

DOPPIO TARGET MOLECOLARE NELLA GESTIONE DEL PAZIENTE MACULOPATICO

Approfondimenti a cura del Prof. Francesco Viola

Associate Professor of Ophthalmology at University of Milan Head of Ophthalmic Unit at IRCCS Ca' Granda Foundation, Ospedale Maggiore Policlinico



La recente approvazione di EMA, relativa all'utilizzo dell'anticorpo bispecifico faricimab, in oftalmologia apre un nuovo capitolo nella gestione della degenerazione maculare legata all'età (DMLE essudativa) e dell'edema maculare diabetico (EMD).

EMD e DMLE rappresentano la principale causa di disabilità visiva, interessando oltre 40 milioni di persone nel mondo occidentale ⁽¹⁻³⁾. In Italia, l'incidenza di EMD si assesta nell'ordine del 5-7% quale complicanza nell'ambito del diabete mellito ⁽⁴⁾, mentre il dato relativo alla DMLE essudativa indica un'incidenza del 30% circa nei pazienti affetti da degenerazione maculare legata all'età ⁽⁵⁾. Ad oggi, l'opzione terapeutica più efficace per il controllo di tali patologie è rappresentata dalla possibilità di ricorrere alla somministrazione intravitreale di agenti terapeutici specifici, capaci di agire a livello della disregolazione dell'omeostasi vascolare. La disponibilità di farmaci anti VEGF, con attività nei confronti dei recettori VEGFR-1 e VEGFR-2, ha consentito di ottenere un efficace controllo della progressione di EMD e DMLE umida, consentendo recuperi funzionali significativi soprattutto nei trial clinici, non sempre confermati dagli studi di real life. Gli attuali protocolli terapeutici esigono generalmente un piano di somministrazioni intravitreali tale da produrre un rilevante burden per i pazienti, i care-givers e per il servizio sanitario. Oltre alla frequenza relativamente elevata di somministrazioni (generalmente 2 mesi), tali trattamenti esigono follow up frequenti finalizzati anche al monitoraggio di possibili eventi avversi correlati alla procedura intravitreale stessa, con un ulteriore aggravio degli aspetti critici relativi alla gestione della malattia.

Targeting bispecifico

Faricimab è un agente terapeutico con duplice target molecolare, caratterizzato da intervalli di somministrazione estesi a 4 mesi ⁽⁶⁻⁸⁾. Si tratta di peculiarità che producono, come effetto pratico, quello di offrire un regime di trattamento meno gravoso sia per il paziente che per la clinica.

Oltre all'azione nei confronti di VEGF, che si esplica a livello dei recettori VEGFR-1 e 2, faricimab introduce un ulteriore meccanismo di azione, esibendo attività anche a livello dell'angiopoietina 2 (Ang-2), come mostrato in **Fig.1**. Si tratta di un meccanismo che va ad interferire con l'amplificazione, da parte di Ang-2, del danno endoteliale prodotto da VEGF-A che, in condizioni normali, produrrebbe l'instabilità vascolare osservata in EMD e DMLE essudativa.

