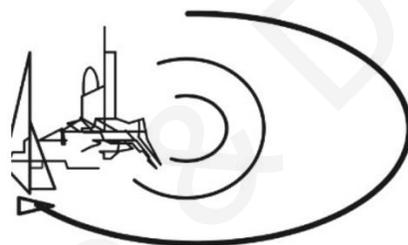


Traitements à venir de l'œdème maculaire diabétique

Pierre GASCON

A. COMET - J. CONRATH – F. DEVIN - F. MATONTI - C. MOREL - B. MORIN



Liens d'intérêts

- Abbvie
- Alcon
- Bayer
- Novartis

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.

	Product Name	Dose(s)	FDA Approval for DME
VEGF Inhibitors	Avastin (bevacizumab)	1.25 mg	None for DME
	Beovu (brolucizumab)	6 mg	June 2022
	Eylea (aflibercept)	2 mg, 8 mg	July 2014, August 2023
	Lucentis (ranibizumab)	0.3 mg	August 2012
	Susvimo (ranibizumab port delivery system)	2 mg	None for DME
	Vabysmo (faricimab)	6 mg	January 2022
Steroids	Ozurdex (dexamethasone)	0.7 mg	September 2014
	Iluvien (flucinolone acetonide)	0.19 mg	September 2014

Lucentis
Eylea 2 mg
Ozurdex
Iluvien

Vabysmo
Beovu
Eylea 8 mg

2010 2012 2014 2016 2018 2020 2022 2024

Biosimilars:

Byooviz
Cimerli
Yesafilli
Opuviz
Ahzantive
Enzeevu
pavblu

D'après Dr J Sun

Nouveautés dans le traitement de l'œdème maculaire diabétique

	Phase 1	Phase 2	Phase 3	Phase 4
Recruited, in Follow-up (N=17)	<ul style="list-style-type: none"> Episcleral Dexamethasone 	<ul style="list-style-type: none"> Plasma kallikrein inhibitor (RZ402) (oral) IL-6 Inhibitor (Vamkibart) Dexamethasone (OXU-001) (suprachoroidal sustained-release) Anti-VEGF and Anti-Integrin (AG-73305) Bcl-xL inhibitor (foselutoclax) Hydroxyl dendrimer therapeutic (D-4517.2) (subcutaneous) 	<ul style="list-style-type: none"> Bevacizumab Port Delivery System (ranibizumab) Rho kinase inhibitor (OPL-0401) 	<ul style="list-style-type: none"> Iluvien Aflibercept
Recruiting (N = 52)	<ul style="list-style-type: none"> Gene therapy (FT-003) Gene therapy (SKG0106) SOM-401 (K8), a derivative of a nucleoside reverse transcriptase inhibitor Broad spectrum kinase inhibitor (AIV007) 	<ul style="list-style-type: none"> Adenosine nucleotide p53 activator (INV-102 eye drops) Connexin43 hemichannel inhibitor (Tonabersat) (oral) Dexamethasone implant Gene therapy (4D-150 IVT) Gene therapy (FT-003) Gene therapy (RGX-314) Levosulpiride (oral) Tivozanib (KHK4951 eye drops) Tyrosine kinase inhibitor (EYP-1901) 	<ul style="list-style-type: none"> Aflibercept 2 mg Aflibercept 8 mg Anti-VEGF and FGF2 inhibitor (RC-28E) Bevacizumab biosimilar (PRC-169) Curcumin (oral) Dexamethasone (OC201 eye drops) Faricimab Ranibizumab Ranibizumab biosimilar Wnt agonist (MK-3000) 	<ul style="list-style-type: none"> Aflibercept Brolucizumab Conbercept Dexamethasone Implant Faricimab Fluocinolone Acetonide Implant Ranibizumab
Not Yet Recruiting (N = 18)	<ul style="list-style-type: none"> Triamcinolone acetonide Anti-VEGF and Ang-2 inhibitor (ASKG712) Tumstatin/transferrin protein (OCU200) 	<ul style="list-style-type: none"> Fluocinolone acetonide implant (EC-104) 		<ul style="list-style-type: none"> Aflibercept Brolucizumab Dexamethasone Implant Faricimab

