

Reproduit-on dans la vraie vie les résultats des phases 3 avec les nouveaux anti-VEGF ?

Quel protocole adopter ?

Catherine Creuzot-Garcher

Service d'Ophtalmologie, CHU Dijon, France

Eye and Nutrition Research Group, CSGA, UMR 1324, 6265 CNRS,
Université Bourgogne



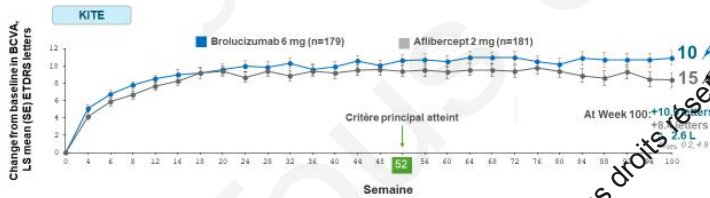
Relations d'intérêt

- Consultante : Allergan, Appellis, Bayer, Horus, Novartis, Roche
- Grant recherche (thèses, études) : Appellis, Horus Pharma, Novartis, Bayer, Roche, Allergan

Une efficacité fonctionnelle au moins identique

- Comparateur Aflibercept 208

Variation moyenne de la MAVC : Maintien des gains d'acuité visuelle sous brolocizumab 6 mg à 2 ans comparables à l'aflibercept

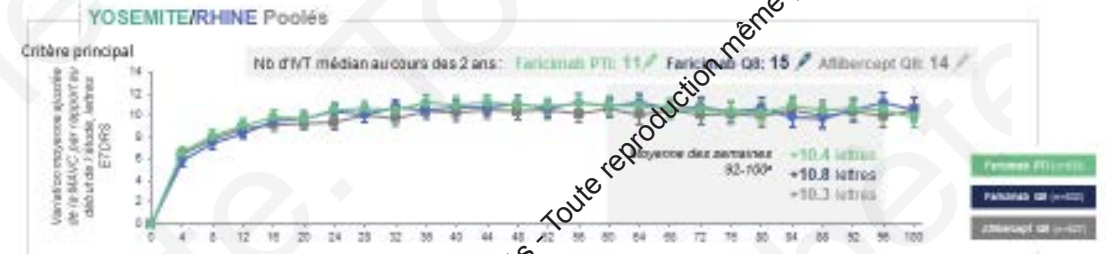


→ Espacement des intervalles sous brolocizumab sans compromis sur l'acuité visuelle

Full analysis of LOCF LS mean difference in BCVA (brolocizumab 6 mg vs aflibercept 2 mg) NRESL = 1.7, 95% CI -3.6, 4.1 and NRESL = 0.95, CI 0.4, 1.5. * Error bars are standard error. NRESL model with baseline BCVA categories (<5, 5-15 letters), age category (<65, 65-75 years) and treatment as fixed effect factors. BCVA, best corrected visual acuity; BRO, brolocizumab; AFL, aflibercept; LS, least squares; SE, standard error; VA, visual acuity.

Gain vision +10.9 let

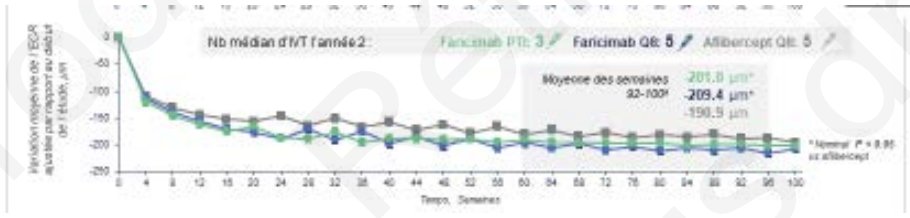
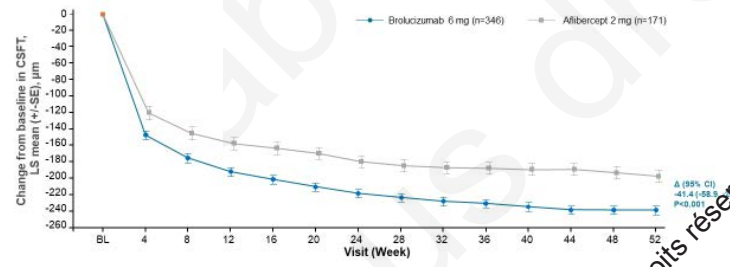
Brolocizumab



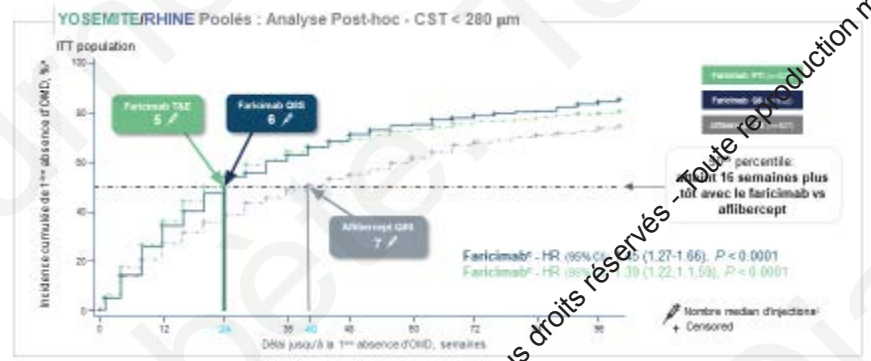
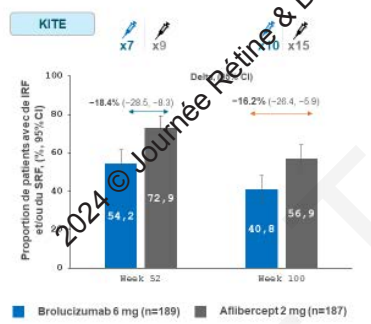
Gain vision + 10,4 let

Faricimab

Une efficacité anatomique plutôt meilleure



Moins de patients traités par brolocizumab avec du SRF ou IRF à 1 et 2 ans, malgré un nombre d'injections plus faible

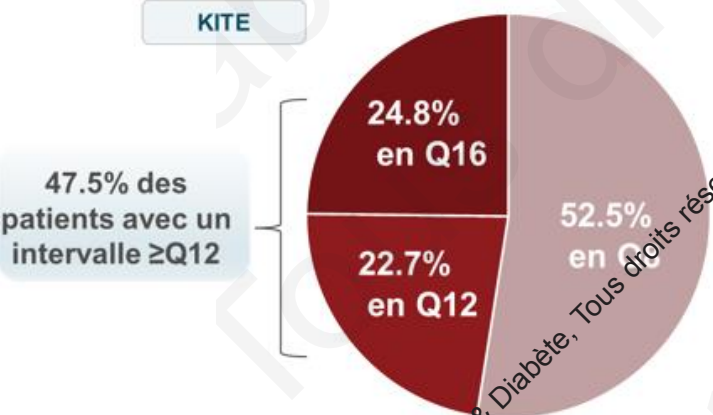


Full analysis set LOCF. Statistical model using logistic regression adjusting for baseline fluid status (SRF and/or IRF), age categories (<45, 45-65 years) and treatment as fixed effect factors. 95% CI calculated using bootstrap method. Median number of injections at Week 52 and Week 100 reported. ITI, intravitreal fluid; LOCF, last observation carried forward; SRF, subretinal fluid. Laskin et al. APVVS 2022

Brolocizumab
Kite et Kingfisher

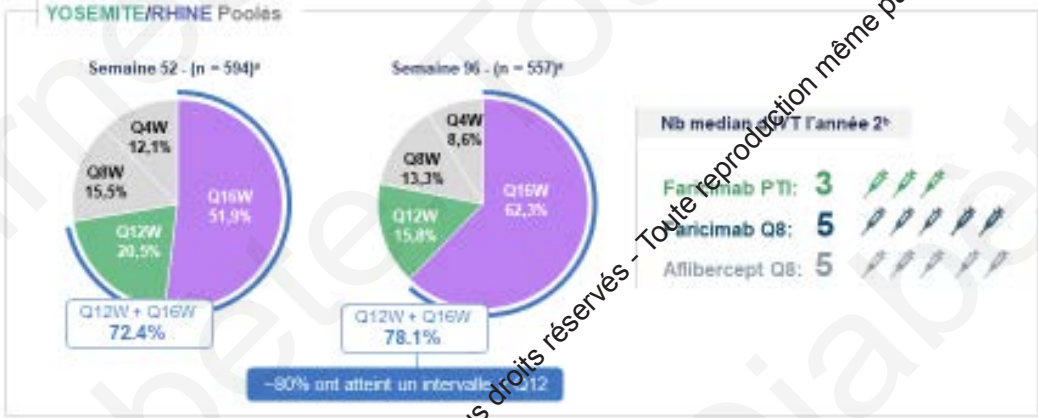
Faricimab

Une durée d'action prolongée (mais attention à ne pas comparer)



2024 © Journée Rétine & Diabète, Tous droits réservés - Toute reproduction même partielle est interdite.

