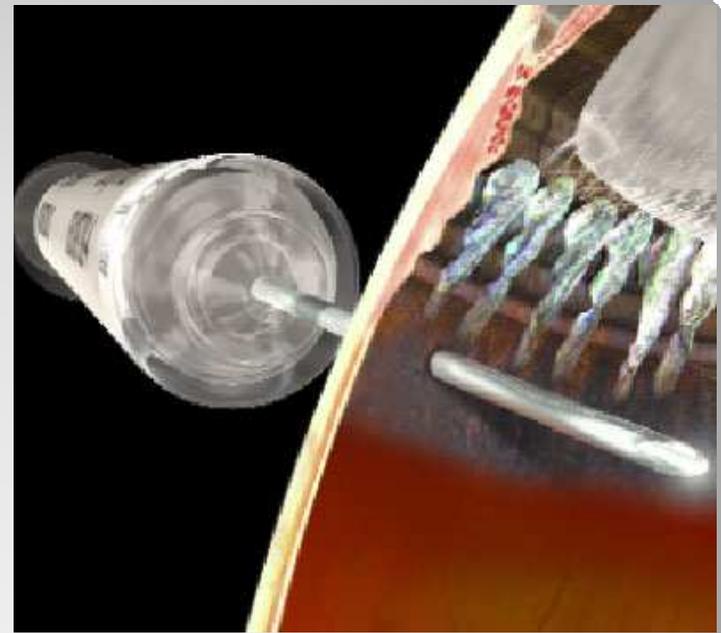


farmaci per uso intravitreale



Carlo Incorvaia

Dipartimento di Scienze Biomediche e Chirurgico-Specialistiche

Sezione di Clinica Oculistica "Antonio Rossi"

Direttore: P. Perri



università di ferrara
DA SEICENTO ANNI GUARDIAMO AVANTI.



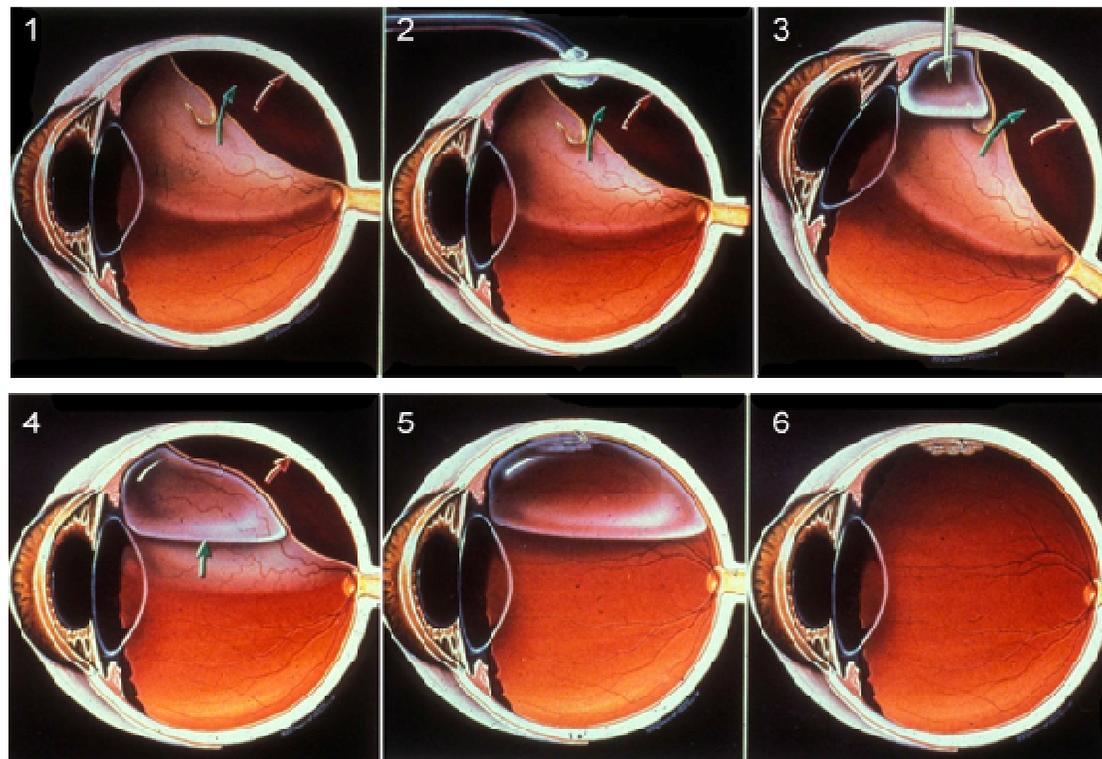
Società
Medico-Chirurgica
di Ferrara

Arcispedale S. Anna 4 marzo 2017

prima iniezione intravitreale descritta in letteratura:

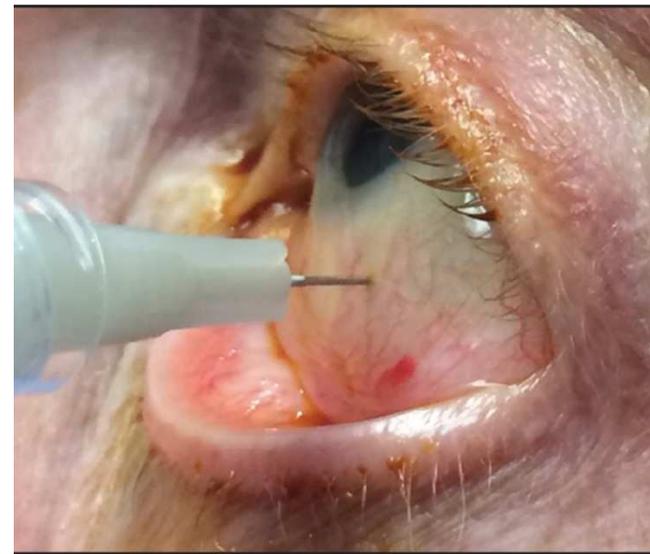
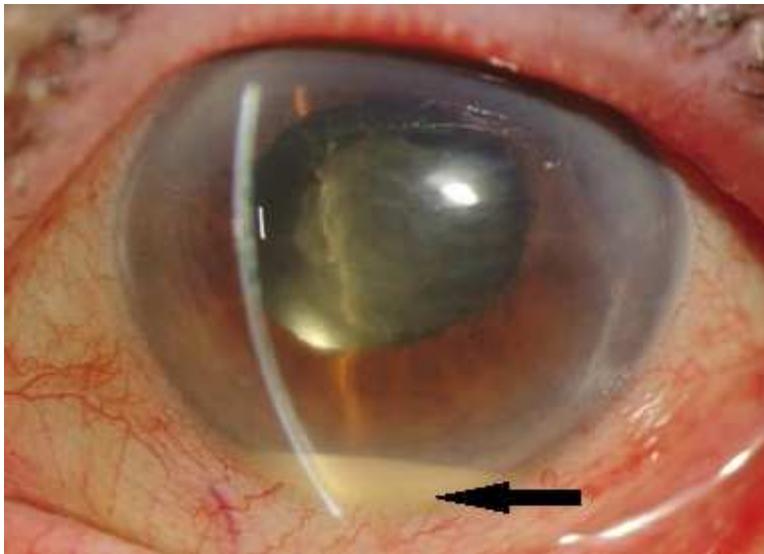
✓ aria in corso di distacco di retina (pneumo-retinopessia)

