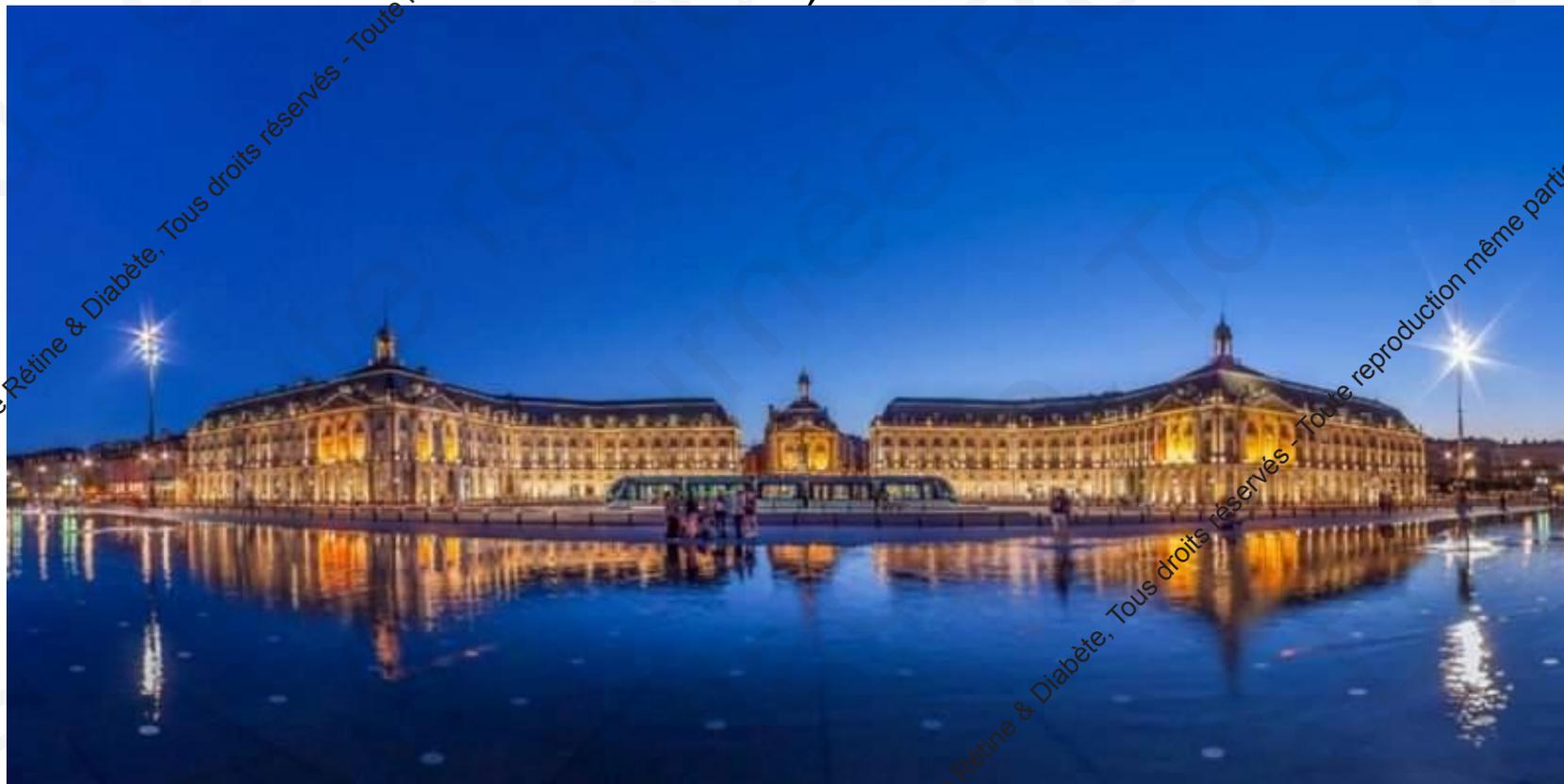


Nouvel anti-VEGF à venir prochainement: Aflibercept 8mg

Résultats de l'étude PHOTON

Jean François KOROBELNIK

Bordeaux, France



CENTRE
HOSPITALIER
UNIVERSITAIRE
BORDEAUX

Inserm

Institut national
de la santé et de la recherche médicale

université
de **BORDEAUX**

Déclaration d'intérêts

Consultant pour

- Abbvie
- Apellis
- Bayer
- Boehringer Ingelheim
- Eyepoint Pharma
- Ocular Therapeutix
- Roche
- Thea
- Carl Zeiss Meditec

Membre du DSMB: Alexion, Novonordisk, Opthea

Étude pivotale de phase II/III de l'aflibercept 8mg : PHOTON



2Q8
Aflibercept 2Q8 après
cinq injections mensuelles initiales¹

n = 167^a

8Q12
Aflibercept 8Q12 après
trois injections mensuelles initiales¹

n = 328^a

8Q16
Aflibercept 8Q16 après
trois injections mensuelles initiales¹

n = 163^a

Critère d'évaluation principal : variation
moyenne de la MAVC (non-infériorité par rapport à
l'aflibercept 2 mg)¹

Randomisation
à l'entrée dans
l'étude¹

Semaine 48¹

Semaine 96
Fin de l'étude¹

Jusqu'à la Semaine 156
Extension facultative en ouvert de 1 an²

Pour obtenir des informations sur la prescription et le profil de sécurité d'emploi de l'aflibercept 8 mg ou de l'aflibercept 2 mg, veuillez consulter les directives locales.

XQY: X mg toutes les Y semaines. MAVC : meilleure acuité visuelle corrigée. EAC : ensemble d'analyse complet. 1x/X sem : toutes les X semaines.

^aPatients traités dans l'EAC.¹

1. Brown DM, et al. *Lancet* 2024;403:1153–1163. 2. Do DV. *Angiogenesis* 2024. 3 février 2024. Virtuel. Disponible à l'adresse : <https://congresspublications.bayer.com/ophthalmology-conference-list/Angiogenesis-2024>. Consulté en : septembre 2024.

PHOTON : Design de l'étude à la première année



D'après Do DV, 2024.

