



**XV CONGRESSO**  
*Società Oftalmologica Calabrese*  
**News in Oftalmologia**

**2 - 3 Ottobre 2015**  
Grand Hotel Balestrieri Torre Melissa (KR)

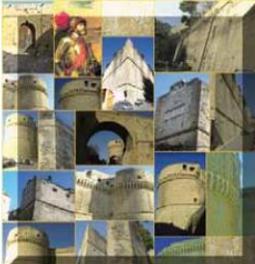
*Presidente del Congresso*  
**Giovanni Storgia**

*Organizzatori*  
**Gennaro Crugliano - Santo Mauro**

*Segreteria Scientifica*  
**Giovanni Cimbalo - Alessandro Labate**  
**Adriana Martino - Carmine Vulcano**



*9 crediti ECM*



*Pre-Congresso*  
*Corso Teorico - Pratico*  
*di Semeiotica Strumentale*

**Resp. Scientifico**  
**Amedeo Lucente**

**2 Ottobre 2015**  
Grand Hotel Balestrieri



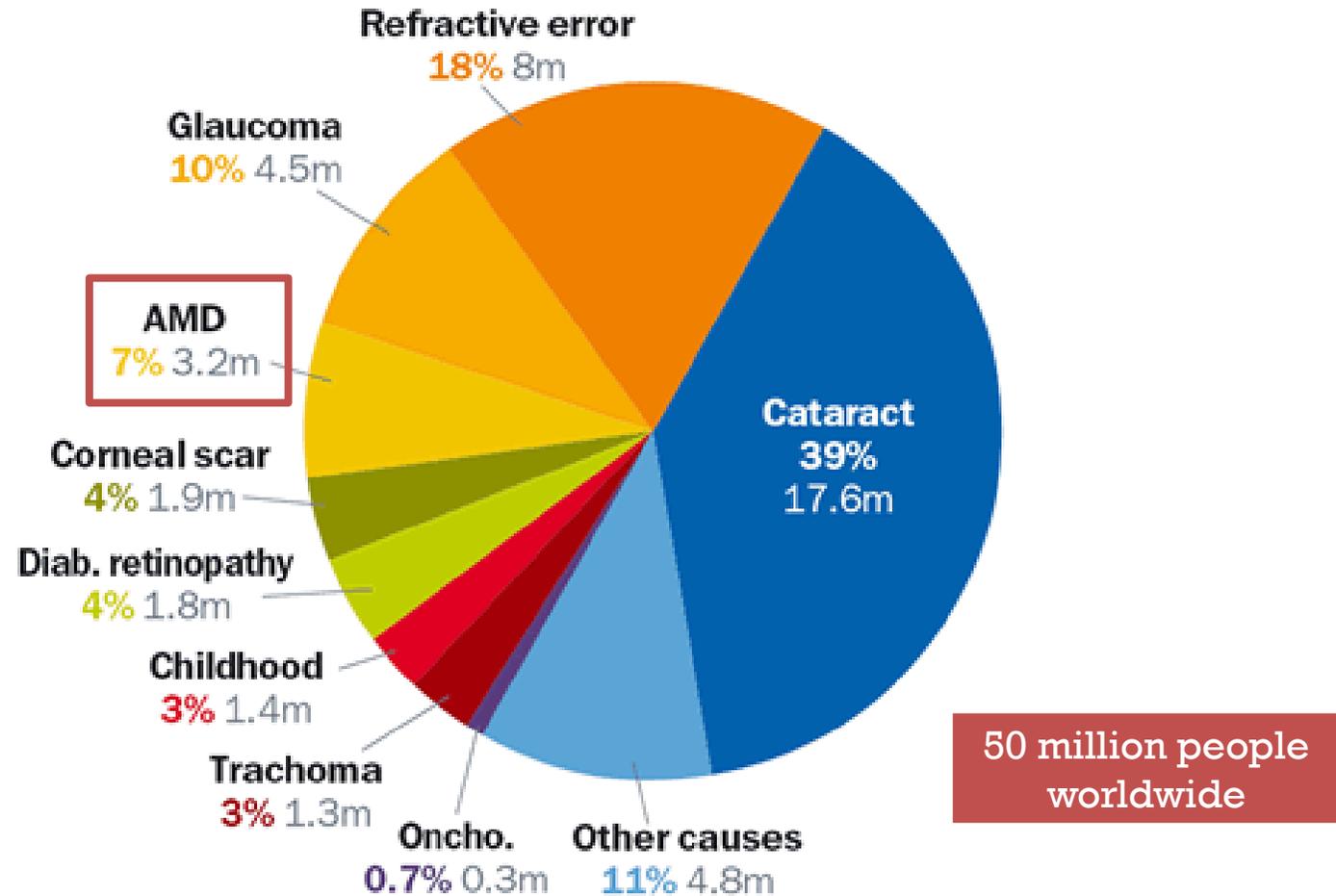
*6 crediti ECM*



## Terapia intravitrale. Anti VEGF verso quale scelta?

Dott. Marcello Pranterà

+ 4<sup>th</sup> cause of blindness



**Proportion of cases of blindness due to each major cause (2008)**

# Principali cause di deficit visivo

<b>wAMD</b>	DEGENERAZIONE MACULARE NEOVASCOLARE (ESSUDATIVA) CORRELATA ALL'ETA'
<b>DME</b>	DIMINUZIONE VISIVA CAUSATA DALL'EDEMA MACULARE DIABETICO
<b>BRVO</b>	DIMINUZIONE VISIVA CAUSATA DALL'EDEMA MACULARE SECONDARIO AD OCCLUSIONE VENOSA RETINICA DI BRANCA
<b>CRVO</b>	DIMINUZIONE VISIVA CAUSATA DALL'EDEMA MACULARE SECONDARIO AD OCCLUSIONE VENOSA RETINICA CENTRALE
<b>mCNV</b>	DIMINUZIONE VISIVA CAUSATA DA NEOVASCOLARIZZAZIONE COROIDEALE SECONDARIA A MIOPIA PATOLOGICA