Olm J.: über die behandlung der Netzhautablosung durch operative Entleerung der subretinalen Flüssigkeit und Einspritzung von Luft in den Glaskörper. Graefes Arch Ophth. 1911; 79:442..



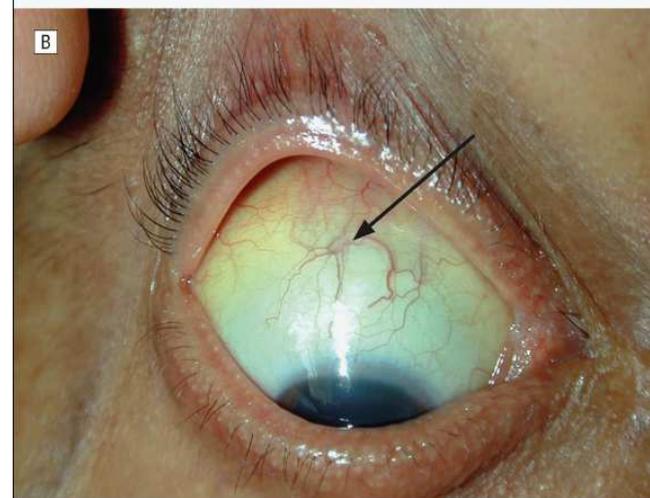
iniezione di penicillina per endoftalmite iatrogena

Feigenbaum A, Wkornbluth. Intravitreal injection of penicillin in a case of incipient abscess of the vitreous following extracapsular cataract extraction; perfect cure. *Ophthalmologica*. 1945:300–305.



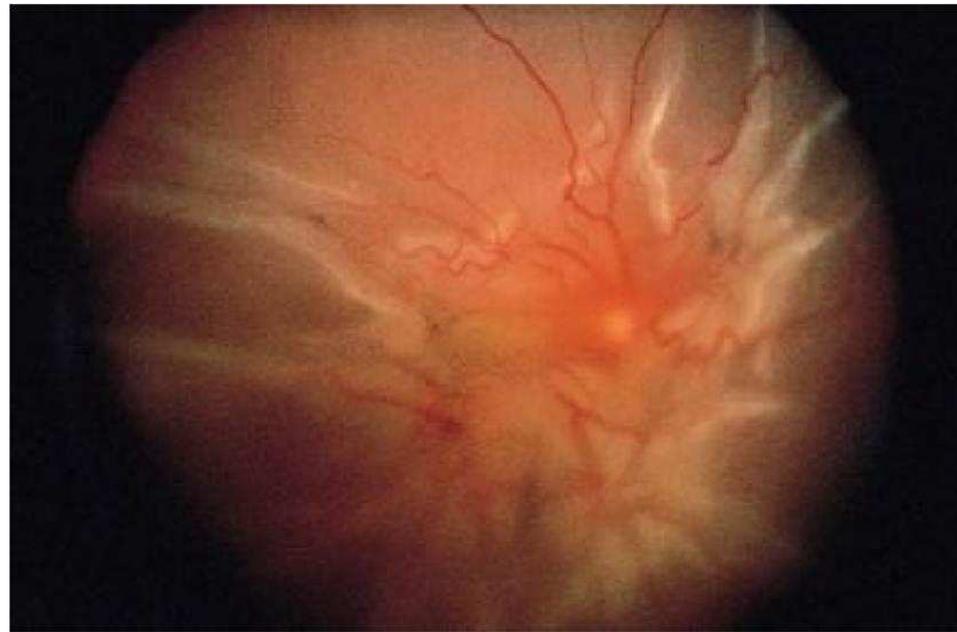
Iniezione accidentale di triamcinolone acetone

Perry HD, Nauheim J, Cameron CD. Intravitreal injections by a Dermojet syringe. *Ann Ophthalmol.* 1977; 9:737-740.

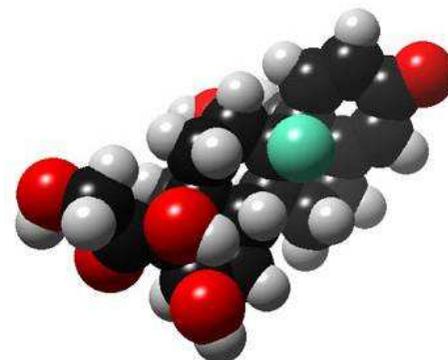


Robert Machemer suggerì la cavità vitreale come contenitore di farmaco (triamcinolone acetone) per contrastare la retinopatia vitreo-proliferativa (PVR)

Machemer R, Sugita G, Tano Y: Treatment of intraocular proliferations with intravitreal steroids. Trans Am Ophthalmol Soc 1979;77: 171–180.



Triamcinolone acetone TA



Il TA è uno steroide di sintesi della famiglia dei glicocorticoidi che presenta un gruppo fluoridrico al posto di un idrogeno in posizione 9. Ha peso molecolare di 434.50.

È disponibile commercialmente sotto forma di estere, una polvere bianca, cristallina, poco solubile in acqua, fatto alla base della sua protratta durata d'azione.

Le preparazioni commerciali più diffuse sono il Kenalog, Kenacort, Ledercort (**«off label» per uso intravitreale**)

Negli occhi dei soggetti non-vitrectomizzati il farmaco presenta un'emivita media di 18.6 giorni.

