

Farmaci anti-VEGF : tipi , risultati visivi e protocolli di uso

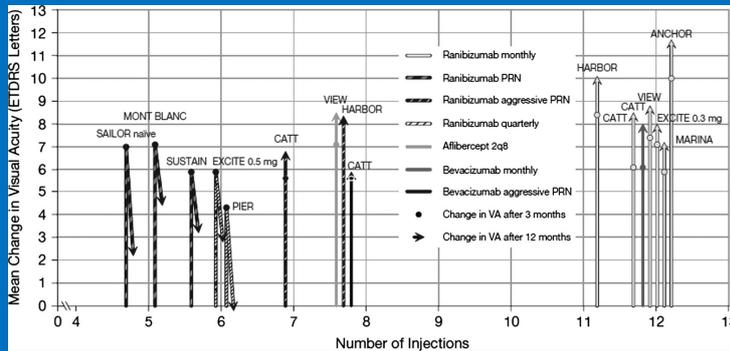
Benedetta Pieri

**S.O.C. Oculistica P.O.Palagi
Dir. F. Barca**



1

Il punto di partenza



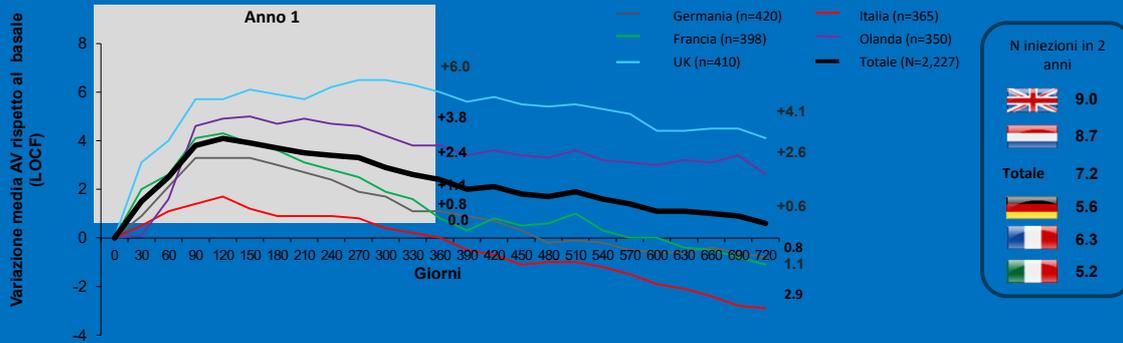
- **Gli Anti-VEGF sono efficaci**
- **L'efficacia è correlata al numero di somministrazioni**
- **L'efficacia è correlata ai farmaci utilizzati e ai protocolli adottati per il monitoraggio**

Paolo Lanzetta et al. Br J Ophthalmol 2013;97:1497-1507

2

Il trattamento mensile non è applicabile nella pratica clinica

Studio AURA 'real-world' su 2227 pazienti con nAMD trattati con ranibizumab



I risultati nella pratica clinica non sono sovrapponibili a quelli ottenuti negli studi registrativi con ranibizumab. I peggiori risultati si osservano nei paesi in cui si fanno meno iniezioni

MA-M_AFL-IT-0003-1

LOCF, last observation carried forward; nAMD, neovascular age-related macular degeneration; PRN, pro re nata; AV, acuità visiva. Holz FG et al. Br J Ophthalmol 2015; 99 (2): 220-226

3

Nella pratica clinica possono essere adottati diversi regimi di trattamento per la w-AMD

Proattivi
(Fisso o T&E)



- Iniezioni ad ogni visita programmata, anche in assenza di attività della malattia
- Nel T&E, intervalli modificati in base a parametri anatomici / funzionali

Reattivi
(PRN)



- Monitoraggio regolare e trattamento solo in caso di attività della lesione

Garcia-Layana A et al. Drugs Aging 2015; 32 (10): 797-807. Mantel I. Transl Vis Sci Technol 2015; 4 (3): 6.

4

PRN

pro



- Outcome dimostrati con un monitoraggio molto stretto
- Trattamento adattato alle necessità cliniche del singolo paziente

contro

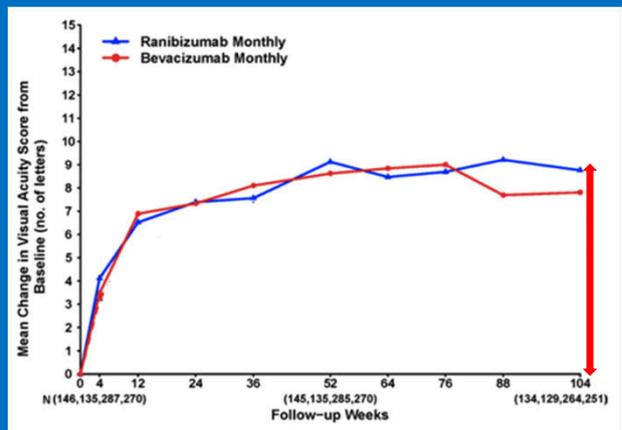
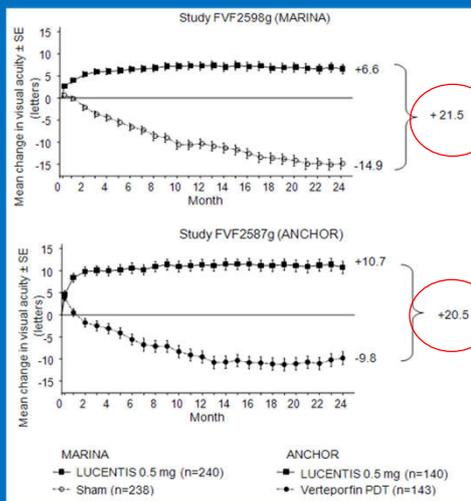


- Necessità di uno stretto monitoraggio mensile
- Difficoltà nella pratica clinica per numero elevato di visite di follow up
- Possibile undertreatment

