

Que nous manque-t-il pour mieux traiter la DMLA exsudative?

Franck Fajnkuchen

Centre d'Imagerie et de Laser Paris

Hôpital Avicenne, Bobigny

LIENS D INTERET

- ALLERGAN
- BAYER
- NOVARTIS

2017 © Congrès Lyon Oeil Rétine – Toute reproduction, même partielle, est interdite.

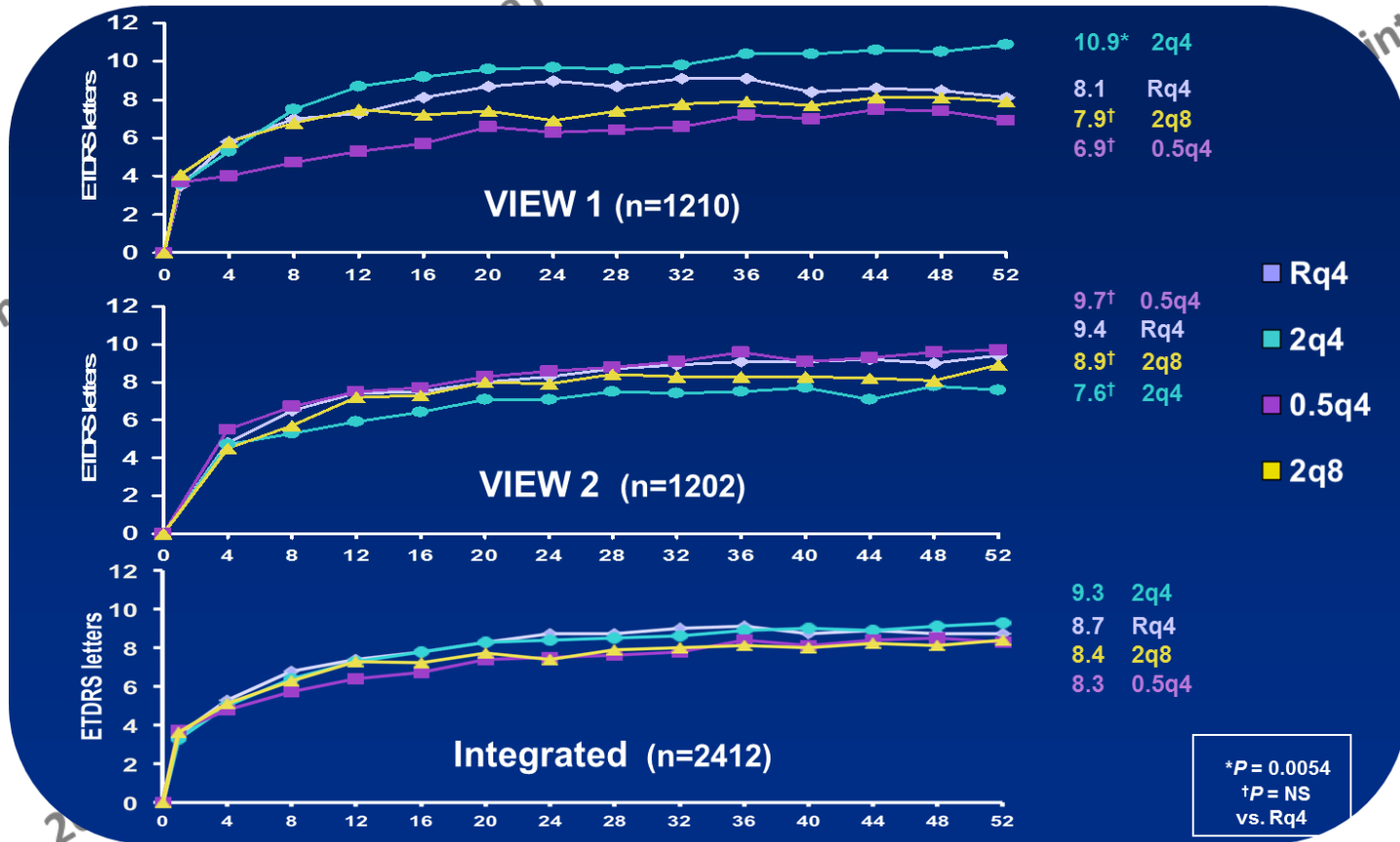
2017 © Congrès Lyon Oeil Rétine – Toute reproduction, même partielle, est interdite.



DES RÉSULTATS VISUELS EN DEÇÀ DE NOS ESPÉRANCES

L'acuité visuelle au terme du traitement plafonne

à moins de 4/10



...UNE CHARGE IMPORTANTE POUR LE PATIENT...

...Une charge importante pour le patient...

- En général, il va falloir injecter
 - Beaucoup
 - Et longtemps

Les données de la littérature

- 1 étude publiée à **3 ans** :
 - Marques et al. ophthalmologica
- 4 études à **4 ans**
 - HORIZON. Singer et al. Ophthalmology 2012
 - Falk et al. AJO 2013
 - Pushpoth et al. BJO 2013
 - Rasmussen et al. Ophthalmology 2012
- 1 étude à **5 ans**
 - Zhu et al. Graefes sept 2014
- 1 étude à **7 ans** SEVEN UP
 - Rofagha et al. Ophthalmology 2013

- De façon schématique

- **50% à 66% des patients n'auront jamais d'interruption de leur traitement**

- **Seuls 20% des patients auront un traitement qui sera interrompu pendant plus de 6 mois**

2017 © Congrès Lyon Oeil Rétine – Toute reproduction, même partielle, est interdite.

2017 © Congrès Lyon Oeil Rétine – Toute reproduction, même partielle, est interdite.

Que nous manque-t-il pour mieux traiter la DMLA exsudative?

Que nous manque-t-il pour mieux traiter la DMLA exsudative?

- Traiter tôt
- Traiter mieux
- Traiter au-delà du champ des anti-VEGF
- Traiter moins

Que nous manque-t-il pour mieux traiter la DMLA exsudative?

- **Traiter tôt**
- Traiter mieux
- Traiter au-delà du champ des anti-VEGF
- Traiter moins

- Le pronostic fonctionnel est très étroitement corrélé avec le niveau d'acuité visuelle initiale

2017 © Congrès Lyon Oeil Rétine – Toute reproduction, même partielle, est interdite.