Ha una potente azione anti-infiammatoria e anti-angiogenesi.

come conseguenza delle esperienze di Machemer, TA è stato utilizzato per via intravitreale per trattare (off label):

- ✓ retinopatia diabetica proliferante e con edema maculare
- ✓ edema in corso di occlusioni venose retiniche
- ✓ degenerazione maculare legata all'età essudativa
- ✓ glaucoma neovascolare
- ✓ neovascolarizzazione maculare miopica
- ✓ presunta istoplasmosi oculare
- ✓ ipotonia oculare cronica
- ✓ uveiti croniche
- ✓ edemi maculari post-chirurgici
- ✓ teleangectasie foveali idiopatiche
- ✓ retinopatia da radiazioni



Jost B. Jonas

la crescita di un tumore dipende dall'angiogenesi

SEMINARS IN MEDICINE
OF THE
BETH ISRAEL HOSPITAL, BOSTON



LOUIS M. SHERWOOD, M.D., *Editor*
EDITH E. PARRIS, *Assistant Editor*

**TUMOR ANGIOGENESIS: THERAPEUTIC
IMPLICATIONS**

JUDAH FOLKMAN, M.D.

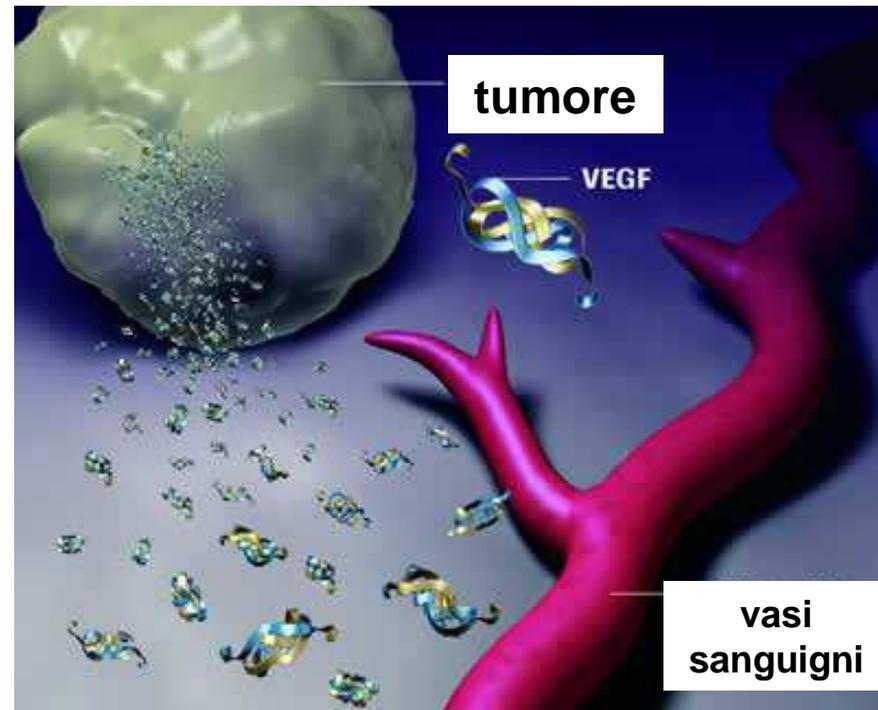


Folkman J: N Engl J Med 1971, 285: 1182

scoperta del Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) (1989)



Napoleone Ferrara



Ferrara N et al: Biochem Biophys Res Commun: 1989, 161: 851.

Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF)

sei isoforme conosciute
nell'uomo (121-206 ammino-acidi)

VEGF-A₁₆₅

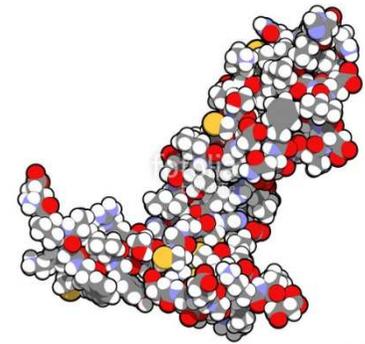
l'isoforma più rappresentata
ed attiva nel promuovere:

- neovascolarizzazione
- permeabilità vasale
- infiammazione

VEGF: glicoproteina omodimerica



proprietà del VEGF (1,2)



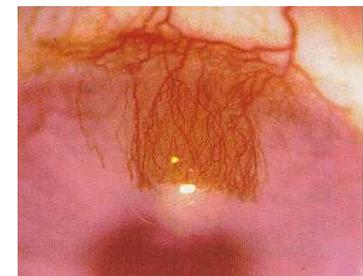
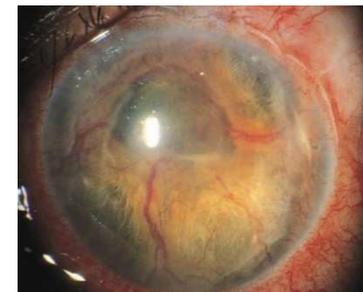
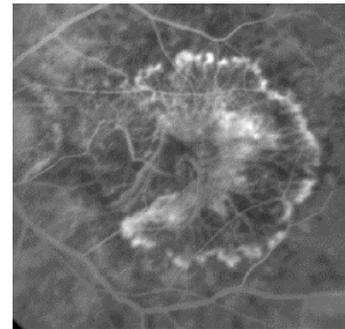
1. **stimolatore dell'angiogenesi (VEGF₁₆₅)**
2. **induttore di permeabilità vascolare (VEGF₁₆₅)**
3. **effetti pro-infiammatori (VEGF₁₆₅)**
4. **fattore di sopravvivenza vascolare (VEGF₂₀₆)**
5. **fattore per la “fenestrazione” (VEGF₁₂₁)**
6. **effetti neuro-protettivi (VEGF₁₈₉)**

(1) Witmer AN et al: Prog Retin Eye Res 2004, 22: 1

(2) Adamis AP, Shima DT: Retina 2005, 5: 111

il VEGF in patologia oculare^(1,2)

- DMLE neovascolare
- retinopatia diabetica
- occlusioni venose retiniche
- retinopatia del prematuro
- neovascolarizzazioni coroideali
- neovascolarizzazione iridea
- neovascolarizzazione corneale



1. Adamis AP, Shima DT: Retina 2005, 5: 111
2. Ferrara N et al: Nat Med 2003, 9: 669

scoperta del bevacizumab (AVASTIN®) (2004)

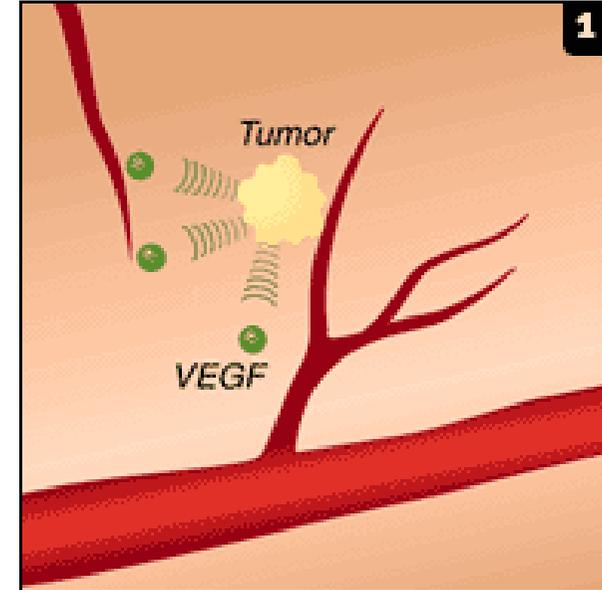
- primo farmaco antineoplastico (anticorpo monoclonale anti-VEGF-A) che inibisce l'angiogenesi
- approvato per il trattamento di alcune forme di tumore del colon retto e del polmone



Napoleone Ferrara



bevacizumab
(IgG) avastin
150 kilodaltons



...anti-angiogenesi in Oftalmologia?