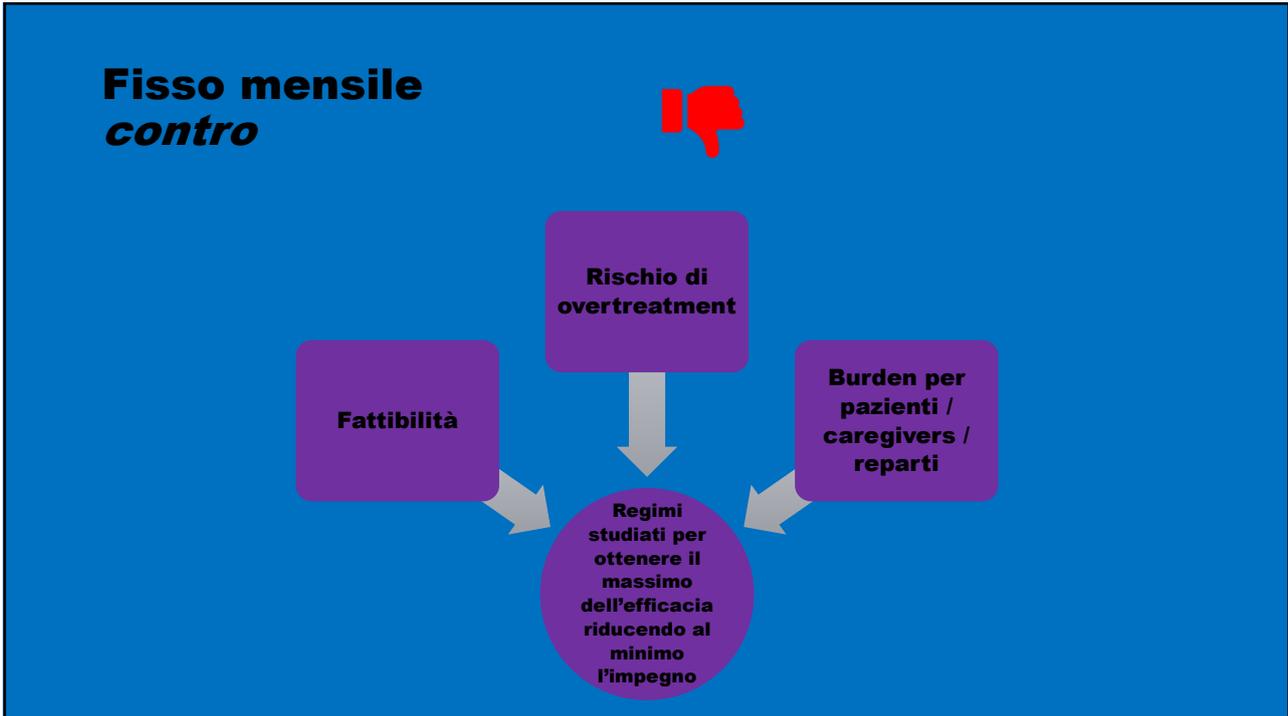
5

Fisso mensile

pro



6



7

PIER

Month	Sham (n=63)	Ranibizumab 0.3 mg (n=60)	Ranibizumab 0.5 mg (n=61)
0	0	0	0
2	0	-2	-5
4	0	-3	-8
6	0	-4	-11
8	0	-5	-13
10	0	-6	-14
12	-0.2	-7	-16.3

16.1 letter difference*

14.7 letter difference*

Fisso trimestrale pro & contro

Ridotto numero di iniezioni

EXCITE

Month	0.3 mg quarterly (n=120)	0.5 mg quarterly (n=118)	0.3 mg monthly (n=115)
0	0	0	0
2	5.5	5.0	4.5
4	6.5	5.5	4.5
6	7.0	5.5	4.5
8	7.0	5.5	4.5
10	7.5	5.0	4.0
12	8.0	4.5	3.5

Ridotta efficacia

8

Fisso bimensile *pro*



Ridotto numero di iniezioni, a parità di efficacia



Nessuna necessità di monitoraggio intermedio

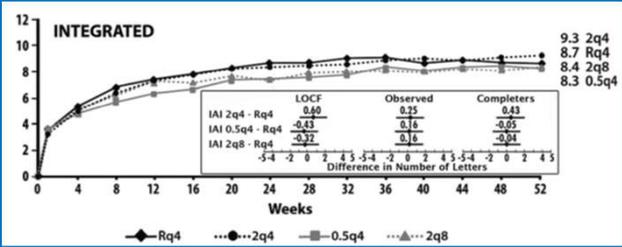


Programmazione di visite ed iniezioni




Aff 2Q4 Aff 0.5Q4 Aff 2Q8

VIEW



	LOCF	Observed	Completers
IAI 2q4 - Rq4	0.60	0.25	0.43
IAI 0.5q4 - Rq4	-0.43	0.16	-0.05
IAI 2q8 - Rq4	-0.32	0.16	-0.04

di Autore sconosciuto è concesso in licenza da

9

I principi fondamentali per uno schema di trattamento ideale



Massimizzare e mantenere i benefici in termini di AV in tutti i pazienti



Regolare gli intervalli di trattamento in base alle esigenze del singolo paziente

T&E



Decidere QUANDO ritrattare la prossima volta piuttosto che SE ritrattare adesso



Trattare ad ogni visita di monitoraggio

MA-M_AFL-IT-0003-1 Lanzetta P et al. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 2017

10

T&E: per conciliare controllo della patologia e adattamento della terapia allo specifico paziente



Il «treat-and-extend» è...

Ad ogni visita per iniezione, si decide
SE ESTENDERE O RIDURRE
il successivo intervallo di trattamento, a seconda delle
caratteristiche del paziente

11

11

Criteri per il T&E

Estensione ↔

• **No fluido†**

E

- No perdita ≥ 5 lettere ETDRS
- No aumento $\geq 100 \mu\text{m CRT}$
- No nuova neovascolarizzazione
- No nuova emorragia maculare

Mantenimento

• **Fluido presente ma diminuito†**

E

- No perdita ≥ 5 lettere ETDRS
- No aumento $\geq 100 \mu\text{m CRT}$
- No nuova neovascolarizzazione
- No nuova emorragia maculare

Riduzione ↔

• **Nuovo fluido†**

O

- Fluido persistente o aumentato

O almeno una tra:

- Perdita ≥ 5 lettere ETDRS
- Aumento $\geq 100 \mu\text{m CRT}$
- Nuova neovascolarizzazione
- Nuova emorragia maculare

Ohji M, Takahashi K, Okada AA, Kobayashi M, Matsuda Y, Terano Y, ALTAIR Investigators. Efficacy and Safety of Intravitreal Afibercept Treat-and-Extend Regimens in Exudative Age-Related Macular Degeneration: 52- and 96-Week Findings from ALTAIR - A Randomized Controlled Trial. Adv Ther. 2020 Mar;3(1):1173-1187.