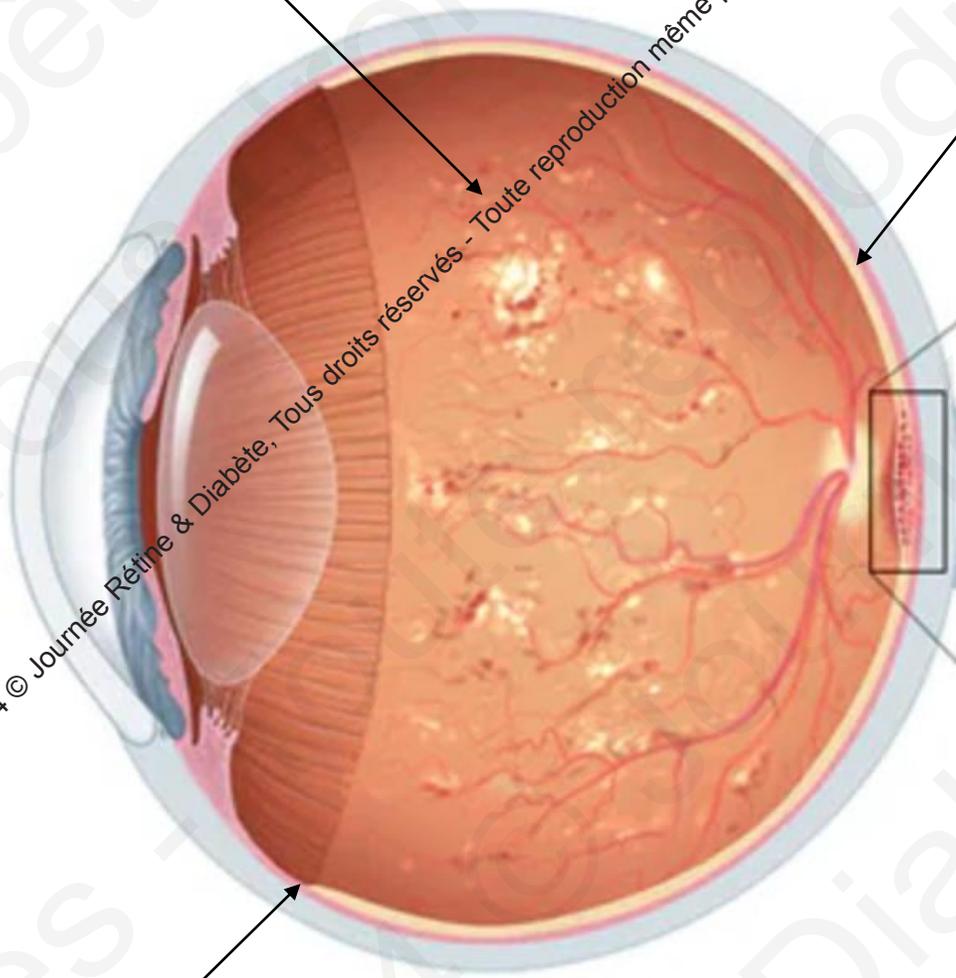
Intravitreal

Subretinal

Eye drops

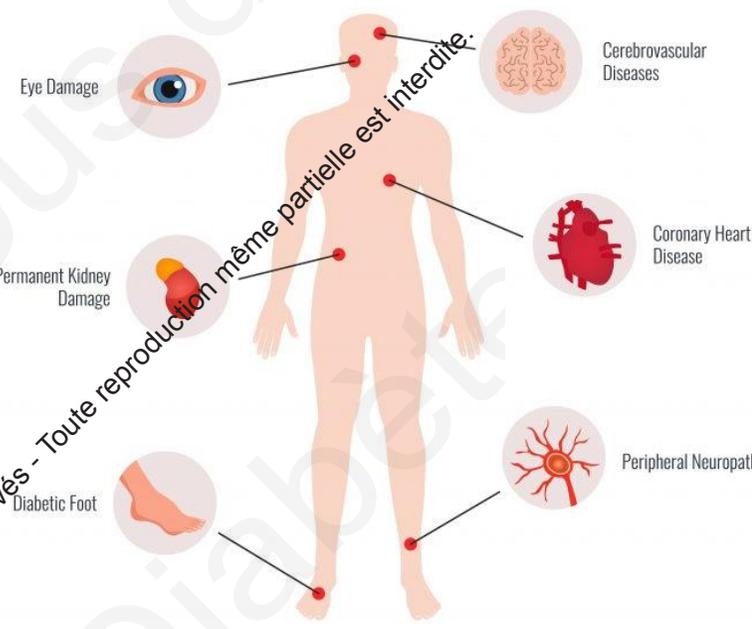
Suprachoroidal

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



Macular edema

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



Tous droits réservés - Toute reproduction même partielle est interdite.

CLINICAL STUDY PROTOCOL

Author: Ra

Co-author

Title:

A Phase 3 Double-masked, Randomized, Multicenter Study of the Efficacy and Safety of OCS-01 Eye Drops in Subjects with Diabetic Macular Edema

Short title:

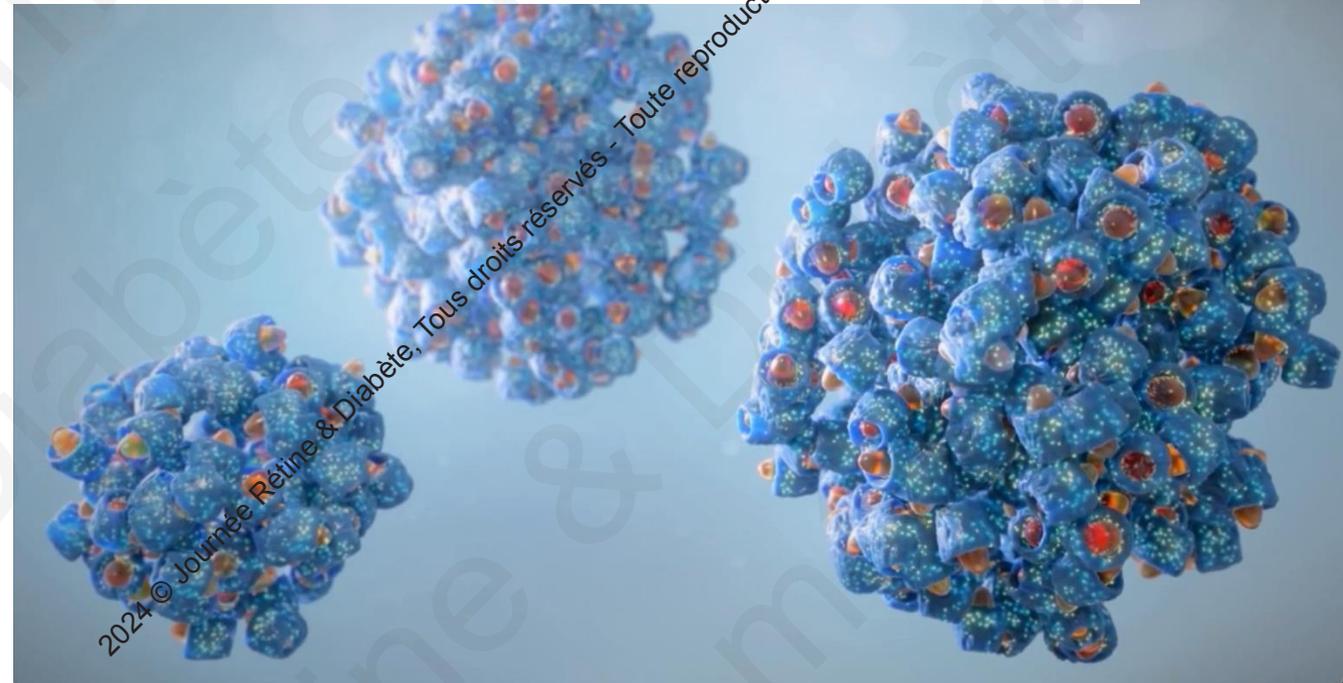
DIAMOND 2

OCS-01 formulation of a new, diabetic developed utilising OPTIREACH[®]