Quatre possibilités de raccourcir les intervalles de traitement avec l'afibercept 8 mg au cours de l'année 1^a

Critères de retraitement pour le raccourcissement de l'intervalle pendant les années 1^{b,c} et 2^{b,d}

Diminution de la vision cliniquement pertinente : perte de > 10 lettres de la MAVC^e

ET

signal d'activité de la maladie : augmentation de > 50 µm de l'ERC

Pour obtenir des informations sur la prescription et le profil de sécurité d'emploi de l'afibercept 8 mg ou de l'afibercept 2 mg, veuillez consulter les directives locales. L'afibercept 8 mg n'est autorisé que jusqu'à des intervalles de traitement de 1x/20 sem. Cette figure ne représente pas toutes les options posologiques lorsqu'un intervalle de traitement a été raccourci ou prolongé. XQY : X mg toutes les Y semaines. MAVC : meilleure acuité visuelle corrigée. ECR : épaisseur centrale de la rétine. OMD : œdème maculaire diabétique. MSP : modification du schéma posologique. 1x/X sem. : toutes les X semaines. TCO-DS : tomographie par cohérence optique dans le domaine spectral. Sem. : semaine. ^aAucun critère de MSP n'a pu être appliqué au groupe afibercept 2 mg 1x/8 sem. ^bToutes les évaluations par rapport à la Semaine 12. ^cSi les critères de raccourcissement pour la MSP étaient remplis aux Semaines 16 ou 20, les intervalles étaient raccourcis à 1x/8 sem. Si les critères de raccourcissement pour la MSP étaient remplis à la Semaine 24, les intervalles étaient raccourcis à 1x/12 sem. Si les critères de raccourcissement pour la MSP étaient remplis à la Semaine 32 ou à la Semaine 44 dans le groupe 8 1x/12 sem., ou à la Semaine 36 (chez les patients dont l'intervalle avait déjà été raccourci à 1x/12 sem.), ou à la Semaine 40 dans le groupe 8 1x/16 sem., les intervalles étaient raccourcis de 4 semaines à un minimum de 1x/8 sem. ^dSi les critères de raccourcissement pour la MSP étaient remplis à partir de la Semaine 52, les intervalles étaient raccourcis de 4 semaines à un minimum de 1x/8 sem. ^eEn raison de la persistance ou de l'aggravation de l'OMD. Do DV. Angiogenesis 2024. 3 février 2024. Virtuel. Disponible à l'adresse : <https://congresspublications.bayer.com/ophtalmology-conference-list/Angiogenesis-2024>. Consulté en : septembre 2024.

PHOTON : Design de l'étude à la deuxième année



-  Injection active
-  Injection simulée

	Sem. 52	Sem. 56	Sem. 60	Sem. 64	Sem. 68	Sem. 72	Sem. 76	Sem. 80	Sem. 84	Sem. 88	Sem. 92	Sem. 96
2Q8 ^a	—		—		—		—		—		—	—
8Q12	—		—	—		—	—		—	—		—
8Q16	—		—	—	—		—	—	—		—	—

Les patients traités avec l'aflibercept 8 mg pouvaie^{nt} être prolongés jusqu'à un maximum de **Q24** jusqu'à la Semaine 96.

D'après Do DV, 2024.

Critères de retraitement pour étendre l'intervalle chez les patients stables pendant l'année 2^a,^{b-d}

perte < 5 lettres de la MAVC

ET

ECR < 300 µm (ou < 320 µm avec le SPECTRALIS®)

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.

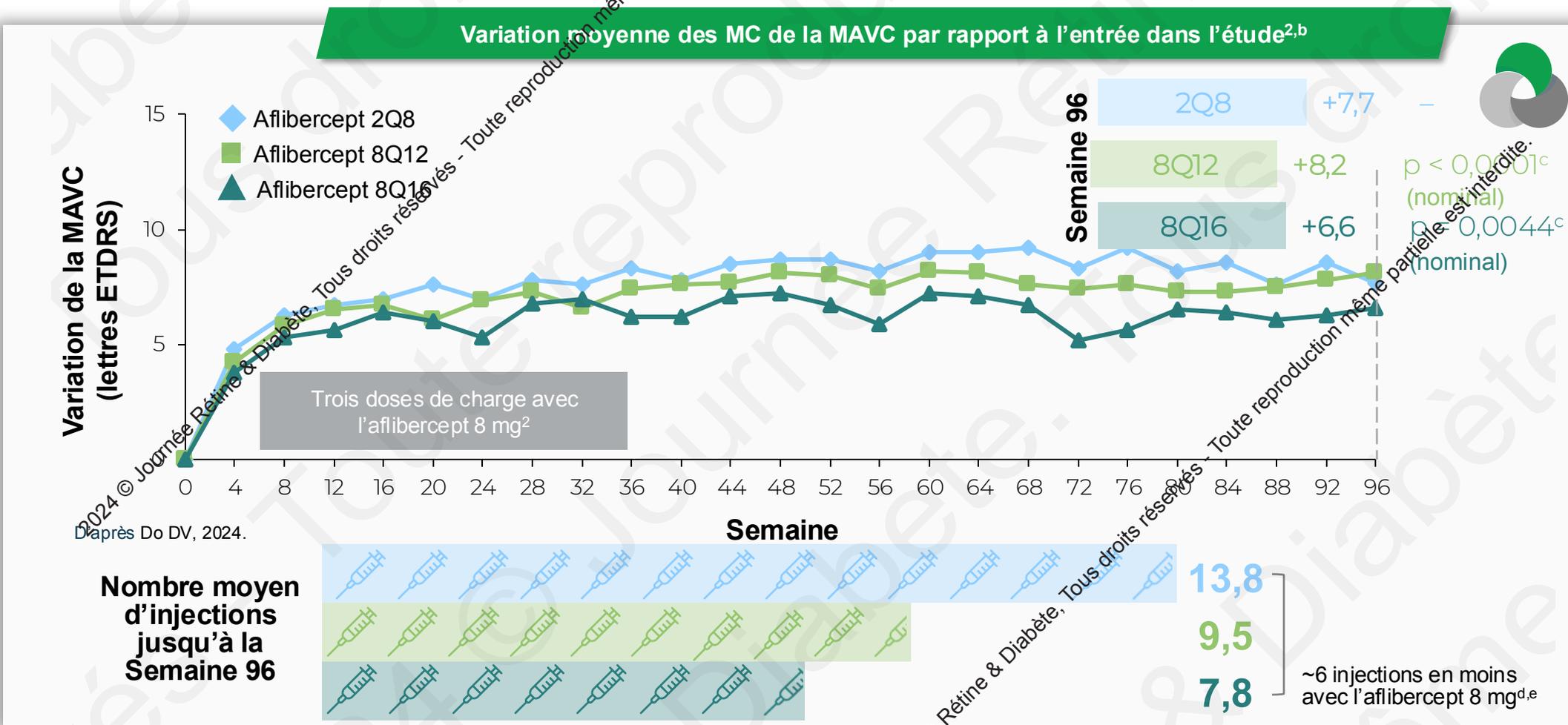
Pour obtenir des informations sur la prescription et le profil de sécurité d'emploi de l'aflibercept 8 mg ou de l'aflibercept 2 mg, veuillez consulter les directives locales. L'aflibercept 8 mg n'est autorisé que jusqu'à des intervalles de traitement de 1x/20 sem.

