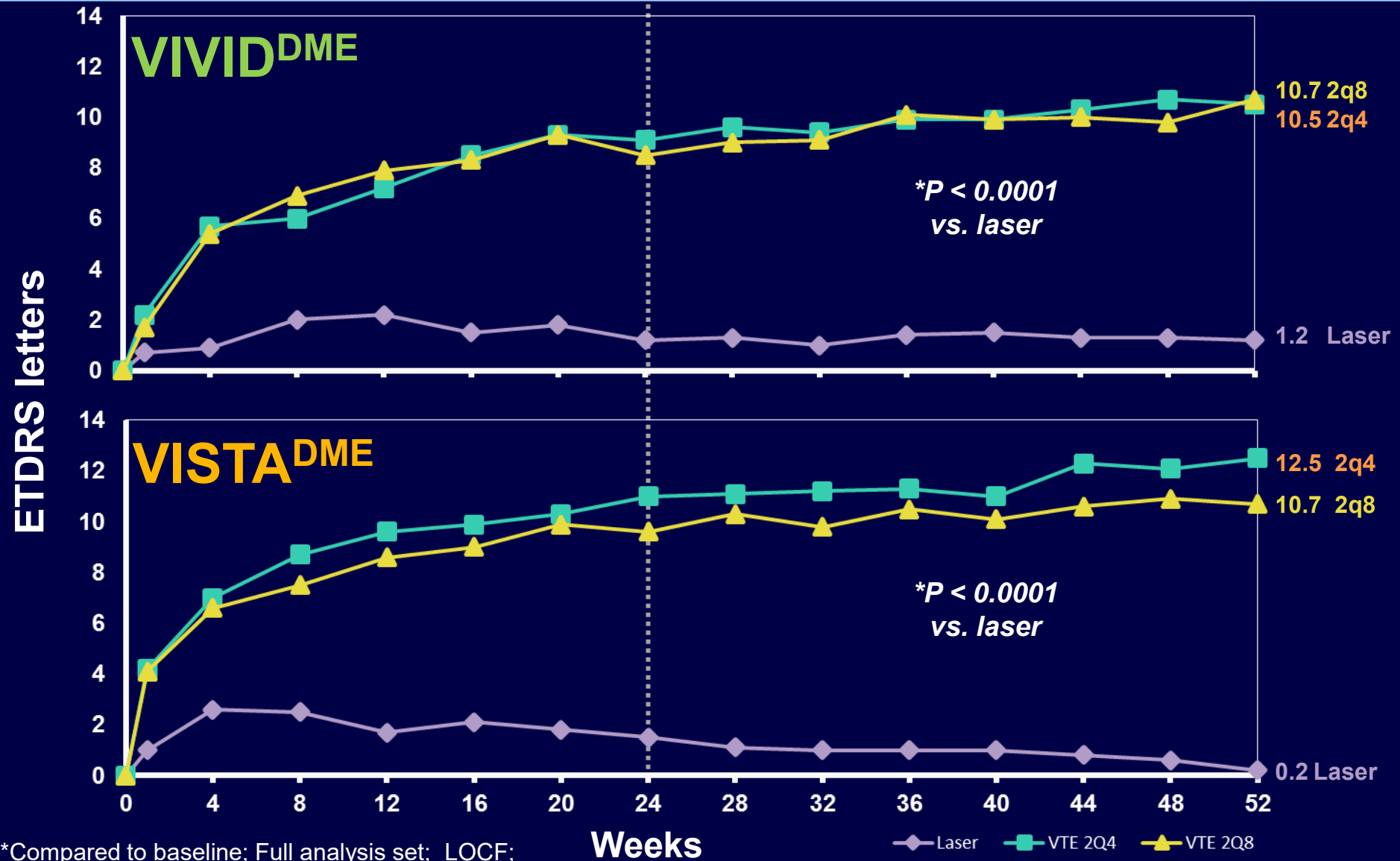
RESTORE: à 3 ans, maintien de l'efficacité et diminution du nombre d'IVT



Safety set (last observation carried forward)

BCVA: best-corrected visual acuity; ETDRS: early treatment diabetic retinopathy study; SE: standard error

Mean Change in BCVA*



*Compared to baseline; Full analysis set; LOCF;

Que nous ont appris les études ?

Nécessité d' un **traitement intensif** au moins la première année, et d' un suivi mensuel

- Le nombre moyen d' injections nécessaire pendant la première année est de l' ordre de 7 à 8 injections (RESTORE): 5 pendant les 6 premiers mois , puis 2 à 3 pendant les 6 derniers mois
- Dans le DRCR.net: nécessité de 8 à 9 injections la première année
- VIVID/VISTA: 8 injections la première année

Résultats à long terme

- Un nombre moindre d'injections est requis la deuxième et la troisième années pour maintenir le gain visuel
- DRCR.net study
 - Première année: 8-9 injections
 - Deuxième année : 3-4 injections
 - Troisième année: 2-3 injections
- RESTORE study
 - Première année : 7.5 injections
 - Deuxième année : 3.7 injections
 - Troisième année : 2.7 injections

Intravitreal Ranibizumab for Diabetic Macular Edema with Prompt versus Deferred Laser Treatment: 5-Year Randomized Trial Results

	Prompt Laser	Deferred laser
Gain $\geq$ 15 lettres	27%	38%
Gain $\geq$ 10 lettres	46%	58%
Perte $\geq$ 10 lettres	9%	8%
Nombre médian d' injections	13	17
Pas d' injection pendant l' année 4	54%	45%
Pas d' injection pendant l' année 5	62%	52%

Il est possible d'arrêter les injections dans 50 % des cas au bout de 4 ans

Long-term outcomes with as-needed aflibercept in diabetic macular oedema: 2-year outcomes of the ENDURANCE extension study

Charles C Wykoff,^{1,2} William C Ou,¹ Rahul N Khurana,^{3,4} David M Brown,^{1,2} W Lloyd Clark,⁵ David S Boyer,⁶ for the ENDURANCE Study Group

BJO 2017

Extension de VISTA)

25% : aucune injection

Nb moy d'IVT sur 2 ans : 9,5

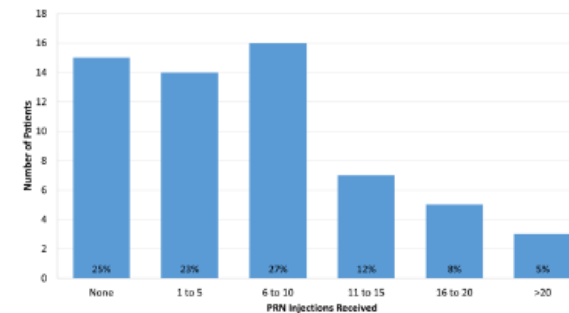
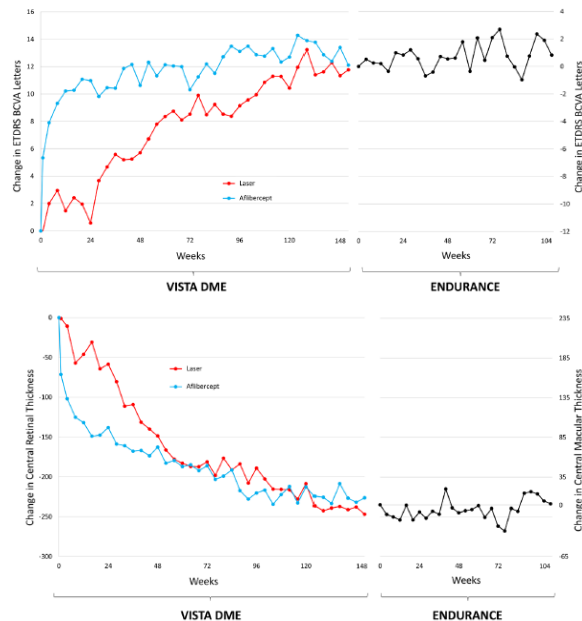


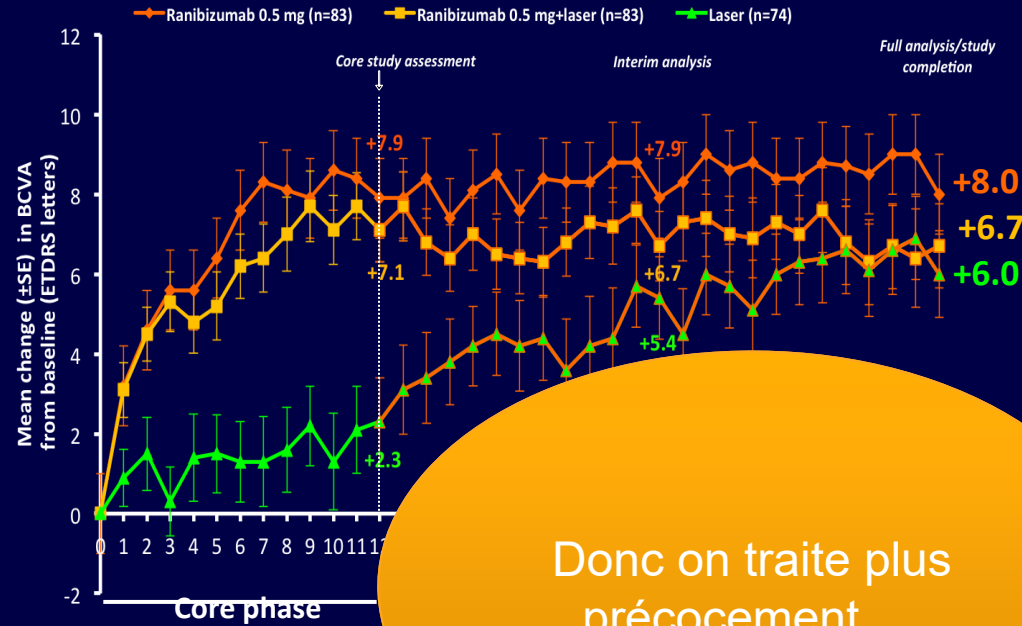
Figure 3 Distribution of as-needed (PRN) intravitreal aflibercept injections during ENDURANCE. PRN, pro re nata.

Principal effet secondaire : progression de la RD avec 10% de progression vers la RDP après un délai moyen de 387 jours

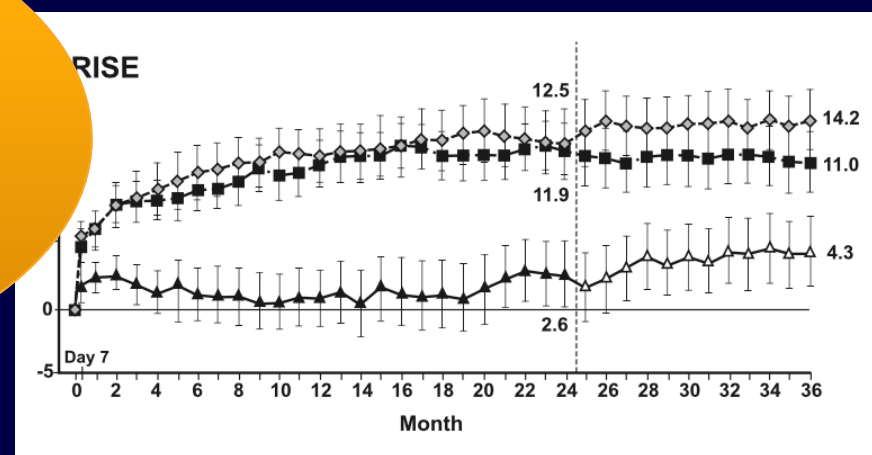
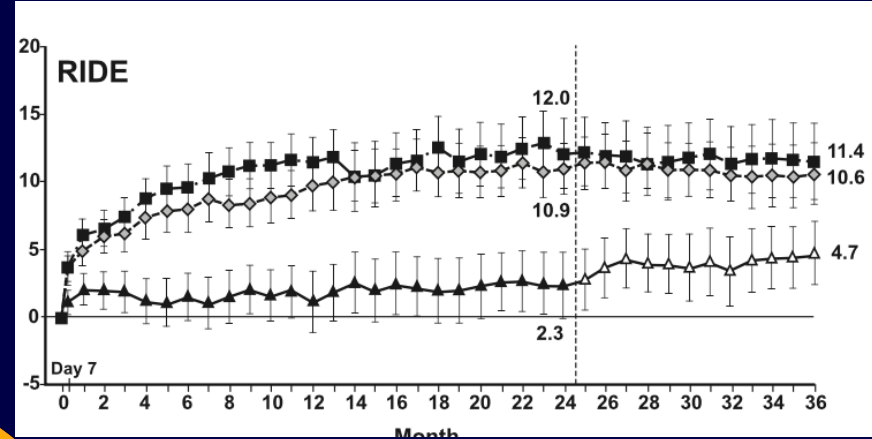
Il faut traiter tôt

- Lorsqu'existe une baisse de l'acuité visuelle significative
- Même si le traitement d'un OM n'est jamais une urgence, le trop grand retard à mettre en route le traitement est péjoratif pour l'avenir visuel

Evolution de l'Acuité Visuelle sur 36 mois



Donc on traite plus précocement ...



AV < 0,7 P3

Confirmé par le protocole T

Letter score of <69, equivalent to 20/50 or worse, at baseline			
No. of eyes	102	102	101
Visual acuity at baseline			
Mean letter score	56.2±11.1	56.6±10.6	56.5±9.9
Approximate Snellen equivalent	20/80	20/80	20/80
Visual acuity at 1 yr			
Mean letter score	75.2±10.9	68.5±13.6	70.7±12.0
Approximate Snellen equivalent	20/32	20/40	20/40
Change from baseline in letter score			
Mean improvement	18.9±11.5	11.8±12.0	14.2±10.6

Letter score of 78 to 69, equivalent to 20/32 to 20/40, at baseline			
No. of eyes	106	104	105
Visual acuity at baseline			
Mean letter score	73.5±2.6	72.8±2.9	73.4±2.7
Approximate Snellen equivalent	20/32	20/40	20/40
Visual acuity at 1 yr			
Mean letter score	81.4±8.3	79.9±10.1	81.6±6.8
Approximate Snellen equivalent	20/25	20/25	20/25
Change from baseline in letter score			
Mean improvement	8.0±7.6	7.5±7.4	8.3±6.8

Meilleure est l'AV initiale
Meilleure est l'AV finale

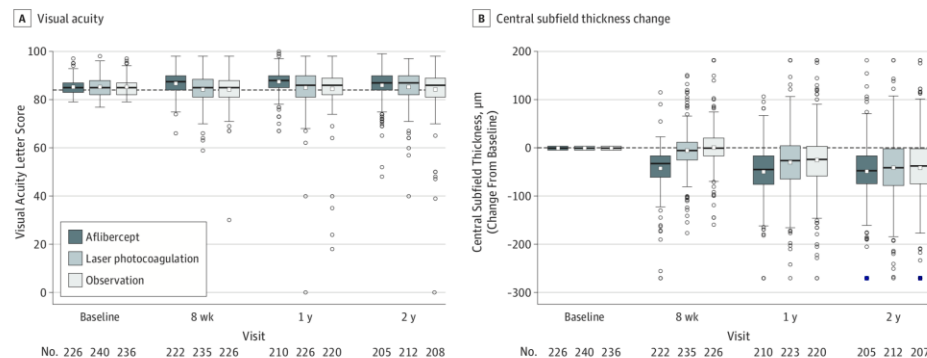
Faut-il traiter quand l'acuité visuelle est normale ?

JAMA | Original Investigation

Effect of Initial Management With Aflibercept vs Laser Photocoagulation vs Observation on Vision Loss Among Patients With Diabetic Macular Edema Involving the Center of the Macula and Good Visual Acuity A Randomized Clinical Trial

Carl W. Baker, MD; Adam R. Glassman, MS; Wesley T. Beaulieu, PhD; Andrew N. Antoszyk, MD; David J. Browning, MD; Kakarla V. Chalam, MD; Sandeep Grover, MD; Lee M. Jampol, MD; Chirag D. Jhaveri, MD; Michele Melia, ScM; Cynthia R. Stockdale, MSPH; Daniel F. Martin, MD; Jennifer K. Sun, MD, MPH; for the DRCR Retina Network

Figure 3. Mean Visual Acuity and Central Subfield Thickness Change From Baseline to 2 Years



For each box-and-whisker plot, the horizontal bar within the box represents median; top and bottom of box, interquartile range; white square, mean. Upper whisker extends from the upper quartile to the closest observed data point below the upper quartile plus 1.5 times the interquartile range; lower whisker extends from the lower quartile to the closest observed data point

above the lower quartile minus 1.5 times the interquartile range. Outlying values are plotted as circles. Values in panel A at or above the horizontal dashed line (84 letters) represent visual acuity of 20/20 or better. Numbers of participant eyes shown are observed data only.

3 groupes :

- Aflibercept
- Laser
- Observation

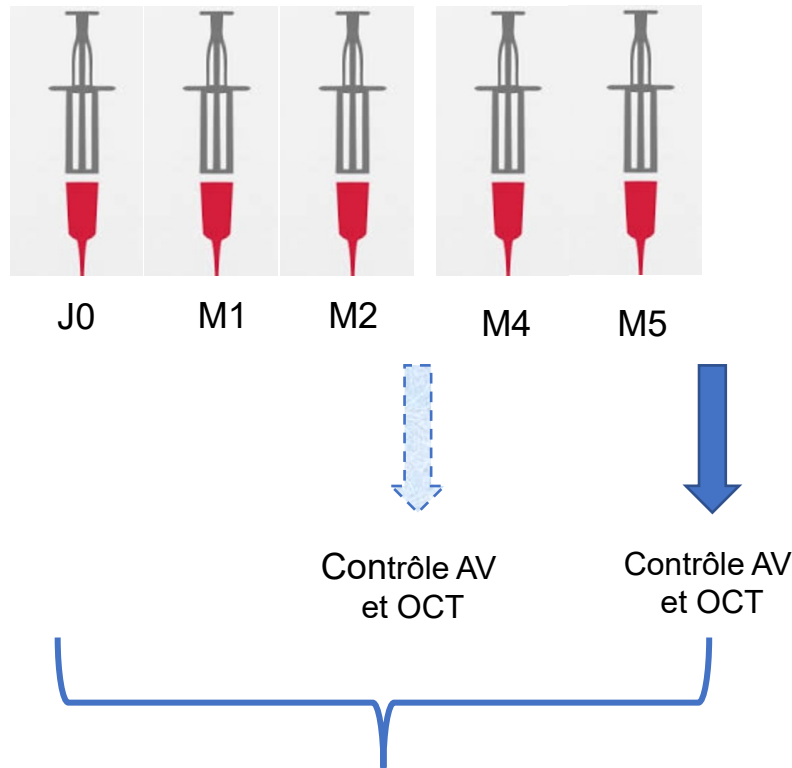
Critère principal: perte d'une ligne d'AV à 2 ans

Résultats : pas de différence entre les 3 groupes à 2 ans

CONCLUSION: la surveillance sans traitement semble être une alternative raisonnable tant que l'AV est normale

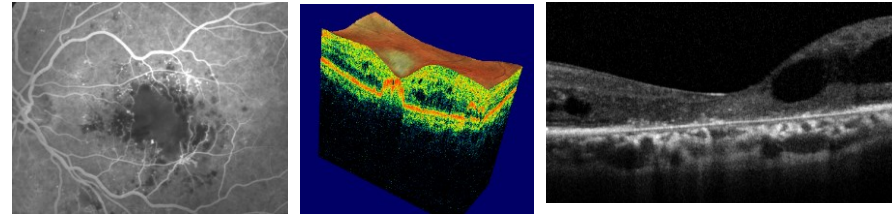
Comment utiliser les anti VEGFs en pratique ?

- Indication uniquement dans l'OM diabétique atteignant la région centrale, associé à une **BAV significative**
- Traitement guidé à la fois par **l'AV** et **l'OCT**
- Pour obtenir un résultat optimal, le traitement doit être **INTENSIF, PRECOCE** et **PROLONGE**



INDUCTION: 4 à 5 injections mensuelles

Disparition OM sans amélioration visuelle: STOP
(altérations irréversibles du tissu rétinien par ischémie, atrophie)



Effet maximal (disparition OM et amélioration AV)
Poursuivre le traitement en PRN ou mieux Treat and Extend avec espacement progressif des injections à 2 mois, puis 3 mois, puis 4 etc et tentative d'arrêt
Reprendre et/ou resserrer l'intervalle en cas de récurrence de l'OM

Amélioration partielle: poursuivre les injections mensuelles jusqu'à effet maximal, puis espacer



Dans environ 20% des cas, il ne sera pas possible d'assécher l'OM complètement; on peut tolérer un OM résiduel

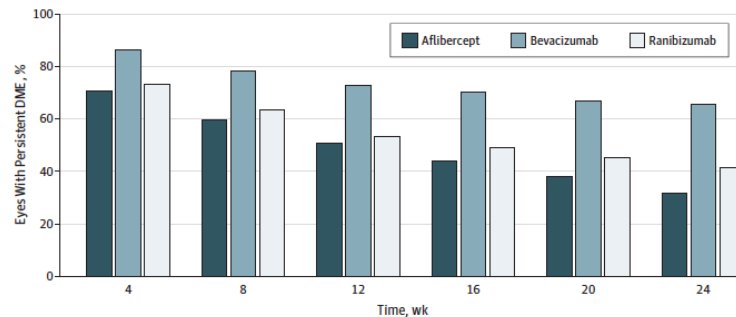
ECHEC: Aucune amélioration visuelle et anatomique. Switcher vers un autre traitement

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

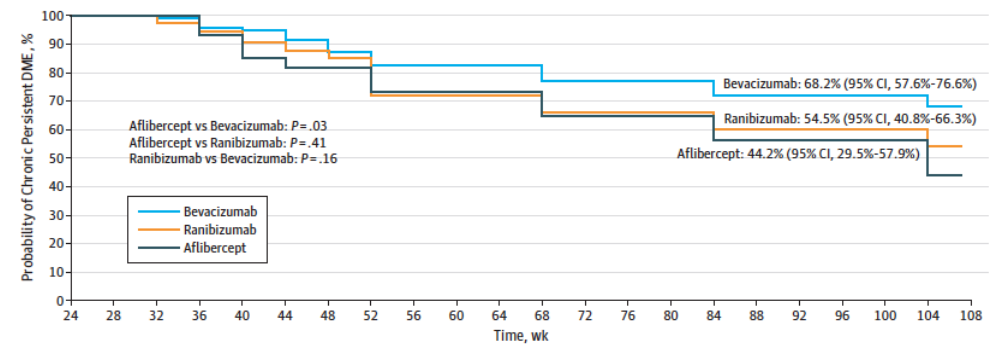
Neil M. Bressler, MD; Wesley T. Beaulieu, PhD; Adam R. Glassman, MS; Kevin J. Blinder, MD; Susan B. Bressler, MD; Lee M. Jampol, MD; Michele Melia, ScM; John A. Wells III, MD, MS; for the Diabetic Retinopathy Clinical Research Network

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



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

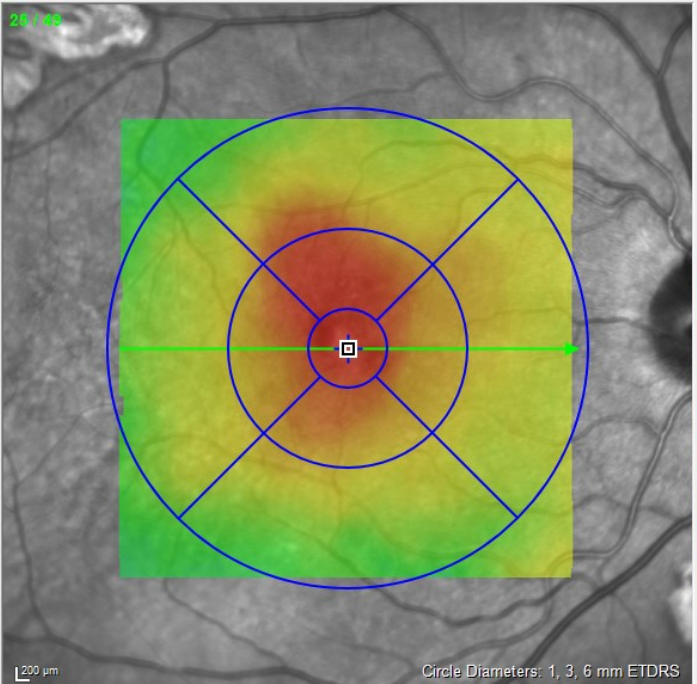
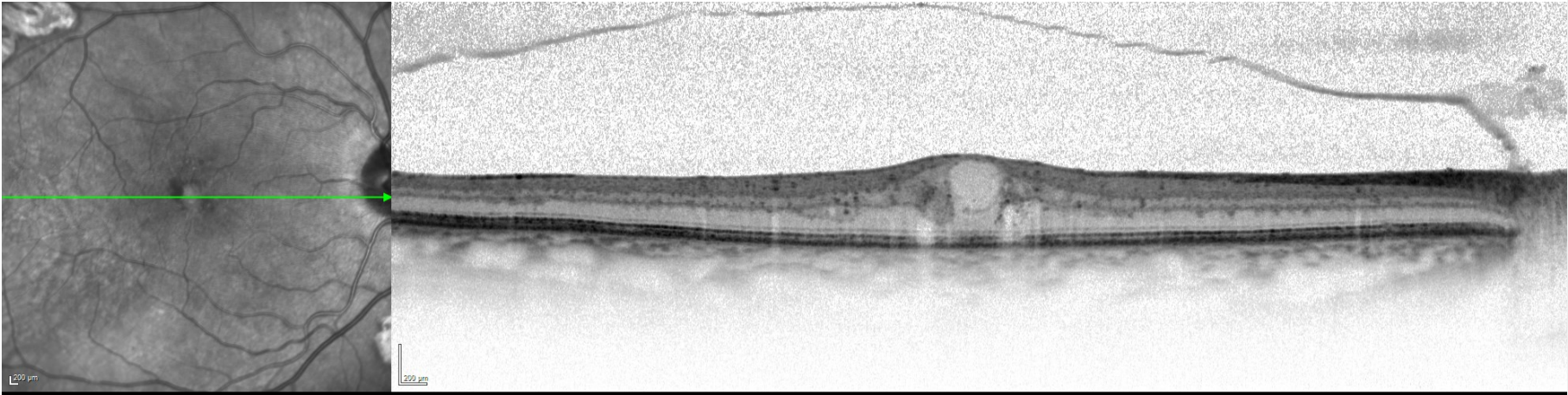
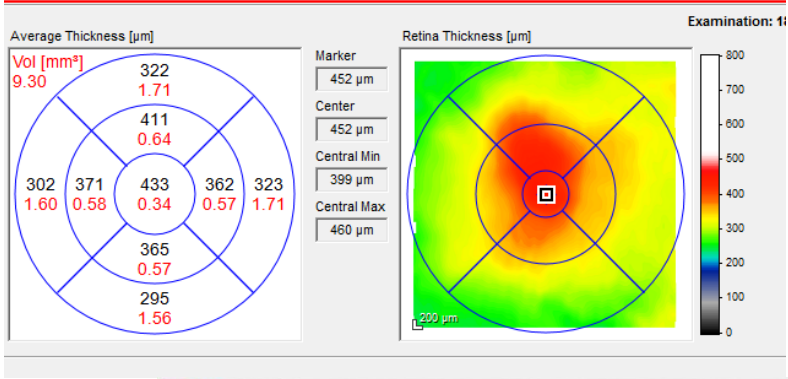
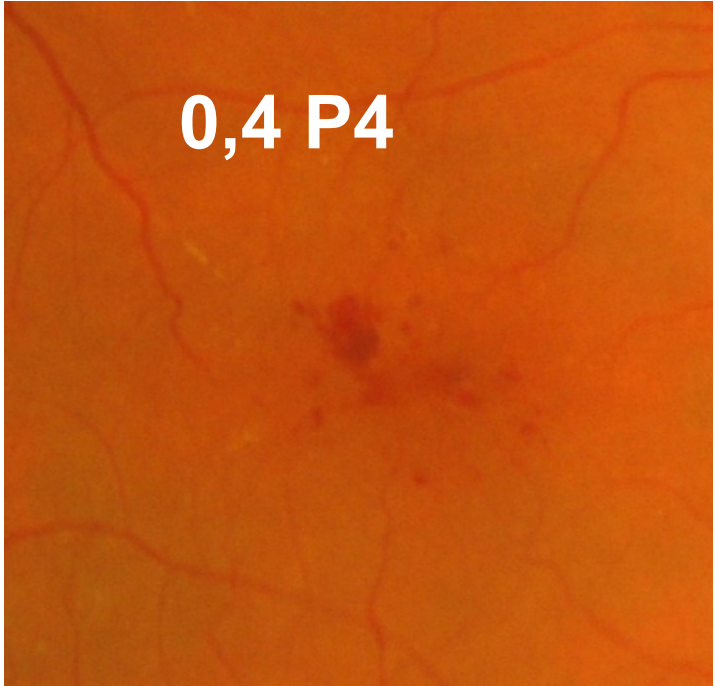
Probability of Chronic Persistent Diabetic Macular Edema (DME) Through 2 Years by Treatment Group