Patients were randomized 2:1 to receive OCS-01 or vehicle 3x per day (every 8 hours) for 12 weeks, followed by a 4 week off-treatment period

CONCLUSIONS

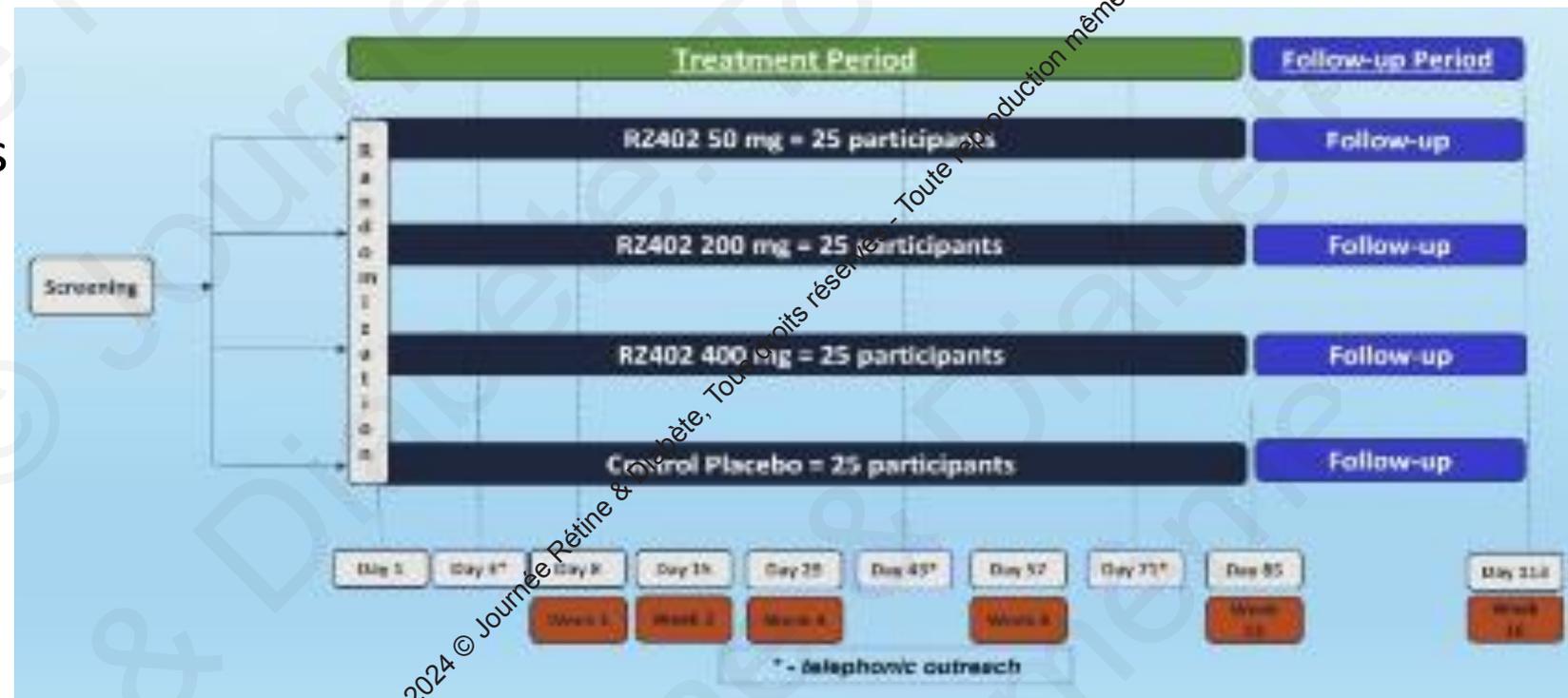
Topical OCS-01 was well-tolerated and significantly more effective than vehicle in improving CMT and visual acuity in patients with DME.



Résultats d'une phase 2a dans l'OMD: inhibiteur oral de kallikréine plasmatisque (RZ402)

- Le système kallikréine/kinine (KKS) est impliqué dans la perméabilité vasculaire, l'inflammation et la coagulation.
- Le RZ402 est un inhibiteur de protéine kinase (PKI) qui agit en inhibant la voie KKS. Il est administré oralement, une fois par jour (pourra être considéré seul ou en combinaison).

- Phase 2a évaluant de 3 doses de RZ402 versus placebo (N=25 par groupe), chez des patients atteints d'OMD avec une rétinopathie diabétique non proliférante minime à modérée.



Résultats d'une phase 2a dans l'OMD: inhibiteur oral de kallikréine plasmatisque (RZ402)

- Tolérance et efficacité (modifications de la CMT à S12).
- Les critères secondaires étaient: modifications de l'acuité visuelle, modifications du stade de rétinopathie diabétique, pharmacocinétique, analyse de l'œil adelphe.
- Résultats: Parmi les patients inclus, 12 avaient un œil adelphe analysable.

	50 mg (N=22)	200 mg (N=23)	400 mg (N=24)	Placebo (N=24)	Total (N=93)
Age (Mean, Range)	61 (53-76)	60 (31-74)	62 (35-75)	64 (47-74)	62 (31-76)
Gender (n, M / F)	12 / 10	10 / 13	15 / 9	16 / 8	53 (57%) / 40 (43%)
Diabetes History (Mean Duration [y]; HbA1c (%))	16; 7.4%	17; 7.9%	18; 7.3%	13; 7.5%	16; 7.5%
Study Eye Prior Anti-VEGF History (yes / no [%])	5 / 17	6 / 17	6 / 18	5 / 19	22 (24%) / 71 (76%)
Average number of Injections	0.4	0.5	0.5	0.3	0.4
Study Eye CST (mean, Range [µm])	464 (314-625)	438 (313-824)	429 (329-629)	408 (307-680)	434 (307-824)
Study Eye BCVA (mean, Range [letters])	69 (53-81)	70 (27-81)	70 (56-80)	69 (72-80)	70 (27-81)
DRSS Score (n, %)					
≤43 (Moderate NPDR or better)	16 (73%)	21 (91%)	24 (100%)	23 (96%)	84 (90%)
≥47 (Moderately Severe NPDR or worse)	6 (27%)	2 (9%)	0	1 (4%)	9 (10%)

