



# *Les combinaisons thérapeutiques en pathologie maculaire*

**Pr Corinne DOT**

Hopital Desgenettes – Lyon

Ecole du Val de Grâce – Paris

LOR 2017

# Transparence

**Allergan** (C, L), **Bayer** (C, L), **Novartis** (C, L)

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

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

1. les monothérapies actuelles et futures à associer  
*DMLA exsudative et OM*



# 1. Les anti-VEGFS (88% des IVT en France toutes indications)

A  
c  
t  
u  
e  
l

## Ranibizumab

Lucentis®

AMM DMLA en 2007  
AMM OMD 2011  
AMM OVR , NVC myopie forte  
AMM NVC pathologies rares

Bevacizumab (hors AMM)

**Ranibizumab** (cible VEGF-A)

**Aflibercept** (cible VEGF-A et B + PlGF)

## Aflibercept

Eylea®

AMM DMLA en 2012  
AMM OMD en 2015  
AMM OVR , NVC myopie forte

AMM  
Élargies  
Schémas diff  
selon  
pathologies

P  
R  
O  
C  
H  
E

## RTH = Brolucizumab

Phase III terminée (AAO 2017)

## Darpin (Abicipar)

Phase III en cours (date Aout 2018)

Cible VEGF-A  
+ gde durée  
action Q12 ?

F  
U  
T  
U  
R

## Anti-VEGF C et D

Phase 1/2

Autres  
isoformes  
ciblées

## 2. Les corticoïdes

### Corticoïdes : DEX implant



1 IVT tous les 4 à 5 mois

Baisse d'acuité visuelle due à un œdème maculaire diabétique (OMD)

chez des patients adultes

- considérés comme insuffisamment répondeurs à un traitement non corticoïde,
- ou pour lesquels un traitement non corticoïde ne convient pas,
- ou pseudophaques.



### Flucinolone Acetonide Implant

Retisert® dans uvéite : tolérance locale médiocre

Iluvien® dans OMD non remboursé en France

Voie épisclérale

Etude MUST à 7 ans dans les uvéites (JAMA 2017) : 61% PIO > 21 mmHg

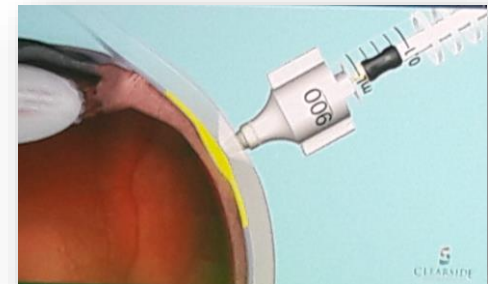
### Triamcinolone Acetonide :

Voie supra choroïdienne à l'étude dans l'OMD ....

**Etude Hulk** à 6 mois dans OMD (Sub AAO 2017)

CLS-TA 4mg +/- aflibercept , *En moyenne sur 6 mois : 3 injections TA (1-5)*  
15% de traitement hypotonisant

**Etude TYSSE** à 6 mois : Phase 2 OMD : CLS-TA + Aflibercept (protocole AAO 2017)



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

# Quel bilan pour les monothérapies ? rationnel de la combinaison thérapeutique ?

Le VEGF est un facteur prépondérant :  
 dans l'angiogénèse → DMLA  
 dans la rupture de la BHR -> OMD, OM post OVR

**MAIS réponse au ttt sous-optimale** pour certains patients dans toutes les pathologies  
 DMLA : persistance d'activité et de fluide (Harbor ..)  
 OMD : 30 à 40% de « non-répondeurs » (Protocole I, Restore, Boreal OMD, Etoile, Protocole T)