Brolucizumab



2024 © Journée Rétine & Diabète, Tous droits réservés - Toute reproduction même partielle est interdite.

Faricimab

Des résultats complémentaires

	Etude randomisée	Etude observationnelle/retrospective	Big data
Contrôle des patients	+++	++	Population entière
Exclusion de cas	+++	+/-	Population entière ---
Recueil réel de données	+++	++	Limité, souvent indirect
Follow-up	+	++	+++
Nombre de patients	+	++	++++
Cout	+++	++	+
Questions	Obj 1re et 2re	Obj 1re et 2re	1 question simple

2024 © Journée Rétine & Diabète, Tous droits réservés - Toute reproduction même partielle est interdite.

Brolicizumab

2024 © Journée Rétine & Diabète, Tous droits réservés - Toute reproduction même partielle est interdite.

2024 © Journée Rétine & Diabète, Tous droits réservés - Toute reproduction même partielle est interdite.

Premières expériences de vraie vie : 13 yeux traités par brolucizumab dans l'OMD



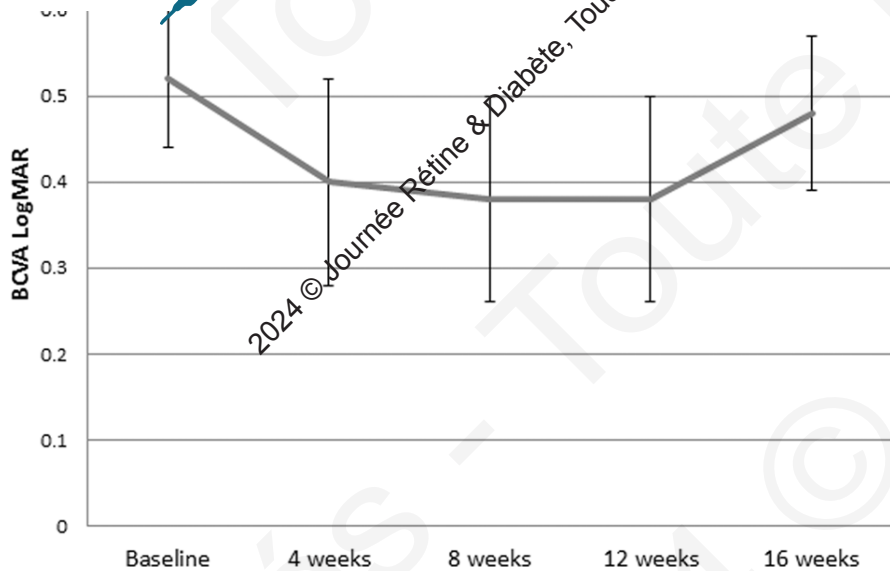
- Etude rétrospective, monocentrique chez des patients OMD pré-traités switchés vers Brolucizumab (Novembre 2020- Mai 2021) en 1+PRN (*Retraitement si BAV d'une ligne en Spellen ou si augmentation de l'ECR de 30%*)
- **13 yeux de 13 patients ont été inclus :**
 - 12/13 patients ont reçu 2 injections.
 - **Suivi moyen de 24,6 ± 4,05 semaines** après la première injection de brolucizumab.
 - Yeux pré-traités avec en moyenne 15,07 ± 4,3 IVT
 - **Nombre moyen d'IVT de Brolucizumab dans cette analyse rétrospective : 2,07 ± 0,49 au cours du suivi**

Expériences de vraie vie : Résultats

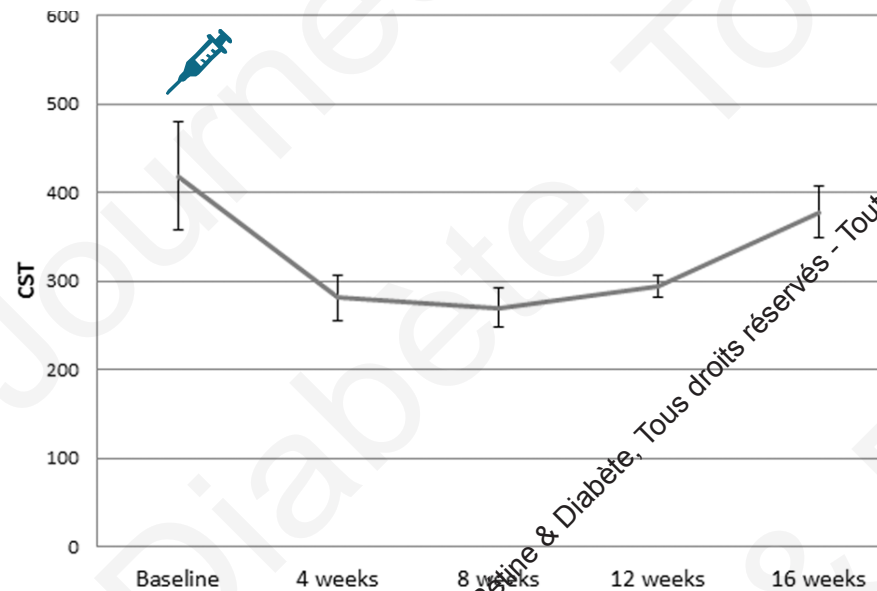
Schéma 1+PRN

Patients OMD pré-traités ($15,07 \pm 4,3$ IVT en moyenne) switchés vers Brolucizumab

Evolution de la MAVC à court terme



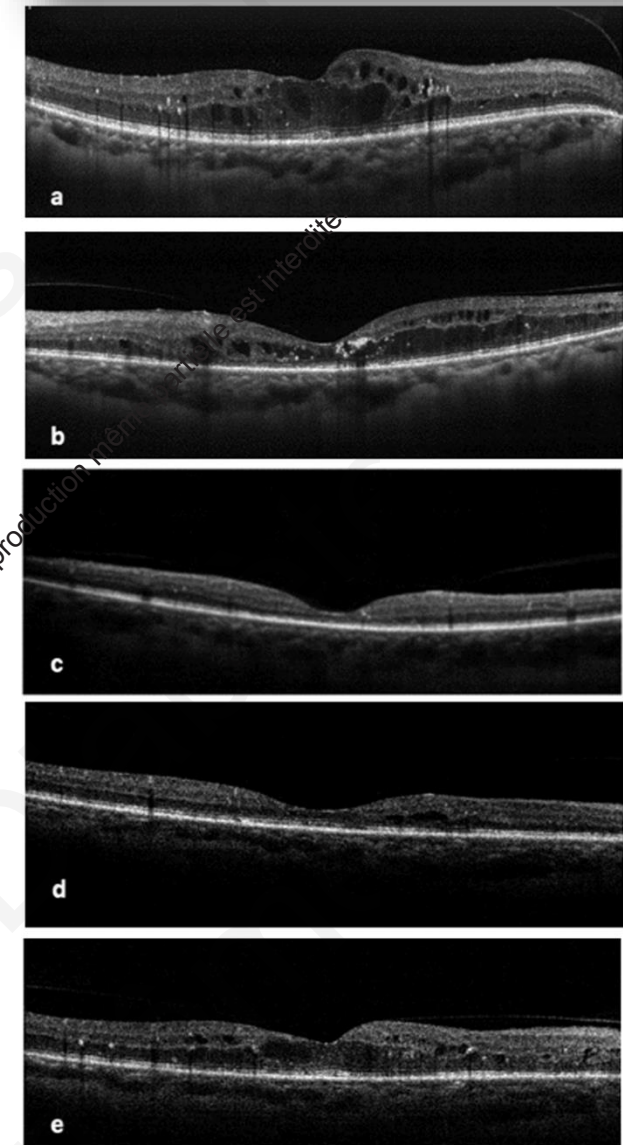
Evolution de l'ECR à court terme



➔ 91,6% des patients ont pu atteindre un intervalle sans traitement de 16 semaines.

