



Federico Beretta^{1,2}, Riccardo Sacconi^{1,2}, Lea Querques², Francesco Prascina²,
Ilaria Zucchiatti², Francesco Bandello^{1,2}, Giuseppe Querques^{3,4}

¹ Scuola di Medicina, Università Vita-Salute San Raffaele, Milano, Italia

² Divisione Testa-Collo, Unità di Oftalmologia, IRCCS San Raffaele Milano, Italia

³ Istituto di Oftalmologia, AOU Policlinico di Modena, Modena, Italia

⁴ Dipartimento di Chirurgia, Medicina, Odontoiatria e Scienze Morfologiche con interesse in Trapianti, Oncologia e Medicina Rigenerativa, Università di Modena e Reggio Emilia, Modena, Italia

Regime “Triple and Plan” (TriPla) per i nuovi farmaci Anti-VEGF intravitreali a lunga durata

Abstract: Le iniezioni intravitreali di farmaci anti-fattore di crescita endoteliale vascolare (anti-VEGF) rappresentano il trattamento principale per la degenerazione maculare legata all'età neovascolare essudativa (nAMD). Tuttavia, le somministrazioni frequenti comportano un notevole carico per i pazienti, gli operatori sanitari e i sistemi sanitari. Il regime “treat-and-extend” (T&E), che adatta gli intervalli di trattamento in base alla risposta del paziente, mira a ridurre la frequenza delle iniezioni mantenendo al contempo il controllo della malattia. Il regime “Triple and Plan” (TriPla), sviluppato durante la pandemia di COVID-19, ottimizza ulteriormente il trattamento pianificando tre iniezioni consecutive, riducendo così le visite in ambulatorio e garantendo un trattamento adeguato. Nuovi agenti come Faricimab, Aflibercept 8 mg e Brolucizumab offrono effetti più duraturi, consentendo potenzialmente di prolungare gli intervalli tra i trattamenti. Faricimab, che agisce sia su Ang-2 che su VEGF-A, richiede meno iniezioni e visite con il regime TriPla rispetto al tradizionale T&E. Aflibercept 8 mg, grazie alla maggiore concentrazione, promette intervalli di trattamento fino a 16 settimane, riducendo la frequenza delle iniezioni. Brolucizumab, noto per le sue dimensioni ridotte e la buona penetrazione tissutale, offre anch'esso effetti terapeutici prolungati, ma richiede un attento monitoraggio a causa di potenziali eventi avversi. Nei primi due anni di trattamento, i pazienti che seguono il regime TriPla con questi nuovi farmaci riceverebbero un numero leggermente superiore di iniezioni, ma con un minor numero di visite ambulatoriali rispetto al regime T&E. L'approccio TriPla ottimizza la pianificazione e riduce il carico di lavoro degli specialisti, migliorando potenzialmente la qualità dell'assistenza e l'efficienza del sistema sanitario. Questi progressi nei regimi terapeutici e nelle formulazioni farmacologiche rappresentano vantaggi significativi nella gestione della nAMD, bilanciando un efficace controllo della malattia con una riduzione del peso assistenziale.

Keywords: Degenerazione maculare legata all'età; Anti-fattore di crescita vascolare endoteliale (Anti-VEGF); Brolucizumab; Aflibercept 8 mg; Faricimab; regime treat and extend.

Le iniezioni intravitreali di farmaci anti-fattore di crescita endoteliale vascolare (anti-VEGF) rappresentano attualmente il trattamento principale per la degenerazione maculare legata all'età di tipo neovascolare (nAMD). Tuttavia, tali trattamenti hanno una durata d'efficacia limitata, rendendo necessarie somministrazioni

frequenti e visite regolari, con un conseguente carico significativo per i medici, i pazienti e il sistema sanitario. L'obiettivo principale della terapia della nAMD è la minimizzazione dell'attività patologica; di conseguenza, vi è la necessità di agenti di nuova generazione con effetti terapeutici più duraturi, al fine di migliorare la qualità

dell'assistenza e gli outcome visivi a breve e lungo termine.

Per prolungare l'intervallo tra le iniezioni, è stato proposto il regime "treat-and-extend" (T&E). In questo schema, l'intervallo terapeutico viene gradualmente aumentato di 2–4 settimane in assenza di recidive essudative. Se, invece, viene rilevata recidiva durante una visita di controllo, l'intervallo viene ridotto al valore precedente. La tempistica delle visite è personalizzata in base alla risposta del paziente. L'obiettivo del regime T&E è mantenere la macula priva di essudazione riducendo, al contempo al minimo, il numero di iniezioni, visite e controlli.