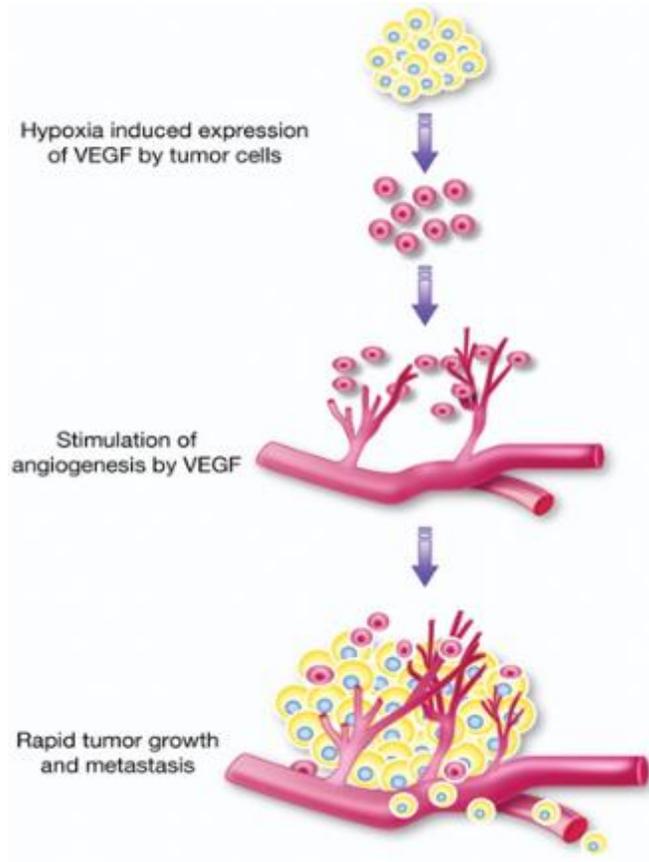
# VEGF



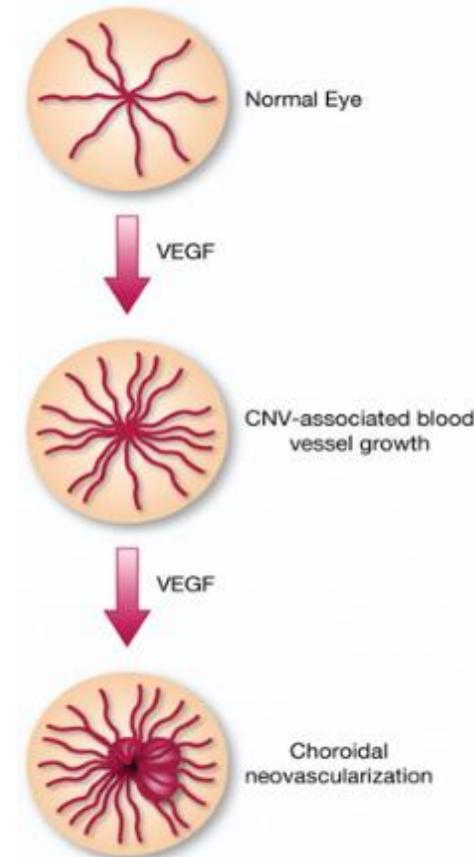
**1989** isola il VEGF

**1993** Intuisce che l'inibizione dell'angiogenesi con anticorpi anti-VEGF riduce la proliferazione tumorale

# + VEGF: COME AGISCE



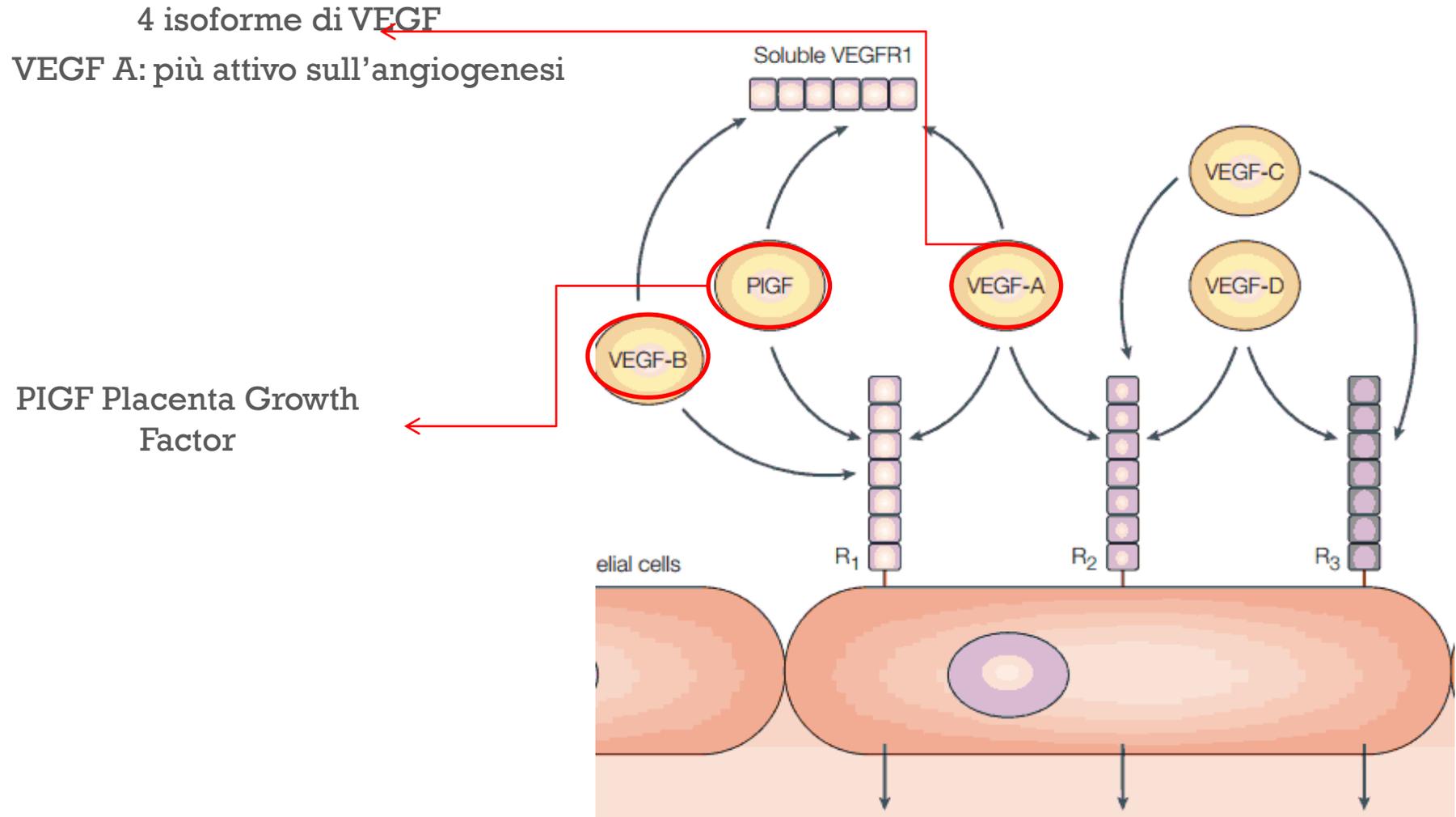
**Tumor Angiogenesis:  
Colon tumor, ovarian  
tumor**