The ROYAL COLLEGE of OPTHALMOLOGISTS
www.nature.com/eye

COMMENT
Brolucizumab—early experience with early extended interval regime in chronic centre involved diabetic macular oedema
Debdal Chakraborty¹, Soumen Mondal¹, Nikulaa Parachuri², Nilesh Kumar³ and Ashish Sharma^{4,5}
© The Author(s), under exclusive licence to The Royal College of Ophthalmologists 2021
Eye: <https://doi.org/10.1038/s41433-021-01816-3>





Real-World Experience with Brolucizumab Compared to Aflibercept in Treatment-Naïve and Therapy-Refractory Patients with Diabetic Macular Edema

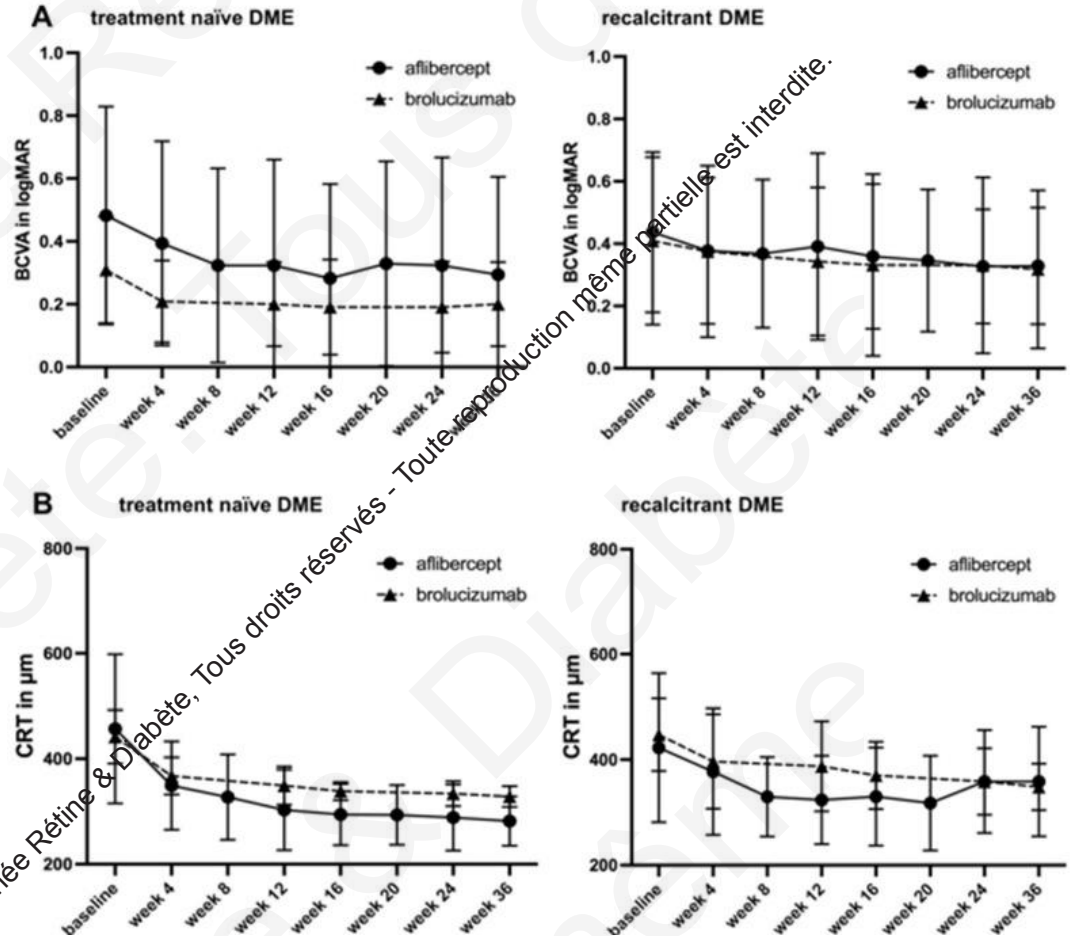


Synthèse de la méthodologie:

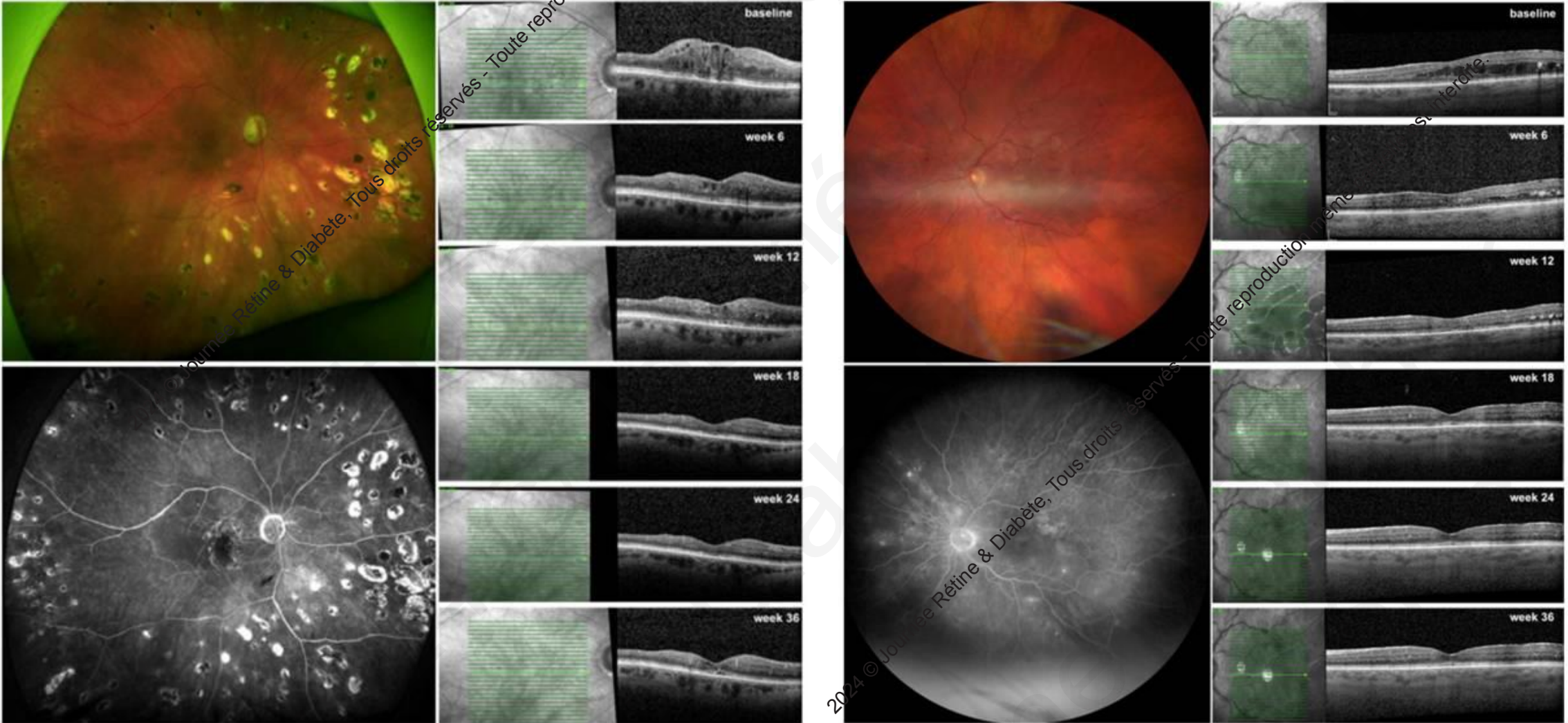
- Etude observationnelle prospective sur 35 yeux de 24 patients OMD
- Phase d'induction 5xQ6 de brolucizumab (patients naïfs) ou au moins 2 IVT Q6 de brolucizumab (patient switch),
- Suivi d'un T&E (juillet 2022-décembre 2023)
- Résultats comparés à 40 yeux de 30 patients OMD sous Aflibercept, data extraites du Berlin Macula Registry

Résultats

- Amélioration de la MAVC chez les patients naïfs et switch pour les deux molécules
- Réduction significative de l'ECR chez les patients naïfs et switch pour les deux molécules
- A la semaine 36, l'intervalle moyen de retraitement était :
 - De 11,3 semaines (Brolu) vs 6,5 semaines (Afli) pour les yeux naïfs
 - De 9,3 semaines (Brolu) vs 5,3 semaines (Afli) pour les yeux switch
- Aucun cas d'IOI ou de vascularite déclaré sur les 175 IVT de brolucizumab



Real-World Experience with Brolucizumab Compared to Aflibercept in Treatment-Naïve and Therapy-Refractory Patients with Diabetic Macular Edema



72 ans, switch après 6 beva, 7 afli et 4 dexametazone

73 ans, naïf de traitement

Comparison Between Intravitreal Brolucizumab and Aflibercept in the Treatment-Naive Central Involved Diabetic Macular Edema: One-Year Real-life Case Series



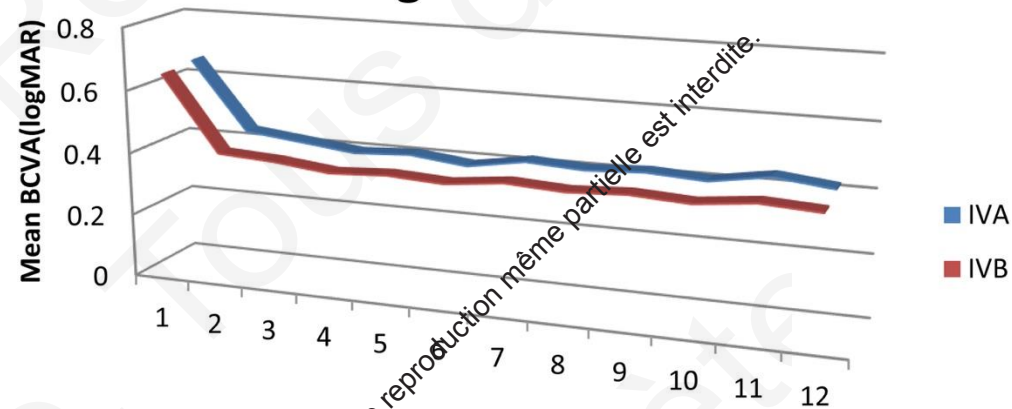
Synthèse de la méthodologie:

- 45 yeux OMD naïfs (janvier 2021-décembre 2022)
- Aflibercept (IVA) ou Brolucizumab (IVB), avec une phase d'induction de trois IVT puis du T&E
- Suivi de la MAVC et de l'ECR à 12 mois vs baseline

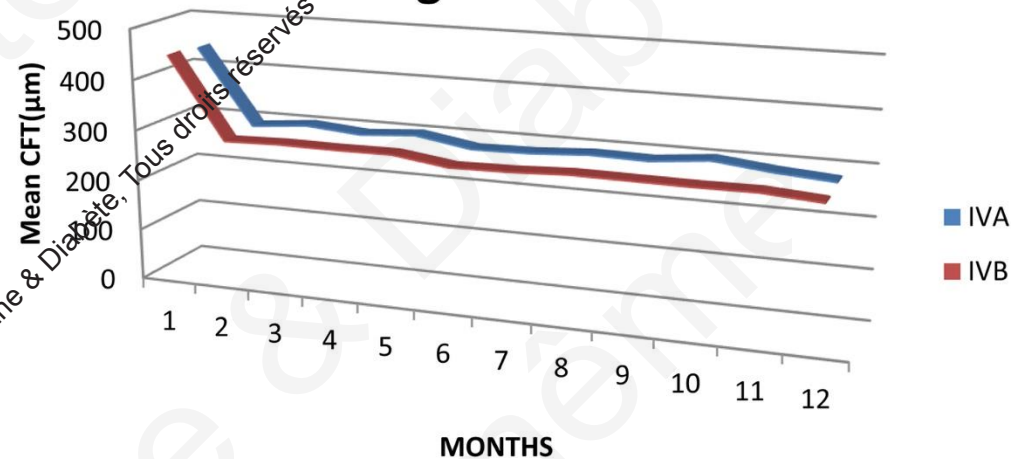
Résultats

- Augmentation significative de la MAVC pour les deux molécules :
- Réduction significative de l'ECR pour les deux molécules :
- % de patients en Q12 après 12 mois de traitements :
 - IVBrolu : 62,5 %
 - IVAfi2mg : 6,25 %
- Aucun cas d'IOI ou de vascularite déclaré lors de l'étude

Change mean BCVA



Change mean CFT



2024 © Journée Rétine & Diabète, tous droits réservés - toute reproduction même partielle est interdite.



Sustained Disease Control in DME Patients upon Treatment Cessation with Brolucizumab



Synthèse de la méthodologie:

- Etude observationnelle unicentrique sur 4 patients atteints d'OMD, traités par brolucizumab pendant 100 semaines dans le cadre de l'étude KITE, puis suivi pendant 36 mois après la fin de l'étude

Study Results

- A la fin des 100 semaines de l'étude :
 - Gain visuel de 7 à 17 lettres (1,5 à 3,5 lignes) atteint à la fin de l'étude KITE.
 - 3 patients avaient atteints l'intervalle maximal de 16 semaines
 - 1 patient (patient 4) nécessitait des injections toutes les 8 semaines
- Après l'étude :
 - 3 patients n'ont pas nécessité de nouveau traitement pendant >36 mois
 - 1 patient (patient 4) a du repassé sous antiVEGF de 1ère generation, intervalle Q4-5 sous cet aVEFG,

Résultats oculaires des 4 patients

		Patient 1	Patient 2	Patient 3	Patient 4
BCVA	ETDRS score	77	73	69	73
	Snellen decimal	0.8	0.63	0.5	0.63
CST	µm	409	466	410	470
24 months BCVA	ETDRS score	90	81	86	80
	Snellen decimal	1.25	0.8	1.0	0.8
CST	µm	330	274	337	591
36 months BCVA	Snellen decimal	1	1	1	0.8
	CST	µm	345	302	361
48 months BCVA	Snellen decimal	1.25	1.0	1.0	1.0
	CST	µm	339	266	344
60 months BCVA	Snellen decimal	1.0	1.25	1.0	0.63
	CST	µm	342	263	340

Fin de KITE

Table reproduced from Garweg JG et al. For distribution and display

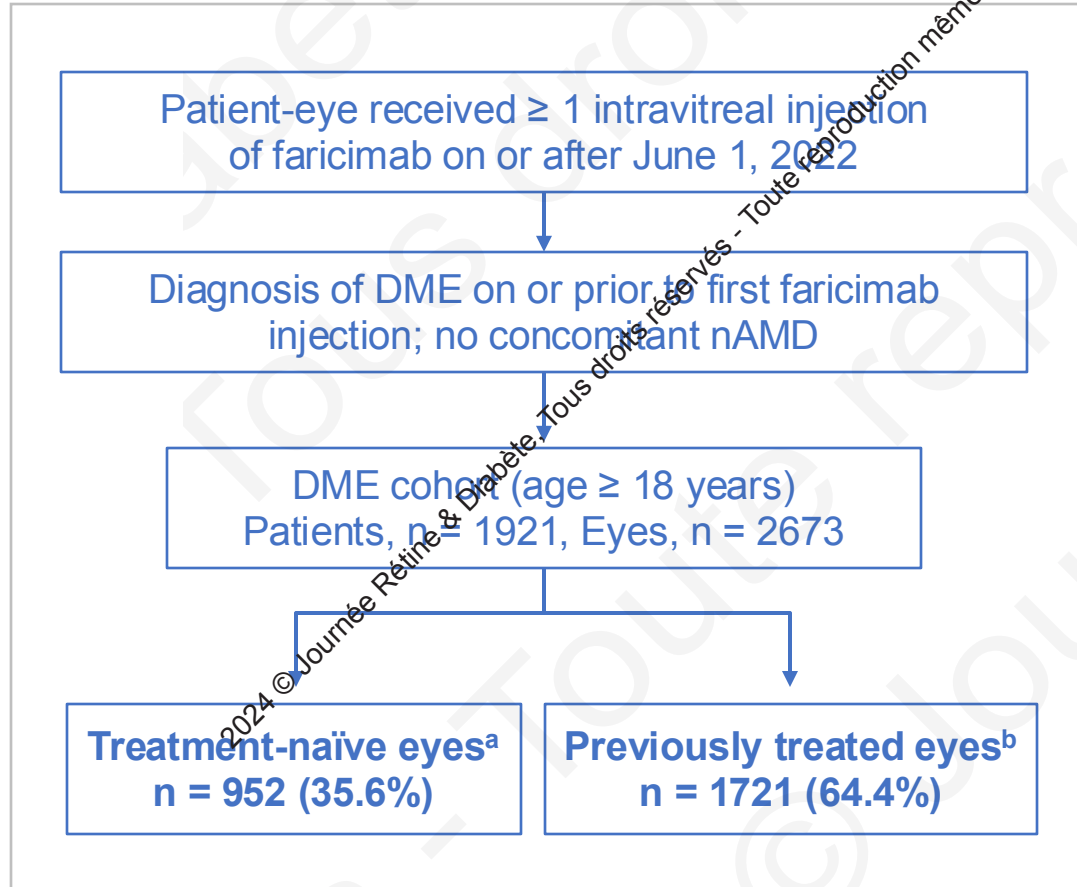
2024 © Journée Rétine & Diabète, tous droits réservés - Toute reproduction même partielle est interdite.

Faricimab

2024 © Journée Rétine & Diabète, Tous droits réservés - Toute reproduction même partielle est interdite.

2024 © Journée Rétine & Diabète, Tous droits réservés - Toute reproduction même partielle est interdite.

Cohorte OMD et données à l'inclusion (UK)



Baseline Characteristics (patient-level)	
Age at first faricimab injection, mean (SD)	63.3 (12.0)
Sex ^c - n (%)	
Female	758 (39.5)
Race - n (%)	
White British	1061 (55.2)
Other White (including Irish)	103 (5.4)
Other ^d	217 (11.3)
Not stated	540 (28.1)
Index of Multiple Deprivation (IMD) Deciles ^e - n (%)	
1-2 (most deprived)	486 (25.3)
3-4	412 (21.4)
5-6	347 (18.1)
7-8	332 (17.3)
9-10 (least deprived)	316 (16.4)
Unknown	28 (1.5)

^a Treatment naïve eyes are those with no evidence of anti-VEGF injections at any time prior to initiating faricimab. ^b Previously treated eyes are defined as those that received ≥ 1 prior anti-VEGF treatment any time prior to faricimab initiation at the participating site. ^c Male, n = 1159 (60.3%); Sex not stated, n = 4 (0.2%). ^d Includes Asian or Asian British, Black or Black British, Chinese, any other ethnic group and any other mixed background. ^e https://data.england.nhs.uk/ncdr/data_element/indices-of-multiple-deprivation-imd-decile/#:~:text=The%20deciles%20are%20calculated%20by,deprived%2010%25%20of%20LSOAs%20nationally. The deciles are calculated by ranking the 32,844 Lower Layer Super Output Areas (LSOAs) in England from most deprived to least deprived and dividing them into 10 equal groups. LSOAs in decile 1 fall within the most deprived 10% of LSOAs nationally and LSOAs in decile 10 fall within the least deprived 10% of LSOAs nationally.

