

## EFFICACIA E SICUREZZA DEI TRATTAMENTI DISPONIBILI PER L'EDEMA MACULARE DIABETICO

a cura della Dr.ssa Mariarosanna De Fina

### BACKGROUND

La Degenerazione Maculare (MD) è una malattia retinica che provoca un'alterazione, una riduzione della funzionalità della zona centrale della retina, detta macula, fino ad una perdita della visione centrale [1]. La MD correlata all'età (AMD) è attualmente considerata la prima causa di cecità nei Paesi industrializzati e la terza in assoluto. La sua incidenza è passata dal 4,4% (95% CI 4,0 -5,1) nel 1990 al 6,6% (95% CI 5,9-7,9) nel 2010 [2].

Esistono due forme di AMD:

- Atrofica, definita anche secca, asciutta o non-neovascolare;
- Essudativa, conosciuta anche come umida, bagnata o neovascolare.

L'AMD esordisce più comunemente in forma atrofica (nel 90% dei casi) e più raramente (nel 10% dei casi) in forma essudativa [1]. La AMD di tipo essudativo (DMLE) o neovascolare (DMN) e l'Edema Maculare diabetico (EDM) rappresentano la prima causa di cecità ed ipovisione rispettivamente nei soggetti con età superiore o inferiore ai 50 anni [3]. L'EDM è la causa principale di perdita della vista tra i pazienti diabetici. Il Winsconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy (WESDR), riporta un'incidenza dell'EDM del 20,1% nella popolazione diabetica giovanile insulino-dipendente, del 25,4% nella popolazione adulta insulino-dipendente e del 13,9% nei pazienti adulti non insulino-dipendenti [3- 4].

### SPECIALITÀ ANTI-VEGF DISPONIBILI IN ITALIA

Negli ultimi anni, l'introduzione nella pratica clinica di farmaci in grado di inibire il VEGF ha rivoluzionato il trattamento della EDM [5]. A partire dal 2006, le iniezioni ripetute di farmaci anti-VEGF (bevacizumab, ranibizumab, pegaptanib e alibercept) sono risultate essere il trattamento standard per tale patologia (Tabella 1) [6]. Come dimostrato, da diversi studi clinici randomizzati e confermato da una revisione sistematica Cochrane, i farmaci anti-VEGF rappresentano il *gold standard* per il trattamento dell'EDM (Tabella 2) [7]. Agiscono su differenti bersagli della fisiopatologia del processo neoangiogenico patologico in corso di degenerazione maculare legata all'età:

- pan-anti-VEGF on label (ranibizumab – Lucentis™, Fragment Antibody Binding (FAB) di anticorpo monoclonale);
- pan-anti-VEGF off label (bevacizumab – Avastin™, anticorpo monoclonale categoria IgG1);
- pan-anti-VEGF e anti-placental growth factor (aflibercept – Eylea™, proteina di fusione);
- anti-VEGF selettivo per la isoforma 165 del VEGF (pegaptanib – Macugen™, aptamero) [8,9].