Caractéristiques initiales des patients comparables entre les groupes

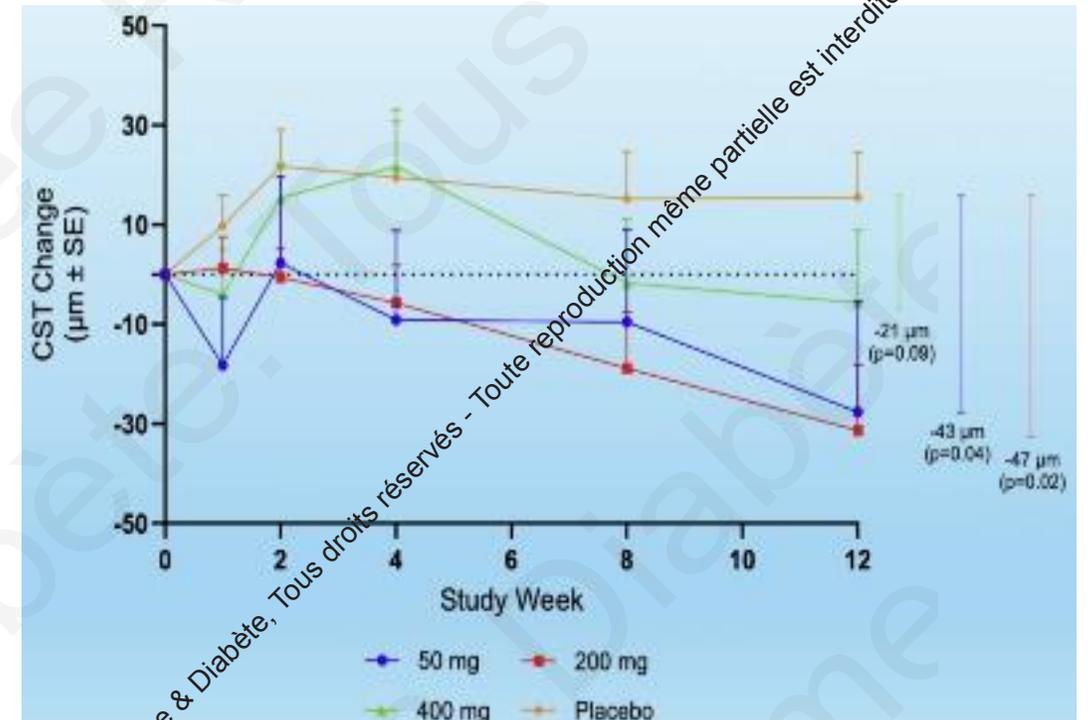
D'après Dr J Pearlman

Résultats d'une phase 2a dans l'OMD: inhibiteur oral de kallikréine plasmatisique (RZ402)

- Résultats: les effets secondaires rapportés étaient légers et comparables au placebo. Il n'était pas rapporté d'effets secondaires hépatiques ou gastrointestinaux significatifs comme avec d'autres PKI.

Treatment-Emergent Adverse Events	50 mg (n=23)	200 mg (n=23)	400 mg (n=24)	Placebo (n=24)	Total (n=94)
Subjects with AEs	13 (57%)	11 (48%)	13 (54%)	12 (50%)	49 (52%)
Total AEs (mostly mild)		26	21	17	88
Subjects with SAEs (coincided with severe)	0	1	2	0	3
Total SAEs	0	2	2	0	4
Deaths	0	0	0	0	0
Discontinuations due to AE	0	0	0	0	0
AEs by System Class/Term					
Hypertension	2	2	0	1	5
Gastrointestinal	4	1	3	3	11
Hepatic Enzyme Increases	0	0	0	0	0
Ocular	1	0	3	3	7
diabetic retinopathy	1	0	1	1	3
cataract	0	0	0	1	1
dry eye	0	0	0	1	1
eye pain	0	0	1	0	1
vitreoretinal traction	0	0	1	0	1