Cette figure ne représente pas toutes les options posologiques lorsqu'un intervalle de traitement a été raccourci ou prolongé. X 1x/Y sem. : X mg toutes les Y semaines. MAVC : meilleure acuité visuelle corrigée. ECR : épaisseur centrale de la rétine.

OMD : œdème maculaire diabétique. MSP : modification du schéma posologique. 1x/X sem. : toutes les X semaines. TCO-DS : tomographie par cohérence optique dans le domaine spectral. Sem. : semaine. ^aL'aflibercept 2 mg a été testé dans un schéma posologique fixe de 1x/8 sem. dans l'étude PHOTON. ^bAucun critère de MSP n'a pu être appliqué au groupe aflibercept 2 mg 1x/8 sem. ^cEn raison de la persistance ou de l'aggravation de l'OMD. ^dSi les critères de prolongation pour la MSP étaient remplis à partir de la Semaine 52, les intervalles étaient prolongés de 4 semaines à un maximum de 1x/24 sem.

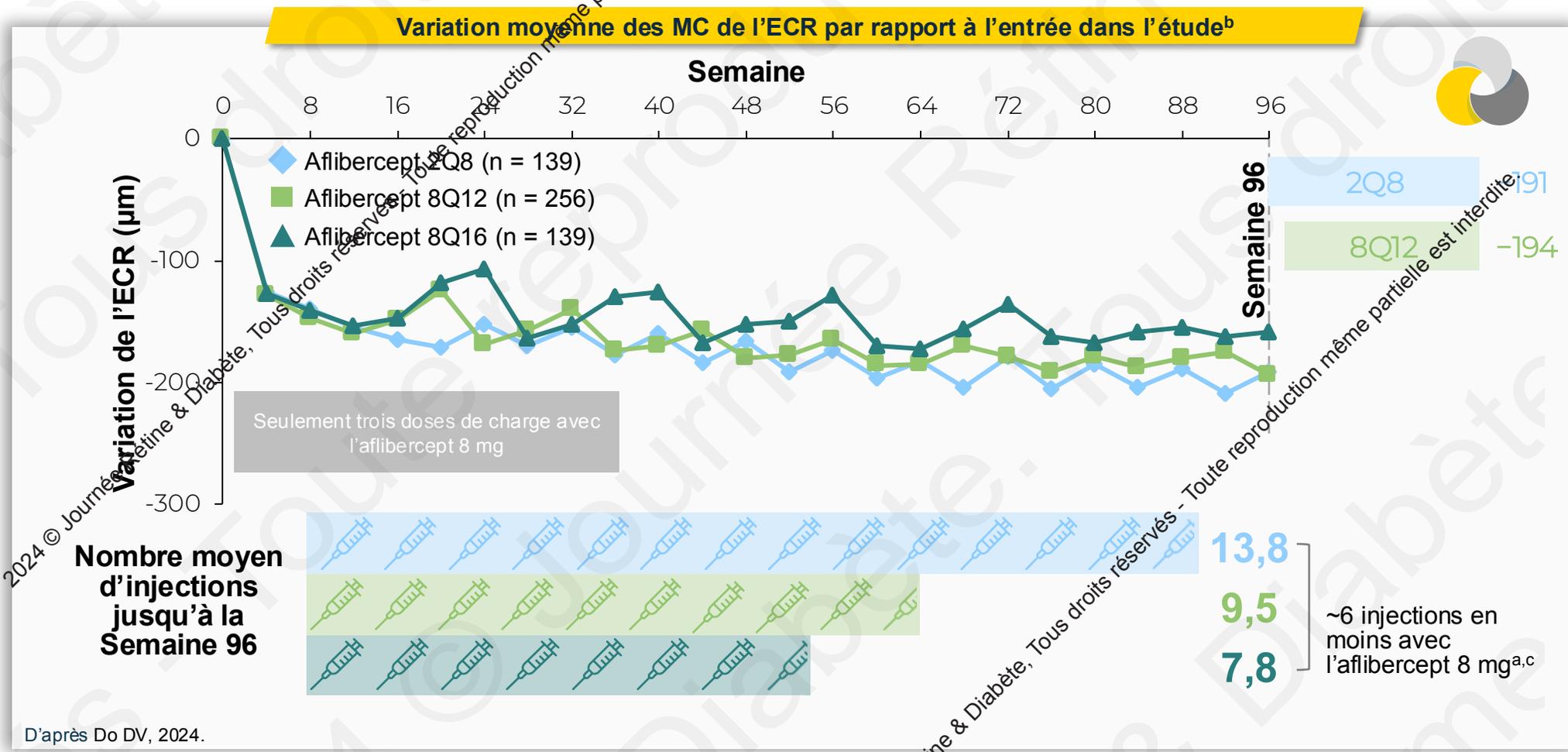
Do DV. Angiogenesis 2024. 3 février 2024. Virtuel. Disponible à l'adresse : <https://congresspublications.bayer.com/ophthalmology-conference-list/Angiogenesis-2024>. Consulté en : septembre 2024.