Phillip Rosenfeld

...nel giro di pochi mesi
l'uso intravitreale "off-label"
di bevacizumab si è diffuso
in tutto il mondo...



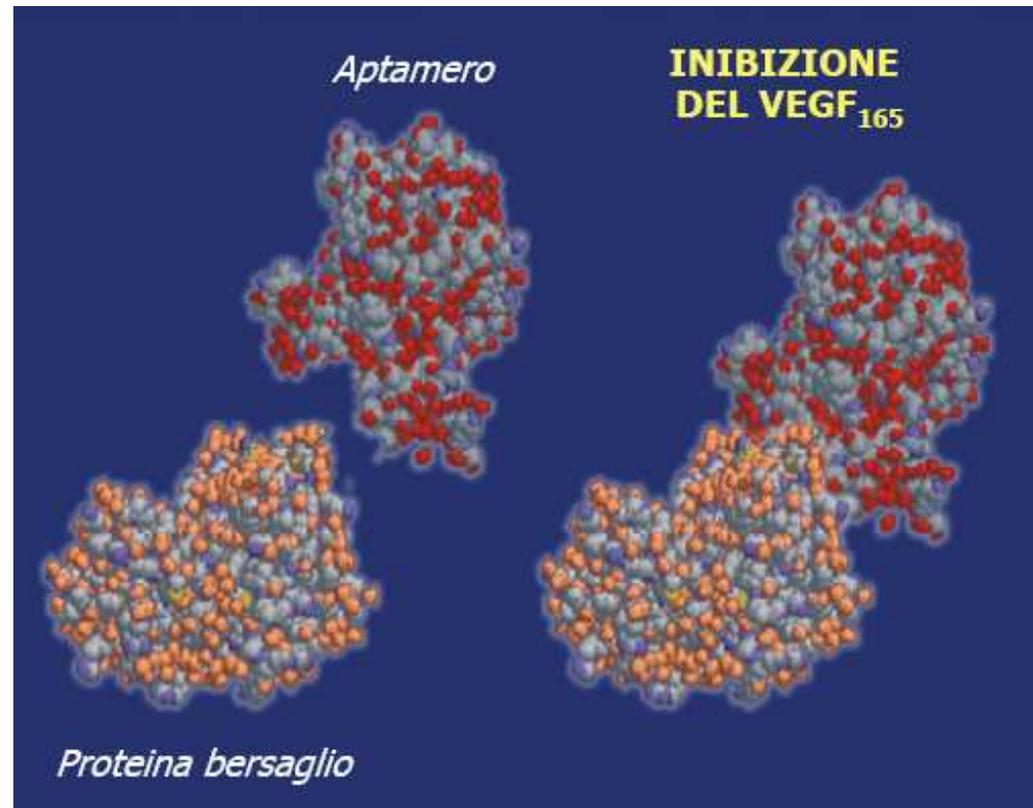
pegaptanib sodico (Macugen®):

primo farmaco anti-VEGF approvato per uso intravitreale nella DMLE essudativa (2004)

pegaptanib è un aptamero
peglicato RNA
di 28 nucleotidi

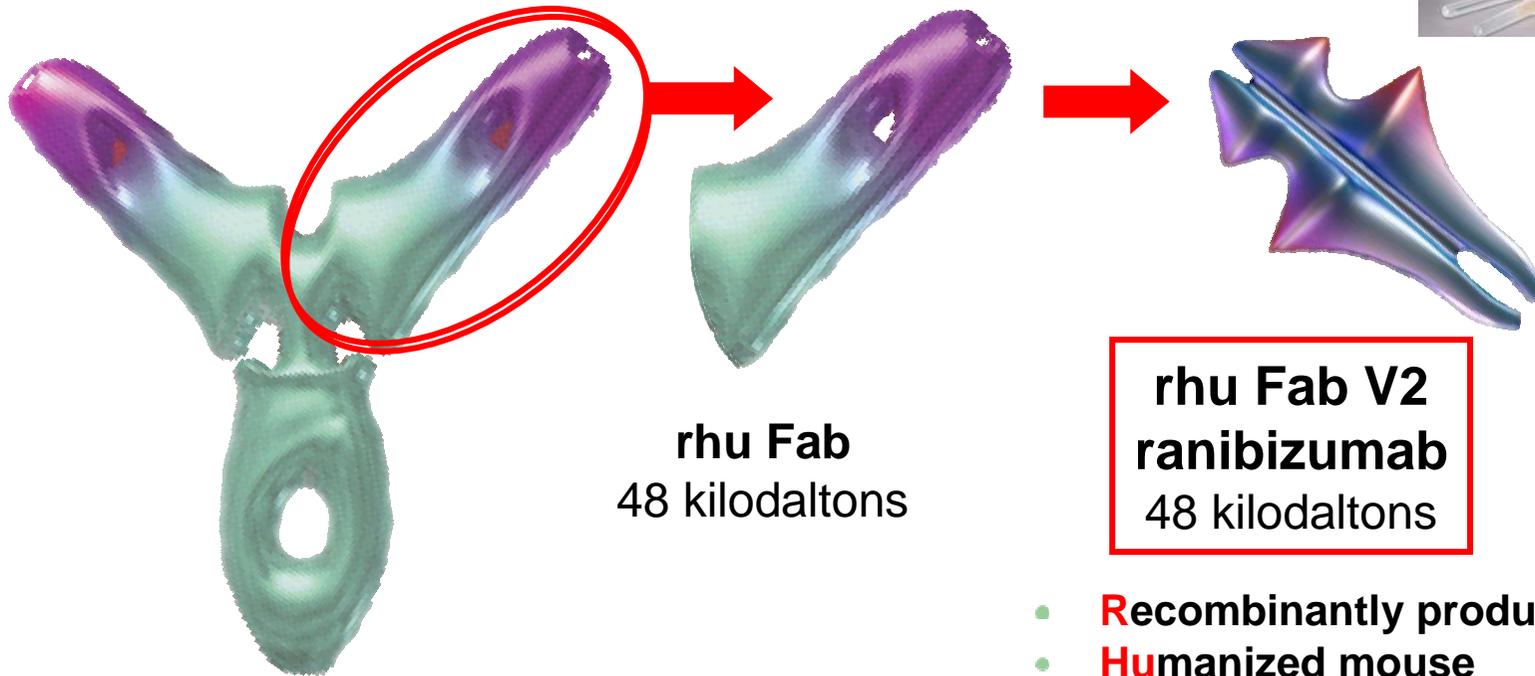
-gli aptameri sono oligo-
nucleotidi sintetici con
proprietà simili agli anticorpi