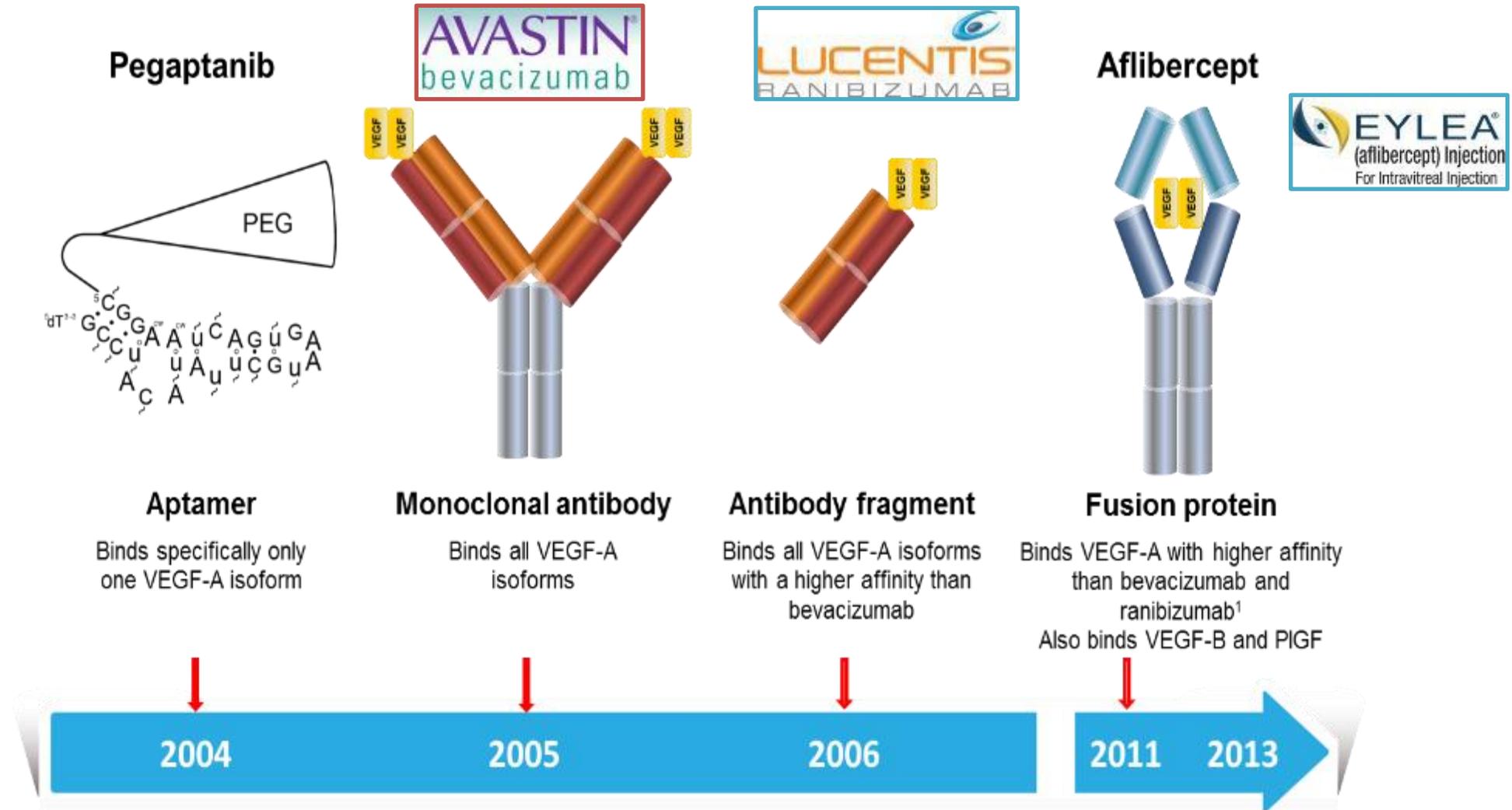
**Macula  
neovascularization**



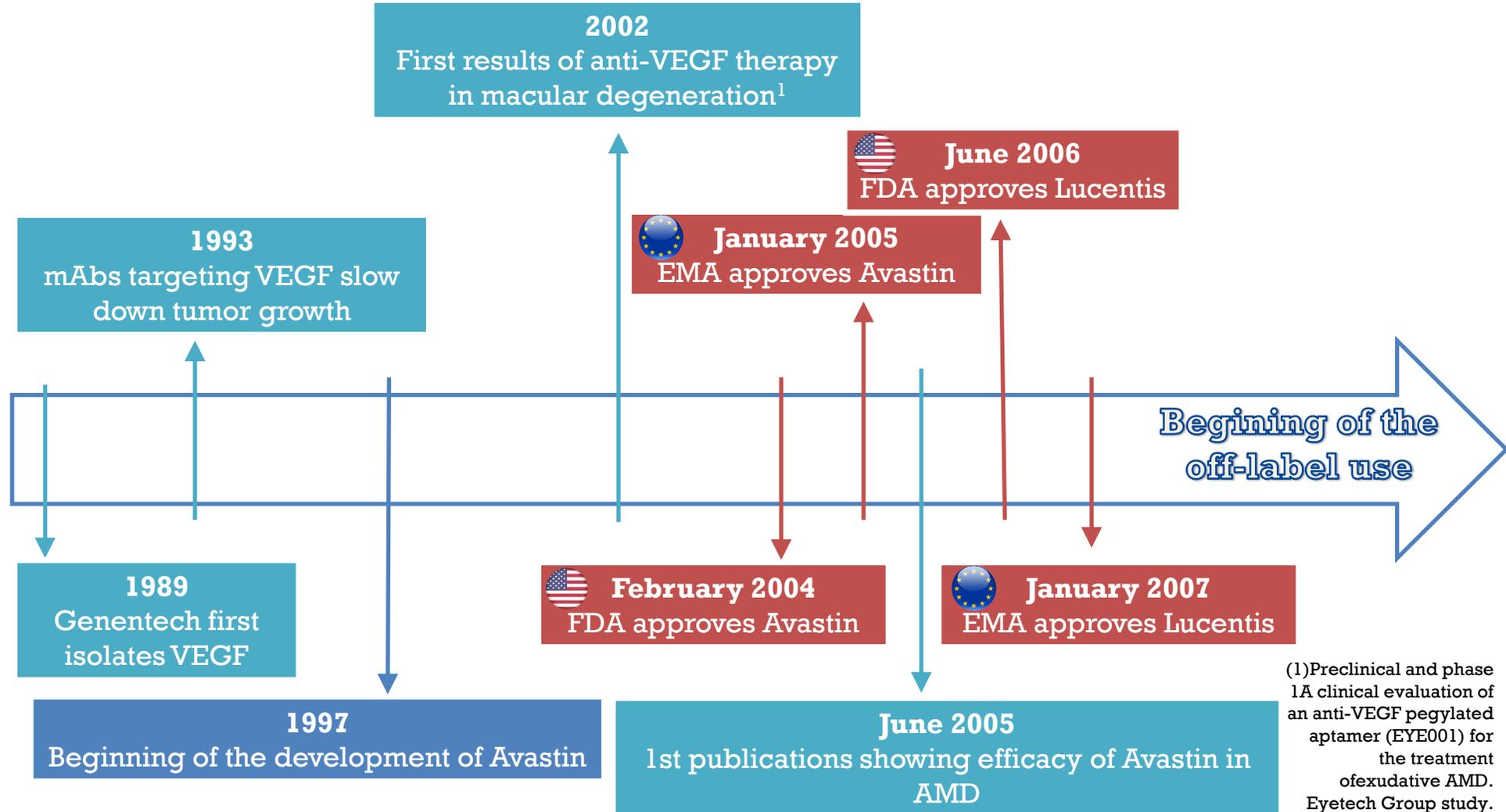
# + Fattori angiogenici: VEGF A / PIGF



# + Storia degli anti-VEGF



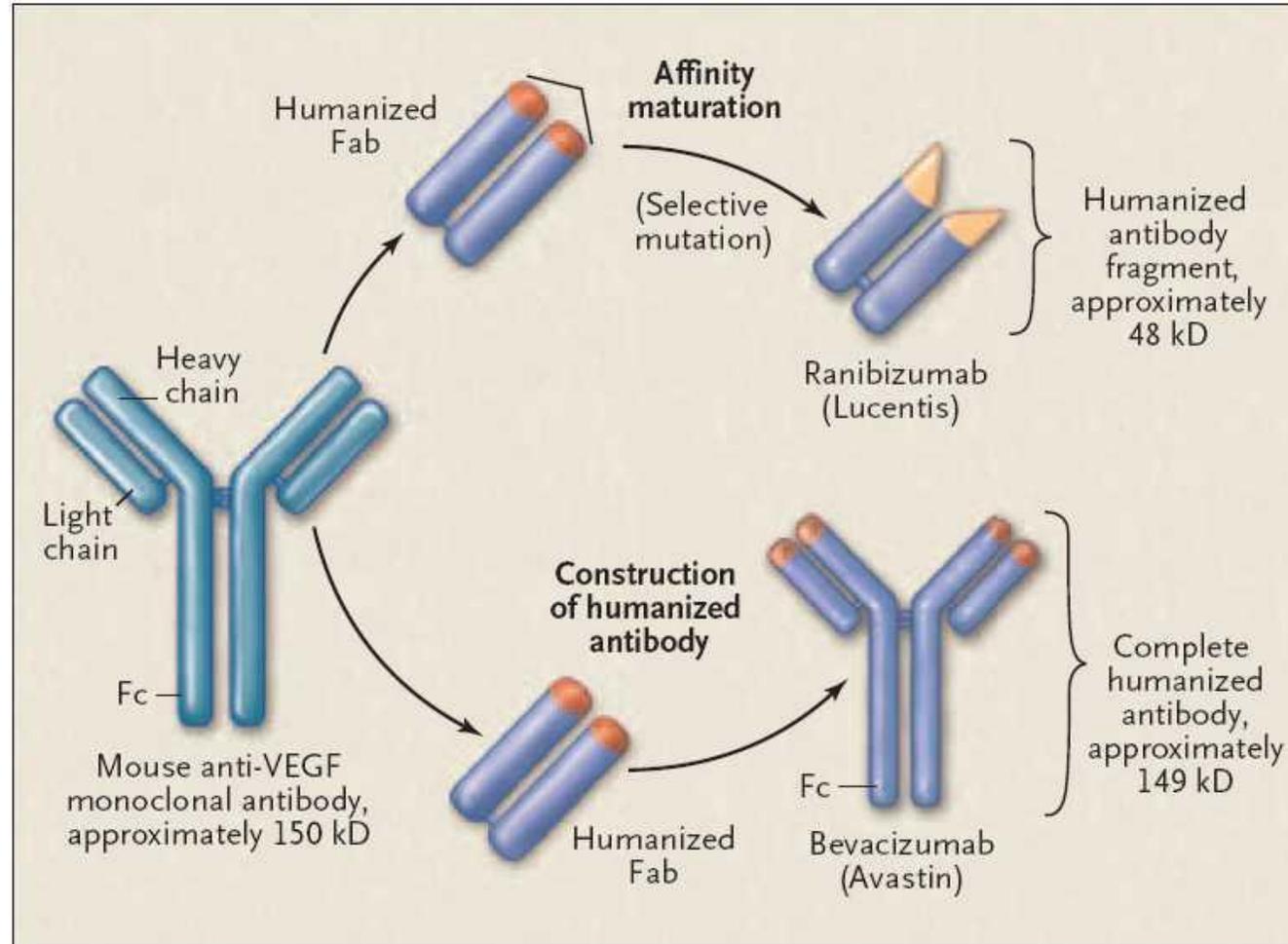
# + Sviluppo degli anti-VEGF



(1)Preclinical and phase 1A clinical evaluation of an anti-VEGF pegylated aptamer (EYE001) for the treatment of exudative AMD. Eyetech Group study. Retina. 2002

+

# Avastin / Lucentis MECCANISMO D'AZIONE



# + Lucentis & Avastin

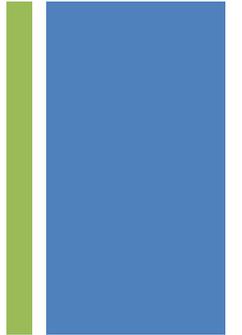
<b>Brand name</b>		
<b>Indication</b>	<p><b>Wet forms of macular degeneration</b> Macular oedema Choroidal neovascularisation</p>	<p>Metastatic colorectal cancer; Metastatic breast cancer; Advanced, metastatic or recurrent non-small-cell lung cancer; Advanced or metastatic kidney cancer; Cancer of the ovary</p>
<b>Molecule</b>	Ranibizumab	Bevacizumab
<b>Half-Life</b>	<p>Plasmatic : 0,5 days Intravitreal : 3.2 days (calculated)</p>	<p>Plasmatic : 21 days Intravitreal : 4.9 days</p>
<b>Company</b>	 <b>Genentech</b> <small>A Member of the Roche Group</small>  	 <b>Genentech</b> <small>A Member of the Roche Group</small>  



# STUDI COMPARATIVI

Hanno dimostrato la stessa efficacia dei due farmaci in termini di acuità visiva

	Funding	Methods	Endpoint	Results
<b>CATT (2011)</b> 	American NIH	multicenter, single-blind, non-inferiority, randomized	visual acuity after 1 year	Avastin and Lucentis had <b>equivalent effects</b>
<b>IVAN (2012)</b> 	UK	multicenter, non-inferiority, randomized	best corrected distance visual acuity at 2 years	Lucentis and Avastin have <b>similar efficacy</b>
<b>GEFAL (2013)</b> 	Programme Hospitalier de Recherche Clinique National 2008	multicenter, non-inferiority, double masked, randomized	mean change in visual acuity at 1 year	Avastin was <b>non inferior</b> to Lucentis





Ma...



Rischio di  
endoftalmiti

Eventi avversi  
sistemici



**OFF LABEL**





# SCHEDA TECNICA

## OFF LABEL

- Si definisce “off-label” l’impiego nella pratica clinica di farmaci già registrati ma usati in maniera non conforme a quanto previsto dal riassunto delle caratteristiche del prodotto autorizzato.
- Tuttavia la legge permette un uso “diverso” del farmaco qualora il medico curante, sulla base delle evidenze documentate in letteratura e in mancanza di alternative terapeutiche migliori, ritenga necessario somministrare un medicinale al di fuori delle indicazioni d’uso autorizzate.



## AGAINST LABEL

- Un farmaco si definisce "against label" quando viene utilizzato nonostante la scheda tecnica riporti specifiche controindicazioni al suo uso in una determinata patologia o per una determinata via di somministrazione.

### *Uso intravitreo*

Avastin non è formulato per l’uso intravitreo

### *Patologie dell’occhio*

In seguito all’uso intravitreo non approvato di Avastin, costituito da flaconcini approvati per somministrazione endovenosa in pazienti oncologici, sono state segnalate gravi reazioni avverse oculari sia individuali che in gruppi di pazienti. Queste reazioni includono endoftalmite infettiva, infiammazione intraoculare come endoftalmite sterile, uveite, vitreite, distacco di retina, lacerazione dell’epitelio pigmentato della retina, aumento della pressione intraoculare, emorragie intraoculari come emorragie intravitreali o emorragie retiniche ed emorragie congiuntivali. Alcune di queste reazioni hanno portato a vari gradi di perdita della vista, inclusa cecità permanente.

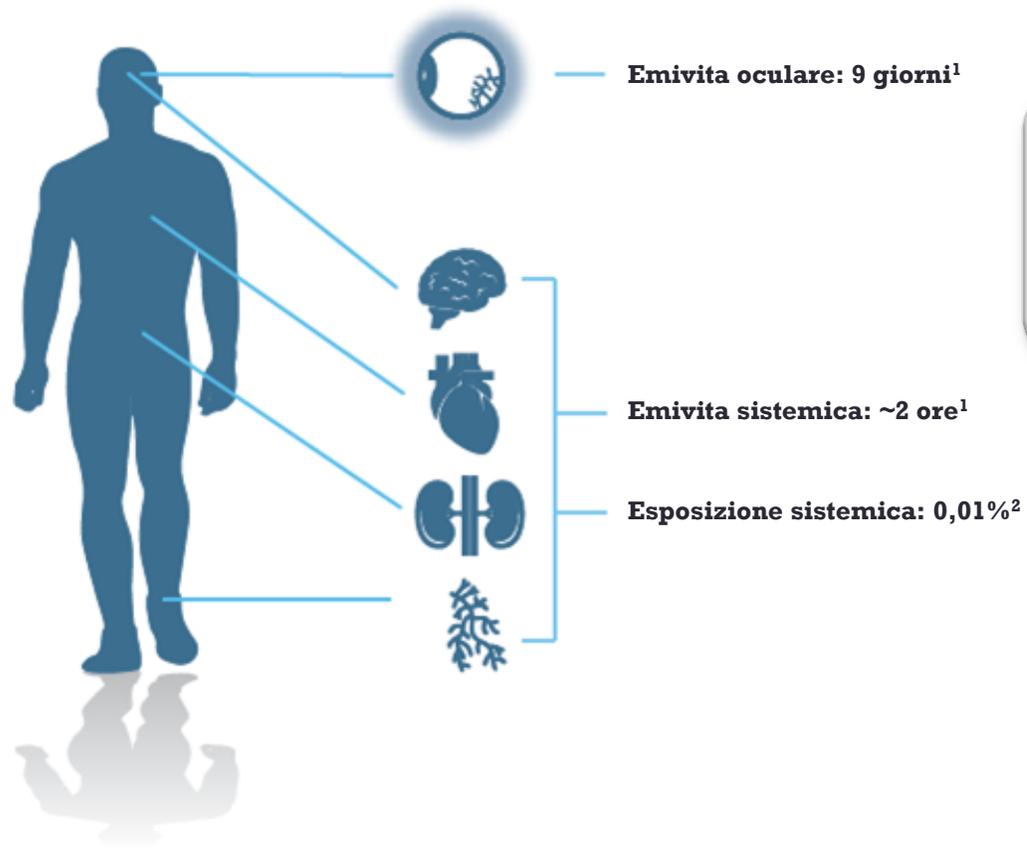
### *Effetti sistemici a seguito dell’uso intravitreo*

Una riduzione della concentrazione di VEGF in circolo è stata dimostrata in seguito a terapia intravitreale anti-VEGF. Sono state segnalate reazioni avverse di tipo sistemico quali emorragie non oculari e reazioni tromboemboliche arteriose in seguito ad iniezione intravitreale di inibitori di VEGF.