Des résultats visuels comparables avec moins d'injections pour le groupe aflibercept 8mg à la semaine 96



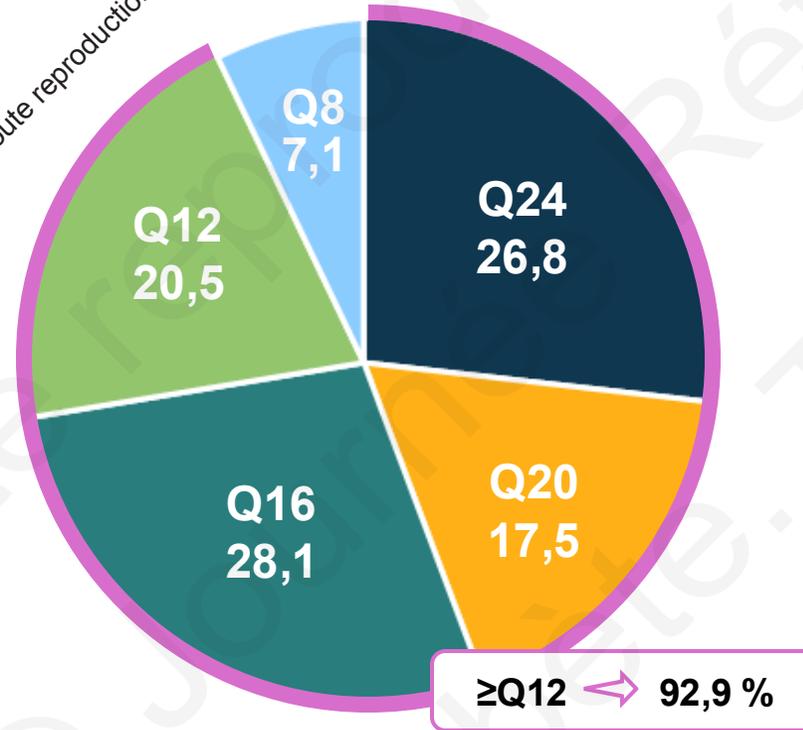
Pour obtenir des informations sur la prescription et le profil de sécurité d'emploi de l'aflibercept 8 mg ou de l'aflibercept 2 mg, veuillez consulter les directives de sales. XQY : X mg toutes les Y semaines. MAVC : meilleure acuité visuelle corrigée. ETDRS : Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (étude sur le traitement précoce de la rétinopathie diabétique). EIC : événement intercurrent. MC : points carrés. 1x/X sem. : toutes les X semaines. ^aValeur arrondie de 7,8 injections à la Semaine 96 chez les patients randomisés à 8 1x/16 sem. à l'entrée dans l'étude. ^{1b}Valeurs moyennes des MC (les données après l'EIC ont été censurées). ^cTest unilatéral de non-infériorité à la marge de quatre lettres. ²1. Do DV. Angiogenesis 2024. 3 février 2024. Virtuel. Disponible à l'adresse : <https://congresspublications.bayer.com/ophthalmology-conference-list/Angiogenesis-2024>. Consulté en : septembre 2024. 2. Brown DM, et al. Lancet 2024;403:1153-1163.

Evolution de l'épaisseur centrale rétinienne à la semaine 96



Pour obtenir des informations sur la prescription et le profil de sécurité d'emploi de l'afibercept 8 mg ou de l'afibercept 2 mg, veuillez consulter les directives locales.
 ECR : épaisseur centrale de la rétine. EAC : ensemble d'analyse complet. 1x/X sem. : toutes les X semaines. RCP : résumé des caractéristiques du produit. X 1x/Y sem. : X mg toutes les Y semaines. ^aL'afibercept 2 mg a été testé dans un schéma posologique fixe de 1x/8 sem. dans l'étude PULSAR. ^bValeur arrondie de 8,2 injections à la Semaine 96 chez les patients randomisés à 8 1x/16 sem. à l'entrée dans l'étude. ^cVariation moyenne des MC (EAC). ^dPatients ayant terminé la Semaine 96 (2 1x/8 sem. : n = 286 ; 8 1x/12 sem. : n = 291 ; 8 1x/16 sem. : n = 292). ^e8,2 injections dans le groupe 8 1x/16 sem. par rapport à 12,8 injections dans le groupe 2 1x/8 sem. (de l'entrée dans l'étude jusqu'à la Semaine 96). Résumé des caractéristiques du produit d'EYLEA® (afibercept en solution injectable). Berlin, Allemagne : Bayer Pharma AG. Disponible à l'adresse : https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/eylea-epar-product-information_en.pdf. 2. Sivaprasad S, et al. ARVO 2024. Du 5 au 9 mai 2024. Seattle, États-Unis. Disponible à l'adresse : <https://congresspublications.bayer.com/opthalmology-conference-list/ARVO-2024>. Tous les sites Web ont été consultés en septembre 2024.

INTERVALLES DE TRAITEMENT PROLONGÉS PLUS DE 9 PATIENTS SUR 10 AVAIENT UN DERNIER INTERVALLE DE TRAITEMENT ATTRIBUÉ DE \geq Q12 À LA SEMAINE 96



**PHOTON 8q12/8q16
pooled patients (n=491)**

Pour obtenir des informations sur la prescription et le profil de sécurité d'emploi de l'affibercept 8 mg ou de l'affibercept 2 mg, veuillez consulter les directives locales. L'affibercept 8 mg n'est autorisé que jusqu'à des intervalles de traitement de 1x/20 sem.

La somme des valeurs peut ne pas être égale à 100 % en raison des arrondis. X 1x/Y sem. : X mg toutes les Y semaines. MAVC : meilleure acuité visuelle corrigée. ECR : épaisseur centrale de la rétine. 1x/X sem. : toutes les X semaines. TCO-DS : tomographie par cohérence optique dans le domaine spectral. ^aPatients randomisés à 8 1x/16 sem. à l'entrée dans l'étude et ayant terminé la Semaine 96. ^bPatients randomisés à 8 1x/12 sem. à l'entrée dans l'étude et ayant terminé la Semaine 96. ^cLes intervalles de traitement ont été prolongés à l'année 2 si les patients présentaient une perte de < 5 lettres de la MAVC à partir de la Semaine 12 ET une ECR de < 300 μ m (ou < 320 μ m sur la TCO-DS SPECTRALIS®). ^dPatients qui se sont qualifiés pour un dernier intervalle de traitement attribué de 1x/20 sem. à la Semaine 96 ou qui avaient déjà terminé un intervalle de traitement de 1x/20 sem. à la Semaine 96. Do DV. Angiogenesis 2024. 3 février 2024. Virtuel. Disponible à l'adresse : <https://congresspublications.bayer.com/ophthalmology-conference-list/Angiogenesis-2024>. Consulté en : Septembre 2024.