pegaptanib si lega in modo
specifico al VEGF₁₆₅



bevacizumab \Rightarrow ranibizumab (Lucentis®) (2007)

secondo farmaco anti-VEGF approvato per uso intravitreale



rhu Mab - bevacizumab
(Avastin) 150 kilodaltons

rhu Fab
48 kilodaltons

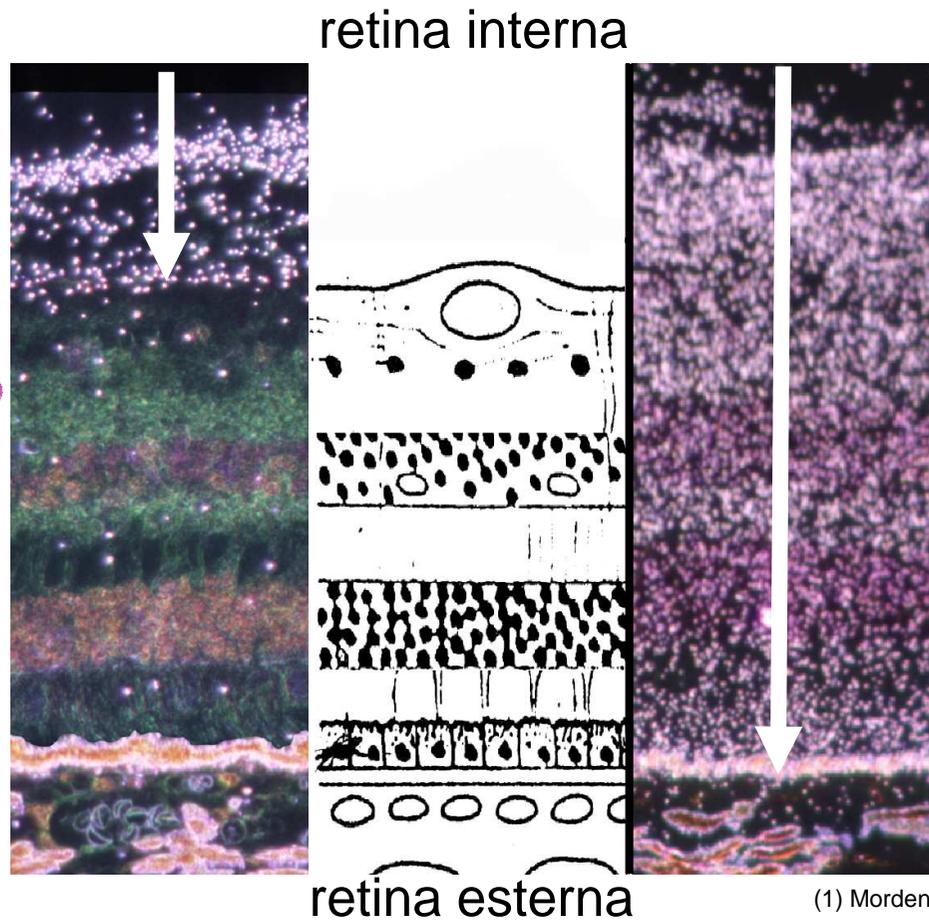
rhu Fab V2
ranibizumab
48 kilodaltons

- Recombinantly produced
- Humanized mouse monoclonal ab vs. VEGF
- Fab fragment a-b
- V2 – Version 2 affinity matured

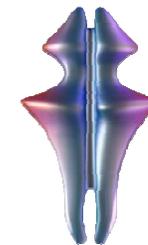
ranibizumab penetra efficacemente nella retina e raggiunge la coroide dopo iniezione intravitreale ⁽¹⁾



**bevacizumab
(IgG) avastin
150 kilodaltons**



**ranibizumab
(rhuFab) lucentis
48 kilodaltons**

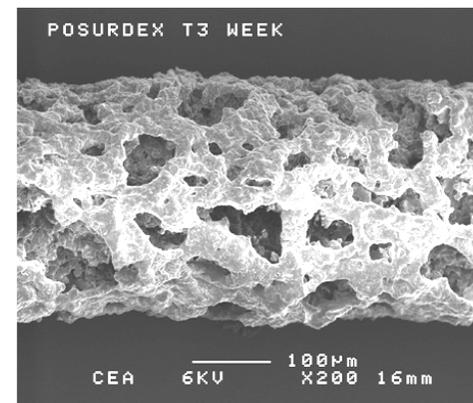
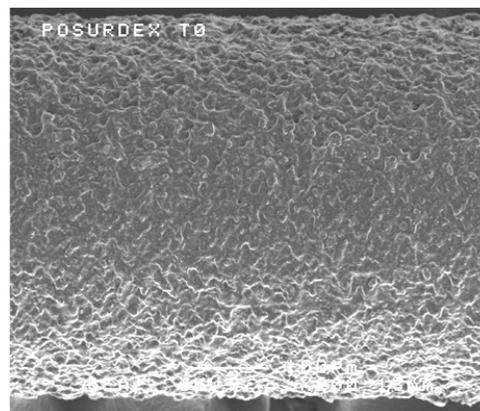


(1) Mordenti et al: Toxicol Pathol: 1999; 27: 536.

impianto endovitreale per il rilascio di corticosteroidi

➤ dexamethasone Ozurdex®

- ✓ dal 2009 approvato negli USA e dal 2011 in Italia per il trattamento dell'**edema maculare in corso di OVR**;
- ✓ si compone di un polimero solido (Novadur) che si degrada rilasciando il farmaco per svariate settimane