## CARATTERISTICHE CHIMICO-FARMACOLOGICHE DELLE MOLECOLE ANTI-VEGF E LORO EFFICACIA

### Ranibizumab

Frammento Fab ricombinante, umanizzato di un anticorpo monoclonale con un'alta affinità per il VEGF-a, si lega al sito di legame del recettore di tutte le isoforme di VEGF-a tra cui le isoforme solubili del VEGF 110, 121 e 165 nonché a tutte le isoforme tissutali VEGF 189 e 206 [10]. Disegnato per avere una rapida clearance sistemica, grazie alla rimozione del Frammento Fc della molecola di bevacizumab, ha un'emivita più breve. Negli studi MARINA e ANCHOR i pazienti trattati con ranibizumab, intravitreale, con una dose fissa mensile per 12 mesi hanno ottenuto un guadagno  $\geq 15$  lettere in acuità visiva (AV) nel 24,8% (ranibizumab 0,3mg) e nel 33,8% (ranibizumab 0,5mg). Dopo un anno il miglioramento medio dell'AV è stato di 8,5 e 11,3 lettere vs baseline nello studio ANCHOR e di 6,5 e 7,2 lettere nello studio MARINA, quando i pazienti erano trattati rispettivamente con ranibizumab 0,3mg e 0,5mg. L'assenza di differenze clinicamente significative tra le due dosi valutate ed il rapido miglioramento medio dell'AV nei tre mesi iniziali, mantenutosi nei mesi successivi, suggeriscono che il dosaggio mensile è in grado di raggiungere un *ceiling effect* senza che siano possibili ulteriori miglioramenti dell'AV. Efficacia e sicurezza a lungo termine di ranibizumab 0,5 mg sono stati poi valutati negli studi prospettici SECURE ed HORIZON, estensioni di alcuni studi precedenti (MARINA, ANCHOR, EXCITE E SUSTAIN) con un follow up di 24 mesi. I risultati hanno mostrato un declino progressivo dell'acuità visiva di -7,5 lettere, sottolineando la natura progressiva della DMLE neovascolare e la necessità di un attento e continuo monitoraggio e di rigorosi criteri di ritrattamento [9].

### Bevacizumab

Costituito da un anticorpo monoclonale umanizzato ricombinante del tipo IgG1 lega tutte le isoforme del VEGF. L'emivita intravitreale stimata è pari a 5,6 giorni, superiore rispetto a quella di ranibizumab e aflibercept, rispettivamente 3,2 e 4,8 giorni. Recentemente, sono stati pubblicati i risultati di due studi clinici, indipendenti, di non inferiorità, per il trattamento della DMLE neovascolare, che hanno confrontato bevacizumab e ranibizumab intravitreale con somministrazioni mensili od al bisogno (PRO RE NATA – PRN)

in presenza di segni di attivazione della malattia. Lo studio CATT, inoltre, ad un anno di follow up ha dimostrato l'equivalenza tra ranibizumab e bevacizumab sia se somministrati con un regime mensile fisso (+8,0 vs +8,5 lettere guadagnate, rispettivamente) sia se utilizzati PRN (+5,9 vs 6,8 lettere, rispettivamente). Tuttavia, anatomicamente, il bevacizumab si è dimostrato il meno efficace tra i due in termini di riduzione dell'edema retinico. La variazione media nell'acuità visiva era simile per entrambi i farmaci, ma vi era stato un recupero visivo più importante nel regime mensile fisso rispetto a quello al bisogno [11-13].

### **Aflibercept**

È una glicoproteina dimerica ricombinante di fusione. Le porzioni dei recettori extracellulari 1 e 2 del VEGF umano (VEGFR-1 e VEGFR-2) sono fusi con la porzione Fc delle IgG1 umane. Agisce come un recettore solubile che lega numerosi membri della famiglia del VEGF, con un'alta affinità per le isoforme del VEGF-A ed il PlGF (Placental Growth Factor), bloccandone l'attivazione [13]. Dai due studi di fase III (VIEW1 e VIEW2) emerge che la media del guadagno di acuità visiva è risultata essere di + 6,6 lettere (aflibercept 0,5 mg), e + 7,9 lettere (ranibizumab mensile), con una media di +7,6 lettere per aflibercept mensile ed ogni 8 settimane, confermando la non-inferiorità di aflibercept vs ranibizumab e del regime di trattamento bi-mensile. La frequenza del ritrattamento è stata simile per entrambi i farmaci durante il secondo anno (4.1 iniezioni per aflibercept mensile, 4.2 per aflibercept bi-mensile e 4.7 per ranibizumab mensile) [14]. Aflibercept mostra potenzialità terapeutiche di grande interesse sia nella CNV in AMD, sia nell'edema maculare diabetico e nell'edema secondario ad occlusione della vena centrale retinica [11].