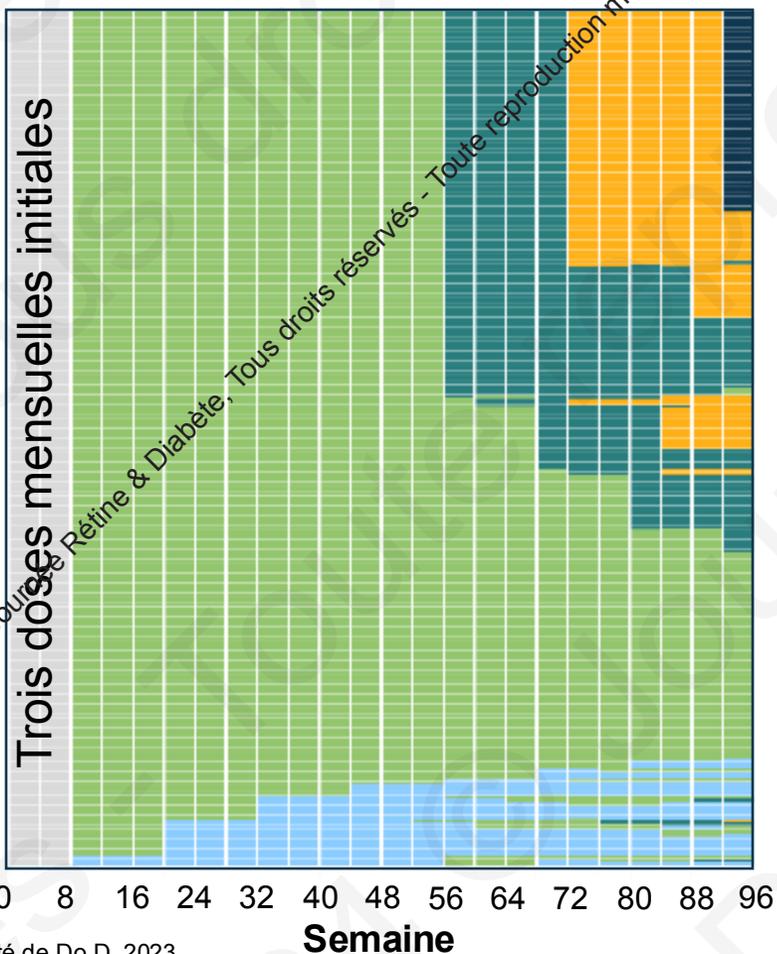
PHOTON : Dernier intervalle assigné au patient à 96 semaines

Randomisés pour recevoir l'aflibercept 8Q12 (n = 256^a)

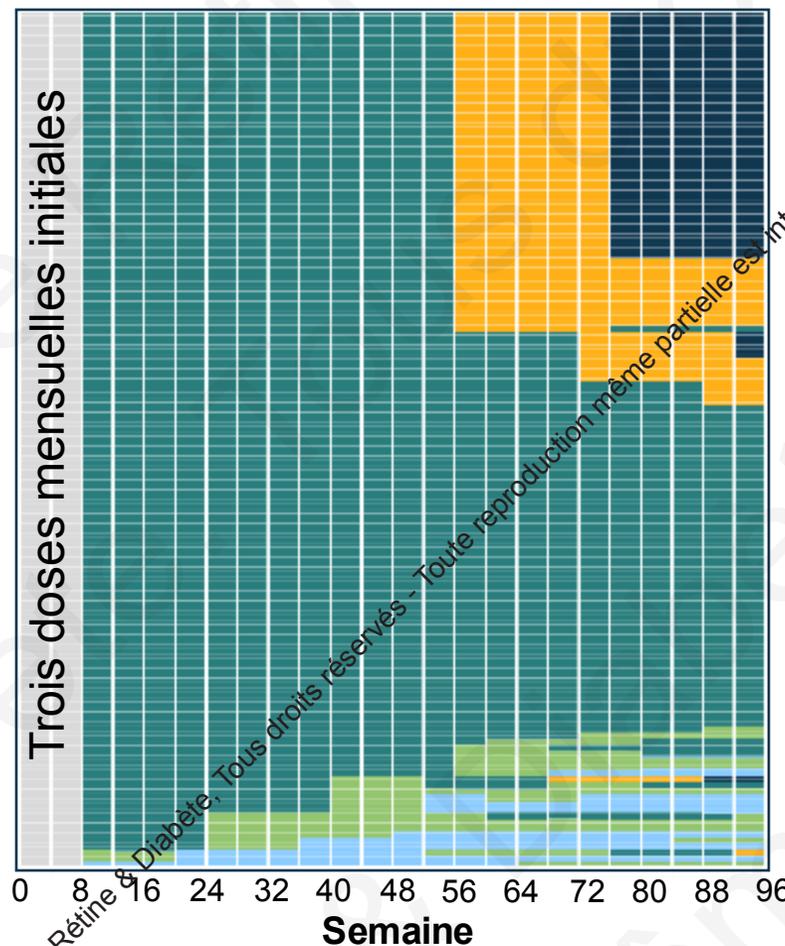
Randomisés pour recevoir l'aflibercept 8Q16 (n = 139^a)

88 %
ont maintenu un intervalle de traitement de \geq Q12^b

43 %
dernier intervalle de traitement attribué de \geq Q20^b



Adapté de Do D, 2023.



84 % ont maintenu un intervalle de traitement de \geq Q16^b

47 %
dernier intervalle de traitement attribué de \geq Q20^b

L'utilisation de l'aflibercept 8 mg est approuvée aux États-Unis, mais pas en dehors de ce pays. Pour obtenir des informations sur la prescription et le profil de sécurité d'emploi de l'aflibercept 2 mg en solution injectable, veuillez consulter les directives locales. ^aNombre de patients ayant terminé la Semaine 96 de traitement. ^bDonnées à la Semaine 96. Do D. ARVO 2023. Du 23 au 27 avril 2023. Nouvelle-Orléans, États-Unis.