Il regime terapeutico "Triple and Plan" (TriPla), proposto da Sacconi et al. durante il periodo della pandemia da COVID-19, mira a garantire un numero adeguato di iniezioni intravitreali riducendo il numero di accessi ambulatoriali. Questo schema prevede la prenotazione simultanea di tre iniezioni intravitreali consecutive nel momento in cui viene indicata la terapia. L'intervallo tra l'ultima iniezione del ciclo precedente e la prima del nuovo ciclo è identico a quello tra la prima e la seconda iniezione del nuovo ciclo. Dopo la seconda iniezione, la terza può essere eseguita una o due settimane dopo rispetto all'intervallo terapeutico corrente.

La visita di follow-up viene programmata in concomitanza con quest'ultima iniezione. A questo punto, si possono verificare due scenari: se non sono presenti segni di attività (assenza di essudazione sotto- o intra-retinica o materiale iperriflettente sottoretinico – SHRM – all'OCT strutturale, o emorragie all'esame del fundus), il nuovo ciclo viene programmato mantenendo come riferimento l'ultimo intervallo e prolungando di una o due settimane l'intervallo tra la seconda e la terza iniezione. Se invece vi sono segni di attività, viene impostato un nuovo ciclo di tre iniezioni, ripristinando l'intervallo precedente

e allungando comunque di una o due settimane l'intervallo prima della terza iniezione.

Faricimab è il primo anticorpo monoclonale IgG bispecifico umanizzato specificamente progettato per uso intraoculare mediante iniezione intravitreale. Agisce neutralizzando in maniera indipendente sia Ang-2 sia VEGF-A, offrendo un'inibizione simultanea di due vie implicate nella patogenesi della nAMD.

Per il trattamento della AMD, è raccomandata una dose di carico di tre iniezioni mensili, seguita da un intervallo minimo di otto settimane. Lo schema TriPla per Faricimab prevede tre iniezioni a intervalli di quattro settimane, seguite da due iniezioni a intervalli di otto settimane e una terza a 12 settimane. Alla 36^a settimana, in concomitanza con la sesta iniezione, a seconda della risposta terapeutica, può essere programmato un nuovo triplet con intervallo di 12 settimane, oppure ridotto a otto settimane, con la prima iniezione del nuovo ciclo alla 44^a settimana. In ogni caso, nel primo anno il paziente riceverà sette iniezioni e due visite (baseline e settimana 36). Oltre a queste visite obbligatorie, il paziente potrà essere valutato ulteriormente in base alla decisione clinica o a sintomi riferiti. Dal 52° al 104° settimana (secondo anno), il regime TriPla prevede, nel migliore dei casi, tre iniezioni e una visita (settimana 76), oppure, nel peggiore, sei iniezioni e due visite (settimana 68 e 96). In confronto, il regime T&E consente, nel caso migliore (q24 stabile), due iniezioni e due visite, e nel peggiore (q8), sette iniezioni e sette visite. (Fig. 1)

Aflibercept 8 mg è una nuova formulazione ad alta concentrazione che consente la somministrazione intravitreale di una dose quattro volte superiore rispetto alla formulazione da 2 mg. Grazie all'elevata affinità di legame con il VEGF e alla sua emivita stimata, si prevede che questo dosaggio consenta intervalli terapeutici