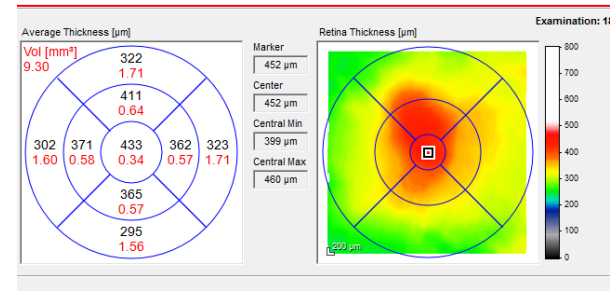
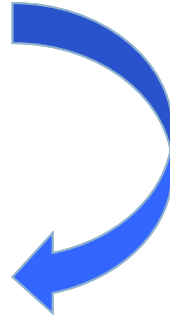
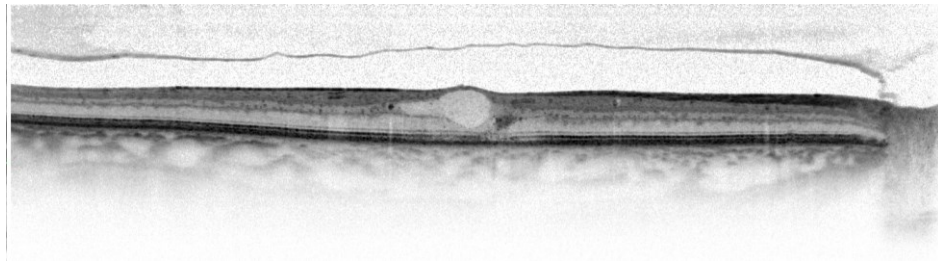
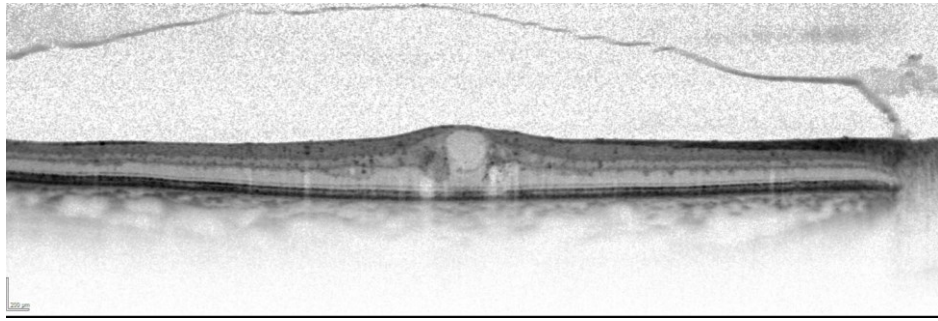


Parmi ceux-ci , l'OMD persistait à 2 ans dans
A: 44% des yeux
B: 68,2% des yeux
R: 54,5% des yeux

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

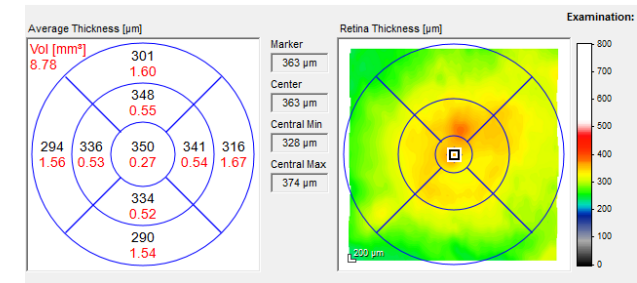




20/63

65

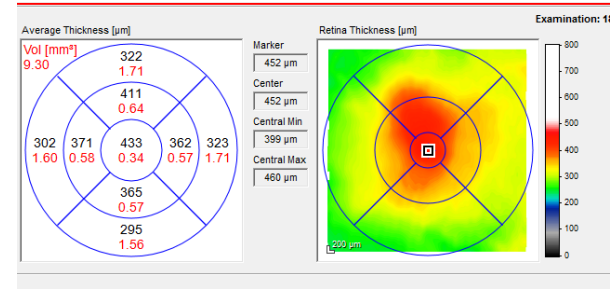
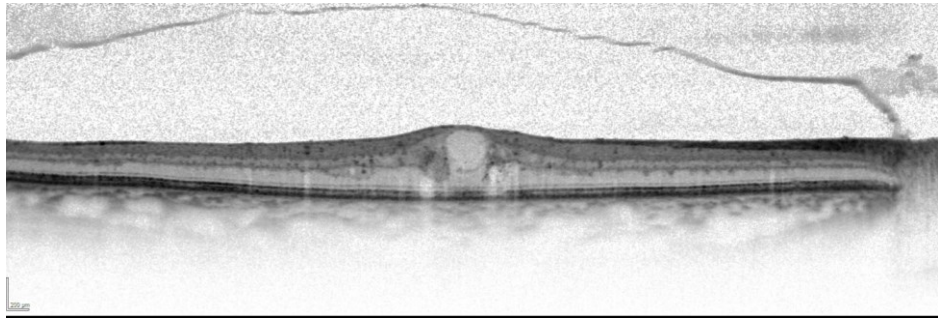
3 IVT mensuelles de ranibizumab



20/63

65

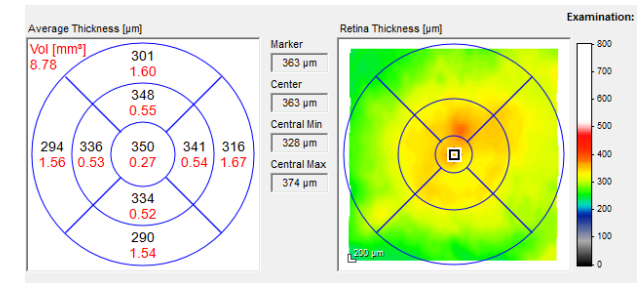
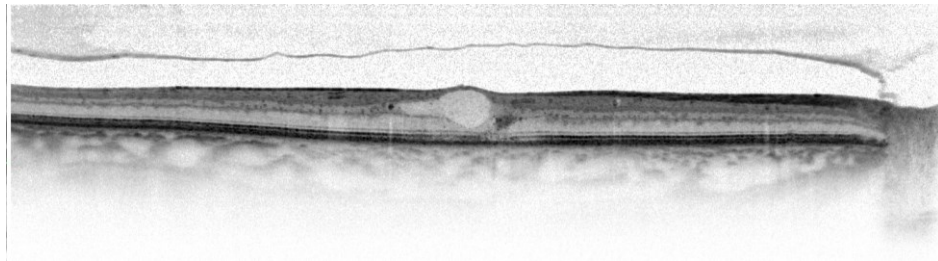
Amélioration anatomique, sans amélioration visuelle : on poursuit les injections mensuelles



20/63

65

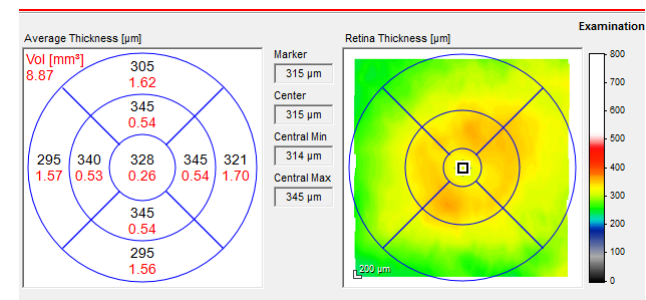
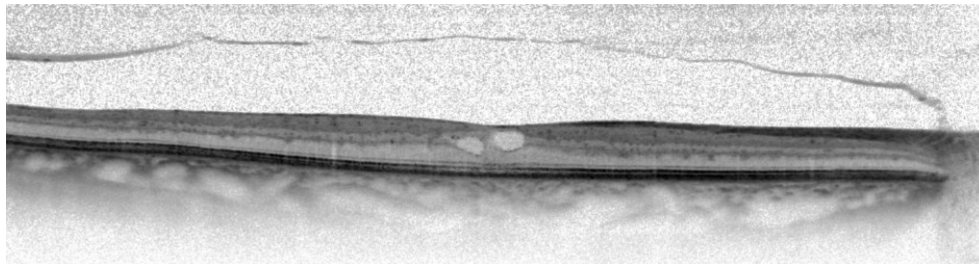
3 IVT mensuelles de ranibizumab



20/63

65

3 IVT mensuelles de ranibizumab

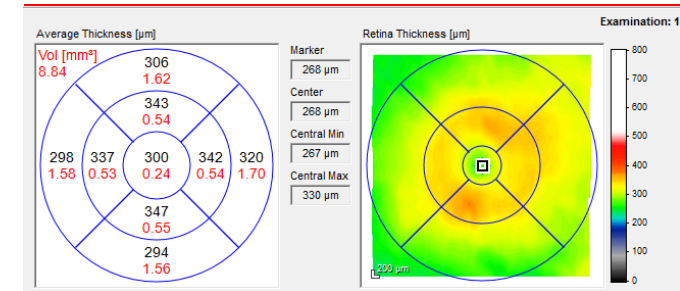
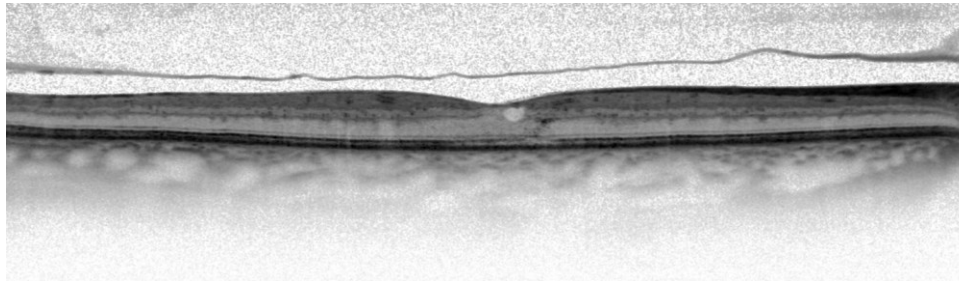


20/32

71

Après 6 IVT mensuelles, très nette amélioration anatomique et fonctionnelle
On espace les Injections tous les 2 mois

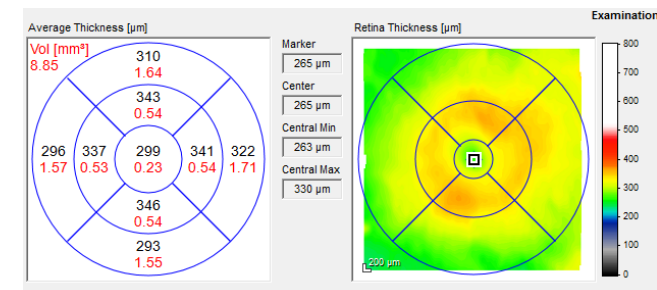
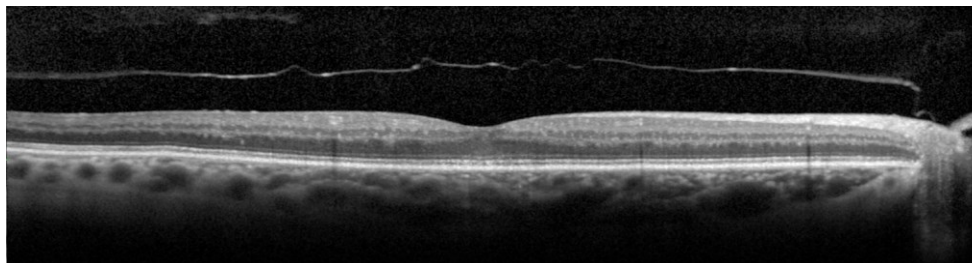
6 mois plus tard, après 2 injections supplémentaires réalisées tous les 2 mois



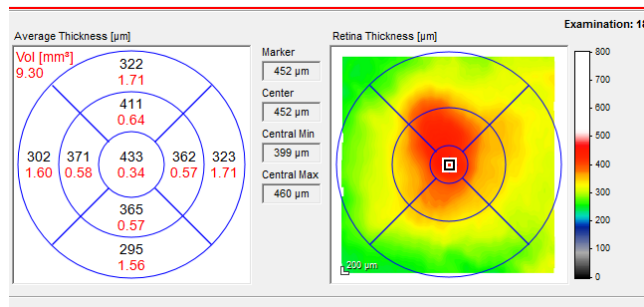
20/40 71

On décide de réaliser une dernière injection distante de 3 mois de la précédente, puis de surveiller

6 mois plus tard:

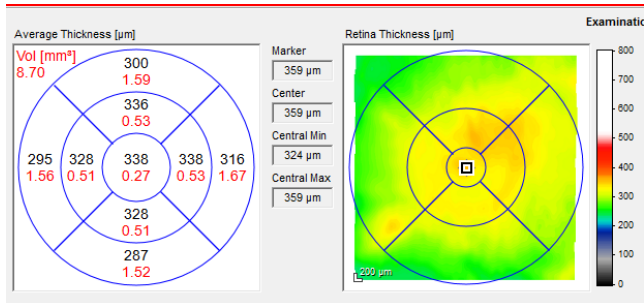


20/32 72



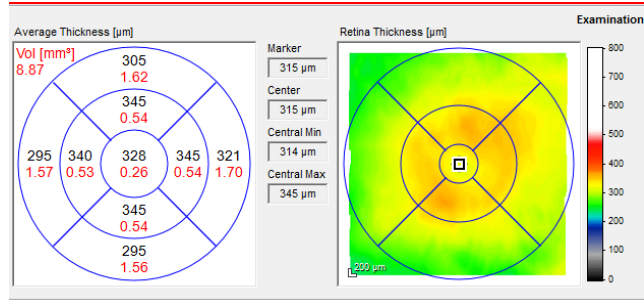
20/63 65

6 mois
6 injections



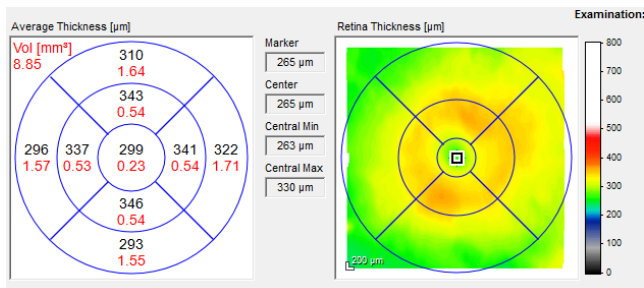
20/32 71

6 mois
2 injections



20/40 71

1 AN
1 injection



20/32 72

Première année
7 injections

Deuxième année
1 injection

Quand switcher ?

Les *switchs* de traitement dans l'œdème maculaire diabétique : revue de la littérature et algorithme de prise en charge

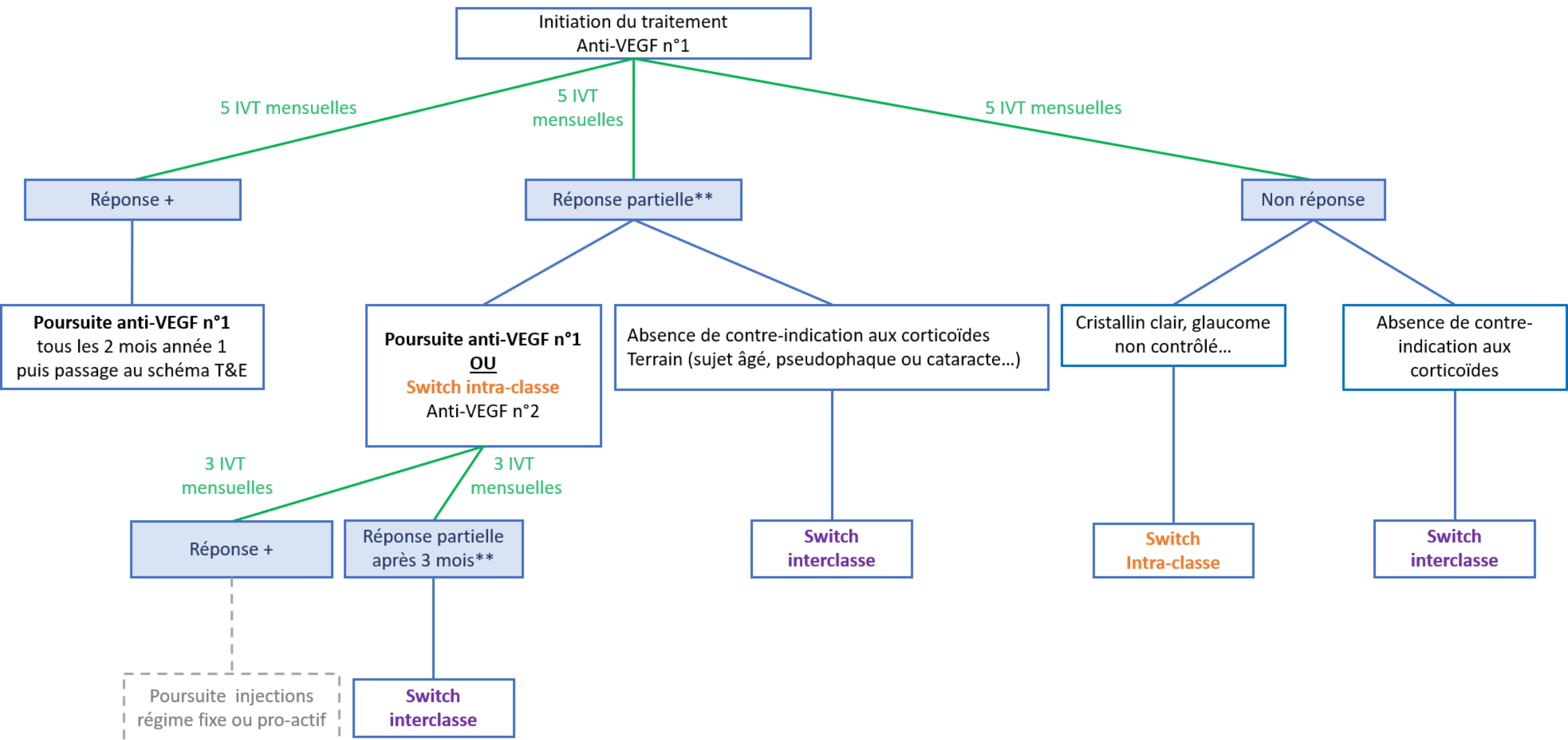
Treatment switch in diabetic macular edema: Literature review and management algorithm

8Q2

A. Couturier^{a,*}, A. Giocanti-Auregan^b, P. Massin^c

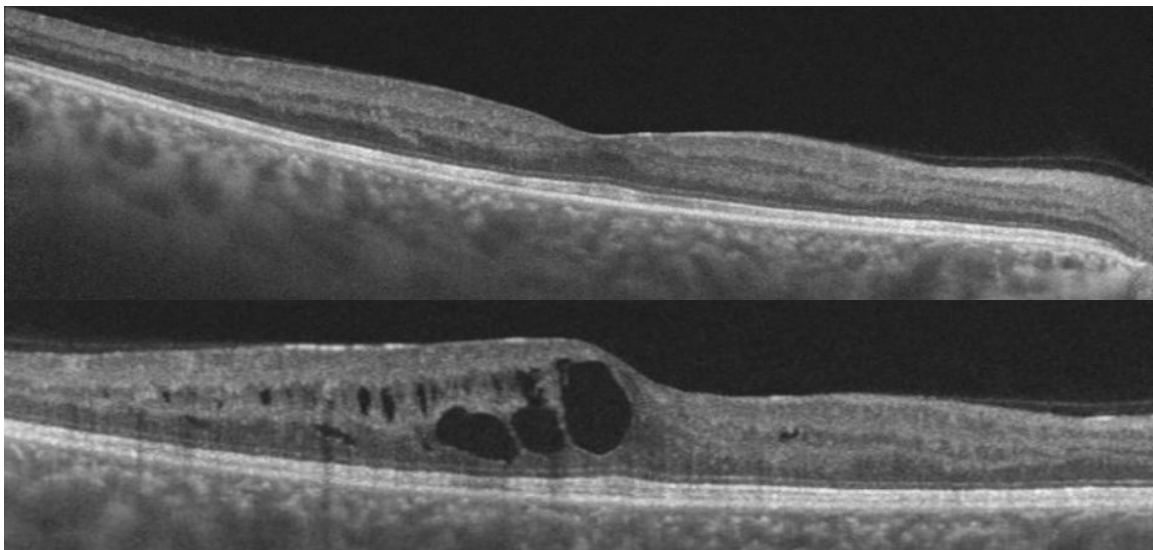
JFO

- En cas d'échec ou de réponse insuffisante au bout de 5 injections mensuelles d'anti VEGF
- Si le patient développe une résistance au traitement alors qu'il répondait bien auparavant . Avant de switcher
 - Facteur systémique ?
 - Interface vitréo rétinien ?
- Switch secondaire: répond au traitement mais impossibilité d'espacer les injections

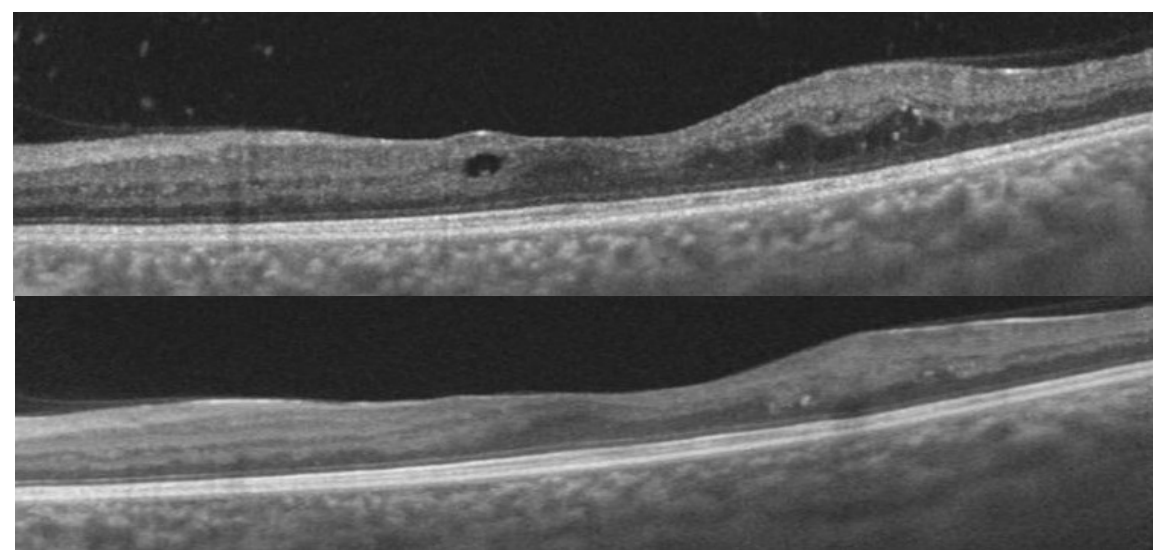


Cas clinique

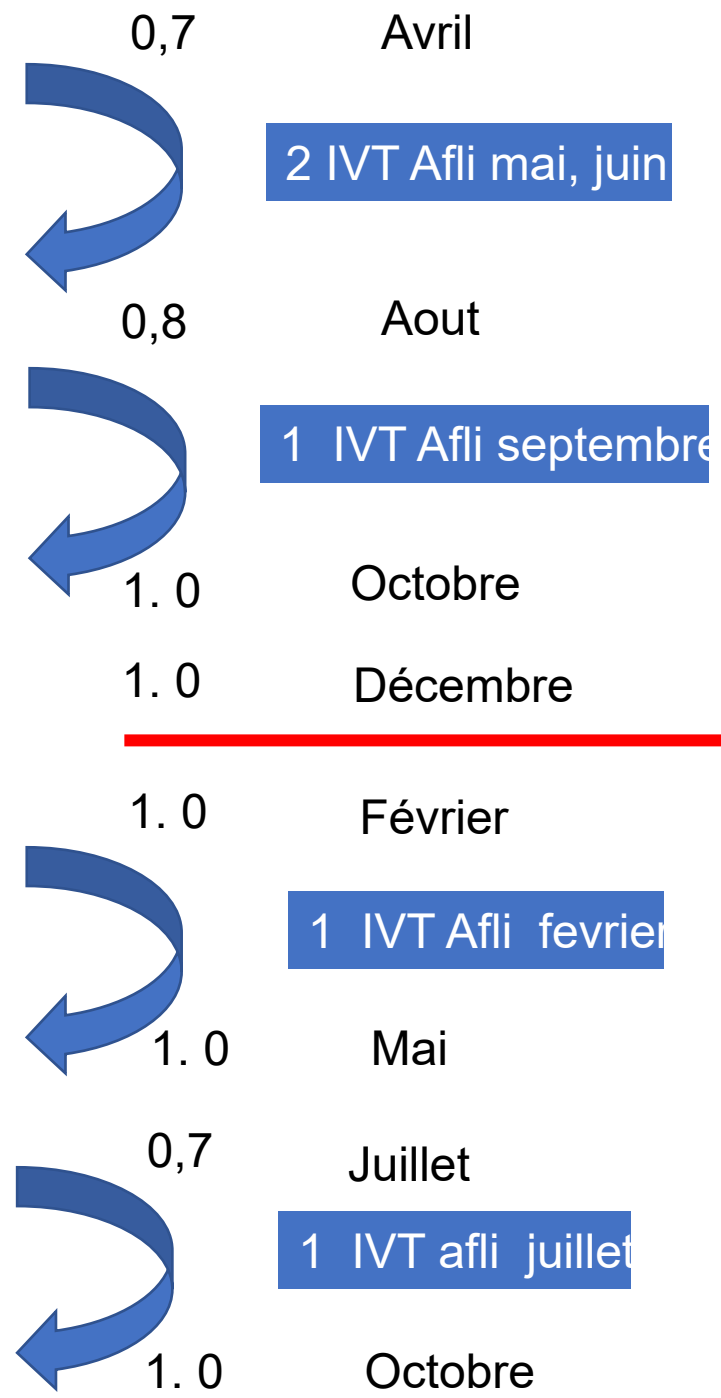
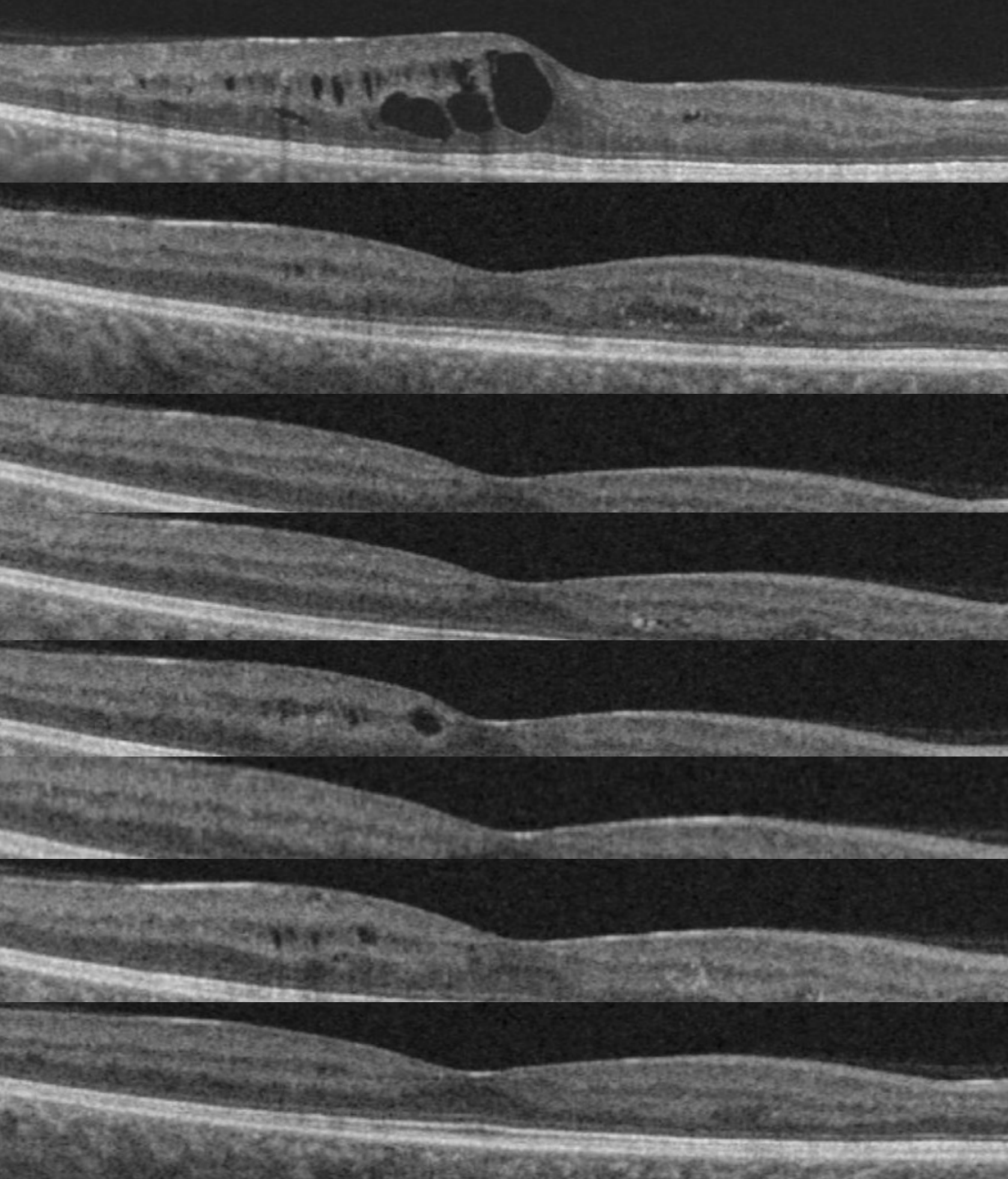
- S.A., 33 ans, diabète de type 1 évoluant depuis 22 ans
- Adressée pour avis par son diabétologue sur le bienfondé de la poursuite des IVT.
- A eu depuis 2 ans, RDP traitée par PPR et + OM traité par IVT ranibizumab : 15 IV dans l'œil droit et 15 IVT dans l'œil gauche.
- Dernière IVT ranibizumab dans l'OD 10 jours auparavant et dans l'OG 2 mois auparavant
- Dit que son OM récidive tous les 2 mois
- HbA1c : 6,5% TA: 120/65 sous Aprovel



0,7

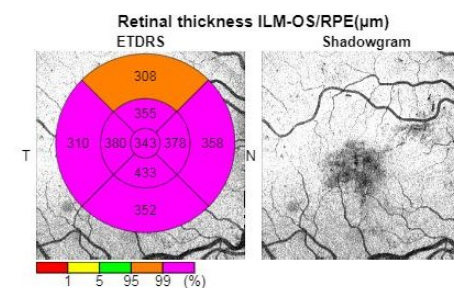
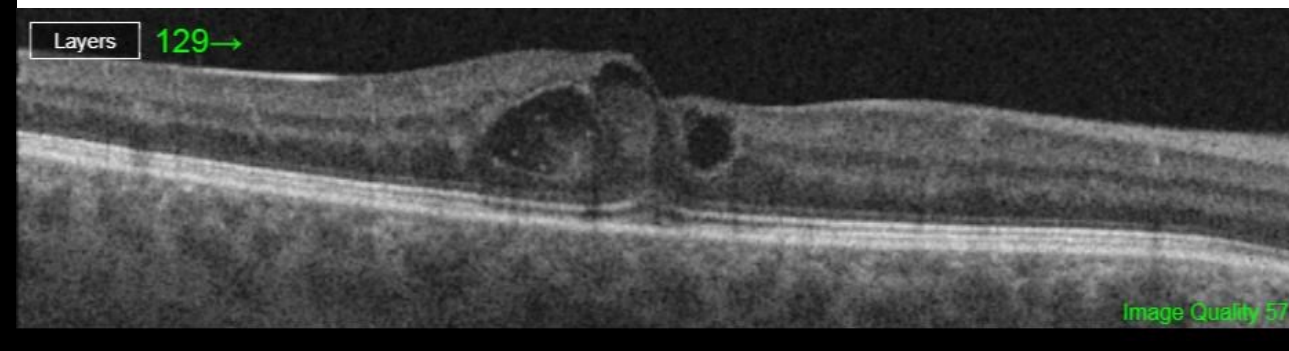


0,6



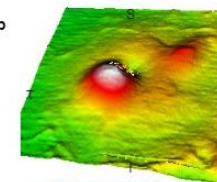
- 2016: 3 IVT
- 2017: 3 IVT
- 2018: 2 IVT
- 2019: 0 IVT
- 2020: 0 IVT .