### *Insufficienza ovarica/fertilità*

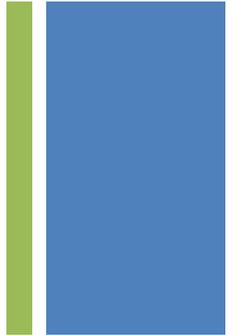
Avastin può compromettere la fertilità femminile (vedere paragrafi 4.6 e 4.8). Pertanto, prima di iniziare un trattamento con Avastin, devono essere discusse con le pazienti potenzialmente fertili strategie terapeutiche per preservarne la fertilità.

# Ranibizumab: profilo di sicurezza sistemica ben documentato<sup>1</sup>



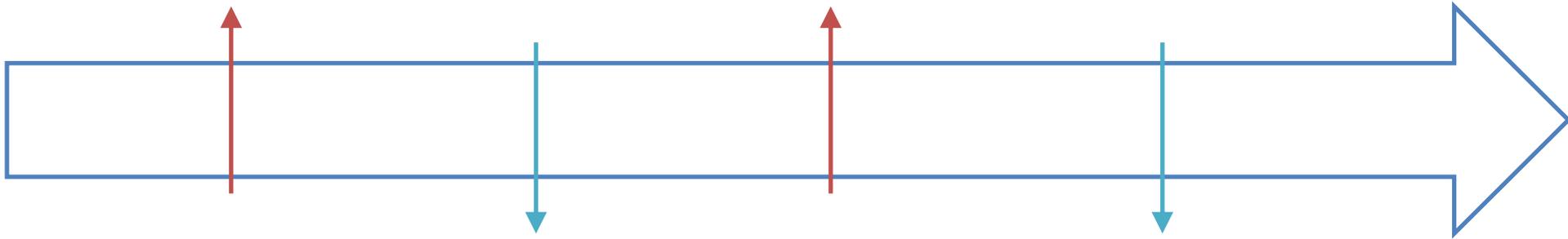
**Ranibizumab è stato progettato in modo specifico per l'uso intravitreale<sup>3</sup>**

# + Approvazione Eylea



 **November 2011**  
FDA approves Eylea for  
wet AMD (Regeneron)

 **November 2012**  
Eylea has been approved by the EC for  
the treatment of patients with wet AMD.  
(Bayer Healthcare)

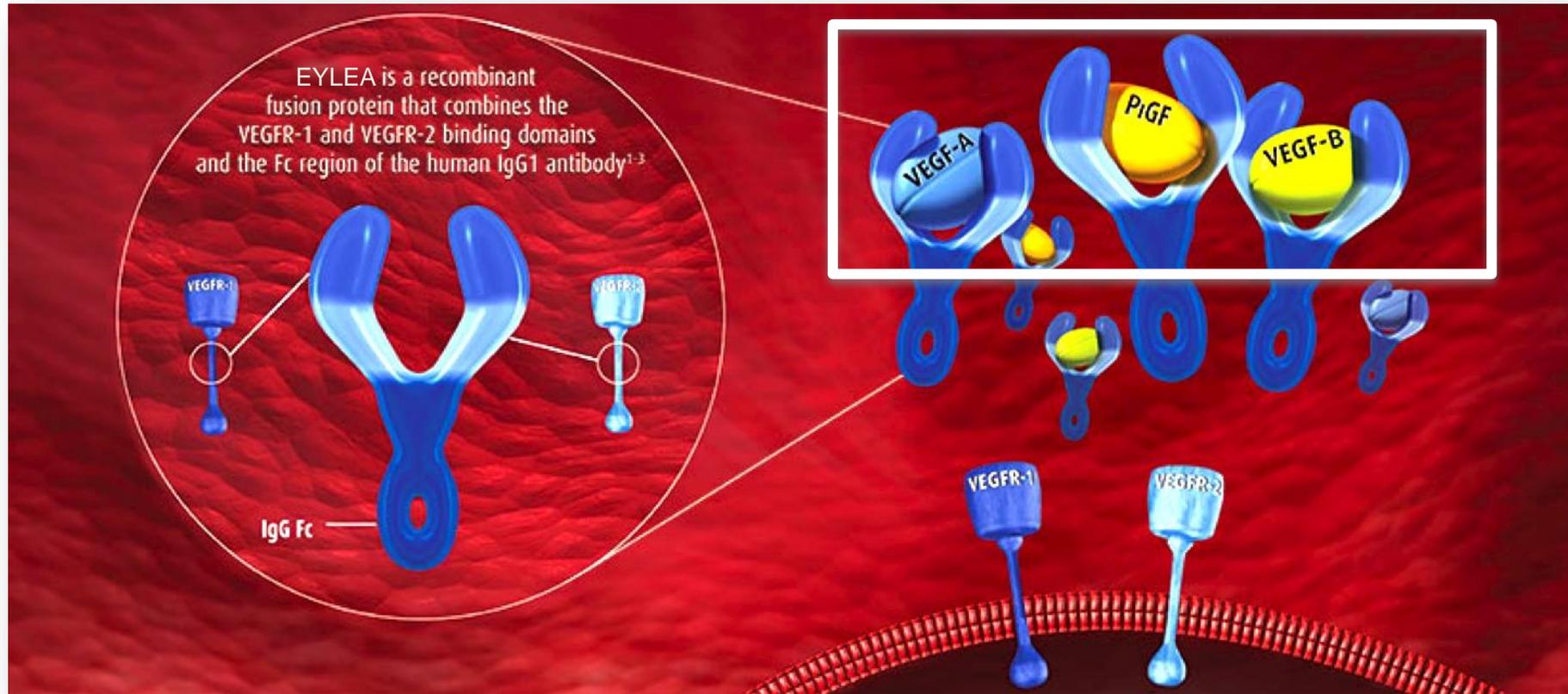


 **August 2012**  
the FDA approves Zaltrap (ziv-aflibercept)

 **February 2013**  
EC has granted MA in the European  
Union for ZALTRAP 25mg/ml (Sanofi &  
Regeneron)

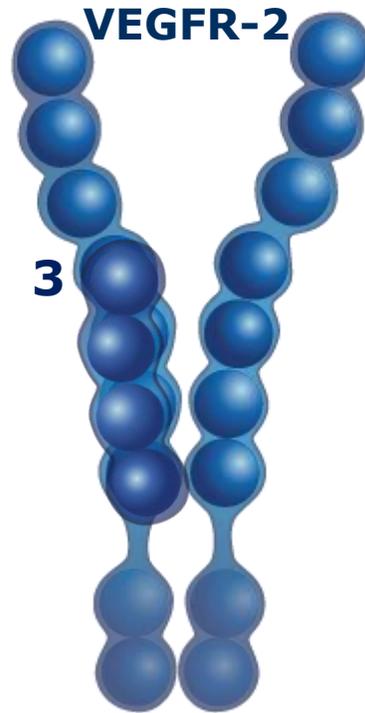
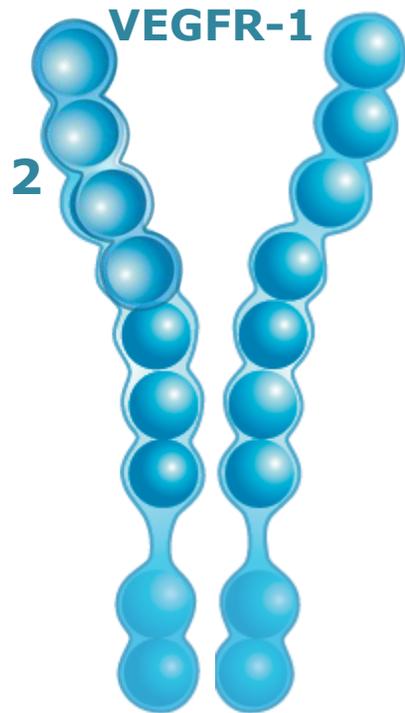
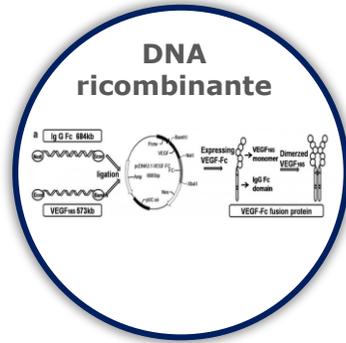