Effets indésirables oculaires liés au traitement les plus fréquents au cours des 96 semaines (œil étudié)



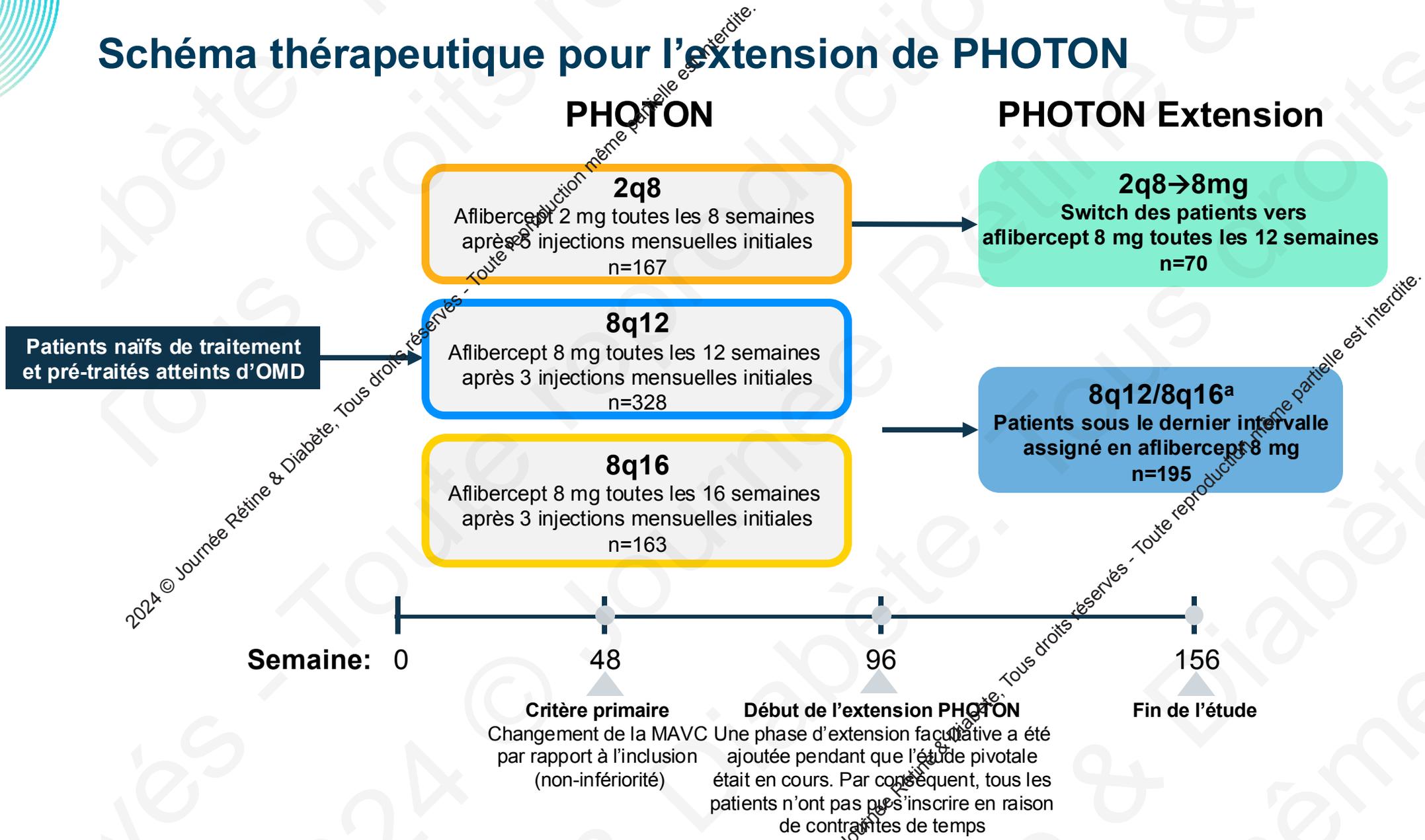
	Aflibercept 2Q8 (n = 167)	Aflibercept 8Q12 (n = 328)	Aflibercept 8Q16 (n = 163)	Aflibercept 8 mg regroupé (n = 491)
Patients présentant des EI oculaires ^b , % ¹	37,1	43,9	45,4	44,4
Patients présentant une IIO ^b , % ¹	1,2	1,5	0,6	1,2
Patients ayant une PIO \geq 35 mmHg à tout moment avant ou après l'injection ^c , n (%) ¹	1,2	0,6	0	0,4

D'après Do DV, 2024.

Aucun cas d'endophtalmie ou de vascularite rétinienne occlusive n'a été rapporté jusqu'à la Semaine 96¹.

Les variations moyennes par rapport à l'entrée dans l'étude de la PIO avant la dose n'ont pas dépassé ± 1 mmHg à aucun moment jusqu'à la Semaine 96 dans tous les groupes de traitement¹.

Schéma thérapeutique pour l'extension de PHOTON



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.

^aPatients who were randomized to the 8q12 or 8q16 groups at the beginning of the PHOTON study and continued treatment with aflibercept 8 mg through the PHOTON extension study. BCVA, best-corrected visual acuity; DME, diabetic macular edema. Presented at the American Academy of Ophthalmology Annual Meeting, October 18-21, 2024
D'après Diana Do AAO 2024

Critères de retraitement des patients à la troisième année

2q8→8mg
n=70

8q12/8q16^a
n=195

- Tous les patients ont reçu 8 mg d'afibercept jusqu'à la semaine 156
 - Les patients traités par l'afibercept 2q8 ont été remplacés par l'afibercept 8 mg à la semaine 96 et immédiatement assignés à un intervalle de 12 semaines
- Les visites obligatoires ont eu lieu toutes les 4 semaines jusqu'à la semaine 108, puis tous les trimestres jusqu'à la semaine 156
- Les visites posologiques ont été programmées au besoin en fonction de l'attribution de l'intervalle individuel



Critères de raccourcissement de l'intervalle

Les patients ont été évalués lors de n'importe quelle visite à partir de la semaine 100.
Intervalles raccourcis par paliers de 2 semaines
L'intervalle minimum était de Q8

Critères de raccourcissement des intervalles :

- Perte de > de 10 lettres de MAVC par rapport à la baseline due à un OMD persistant ou aggravé **ET** à une augmentation de >50 µm de l'ECR par rapport à la baseline OU
- Perte de ≥15 lettres par rapport à la baseline due à l'aggravation de l'OMD

Critères d'extension de l'intervalle

Les patients ont été évalués lors des visites posologiques à partir de la semaine 100.
Intervalles prolongés par paliers de 2 semaines
L'intervalle maximal était de Q24

Critères d'extension de l'intervalle :

- Perte de <5 lettres de la MAVC par rapport à la baseline **ET** un ECR <300 µm (ou <320 µm sur Spectralis)