### **Pegaptanib sodico**

Piccolo oligonucleotide pegilato di RNA, è un aptamero che si lega con alta specificità ed affinità alla isoforma extracellulare del VEGF-165 [15]. Ben tollerato, ha un'emivita media intravitreale di 10 giorni. Lo studio VISION ha dimostrato la sicurezza e l'efficacia della molecola per il trattamento di tutti i tipi di neovascolarizzazione coroideale secondaria a DMLE neovascolare [16]. A due anni di follow up, la sua efficacia si è dimostrata superiore rispetto alla monoterapia con terapia fotodinamica, ma inferiore rispetto ad altri farmaci anti-VEGF attualmente disponibili, e, per tale ragione, non è più consigliato nella maggior parte dei casi [17].

**Tabella 1.** Caratteristiche strutturali e farmacologiche delle molecole anti-VEGF

	<b>BEVACIZUMAB</b>	<b>RANIBIZUMAB</b>	<b>AFLIBERCEPT</b>	<b>PEGAPTANIB</b>
<b>Codice ATC</b>	L01XC07	S01LA04	S01LA05	S01LA03
<b>Composizione della preparazione</b>	25mg/ml concentrato	10mg/ml	40mg/ml	0,3mg/ml
<b>Target molecolare</b>	VEGF-A165b	VEGF-A165b	VEGF-A; VEGF-B; PIGF	VEGF-A165b
<b>Caratteristiche strutturali</b>	Anticorpo monoclonale umanizzato prodotto mediante tecnologia del DNA ricombinante	Frammento di un anticorpo monoclonale umanizzato prodotto mediante tecnologia di DNA ricombinante	Proteina di fusione dai domini chiave dei due recettori umani VEGFR1 e VEGFR2 e la frazione costante (Fc) dell'IgG1 umana	Aptamero: oligonucleotide peghilato modificato
<b>Emivita media di eliminazione dal vitreo</b>	6,7 giorni	9 giorni	Non definita	10±4 giorni
<b>Peso molecolare</b>	149 KDa	48,9KDa	115 KDa	50 KDa

**Tabella 2.** Indicazioni autorizzate dall'Agenzia italiana del Farmaco (AIFA) per le specialità anti-VEGF

Specialità farmaceutica	INDICAZIONI AUTORIZZATE AIFA				
	DMLE negli adulti	Diminuzione visiva causata dall'EMD	Diminuzione visiva causata dall'EM secondario ad RVO di branca o centrale	Diminuzione visiva causata da CNV secondaria a MP	Compromissione della vista dovuta ad EM secondario a RVO centrale
<b>MACUGEN® (Pegaptanib)</b>	X				
<b>LUCENTIS® (Ranibizumab)</b>	X	X	X	X	
<b>EYLEA® (Aflibercept)</b>	X				X
<b>AVASTIN® (Bevacizumab)</b>	X (Uso Off-label, L. 648/96)				
<b>Abbreviazioni:</b> CNV, Neovascolarizzazione coroidale subfoveale classica; DMLE, Degenerazione maculare essudativa legata all'età; EM, Edema maculare; MP, Miopia patologica; RVO, occlusione venosa retinica.					

**Tabella 3.** Efficacia delle molecole anti-VEGF riportata come Acuità Visiva (AV) espressa in lettere guadagnate

<b>Clinical Trial</b> <b>Specialità farmaceutica</b>	CATT [30]	VIEW 1 VIEW 2 [30]	MACURELI [29]	PROTOCOL T [30]
MACUGEN® (Pegaptanib)			+5.8	
LUCENTIS® (Ranibizumab)	+8.0	+7.9		+11.2
EYLEA® (Aflibercept)		+6.6		+13,3
AVASTIN® (Bevacizumab)	+8.5			+9.7