# + Eylea: caratteristiche

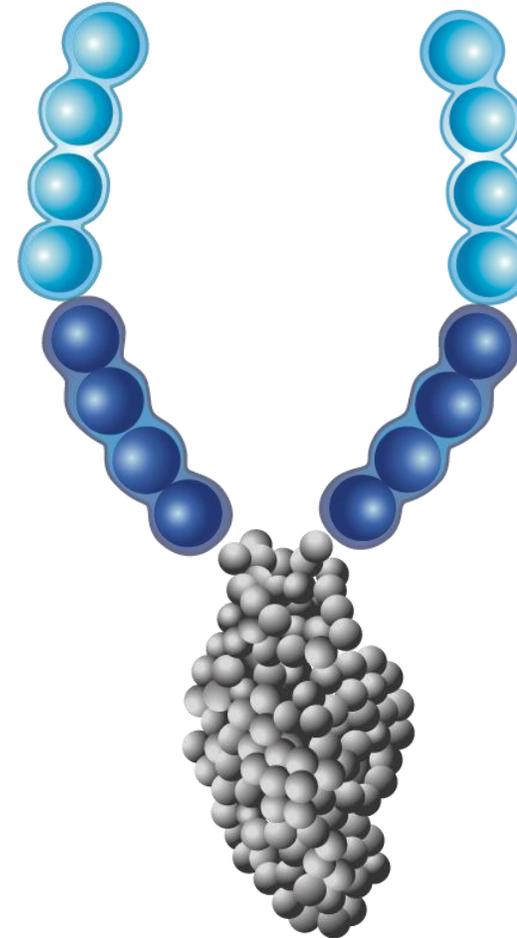


+

# Ingegnerizzato per funzionare da «esca»

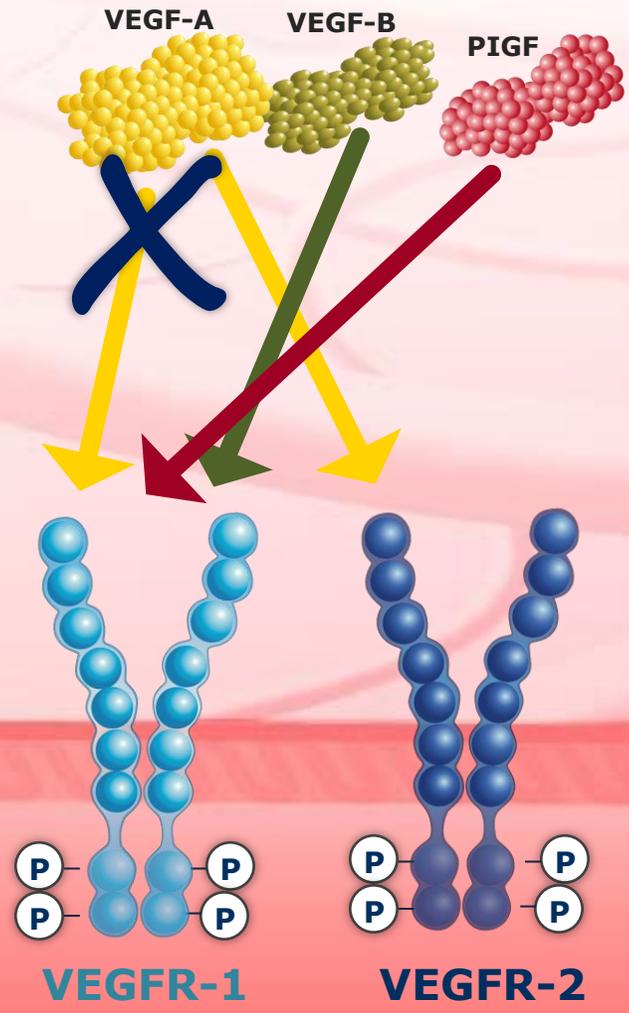
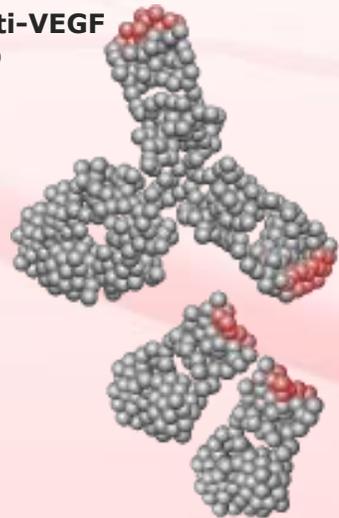


 **AFLIBERCEPT**



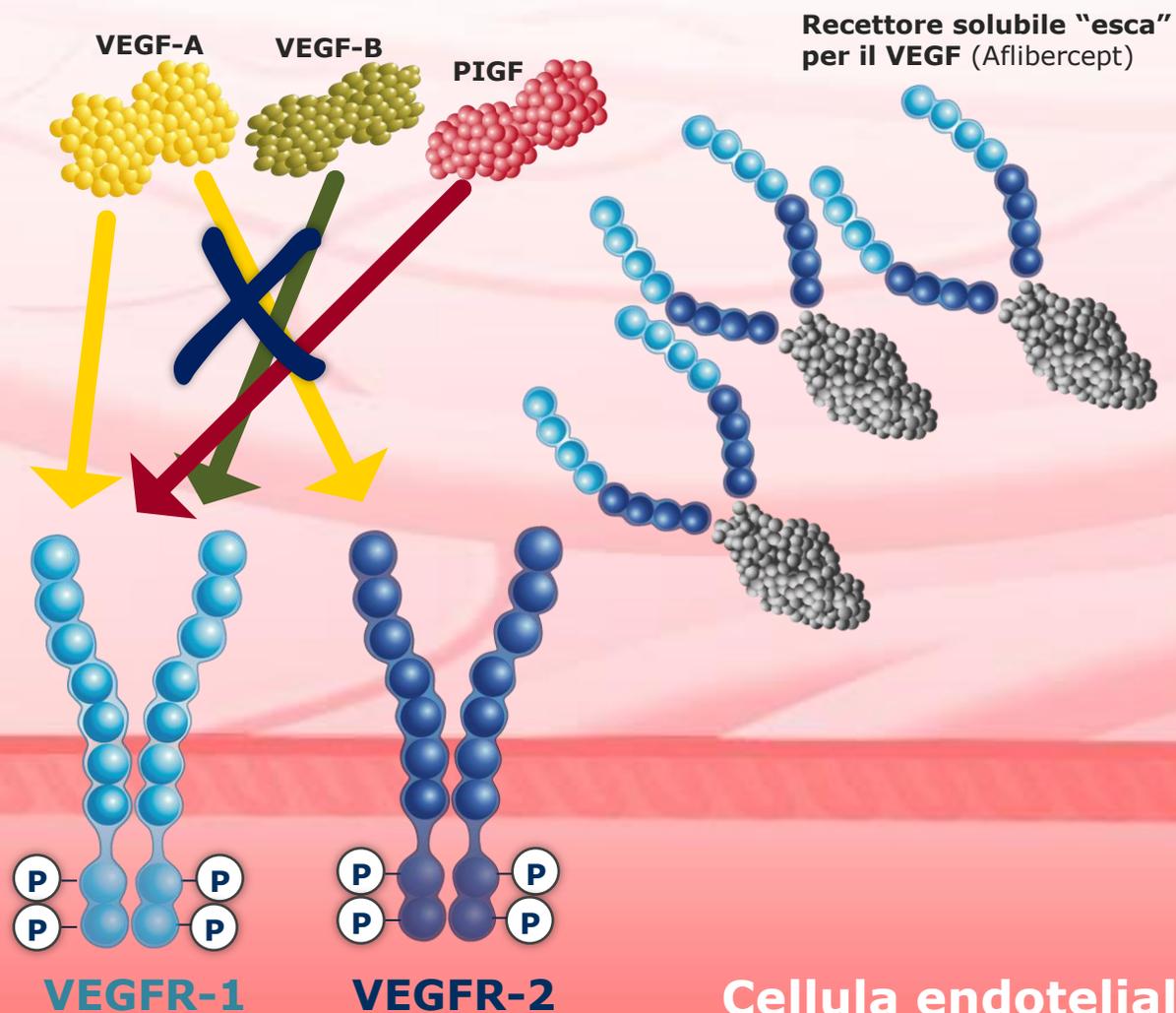
# Anticorpi monoclonali: efficaci solo contro il VEGF-A

Anticorpi anti-VEGF  
(Bevacizumab  
Ranibizumab)



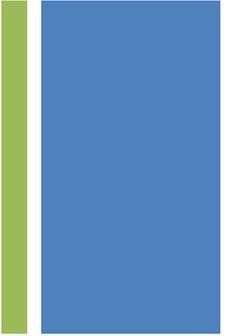
Cellula endoteliale

# Aflibercept, recettore decoy per tutti i componenti della famiglia VEGF





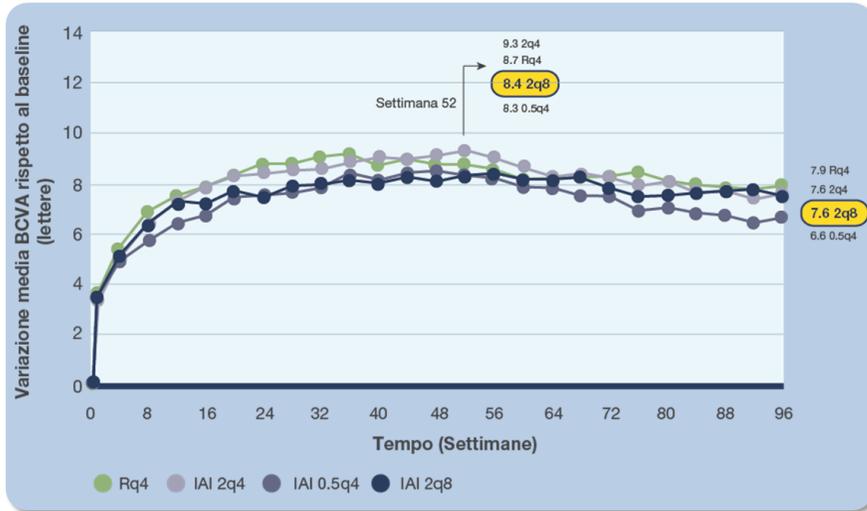
# VIEW 1&2



<b>Studies design</b>	Two Randomized, Double Masked, Active Controlled, multi-center phase 3 studies.
<b>Patient enrolment</b>	<p>View1: n= 1217, in USA and Canada View2: n= 1240, in Europe, Asia Pacific, Japan and Latin America</p> <p>Patient ages ranged from 49 to 99 years with a mean of 76 years.</p>
<b>Interventions</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• VEGF Trap-Eye dosed 0.5 mg / Every 4 weeks</li><li>• VEGF Trap-Eye dosed 2 mg / Every 4 weeks</li><li>• VEGF Trap-Eye dosed 2 mg / Every 8 weeks</li><li>• Lucentis dosed 0.5 mg / Every 4 weeks</li></ul>
<b>Endpoints</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Primary: prevention of moderate vision loss (loss of <math>\geq 15</math> letters) at one year. (week 52 compared to baseline).</li><li>• Secondary: best-corrected ETDRS visual acuity at one year</li></ul>