86% des yeux précédemment traités par Aflibercept

- Durée moyenne de traitement anti-VEGF : **3,2 ans**.
- Nombre moyen d'injection : **17,4**

Duration of anti-VEGF treatment pre-index (years)^a

Mean (SD) **3.2 (2.7)**

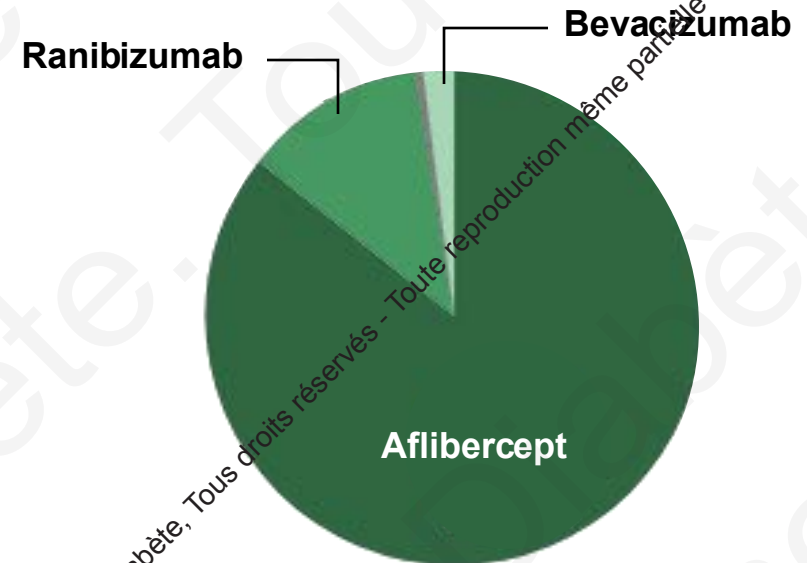
Total number of injections pre-index period

Mean (SD) **17.4 (13.7)**

Number of distinct anti-VEGF agents at any time pre-index period, n (%)

1	1294 (75.2%)
2	402 (23.4%)
≥3	25 (1.5%)

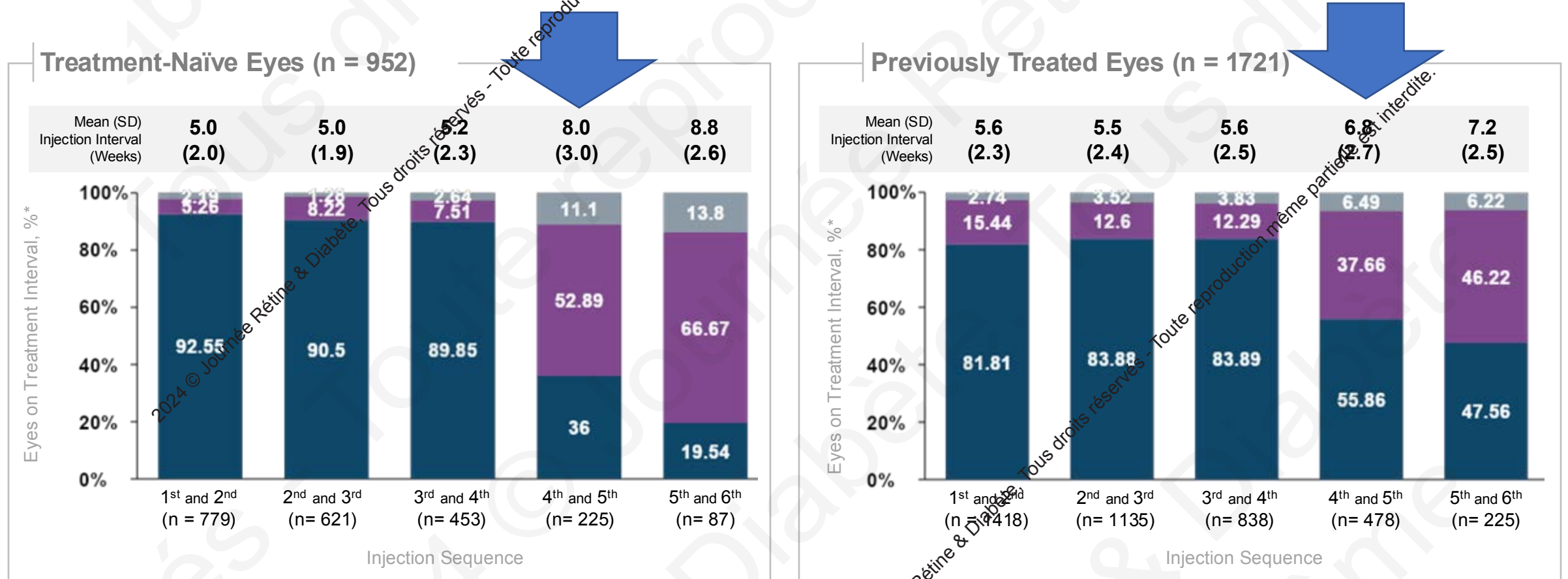
Percentage of DME Previously Treated Eyes By Prior Anti-VEGF Agent (n = 1721)



^a Number of years between the first anti-VEGF injection and the first faricimab injection.
SD, standard deviation; VEGF, vascular endothelial growth factor.

L'intervalle moyen de traitements s'étend à 8 semaines après la 4^{ème} injection

- Après la 4^{ème} injection, environ **64%** des yeux naïfs de traitement et **44%** des yeux précédemment traités étaient à intervalles ≥ 8 semaines.

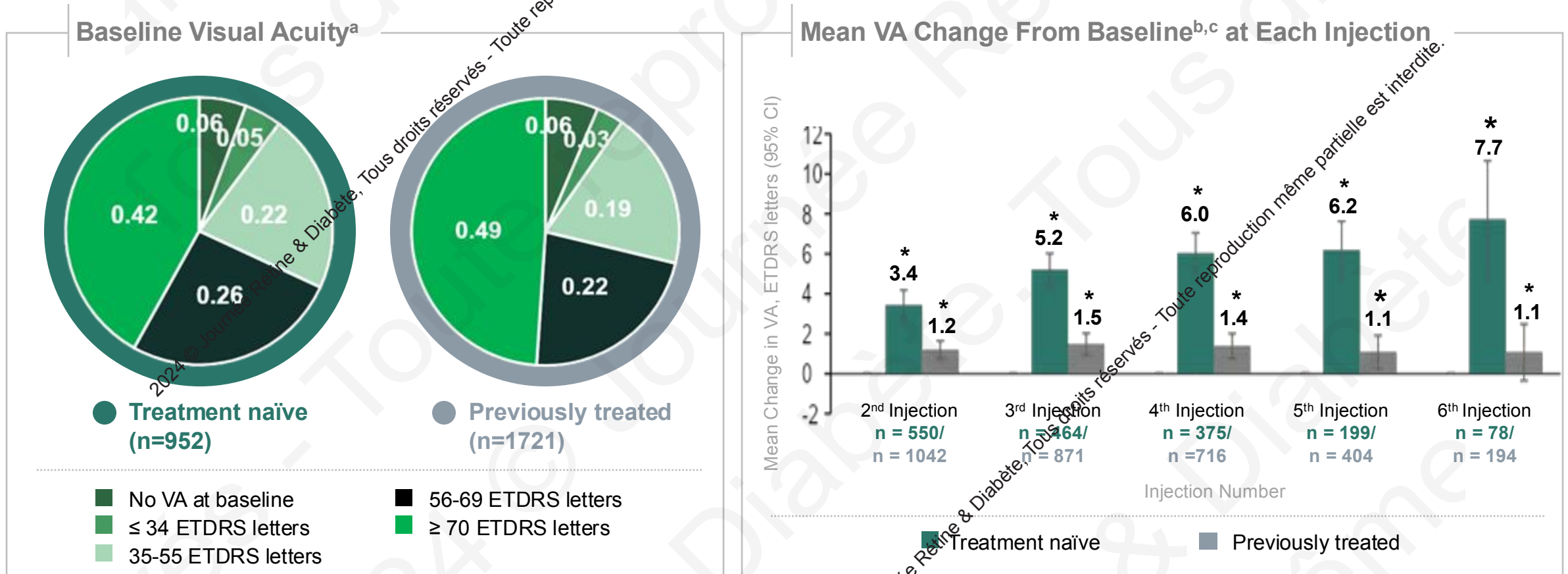


■ < 8 weeks Interval*
 ■ ≥ 8 weeks to < 12 weeks Interval*
 ■ ≥ 12 weeks Interval*

For clarity, only percentages of 4% or higher are displayed. *Treatment interval windows are as follows: < 8 weeks (< 7 weeks); ≥ 8 weeks to < 12 weeks (8-11 weeks); ≥ 12 weeks (> 11 weeks), to accommodate real-world flexibility of dosing. SD, standard deviation.

Acuité visuelle améliorée dans les yeux naïfs de traitement au cours de 6 injections

- **42%** des yeux naïfs et **49%** des yeux précédemment traités ont commencé le faricimab à ≥ 70 lettres ETDRS



* Nominal P value < 0.05 vs baseline. P values are nominal and not adjusted for multiplicity; no formal statistical conclusion should be made based on the P values.