*Materiali non promozionali ed. uso esclusivo del Medical.

12

TREAT & EXTEND

pro



- Outcome dimostrati
- Trattamento adattato alle esigenze cliniche del paziente
- Numero minimo di iniezioni e visite
- One stop (non mandatorio)

contro



- Necessità di adattare l'organizzazione

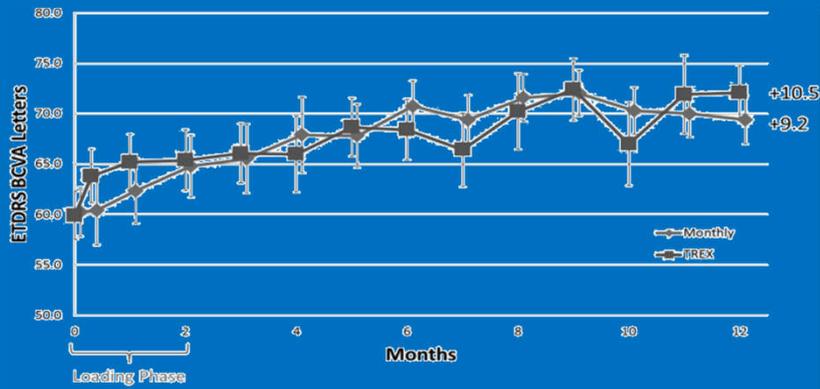
13

STUDI CLINICI SU AFLIBERCEPT E T&E



14

T&E con ranibizumab: lo studio TREND Ranibizumab mensile vs ranibizumab T&E



10.1 

Efficacia sovrapponibile al trattamento mensile con 10 iniezioni

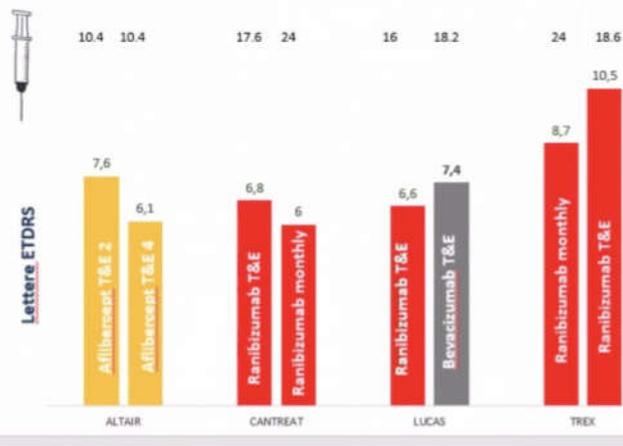
MA-M_AFL-IT-0003-1

Wykoff CC et al. Ophthalmol 2013

15

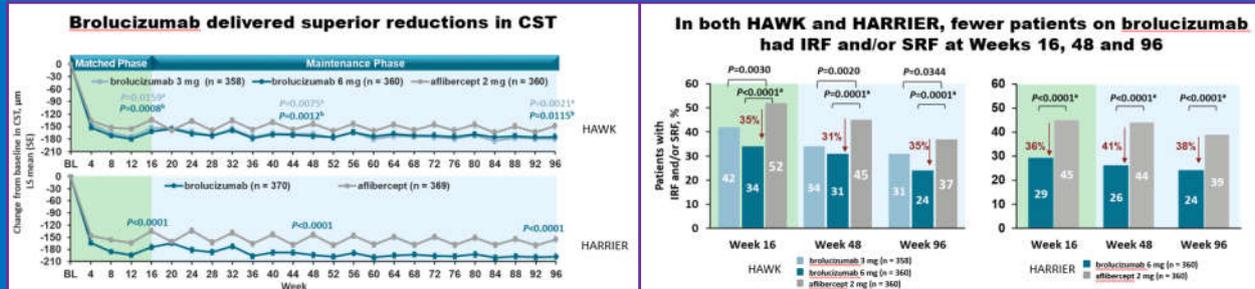
studi clinici che hanno valutato intervalli estesi di trattamento

variazione media BCVA al mese 24 e numero di iniezioni



16

Brolucizumab address the need to better control disease activity

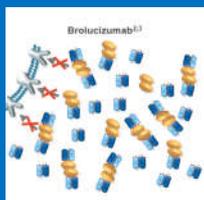


Anatomical outcomes were achieved with more than 50% of brolucizumab 6 mg patients maintained exclusively on a q12w interval from baseline to week 48 and with a probability of more than 75% of remaining on a q12 interval until week 96

Dugel PU, et al. *Ophthalmology* 2020;127(1):72-84; 2.

17

Brolucizumab is engineered to deliver more drug per dose



Increased concentration in vitreous

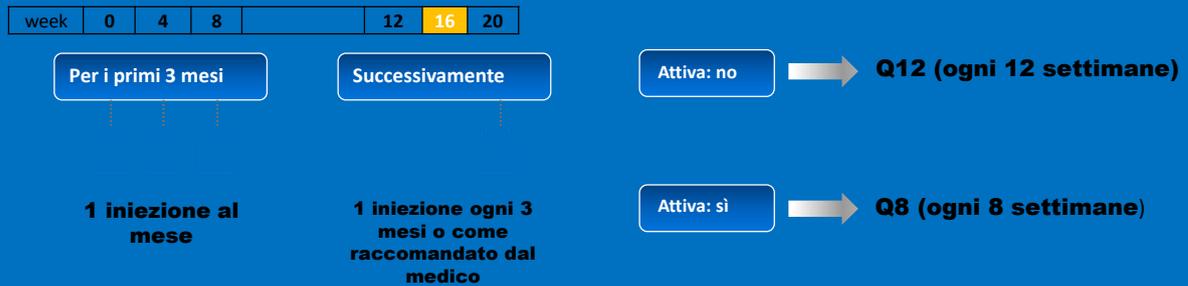
- Better tissue penetration
- More durable VEGF suppression
- Better VEGF suppression at the site of action