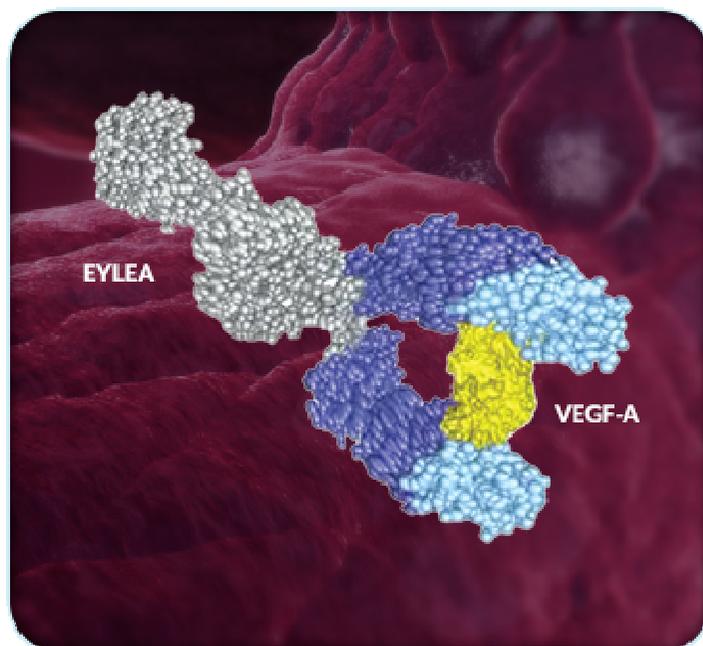
➤ **Ozurdex oggi approvato anche per:**

- **edema maculare diabetico (DME)**
- **Infiammazione del segmento posteriore dell'occhio causata da **uveite non infettiva****



VEGF-Trap Aflibercept (Eylea®) (2012)

VEGF Trap è una proteina umana di fusione costituita da recettori VEGF solubili di tipo 1 e 2, che legano tutte le isoforme di VEGF-A e il fattore di crescita placentale (Placental Growth Factor - PIGF)
Approvato per trattamento **DMLE essudativa** e **DME**.



EYLEA:VEGF complex is inactive and stable.

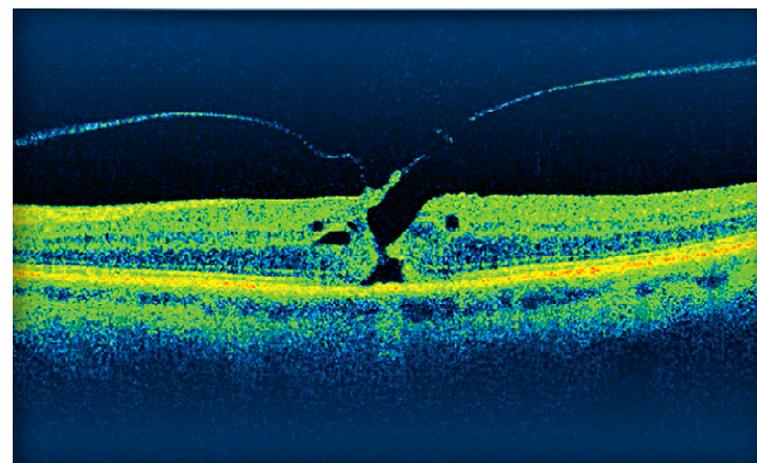
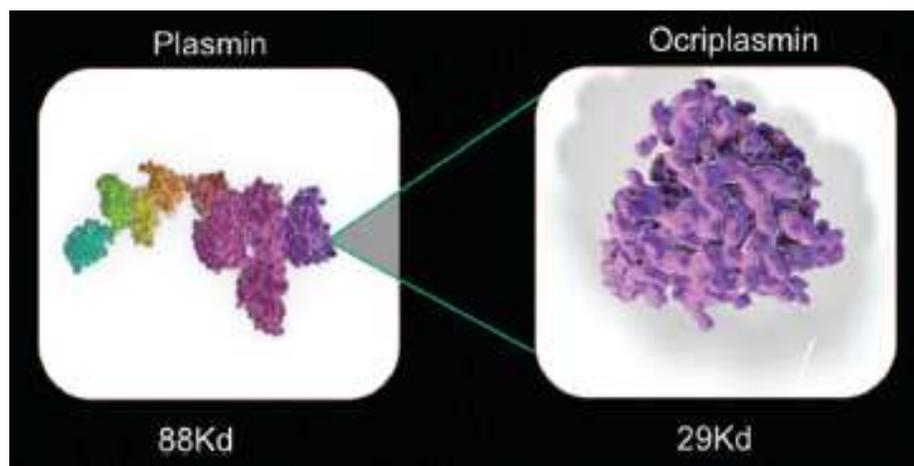


Ocriplasmina - Jetrea® (2014)

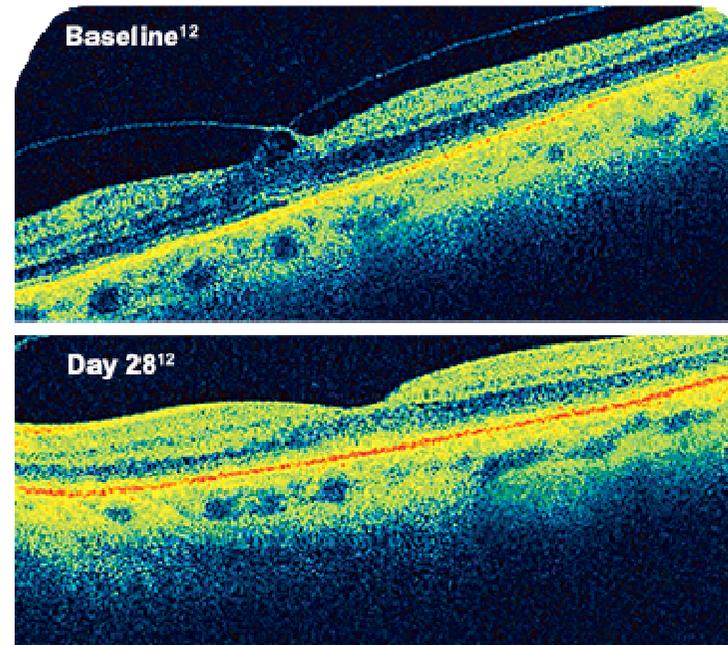
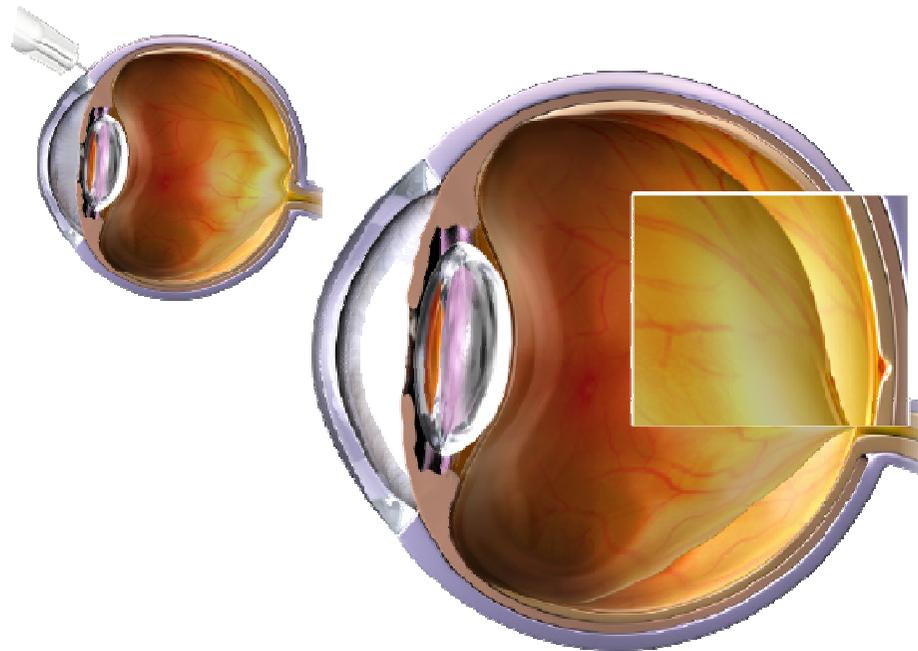