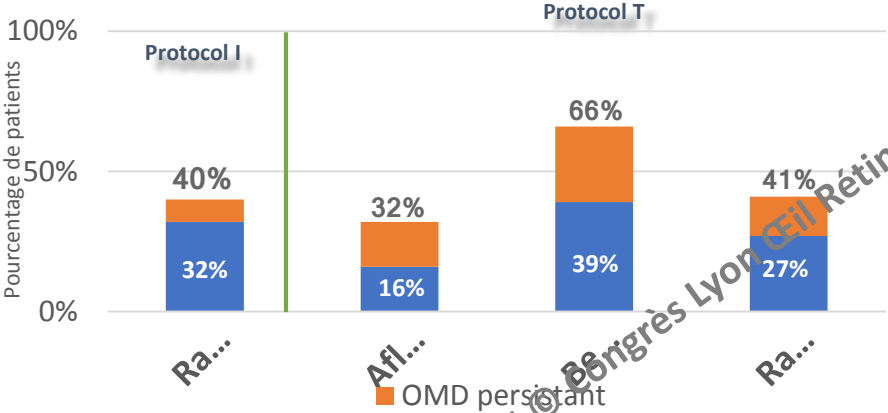
**SWITCH** dans OMD et OVR ?

**Combinaison thérapeutique** (toutes indications)

Associer des mécanismes d'action différents :  
 inhibition plus large des cytokines en causes  
 inhibition totale du VEGF  
 Recherche d'une action synergique

Meilleure efficacité ?  
 Ou/et réduction du fardeau thérapeutique ?

*Combitt initiale ou 2<sup>nd</sup> ?*



## 2. Vers les combithérapies

L'actuel : la combinaison avec les corticoïdes

Le futur :

l'utilisation des anti-Ang 2 ?  
les intégrines ?



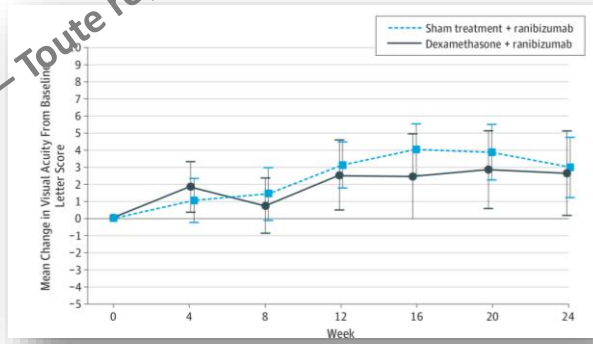
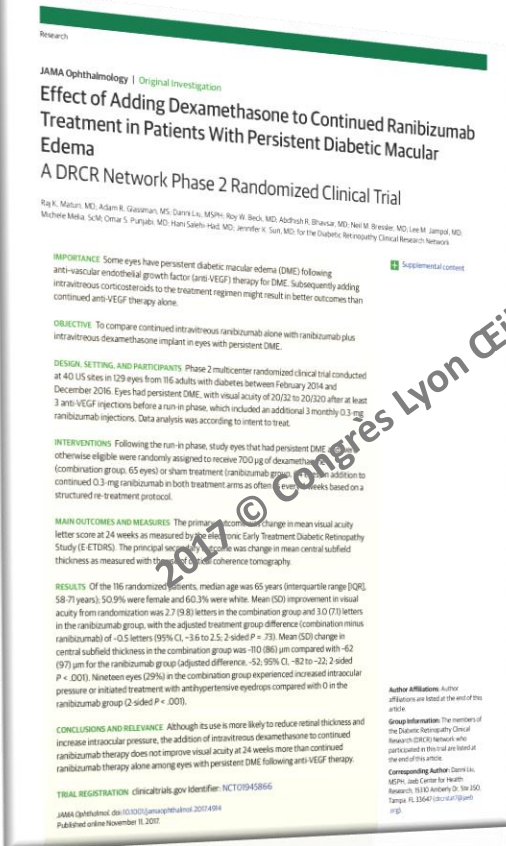
2017 © Congrès Lyon Œil Rétine – Toute reproduction, même partielle, est interdite.