### Sicurezza della terapia intravitreale con farmaci anti-angiogenici

La sicurezza dell'uso di farmaci anti-VEGF (Tabella 4) è tutt'oggi un argomento controverso [18]. La principale preoccupazione riguarda la possibilità di aumentare il tasso di eventi avversi cardiovascolari in pazienti già ad alto rischio. Negli studi in vivo, Avery et al. hanno dimostrato che l'esposizione sistemica, dopo la terza iniezione intravitreale mensile, era 13 volte superiore per aflibercept e 70 volte maggiore per bevacizumab rispetto a ranibizumab [18]. Una meta-analisi recente ha valutato il rischio di eventi cardiovascolari seri ed eventi emorragici in pazienti affetti da DMLE umida, diabete mellito associato ad edema maculare (DME) od occlusioni venose retiniche (RVO), trattati con farmaci anti-VEGF. Questa revisione ha dimostrato che le molecole di anti-VEGF intravitreali non sono associate con un maggiore rischio di eventi cardiovascolari od emorragici sistemici. In termini di sicurezza, l'analisi degli studi CATT e IVAN ha riconosciuto che la mortalità era più bassa con ranibizumab, ma nessun risultato ha presentato una differenza significativa tra i due farmaci considerando la grandezza delle popolazioni in

esame ( $p = -0.34$  e  $p = -0.55$ ). L'aumento del rischio relativo degli eventi avversi a favore del bevacizumab, osservato negli studi CATT ed IVAN, si è mantenuto anche nella metanalisi ( $p = -0.016$ ) [17].

**L'emorragia intraoculare subcongiuntivale** è uno degli eventi avversi riportati con maggiore frequenza (10%) in pazienti sottoposti ad iniezione intravitreale in trattamento con acido acetilsalicilico. Massivo deterioramento coroidale e/o casi di emorragie sono stati riscontrati nei soggetti trattati con bevacizumab intravitreale, ed intense emorragie subretinali in seguito a trattamento con ranibizumab e bevacizumab.

**L'endofthalmite** rimane una complicanza oculare estremamente rara di tutte le procedure di iniezione intravitreale [18]. In studi multicentrici condotti con terapia anti-VEGF, l'incidenza di endofthalmite riscontrata nei pazienti era compresa in un range pari a 0,019 e 1,6%. Dati di reale pratica clinica rilevano che l'incidenza di tale patologia sia dipendente dal setting assistenziale oltre che dalla differente area geografica. Endofthalmiti causate da *Streptococcus species* sono significativamente le più frequenti dopo somministrazione intravitreale [19].

**L'infiammazione intraoculare** è uno dei principali eventi avversi associati alla somministrazione intravitreale di molecole anti-VEGF; nonostante nei *clinical trials* di ranibizumab e bevacizumab per AMD, l'incidenza riportata era rispettivamente pari a 1,4-2,9% e 0,09-0,4% [19].

**Il distacco regmatogeno della retina** dopo somministrazione intravitreale di agenti anti-VEGF è un evento avverso alquanto raro. Dati presenti in letteratura riportano un range di incidenza compreso tra 0 e 0,67% [19].

**Incremento della pressione intraoculare** è stato riscontrato maggiormente in soggetti con pregressa storia di glaucoma [19] o con glaucoma scarsamente controllato. In tutti i casi è necessario monitorare la pressione intraoculare e la perfusione della testa del nervo ottico. Probabili cause dell'incremento pressorio, possono essere: effetto farmacologico blocco VEGF- dipendente; meccanismo infiammatorio/trabeculite; perdita di deflusso dovuta ad agglomerati proteici o detriti di silicone; traumi ripetuti ai sistemi di deflusso oculari; picchi pressori intraoculari associati alla procedura di iniezione [19]. In letteratura non sono stati riportati nuovi casi di emorragie intraoculari o altre complicanze emorragiche nei soggetti in trattamento con anticoagulanti. In considerazione dell'incremento del rischio di eventi tromboembolici, l'interruzione del trattamento anticoagulante non è raccomandato in concomitanza con la somministrazione di anti-VEGF intravitreale [19].