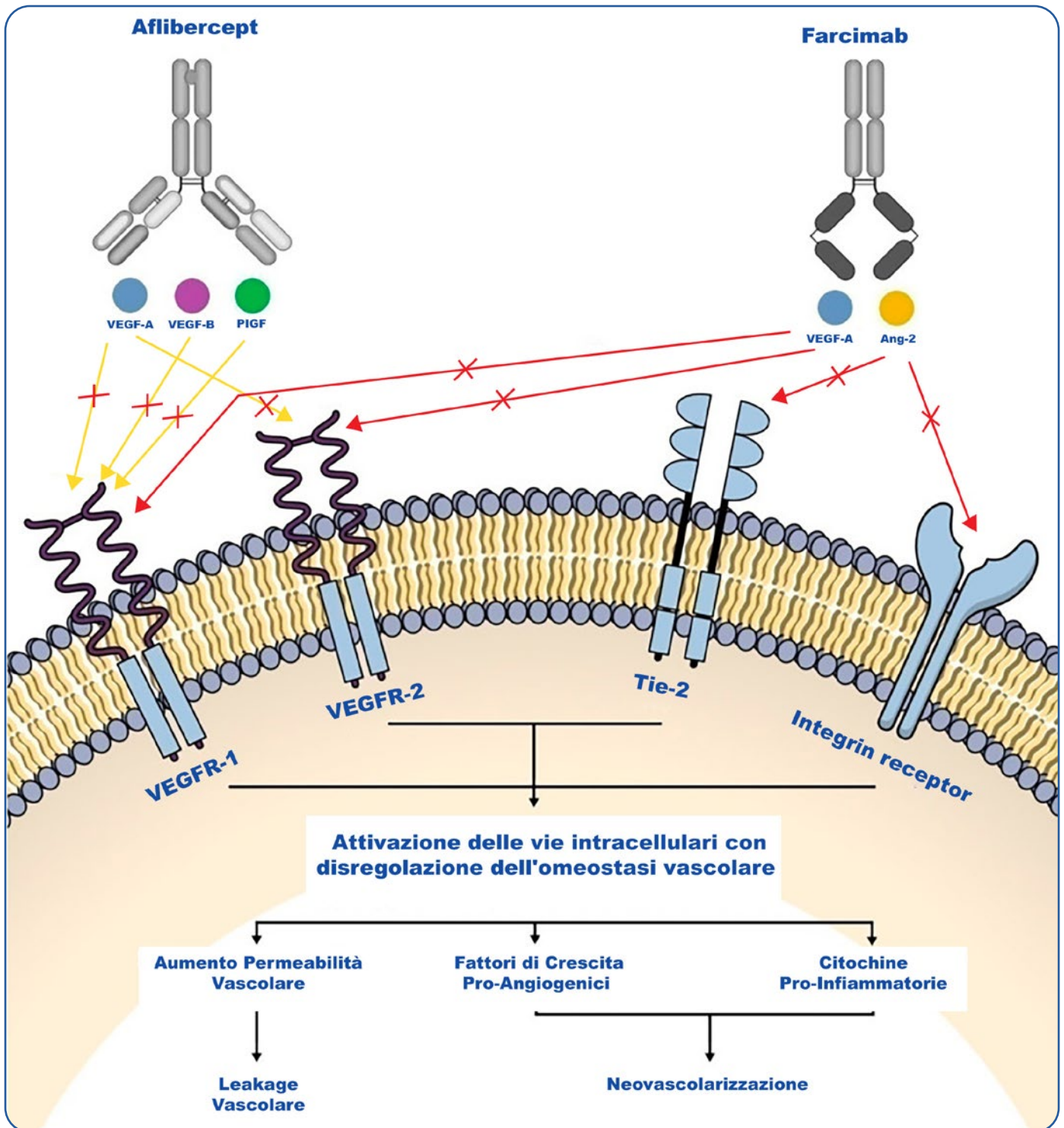


Figura 1: Comparazione nei meccanismi molecolari d'azione di faricimab vs aflibercept. (modificato da 9)

La via angiopoietina/tirosina chinasi, caratterizzata da immunoglobuline e domini simili al fattore di crescita endoteliale (Tie), svolge un ruolo chiave nella regolazione della stabilità vascolare e dell'infiammazione, sia in condizioni fisiologiche che patologiche. Come tale, rappresenta chiaramente un livello di azione molecolare importante e promettente nella gestione di queste patologie degenerative ⁽¹⁰⁾.