- 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
- Adressé pour OM de l'œil droit

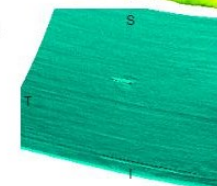


Average Thickness	(μm)	344.4
Center Thickness	(μm)	319
Total Volume	(mm ³)	9.74

ILM-OS/RPE Map



OS/RPE Surface



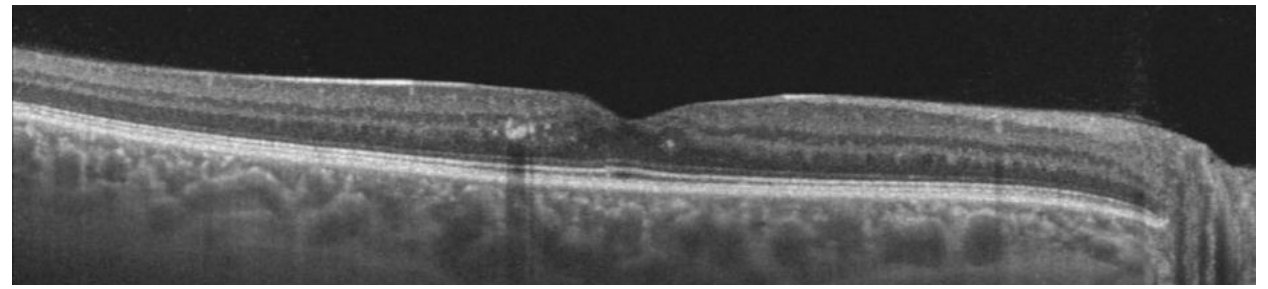
Signature

Date

AV : 0,3

Juin 2017

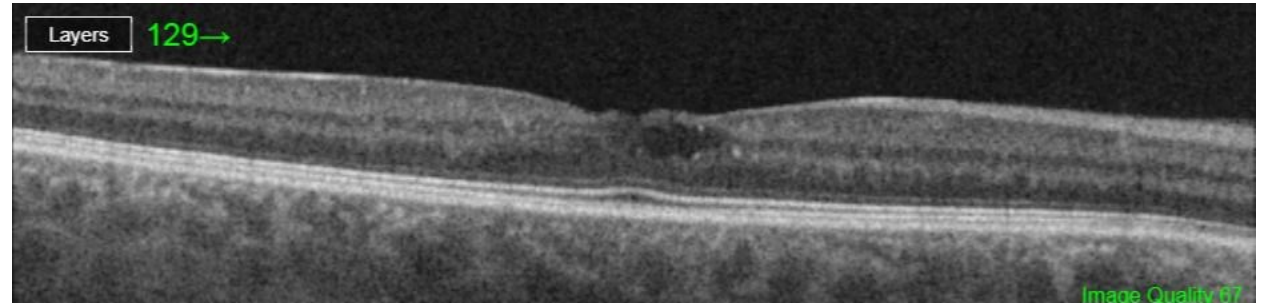
De juin à novembre 2017,
5 IVT mensuelles d'aflibercept **AV: 10/10**



2018: 6 IVT (tous les 2 mois)

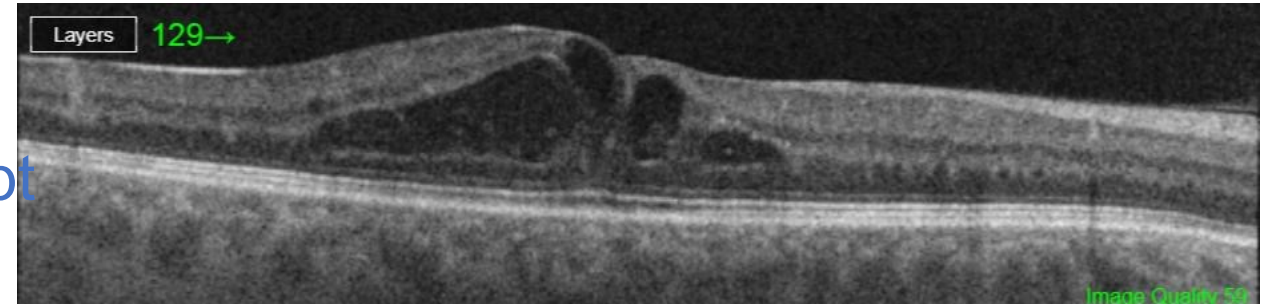
Février 2019

AV: 9/10



Mai 2019: baisse visuelle

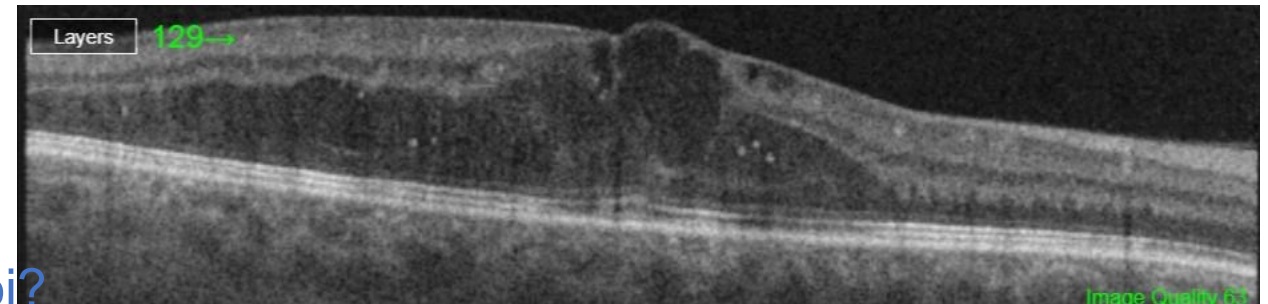
AV: 0,4



Reprise de 4 IVT mensuelles d'aflibercept

Septembre 2019

AV: 0,5

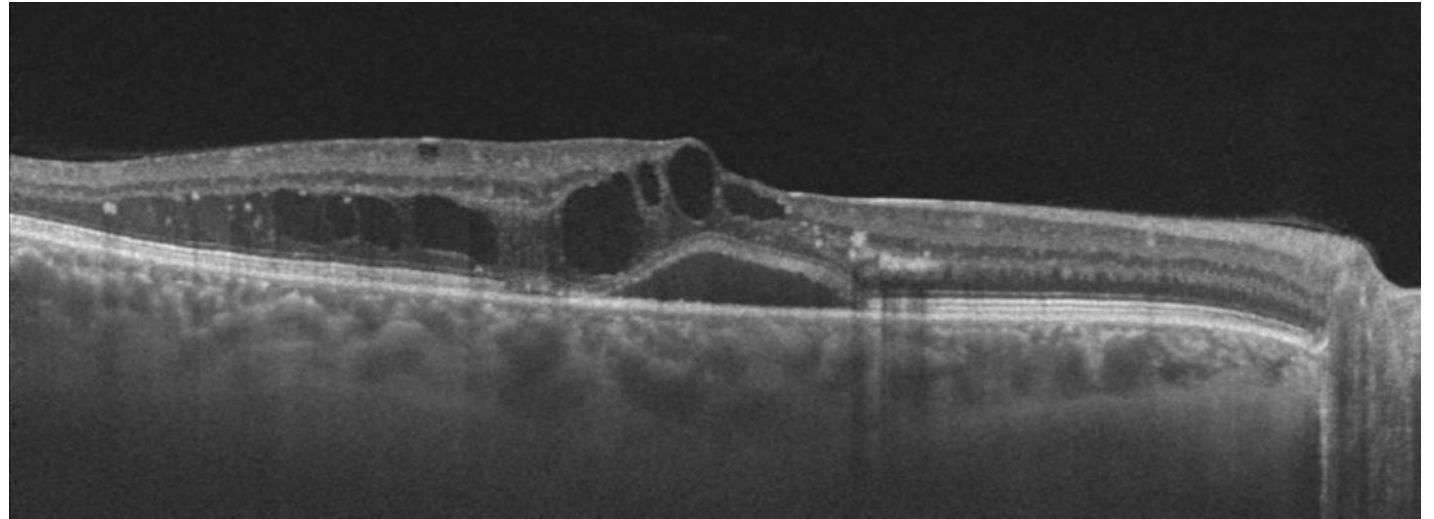


Apparition d'une résistance à l'aflibercept, pourquoi?

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

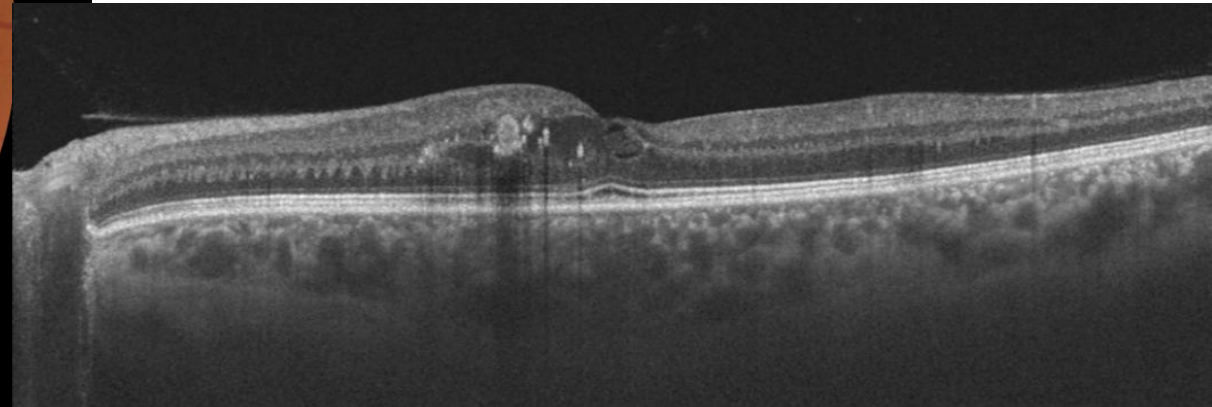


AV: 0, 4



AV: 0,9

Apparition d'un OM dans l'autre œil

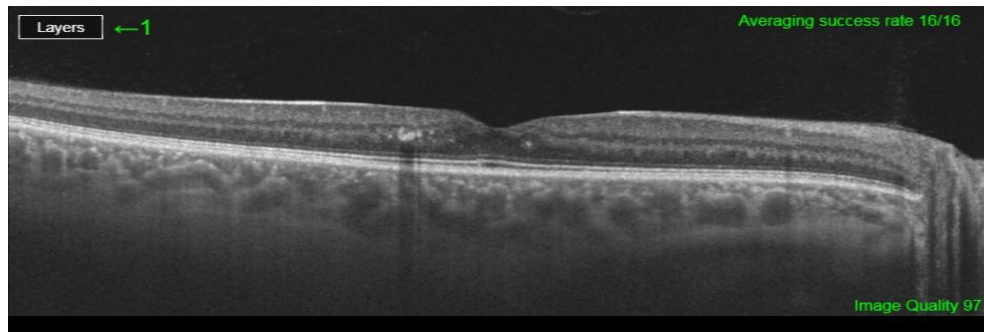
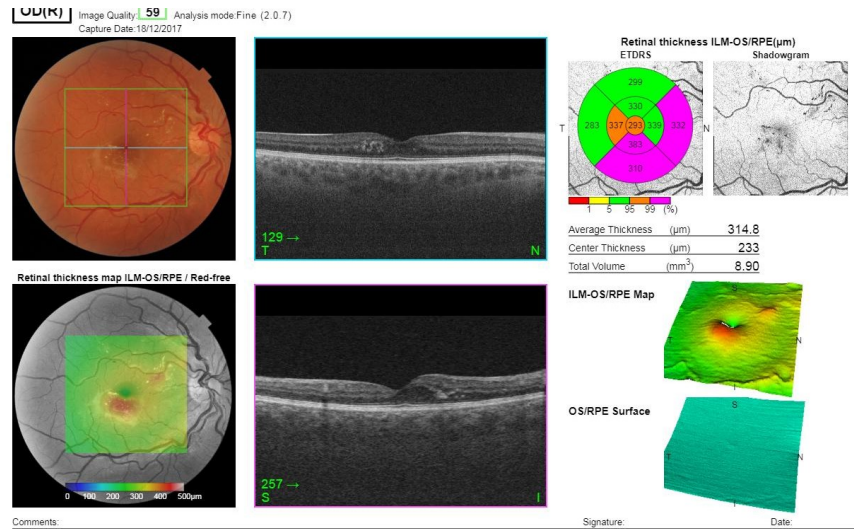


?

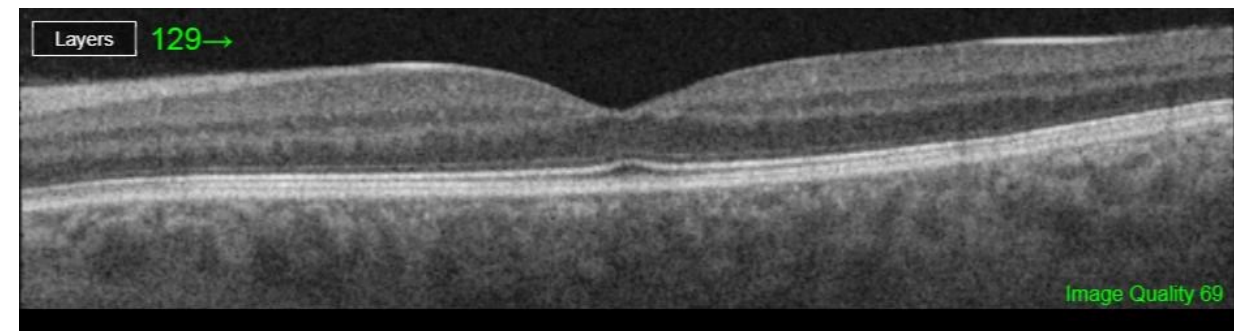
- A ce stade, on se trouve face à un patient qui répondait initialement bien au traitement par aflibercept dans l'œil droit
- Et qui maintenant présente une résistance au traitement dans l'œil droit et développe un OMD dans l'autre œil qui n'en avait pas jusque là
- La cause de cette aggravation est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

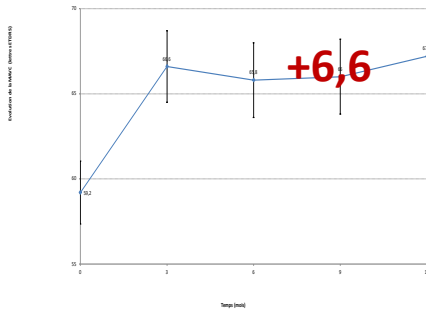


AV OG: 0,9

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

Que nous disent les études de vraie vie ?

BOREAL OMD, résultats à 1 an



+7,4

Nb moyen d'IVT: 5 IVT

United Kingdom DR , BJ0 2017

The United Kingdom Diabetic Retinopathy Electronic Medical Record Users Group, Report 1: baseline characteristics and visual acuity outcomes in eyes treated with intravitreal injections of ranibizumab for diabetic macular oedema

Catherine Egan,^{1,2} Haogang Zhu,³ Aaron Lee,⁴ Dawn Sim,^{5,6} Danny Mitry,¹ Clare Bailey,⁷ Robert Johnston,⁸ Usha Chakravarthy,⁹ Alastair Denniston,¹⁰ Adnan Tufail,^{1,2} Rehna Khan,¹¹ Sajjad Mahmood,¹² Geeta Menon,¹³ Toks Akerele,¹⁴ Louise Downey,¹⁵ Martin McKibbin,¹⁶ Atul Varma,¹⁷ Aires Lobo,¹⁸ Elizabeth Wilkinson,¹⁹ Alan Fitt,²⁰ Christopher Brand,²¹ Marie Tsaloumas,²² Kaveri Mandal,²³ Vineeth Kumar,²⁴ Salim Natha,²⁵ David Crabb,²⁶
on behalf of the UK AMD and DR EMR Users Group

Gain moyen : +5 lettres

NB MOYEN D'IVT: 3,3 IVT

Corticoïdes

Implant de dexamétasone (0,7mg) Ozurdex *

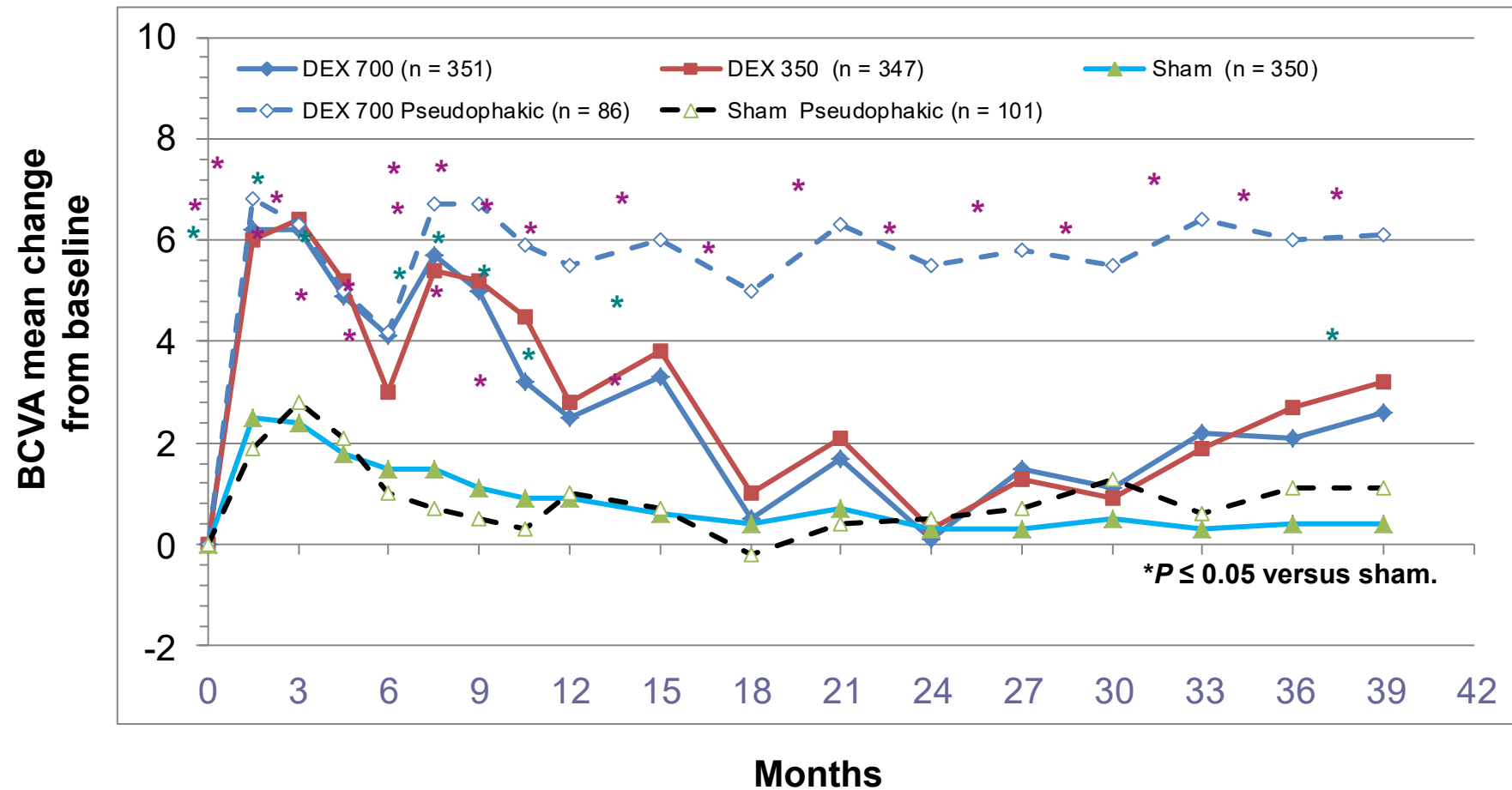
Implant d'acétonide de fluocinolone : ILUVIEN *

Implant de dexamétasone



- Son efficacité a été démontrée par l'étude MEAD
- Effet puissant et RAPIDE , durable de l'ordre de 3 mois
- Mais le bénéfice visuel s'estompe avec le temps et les injections répétées chez le phaque du fait du développement de la cataracte
- Utilisation limitée par les effets secondaires
 - Chirurgie de la cataracte : 50 à 80% à 2 ans
 - Hypertonie oculaire (dans 30% des cas environ), en général contrôlée par une mono ou une bithérapie hypotonisante, le risque de chirurgie filtrante est faible
- Traitement de premier choix chez le **pseudophaque +++**
- **Contre indiqué en cas de glaucome non contrôlé, ou de glaucome sous bithérapie ou plus**

Gain moyen en lettres (ETDRS) sur 3 ans/ Etude MEAD



Ozurdex®

- 2 à 3 injections par/an: (délai de retraitement 4 à 5 mois)
- Après la première injection, visites de contrôle à 1, 2 et 4 mois pour contrôle de l'efficacité et de la TO
- Si TO initiale > 21, visite supplémentaire à J15
- Ultérieurement, les contrôles peuvent être plus espacés
- En l'absence d'HTO après les 2 premières injections, il est rare qu'un patient développe ultérieurement une HTO



Ozurdex[®]



- Chez le phaque , opérer la cataracte dès qu'elle réduit le bénéfice visuel du traitement par Ozurdex
- Peut être utilisé en cas de HTO/ GAO bien contrôlé , sous monothérapie
- Contre indiqué
 - en cas de glaucome non contrôlé et/ou de glaucome sous bithérapie ou plus ,
 - en cas d'ATCD oculaires infectieux (toxoplasmose, herpès)
 - Chez l'aphaque, en cas d'IP sectorielle de grande taille ou d'implant clippé à l'iris +++++

RESEARCH ARTICLE

Open Access



A meta-analysis of the effect of a dexamethasone intravitreal implant versus intravitreal anti-vascular endothelial growth factor treatment for diabetic macular edema

Ye He¹, Xin-jun Ren^{1*}, Bo-je Hu¹, Wai-Ching Lam² and Xiao-rong Li^{1*}

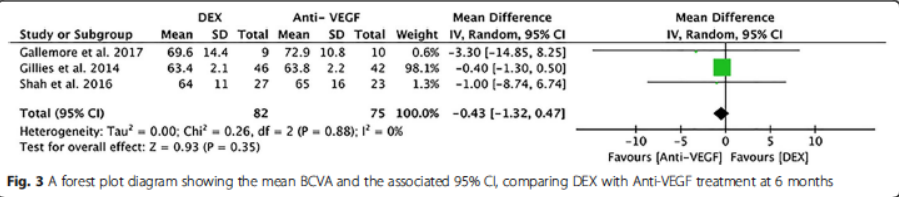


Fig. 3 A forest plot diagram showing the mean BCVA and the associated 95% CI, comparing DEX with Anti-VEGF treatment at 6 months

En terme d'AV, pas de différence à 6 mois,
mais supériorité des anti VEGFs à 1 an

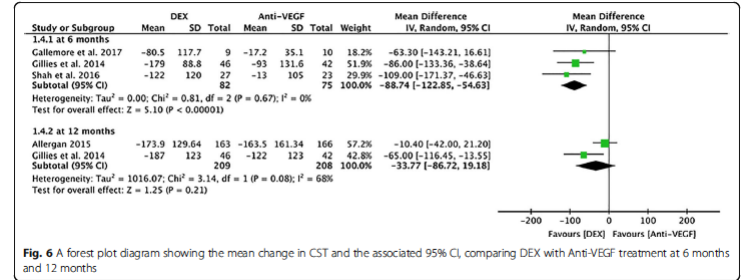


Fig. 6 A forest plot diagram showing the mean change in CST and the associated 95% CI, comparing DEX with Anti-VEGF treatment at 6 months and 12 months

Meilleure efficacité anatomique avec la dexaméthasone

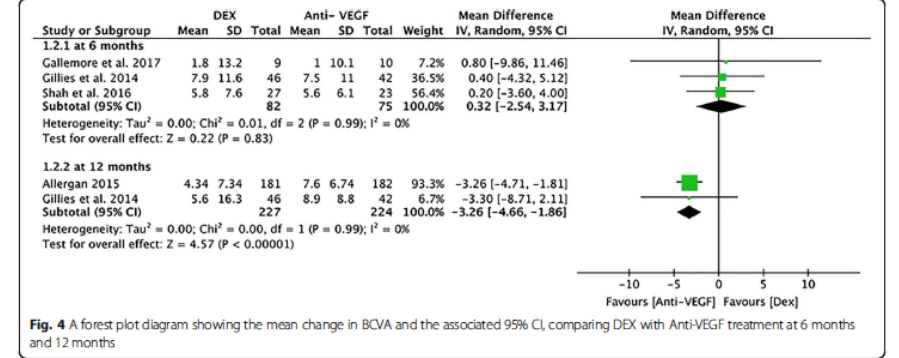


Fig. 4 A forest plot diagram showing the mean change in BCVA and the associated 95% CI, comparing DEX with Anti-VEGF treatment at 6 months and 12 months

Plus grande fréquence d'augmentation de la PIO avec la dexta

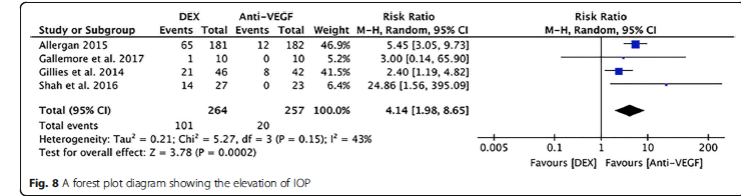
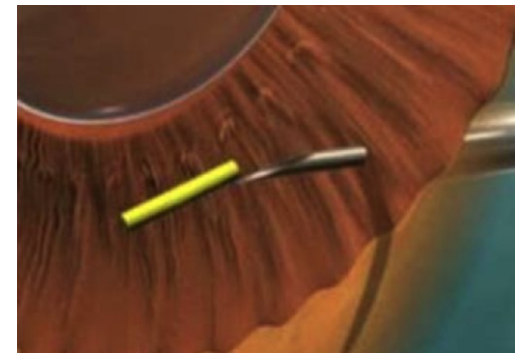