Hutton-Smith L. et al, *Mol Pharmaceutics* 2018; Adapted from Eylea [package insert] Tarrytown, NY: Regeneron Pharmaceuticals, Inc. 2017; Dugel PU, et al. *Ophthalmology*. 2017;124:1296-1304; Adapted from Escher D, et al. *EURETINA* 2015 [abstract]

18

Brolucizumab posology

Si consiglia di valutare l'attività di malattia **16 settimane (4 mesi) dopo l'inizio del trattamento. In pazienti senza attività di malattia deve essere preso in considerazione un trattamento **ogni 12 settimane** (3 mesi). In pazienti con attività di malattia deve essere preso in considerazione un trattamento (2 mesi).**



Beovu SmPc October 2020

19

NIH U.S. National Library of Medicine

ClinicalTrials.gov

Study to Assess the Efficacy and Safety of Brolucizumab 6mg Compared to Aflibercept 2 mg in a Treat-to-control Regimen (TALON)

ClinicalTrials.gov Identifier: NCT04005352

Recruitment Status ⓘ : Active, not recruiting

First Posted ⓘ : July 2, 2019

Last Update Posted ⓘ : January 28, 2022

Arm ⓘ	Intervention/treatment ⓘ
Experimental: Brolucizumab Intra-vitreous injection	Biological: Brolucizumab 6 mg 3 x 4-week injections and one 8-week injection, followed by Treat-to- Control treatment from Week 16 up to Week 60/62. Other Name: RTH258
Active Comparator: Aflibercept Intra-vitreous injection	Biological: Aflibercept 2 mg 3 x 4-week injections and one 8-week injection, followed by Treat-to- Control treatment from Week 16 up to Week 60/62 Other Name: EYLEA

20

Con quali pazienti iniziare?

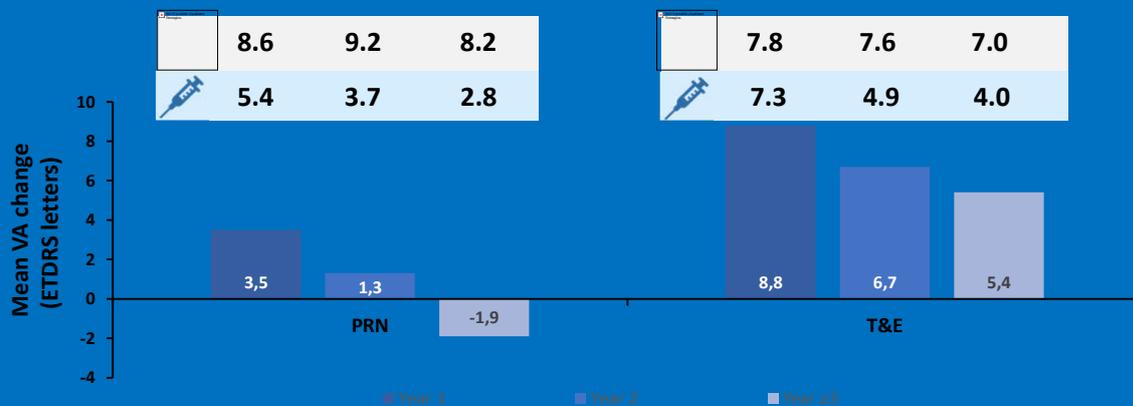
- **Pazienti Naive:** prima fase di loading poi estensioni graduali basati su VA/OCT
- **Pazienti già in trattamento con schema fisso:** Pazienti good responders che non hanno bisogno di un trattamento stringente come quello fisso
- **Pazienti già in trattamento con schema PRN**
 - Lento declino di VA in 2-4 anni dovuto a recidive non trattate prontamente
 - Pazienti con storia di riacutizzazioni che non rispondono ad una sola iniezione
 - Pazienti stabili ma con frequenti riacutizzazioni che necessitano trattamento
 - Pazienti per i quali non è possibile tardare il trattamento in caso di riacutizzazione (monocoli)
 - Pazienti che non possono essere monitorati mensilmente

Amoaku W et al., Clinical Ophthalmology 2018;12
1731-1740

21

PRN regimen- injections performed after recurrence of results in fewer injections but inferior visual outcomes compared to T&E regimen

Meta-analysis of >26,000 patients from 42 real-world observational studies reporting outcomes of intravitreal ranibizumab for nAMD¹



PRN (Year 1, n=20247; Year 2, n=14408; Year 3, n=11714); T&E (Year 1, n=1539; Year 2, n=2521; Year 3, n=1298)
ETDRS, Early Treatment Diabetic Retinopathy Study; nAMD, neovascular age-related macular degeneration
PRN, pro-re-nata; T&E, treat and extend

1. Kim LN, et al. Retina. 2016; 36:1418-311

22

No added risk in developing macular atrophy when using T&E compared to PRN: MANEX study

Background: as T&E regimen aims to provide injections avoiding fluid accumulation, injections were administered when the retina is «dry». One major concerns among ophthalmologists is that T&E could increase the risk of atrophy incidence.

Manex study provides a retrospective comparison between two treatment regimens, PRN and T&E, with the objective of determine if atrophy is more incident in a T&E treated population

4-year incidence of MA developed in: 27% in the T&E; (25%) in PRN group (P = 0.70)

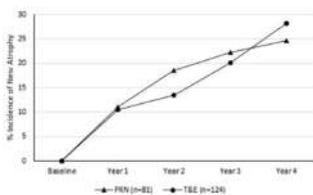


Figure 4. Line graph showing the incidence of new atrophy over 4 years. PRN = pro re nata; T&E = treat-and-extend.

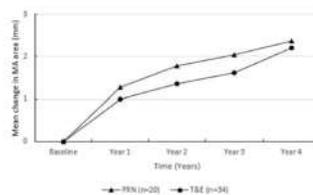
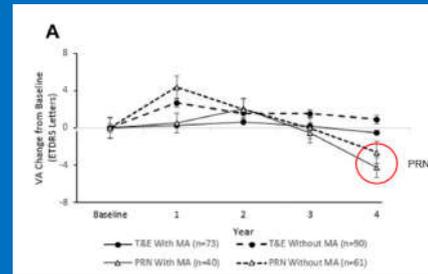


Figure 6. Line graph showing the mean change in macular atrophy (MA) area over 4 years of follow-up in eyes with new incident atrophy. PRN = pro re nata; T&E = treat-and-extend.