^a Among eyes with a baseline VA. ^b Baseline corresponds with first injection; VA at each injection is the most recent recorded VA measurement within 14 days prior to the injection (28 days for injection 1), including the injection date.

CI, confidence interval; DME, diabetic macular edema; ETDRS, Early Treatment Diabetic Retinopathy Study; SD, standard deviation; VA, visual acuity.

FARETINA-AMD and FARETINA-DME

Études rétrospectives de vraie vie, issues du registre IRIS®

The American Academy of Ophthalmology (IRIS®) Registry (Intelligent Research In Sight) contient des données :

540 millions
Rdv anonymisés

>75 millions
Patients uniques anonymisés

16,000
Médecins

60
systèmes électroniques de données médicales (EMR) aux US

METHODES

CRITÈRES D'INCLUSION

- Diagnostic documenté de DMLAN et OMD
- ≥ 1 injection faricimab entre Fev 2022 et Juin 2023
- Date Index - 1^{ère} injection de faricimab
- ≥ 12 mois de données médicales avant l'initiation de faricimab
- ≥ 6 mois de suivi (données médicales)
- ≥ 2 mesures BDVA mesurées au moment/après la 1^{ère} injection de faricimab

CRITÈRES ECR (sous-groupe)

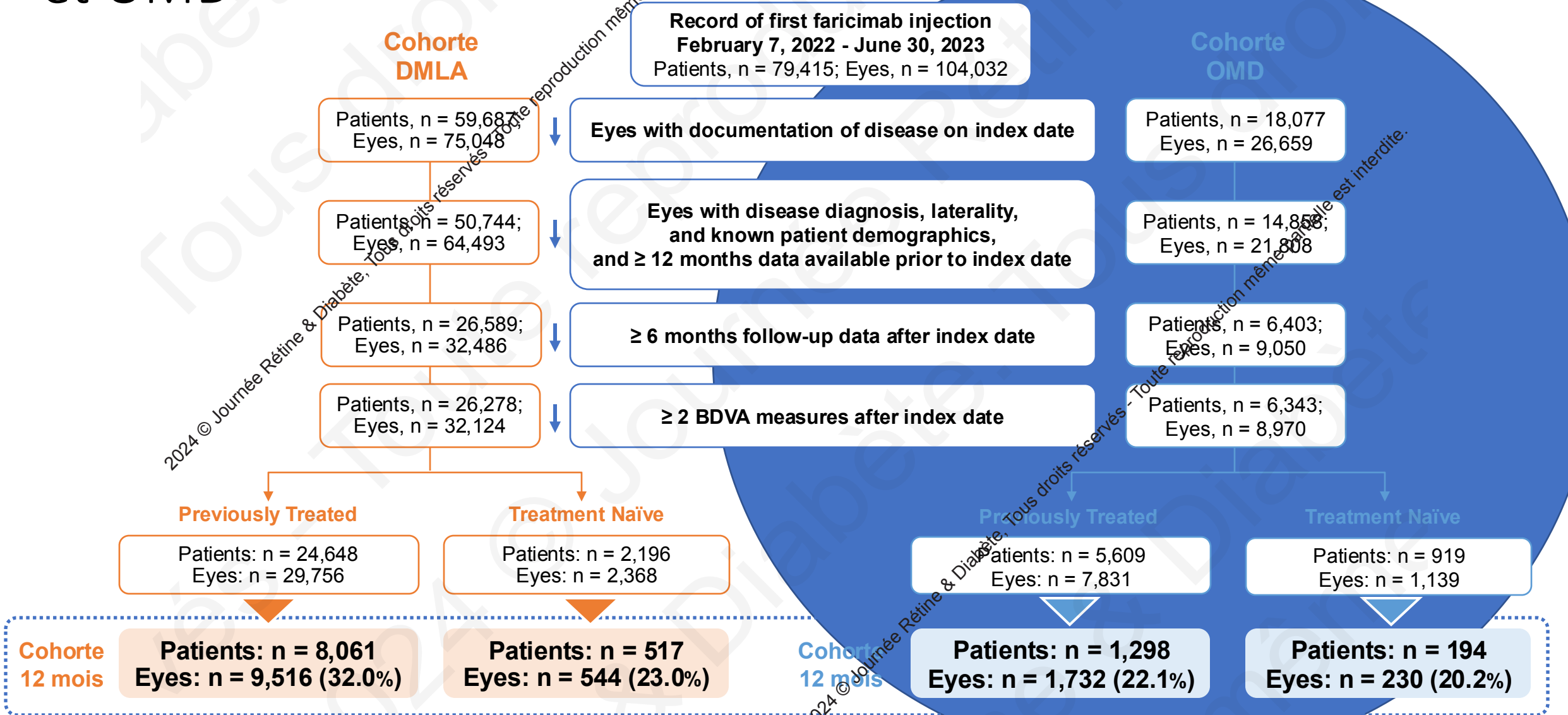
- Patients avec une mesure à baseline de l'ECR (0-30 jours avant l'index)
- ≥ 2 mesures ECR 180 days avant l'index et ≥ 2 mesures ECR dans les 180 jours post index

In March 2023, FARETINA-AMD and FARETINA-DME transitioned to IRIS® Registry data ingested directly by Verana Health. Excluded patients with < 12 months of prior medical data and unknown laterality or missing demographics.

Patients receiving ≥ 4 faricimab injections were included in injection intervals and BDVA analyses. a CST measurements 1–14 days after an injection were excluded from analysis.

AMD, age-related macular degeneration; BDVA, best-documented visual acuity; CST, central subfield thickness; DME, diabetic macular edema; IRIS®, Intelligent Research In Sight; nAMD, neovascular age-related macular degeneration.

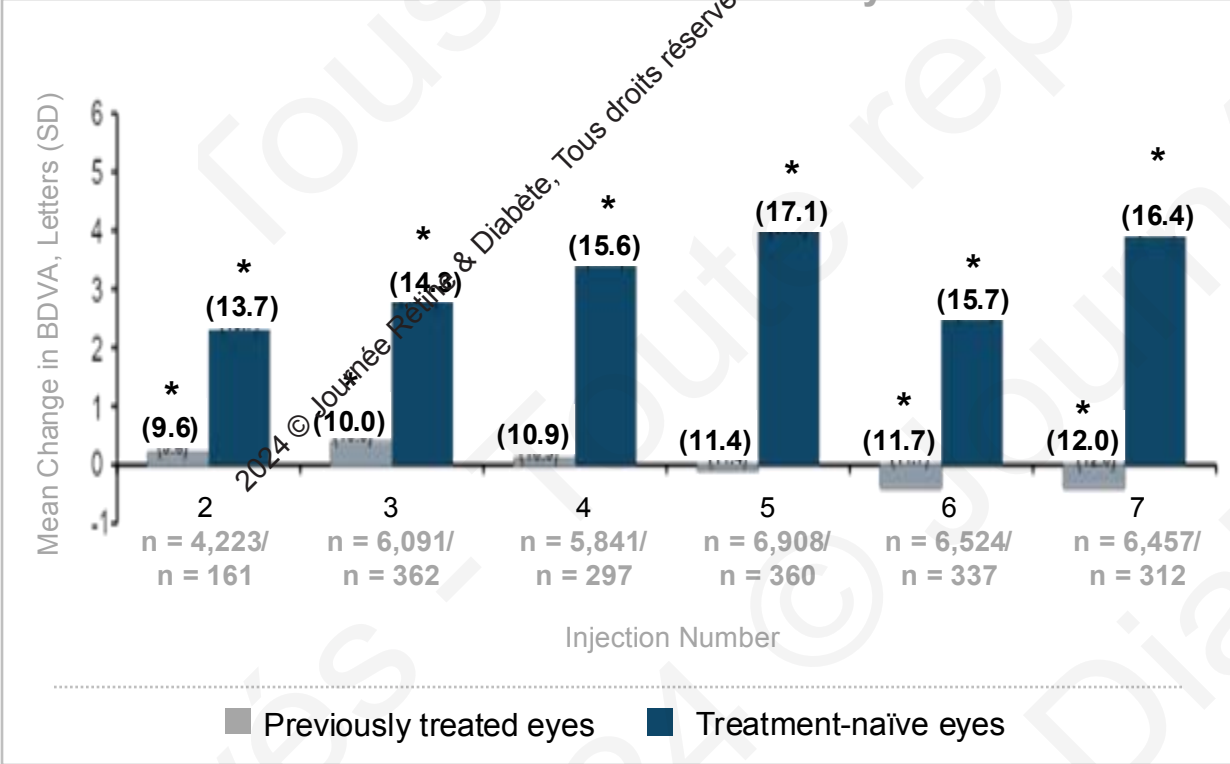
Disposition des cohortes de patients Faricimab DMLA et OMD