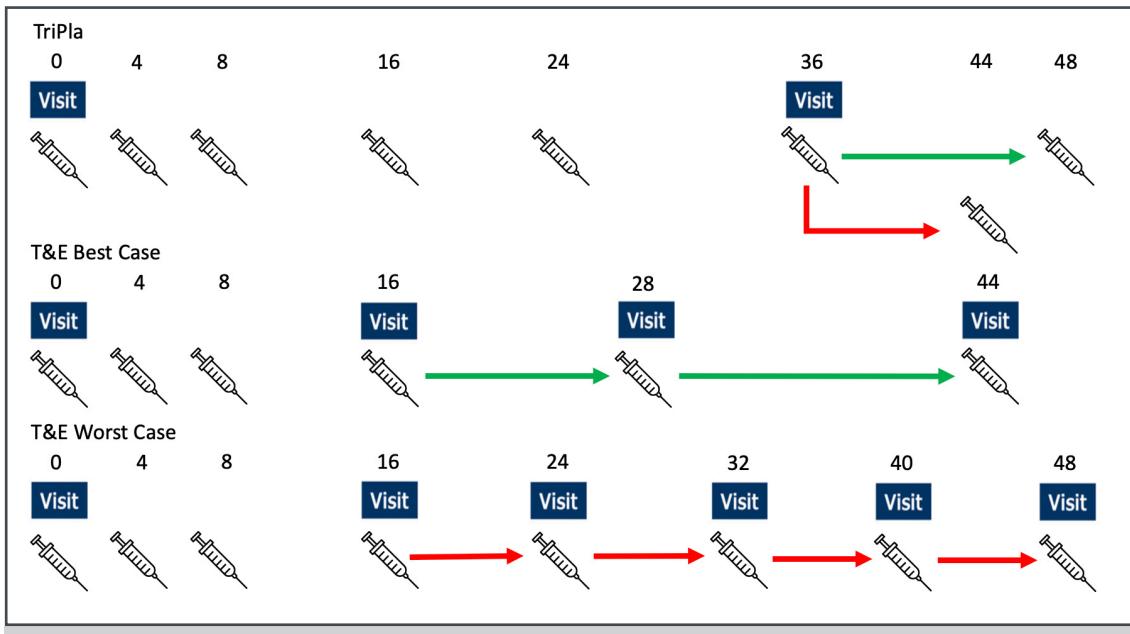


Figura 1 - Aflibercept 8mg / Faricimab.

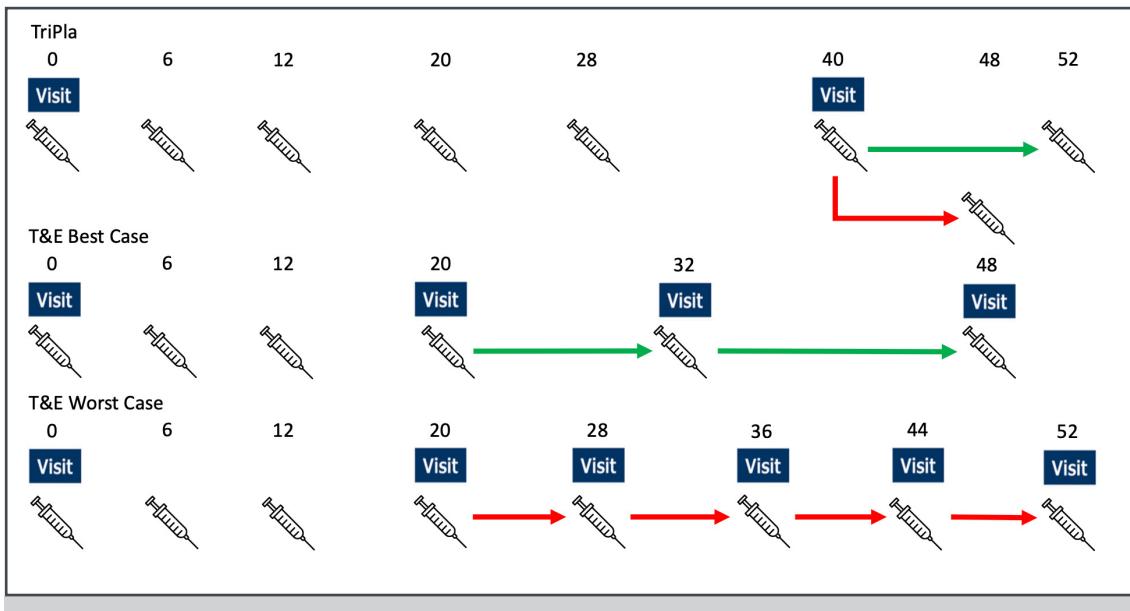


Figura 2 - Brolucizumab.

fino a 16 settimane dopo una fase iniziale di trattamenti mensili. Similmente a Faricimab, sono raccomandate tre iniezioni mensili come dose di carico, seguite da intervalli non inferiori a otto settimane. Seguendo lo schema TriPla, il paziente riceverà sette iniezioni nel primo anno in caso di buona risposta, o otto in caso di risposta subottimale, con due visite annuali. Nel secondo anno, il regime TriPla prevede, nel miglior scenario, tre ulteriori iniezioni e una visita;

nel peggiore, sei iniezioni e due visite. Con il regime T&E, nel miglior caso sono necessarie due iniezioni e due visite, nel peggiore sette iniezioni e sette visite (Fig. 1).