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

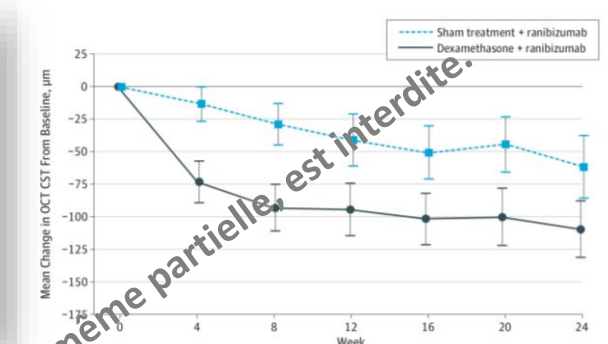
# OMD / Protocole U : combinaison DEXi + ranibizumab vs ranibizumab seul : une méthodologie critiquable ..

N=129

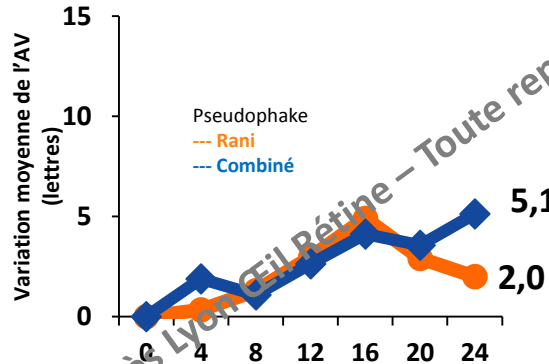
Inclusion : OMD tardifs ( $\geq 1$  an) et réfractaires  
 Beaucoup de patients phakes (60% groupe combiné)  
 STOP à 6 Mois



Gain AV similaire



Meilleure réponse anatomique gr.combiné



Impact de la cataracte cortisonique mal analysé

Conclusions de l'AAO 2017 à tempérer ...



-> Amélioration du pronostic visuel ?

Singer et al. : anti-VEGF puis DEXi 15j plus tard

Suivi sur 6 cycles de ttt = + 24 M

N=62, Avi ovcr = 42l

Clinical Ophthalmology

Open Access Full Text Article

Dovepress

ORIGINAL RESEARCH

Long-term results of combination therapy using anti-VEGF agents and dexamethasone intravitreal implant for retinal vein occlusion: an investigational case series

### Sous-groupe OVCR à 24 M , n=22

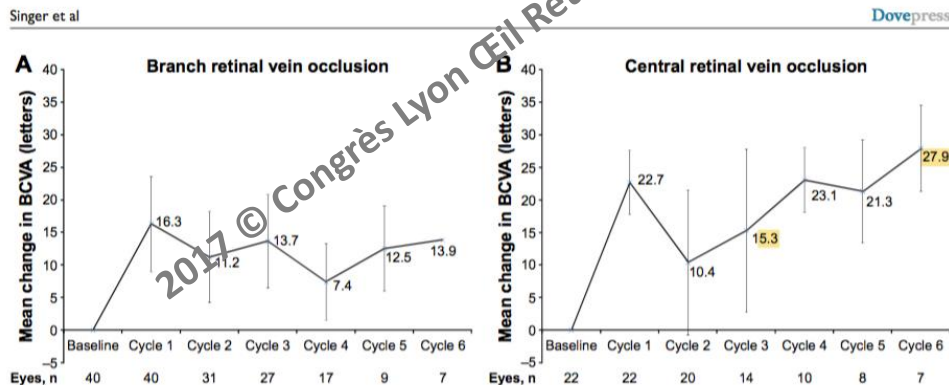
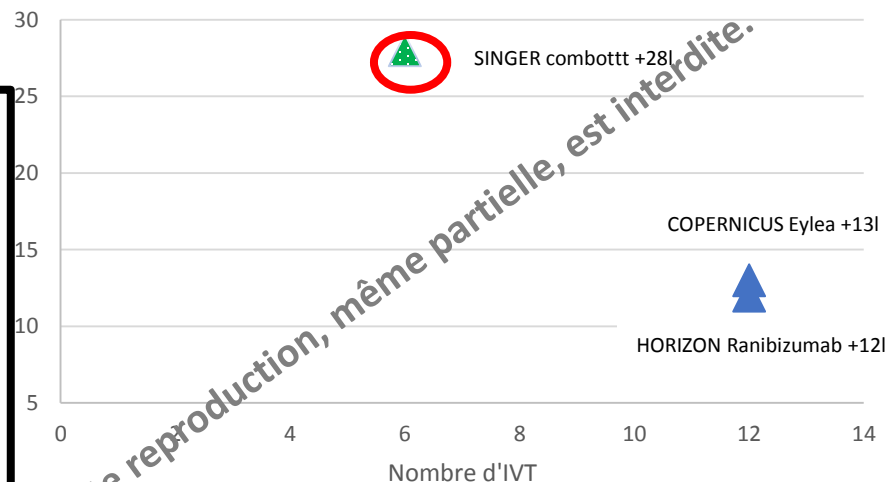