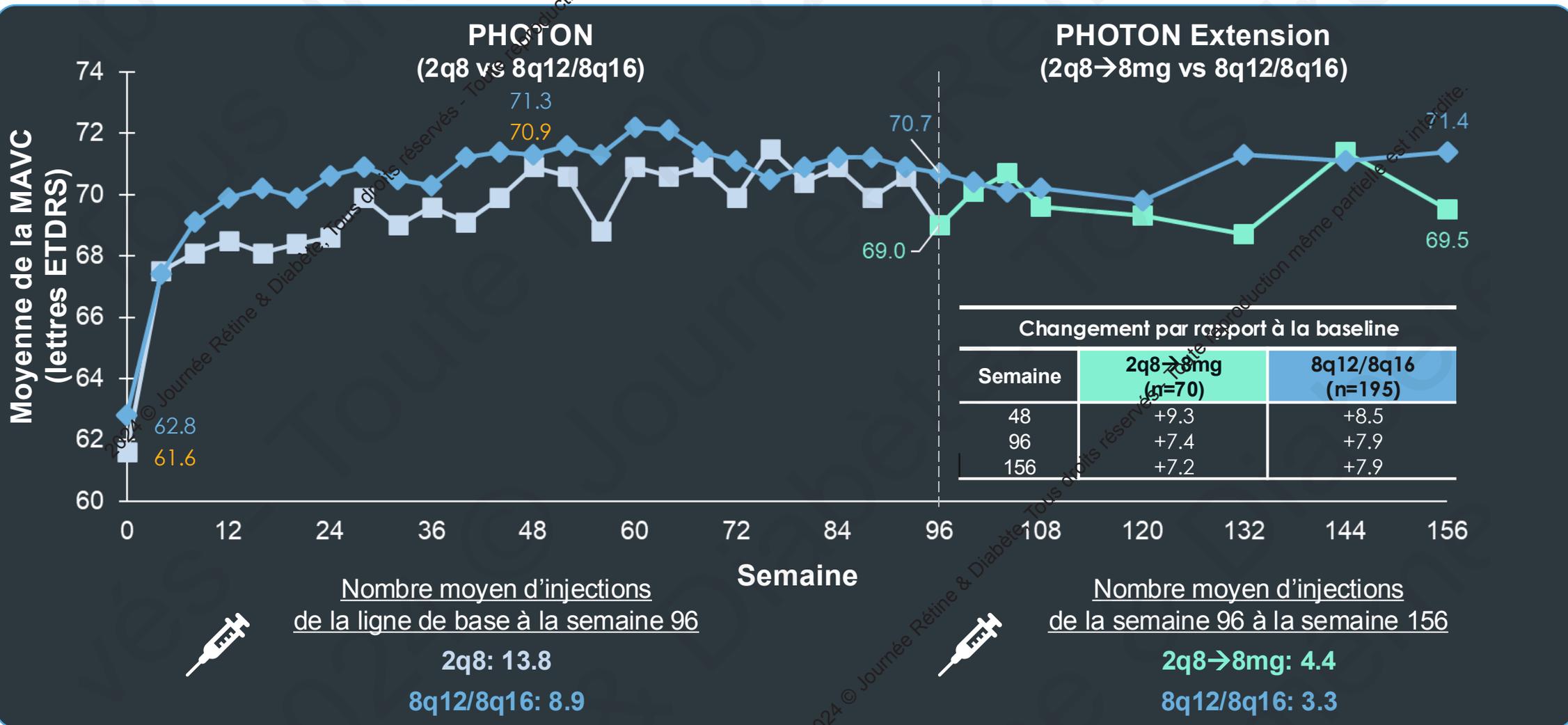
^aPatients who were randomized to the 8q12 or 8q16 groups at the beginning of the PHOTON study and continued treatment with afibercept 8 mg through the PHOTON extension study.
N-BL defined as an average of values from Week 84, 88, and 92.
CRT, central retinal thickness; EOS, end of study; N-BL, new baseline.
D'après Diana Do AAO 2024

Évolution de l'acuité visuelle sur 3 ans d'aflibercept 8 mg

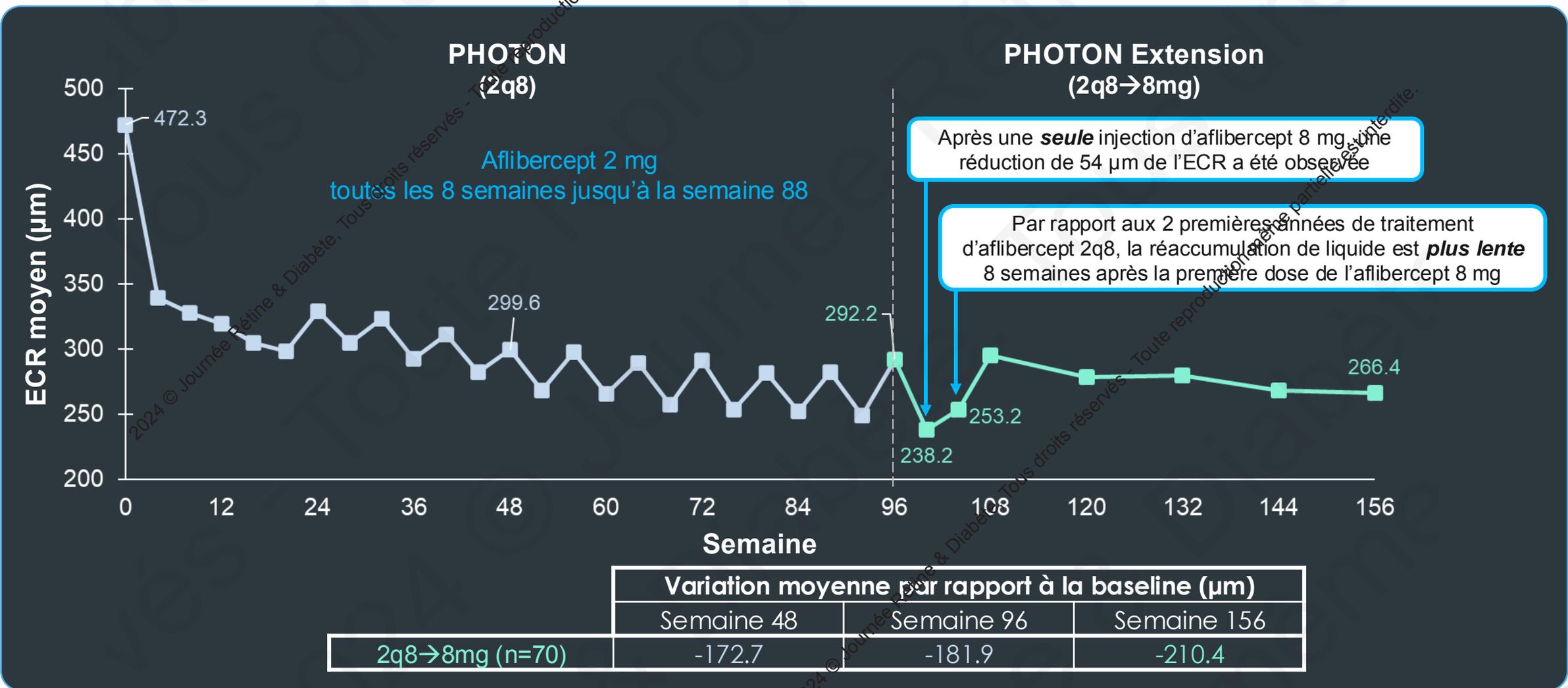
Patients switchés (2q8 → 8mg) & ayant continué le traitement (8q12/8q16)