2017 © Congrès Lyon Oeil Rétine – Toute reproduction, même partielle, est interdite.

ême partielle, est interdite.

Baseline Ocular Characteristics	# of Subjects at 1 year (N=1105)	VA score at 1 year	
	n (%)	Mean (SE)	P-value*
Baseline VA in study eye			<0.001
68–82 letters, 20/25 - 20/40	397 (35.9)	77.7 (0.7)	
53–67 letters, 20/50 - 20/80	414 (37.5)	69.2 (0.7)	
38–52 letters, 20/100-20/160	223 (20.2)	57.8 (1.0)	
23–37 letters, 20/200-20/320	71 (6.4%)	39.3 (1.7)	
As continuous (1 letter increase)		0.79 (0.03)	<0.001

2017 © Congrès Lyon Oeil Rétine – To

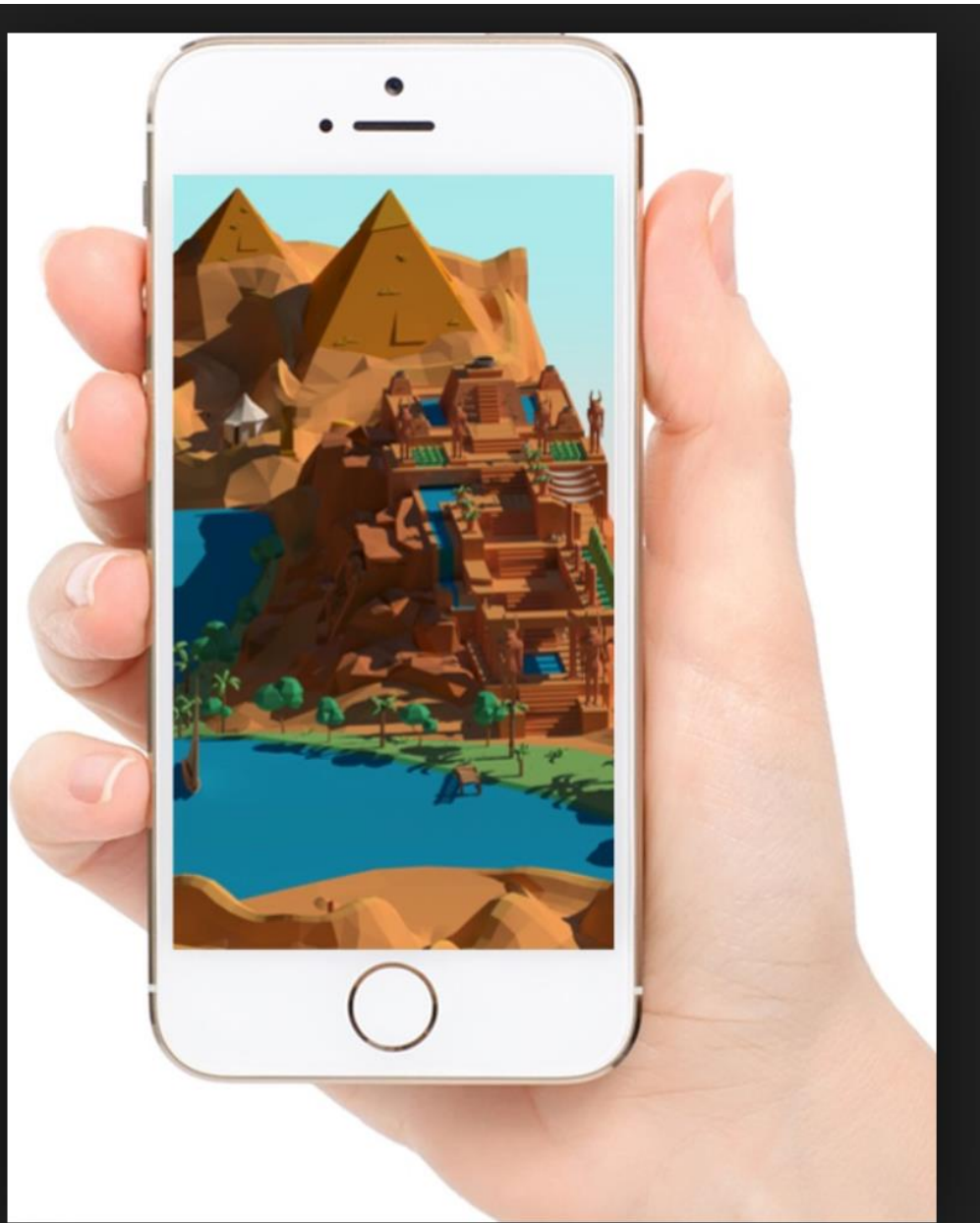
Comment traiter tôt

- MEDECIN

- circuit court de prise de RDV et de traitement
- Secrétariat formé aux signes qui doivent conduire à un RDV en urgence
- Accepter les patients dans la semaine
- Phase d'induction +++
- Surveillance du deuxième œil (OCT+++)

- INFORMATION PATIENT

- Patient informé sur la maladie et ses signes
- Sur la nécessité de consulter en urgence



on, me



INSTITUT DE LA VISION
PARIS

The Institut de la Vision (Vision Institute) is one of the most important research centers in Europe on eye diseases.



IBIONEXT

IbiONEXT is a management company dedicated to the creation, development and financing of innovative healthcare start-ups.



QUINZE-VINGTS

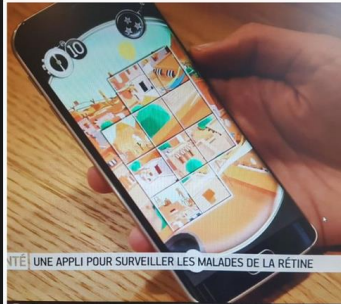
The Quinze-Vingts National Ophthalmology Hospital is the cradle of french ophthalmology and carries out the missions of a university hospital: care, teaching, research and prevention.