Figure 2 Mean peak change from baseline in best-corrected visual acuity (BCVA) in each treatment cycle. Notes: (A) BCVA; (B) central retinal vein occlusion. Error bars represent 95% confidence intervals.

eyes with CRVO. Intraocular pressure increased in 19 of 62 eyes, and 26 of 44 phakic eyes underwent cataract surgery.

**Conclusion:** In eyes with ME due to RVO, treatment with an anti-VEGF agent plus DEX implant provided a predictable duration of effect, as well as significant improvements in BCVA and CFT.

**Keywords:** dexamethasone, intravitreal, macular edema, retinal vein occlusion

Intervalle moyen constant entre les cycles = 4,5 M

Résultats plus intéressants pour OVCR vs OBV

# Comparatif OVR - Etudes pivotales

A 24m	Copernicus/Gallileo Eilibercept	Horizon Ranibizumab	DEX+anti-VEGF Singer
AVi	50/54l	47l	42l
Gain moyen	+13	+12	+28
Avf « calculée »	63/67	59	70
+ 3 lignes	55/60%	51%	43 à 60%
Nb IVT total	24/18	12,4	17 en 6 cycles

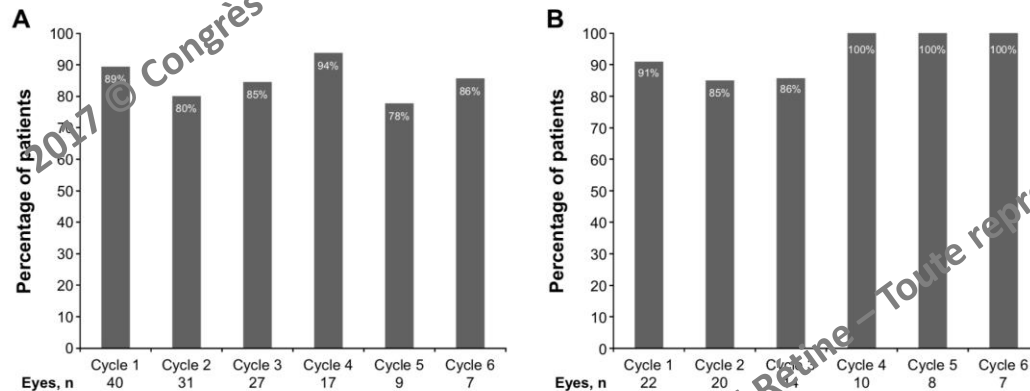


Figure 5 Percentage of patients with central foveal thickness  $\leq 300 \mu\text{m}$  at any time in each treatment cycle.  
Notes: (A) Branch retinal vein occlusion; (B) central retinal vein occlusion.