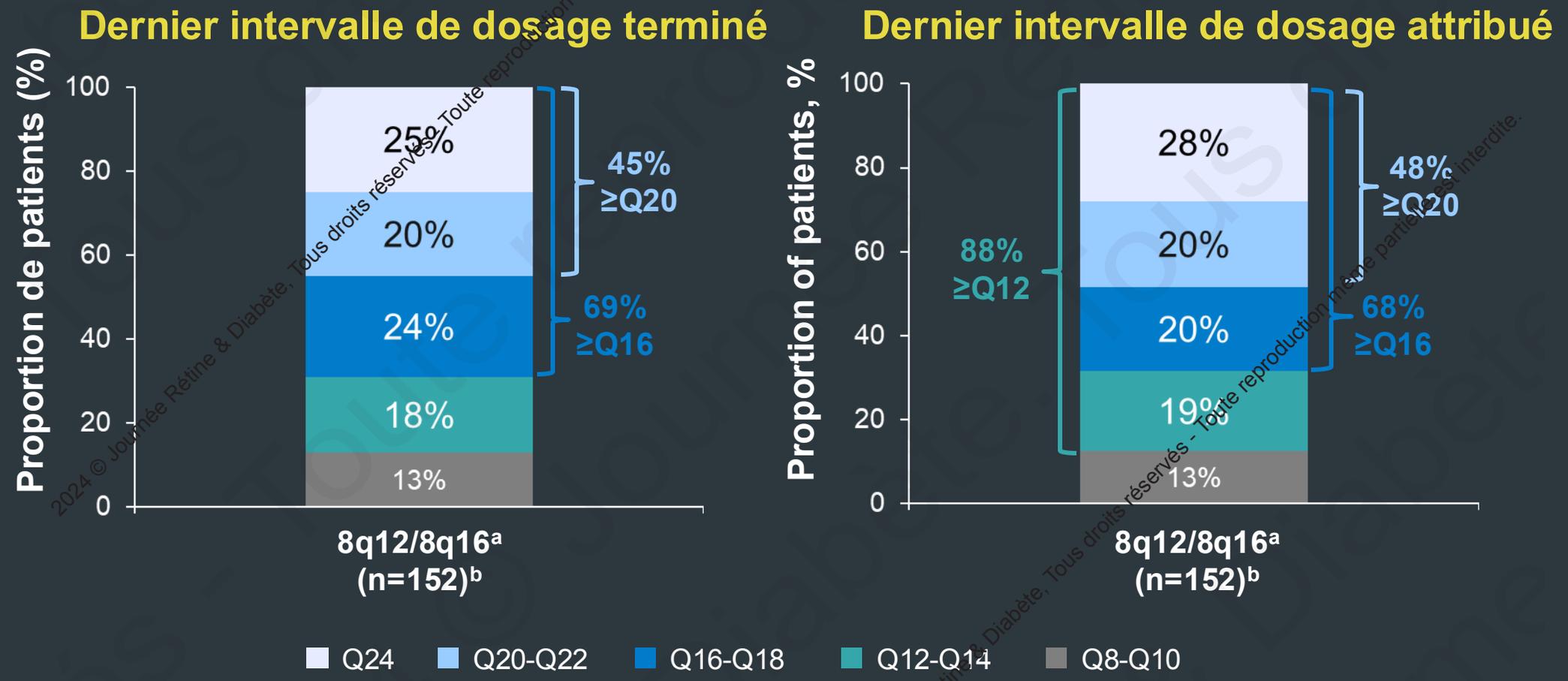
extension



Réduction numériquement plus importante de l'ECR à la semaine 156 après le passage à l'aflibercept 8 mg



Intervalles prolongés à la semaine 156



Patient 2Q8=> 8mg : 83 % des patients avec un dernier intervalle assigné de ≥12 semaines à la semaine 156

Profil de tolérance jusqu'à la semaine 156

Des effets indésirables oculaires ont été signalés chez >4 % de tous les patients inclus (cataracte, corps flottants du vitré, décollement du vitré et œdème rétinien diabétique)

Aucun cas de vascularite occlusive n'a été signalé

	2q8→8mg	8q12/8q16 ^b	Total
N (eSAF)	70	195	265
El oculaires, n (%)	37 (52.9)	108 (55.4)	145 (54.7)
El oculaires sévères, n (%)	3 (4.3)	4 (2.1)	7 (2.6)
Inflammation intra-oculaire, n (%)	1 (1.4)	3 (1.5)	4 (1.5)
Iritis	0	2 (1.0)	2 (0.8)
Iridocyclite	1 (1.4)	0	1 (0.4)
Uvéite	1 (1.4)	0	1 (0.4)
Endophtalmie	0	1 (0.5)	1 (0.4)
El non-oculaires sévères, n (%)	24 (34.3)	58 (29.7)	82 (30.9)
Évènements APTC, n (%)	5 (7.1)	14 (7.2)	19 (7.2)
Morts, n(%)	2 (2.9)	10 (5.1)	12 (4.5)

^aCumulative events in the study eye from baseline through Week 156.

^bPatients who were randomized to the 8q12 or 8q16 groups at the beginning of the PHOTON study and continued treatment with aflibercept 8 mg through the PHOTON extension study. SAE, serious adverse event; eSAF, PHOTON extension safety analysis set; TEAE, treatment-emergent adverse event
D'après Diana Do AAO 2024

Conclusion

✓ aflibercept 8mg:

- ✓ Longue durée d'action dans un grand nombre de patients avec OMD
- ✓ Tolérance excellente

✓ Reste-t-il une place pour l'aflibercept 2mg ?

✓ Quel place pour l'implant de dexaméthasone ?