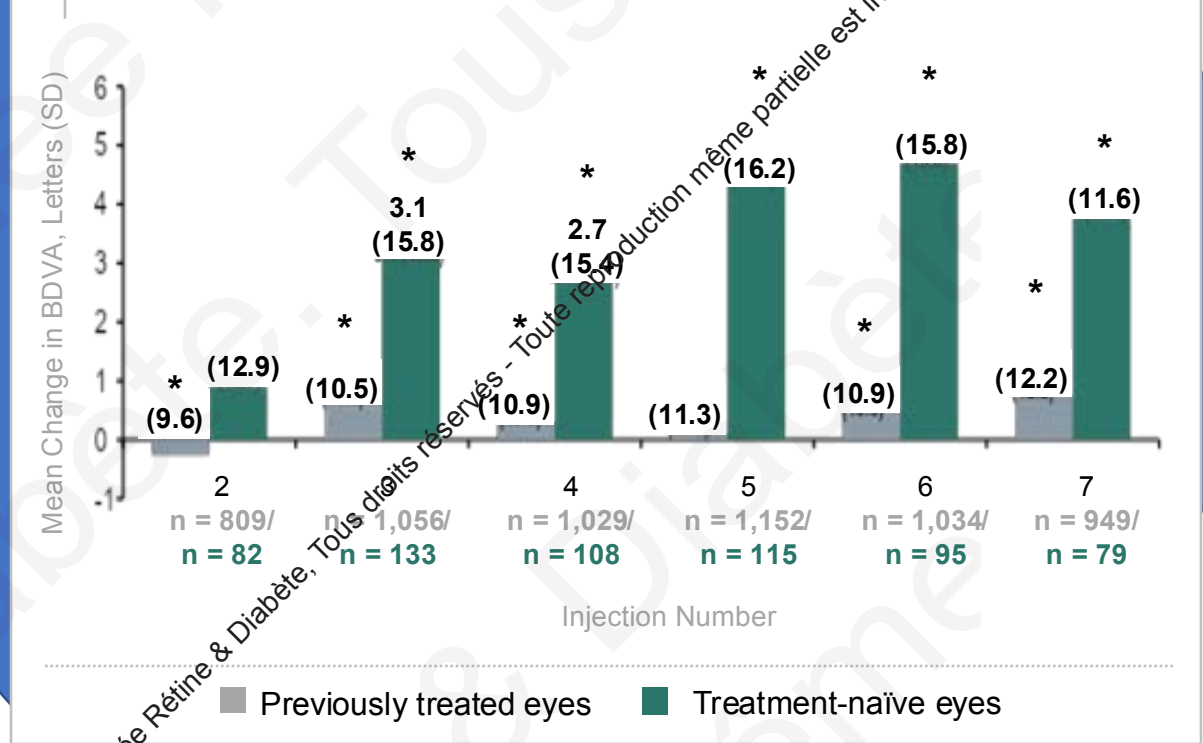
Acuité visuelle améliorée chez les naïfs et stable chez les prétraités

- 12-Month Cohort: Change in VA from baseline by Faricimab injection^a

nAMD Previously Treated Eyes and Treatment-Naïve Eyes



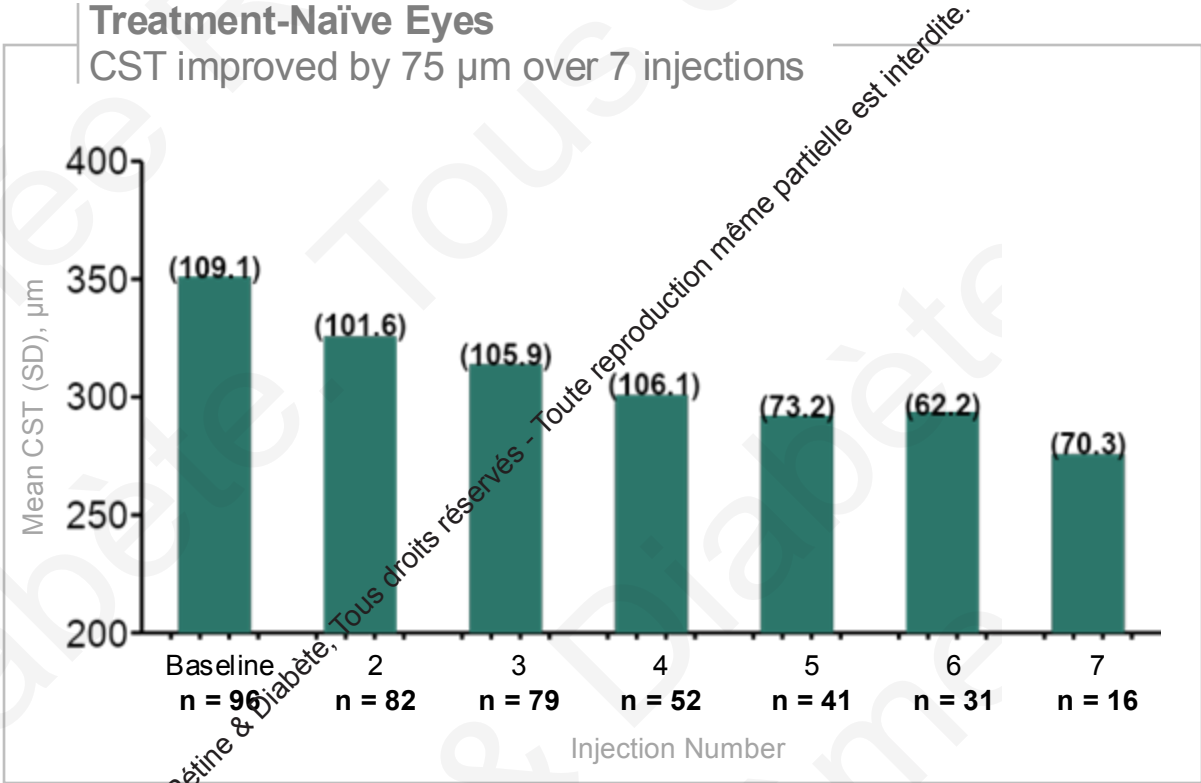
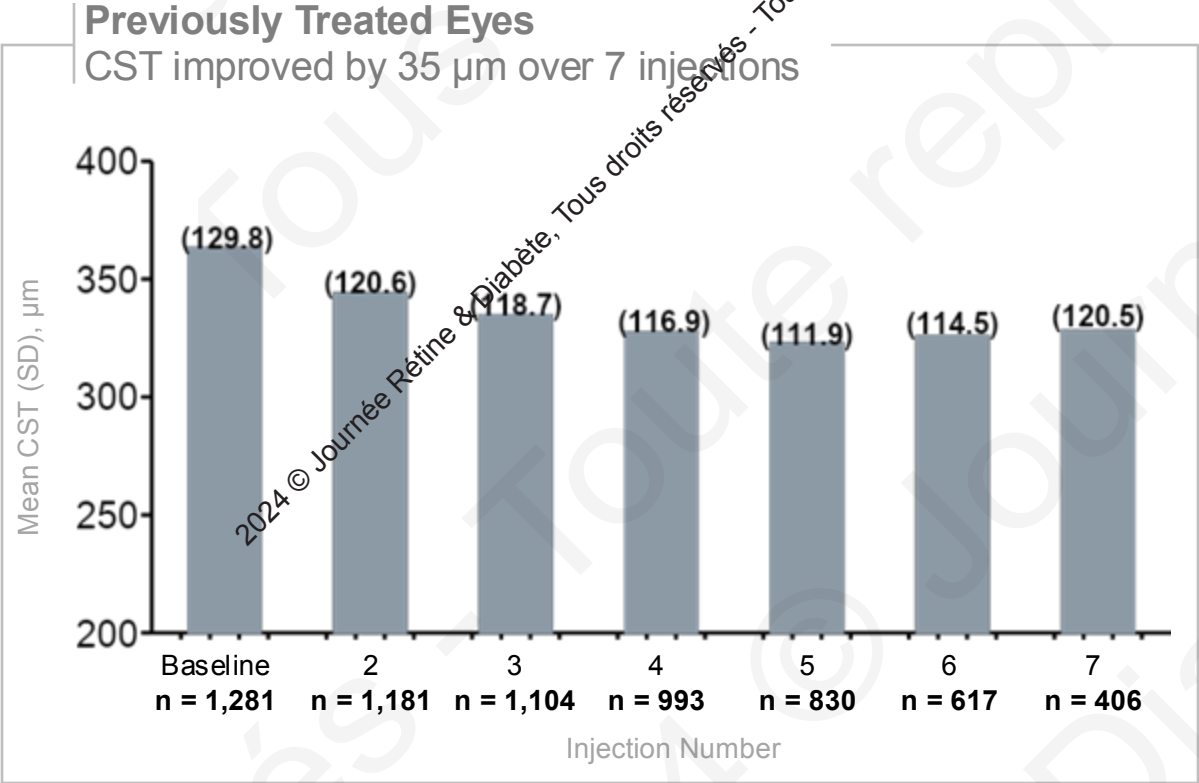
DME Previously Treated Eyes and Treatment-Naïve Eyes



^a Nominal P value < 0.05 vs baseline. P values are nominal and not adjusted for multiplicity; no formal statistical conclusion should be made based on the P values.
^a Among eyes with a baseline VA and ≥ 6 months of follow-up. Assessments were captured around the -6 to +7-day window around each injection visit.
 BDVA, best-documented visual acuity; DME, diabetic macular edema; nAMD, neovascular age-related macular edema; SD, standard deviation; VA, visual acuity