Maintien d'une rétine sèche  
Au cours des cycles de traitement

*Gain en intervalle de traitement*

*Nécessité étude H to H pour efficacité*

### Activité anti-angiogénique des corticoïdes décrite dès les années 80

Action sur la BHR interne et externe  
↓ VEGF et d'autres cytokines pro-inflammatoires (physiopath. DMLA)

### TA injectée dans DMLA dès 1995 *Penfold et al. BJO 2002*

Puis TA + PDT pour diminuer le nb de PDT

TA en IVT n'est plus utilisée du fait de ses complications (en France)

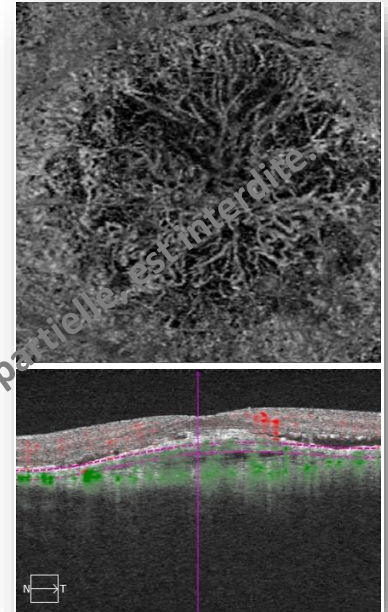
Arrivée des antiVEGF en 2007 en France qui seuls ont l'AMM (Rani et Afli)

*Mode de délivrance DEXi ne lui permet pas d'être utilisé en monothérapie*

**Mais en cas de DMLA réfractaire (persistant or recurrent) :**

→ *bitt off label possible sous couvert d'anti-VEGF* pour de nombreux auteurs :

- Permet de réduire le LIR *Barikian et al., Retina 2016*
- Permet de réduire et espacer les IVT d'anti-VEGF  
*Rezar et al., Retina 2016, Kuppermann B et al., Retina 2015*
- Et dans les polypes aussi (surtout en Asie)



## 2. Vers les combithérapies

L'actuel : la combinaison avec les corticoïdes

**Le futur :**

l'utilisation des anti- Ang 2  
les integrines ?



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

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

# 1. Anti-VEGF + Anti-PDGFs ?

--→ EXIT des anti-PDGFs fin 2016



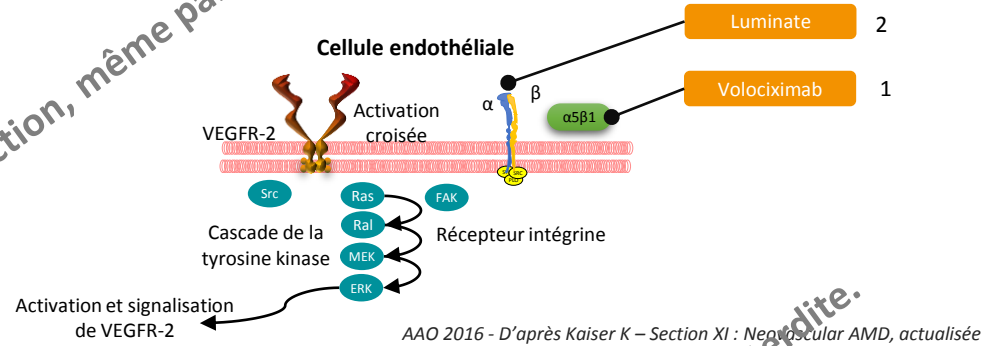
2017 © Congrès Lyon Œil Rétine – Toute reproduction, même partielle, est interdite.