STREETlab
www.streetlab.com

Streetlab located near the Quinze-Vingts hospital, provides consulting and evaluation services to companies developing innovative products dedicated to visually impaired patients.


er



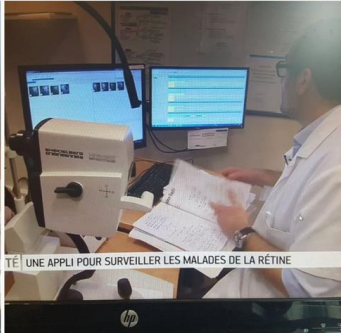
ITÉ | UNE APPLI POUR SURVEILLER LES MALADES DE LA RÉTINE



ITÉ | UNE APPLI POUR SURVEILLER LES MALADES DE LA RÉTINE



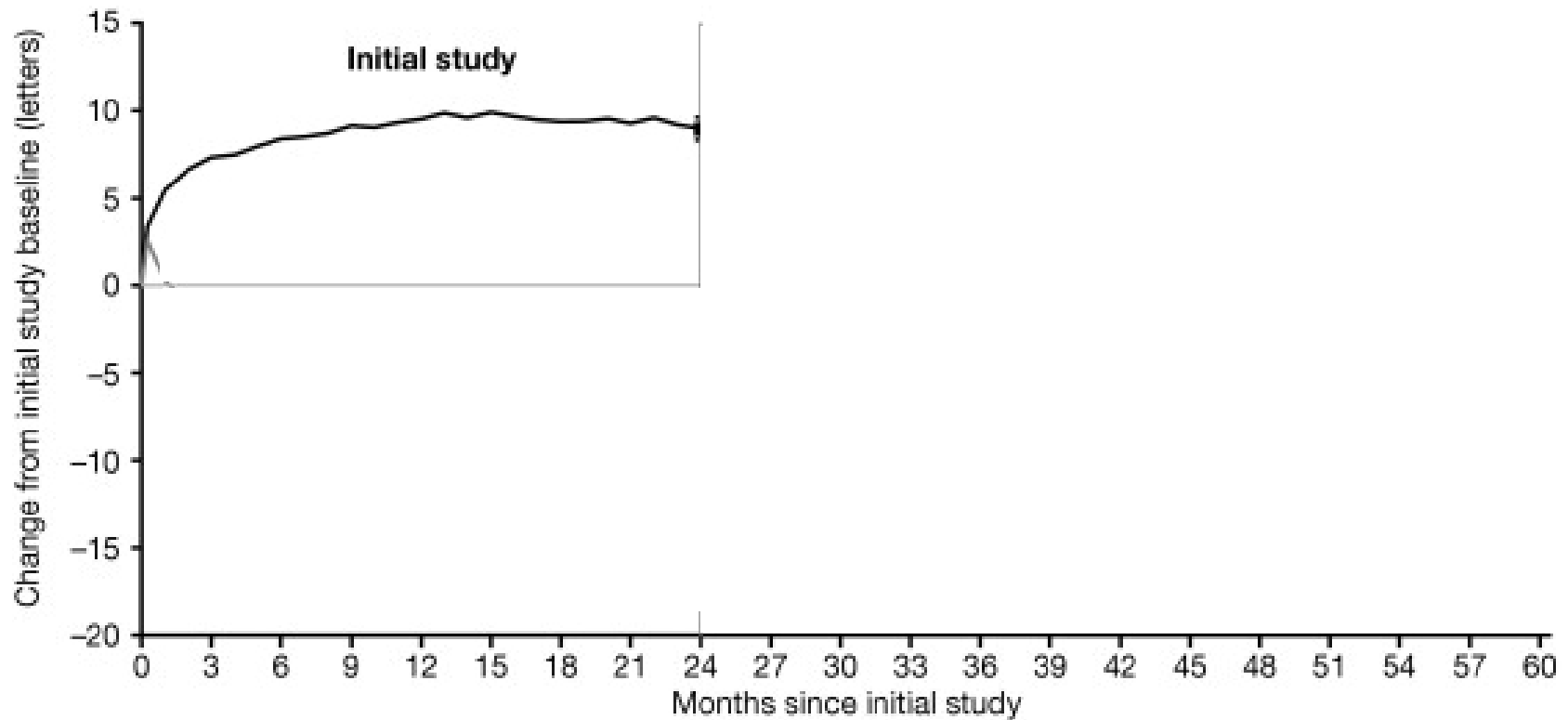
COIS GIRMENS
SPÉCIALISTE DES PATHOLOGIES DE LA RÉTINE
CHIEF DU DÉPARTEMENT DE NEURORÉTINE ET DE RÉTINOPATHIES
HÔPITAL NATIONAL D'OPHTALMOLOGIE DES QUINZE-VINGTS / PARIS



ITÉ | UNE APPLI POUR SURVEILLER LES MALADES DE LA RÉTINE

Que nous manque-t-il pour mieux traiter la DMLA exsudative?

- Traiter tôt
- **Traiter mieux**
- Traiter au-delà du champ des anti-VEGF
- Traiter moins