**Sicurezza sistemica.** Le molecole anti-VEGF sono largamente utilizzate nei diversi protocolli antitumorali. Eventi avversi (ADR) gravi sono stati riscontrati in seguito a somministrazione sistemica di anticorpi monoclonali anti-VEGF. ADR riportati includono eventi tromboembolici, infarto del miocardio, *stroke*, ipertensione, ulcera gastrica, insufficienza renale. Gli anti-VEGF somministrati per via intravitreale

determinano, comunque, un incremento dei livelli di esposizione nella circolazione sistemica; pertanto esiste la possibilità del verificarsi di potenziali ADR a livello sistemico [20]. Nello studio condotto da Reis et al. al fine di valutare e comparare l'incidenza di ADR, si evidenzia come non vi siano differenze nei diversi profili di sicurezza di ranibizumab, bevacizumab e pegaptanib [21]. La stessa conclusione viene riportata dal Royal College of Ophthalmologists (United Kingdom), affermando che le molecole possiedono il medesimo profilo di sicurezza [22].

**ADR oculari e sistemici rari**, associati all'uso intravitreale di agenti anti-VEGF, in particolare dopo iniezione di bevacizumab, riportati in letteratura, includono: neuropatia ottica ischemica anteriore [23]; occlusione venosa retinica [24]; occlusione arteria retinica [25]; infarto emorragico della macula [26]; sviluppo o esacerbazione della sindrome ischemica oculare [26]; paralisi del VI nervo cranico [27].

**Tabella 4.** Reazioni avverse (ADRs) riportate per le differenti molecole nei trials clinici più significativi [30]

Clinical Trial	CATT	IVAN	VIEW	SAILOR
<b>Treatment</b>	Ranibizumab	Ranibizumab	Aflibercept	Ranibizumab
<b>ADRs</b>	Bevacizumab	Bevacizumab	Ranibizumab	
≥1 ADRs oculari gravi	NR NR	NR NR	2.0 3.2	NR
Endoftalmite	0.3 0.7	NR NR	0 0.5	0.4
≥1 ADRs sistemici gravi	19.0 24.1	9.6 12.5	15.5 18.8	4.9
Eventi arteriotrombotici	2.2 24.1	1.9 0.3	2.3 1.5	2.8

NR, non rilevato

## **Bibliografia**

- [1] Bandello F., Roman Pogruz D., Menchini F., Gortana Chiodini R., Maculopatia diabetica, G.It. Diabetol Metab. 26: 125-134. 2006.
- [2] Alovisi C., Grignolo F., Eandi C., Treatment for neovascular age related macular degeneration: the state of the art. It. Rev. of Ophthalmology. 1: 7-18. 2016.
- [3] Zhang L., Wang W., et al., The Efficacy and safety of current treatments in diabetic review and network meta-analysis, PlosOne 11. 2016.
- [4] Yanoff M., Ackert J., et al., Advances in ophthalmology and optometry. Elsevier Health Sciences. 2016.
- [5] Quiram P., Song Y., Exudative age-related macular degeneration: current therapies and potential treatments. Clinical Med Therapeutics. 1: 1003-1011. 2009.
- [6] Zito M., De Fina M., et al., Studio osservazionale retrospettivo di appropriatezza prescrittiva, aderenza alla terapia e gestione dei farmaci antiretrovirali, ISTISAN 2016.
- [7] Neri P., Arapi I., et al., Nuovi concetti su costo-efficacia della terapia intravitreale nella degenerazione maculare legata all'età (AMD): dallo schema fisso alla terapia sequenziale multifarmaco. Farmacoconomics 15. 2014.
- [8] Damico F., Gasparin F. et al., New approaches and potential treatments for dry age-related macular degeneration. Arg Bras. Oftalmol. 75:71-76. 2012.
- [9] Ratnapriya R., Chew E.Y., Age related macular degeneration clinical review and genetic update. Clin Genet. 84: 160-6. 2013.
- [10] AMD, FAND-AID, Linee guida per lo screening, la diagnostica e il trattamento della retinopatia diabetica in Italia. 2012.
- [11] Vaughn Emerson M., K Laurer A., Current and emerging therapies for the treatment of age related macular degeneration. Clin. Ophthalmolo. 2: 377-388. 2008.
- [12] Virgili G, Parravano M, Evans JR, Gordon I, Lucenteforte E. Anti-vascular endothelial growth factor for diabetic macular edema: a network meta-analysis. Cochrane Database of Systematic Reviews 6. 2017.
- [13] Martinez-Zapata MJ, Martí-Carvajal AJ, Solà I, Pijoán JI, Buil-Calvo JA, Cordero JA, Evans JR. Anti-vascular endothelial growth factor for proliferative diabetic retinopathy. Cochrane Database of Systematic Reviews, 11. 2014.
- [14] The Royal College of Ophthalmologists. Clinical guidelines. Retinal Vein Occlusion (RVO) Guidelines. 2015.
- [15] Caputi A., Rossi F., Farmaci intravitreali nelle malattie retiniche: proprietà farmacologiche e aderenza alla terapia. Position Paper. SIF. 2015.