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

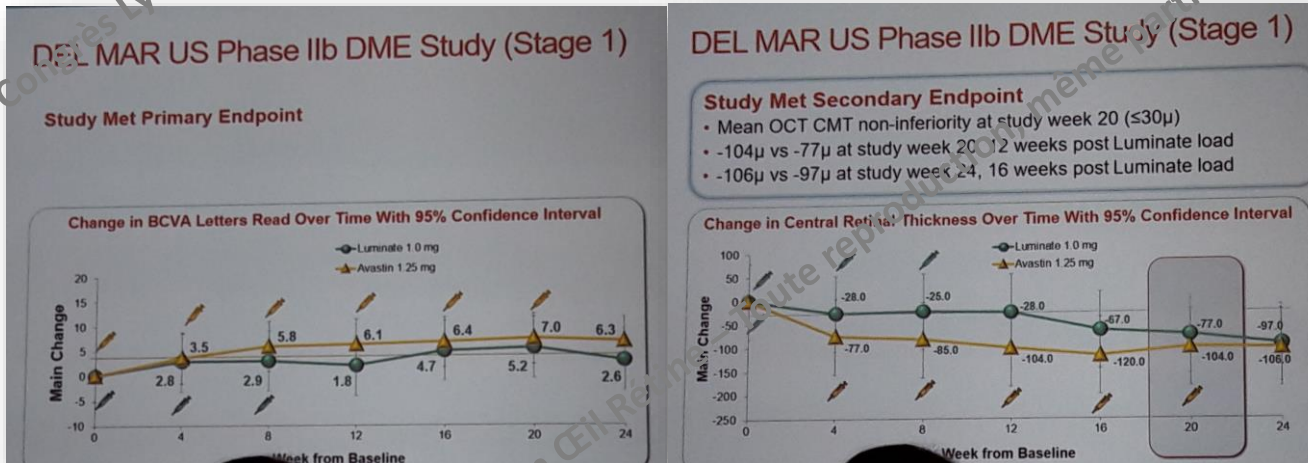
## 2. La voie des intégrines ..

### Voie des intégrines

- Rôle dans l'adhésion à la matrice extracellulaire et entre les cellules
- Rôle dans l'apoptose des astrocytes dans la RD Yun et al., 2016
- Les cibler = inhibition de la prolifération des cell endothéliales
- Molécules en phases I et II

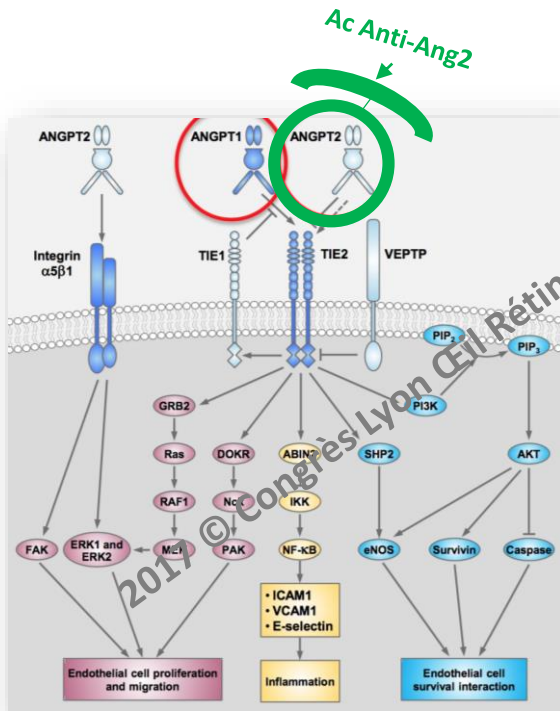


### DELMAR Study Phase IIb dans OMD / Integrin versus Avastin



Résultats non inférieurs au bevacizumab à 20 sem (résultats présentés fin 2017) vers phase III à priori

### 3. La voie des anti-Ang 2 : Phase II nesvacumab + aflibercept terminée



Voie de signalisation Angiopoietin/Tie2

Thurston and Daly. *Cold Spring Harb Perspect Med* 2012;2:a006650  
 Jones et al. *Nature Reviews Molecular Cell Biology* 2, 267-287 (April 2001)  
 Eklund, Lauri et al. "Angiopoietin signaling in the vasculature." *Experimental cell research* 319.9 (2013): 1271-1280

RUBY et ONYX studies

Conditions de phase III à préciser

Communiqué de presse du 27 nov 2017

#### REGENERON

November 27, 2017

#### Regeneron Provides Update on EYLEA® (aflibercept) Injection and Nesvacumab (Ang2 Antibody) Combination Program

TARRYTOWN, N.Y., Nov. 27, 2017 /PRNewswire/ -- **Regeneron Pharmaceuticals, Inc.** (NASDAQ: **REGN**) today announced that results from two Phase 2 studies that added the angiopoietin2 (Ang2) antibody nesvacumab to EYLEA® (aflibercept) injection did not provide sufficient differentiation to warrant Phase 3 development. The RUBY study evaluated patients with diabetic macular edema (DME) and the ONYX study evaluated patients with wet age-related macular degeneration (wet AMD). EYLEA results were consistent with findings in previous clinical studies. There were no new safety signals in these studies.