Spooner K. et al, Ophthalmology 2020

23

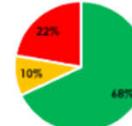
Andamento visus visita di controllo dopo 8 mesi VS visus visita di accesso al centro

Trattamento PRN - n. 92 occhi
3/4 iniezioni intravitreali



Andamento Visus	Δ visus (medio)
Migliora	2,9
Uguale	0
Peggiora	-2,1
Complessivo	1,0

Trattamento T&E - n. 91 occhi
5 trattamenti intravitreali



Andamento Visus	Δ visus (medio)
Migliora	2,4
Uguale	0
Peggiora	-1,6
Complessivo	1,3

I pazienti T&E vengono rivalutati il giorno stesso dei trattamenti 3, 4 e 5 riducendo drasticamente le afferenze al centro.

Andamento visus visita di controllo dopo 11 mesi VS visus visita di accesso al centro

Trattamento PRN - n. 71 occhi
4/5 iniezioni intravitreali



Andamento Visus	Δ visus (medio)
Migliora	2,6
Uguale	0
Peggiora	-2,3
Complessivo	0,7

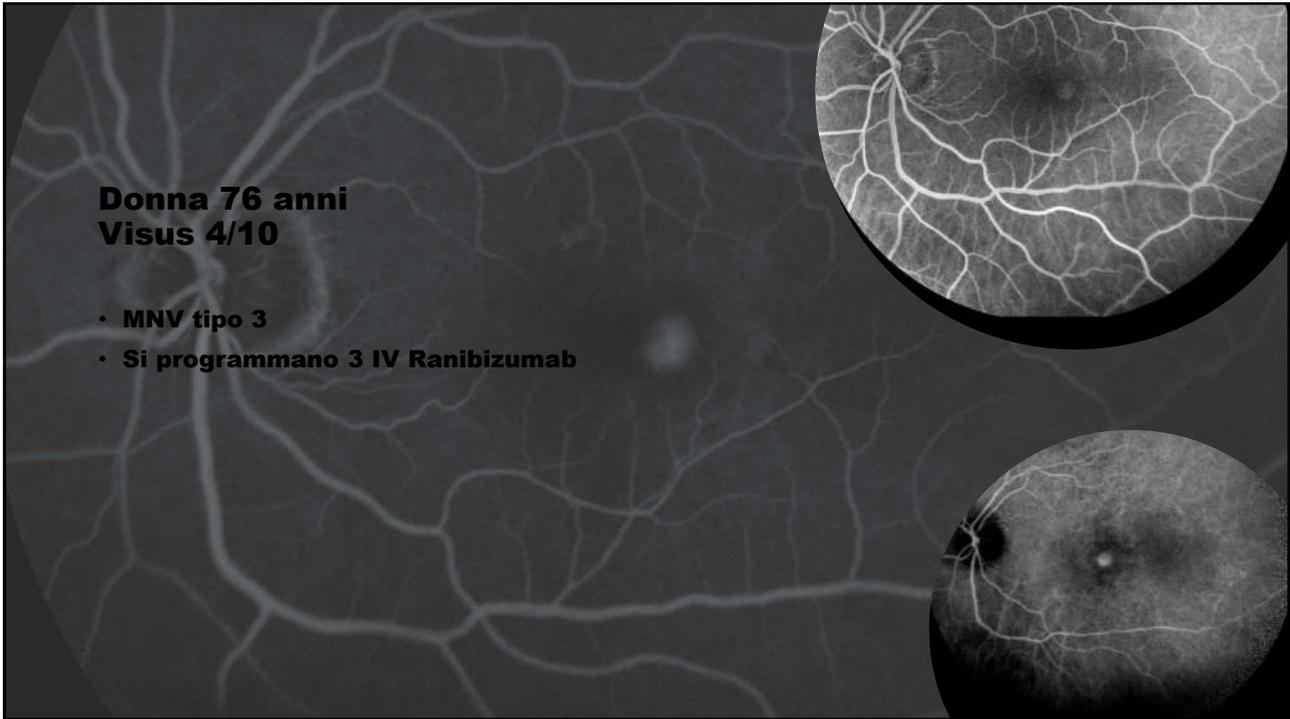
Trattamento T&E - n. 91 occhi
6 trattamenti intravitreali



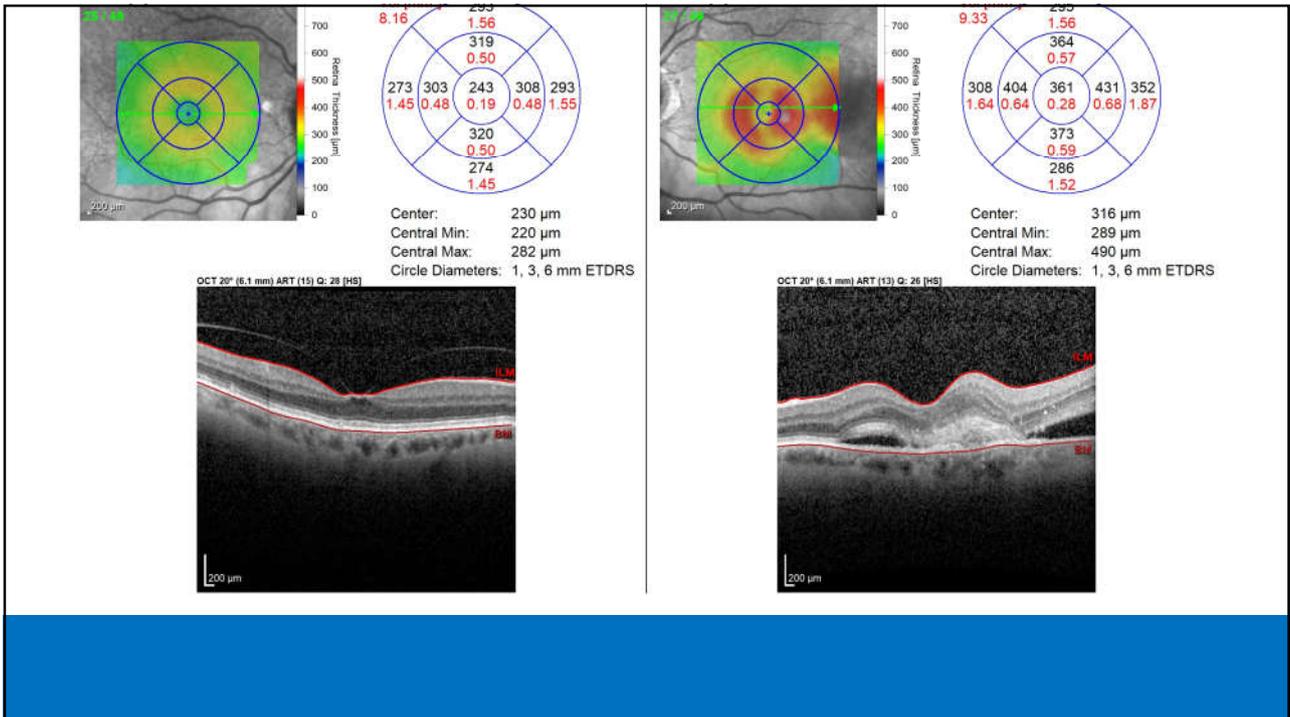
Andamento Visus	Δ visus (medio)
Migliora	2,3
Uguale	0
Peggiora	-1,4
Complessivo	1,6