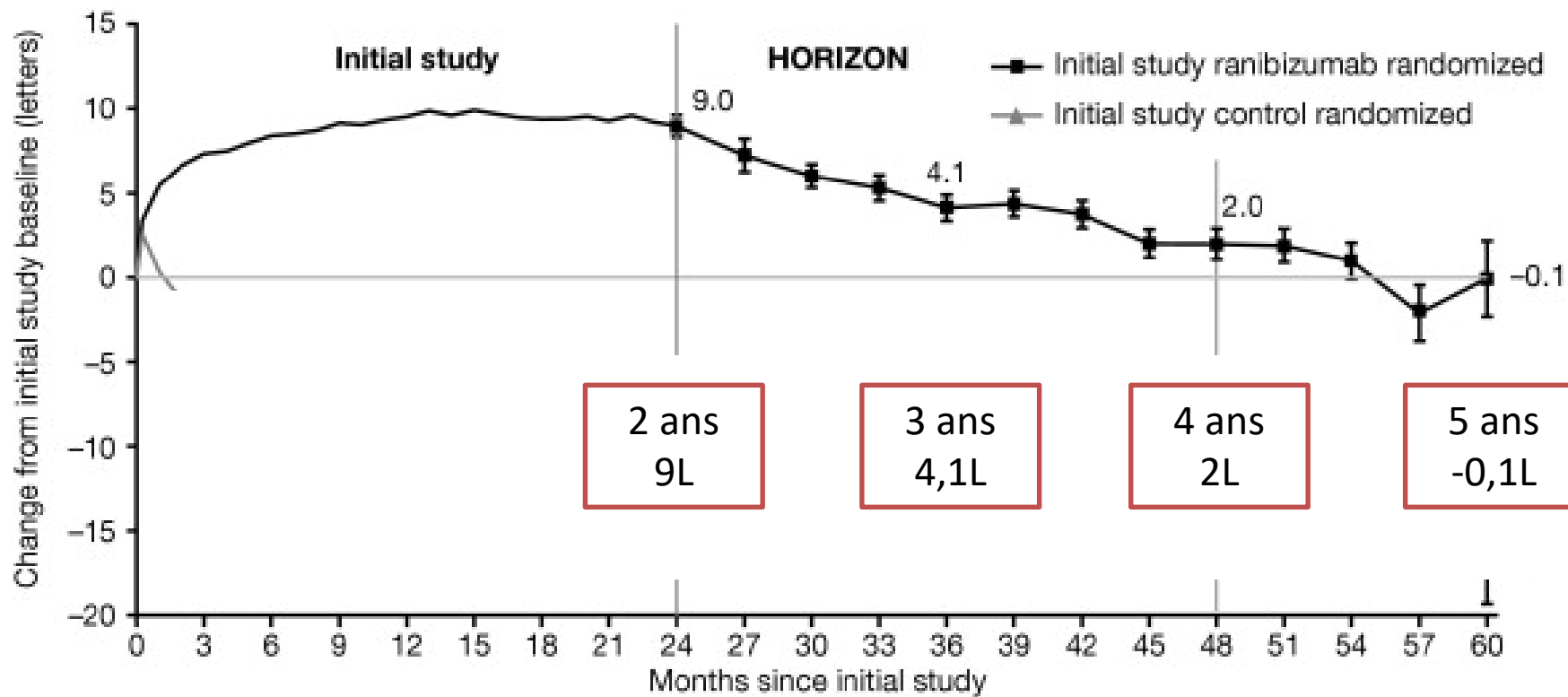


VA sample sizes over time

Range in initial study:

Initial study ranibizumab randomized	n = 576 to 599	284	519	490	481	447	420	405	388	309	261	127	73
Initial study control randomized	n = 241 to 253	118	223	206	202	188	175	165	160	132	113	70	43

...me partielle, est interdite.



2 ans
9L

3 ans
4,1L

4 ans
2L

5 ans
-0,1L

VA sample sizes over time

Range in initial study:

Initial study ranibizumab randomized	n = 576 to 599	284	519	490	481	447	420	405	388	309	261	127	73
Initial study control randomized	n = 241 to 253	118	223	206	202	188	175	165	160	132	113	70	43

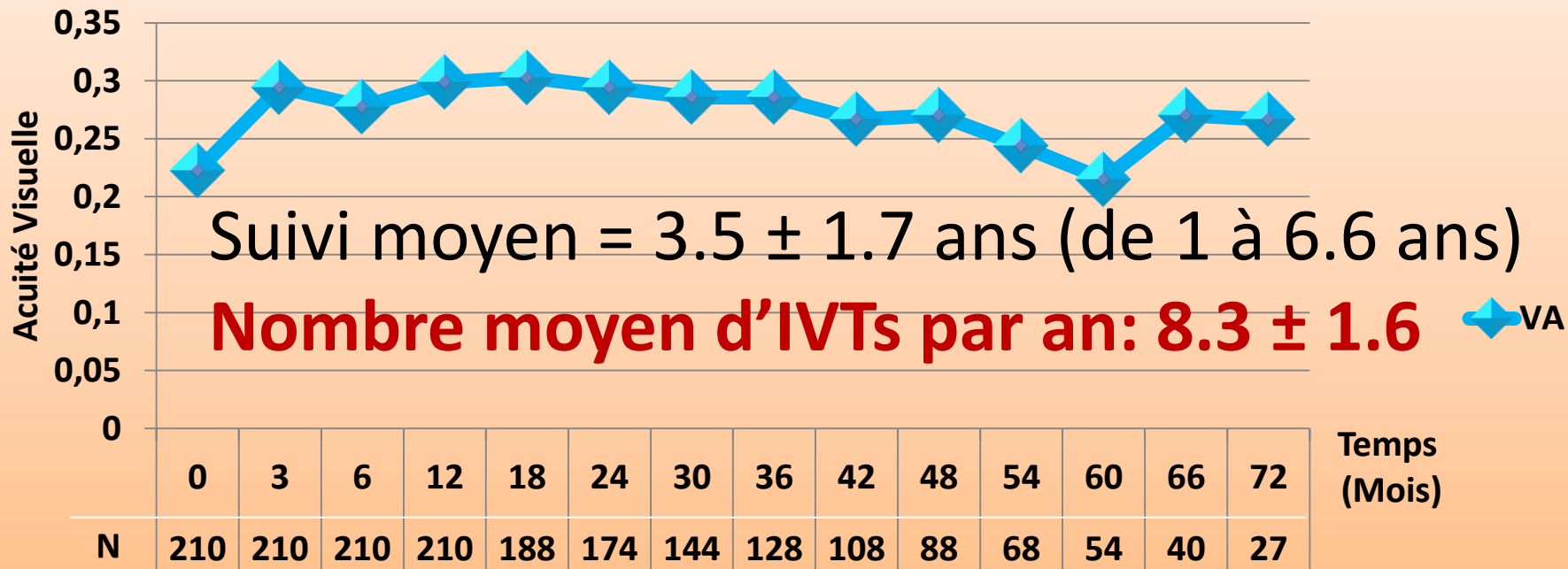
Question

- **Est-ce que cette baisse d'acuité visuelle est une fatalité?**

- Parce que la molécule n'est pas efficace sur le long cours?
- Parce que de l'atrophie, de la fibrose s'installent?
- Parce que les patients n'adhèrent pas à un traitement sur le long cours?