Fig. 8 A forest plot diagram showing the elevation of IOP

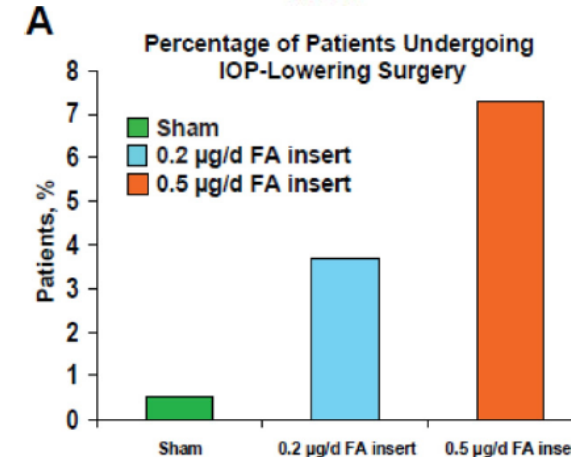
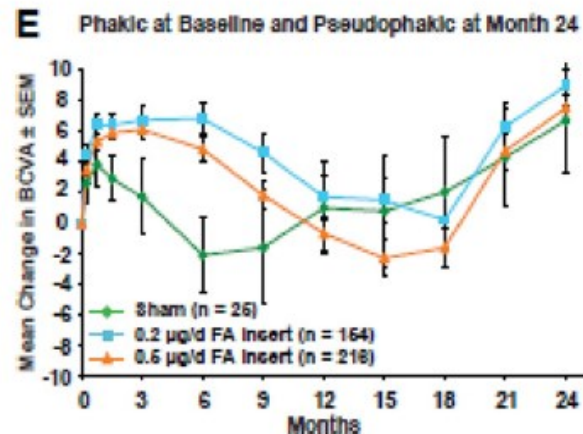
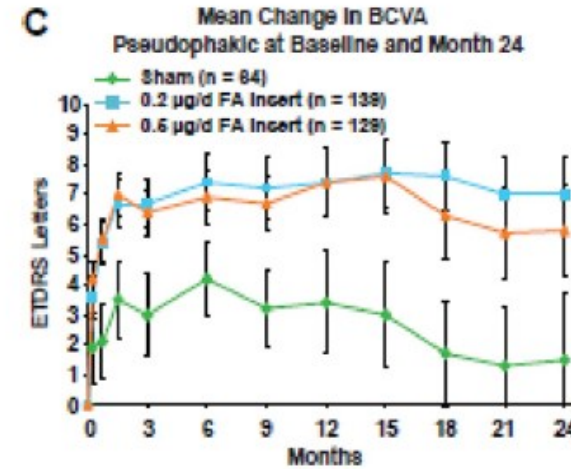
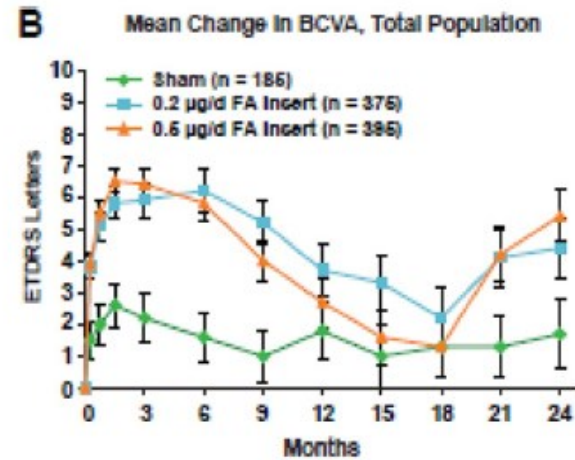
Implant de fluocinolone



- Micro-implant non bioérodable contenant 190 μg d'acétate de fluocinolone (AcF)
- Durabilité de l'ordre de 2 à 3 ans
- Efficacité démontrée par les études FAME...
- Très cataractogène (indiqué chez pseudophaque ou opérer la cataracte précocément)
- Risque d'hypertonie réfractaire et de chirurgie filtrante plus élevé que la dexamétasone (de l'ordre de 4,8% à 3 ans dans les études)
- Indiqué : ttt de deuxième ou troisième intention
 - En cas d'OMD chronique
 - Patient pseudophaque
 - Contre indiqué en cas de glaucome, ou d'HTO > 21mmHg, ou en cas d'ATCD d'hypertonie lors d'un traitement par corticoïde

Long-term Benefit of Sustained-Delivery Fluocinolone Acetonide Vitreous Inserts for Diabetic Macular Edema

Peter A. Campochiaro, MD,¹ David M. Brown, MD,² Andrew Pearson, MD,³ Thomas Ciulla, MD,⁴ David Boyer, MD,⁵ Frank G. Holz, MD,⁶ Michael Tolentino, MD,⁷ Amod Gupta, MD,⁸ Lilianne Duarte, MD,⁹ Steven Madreperla, MD,¹⁰ John Gonder, MD,¹¹ Barry Kapik, BS,¹² Kathleen Billman, BS,¹² Frances E. Kane, PhD,¹² for the FAME Study Group*



Études IRISS/MEDISOFT/USER/REHALK (2019-2020)..

- Effet sur l'OMD moins puissant et **plus retardé**, parfois de plusieurs mois par rapport à la dexamétasone

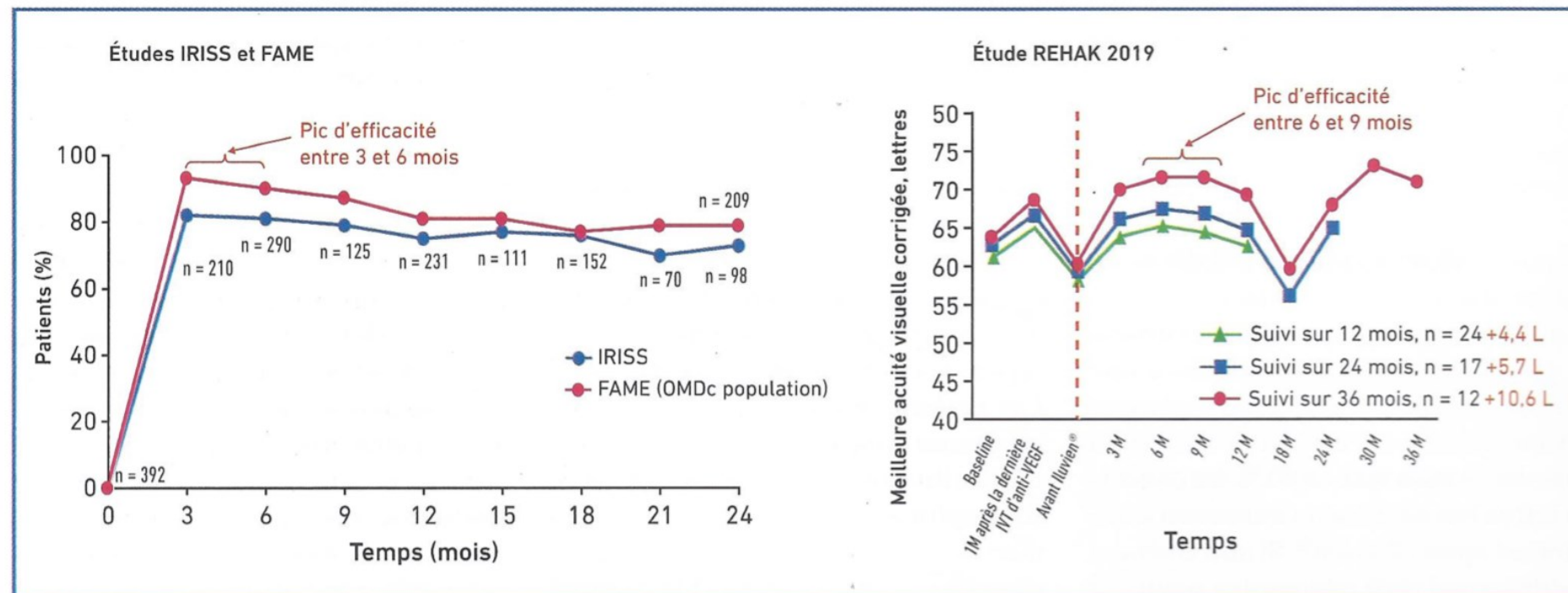
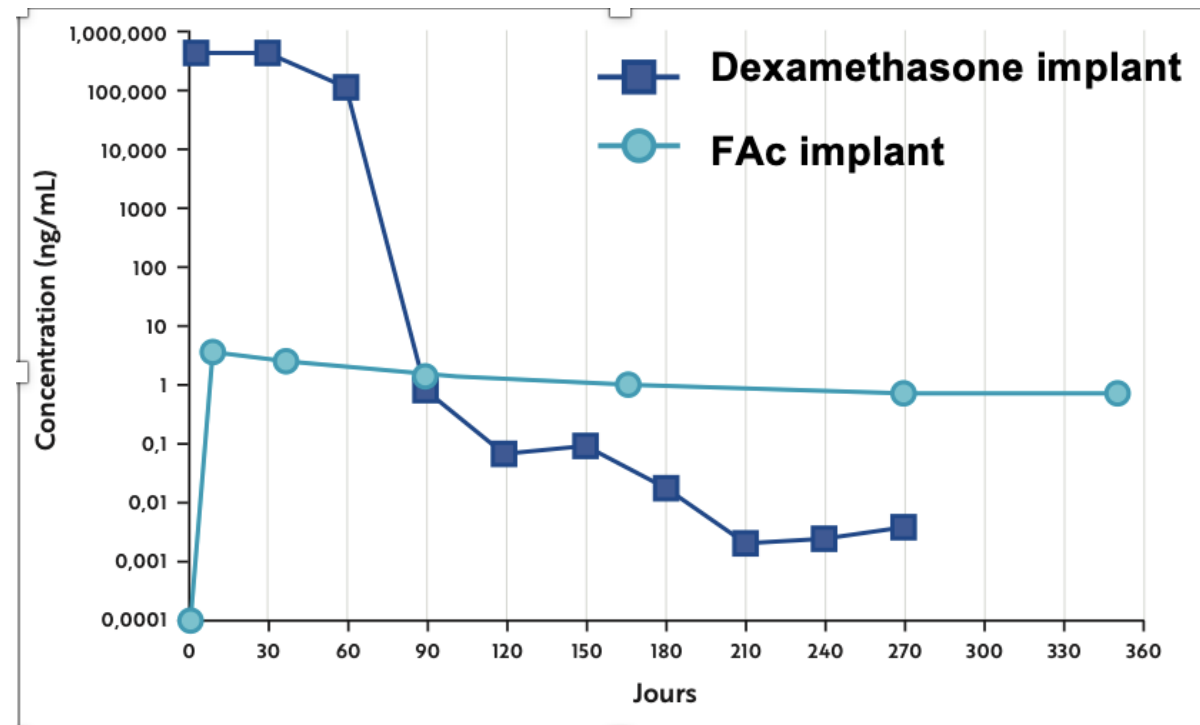


Fig. 3 : La libération du produit se fait sous forme de plateau avec un pic d'efficacité entre 3 et 6 mois montré dans les études FAME [2, 6] et IRISS [1]. L'étude REHALK [5] montre plutôt un pic d'efficacité entre 6 et 9 mois.

CORTICOSTÉROÏDES : LIBÉRATION MOLÉCULE



1: Campochiaro et al. Ophthalmology 2012;119:2125-32

2: Bailey et al Eye 2017; 1-9

3: Chakravarthy U, et al. Br J Ophthalmol 2018;0:1-6.

Traitement adjuvant

- Ttts additionnels sont nécessaires dans 35 à 40% des cas ...
- Pendant le délai entre l'injection et le pic d'efficacité
- **Recommandation** :
 - injection de l'Iluvien au pic d'efficacité du précédent traitement (soit 1 à 2 mois après Dex Implant, soit sous couvert de 2 à 3 IVT d'anti VEGFs...) ,
 - ne pas attendre la rechute pour injection l'implant de fluocinolone ...

Tolérance

- 25 % d'HTO
- Pic d'hypertonie: 8 mois dans IRISS et 6 à 12 mois dans Medisoft...
- Nécessaire de surveiller la TO tous les 3 mois
- Très bonne prédictivité de l'absence d'HTO sous Dex Implant +++

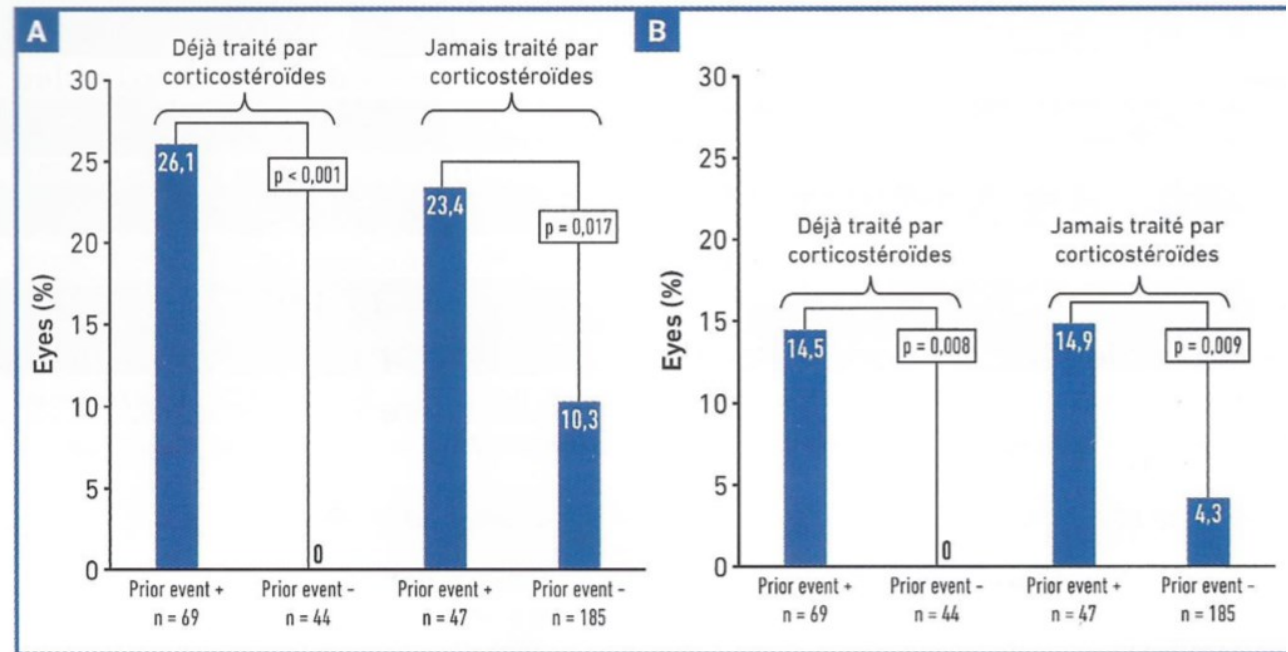
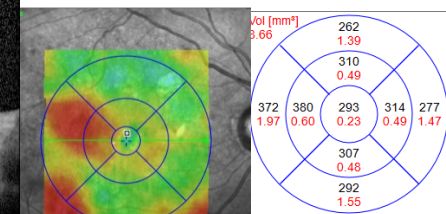
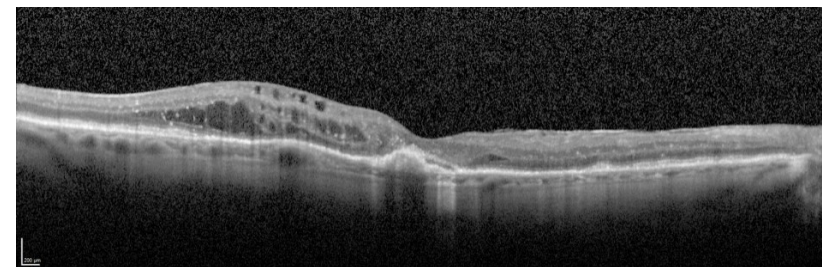
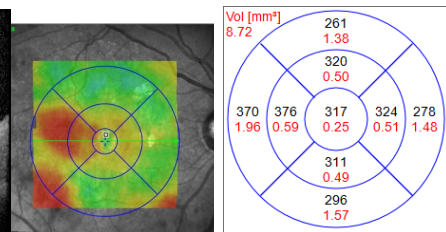
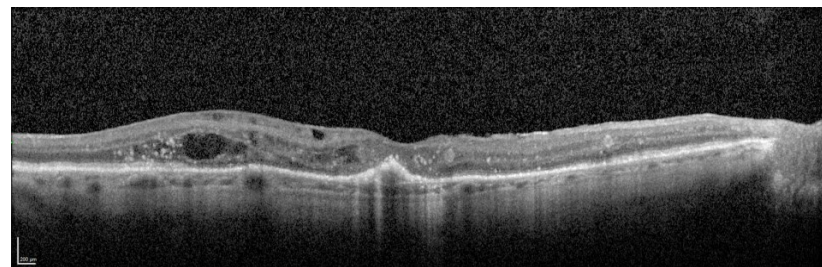
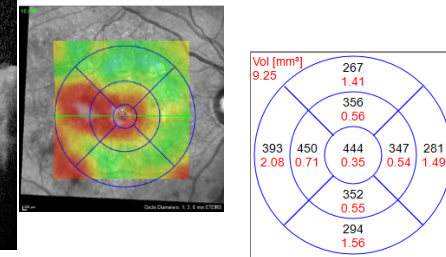
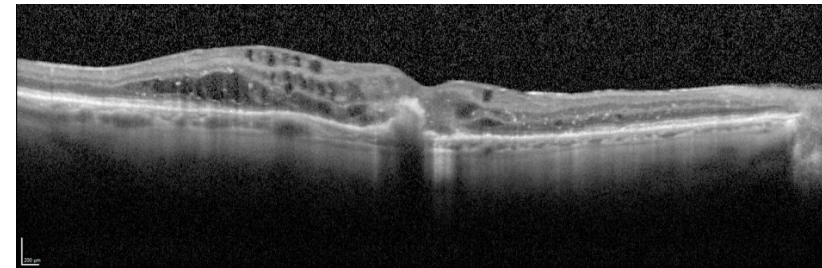
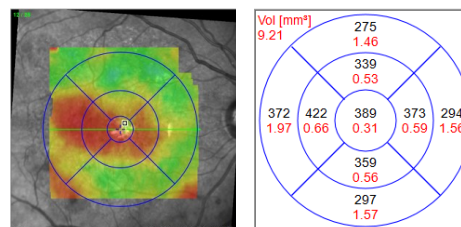
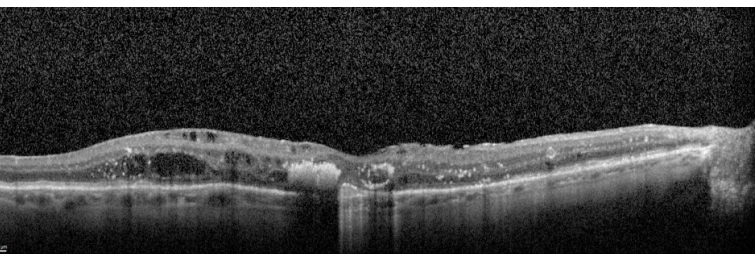
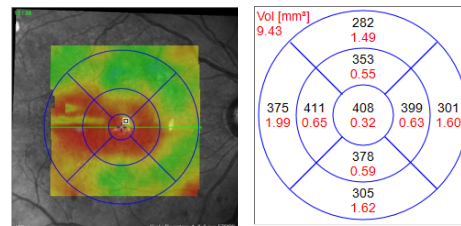
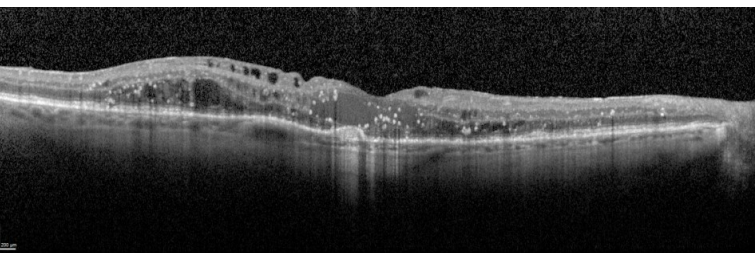
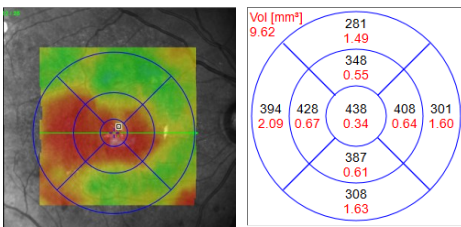
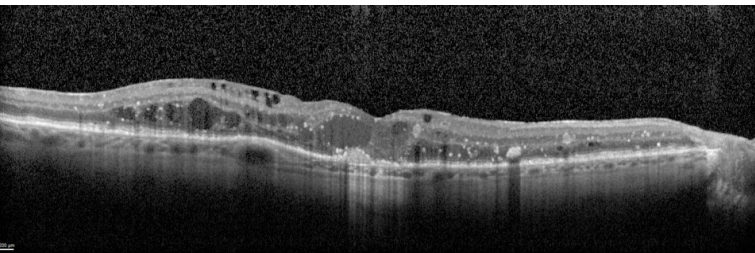
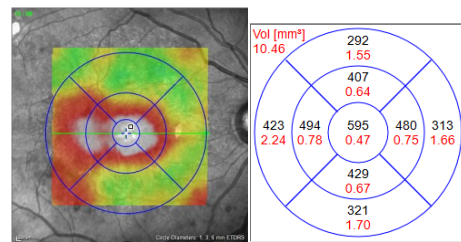
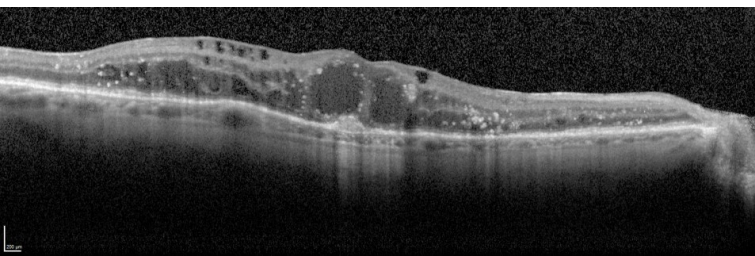


Fig. 2: Prédiction basée sur un antécédent d'événement pressionnel (Prior event +) ou non (Prior event -) de la nécessité d'un traitement hypotonisant (A) ou de la survenue d'un pic d'hypertonie oculaire (> 30 mmHg) (B). Événement pressionnel = élévation PIO, glaucome, trabéculoplastie, chirurgie glaucome, trabéculéctomie, PIO > 21 mmHg, augmentation de la PIO de plus de 10 mmHg ou traitement hypotonisant.

Bien sélectionner les patients ++++

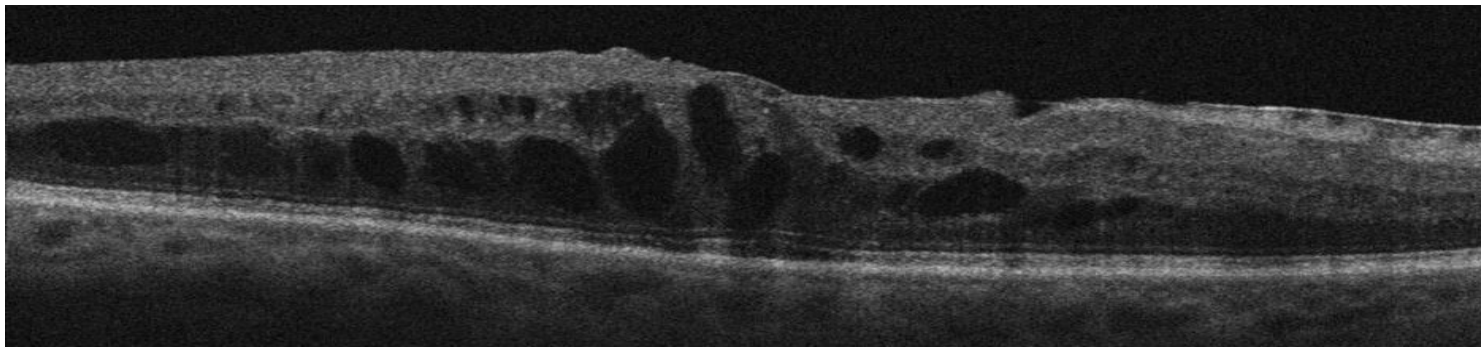
Indications de l'implant de fluocinolone

- Indiqué : ttt de deuxième ou troisième intention
 - En cas d'OMD chronique
 - Patient pseudophaque (sinon opérer la cataracte très vite après l'IVT)
 - Contre indiqué en cas de glaucome, ou d'HTO > 21mmHg, ou en cas d'ATCD d'hypertonie lors d'un traitement par corticoïde et en cas d'ATCD infectieux oculaires
- Après au moins une IVT test de Dex Implant
- Au pic d'efficacité du précédent traitement
- Bonne sélection des patients +++



6 à 7 mois pour une efficacité maximale

- Patiente de 77 ans, DT2, insulino traitée , RD traitée par PPR
- OM bilatéral traité par Lucentis pendant 2 ans,
- Puis par Ozurdex après chirurgie de la cataracte des 2 yeux
- A reçu environ 5 Ozurdex dans chaque œil avec un effet rapide et complet sans HTO

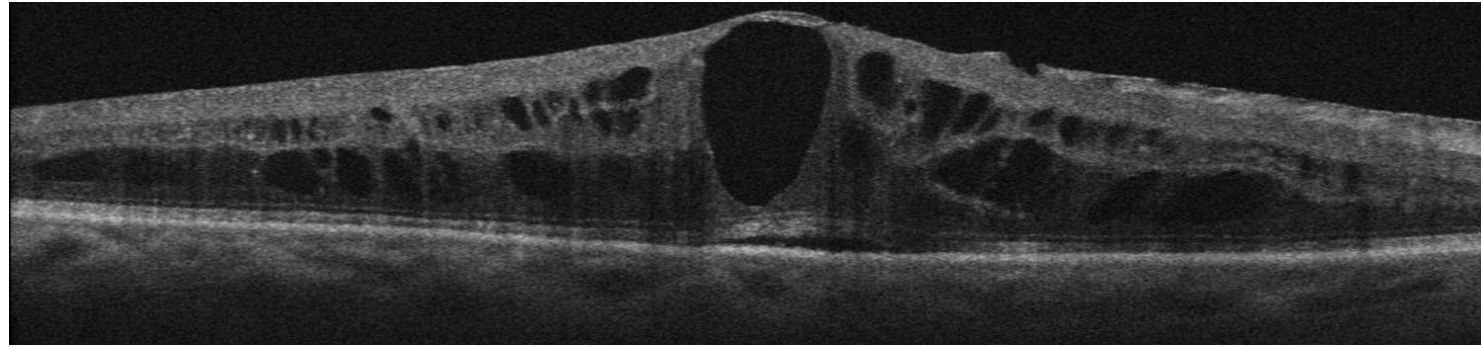


AV: 0,2

Mai 2019



ILUVIEN

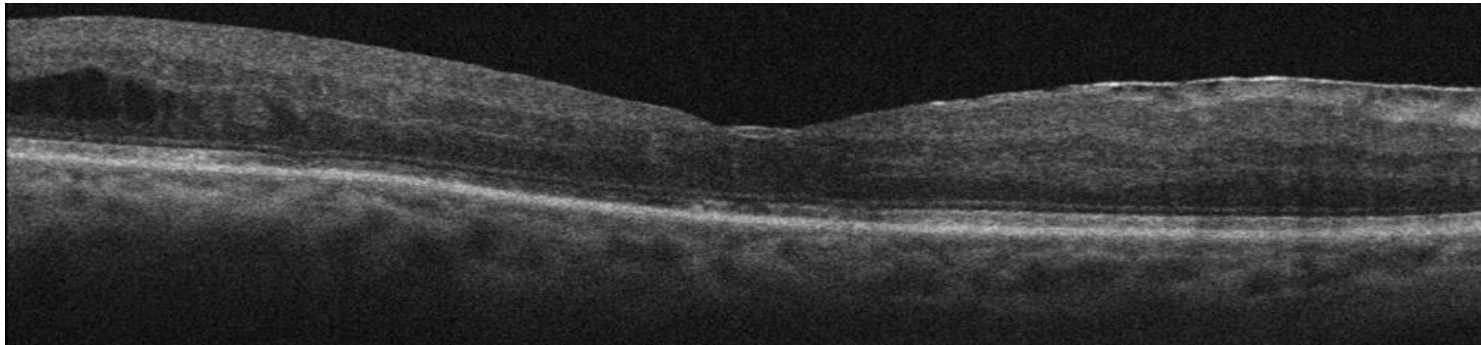


AV : 0,16

Juillet 2019

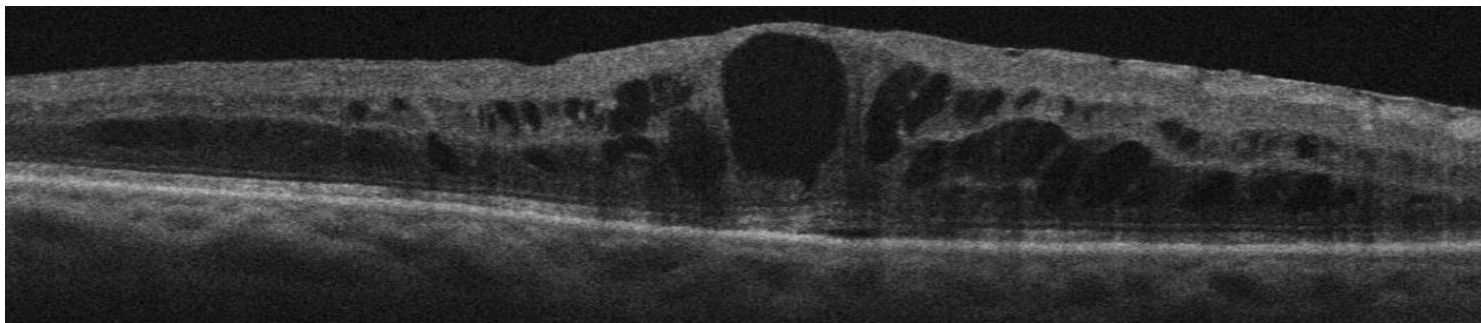


Ozurdex



AV : 0,4

Août 2019



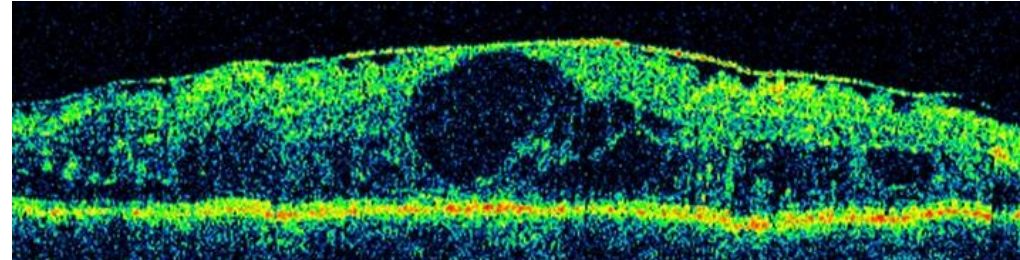
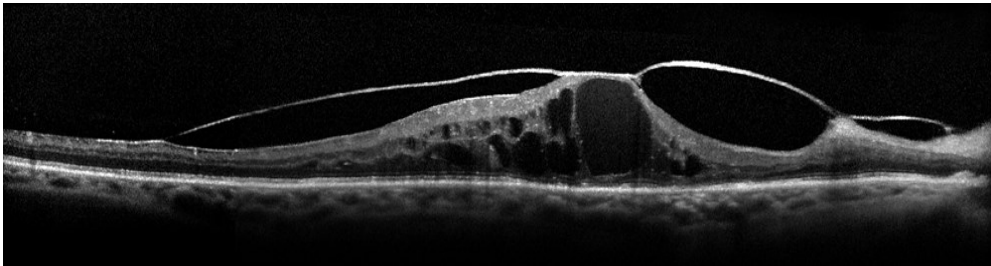
AV: 0,2

Novembre 2019
6 mois après Iluvien.....