- [16] Curcio CA, Johnson M, Huang JD, Rudolf M. Aging, age-related macular degeneration, and the response-to-retention of apolipoprotein B-containing lipoproteins. *Prog Retin Eye Res.* 28:393-422. 2009.
- [17] Parikh R, Ross JS, Sangaralingham LR, Adelman RA, Shah ND, Barkmeier AJ. Trends of Anti-Vascular Endothelial Growth Factor Use in Ophthalmology Among Privately Insured and Medicare Advantage Patients. *Ophthalmology.* 124:352-358. 2017.
- [18] Avery RL, et al. Intravitreal bevacizumab (Avastin) for neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology.* 113:363-372. 2016.
- [19] Falavajani K.G., Nguyen QD., Adverse events and complications associated with intravitreal injection of anti-VEGF agents: a review of literature. *Eye.* 27: 787-794. 2013.
- [20] Shikari H., Samant PM., Intravitreal injections: a review of pharmacological agents and techniques. *J Clin Ophthalmol Res.* 4: 51-59. 2016.
- [21] van der Reis MI, La Heij EC, et al. A systematic review of the adverse events of intravitreal anti-vascular endothelial growth factor injections. *Retina.* 31: 1449–1469. 2011.
- [22] The Royal College of Ophthalmologists. Statement. Bevacizumab (Avastin) Use in Medical Ophthalmology 2011.
- [23] Hosseini H, Razeghinejad MR. Anterior ischemic optic neuropathy after intravitreal injection of bevacizumab. *J Neuroophthalmol.* 29: 160–161. 2009.
- [24] Mansour AM, Bynoe LA, et al. Retinal vascular events after intravitreal bevacizumab. *Acta Ophthalmol.* 88: 730–735. 2010.
- [25] von Hanno T, Kinge B, Fossen K. Retinal artery occlusion following intravitreal anti-VEGF therapy. *Acta Ophthal.* 88: 263–266. 2010.
- [26] Furino C, Boscia F, Hemorrhagic macular infarction after intravitreal bevacizumab for central retinal vein occlusion. *Ophthalmic. Surg Lasers Imaging* 2010.
- [27] Huang ZL, Lin KH, et al. Acute vision loss after intravitreal injection of bevacizumab (avastin) associated with ocular ischemic syndrome. *Ophthalmologica.* 224: 86–89. 2010.
- [28] González VH, Giuliani GP, Banda RM, Guel DA. Intravitreal injection of pegaptanib sodium for proliferative diabetic retinopathy. *Br J Ophthalmol.* 93:1474-8. 2009
- [29] Singerman, H Masonson, et al. Pegaptanib sodium for neovascular age-related macular degeneration: third-year safety results of the VEGF Inhibition Study in Ocular Neovascularisation (VISION) trial. *Br J Ophthalmol.* 92: 1606–1611. 2008.
- [30] Wykoff CC, Hariprasad SM. DRCR Protocol-T: Reconciling 1- and 2-Year Data for Managing Diabetic Macular Edema. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina.* 47:308-12. 2016.