# + Risultati di view1 & view2

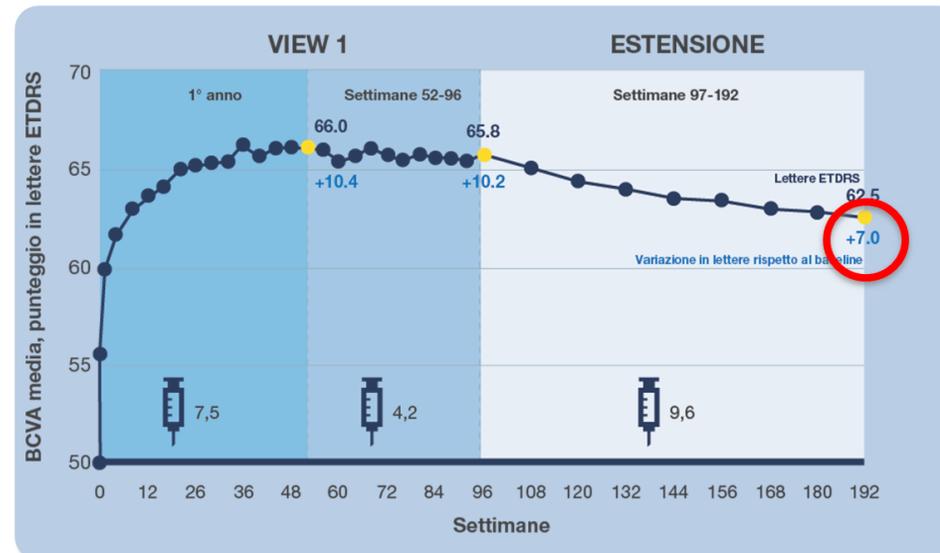
Variazione media acuità visiva rispetto al baseline



- Il trattamento con **Aflibercept** presenta stesse efficacia e sicurezza di quello con **Lucentis**.
- Profilo di sicurezza favorevole
- Questi studi dimostrano che **Aflibercept** è un trattamento efficace per la AMD umida

Il regime di trattamento ogni 2 mesi reduce il rischio potenziale di infezioni dato da una IVT mensile e reduce il numero di visite di controllo

Acuità visiva, variazione BCVA e numero di iniezioni



# Status regolatorio dell'EYLEA

	 EUROPEAN MEDICINES AGENCY SCIENCE · MEDICINES · HEALTH	 AIFA
<b>wAMD</b>		
<b>CRVO</b>		
<b>BRVO</b>		
<b>DME</b>		
<b>mCNV</b>		

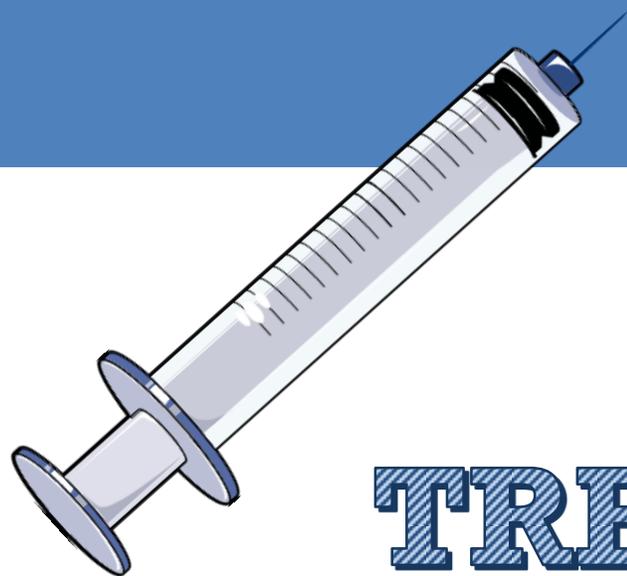


Stessa  
efficacia



Sicurezza

Numero iniezioni

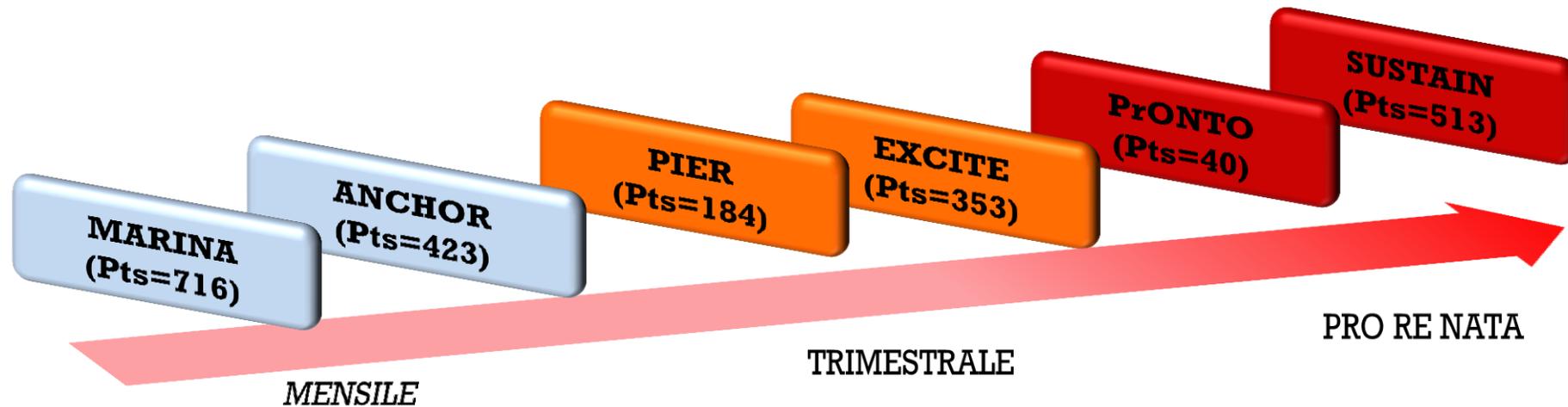


**PNR**

**TREAT AND EXTEND**



# Evoluzione della terapia nella wAMD<sup>1,2</sup>



L'ottimizzazione della posologia deriva da numerosi studi che, partendo da uno schema fisso (mensile e trimestrale), è arrivata al PRN, basandosi sul concetto di un trattamento individualizzato guidato dal monitoraggio della stabilità della VA<sup>2</sup>.

1. EMA: EPAR 2007

2. EMA: Lucentis EPAR procedural steps taken and scientific information after authorization – (EMEA/H/C/000715/II/0023)



## Stabilire la frequenza di monitoraggio

Monitoraggio mensile non più obbligatorio

L'intervallo di monitoraggio **viene deciso dal medico in base all'attività di malattia**