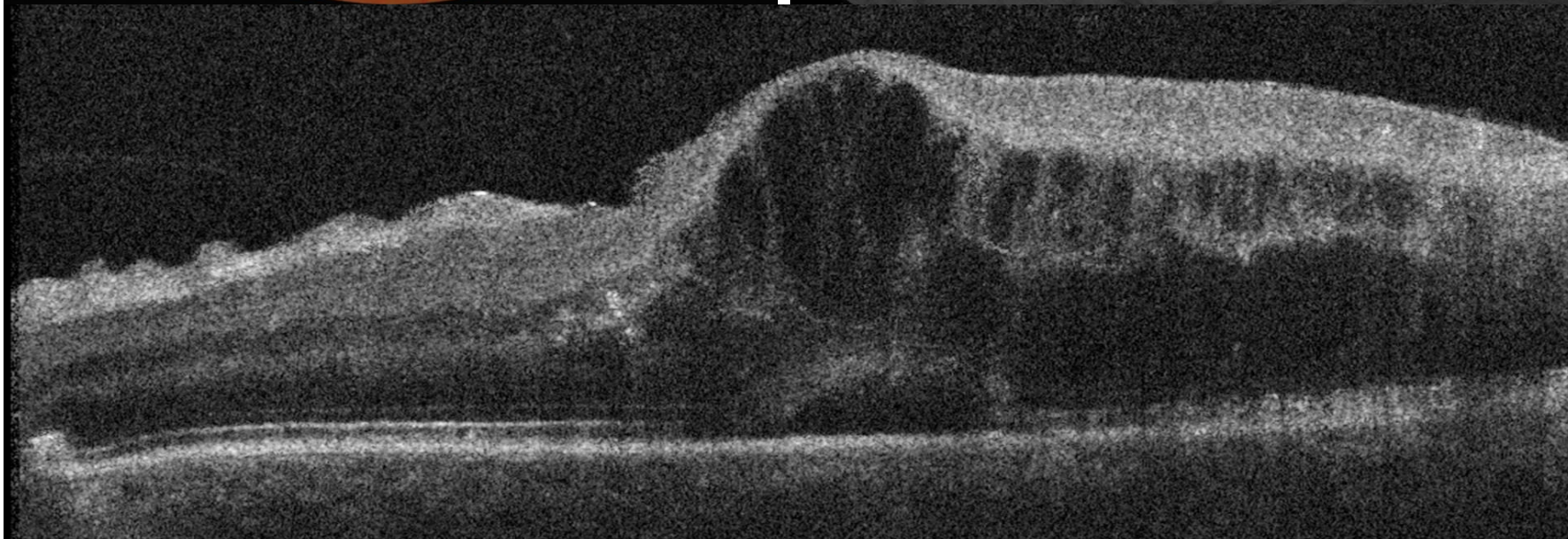
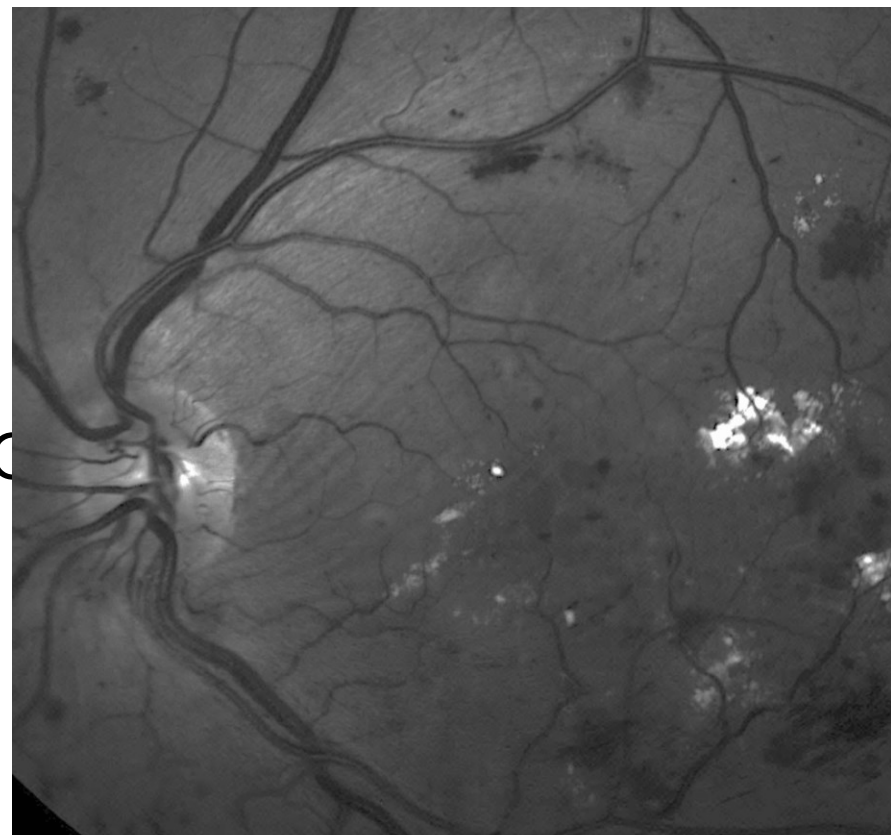
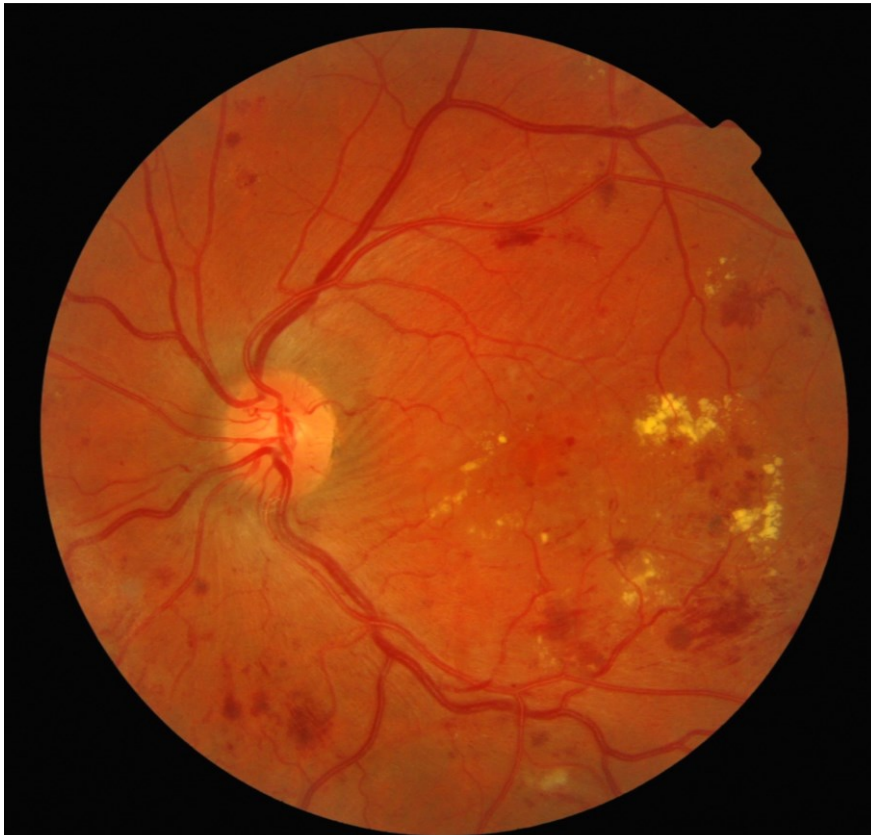
A reçu depuis 3 implants de Dexa.....

CHIRURGIE = vitrectomie

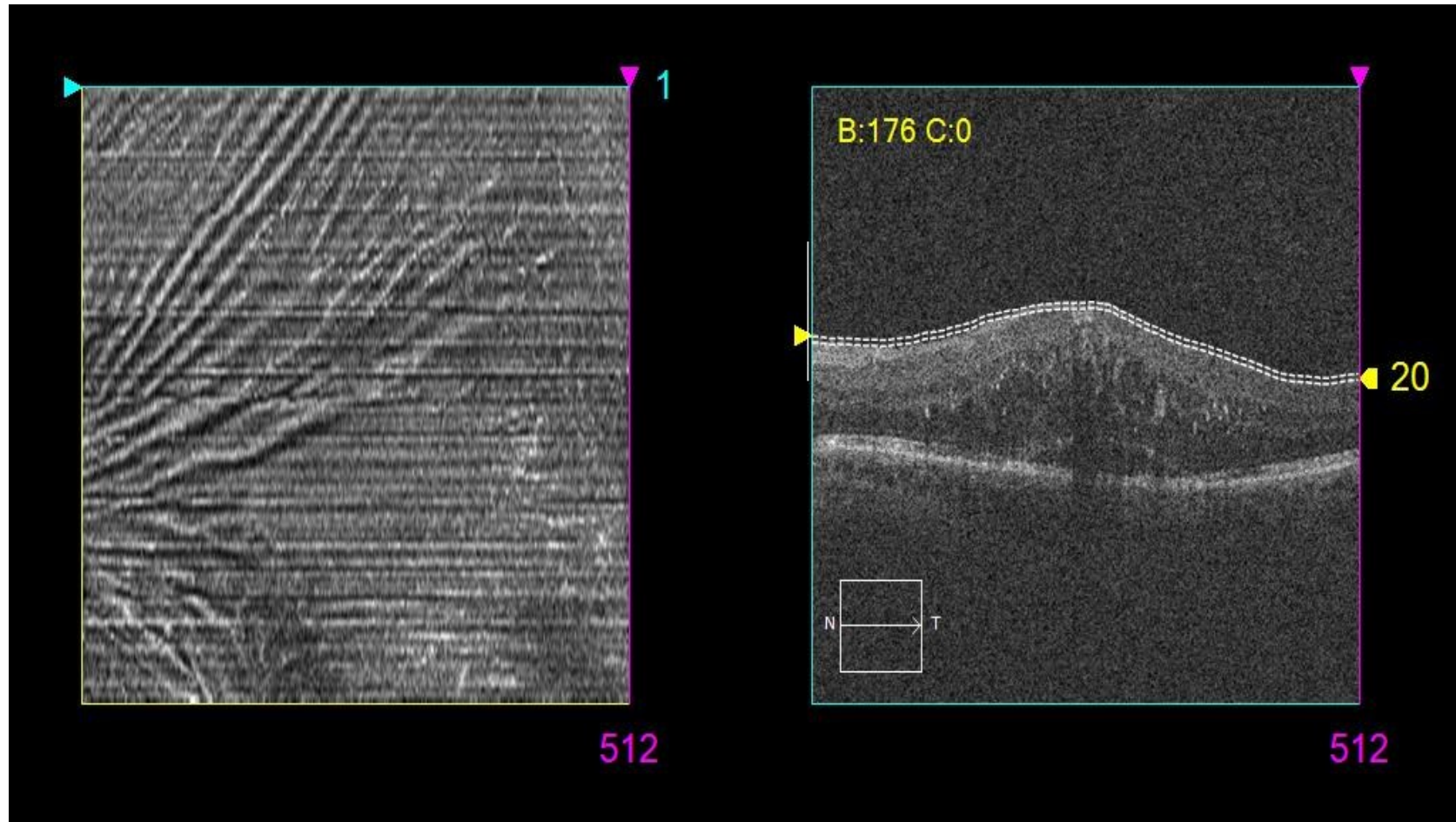
- Peu d'indications
- Uniquement en cas d'œdème tractionnel
 - Syndrome de traction vitréo maculaire
 - Membrane épirétinienne épaisse et contractile



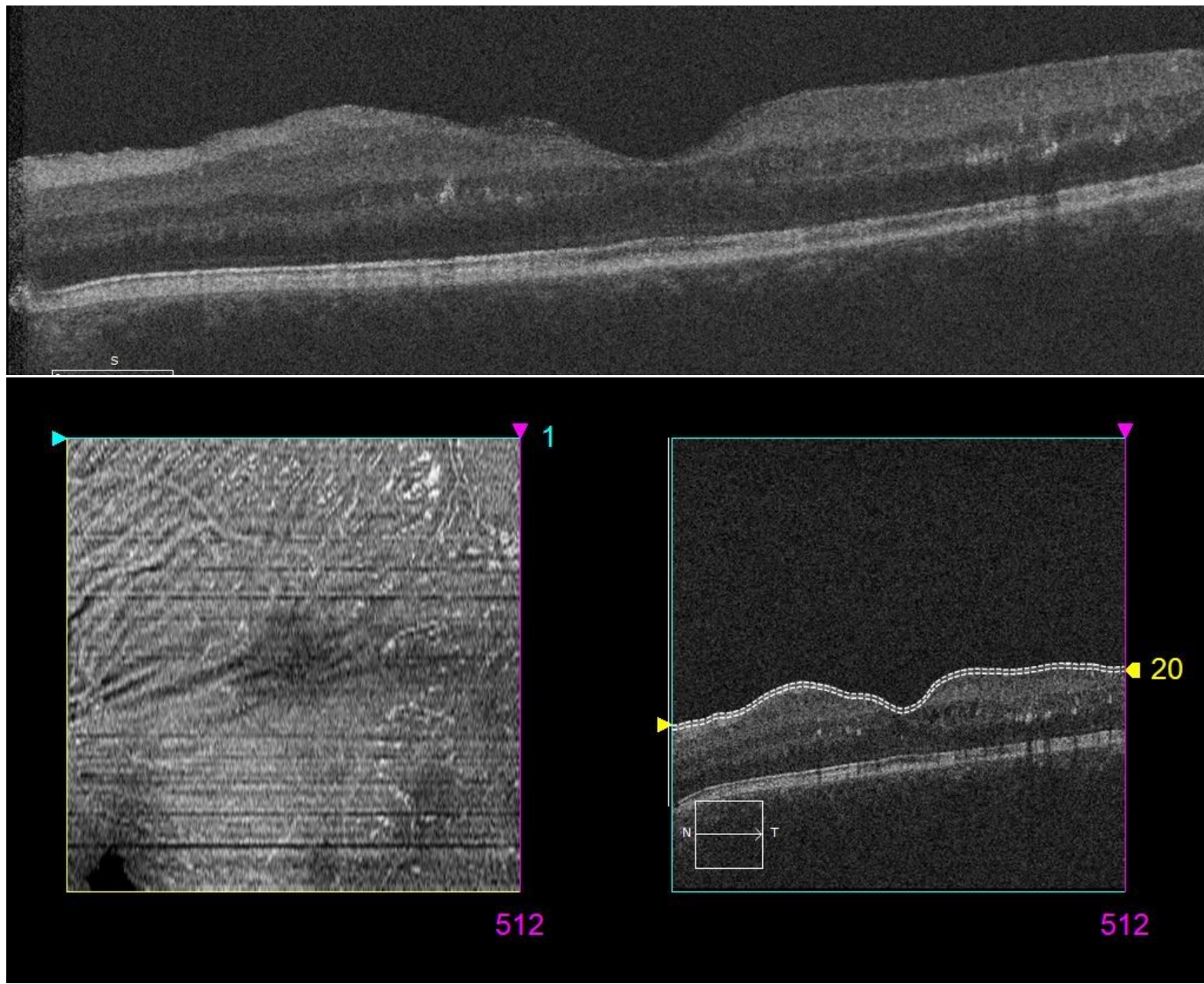
- En l'absence de traction, aucune étude randomisée n'a pu démontrer le bénéfice de la vitrectomie
- En cas de doute sur l'existence d'une traction, faire un traitement test par IVT



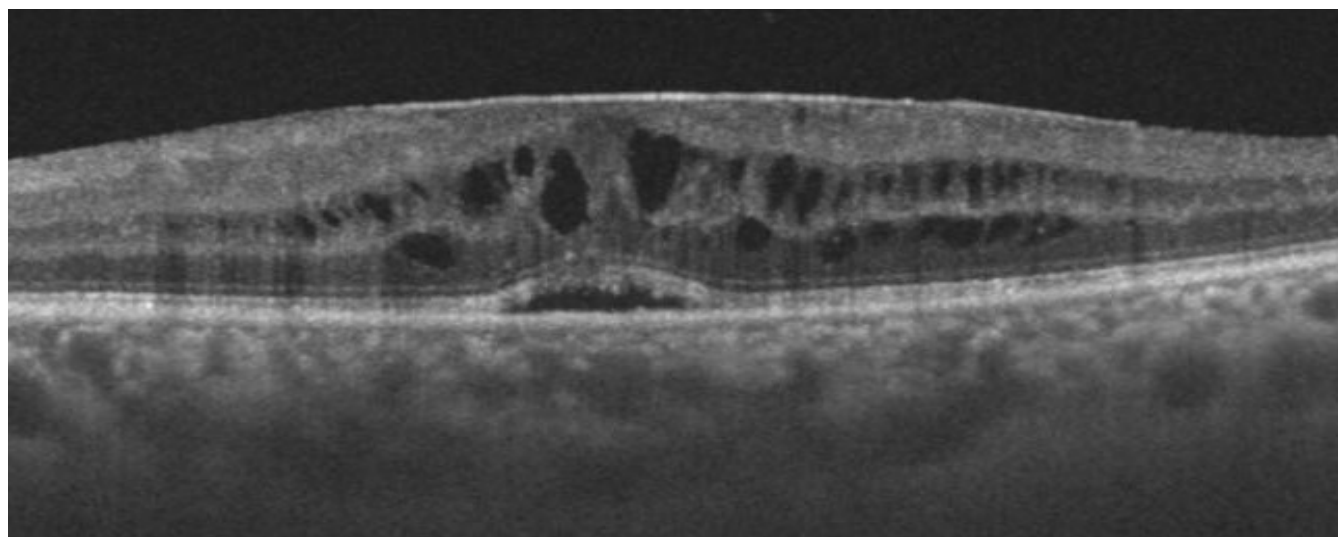
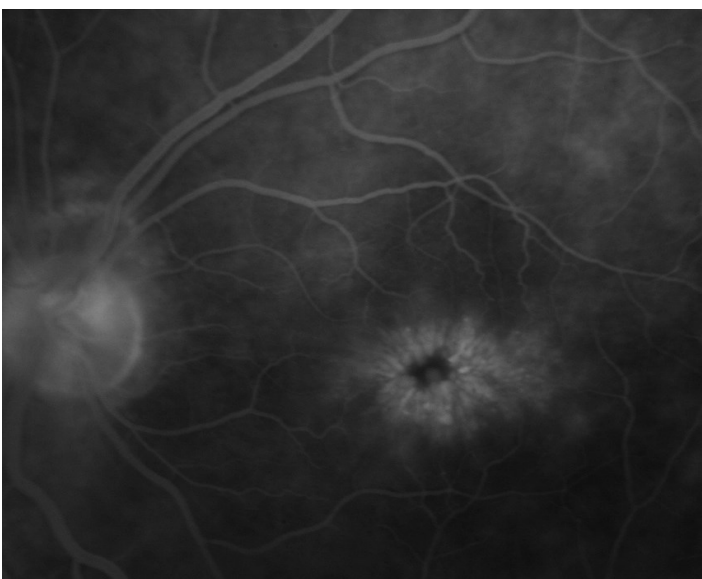
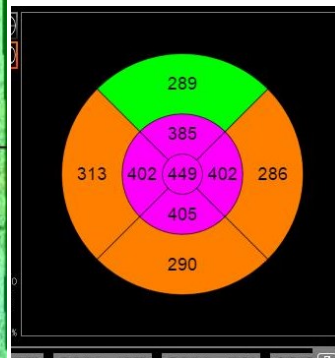
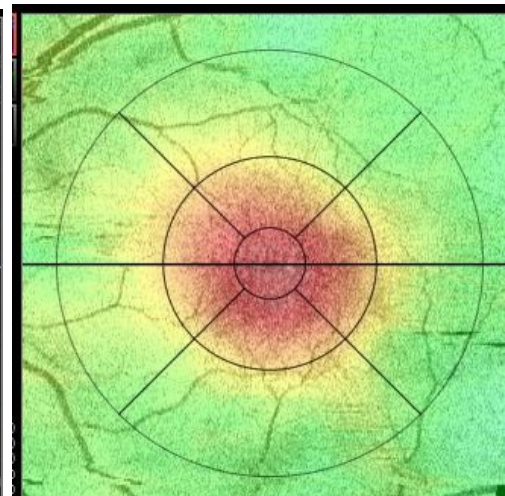
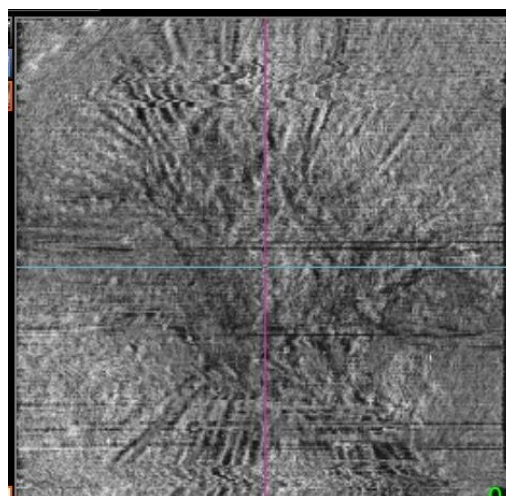
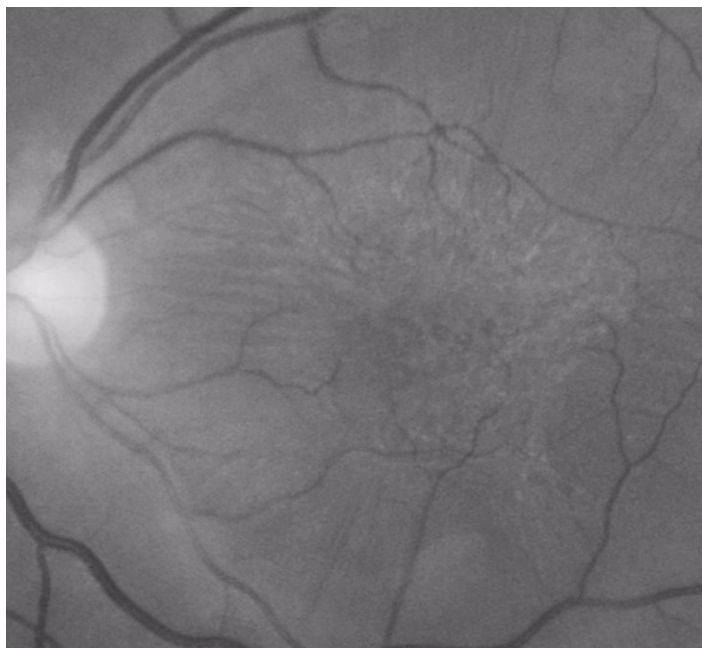
Baseline: BCVA 51 letters, CFT 662 microns



M6, after 5 Lucentis : BCVA 82 letters, CFT 326 microns

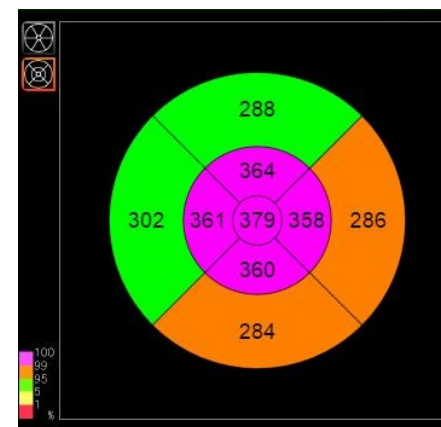
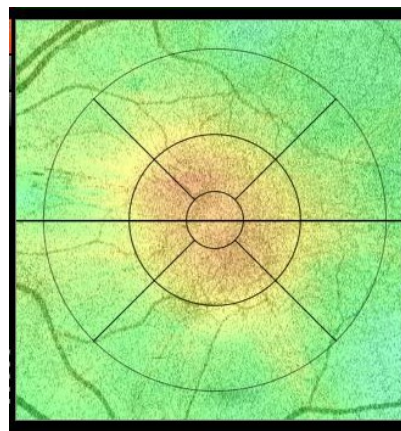
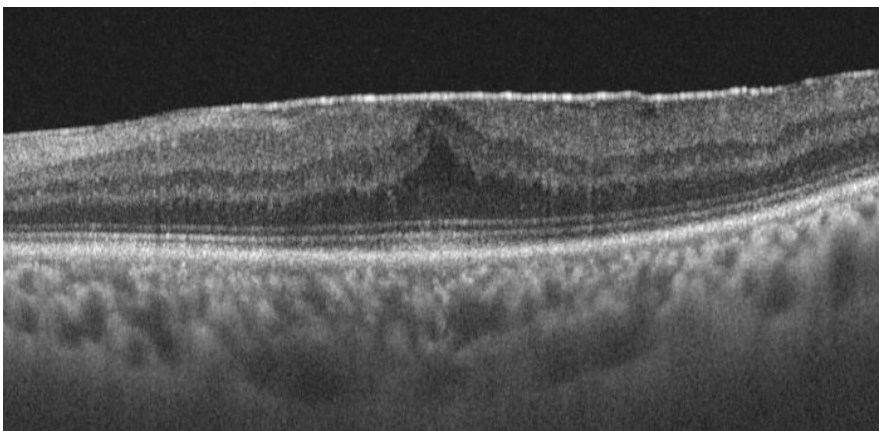
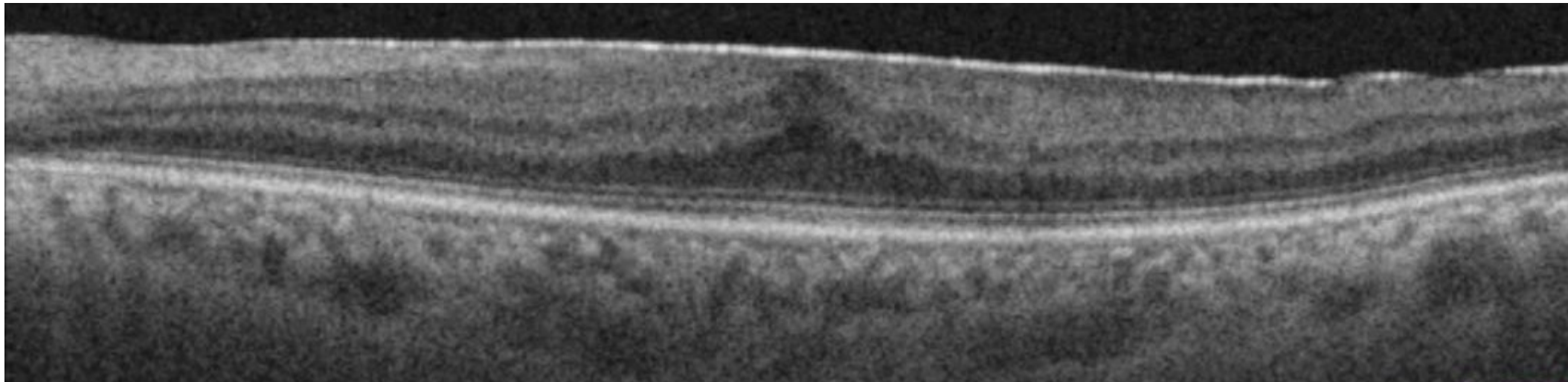