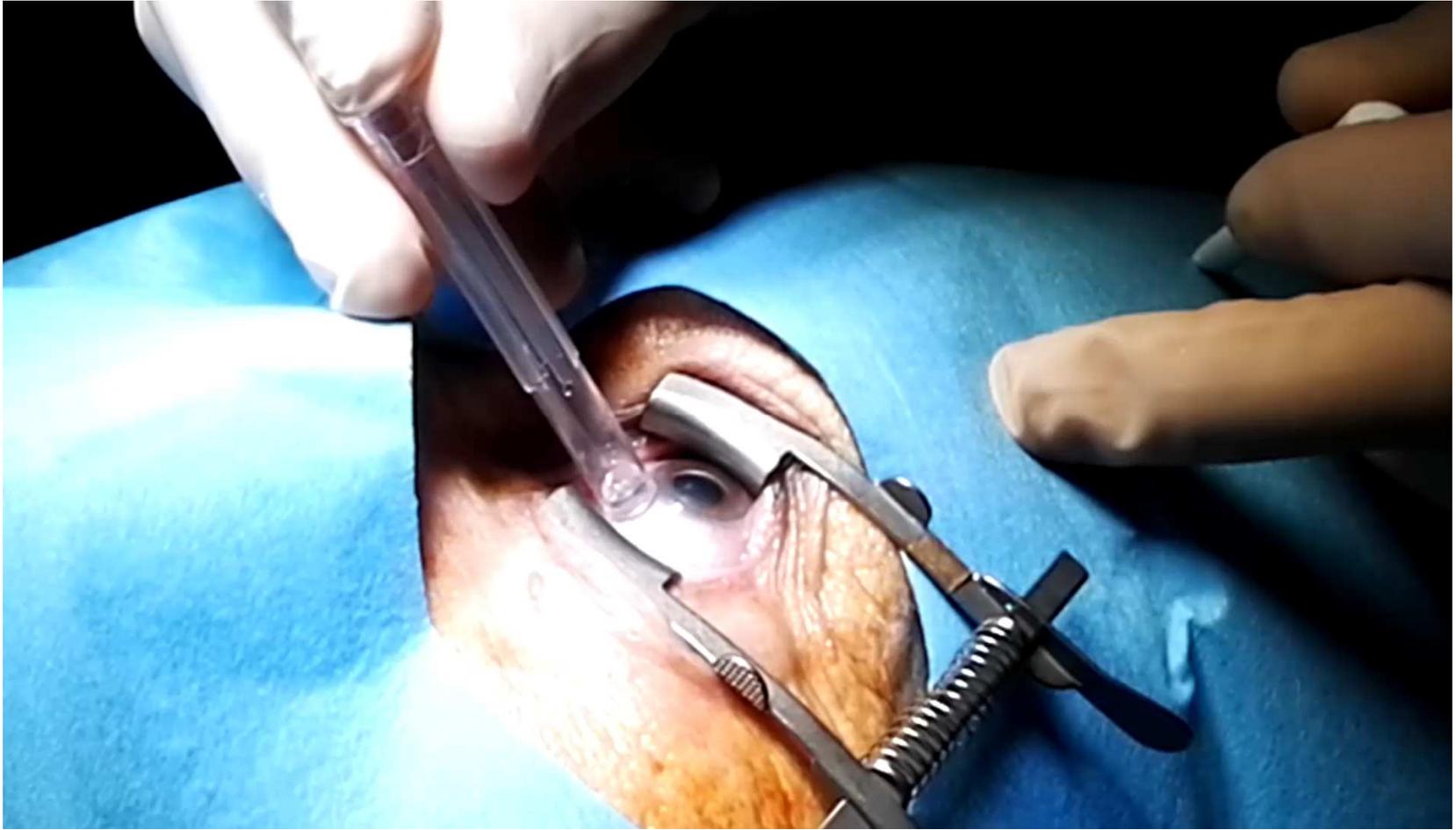
Ocriplasmina è una forma ricombinante dell'enzima plasmina che possiede come bersaglio la matrice extracellulare del vitreo (collagene, laminina, fibronectina).