Attualmente in terapia con protocollo T&E ~120 pazienti

24



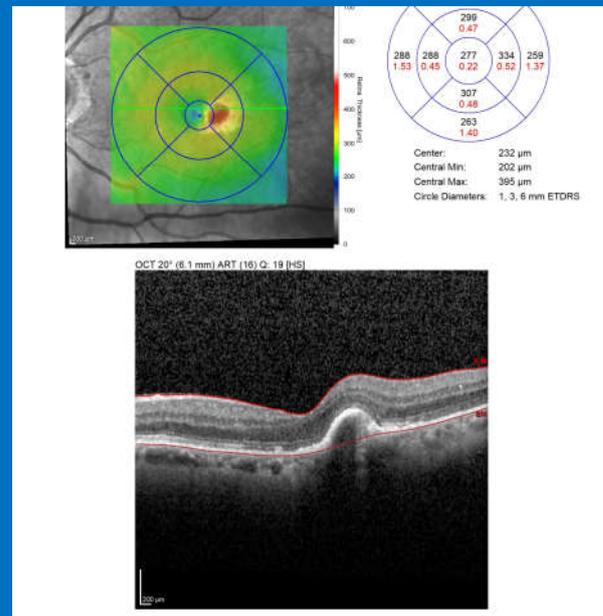
25



26

Un mese dopo loading dose Visus 6/10 , pv I DW

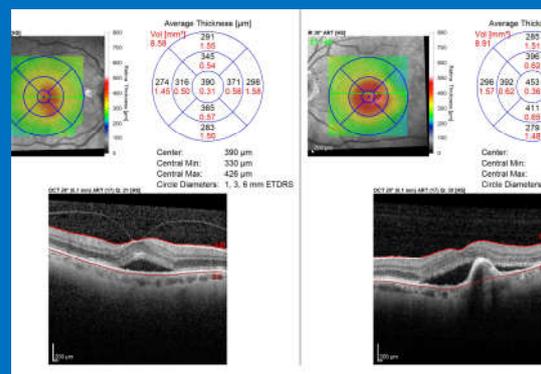
- L'esame evidenzia fibrosi della membrana neovascolare trattata, senza fenomeni essudativi.
- Controllo 2 mesi



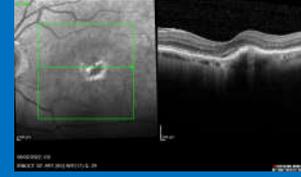
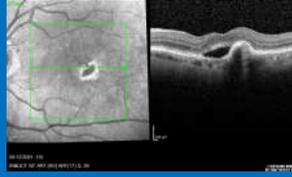
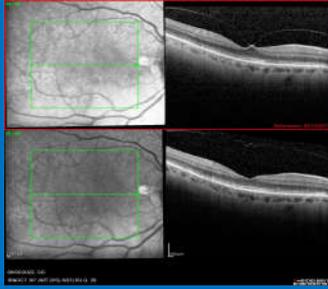
27

Dopo 2 mesi....

- Visus OD 3/10
- Visus OS 4/10
- Si programmano 3 IV Brolucizumab OD
- 2 IV OS Ranibizumab