**ELEVATA**

attività di malattia

Monitoraggio/trattamento



Monitoraggio/trattamento

**BASSA**

attività di malattia

Monitoraggio/trattamento

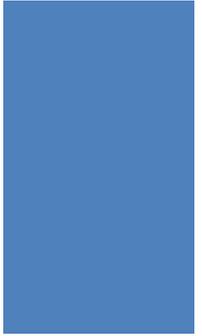


Monitoraggio/trattamento

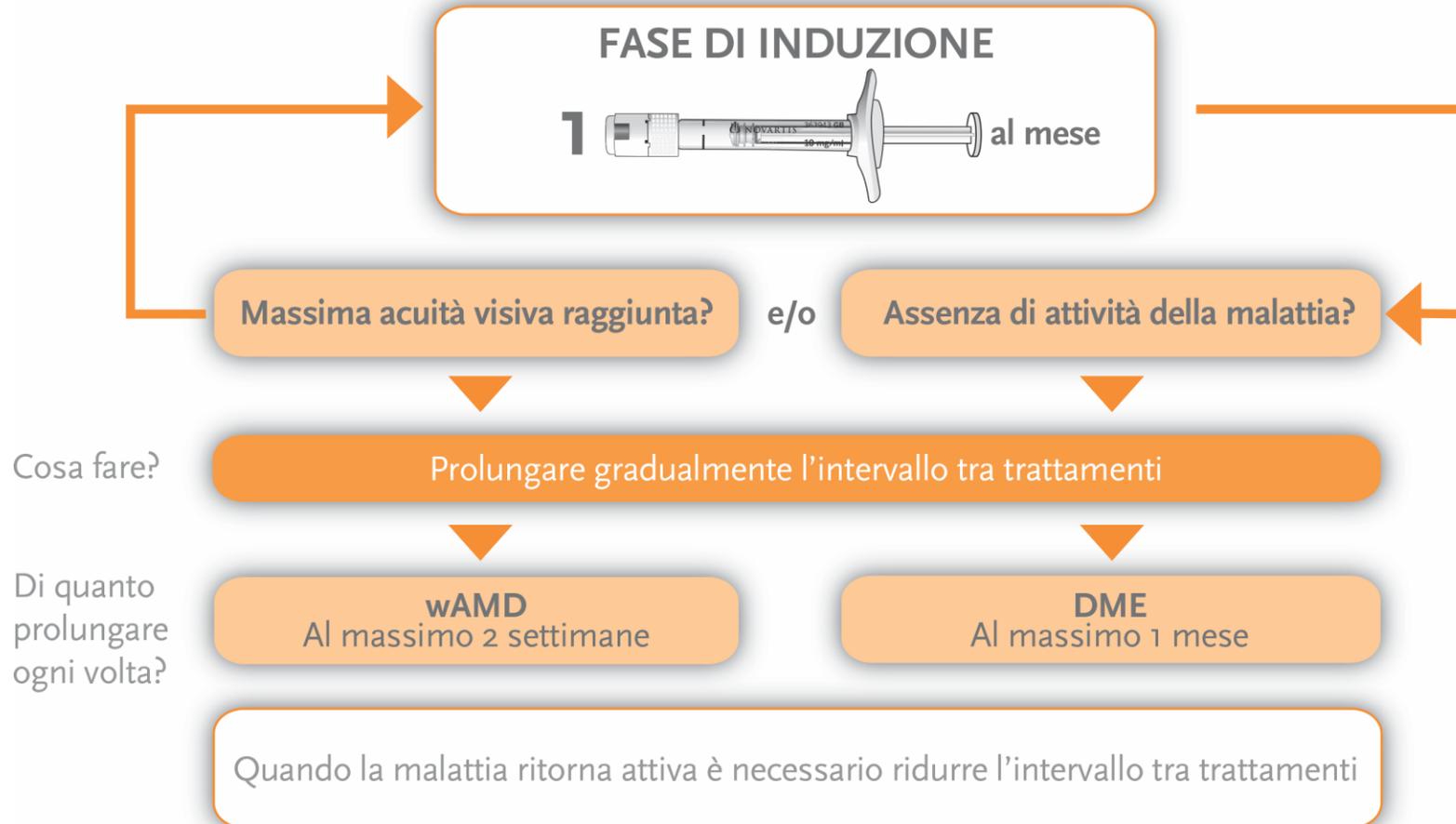


# Panoramica del nuovo schema posologico di Ranibizumab





## Il regime Treat & Extend

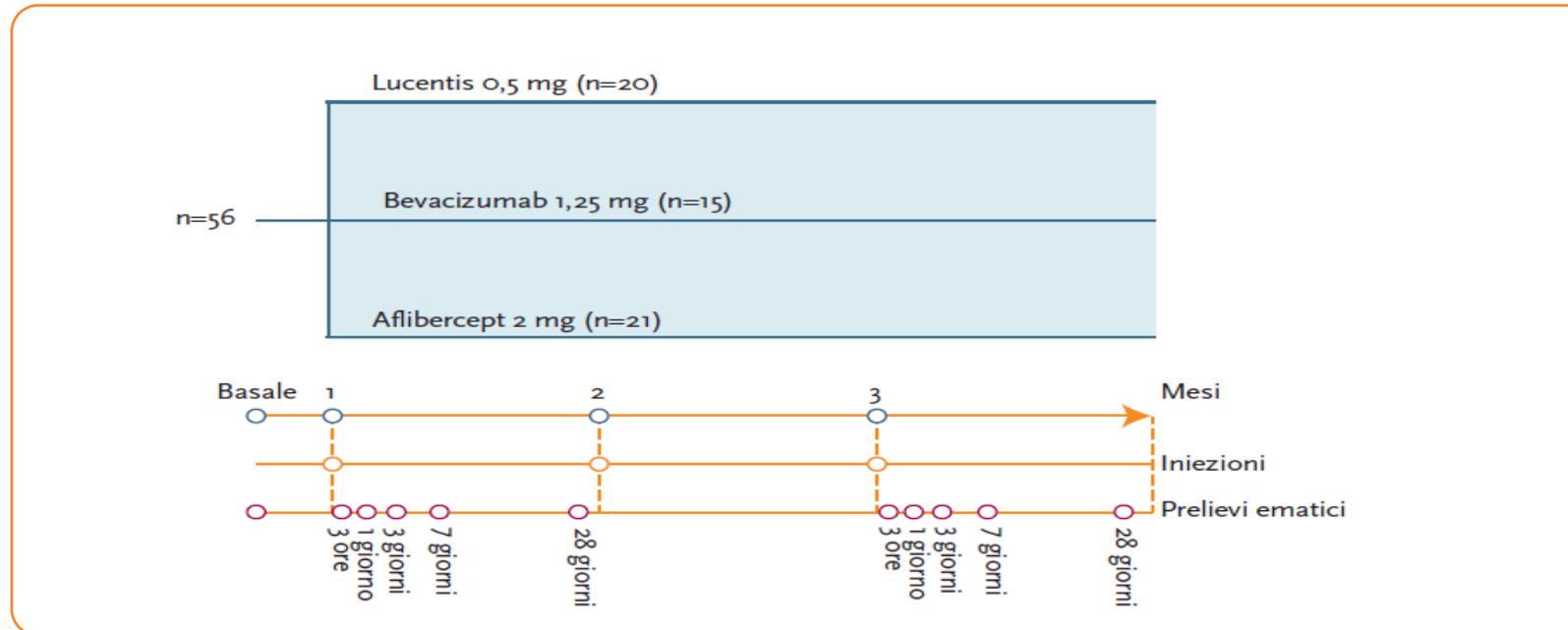


*L'intervallo tra due dosi iniettate nello stesso occhio deve essere almeno di 4 settimane.*

# Studio Avery: disegno dello studio<sup>1</sup>

SICUREZZA

- Studio prospettico, monocentrico
- Anti VEGF utilizzati nel trattamento della AMD neovascolare
- Somministrazioni intravitreali di Ranibizumab (0,5 mg/ml) aflibercept (2 mg/ml) e bevacizumab (*off label*) (1,25 mg/ml)



## Obiettivo dello studio:

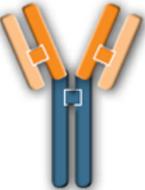
Valutazione della farmacocinetica degli anti-VEGF e dei livelli di VEGF libero sistemico nei pazienti trattati con anti-VEGF intravitreali

Disegno dello studio: i controlli ematici sono stati effettuati a 3 ore, 1 giorno, 7 giorni e 28 giorni dalla prima e dalla terza iniezione. 56 pazienti (29 uomini e 27 donne). Le concentrazioni sieriche di anti-VEGF sono state determinate utilizzando una metodica ELISA.

Le concentrazioni ematiche di VEGF libero sono state determinate utilizzando un kit commerciale Quantikine ELISA. Rappresentazione grafica da testo.

1. Avery R et al, Br J Ophthalmol. 2014; 98 (12): 1636-41.

# Ranibizumab, Aflibercept e Bevacizumab differiscono per peso molecolare, struttura e farmacocinetica<sup>1</sup>

	Lucentis®	Aflibercept	Bevacizumab
Struttura			
Peso molecolare	48 kDa	115 kDa	149 kDa
Caratteristiche molecolari	Frammento Fab (legante l'antigene) di un anticorpo monoclonale	Proteina di fusione ottenuta dalla combinazione di un frammento Fc e dei domini di legame dei recettori 1 e 2 per il VEGF	Anticorpo monoclonale intero bivalente, contro il VEGF-A
Frammento Fc	No	Sì	Sì
Emivita sistemica	Circa 2 ore*	Circa 5-6 giorni**	Circa 20 giorni**

**Importanti differenze nella farmacocinetica e nella farmacodinamica sistemica tra i trattamenti intravitreali con anti-VEGF<sup>1</sup>**



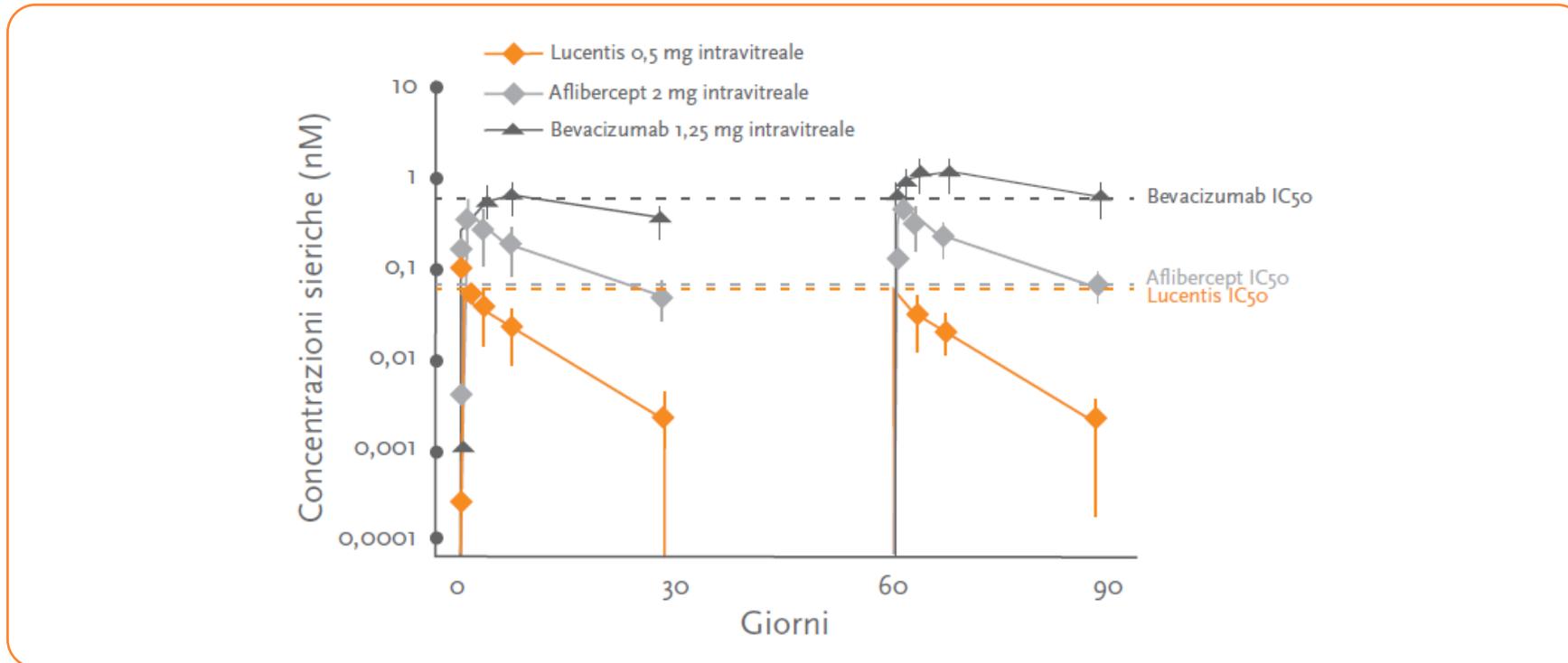
**Ranibizumab viene rapidamente eliminato mentre bevacizumab e aflibercept hanno dimostrato una maggiore esposizione sistemica<sup>1</sup>**

Tabella elaborata da testo da riferimento 1.