Provoca liquefazione vitreale e separazione a livello dell'interfaccia vitreo-retinica

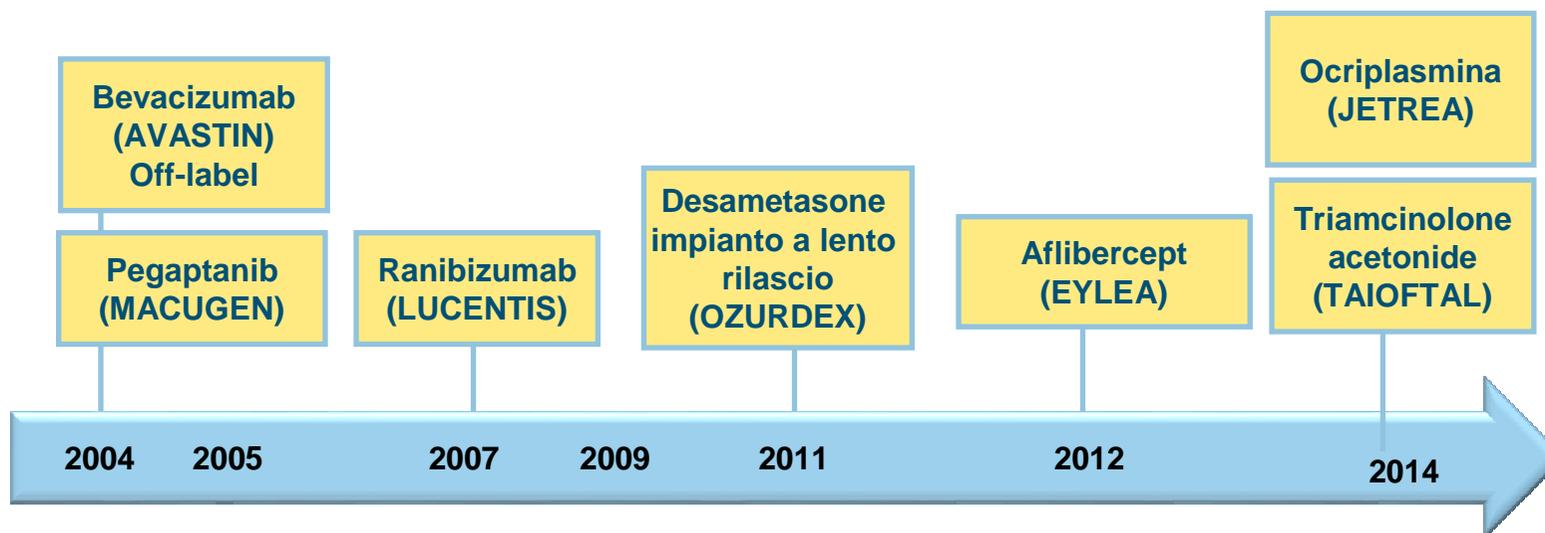


Approvato negli adulti per il trattamento della **trazione vitreo-maculare (VMT)**, compresa quella associata a foro maculare di diametro inferiore-uguale a 400 micron





principali farmaci per uso intravitreale



 prima utilizzazione o approvazione del farmaco

Indicazioni approvate- Avastin®

Bevacizumab è indicato per il trattamento di pazienti adulti con:

- carcinoma metastatico del colon e del retto.
- carcinoma mammario metastatico.
- carcinoma polmonare non a piccole cellule,
- carcinoma renale avanzato e/o metastatico.
- carcinoma ovarico epiteliale, carcinoma alle tube di falloppio o peritoneale
- carcinoma della cervice persistente, ricorrente o metastatico

La giunta regionale dell'Emilia Romagna ha approvato una delibera (dgr 1141/2014) in attuazione della determina dell'Agenzia italiana del farmaco (Aifa) dello scorso 23 **giugno 2014** che ha reinserito medicinale bevacizumab (nome commerciale Avastin) nell'elenco dei farmaci erogabili a totale carico del Servizio sanitario nazionale, per il trattamento della **degenerazione maculare legata all'età (legge 648/1996)**.



Indicazioni approvate- Macugen®

- Pegaptanib è indicato negli adulti per il trattamento della **degenerazione maculare neovascolare (essudativa) correlata all'età**



DMLE essudativa

Indicazioni approvate- Lucentis®

Ranibizumab è indicato negli adulti per:

- Il trattamento della **degenerazione maculare neovascolare (essudativa) correlata all'età (AMD)**
- Il trattamento della diminuzione visiva causata **dall'edema maculare diabetico (DME)**
- Il trattamento della diminuzione visiva causata dall'**edema maculare secondario ad occlusione venosa retinica (RVO di branca o RVO centrale)**
- Il trattamento della diminuzione visiva causata da neovascolarizzazione coroideale (CNV) secondaria a **miopia patologica (PM) e forme idiopatiche**



Indicazioni approvate- Ozurdex®

Il desametasone a lento rilascio è indicato per il trattamento di pazienti adulti con:

- riduzione della capacità visiva dovuta a **edema maculare diabetico (DME)** in pazienti pseudofachici che si ritiene abbiano una risposta insufficiente o siano non adatti ad una terapia non-corticosteroidica.
- **edema maculare secondario ad occlusione venosa retinica** di branca (BRVO) o ad occlusione venosa retinica centrale (CRVO).
- infiammazione del segmento posteriore dell'occhio causata da **uveite non infettiva**



Ozurdex®
(dexamethasone
intravitreal implant) 0.7 mg

Indicazioni approvate- Eylea®

Aflibercept è indicato per il trattamento negli adulti di:

- **degenerazione maculare neovascolare** correlata all'età (AMD essudativa)
- compromissione della vista dovuta a **edema maculare secondario a occlusione venosa retinica** (RVO di branca o RVO centrale)
- compromissione della vista dovuta a **edema maculare diabetico** (DME)



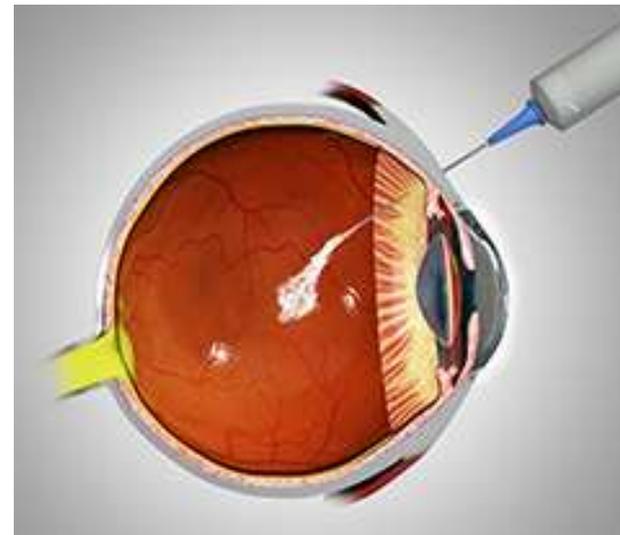
EYLEA®
(aflibercept) Injection
For Intravitreal Injection



Indicazioni approvate- Taioftal®

Triamcinolone acetone è indicato per il trattamento di:

- malattie oculari infiammatorie che non rispondono agli steroidi per uso locale.



Indicazioni approvate- Jetrea®

Ocriplasmina è indicato negli adulti per:

- il trattamento della **trazione vitreomaculare** (VMT) compresa quella associata a foro maculare di diametro inferiore o pari a 400 micron



grazie per l'attenzione!