28

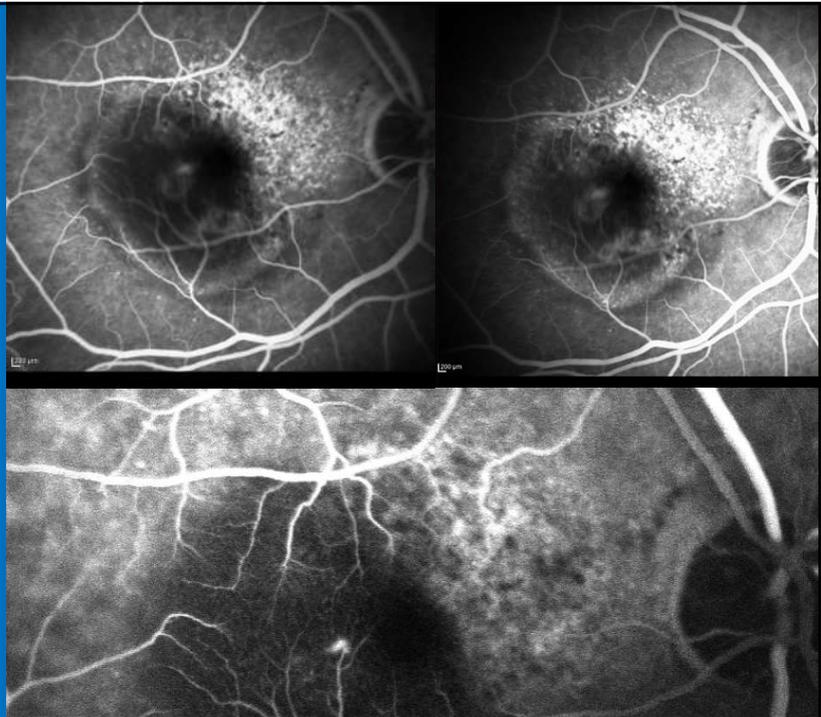


Dopo 5 iv Brolucizumab
VOD 6/10, pv IDW

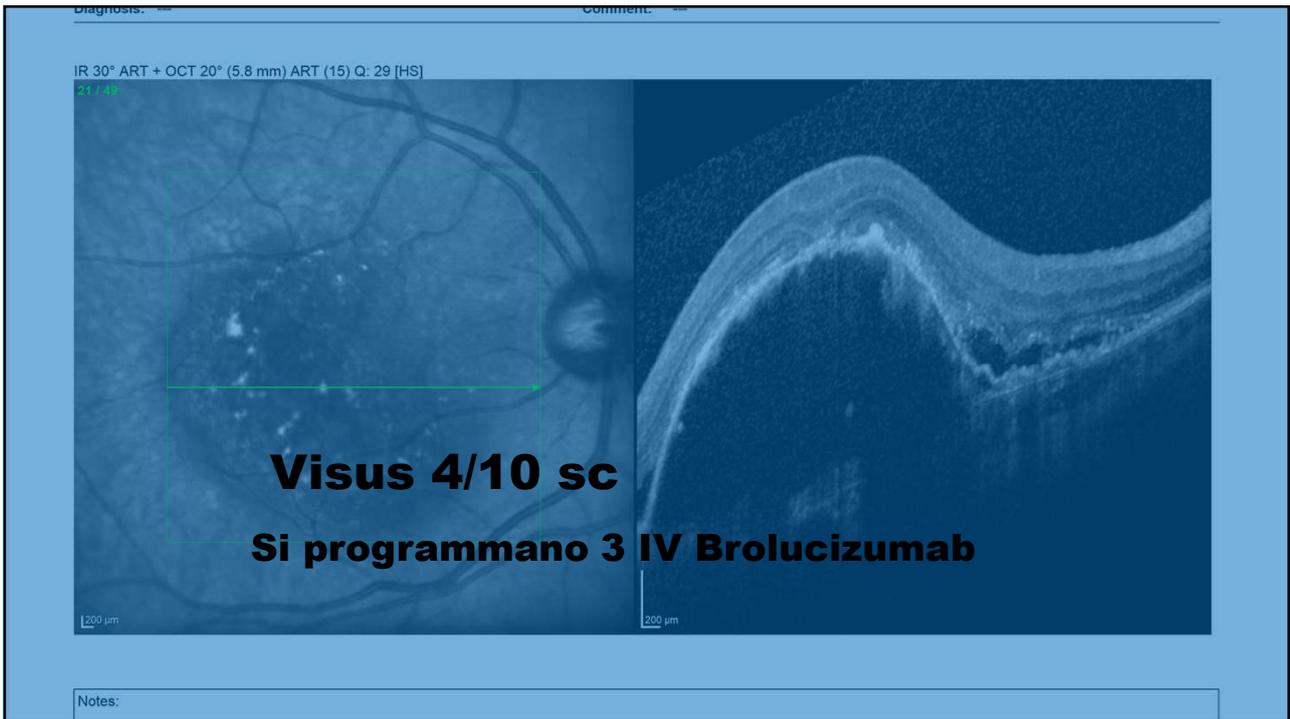
- Dopo 5 iv Ranibizumab e 2 IV Aflibercept
- VOS 5/10 , pv IIDW