- Mrejen et al.
- 210 patients suivis, 59% plus de 3 ans
- Le suivi peut dépasser 6 ans

Acuité Visuelle à Long Terme

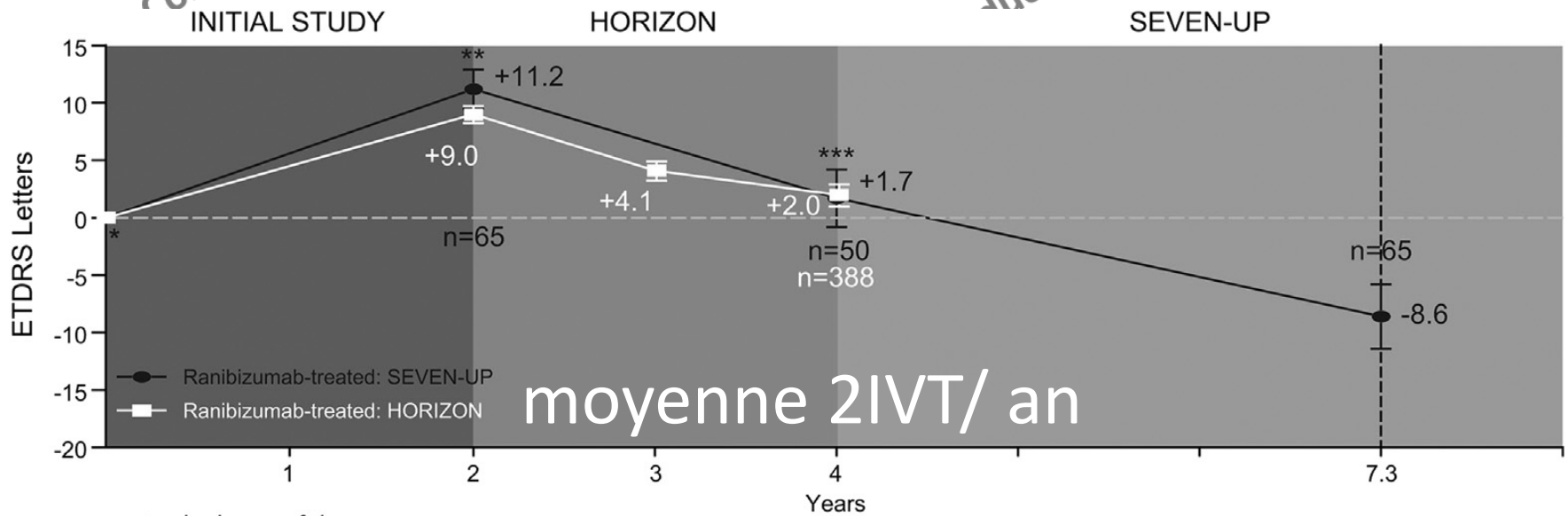


	Présentation N= 210	1 an N= 210	2 ans N= 174	3 ans N= 128	4 ans N= 88	5 ans N= 54	6 ans N= 27
Cohorte N=210	20/90	20/67	20/68	20/70	20/74	20/93	20/75

UN SOUS TRAITEMENT IMPORTANT EN IVT

Marina-Anchor-Horizon-Seven Up

- Variation de l'acuité visuelle
 - Par rapport à BL (entrée dans Marina-Anchor) -8,6 lettres
 - Par rapport au max d'AV -19,8 lettres



- Gillies et al, AAO Novembre 2017.
- 2500 patients inclus, régime treat and extend
 - Intervalle moyenne de réinjection à 3 ans : 60 jours
 - 1 patient sur 2 avait un intervalle de retraitement inférieur à 8 semaines

- On peut améliorer notre prise en charge de la DMLA

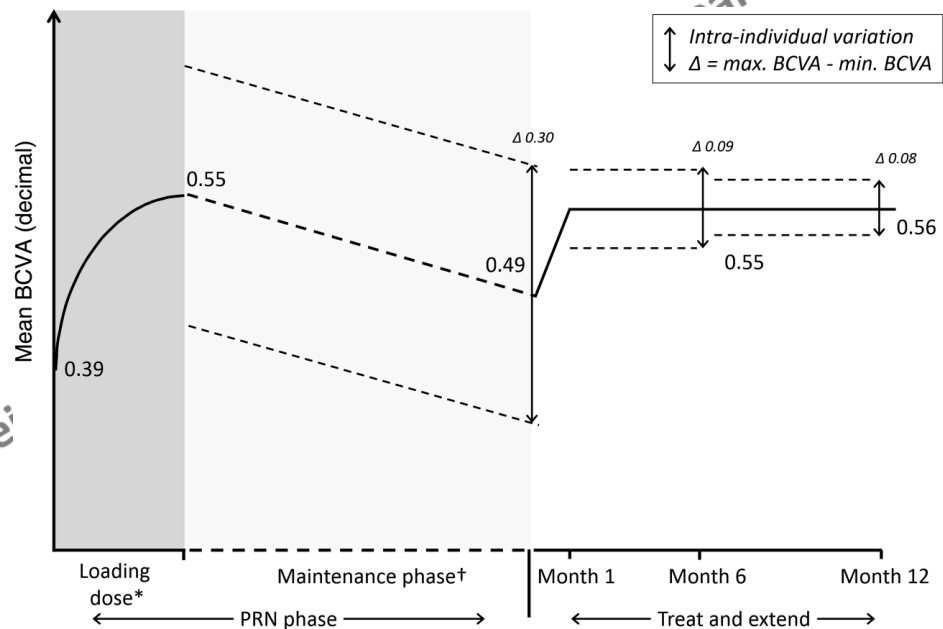
Changing from a *pro re nata* treatment regimen to a treat and extend regimen with ranibizumab in neovascular age-related macular degeneration

Katja Hatz,^{1,2,3} Christian Prunte^{1,2,3}

Hatz K, Prunte C. *Br J Ophthalmol* 2016;**100**:1341–1345. doi:10.1136/bjophthalmol-2015-307299

Figure 2 Change in BCVA from baseline to study end. *Three monthly injections at the first three visits; †mean length of treatment during the PRN maintenance phase was 17 months (range 3–55 months). BCVA, best corrected visual acuity; PRN, *pro re nata*.