"We knew from the start that it would be difficult to improve on the already high bar set by EYLEA, which is the market-leading branded therapy in its approved indications, providing significant improvement in vision and strong long-term outcomes in patients with wet AMD and DME," said George D. Yancopoulos, MD, PhD, President and Chief Scientific Officer, Regeneron. "We expect to report results in the first half of 2018 from the EYLEA Phase 3 study in diabetic retinopathy, which represents a growing patient population with significant need. We also continue to invest in additional R&D approaches in ophthalmology with the goal of providing new innovations to patients with serious vision-threatening diseases."

RUBY and ONYX were two, randomized, double-masked, active-controlled phase 2 studies designed to investigate if a combination of aflibercept and nesvacumab offered additional benefit over aflibercept monotherapy. The studies evaluated two different doses of nesvacumab in combination with aflibercept, both administered as a single co-formulated intravitreal injection, as well as aflibercept monotherapy. The primary endpoint for both trials was change in best-corrected visual acuity (BCVA) between week 12 and 36 as measured on the Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS) letter score.

Results from RUBY and ONYX will be further analyzed and will be submitted for presentation at a future medical congress.

The combination of aflibercept and nesvacumab is being jointly developed by Regeneron and Bayer AG under a global collaboration agreement. The safety and efficacy of the potential use of a co-formulated combination of aflibercept and nesvacumab in wet AMD and DME have not been fully evaluated by any regulatory authority.

#### About EYLEA® (aflibercept) Injection

EYLEA® (aflibercept) Injection is a vascular endothelial growth factor (VEGF) inhibitor formulated as an injection for the eye. It is designed to block the growth of new blood vessels and decrease the ability of fluid to pass through blood vessels (vascular permeability) in the eye by blocking VEGF-A and placental growth factor (PLGF), two growth factors involved in angiogenesis. In the United States, EYLEA is the number one prescribed FDA-approved anti-VEGF treatment for its approved indications and is supported by a robust body of research that includes seven pivotal Phase 3 studies.

Regeneron and Bayer AG collaborate on the global development and commercialization of EYLEA. Regeneron maintains exclusive rights to EYLEA in the United States. Bayer has licensed the exclusive marketing rights outside the United States, where the companies share equally the profits from sales of EYLEA, except for Japan where Regeneron receives a percentage of net sales.

#### IMPORTANT SAFETY INFORMATION FOR EYLEA® (aflibercept) INJECTION

EYLEA® (aflibercept) Injection is a prescription medication administered by injection into the eye. You should not use EYLEA if you have an infection in or around the eye, eye pain or redness, or known allergies to any of the ingredients in EYLEA, including aflibercept.

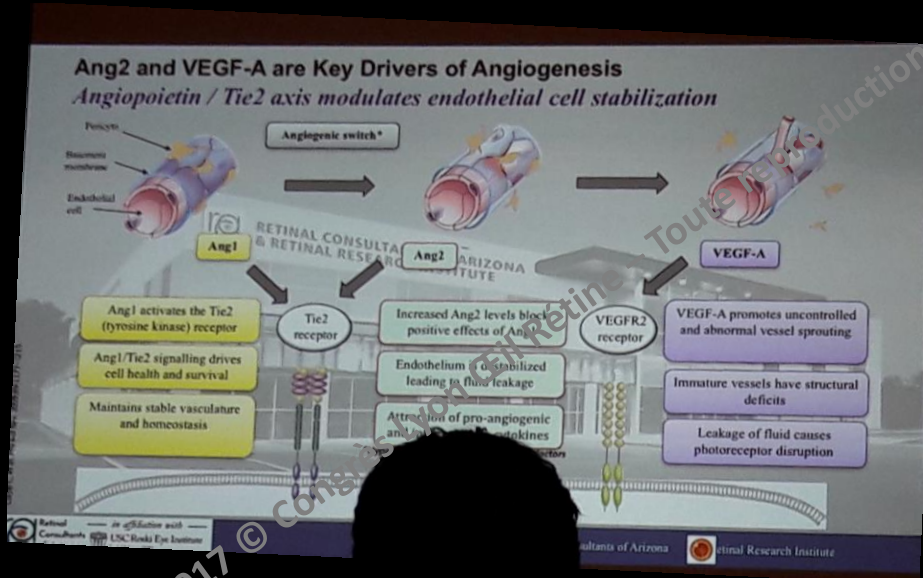
Injection into the eye with EYLEA can result in an infection in the eye and retinal detachment (separation of retina from back of the eye). Inflammation in the eye has been reported with the use of EYLEA.