Homme 52 ans, diabétique de type 2
Pseudophaque



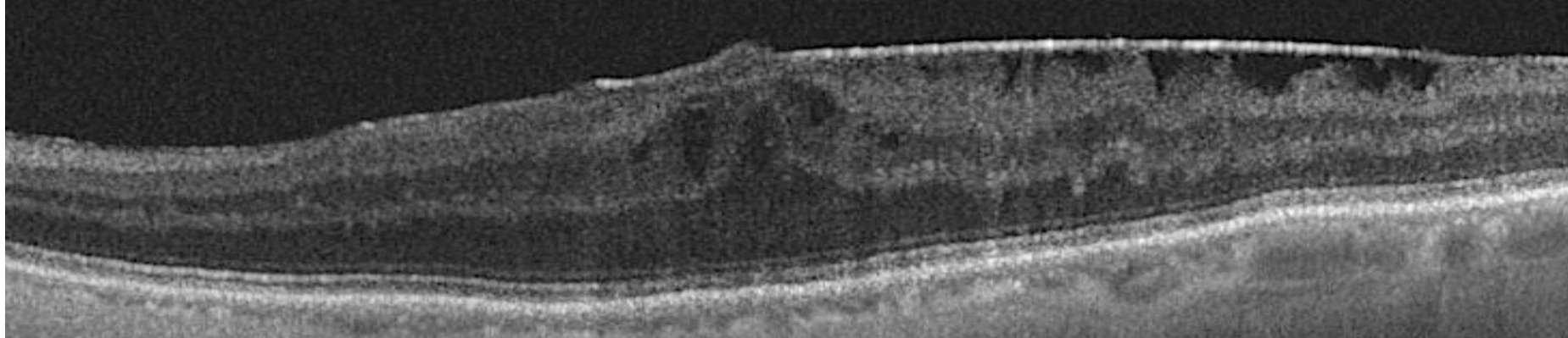
AVOG : 0,3 P4 TOG 12mmHg

Après une injection d'Ozurdex



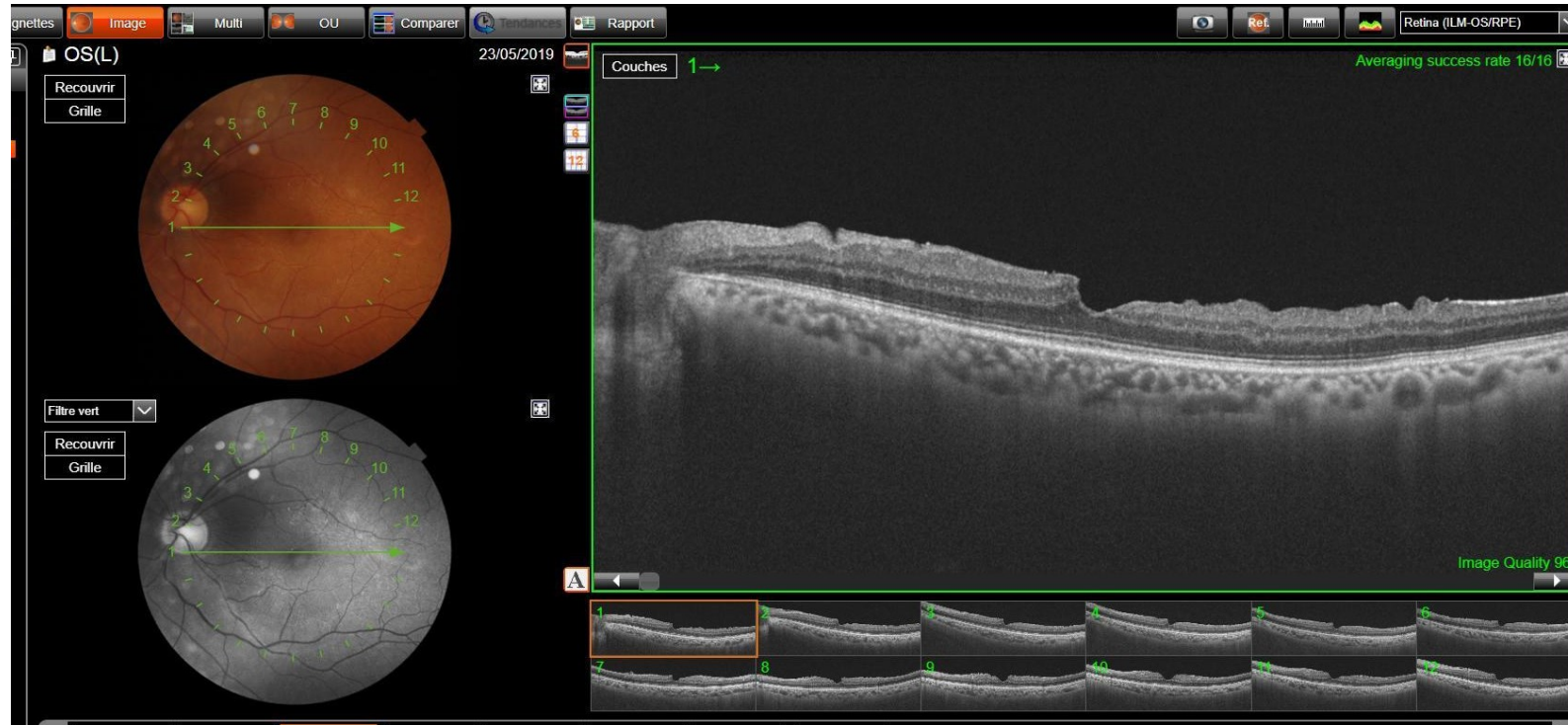
0,6 P2, TOG: 11 mmHg

Après plusieurs injections d'Ozurdex, la réponse est moindre:
moins de réduction de l'épaisseur maculaire, et plus
d'amélioration de l'acuité visuelle



AV OG 0,4 P4

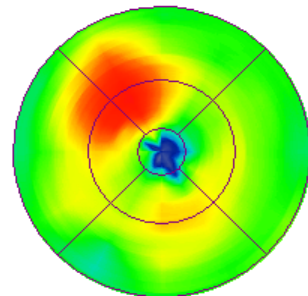
On décide de réaliser une vitrectomie avec pelage de la membrane et de la limitante interne, associée à une injection d'Ozurdex



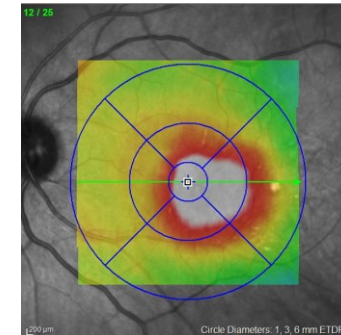
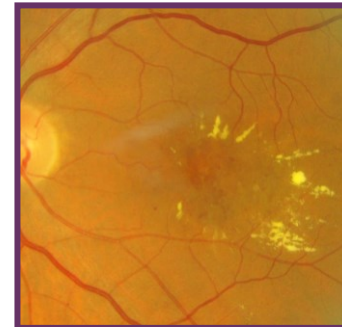
L'acuité visuelle remonte à 0,7 P2

Reste t il une place pour le laser ?

- Le laser a un effet retardé sur l'épaisseur maculaire et entraîne rarement une amélioration de l'acuité visuelle
- Il est indiqué **de première intention quand l'AV est normale**
 - en cas d'OM focal modéré n'atteignant pas la région centrale,
 - éventuellement , en cas d'OM sévère lorsque il existe une composante focale (exsudats circinés) et **que l'acuité visuelle est normale** , en restant à distance (>1500 microns) du centre de la macula



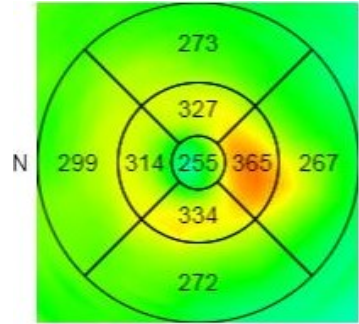
OM focal modéré, AV: 10/10



OM sévère avec forte composante focale, AV: 9/10

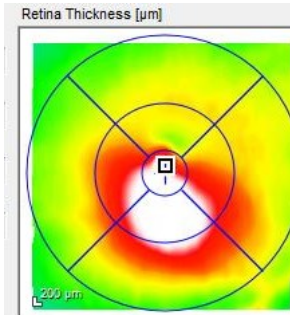
Indications du laser

- Il peut être indiqué **en deuxième intention**
 - en complément des injections sur des zones de rétine périfovéale encore épaissie à distance du centre de la macula



OM résiduel après 8 IVT d'anti VEGFS

- Il peut être indiqué **en troisième intention** sur un macroanévrisme en cas d'OM résistant aux traitements par IVT



OM résistant aux traitements intra vitréens.
Présence d'un macro anévrysme en ICG

Comment choisir ?



Recommandations pour le traitement de l'OMD en France

P Massin, S Baillif, C Creuzot, F Fajnkuchen, L Kodjikian

- Validées par
- la Fédération France Macula (FFM)
- le Club Francophone des Spécialistes de la Rétine (CFSR)
- la Société Française d'Ophtalmologie (SFO)

Comment choisir ?

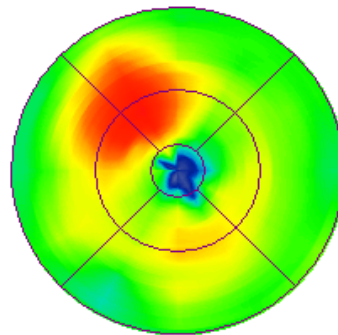
- Outre le contrôle des facteurs systémiques
- Le choix du traitement dépend de:
 - L'acuité visuelle
 - Le type d'OM
 - Pseudophaquie
 - La sévérité de la RD associée
 - Traction Vitréo maculaire sur l'OCT...
 - Possibilité de déplacement (dialyse, problèmes locomoteurs)
 - CI: Accident cardio vasculaire récent , Grossesse (contre indication anti-VEGF), HTO , glaucome, ATCD infectieux (herpès, toxo..)

Quand l'AV est normale

(avec ou sans atteinte maculaire centrale)

Le seul traitement possible est

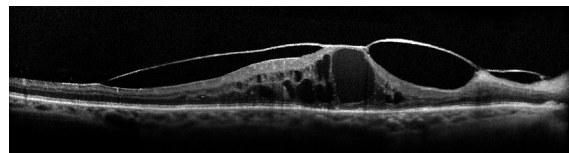
- le contrôle des facteurs systémiques
- et **un traitement par laser** quand les microanévrismes sont situés à plus de 750 / 1000 microns du centre de la macula
- ou surveillance



VA 20/20

Baisse de l'AV dûe à un OM atteignant le centre de la macula

- Contrôle des facteurs systémiques
- Traitement **par injections intra vitréennes en première intention** : ANTI VEGFs ou Dex Implant
- Sauf s'il existe une traction évidente : **vitrectomie**



Comment choisir en première intention ?

- Anti VEGFs (ranibizumab, aflibercept)
 - Sujet jeune , phaque
 - En cas d'ischémie rétinienne périphérique sévère (rubeosis iridis)
 - En l'absence d'événements CV récents (3mois)
 - A condition qu' un suivi mensuel soit possible
- Dex Implant :
 - Pseudophaque
 - Phaque pour lequel un traitement non corticoïde ne convient pas (pas de possibilité de venir fréquemment, AVC récent..)
 - Contre indiqué en cas de glaucome non contrôlé et/ou de glaucome sous bithérapie ou plus , en cas d'ATCD oculaires infectieux (toxoplasmose, herpès)

Et puis ?

- Si ttt initial efficace: éventuellement traitement par laser en deuxième intention sur les zones de rétine restant épaissies

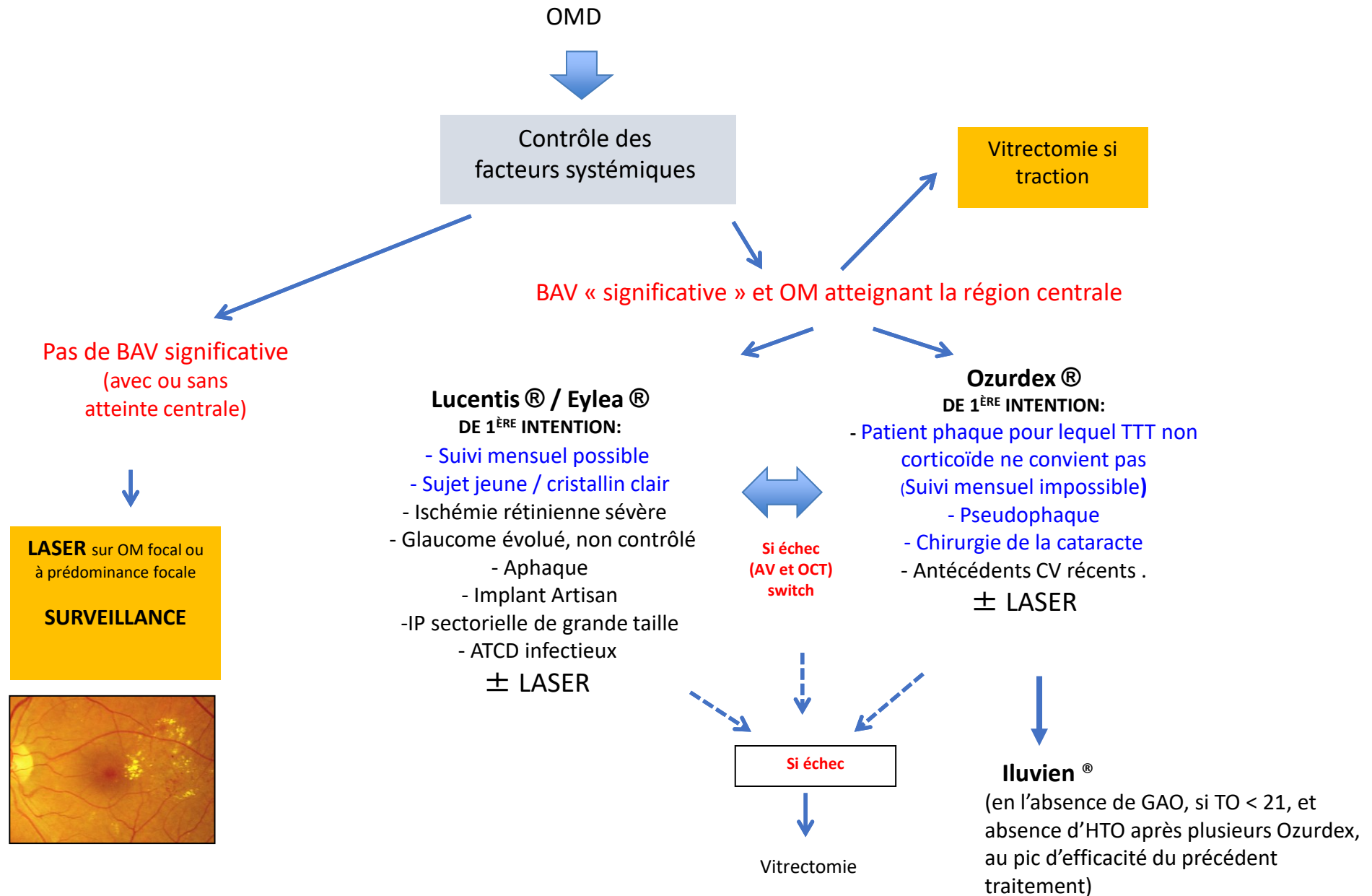
Et puis ?

- En cas d'efficacité insuffisante du ttt initial: en l'absence d'amélioration de l'AV et de réduction de l'épaisseur rétinienne: SWITCH
 - D'un anti VEGF à l'autre si sujet jeune phaque
 - Sinon, en changeant de classe thérapeutique
- Idem en cas d'impossibilité de réduire la fréquence des IVT

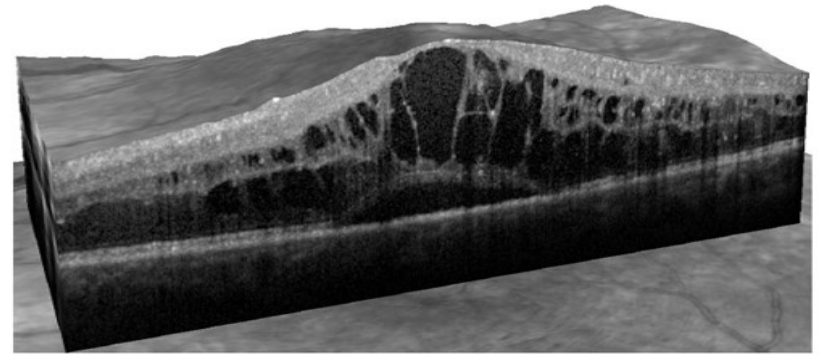
Un cas particulier: chirurgie de la cataracte

- Il est indispensable d'avoir traité un OMD de façon efficace avant d'envisager la chirurgie de la cataracte .
Les injections seront ensuite réalisées pour couvrir la période péri opératoire et prévenir un syndrome d'Irvine Gass
- AVANT L'INTERVENTION, traitement d'épreuve
 - (Par IVT ranibizumab mensuelles)
 - Par implant de DXM
 - Contrôle de l'efficacité sur l'OCT
 - (IVT per op puis PRN mensuel pour le ranibizumab)
 - Surveillance et réinjection si nécessaire avec la DXM
- Une surveillance post opératoire régulière reste indispensable pour détecter une récurrence de l'OMD

		SURVEILLANCE	LASER	ANTI-VEGFs	OZURDEX®
Pas de baisse visuelle					
	OM modéré		+		
	OM sévère, microanévrismes loin du centre		+		
	OM sévère, microanévrismes peu nombreux ou près du centre	+			
Baisse visuelle significative					
	Absence de cataracte			+	+/-
	Pseudophaquie			+	+
	Suivi mensuel non possible				+
	Glaucome évolué ou non contrôlé			+	
	Ischémie rétinienne sévère			+	
	ATCD cardio-vasculaires récents				+
	Grossesse	+			
	Pré et Post chirurgie de la cataracte			+/-	+
	ATCD oculaires infectieux (herpès, toxoplasmose...)			+	
	Œil vitrectomisé			+/-	+



Traitement de l'OMD



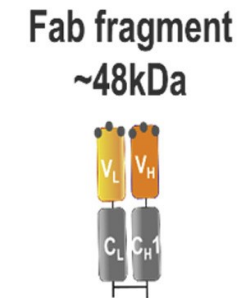
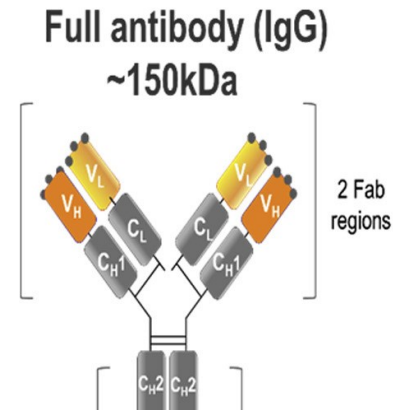
- Les traitements par injections intra vitréennes d'anti VEGFs et de corticoïdes ont considérablement amélioré le pronostic fonctionnel de l'OMD au cours de ces 10 dernières années
- Mais les résultats de vraie vie sont **décevants** (du moins pour les anti VEGFs) du fait du nombre insuffisant d'injections réalisées
- Plusieurs nouveaux traitements arrivent sur le marché



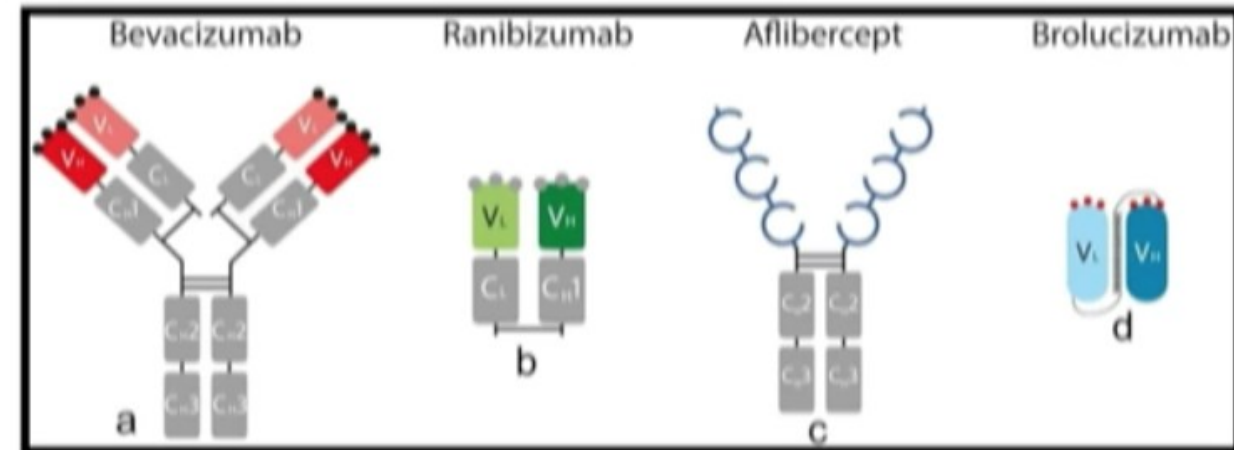
Améliorer la durabilité

Brolucizumab

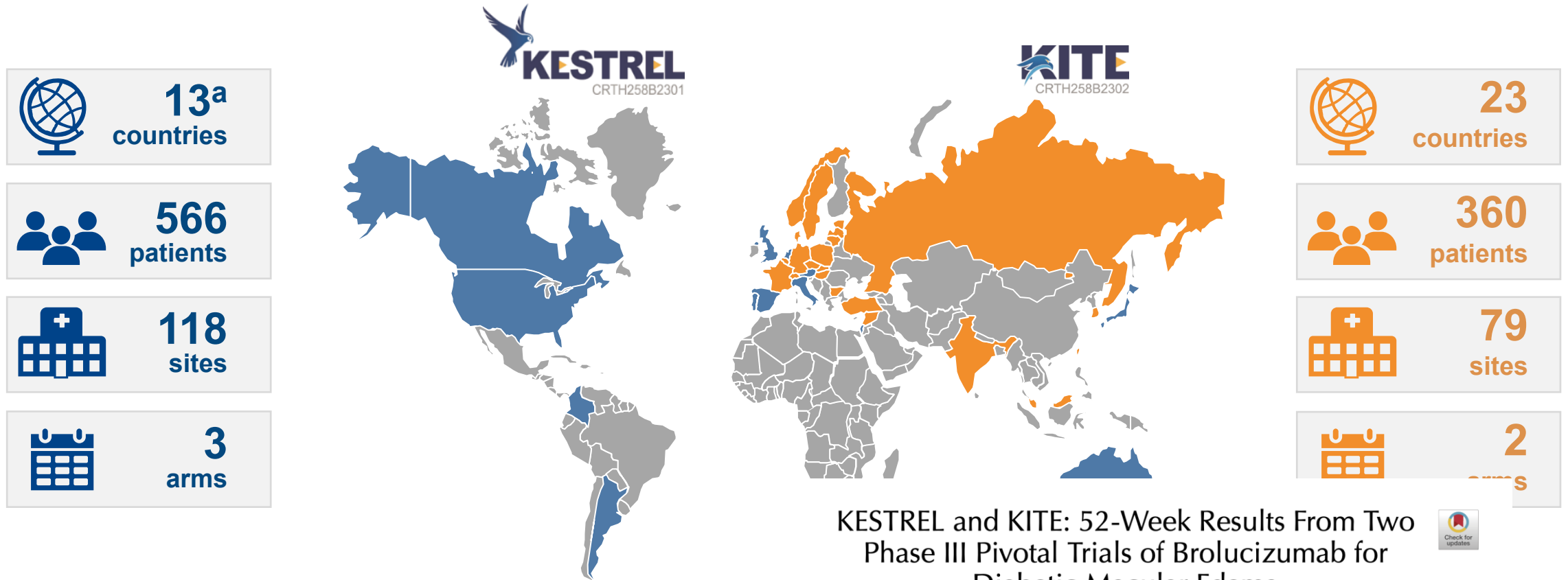
- Fragment d'anticorps à chaîne unique qui possède une forte affinité pour le VEGF
- Son faible poids moléculaire (26kDa) permet de délivrer plus de médicament en injection que les autres anti VEGFs et a théoriquement une **meilleure pénétration tissulaire** et une **plus longue durée d'action**



Comprises only the antibody variable



KESTREL and KITE: Two 100-week pivotal Phase III randomized studies in DME, conducted across 36 countries, at 197 sites

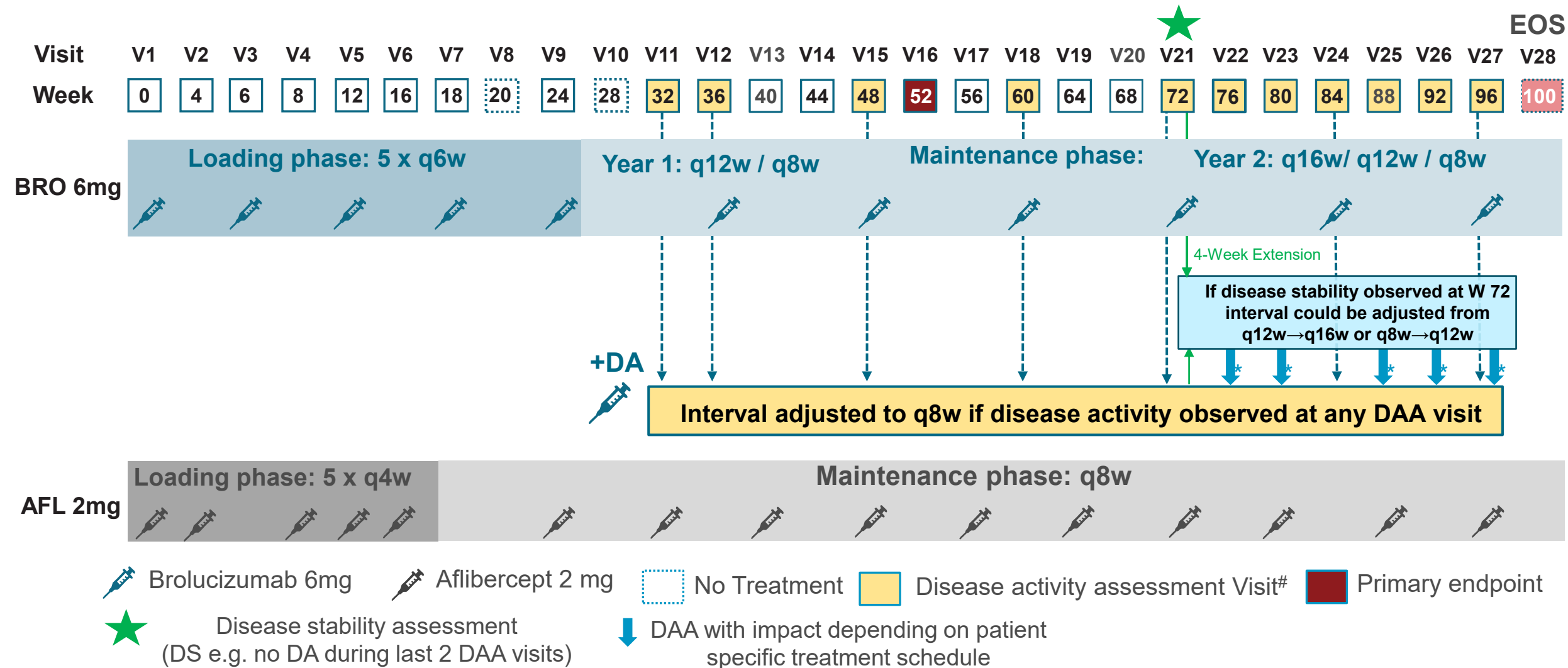


Purpose: To evaluate the efficacy and safety treatment of patients with visual impairment

DAVID M. BROWN, ANDRÉS EMANUELLI, FRANCESCO BANDELLO, JOSE JUAN ESCOBAR BARRANCO, JOÃO FIGUEIRA, ERIC SOUIED, SEBASTIAN WOLF, VISHALI GUPTA, NOR FARIZA NGAH, GERALD LIEW, RAMAN TULI, RAMIN TADAYONI, DILSHER DHOOT, LIXIN WANG, EMMANUEL BOUILLAUD, YING WANG, LIDIJA KOVACIC, NICOLAS GUERARD, AND JUSTUS G. GARWEG