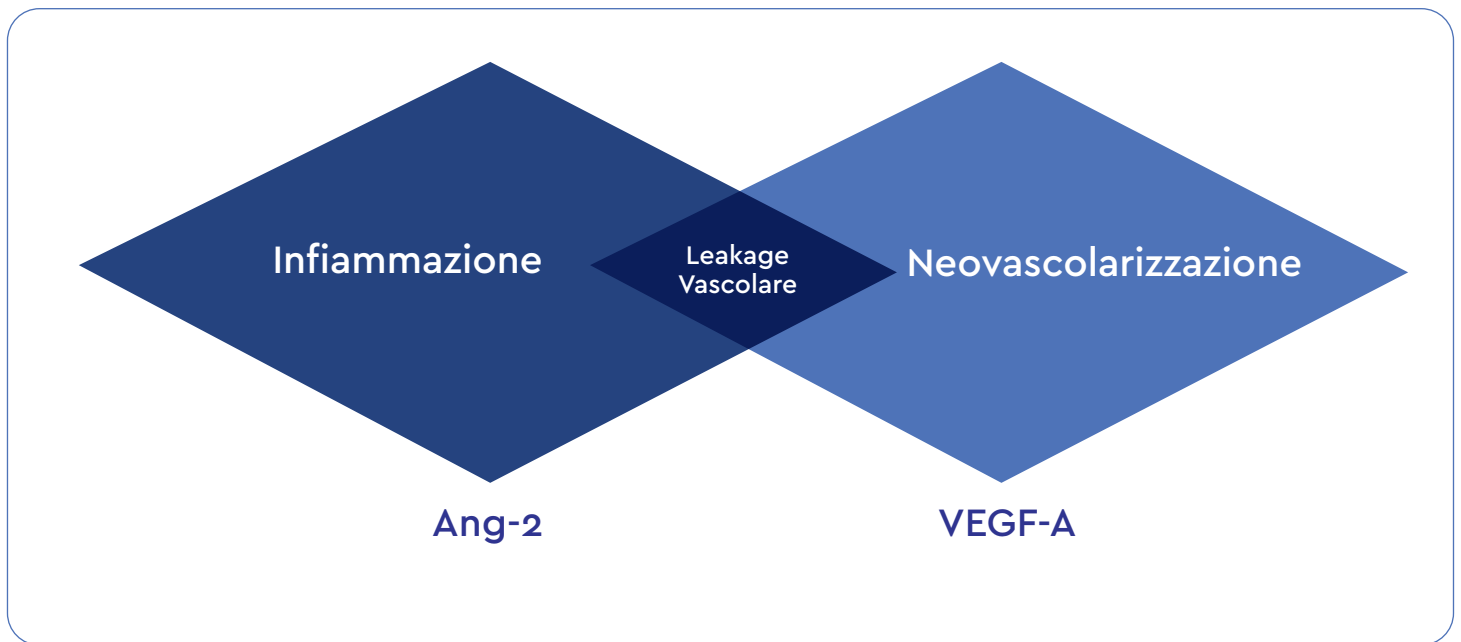


Figura 2: Ang-2, producendo infiammazione, amplifica il danno derivante dall'attività di VEGF-A, con instabilità vascolare quale conseguenza finale.

Faricimab: studi registrativi

L'approvazione di faricimab ha avuto come base i risultati di quattro studi di fase III: si tratta degli studi TENAYA e LUCERNE per il trattamento nella DMLE, e degli studi YOSEMITE e RHINE nell'ambito dell'EMD.

Dall'analisi dei dati ottenuti è emerso come i soggetti trattati con faricimab, ad intervalli massimi di quattro mesi, abbiano ottenuto miglioramenti anatomici e funzionali sovrapponibili a quelli osservati con aflibercept, somministrato ogni due mesi.

Il 60% dei pazienti coinvolti, in particolare, ha potuto pertanto prolungare l'intervallo tra un trattamento intravitreale e l'altro, con un numero medio di iniezioni ridotto del 33% e del 21% rispettivamente per DMLE essudativa ed EMD, su 24 mesi di follow up ^(8, 11).

TENAYA e LUCERNE ⁽¹²⁾

Si tratta di due studi di fase III, multicentrici e randomizzati in doppio cieco, per la valutazione di efficacia e sicurezza di faricimab rispetto ad aflibercept. Gli studi hanno coinvolto **1.329 soggetti** (671 in **TENAYA** e 658 in **LUCERNE**) con degenerazione maculare legata all'età di tipo essudativo. Sia nell'ambito di **TENAYA** che **LUCERNE** è stato possibile evidenziare come faricimab, somministrato dopo la dose di carico ad intervalli fino a 4 mesi, produca miglioramenti funzionali (acuità visiva) e anatomici non inferiori a quelli osservati con aflibercept, somministrato invece a 60 giorni. In particolare, durante il primo anno, quasi **l'80% dei soggetti trattati con faricimab ha evidenziato benefici dal trattamento a intervalli di almeno tre mesi.**

L'analisi dei dati a 24 mesi ha mostrato miglioramento nell'acuità visiva sovrapponibile tra i bracci di trattamento con i due differenti agenti terapeutici: nello studio **TENAYA**, in particolare, la media di guadagno rilevato è stata di **+3,7 lettere per il braccio faricimab** e di **+3,3 lettere per quello aflibercept**; analogamente, dallo studio **LUCERNE** sono emersi miglioramenti medi di **+5,0 e +5,2 lettere, rispettivamente, nel braccio faricimab e aflibercept.** È tuttavia interessante notare come, a 24 mesi, il 59% (n = 160/271) e il 67% (n = 192/287) dei pazienti trattati con faricimab, rispettivamente nello studio **TENAYA** e **LUCERNE**, abbiano raggiunto intervalli di somministrazione di quattro mesi con mantenimento degli outcome specifici. Faricimab ha esibito, in entrambi gli studi, un profilo rischio/beneficio favorevole: le reazioni avverse più comuni ($\geq 3\%$ dei soggetti), ugualmente rappresentate nel braccio aflibercept, includevano cataratta, emorragia della congiuntiva, floaters vitreali, distacco dell'epitelio pigmentato retinico, aumento della pressione intraoculare e dolore oculare. Non è stato notato un aumento di infiammazioni intraoculari maggiori rispetto al gruppo di pazienti trattato con aflibercept.

YOSEMITE e RHINE ⁽¹³⁾

Si tratta di due studi che, analogamente a **TENAYA** e **LUCERNE**, avevano come finalità la valutazione di efficacia sicurezza di faricimab, rispetto ad aflibercept, nel contesto di edema maculare diabetico. Gli studi hanno coinvolto 1.891 soggetti.

Somministrato a intervalli massimi di quattro mesi, faricimab ha dimostrato non inferiorità rispetto ad aflibercept sia in termini di benefici funzionali che anatomici, con una somministrazione massima di una dose ogni 4 mesi.