Brolucizumab è un frammento di anticorpo a catena singola (scFv), la più piccola unità funzionale di un anticorpo. Le sue dimensioni compatte consentono la somministrazione di un dosaggio molare più elevato rispetto a molecole più grandi, con potenziale di penetrazione tissutale

più efficace. Queste caratteristiche mirano a prolungarne l'effetto terapeutico. È raccomandata una dose di carico con tre iniezioni mensili oppure due/tre iniezioni ogni sei settimane. Successivamente, è necessario mantenere un intervallo minimo superiore a otto settimane. Seguendo lo schema utilizzato per Faricimab, il paziente riceverà la prima iniezione del secondo triplet otto settimane dopo la fase di carico e la prima visita di controllo 28 settimane dopo l'inizio. A differenza di Faricimab, poiché la dose di carico è di tre iniezioni, il paziente riceverà sette iniezioni e due visite nel primo anno. Tuttavia, l'uso di questo farmaco richiede cautela a causa del maggiore rischio di eventi avversi intraoculari, la cui incidenza effettiva è ancora oggetto di dibattito. Considerando una dose di carico con intervalli di sei settimane, nel secondo anno il numero di iniezioni sarà simile

a quello richiesto da Faricimab; con una dose di carico a quattro settimane, sarà paragonabile a quello di Aflibercept 8 mg (Fig. 2).

Attualmente, i pazienti in trattamento con regime T&E e nuovi anti-VEGF ricevono da 8 a 15 iniezioni nei primi due anni, con un numero di visite compreso tra 6 e 13. I pazienti trattati con il regime TriPla necessitano di 10–13 iniezioni ma solo 3–4 visite. Ovviamente, se la risposta iniziale al trattamento è insoddisfacente, è opportuno considerare un cambio terapeutico o rivalutare la diagnosi.

Il regime TriPla, pur richiedendo un numero leggermente maggiore di iniezioni nei primi due anni, consente una riduzione delle visite e una migliore organizzazione dei centri erogatori, garantendo al contempo un'adeguata somministrazione delle iniezioni e riducendo il carico di lavoro degli specialisti.

REFERENCES

1. Servillo A, Zucchiatti I, Sacconi R, et al. The state-of-the-art pharmacotherapeutic management of neovascular age-related macular degeneration. *Expert Opin Pharmacother.* 2023 Feb;24(2):197-206.
2. Schmidt-Erfurth U, Chong V, Loewenstein A, et al. Guidelines for the management of neovascular age-related macular degeneration by the European Society of Retina Specialists (EURETINA). *Br J Ophthalmol.* 2014;98(9): 1144-67.
3. Sacconi R, Fragiotta S, Sarraf D, et al. Towards a better understanding of non-exudative choroidal and macular neovascularization. *Prog Retin Eye Res.* 2023 Jan;92:101113.
4. Tadayoni R, Sararols L, Weissgerber G, et al. Brolucizumab: a newly developed anti-VEGF molecule for the treatment of neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmologica.* 2021;244(2):93–101.
5. Brown DM, Regillo CD. Anti-VEGF agents in the treatment of neovascular age-related macular degeneration: applying clinical trial results to the treatment of everyday patients. *Am J Ophthalmol.* 2007 Oct;144(4):627-37.
6. Spaide RF. The as-needed treatment strategy for choroidal neovascularization: a feedback-based treatment system. *Am J Ophthalmol.* 2009 Jul;148(1):1-3.
7. Haga A, Kawai T, Ideta R, et al. Treat-and-extend versus every-other-month regimens with aflibercept in age-related macular degeneration. *Acta Ophthalmol.* 2018 May;96(3):e393-e398.
8. Sacconi R, Borrelli E, Vella G, et al. TriPla Regimen: A new treatment approach for patients with neovascular age-related macular degeneration in the COVID-19 "era". *Eur J Ophthalmol.* 2021 May;31(3):849-852.
9. Heier JS, Khanani AM, Quezada Ruiz C, et al. TENAYA and LUCERNE Investigators. Efficacy, durability, and safety of intravitreal faricimab up to every 16 weeks for neovascular age-related macular degeneration (TENAYA and LUCERNE): two randomised, double-masked, phase 3, non-inferiority trials. *Lancet.* 2022 Feb 19;399(10326):729-740.
10. Lanzetta P, Korobelnik JF, Heier JS, et al. PULSAR Investigators. Intravitreal aflibercept 8 mg in neovascular age-related macular degeneration (PULSAR): 48-week results from a randomised, double-masked, non-inferiority, phase 3 trial. *Lancet.* 2024 Mar 23;403(10432):1141-1152.
11. Dugel PU, Koh A, Ogura Y, et al. HAWK and HARRIER Study Investigators. HAWK and HARRIER: Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-Masked Trials of Brolucizumab for Neovascular Age-Related Macular Degeneration. *Ophthalmology.* 2020 Jan;127(1):72-84.