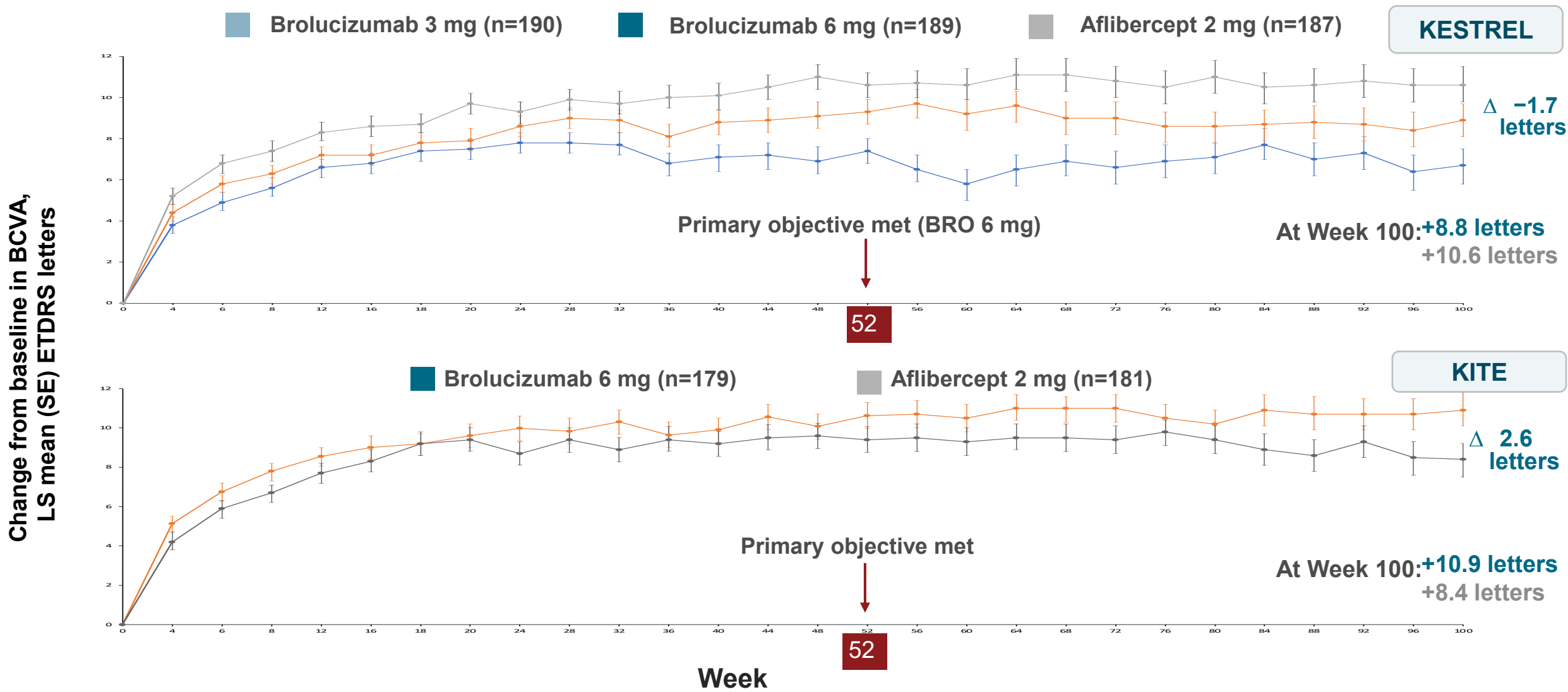
^aPuerto Rico as a territory of the use is considered part of US.
KESTREL; NCT03481634 ; KITE, NCT03481660
DME, diabetic macular edema; US, United States

KITE / KESTREL study design



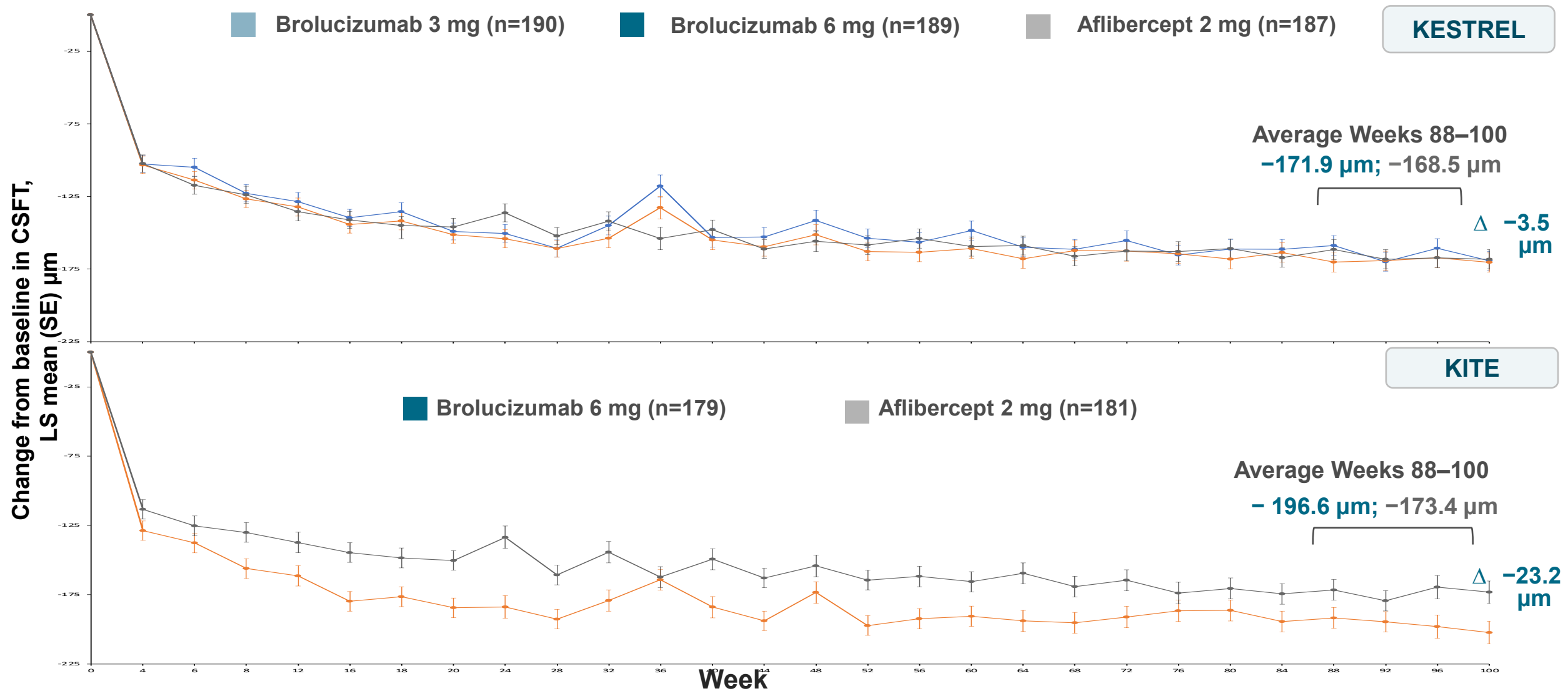
#Disease activity assessments were conducted at pre-specified visits by the masked investigator. Presence of disease activity was determined at the discretion of the masked investigator and supported by protocol guidance based on dynamic functional and anatomical characteristics. Patients were assessed by the masked investigator regarding the option to extend the current treatment interval by 4 weeks based on a one-time DSA at Week 72. 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.

Mean change in BCVA from baseline: VA gains achieved with brolucizumab 6 mg were maintained through Week 100 and were comparable to aflibercept



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

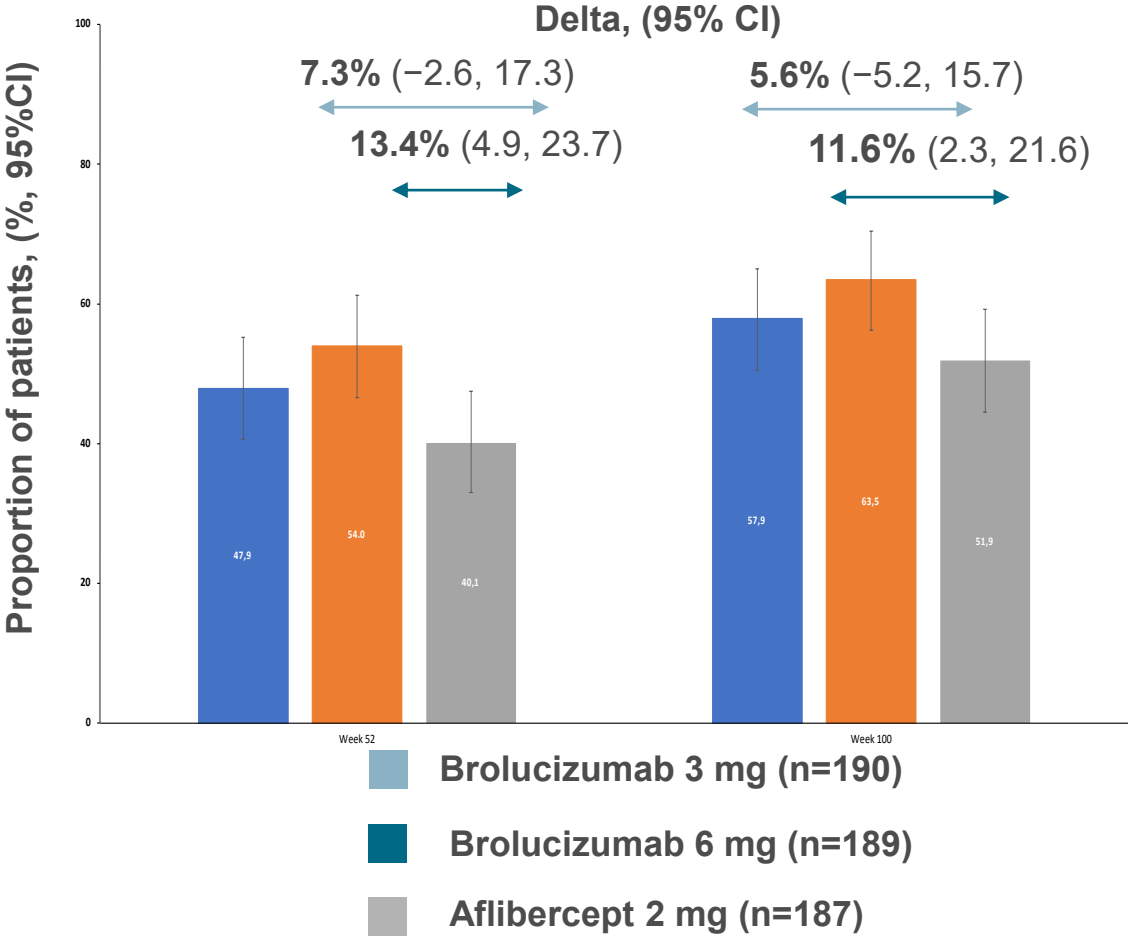
Mean change in CSFT from baseline: Robust **improvement in CSFT** achieved with brolucizumab 6 mg in both studies



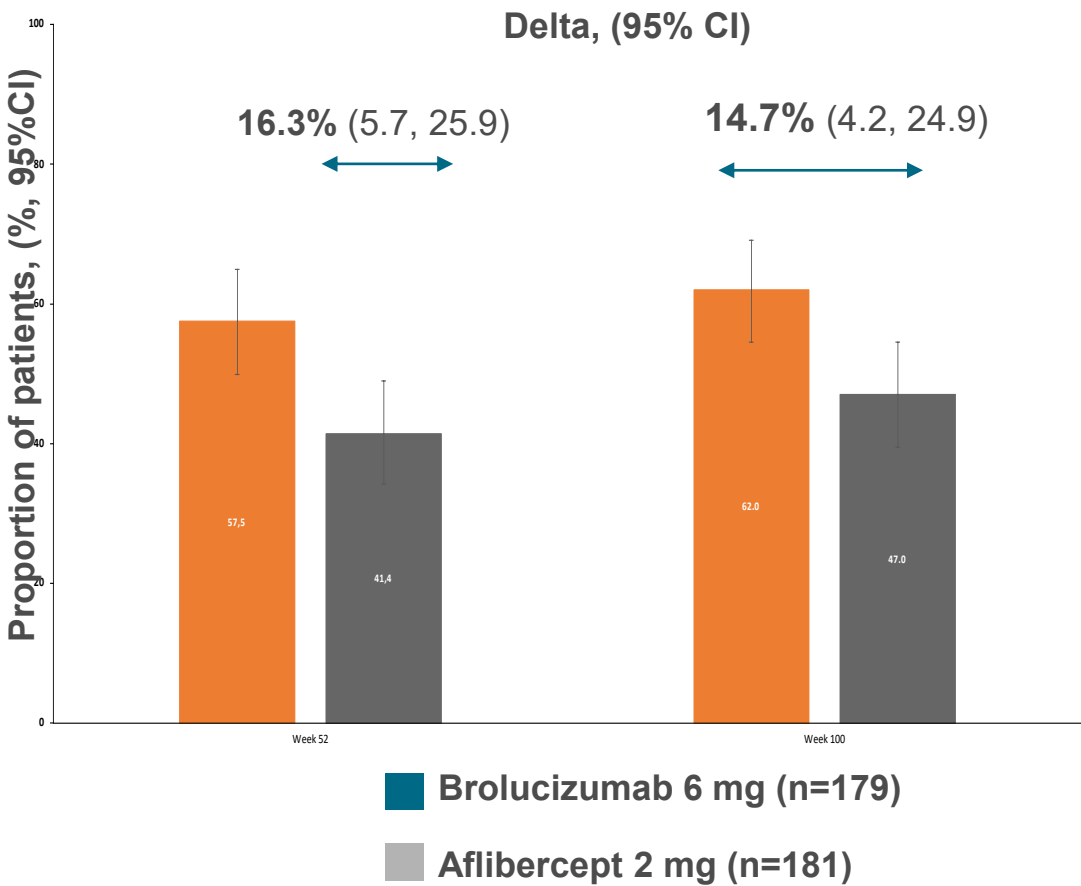
Full analysis set LOCF. LS mean differences in CSFT (brolucizumab–aflibercept, Δ) in KESTREL (Brolucizumab 6 mg arm: -3.5 μm ; 95% CI: -20.7, 13.8) and KITE (-23.2 μm ; 95% CI: -43.5, -3.0). LS mean and SE estimates based on an ANOVA model with baseline, CSFT categories (<450 μm , ≥ 450 –<650 μm , ≥ 650 μm), 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

More brolucizumab-treated eyes achieved CSFT <280 μm at Week 52 and at Week 100, despite lower number of injections

KESTREL



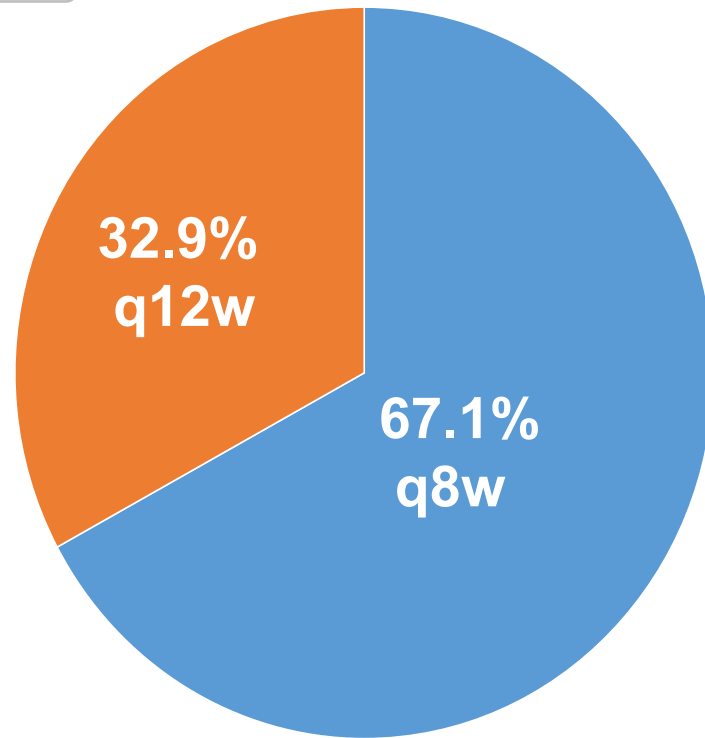
KITE



Full analysis set LOCF. Statistical model using logistic regression adjusting for baseline CSFT categories (<450, ≥450–<650, ≥650), age categories (<65, ≥65 years) and treatment as fixed effect factors. 95% CI calculated using bootstrap method. Median number of injections at Week 52 and Week 100 reported. CI, confidence interval; CSFT, central subfield thickness. LOCF, last observation carried forward

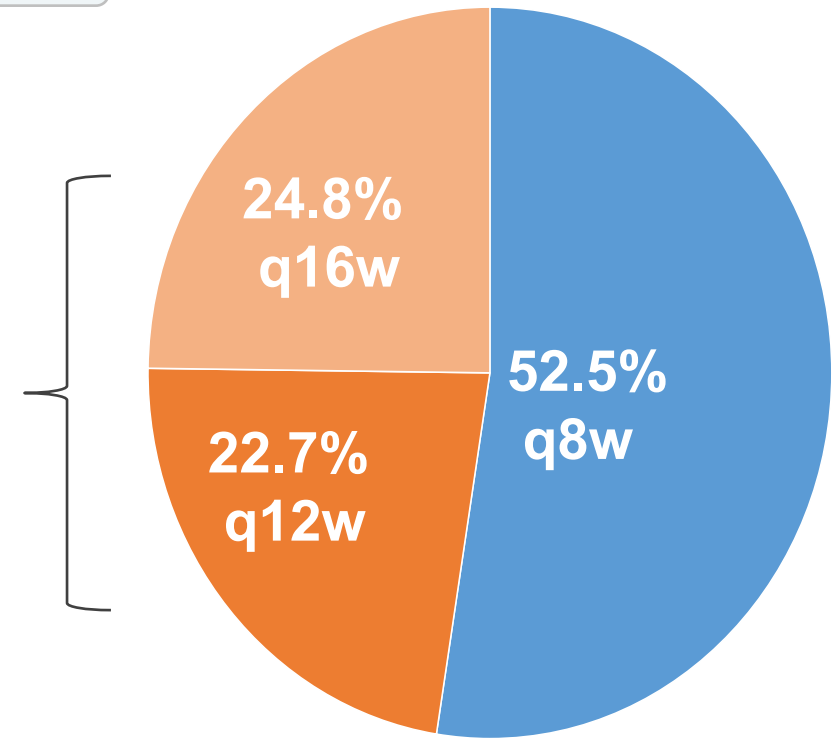
Observed treatment status at Week 100 for brolucizumab 6 mg

KESTREL



KITE

47.5% patients
on $\geq$ q12w
interval



Overall safety profile of brolucizumab through Week 100

Adverse Event	KESTREL			KITE	
	Brolucizumab 3 mg (n=190)	Brolucizumab 6 mg (n=189)	Aflibercept 2 mg (n=187)	Brolucizumab 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)	53 (28.0)	54 (28.9)	48 (26.8)	58 (32.0)
Patients with ≥15 letter loss from baseline at Week 100, n (%)†	6 (3.2)	4 (2.1)	2 (1.1)	4 (2.2)	6 (3.3)
Death, n (%)	4 (2.1)	8 (4.2)	7 (3.7)	13 (7.3)	9 (5.0)
AEs of special interest (study eye), n (%)					
Endophthalmitis	2 (1.1)	-	1 (0.5)	2 (1.1)	1 (0.6)
Intraocular inflammation^a - including Retinal vasculitis^a	10 (5.3) 3 (1.6)	8 (4.2) 1 (0.5)	2 (1.1) -	4 (2.2) -	3 (1.7) -
Retinal vascular occlusion	3 ⁺ (1.6)	3 [#] (1.6)	1 (0.5)	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 SUR LES
MÉDICAMENTS**

brolocizumab

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

Place de BEOVU (brolocizumab) dans la stratégie thérapeutique :

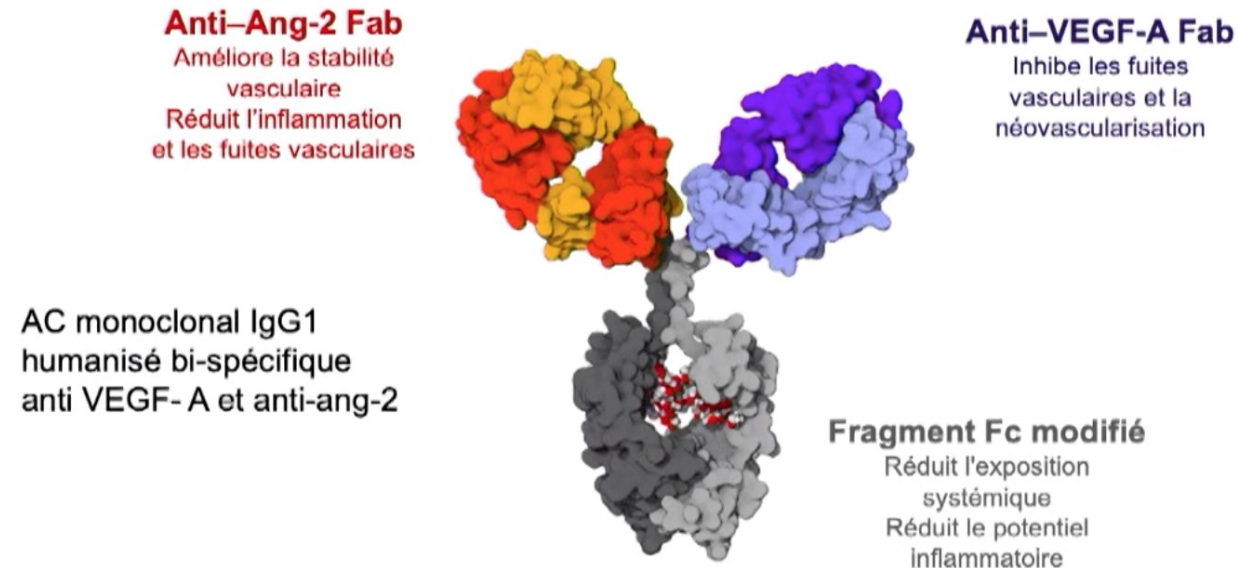
Comme LUCENTIS (ranibizumab) et EYLEA (aflibercept), BEOVU (brolocizumab) est, chez l'adulte, un traitement de première intention de la baisse de l'acuité visuelle due à un œdème maculaire diabétique en cas de forme diffuse ou de fuites proches du centre de la macula, chez les patients ayant une **acuité 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 brolocizumab (BEOVU)] et OZURDEX (dexaméthasone en implant intravitréen) dans le traitement de première intention chez les patients pseudophaques 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.

Faricimab

- Développé par Genentech/Roche

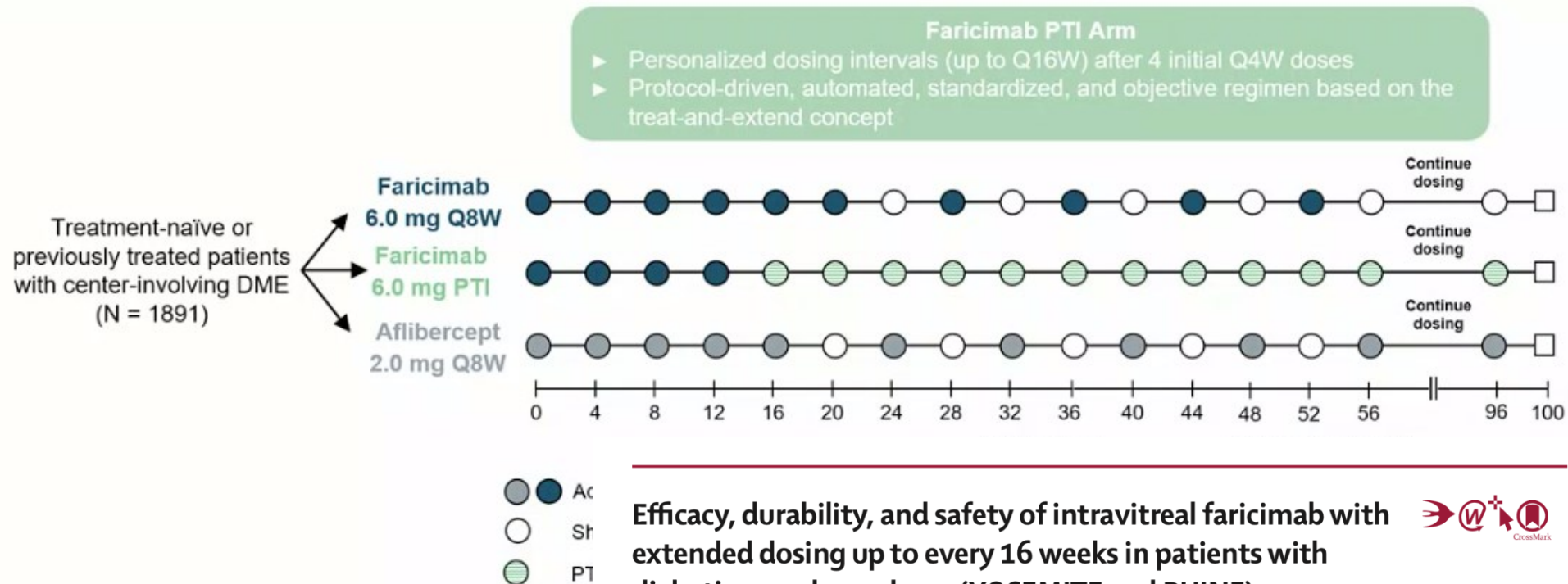
Faricimab : développement d'un anticorps bispécifique à usage intraoculaire



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 and RHINE: 2 Randomized, Double-Masked, Active Comparator–Controlled, Phase 3 Trials of Faricimab in DME



Efficacy, durability, and safety of intravitreal faricimab with extended dosing up to every 16 weeks in patients with diabetic macular oedema (YOSEMITE and RHINE): two randomised, double-masked, phase 3 trials



Lancet 2022

YOSEMITE: NCT03622580; RHINE: NCT03622593.

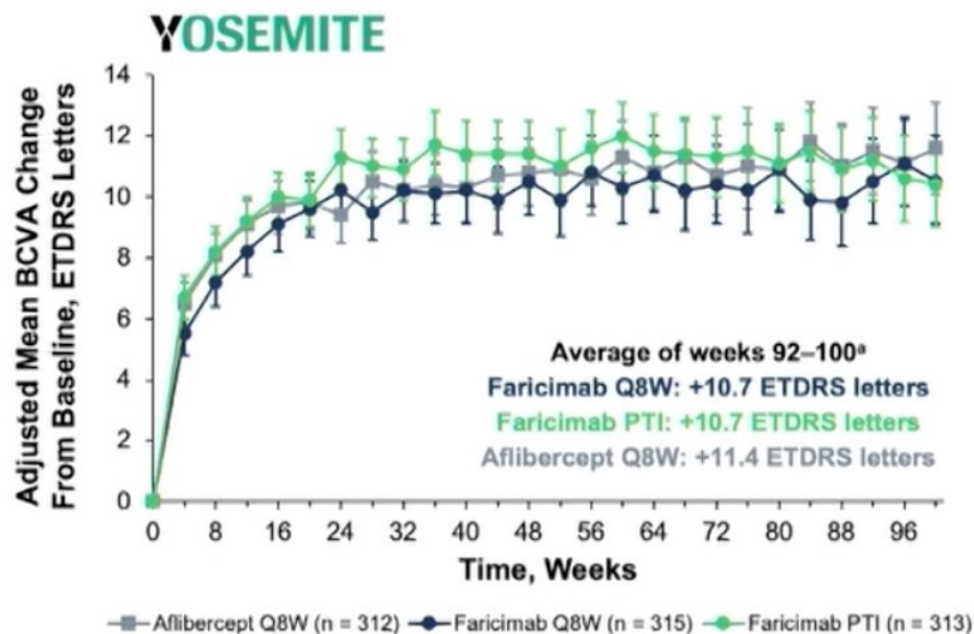
*Primary efficacy endpoint: mean change in BCVA from baseline at 1 year, averaged over BCVA, best-corrected visual acuity; DME, diabetic macular edema; PTI, personalized treat and extend.