In some patients, injections with EYLEA may cause a temporary increase in eye pressure within 1 hour of the injection. Sustained increases in eye pressure have been reported with repeated injections, and your doctor may monitor this after each injection.

There is a potential risk of serious and sometimes fatal side effects related to blood clots, leading to heart attack or stroke in patients receiving EYLEA.

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

Autre molécule en phase II associant un anti-VEGF à un inhibiteur d'Ang2 (ROCHE)



Résultats Boulevard phase 2 début 2018

**RG7716 is a Tailor-made Ophthalmic Bispecific mAb**  
*Engineered for efficacy, improved PK and systemic safety*

**Utilizes Roche CrossMab technology**  
**Single molecule**  
 Potently neutralizes both VEGF and Ang2  
 Maintains desired Ang2 / VEGF ratio with clearance

**RG7716 Structure:** Anti-Ang2, Anti-VEGF, Disabled Fc region

- Employs efficacy known from anti-VEGF binding domain
- Increased efficacy due to additional anti-Angiopoietin 2 activity
- Engineered to result in Fc-mediated binding
  - Faster systemic clearance
  - No effector function

2 phase 2 en cours (AVENUE et BOULEVARD)  
 Pour AMD et DME





# Take home messages : combinaisons thérapeutiques

**Seule combinaison à ce jour : Anti-VEGF + Corticoïdes (off label)**

*place reste à définir*

*pour les répondeurs sous-optimaux ou d'emblée ?*

A évaluer car ..

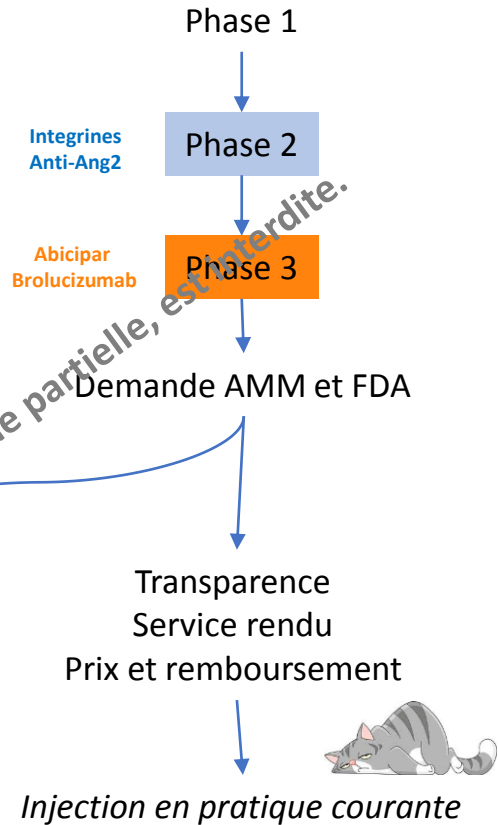
Autres familles ttt en développement en cours ou en fin de phase 2

Nouveaux anti-VEGFs en cours ou en fin de phase 3

En aval les procédures d'enregistrement et de remboursement

Espoir repose encore sur de nouvelles cibles thérapeutiques ...

Doit-on envisager des trithérapies avec les nouvelles molécules ?



2017 © Congrès Lyon Œil Rétine - Toute reproduction, même partielle, est interdite.