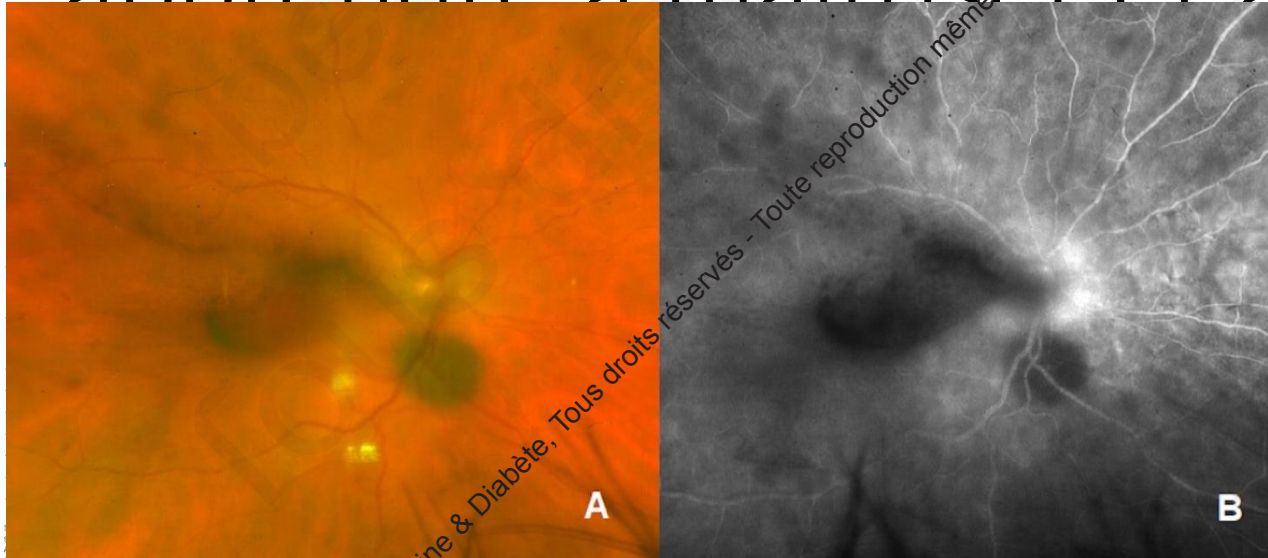
Diminution de l'ECR moyenne chez les patients OMD naïfs et prétraités

● **Mean CST by Faricimab Injection** (Among Patients With CST Available, n = 1,377 eyes)^a



^a Among eyes with a baseline CST measurement (0-30 days prior to index) between February 7, 2022 and June 30, 2023, and 2+ CST measures in ≤ 180 days prior to index and 2+ CST in 180 days post index, excluding CST measurements ≤ 14 days after an injection. 3-month CST assessed 3 months after faricimab initiation (± 14 days); 6-month CST assessed 6 months after faricimab initiation (± 30 days). Approximately 16% of faricimab patient-eyes had CST measurements available in the IRIS[®] Registry, including 70% of eyes with 12 months of follow-up in FARETINA-DME. CST, central subfield thickness; DME, diabetic macular edema; IRIS[®], Intelligent Research In Sight; SD, standard deviation.

Une sécurité d'emploi qu'il va falloir apprendre à maîtriser et à confirmer...



Continued. 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 subject who experienced retinal vasculitis might have experienced other retinal AEs and therefore might have counted under IOI as well. AE, adverse event; AESI, adverse event of special interest; IOI, intraocular inflammation; SAE, serious adverse event.

Ben Ghezala et al. EURETREA, sept. 2022

Tolérance Condor à 1 an

Adverse event	Brolucizumab 6 mg (N=347), n (%)	PRP (N=342), n (%)
Patients with ≥1 AE, n (%)		
Ocular (study eye)	119 (34.3)	168 (49.1)
Non-ocular	185 (53.3)	178 (52.0)
Patients with ≥1 SAE, n (%)		
Ocular (study eye)	10 (2.9)	22 (6.4)
Non-ocular	43 (12.4)	50 (14.6)
Patients with ≥1 AESI, n (%)		
Ocular (study eye)	19 (5.5)	3 (0.9)
Endophthalmitis	1 (0.3)	0
Intraocular inflammation including retinal vasculitis	18 (5.2)	2 (0.6)
Retinal vascular occlusion	3 (0.9)	1 (0.3)
Patients with ≥15-letter loss from baseline at Week 54, n (%)	16 (4.7)	36 (10.7)
Deaths, n (%)	6 (1.7)	3 (0.9)

Continued. 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 subject who experienced retinal vasculitis might have experienced other retinal AEs and therefore might have counted under IOI as well. AE, adverse event; AESI, adverse event of special interest; IOI, intraocular inflammation; SAE, serious adverse event.

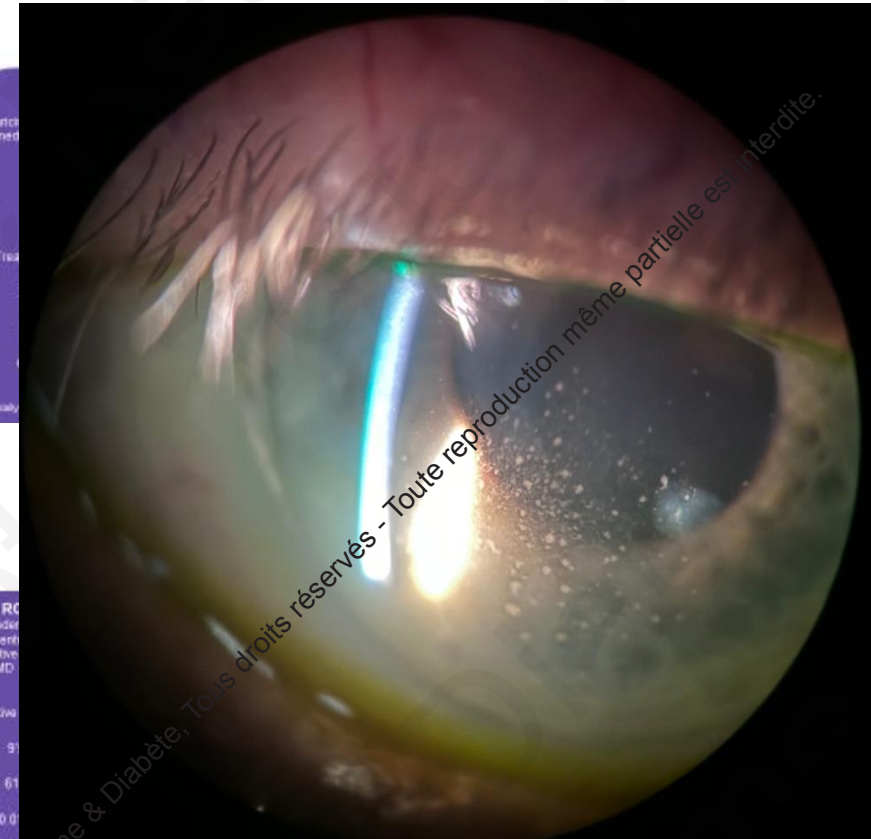
Ben Ghezala et al. EURETREA, sept. 2022

Brolucizumab

Independent real world studies

Real-World Study	TRUCKEE [†] an independent, physician-led, multicenter, real-world study of faricimab in patients with nAMD	Wills Eye Hospital [‡] an independent, retrospective, single center, real-world study of faricimab in patients with nAMD or DME	RCO [§] an independent, multicenter, consecutive nAMD
Study cut-off	Cumulative to Apr 2024	Mar 2022 - Feb 2023	Cumulative
Patients, n	3421	918	918
Injections, n	16 982	4 517	61
Intraocular inflammation, n per injection	0.08%	0.2%	0.03%
Endophthalmitis, n per injection	0.024%	0.1%	0.048%
			excluded

Faricimab



Ben Ghezala AJO in press, JAMA Ophthalmol in press

L(m)a raison actuelle

- Envisager le switch chez les patients qui
 - Ne répondent pas : injection mensuelle et restent actifs
 - Répondent mal : ma limite actuelle 8-10 semaines
 - Je ne refais pas de période d'induction mais je repars du premier intervalle de récurrence
- Envisager le traitement de première intention pour les patients naïfs qui paraissent graves
 - Je fais une induction courte (3) puis j'étends d'un mois
- Insister sur les signes qui doivent alerter (myodesopsies+++)
- Ne pas initier un traitement bilatéral d'emblée
- Réfléchir à l'initiation sur un œil unique et discuter avec le patient

Conclusions



- Les nouveaux anti-VEGF constituent une avancée dans le traitement de l'OMD
- L'efficacité est maintenue voire améliorée (effet waouh...?)
- L'intervalle peut être augmenté (assez) souvent
- Ces traitements vont certainement faire diminuer l'indication des corticoïdes
- Leur utilisation nécessitent la mise en place de nouvelles modalités de surveillance