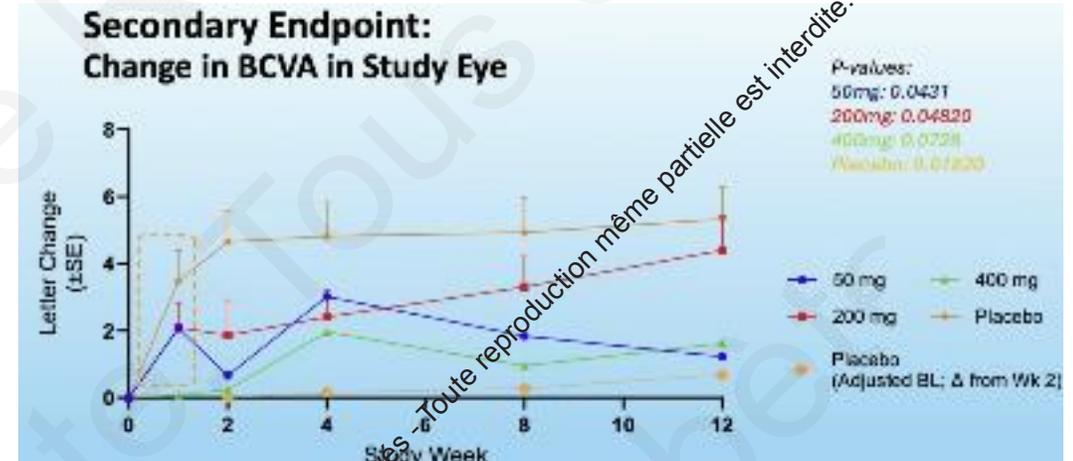
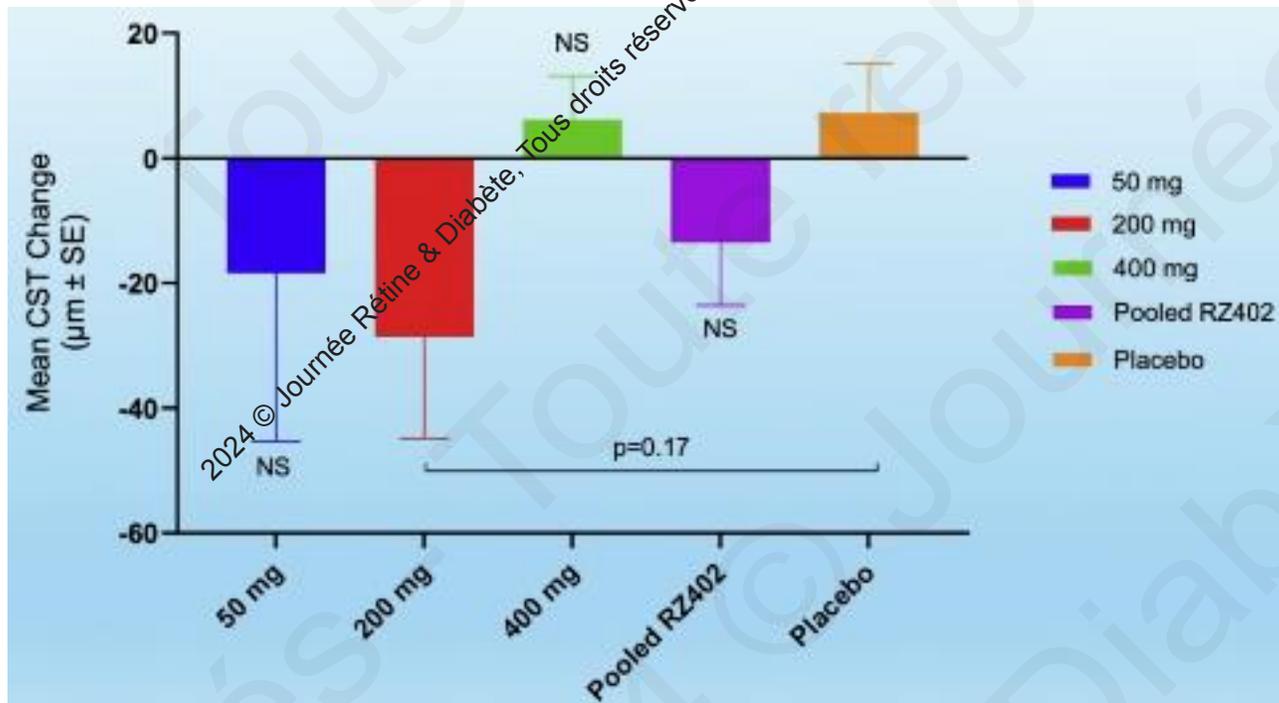
Tolérance comparable entre les 3 doses de RZ402 et le placebo



Diminution de la CST significativement plus importante avec RZ402, principalement les doses 50 et 200 mg

Résultats d'une phase 2a dans l'OMD: inhibiteur oral de kallikréine plasmatisque (RZ402)

- Résultats: Chez les yeux adelphe, un effet était également noté sur la CST avec les doses 50 et 200 mg.
- Les gains visuels étaient patents mais non significatifs avec la dose 200mg (cela serait dû à une augmentation inattendue de l'acuité visuelle dans le groupe contrôle).



Gains visuels entre baseline et semaine 12

- ⇒ Premier PKI oral à démontrer une réduction significative de la CST en OMD avec une bonne tolérance.
- ⇒ Efficacité des doses 50 et 200 mg (saturation des récepteurs avec la dose 400 mg).
- ⇒ Des effets sur l'acuité visuelle sont attendus sur une étude de plus longue durée.

Modifications de la CST (à priori à S12) chez les 12 yeux adelphe étudiés, montrant un effet de RZ402 (doses 50 et 200 mg) versus placebo.



DRCR Retina Network - Public Site

AN

A Phase 2 Evaluation of Tonabersat for Diabetic Macular Edema (DME)

Investigator Training Slides

Protocol Summary

ITEM	DESCRIPTION
Title	A Phase 2 Evaluation of Tonabersat for Diabetic Macular Edema (DME)
Précis	This randomized clinical trial will evaluate the effect of tonabersat compared with placebo on central subfield thickness (CST) in eyes with center-involved DME and good visual acuity
Investigational Drug	Tonabersat (SB-220453, Xiflam)
Objectives	<p>The primary objective is to assess the effects of tonabersat, an orally administered Connexin43 hemichannel inhibitor, on CST (mean change) compared with placebo in eyes with center-involved DME and good visual acuity at 6 months.</p> <p>Exploratory objectives will evaluate biomarkers of kidney function for potential benefit. Furthermore, this phase 2 study is being conducted to determine whether the conduct of a phase 3 trial has merit and provide information on outcome measures needed to design a phase 3 trial.</p>
Study Design	Randomized, double-masked, placebo-controlled clinical trial

Thérapies Géniques : des outils et des cibles variées

❖ Différentes approches :

- **Thérapie supplétive (ou de supplémentation)** : Introduction d'un gène fonctionnel pour compenser un gène défectueux ou absent : restaurer la production normale de la protéine déficiente : production insuline par d'autres Cell.
- **Thérapie correctrice** : Réparation ou correction d'une mutation génétique spécifique pour restaurer la fonction normale du gène : corriger les formes monogéniques de diabète (mitochondriaux ou nucléaires)
- **Thérapie inhibitrice** : Bloquer l'expression d'un produit génétique néfaste : ex : l'ARN interférence (ARNi) ou des oligonucléotides antisens : réduire la production de VEGF, inflammation (IL1,6...)
- **Thérapie régénérative** : Utiliser la modification génétique pour stimuler la régénération des tissus ou des organes endommagés, favorisant ainsi la guérison et la récupération : formation de néo îlots de Langerhans...
- **Thérapie immunomodulatrice** : Modifier génétiquement des cellules immunitaires pour renforcer leur capacité à combattre certaines maladies : dysimmunité DID

Thérapies Géniques : des outils et des cibles variées

❖ Rétinopathie & Maculopathie diabétique :

Production in situ par les cellules rétiniennes de molécules Anti-VEGF. Voies supra choroïdienne, sous rétinienne et intra vitréennes

BioDrugs
 AAV-based strategies for treatment of retinal and choroidal vascular diseases; advances in age-related macular degeneration and diabetic retinopathy therapies
 Brenda F. M. Castro, Jason C. Steel, Christopher J. Layton