\*In seguito a iniezione intravitreale. \*\*In seguito a somministrazione endovenosa; *Bevacizumab*: uso *Off-label*

1. Avery R et al, Br J Ophthalmol. 2014; 98 (12): 1636-41.

# Studio Avery: concentrazioni sistemiche dei farmaci somministrati<sup>1</sup>



Curve della concentrazione sierica nel tempo per Lucentis, bevacizumab e aflibercept in seguito a iniezione intravitreale in pazienti con AMD neovascolare.

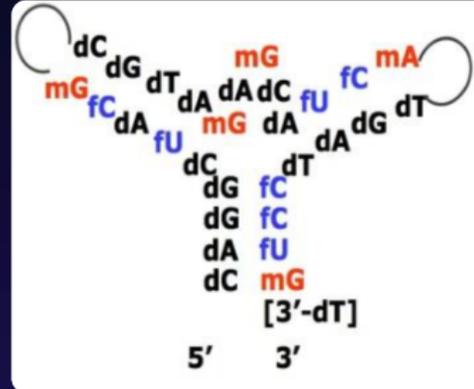
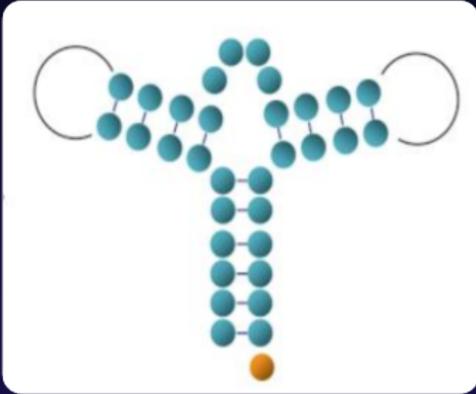
\*IC50 valutata mediante test di proliferazione su cellule dell'endotelio microvascolare retinico bovino.

**Nessun accumulo di Ranibizumab è stato evidenziato tra la prima e la terza somministrazione mentre accumuli sistemici sono stati registrati per aflibercept e bevacizumab<sup>1</sup>**

1. Avery R et al, Br J Ophthalmol. 2014; 98 (12): 1636-41.

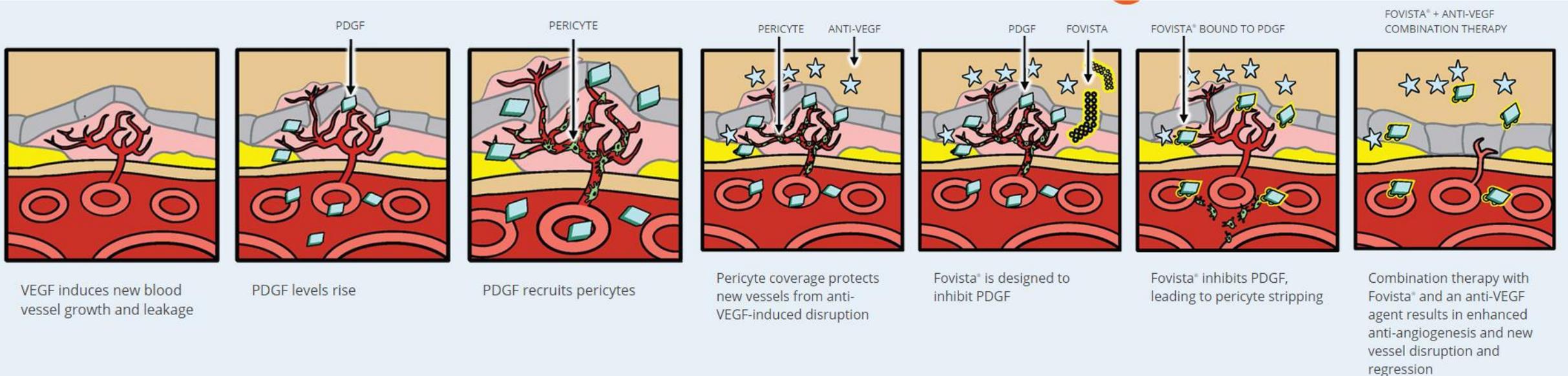
# + Cosa ci riserva il futuro?

## Fovista is a pegylated aptamer targeting platelet-derived growth factor B (PDGF-B)



- Binding to PDGF-B: ~300 pM
- Molecular weight: ~50kD (pegylated)
- 32-mer DNA aptamer

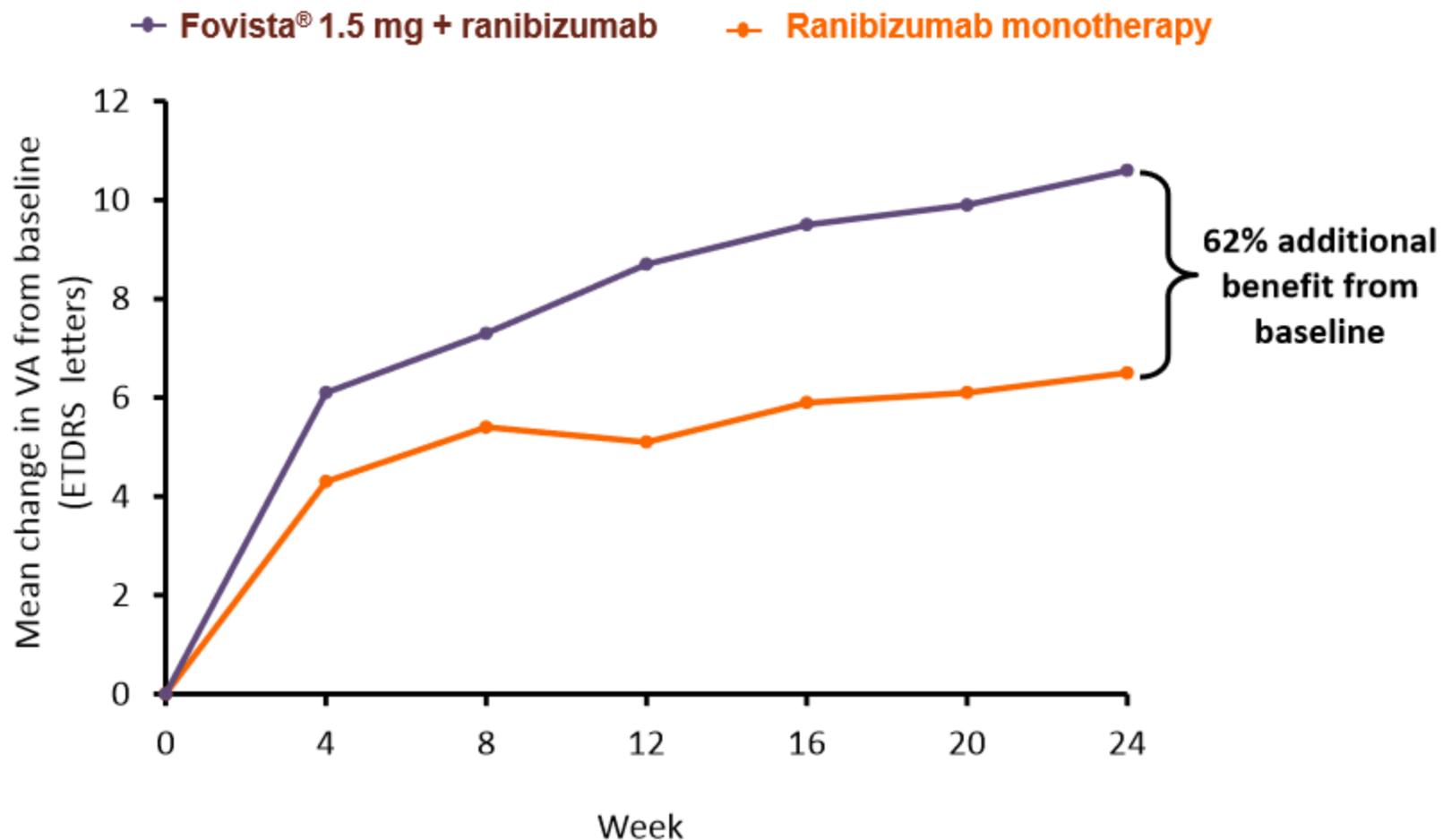
An '**aptamer**' is any naturally or non-naturally occurring oligonucleotide that binds with high specificity and affinity to a specific molecular target, such as a protein or metabolite



**I neovasi sono costituiti da 2 tipi cellulari: le cellule endoteliali indotte dal VEGF e i periciti indotti dal PDGF. I periciti rivestono il vaso e lo proteggono dagli anti-VEGF.**  
**Il FOVISTA inibendo il PDGF, elimina i periciti e favorisce l'azione dell'anti-VEGF sul bersaglio (cellule endoteliali)**

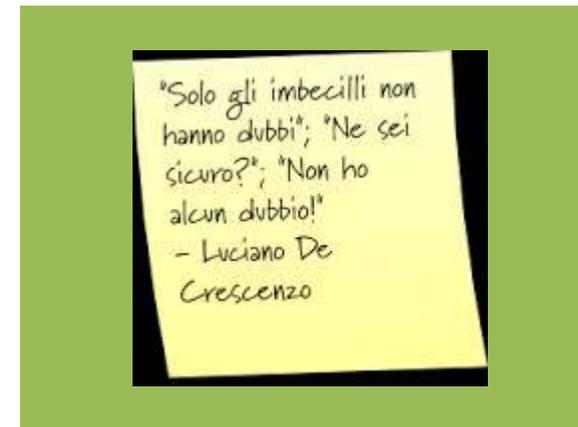


# Additional benefit in visual acuity of 62% with Fovista<sup>®</sup> 1.5 mg combination over ranibizumab monotherapy



ITT LOCF

1. Kaiser RS. Retina Today 2013;May/June:68-70
2. Dugel PU, et al. Retina Times Supplement, Fall 2012.



Terapia intravitale. Anti VEGF  
verso quale scelta?