146 yeux



Long-Term Outcomes in Eyes Receiving Fixed-Interval Dosing of Anti-Vascular Endothelial Growth Factor Agents for Wet Age-Related Macular Degeneration

Marc C. Peden, MD, Ivan J. Suñer, MD, Mark E. Hammer, MD, W. Sanderson Grizzard, MD[†]

Objectif :

-

Méthodologie :

-

109 yeux traités par anti-VEGF pendant au moins 5 ans à intervalle régulier (toutes les 4 à 8 semaines) et recevant >6.5 IVT par an

-

Gain maintenu d'AV à 7 ans avec un traitement continu par Ranibizumab. *Peden et al.*

-
-
-
-
- **En année 7: + 12.1 lettres ($P = 3.8 \times 10^{-5}$).**
- 50% gagnent ≥ 3 lignes et 93,2 % sont stables à 7 ans
-

Gain moyen et médian d'AV

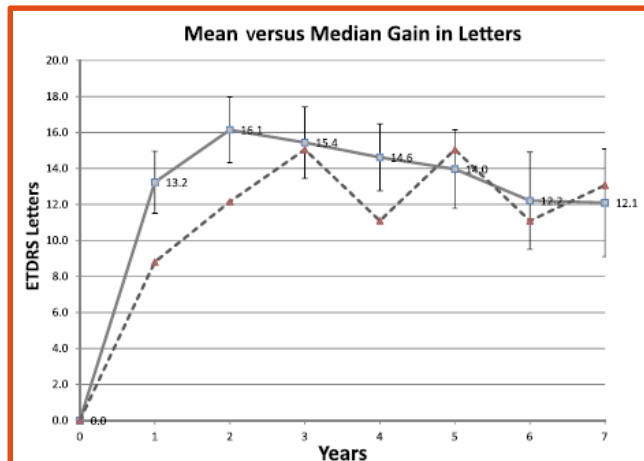


Figure 1. Graph showing the mean (\pm standard error) and median change in Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS) letter score at baseline and subsequent yearly time points for our cohort of patients receiving continuous fixed-interval dosing (between 4 and 8 weeks). —□— Mean Δ letters; -▲- Median Δ letters.

Que nous manque-t-il pour mieux traiter la DMLA exsudative?

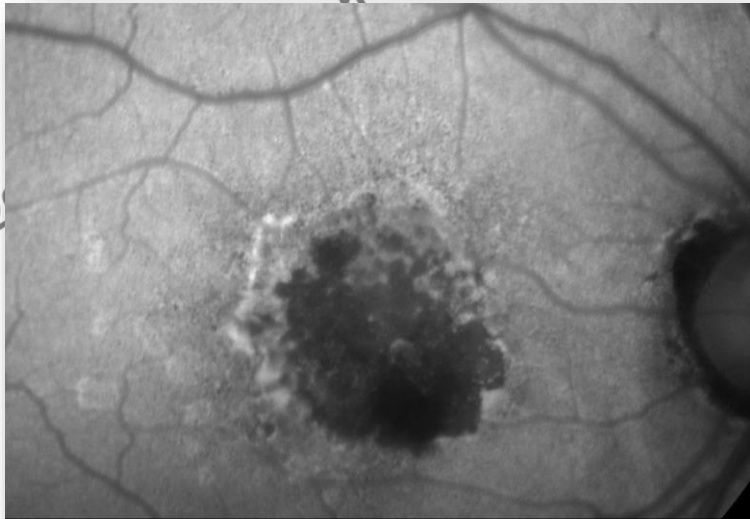
- Traiter tôt
- Traiter mieux
- **Traiter au-delà du champ des anti-VEGF**
- Traiter moins

Autre cible que le VEGF

- Pour dépasser les gains fonctionnels
 - Angiopoietine 2?
- Pour traiter les complications
 - Fibrose
 - Atrophie
 - **15 à 30% ont évolué vers une forme non traitable fibreuse ou atrophique avec acuité visuelle effondrée.**

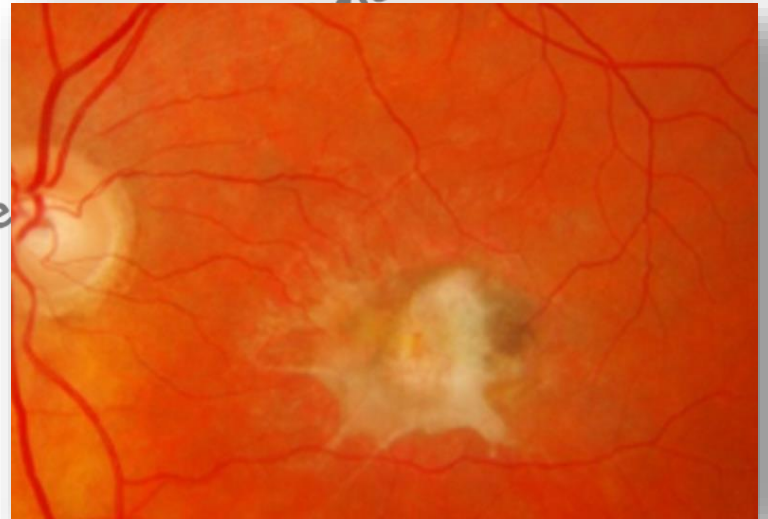
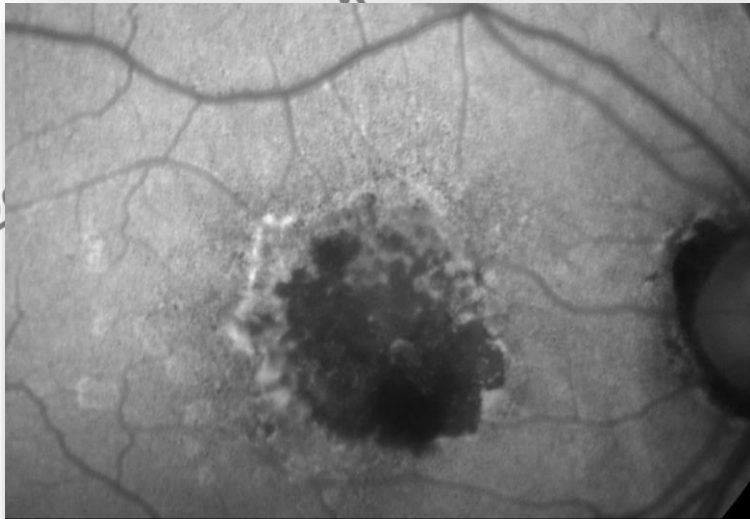
Autre cible que le VEGF

- 2017 année charnière: deux molécules très attendues : le lampalizumab et le fovista