31

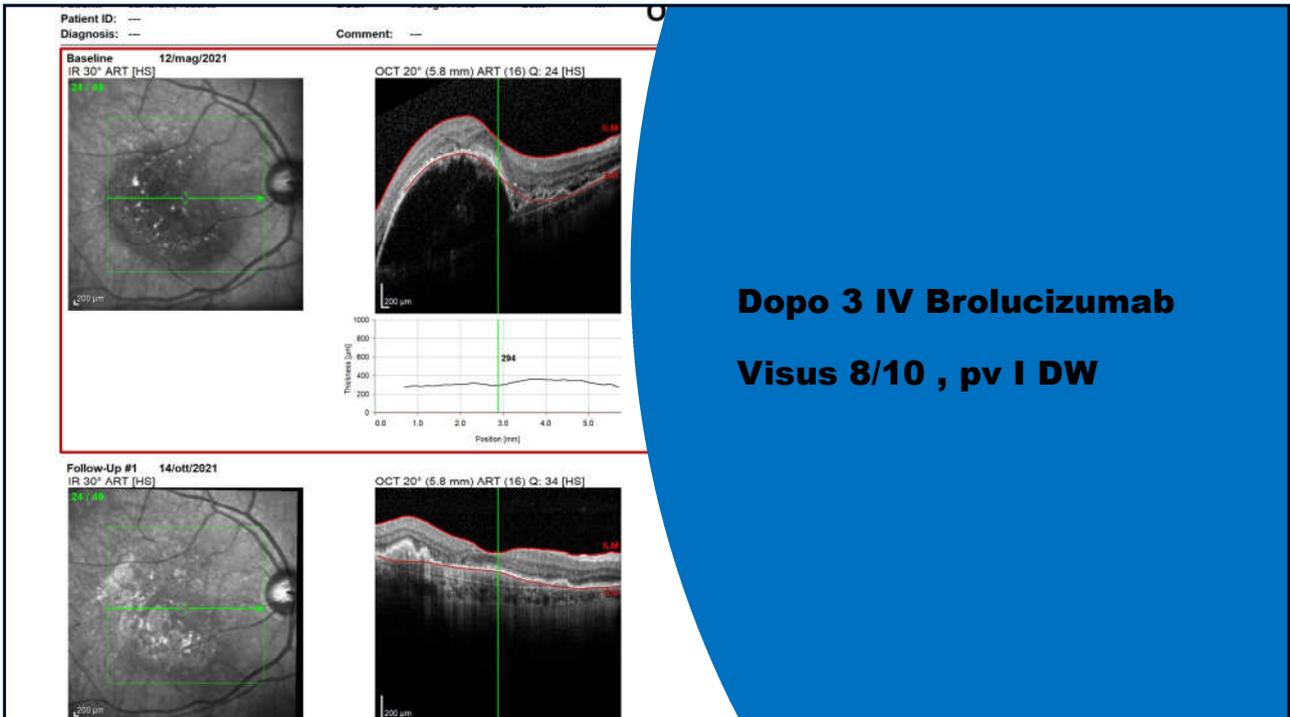
Donna 80 anni
MNV tipo 3



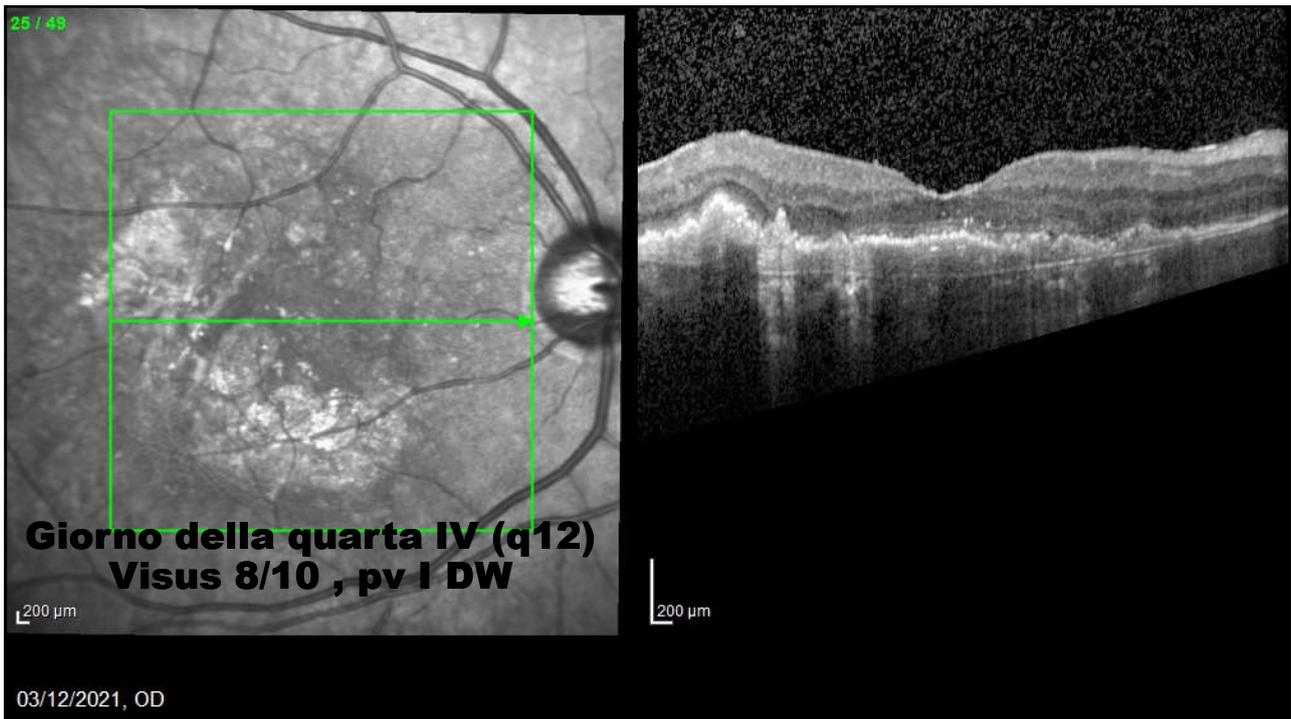
32



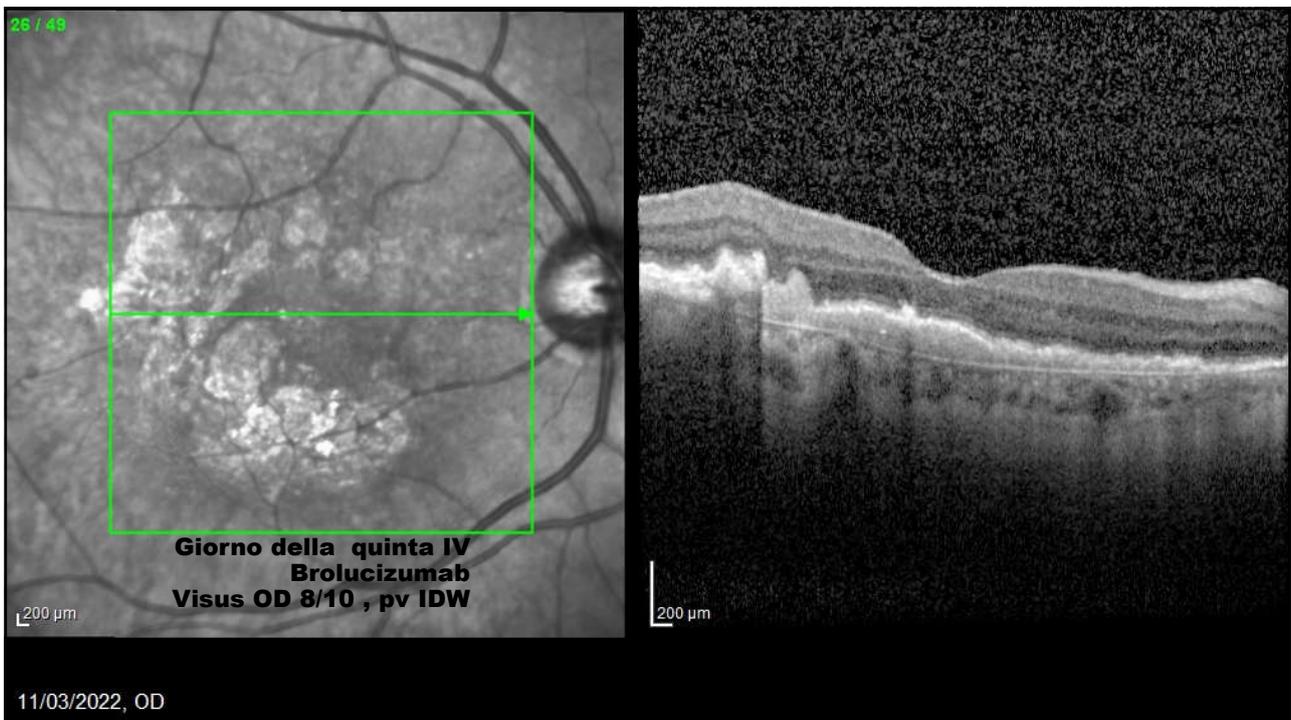
33



34



35



36

**Grazie per
l'attenzione**