Charles C Wykoff, Francis Abreu, Anthony P Adamis, Karen Basu, David A Eichenbaum, Zdenka Haskova, Hugh Lin, Anat Loewenstein, Shaun Mohan, Ian A Pearce, Taiji Sakamoto, Patricio G Schlottmann, David Silverman, Jennifer K Sun, John A Wells, Jeffrey R Willis, Ramin Tadayoni, on behalf of the YOSEMITE and RHINE Investigators*

PTI : treat and extend up to 16 week interval selon « disease activity »

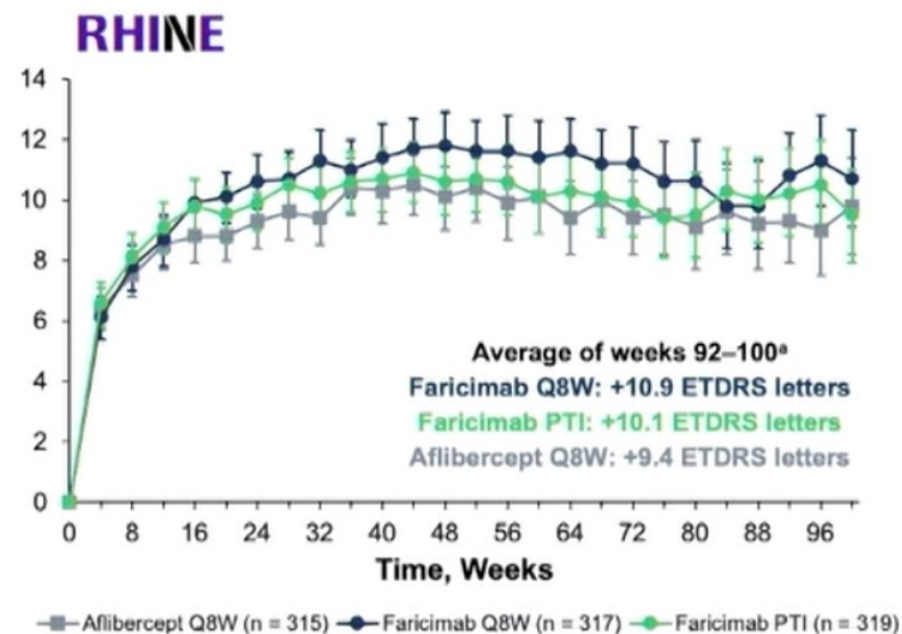
Faricimab: études de phase 3

Vision Gains With Faricimab Q8W and PTI Up to Q16W Were Noninferior to Aflibercept Q8W at 1 Year and Maintained Through Year 2



Treatment difference versus aflibercept Q8W at 2 years^a (ETDRS letters), mean (95.04% CI)

Faricimab Q8W: -0.7 (-2.6, +1.2)
Faricimab PTI: -0.7 (-2.5, +1.2)

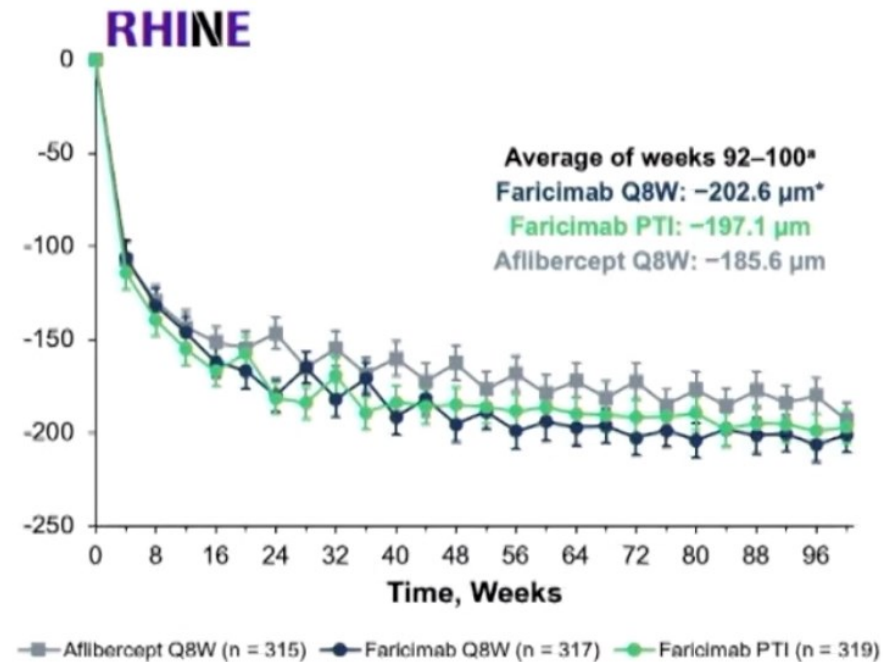
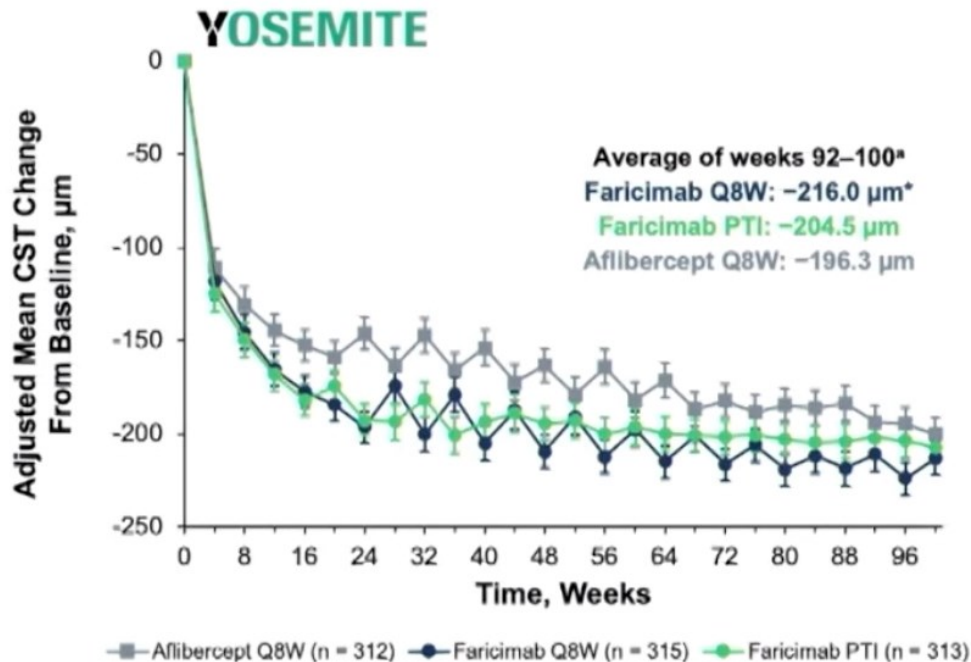


Treatment difference versus aflibercept Q8W at 2 years^a (ETDRS letters), mean (95.04% CI)

Faricimab Q8W: +1.5 (-0.5, +3.6)
Faricimab PTI: +0.7 (-1.3, +2.7)

Faricimab: études de phase 3

Greater Reductions in CST With Faricimab Q8W and PTI Up to Q16W vs Aflibercept Q8W at 1 Year Were Maintained Through Year 2

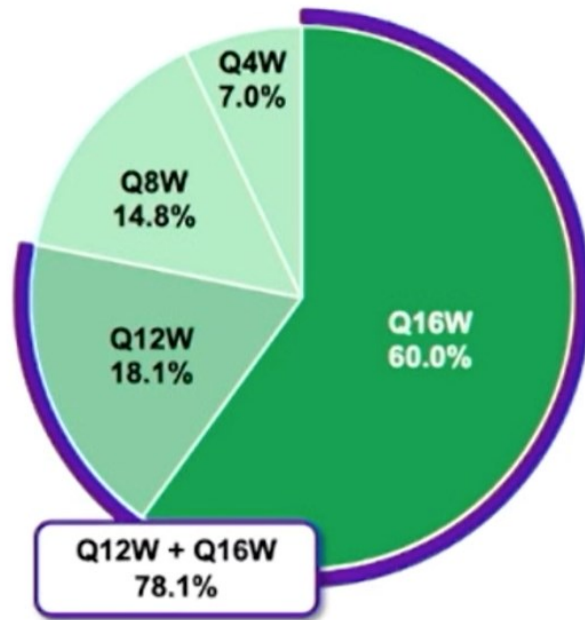


Test for superiority: * Nominal $P < 0.05$ versus aflibercept Q8W. *Adjusted mean CST change from baseline at 2 years, averaged over weeks 92, 96, and 100. Adjusted mean CST change from baseline was estimated using a mixed model for repeated measures analysis; 95.04% CI error bars are shown. CST, central subfield thickness; PTI, personalized treatment interval; Q8W, every 8 weeks; Q16W, every 16 weeks.

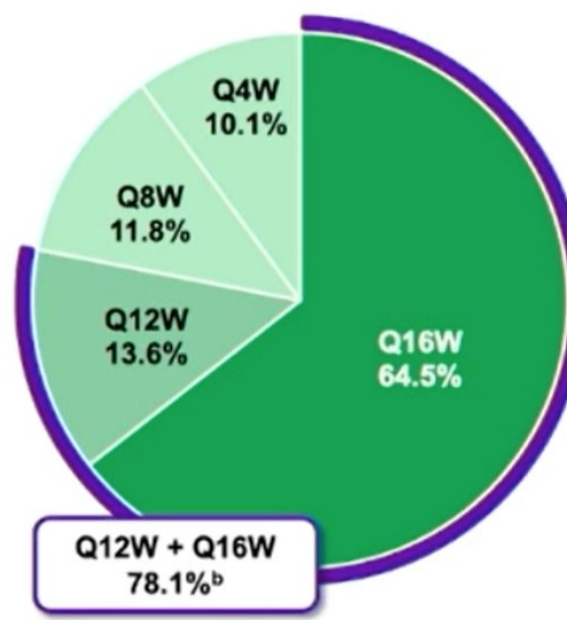
Faricimab: études de phase 3

Proportion of Patients Who Achieved Faricimab Q16W Dosing Increased to $\geq 60\%$ at Week 96

YOSEMITE Week 96^a



RHINE Week 96^a



Median number of injections
in year 2 (weeks 60–96)^c

Faricimab PTI: 3 injections

Faricimab Q8W: 5 injections

Aflibercept Q8W: 5 injections

79% of patients who achieved
Q12W or Q16W dosing at week 52
maintained $\geq$ Q12W dosing without
an interval reduction below Q12W
through week 96^d

76% of patients who achieved
Q16W dosing at week 52 maintained
Q16W dosing without an interval
reduction through week 96^e

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

Faricimab: études de phase 3

Faricimab Was Well Tolerated Through Study End

Exposure-Adjusted Incidence Rates Through Study End, Events Per 100 Patient-Years (95% CI) ^a	YOSEMITE/RHINE Pooled		
	Faricimab Q8W (n = 630)	Faricimab PTI (n = 632)	Aflibercept Q8W (n = 625)
Total patient-years at risk ^b	1138.9	1157.2	1138.2
Ocular AEs ^c	58.65 (54.29, 63.27)	55.13 (50.94, 59.58)	43.58 (39.83, 47.69)
Serious ocular AEs ^c	2.99 (2.07, 4.17)	3.72 (2.69, 5.01)	1.93 (1.21, 2.93)
Ocular AEs of special interest ^c	2.81 (1.92, 3.97)	3.28 (2.32, 4.51)	1.93 (1.21, 2.93)
Associated with BCVA loss of ≥ 30 ETDRS letters for > 1 hour	2.02	2.16	1.49
Requiring surgical or medical intervention to prevent permanent loss of sight	0.53	0.69	0.35
Associated with severe intraocular inflammation	0.26	0.43	0.09
Nonocular AEs	180.53 (172.81, 188.50)	164.45 (157.15, 172.01)	165.70 (158.30, 173.35)
Serious nonocular AEs	30.56 (27.43, 33.94)	25.15 (22.34, 28.21)	28.38 (25.37, 31.65)
APTC events ^d	2.99 (2.07, 4.17)	2.59 (1.75, 3.70)	2.81 (1.92, 3.97)
Death	1.40	1.30	1.23
Nonfatal stroke	0.97	0.86	0.97
Nonfatal myocardial infarction	0.61	0.43	0.61

Faricimab

AMM européenne obtenue en octobre 2022

Avis favorable de la HAS en janvier 2023



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

ÉVALUER LES TECHNOLOGIES DE SANTÉ

AVIS SUR LES MÉDICAMENTS

faricimab

VABYSMO 120 mg/mL,

solution injectable

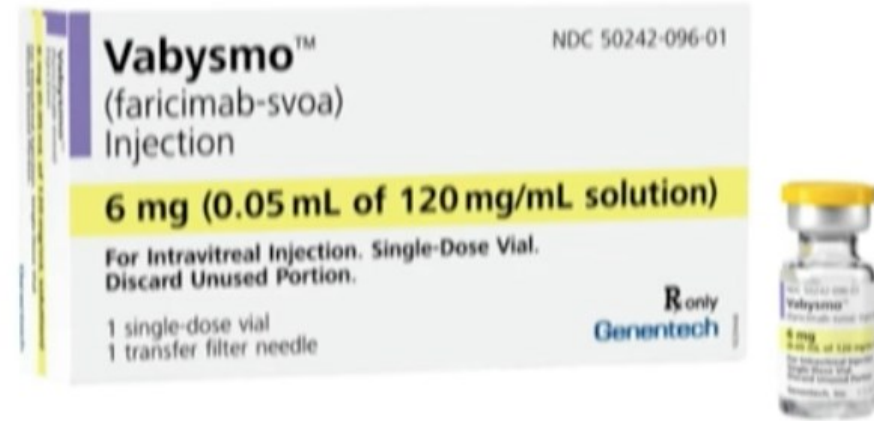
Nouvelle indication

Adopté par la Commission de la transparence le 18 janvier 2023

→ Œdème maculaire diabétique

→ Adulte

→ Secteurs : Ville et Hôpital



Avis favorable au remboursement uniquement dans « le traitement des patients adultes atteints de la baisse d'acuité visuelle due à un œdème maculaire diabétique (OMD), en cas de forme diffuse ou de fuites proches du centre de la macula, chez les patients adultes ayant une baisse d'acuité visuelle $\leq 5/10$ et chez lesquels la prise en charge du diabète a été optimisée. »

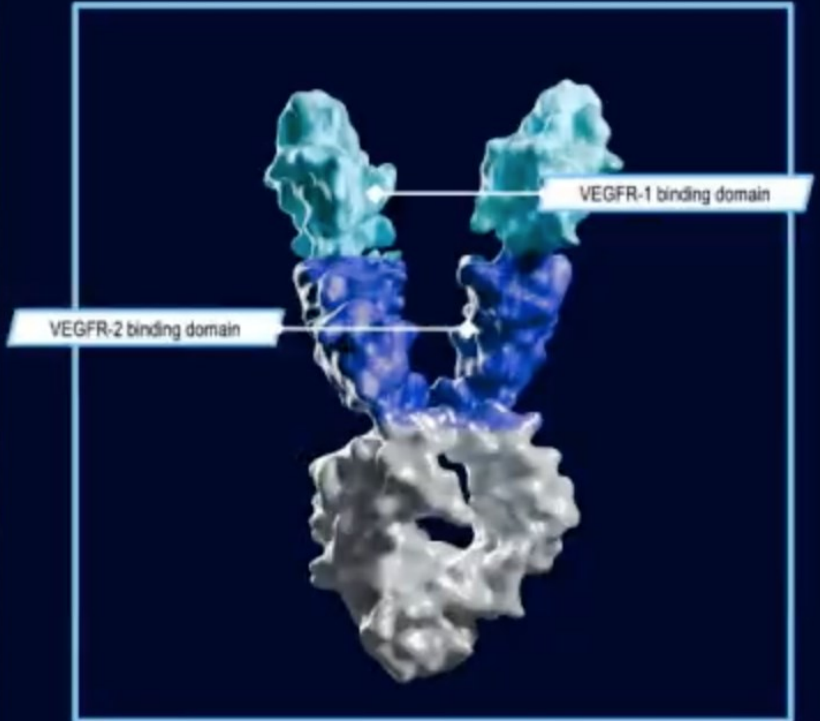
« La dose recommandée est de 6 mg (solution de 0,05 mL) administrée par injection intravitréenne toutes les 4 semaines (mensuelle) pour les 4 premières doses.

Ensuite, le traitement est individualisé en utilisant une approche « treat-and-extend ». Sur avis du médecin en fonction des résultats anatomiques et/ou visuels des patients, l'intervalle des administrations peut être étendu jusqu'à 16 semaines (4 mois), par pallier allant jusqu'à 4 semaines. Si les résultats visuels et/ou anatomiques changent, l'intervalle de traitement devra être ajusté en conséquence, et une réduction de l'intervalle doit être mise en œuvre si les résultats visuels et/ou anatomiques se détériorent (voir rubrique 5.1 *du RCP*). Les intervalles de traitement inférieurs à 4 semaines n'ont pas été étudiés. La surveillance entre les visites d'administration doit être programmée en fonction de l'état du patient et du choix du médecin, mais il n'y a pas d'obligation de surveillance mensuelle entre les injections.

Aflibercept 8mg


DME

Aflibercept 8mg



VEGFR-1 binding domain

VEGFR-2 binding domain

- Novel intravitreal formulation delivers aflibercept 8mg in 70 μ L injection (114.3 mg/mL)



- 4-times higher molar dose compared to aflibercept 2mg is hypothesized to provide longer effective vitreal concentration and enable more sustained effect on VEGF signaling

The ongoing pivotal PHOTON trial evaluates the efficacy and safety of aflibercept 8mg vs 2mg in patients with DME

VEGFR, vascular endothelial growth factor receptor

4

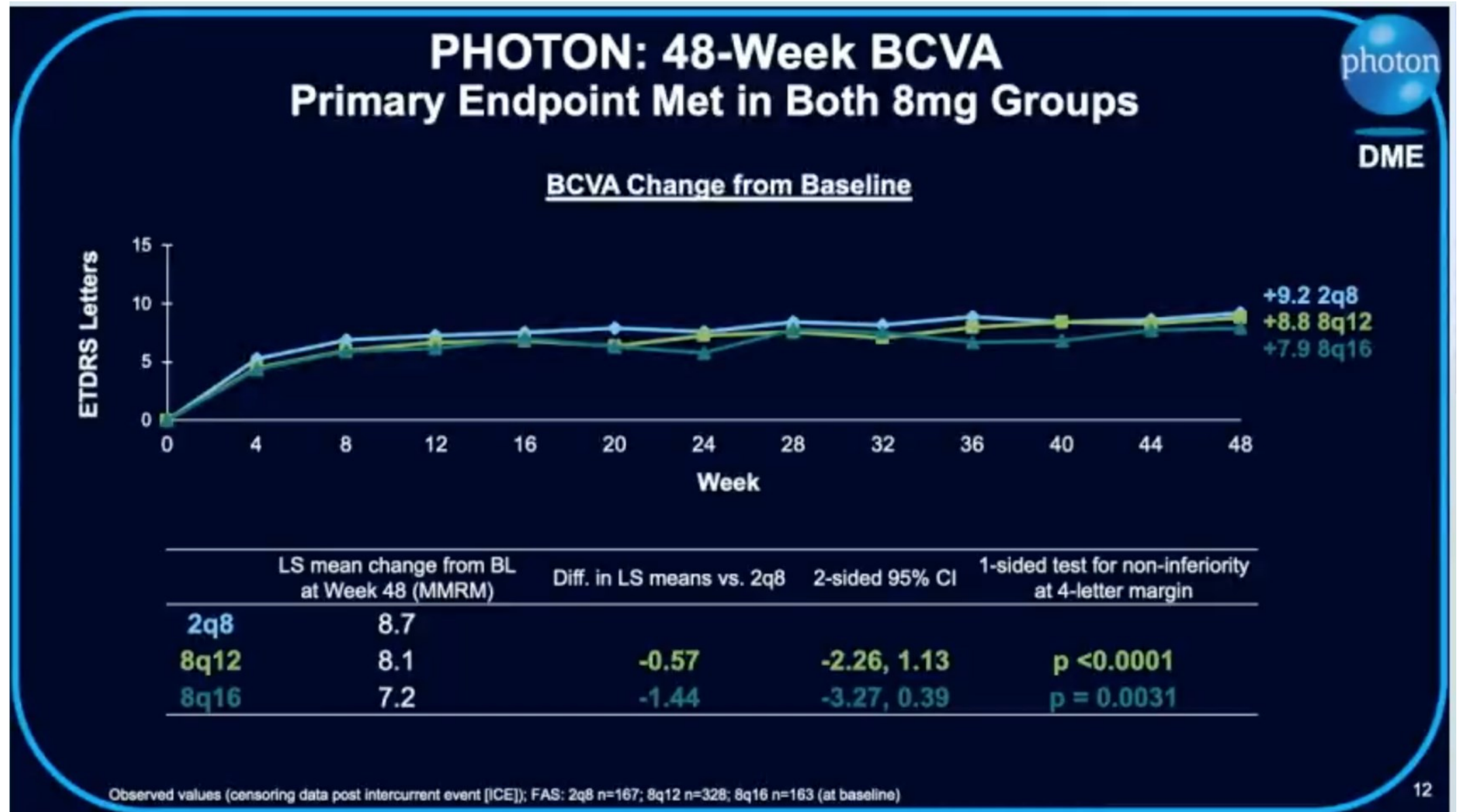
Aflibercept 8mg: étude PHOTON (d'après Brown D, AAO 2022)

- Etude de phase I/II
- Compare des injections d'aflibercept 8 mg toutes les 8 ou toutes les 16 semaines à aflibercept 2mg toutes les 8 semaines
- Critère d'évaluation principal: changement d'acuité visuelle à 48 semaines (non infériorité)

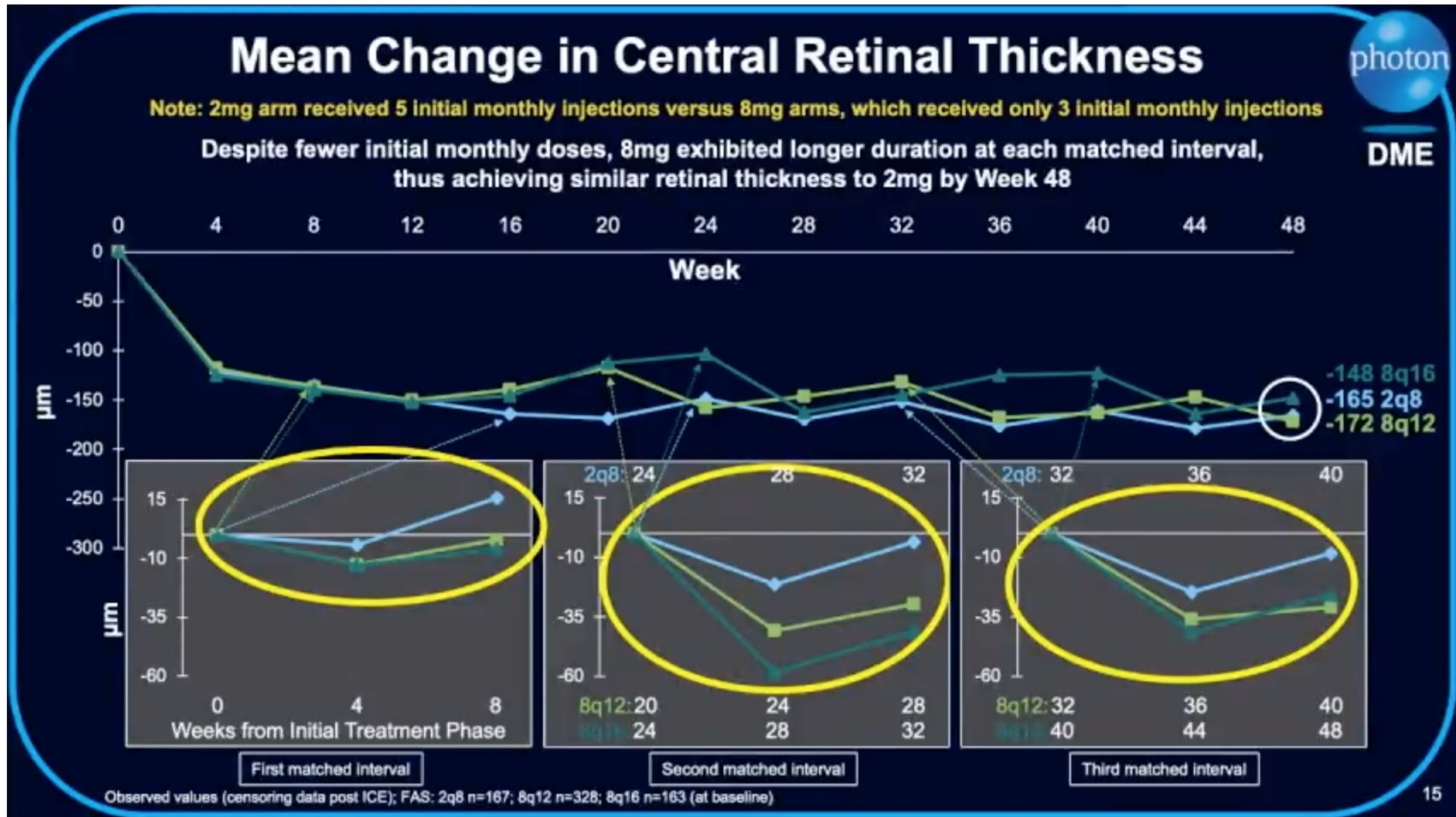
	Day 1	Wk 4	Wk 8	Wk 12	Wk 16	Wk 20	Wk 24	Wk 28	Wk 32	Wk 36	Wk 40	Wk 44	Wk 48
2q8	X	X	X	X	X	o	X	o	X	o	X	o	X
8q12	X	X	X	o	o	X	o	o	X	o	o	X	o
8q16	X	X	X	o	o	o	X	o	o	o	X	o	o

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

Résultats visuels



Epaisseur maculaire



Les encadrés représentent les épaisseurs maculaires à 4 et 8 semaines des IVT indiquées par les flèches (permettant de prendre en compte le décalage dans les plannings d'injections).

PHOTON: 48-Week Results

Large Majority of 8mg Patients Maintained Randomized Intervals

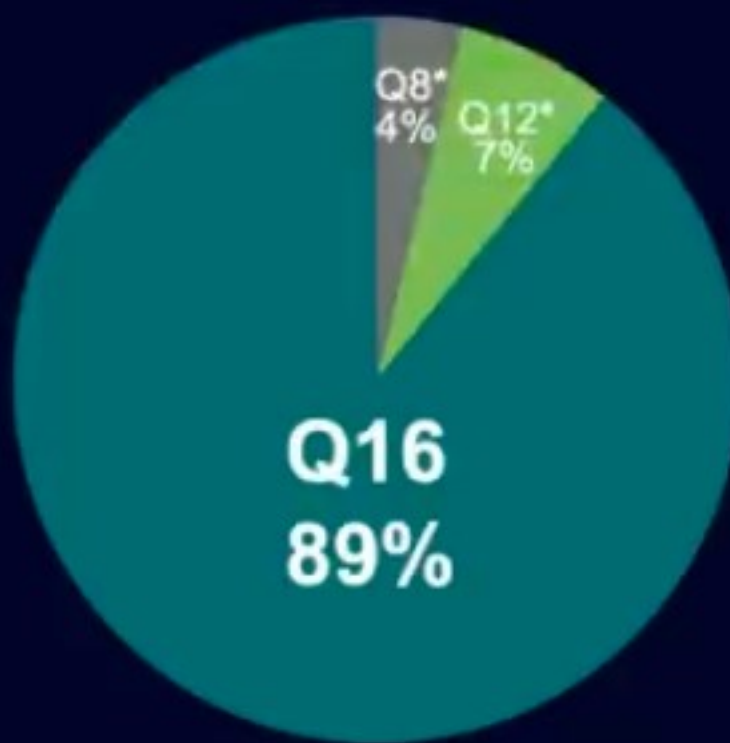


DME

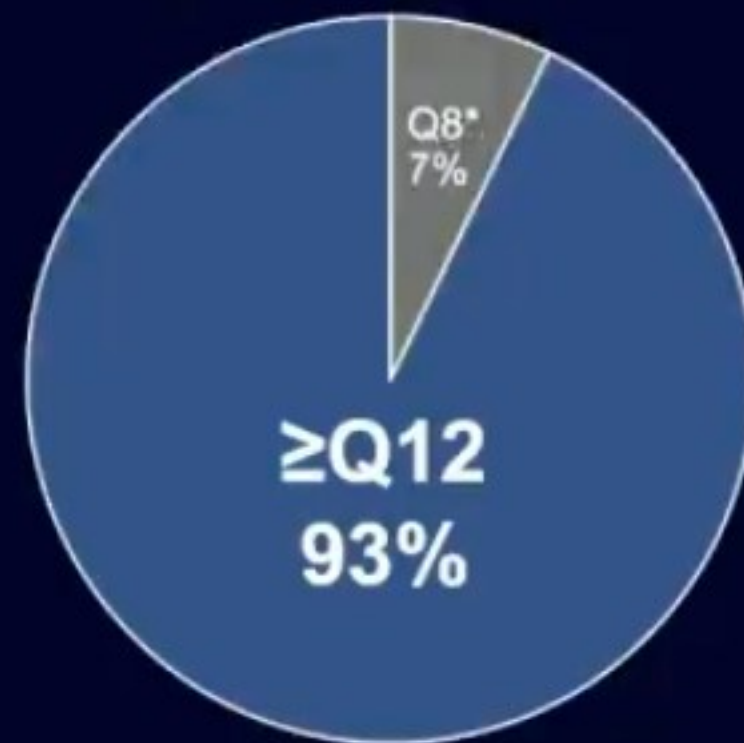
93% of 8mg patients maintained dosing intervals ≥ 12 weeks



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

Aflibercept 8mg

- Effets secondaires peu fréquents et comparables entre les groupes
- Pas d'endophtalmie ou de vascularite occlusive
- Aflibercept 8mg est non inférieur en terme de gain visuel Afli 2mg avec assèchement comparable à 1 an
- Intervalles de traitement allongés et maintenus à 1 an

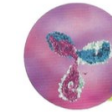
Biosimilaires



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

CONCLUSION

- Une nouvelle ère pour le traitement de l'OMD
- Avec des anti VEGFs ayant une plus longue durabilité (au moins comparable à l'implant de dexamétasone), et une bonne tolérance
- Ils devraient permettre de meilleurs résultats visuels dans la vraie vie
- Importance du contrôle des facteurs systémiques ++++