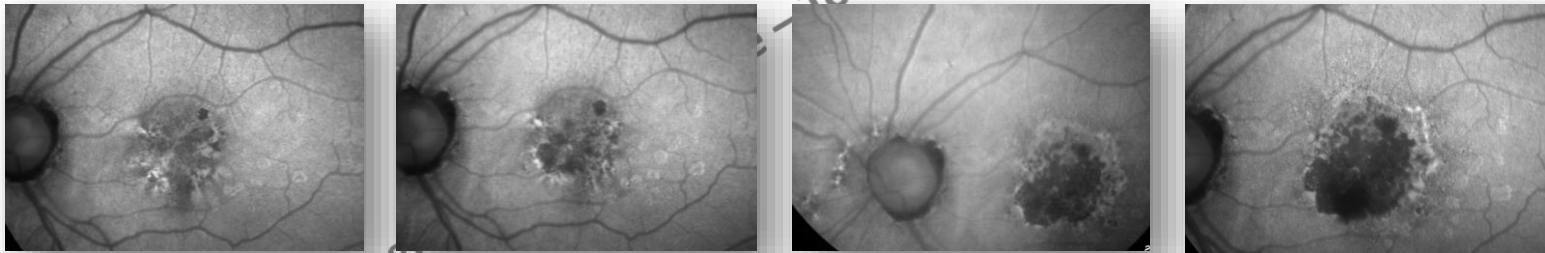
Autre cible que le VEGF

- Des espoirs déçus



Atrophie

- Catt 5 ans. Ophthalmology Auguste 2016
- La fréquence de patients ayant une ERC < 120 microns passe de 22% à 2 ans à **36% à 5 ans**
- Avec une **atteinte centrale** passant de 6% à **17%**



Le traitement de l'atrophie

– La voie immunologique médiatrice de l'inflammation

- Agir sur la cascade du complément

- LAMPALIZUMAB (voie alterne du complément)

- Mahalo Phase II résultats prometteurs mais échec de la phase 3, Chroma et Spectri

- Zimura anti C5 Phase 2/3 300 patients, fin d'inclusion décembre 2018

- APL2 anti C3 Phase 2

– Agents neuroprotecteurs

- Brimonidine Inclusion jusqu'en 2019

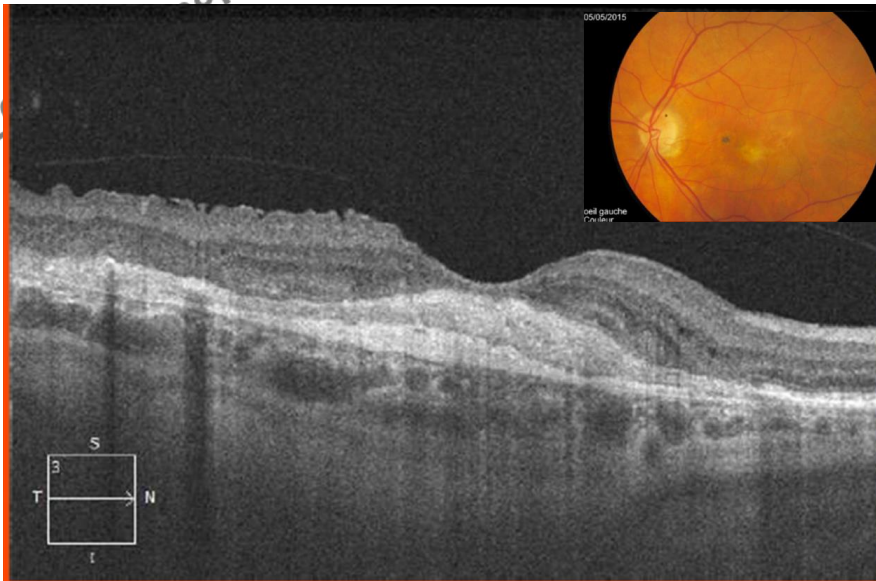
- CNTF (ECT)

ECHEC

Fibrose

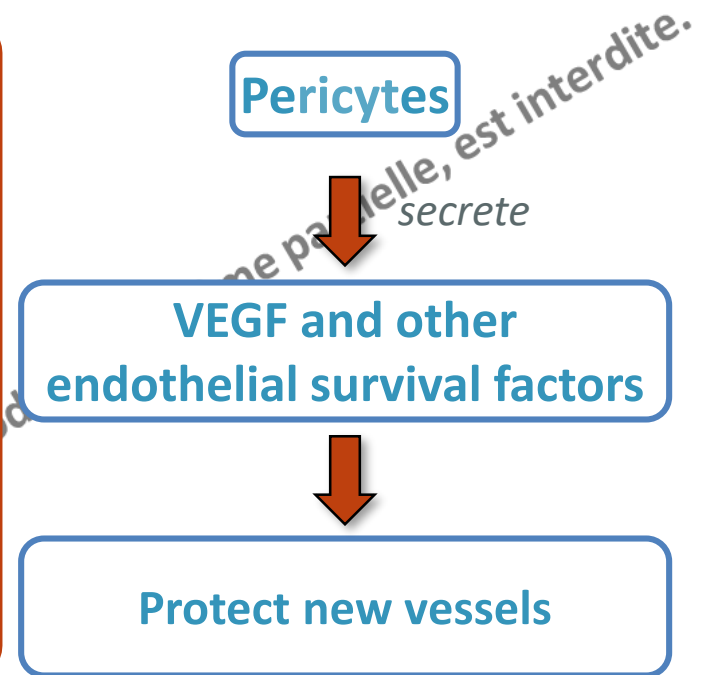
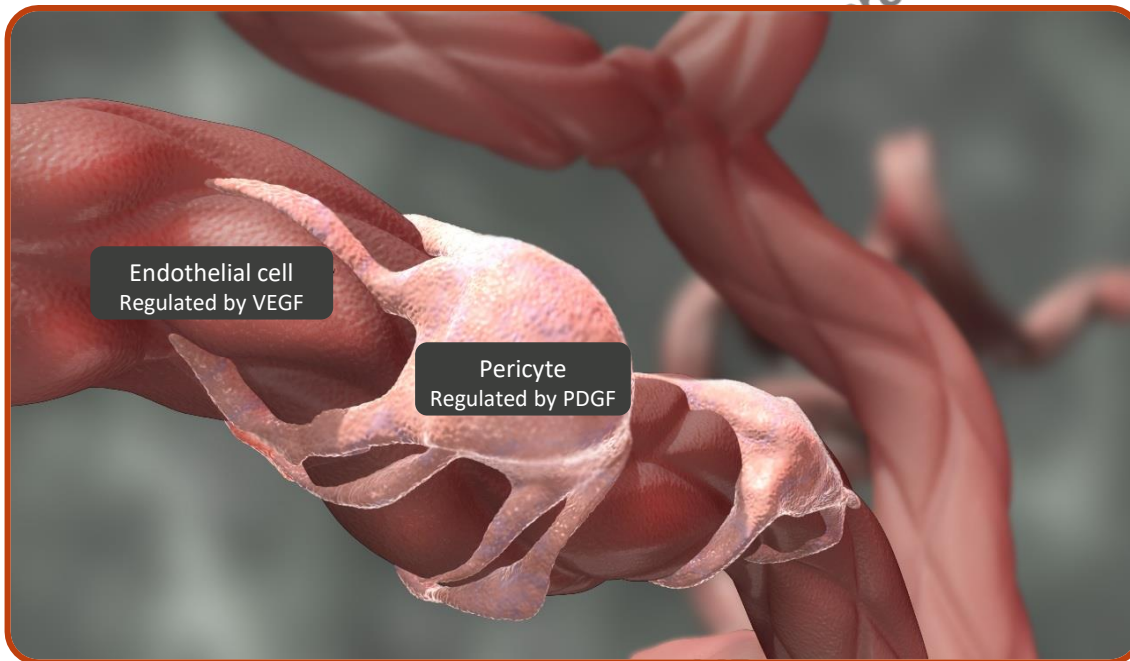
Cicatrice fibreuse à 2 ans : 24,7% des yeux