A due anni di trattamento, il numero di soggetti nel braccio faricimab "treat-and-extend" che ha raggiunto intervalli di somministrazione di quattro mesi è stato dell'ordine del 60% (n = 162/270) per lo studio **YOSEMITE**, e del 64% (n = 185/287) nello studio **RHINE**. In termini di sicurezza, faricimab ha esibito un profilo di tollerabilità e sicurezza paragonabile a quello di aflibercept, con un bilancio rischio/beneficio favorevole. Le reazioni avverse più comuni evidenziate sono state le medesime riportate negli studi **TENAYA** e **LUCERNE**.

Conclusioni

Attraverso l'inibizione indipendente delle vie di Ang-2 e VEGF-A, faricimab ha dimostrato di stabilizzare l'omeostasi vascolare retinica riducendo infiammazione, leakage e crescita di neo-vasi in misura superiore rispetto all'inibizione del solo VEGF-A. Tali risultati vengono ancor più enfatizzati dal contesto di un intervallo di 4 mesi tra una somministrazione e l'altra. Inoltre nelle DMLE essudativa faricimab, con il doppio target molecolare, potrebbe contribuire alla riduzione della formazione della fibrosi maculare, principale processo fisiopatologico responsabile della riduzione della funzione visiva nei soggetti in trattamento per molti anni.

L'utilizzo di faricimab in US in questi 9 mesi e in altri paesi che hanno già avuto l'approvazione, associato all'ottimo dato sulla sicurezza sia nei trials clinici che nella pratica clinica, fa comprendere come l'utilizzo di questa promettente molecola possa essere capace di rispondere ad alcuni dei più critici unmet needs dei pazienti con EMD o DMLE. Il burden correlato alle frequenti iniezioni intravitreali e agli esiti correlabili a tali procedure rappresenta, infatti, uno dei maggiori ostacoli per il raggiungimento di una adeguata aderenza ai protocolli terapeutici necessari alla gestione di tali patologie. Una corretta compliance rappresenta, indubbiamente, il requisito indispensabile per poter ottenere i benefici desiderati in termini di stabilizzazione della malattia e conservazione dell'integrità anatomica e funzionale della retina a cui sono legati, per altro, aspetti economici e sanitari tutt'altro che trascurabili.

Potenziale impatto della terapia mediante anticorpo bispecifico faricimab nella gestione real life di EMD e DMLE:

- riduzione burden paziente;
- riduzione burden clinico;
- riduzione burden care-givers;
- riduzione sedute intravitreali ed eventi avversi correlati;
- aumento efficacia nel trattamento delle comorbidità associate a tali patologie.

REFERENCES

REFERENCES

1. Zhou M, Duan PC, Liang JH, et al. Geographic distributions of age-related macular degeneration incidence: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Ophthalmol.* 2021 Oct;105(10):1427-1434.
2. Connolly E, et al. Prevalence of age-related macular degeneration associated genetic risk factors and 4-year progression data in the Irish population. *Br J Ophthalmol.* 2018;102:1691-5.
3. Yau JWY, et al. Global prevalence and major risk factors of diabetic retinopathy. *Diabetes Care.* 2012;35:556-64.
4. www.portalediabeto.org;
5. www.salte.gov.it;
6. EMA. Highlights of prescribing information, Vabysmo. 2022. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/vabysmo>
7. Wells JA, et al. Faricimab in Diabetic Macular Edema: Two-Year Results From the Phase 3 YOSEMITE and RHINE Trials. Presented at the Angiogenesis, Exudation, and Degeneration 2022 Virtual Congress - February 11-12, 2022.
8. Heier, et al. 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. *The Lancet.* 2022;
9. Liberski S, Wichrowska M, Kocięcki J. Aflibercept versus Faricimab in the Treatment of Neovascular Age-Related Macular Degeneration and Diabetic Macular Edema: A Review. *Int J Mol Sci.* 2022 Aug 20;23(16):9424.
10. Heier JS, Singh RP, Wykoff CC, et al. The Angiopoietin/Tie pathway in retinal vascular diseases: a review. *Retina.* 2021 Jan 1;41(1):1-19.
11. Khanani A, et al. Faricimab in Neovascular Age-Related Macular Degeneration: Year 2 Efficacy, Safety, and Durability Results From the Phase 3 TENAYA and LUCERNE Trials. *American Society of Retina Specialists - July 14, 2022 ;*
12. Heier, et al. 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. *The Lancet.* 2022. Feb 19;399(10326):729-740.
13. Wykoff et al. Efficacy, durability, and safety of intravitreal faricimab with extended dosing up to every 16 weeks in patients with DME (YOSEMITE and RHINE): two randomised, double-masked, phase 3 trials. *The Lancet.* 2022. Feb 19;399(10326):741-755.