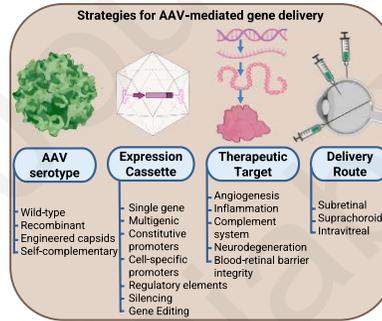
Age-related Macular Degeneration

Wet AMD

- AAV2-sFLT01 (domain 2 and natural form);
- AAV2.7m8-sflibercept (ADVM-022/txo-vec);
- AAVR100-miRNA targeting VEGF-C and codon-optimized sequence encoding aflibercept (4D-150);

Dry AMD

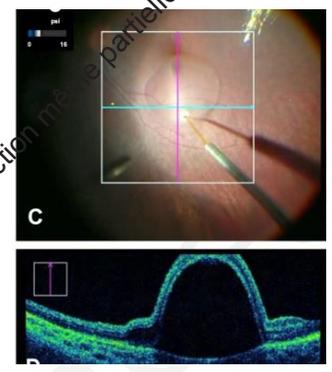
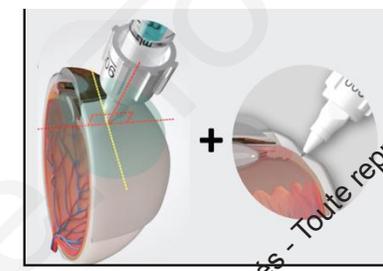
- AAV8-anti-VEGF antibody fragment (RGX-314);
- AAV2-sCD59 (HMR59/JUNJ-1887);
- AAV2-Complement Factor 1 (GT005).



Diabetic Retinopathy and Diabetic Macular Edema

Clinical Trials:

- AAV7m8-sflibercept (ADVM-022/txo-vec);
- AAV8-anti-VEGF antibody fragment (RGX-314);
- AAVR100-miRNA targeting VEGF-C and codon-optimized sequence encoding aflibercept (4D-150).



Therapy name (sponsor)	Vector	sm of	Delivery method
RGX-314 (RegenxBio)	AAV8	an Fab similar to ab.	Surgical subretinal injection
ADVM-22 (Adverum Biotechnologies)	AAV2	produc-ibercept	Intravitreal injection
AAV2-sFLT01 (Sanofi/ Genzyme)	AAV2	sFLT-1 to vascular al growth	Intravitreal injection

All reproduction in PDF is authorized and free of charge.

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

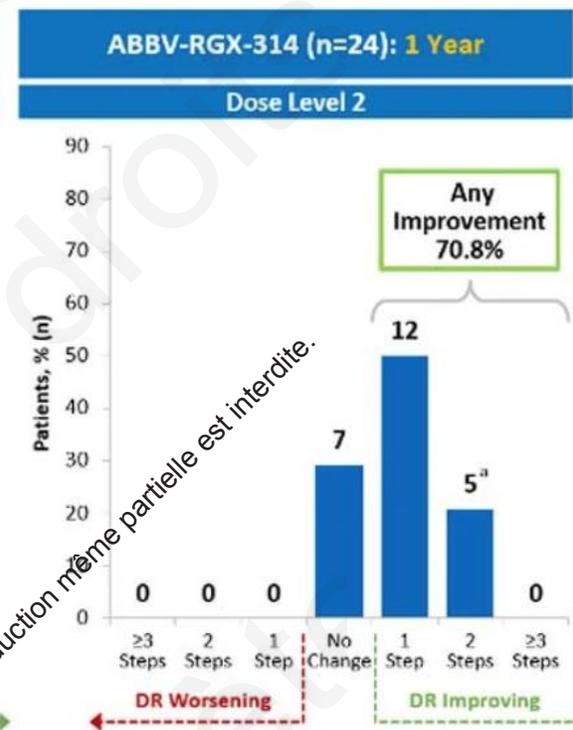
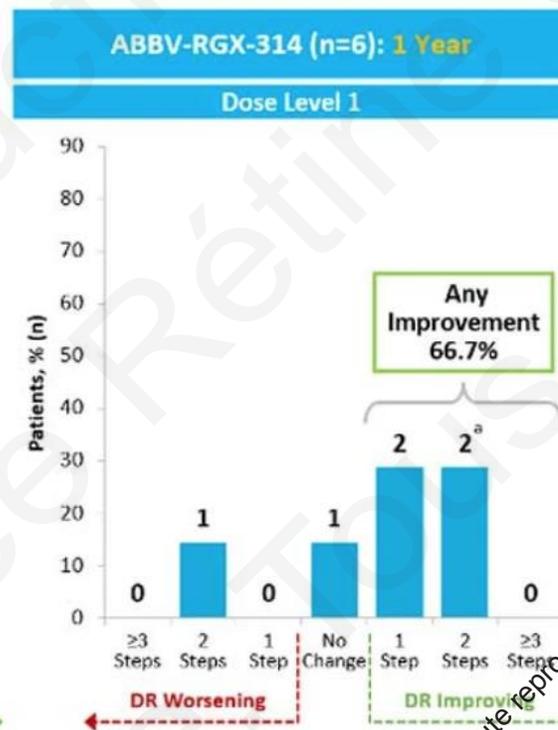
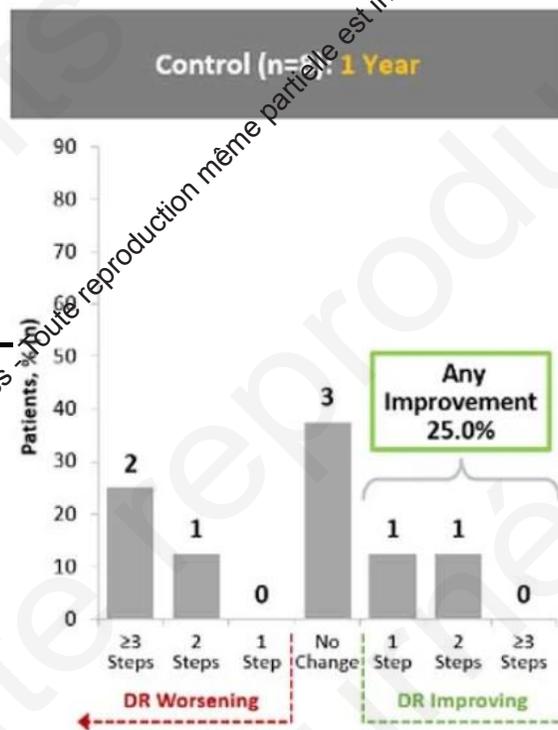
2024 © Journée Rétine & Diabète, Tous droits réservés - Toute reproduction même partielle est interdite.