19,4% à 1an et 5,4% de plus à 2 ans



Le traitement de l'atrophie

- Les anti PDGF



- FOVISTA Opthotec

- OPH 1002 et 1003 Anti VEGF (ranibizumab) et anti PDGF

- Veille de publication des résultats
 - Action Ophtotec 39\$

- Veille de publication des résultats
 - Action Ophtotec 39\$
 - Jour des résultats 4,9\$.....

Au-delà des anti-VEGF

Atrophie et Fibrose échec des phases 3

2017 © Congrès Lyon Oeil Rétine – Toute reproduction, même partielle, est interdite.

2017 © Congrès Lyon Oeil Rétine – Toute reproduction, même partielle, est interdite.



Que nous manque-t-il pour mieux traiter la DMLA exsudative?

- Traiter tôt
- Traiter mieux
- Traiter au-delà du champ des anti-VEGF
- Traiter moins

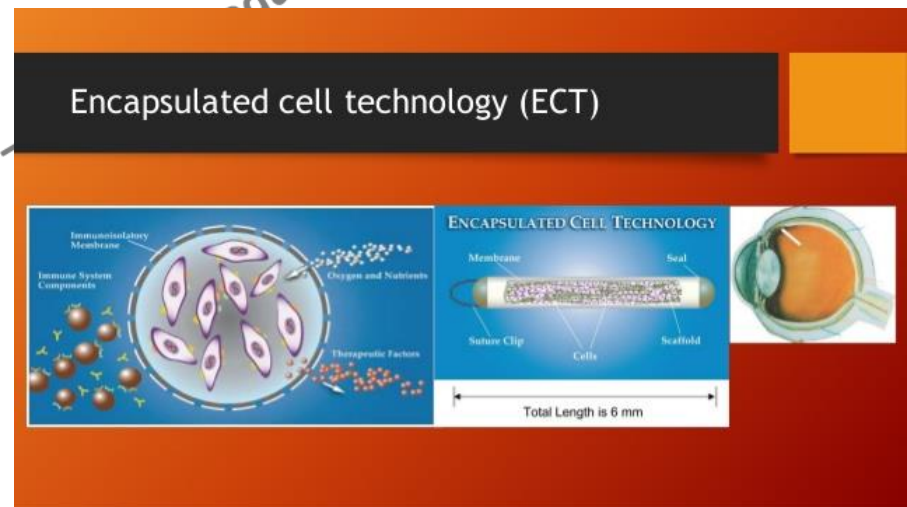
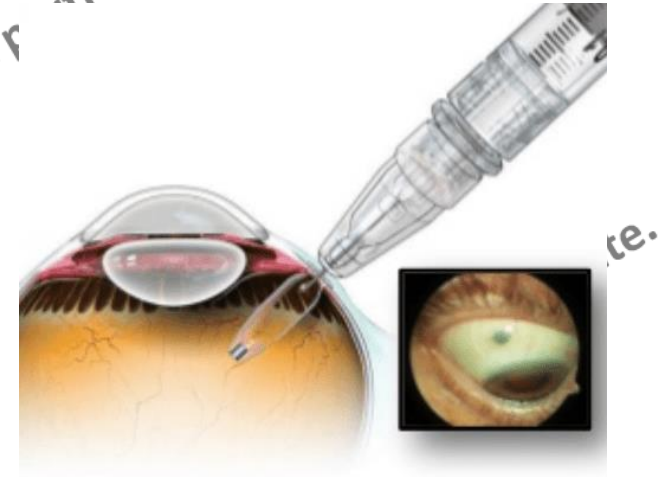
- Molécule à plus longue durée d'action
- Système de délivrance à libération prolongée

Molécule à plus longue durée d'action

- Brolucizumab (RTH 258)
- Etude Hawk et Harrier (1800 patients)
- Résultats à 1 an P Dugel et al. AAO 2017
- **Pas de non infériorité de la molécule par rapport à l'aflibercept**
- **Et dans 52% des cas pas besoin d'injection à moins de 3 mois d'intervalle**

Dispositif à libération prolongée

- LADDER study : réservoir
 - Phase II fin recrutement
octobre 2017
- Encapsulated cell technology



CONCLUSIONS

- **Traiter tôt**
- **Traiter mieux**
- **Traiter au-delà du champ des anti-VEGF**
- **Traiter moins**

- Part incompressible de la BAV liée à l'évolution de la fibrose et l'atrophie qui peut participer à 20-35% des mauvais résultats fonctionnels sur un long suivi de 4 à 7 ans
- La prise en charge précoce est indispensable
- Les patients qui ont la meilleure évolution sont les patients ayant un suivi régulier, non interrompu et un nombre d'IVT adapté

LOR

8 & 9 DÉCEMBRE
2017
PALAIS DES CONGRÈS



CONGRÈS LYON OEIL RÉTINE

Sous la Présidence du
Professeur Laurent KODJIKIAN
Ancien congrès R.O.I. Lyon



Merci de Votre Attention