ALTITUDE Phase 2 : Results

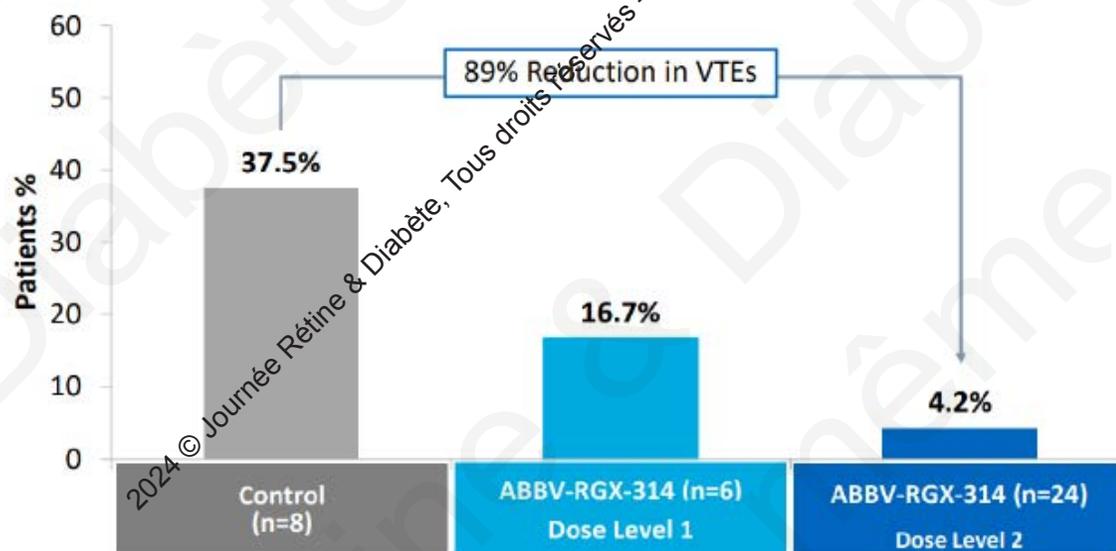
Change in DRSS at 1 Year by Dose Level – NPDR Only (DRSS 47-53)

• With a single injection of RGX-314, patients demonstrate clinically meaningful improvements in disease severity over time

- 33 % achieved a ≥ 2 step improvement at 3 months
- 47 % achieved a ≥ 2 step improvement at 6 months
- 89% reduction in vision-threatening events (VTEs) through 1 Year

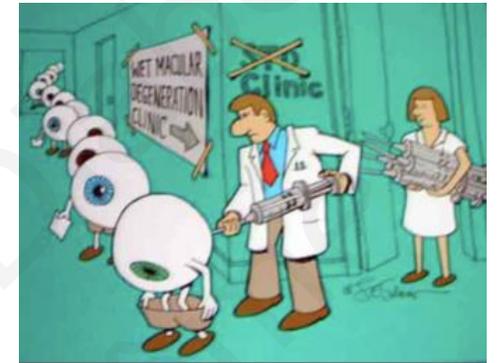
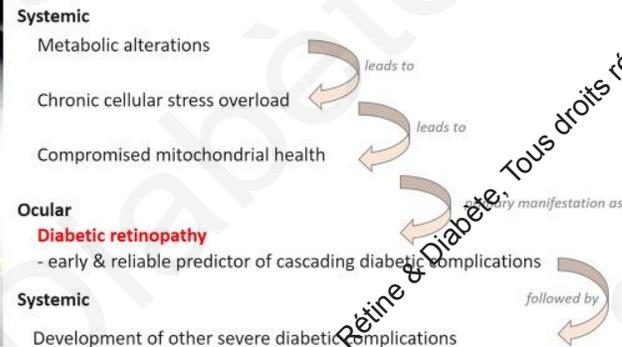


Data cut: September 25, 2023.



Mieux vaut prévenir que guérir

- ❖ Nécessiter de trouver des **solutions curatives** ou **du moins plus pérennes** et permettant d'agir à **la racine du problème**
- ❖ **Eviter** d'entrer dans le **cercle vicieux** de la pathologie qui une fois lancé est difficile à arrêter



Contexte



i

Homme de 52 ans atteint d'un diabète de type 1, HbA1c de 7,5, médecin assistant, son épouse est médecin aux urgences

- L'OMD OG répond bien au traitement avec l'aflibercept 2 mg, mais des injections sont nécessaires toutes les 4 à 6 semaines
- Réapparition de l'œdème et baisse de l'AV si l'intervalle à 7 semaines (à 3 reprises)
- Une photocoagulation au laser est proposée mais le patient préfère les injections

Cas clinique **Pr Michael Stewart**

Ce cas est tiré de la pratique clinique de l'intervenant. 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.

HbA1c : hémoglobine glyquée. OS : oculus sinister (œil gauche). AV : acuité visuelle.

Résultats

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

Aflibercept 2 mg

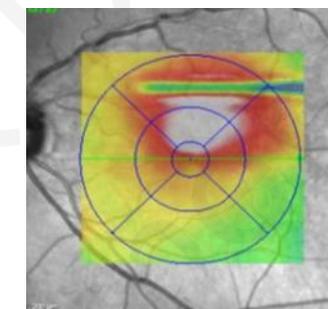
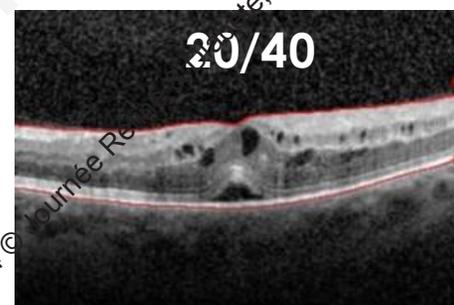
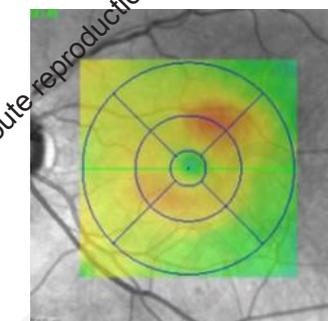
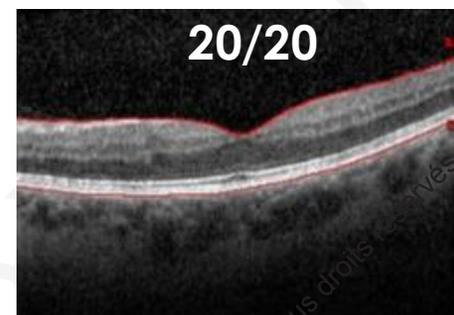
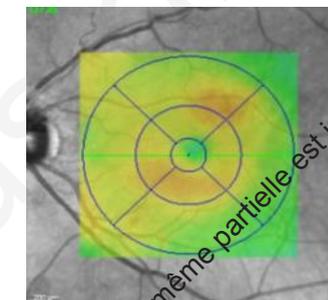
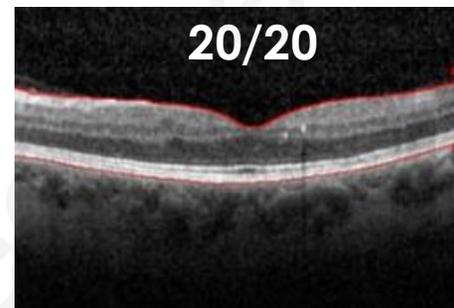
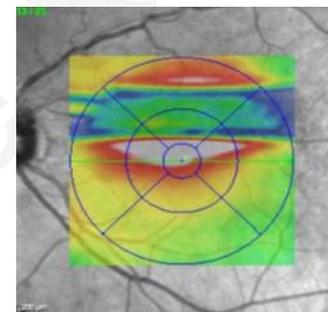
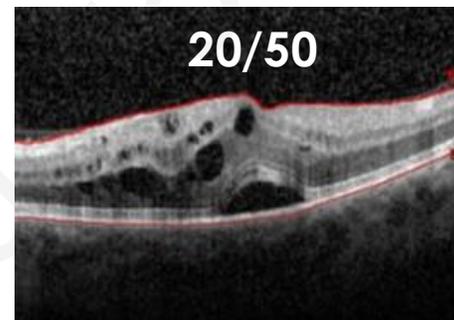
4 semaines

Aflibercept 2 mg

6 semaines

Aflibercept 2 mg

7 semaines



Cas clinique Pr Michael Stewart

Ce cas est tiré de la pratique clinique de l'intervenant. 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.

DS : diabète sucré. HbA1c : hémoglobine glyquée. OS : oculus sinister (œil gauche). AV : acuité visuelle.

Résultats

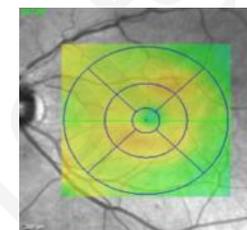
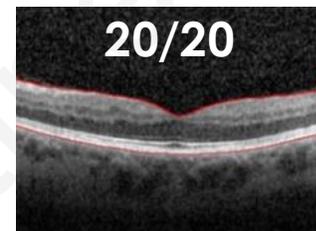
Discussion concernant les options de prolongation des intervalles :

1. Accepter de NE PAS utiliser de stéroïdes
2. Commencer l'aflibercept 8 mg

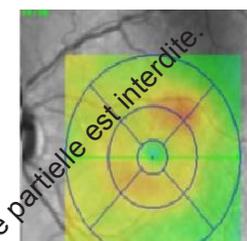
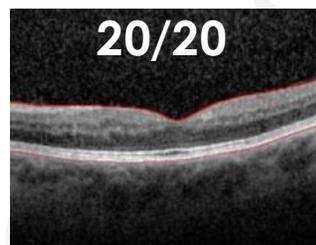
Injection unique d'aflibercept 8 mg = intervalle prolongé de 7 semaines à > 10 semaines

Aflibercept 8 mg
injection unique

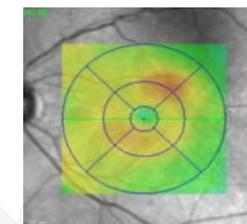
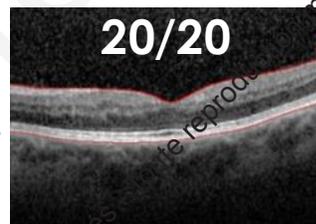
6 semaines



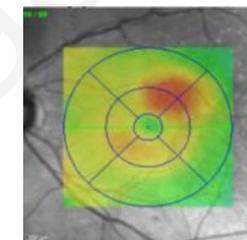
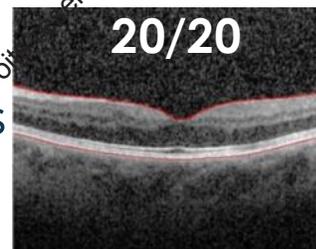
7 semaines



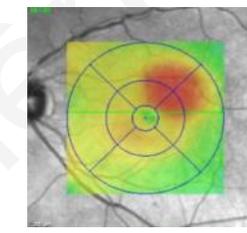
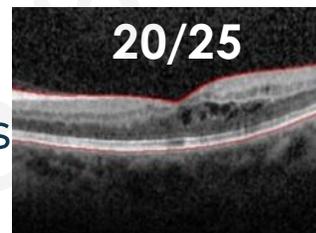
8 semaines



9 semaines



10 semaines



Cas clinique Pr Michael Stewart

Ce cas est tiré de la pratique clinique de l'intervenant. 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.

DS : diabète sucré. HbA1c : hémoglobine glyquée. OS : oculus sinister (œil gauche). AV : acuité visuelle.