

Dr hab.n.med. Małgorzata Figurska

Co o leczeniu wysiękowego AMD powinien wiedzieć każdy okulista w 2019 r.?

Odkąd do leczenia chorych na wysiękową postać zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem (ang. wet age-related macular degeneration – wAMD) wprowadzono doszklstkową terapię lekami blokującymi czynnik wzrostu śródbłónka naczyń (ang. vascular endothelium growth factor –VEGF) poszukiwano rozwiązań, które pomogłyby zoptymalizować terapię. wAMD jest schorzeniem przewlekłym a jego wieloletnia terapia powinna przy zachowaniu bezpieczeństwa miejscowego i ogólnoustrojowego minimalizować obciążenia organizacyjne i finansowe dla samych chorych jak i ośrodków zajmujących się leczeniem.

W 2006 roku na podstawie wyników badań ANCHOR i MARINA, FDA zarejestrowało w terapii wAMD ranibizumab [1,2], który podawany był w **schemacie stałym** co miesiąc. W kolejnych latach podejmowano próby modyfikacji schematu leczenia, mające na celu ograniczenie liczby iniekcji ranibizumabu przy zachowaniu dobrych efektów czynnościowych i morfologicznych. Opracowano schemat leczenia „w razie potrzeby” czyli **pro re nata**, zwany też **PRN**. Istotą tej strategii jest podawanie leku w sytuacji występowania objawów aktywności neowaskularyzacji, będącej istotą wAMD czyli płynu podsiatkówkowego, obrzęku śródsiatkówkowego, krwotoków śród - i podsiatkówkowych. Zmodyfikowana wersja schematu **PRN** polega na zachowaniu fazy nasycającej czyli trzech pierwszych comiesięcznych podań doszklstkowych leku. Badania PRONTO, CATT i HARBOR [3,4,5] oparte na schemacie **PRN** dostarczyły dowodów, że można uzyskać dobre efekty anatomiczne i czynnościowe przy mniejszej liczbie podań leku. Warunkiem powodzenia są systematyczne comiesięczne badania kontrolne. Powinny być one konsekwentnie realizowane, co może być obciążeniem dla ośrodków leczących wAMD, ponieważ liczba chorych stale wzrasta.

Przełomem w leczeniu wAMD stały się wyniki badań VIEW, porównujące skuteczność i bezpieczeństwo terapii afliberceptem (schemat podań stały: raz na miesiąc oraz raz na 2 miesiące po fazie nasycenia) do leczenia ranibizumabem dawkownym co miesiąc. Nie wykazano istotnych różnic między terapiami w

zakresie efektywności, przy istotnie mniejszej liczbie iniekcji afliberceptu w pierwszym roku – 7,5 vs 12,3 dla ranibizumabu [6].

Aby ograniczyć liczbę wizyt kontrolnych, spróbowano również zbadać skuteczność **schematu „treat and extend” (T&E) czyli *leczyć i wydłużać***. W pracy Gupta i wsp. czytamy, że o schemacie tym po raz pierwszy wspomniał Bailey Freund w 2006 roku [7]. Strategia ta pozwala na personalizację leczenia podobnie jak **PRN**, ale przy tym zapobiegająca nawrotom choroby. **T&E** jest pewnego rodzaju konsensusem pomiędzy schematem stałym i **PRN**. Lek jest podawany na każdej zaplanowanej wizycie niezależnie od stanu czynnościowego czy anatomicznego danego chorego. Interwał czasowy pomiędzy iniekcjami jest wydłużany lub skracany (w dotychczasowych badaniach o 2 tygodnie dla ranibizumabu bądź o 2 lub 4 tygodnie dla afliberceptu) w zależności od oceny czynnościowej i anatomicznej do maksymalnie 12 tygodni (ranibizumab) lub 16 tygodni (aflibercept). Minimalny odstęp czasowy między iniekcjami dla obu leków wynosi 4 tygodnie. Celem strategii T&E jest znalezienie indywidualnego odstępu czasowego pomiędzy podaniami leku dla danego chorego, który będzie wolny od aktywności choroby. Pozwala to na podanie leku wyprzedzające na 2 lub 4 tygodnie pojawienie się aktywności neowaskularyzacji [8]. Z badań nad tym schematem, należy wymienić LUCAS, CANTREAT, TREX oraz TREND [9-13] dla ranibizumabu oraz ATLAS, ALTAIR, PLANET (2 rok leczenia) i ARIES (w toku) [14-18] dla afliberceptu.

Biorąc pod uwagę wspomniane wyżej schematy, można podzielić strategie leczenia chorego na wAMD na reaktywne (odpowiadające na pojawienie się objawów choroby, np. PRN) oraz proaktywne (schemat stały oraz *treat and extend*; lek podaje się przed spodziewanym wystąpieniem symptomów aktywności choroby).

Obecnie istnieje znaczący zbiór doniesień z codziennej praktyki klinicznej stosowania ranibizumabu w schemacie PRN oraz afliberceptu w schemacie stałym i *treat and extend*. Nastąpiła więc weryfikacja wyników randomizowanych badań klinicznych w codziennym życiu.

W 2016 roku Chong opierając się na wynikach metaanalizy (obejmującej 20 badań z codziennej praktyki klinicznej; ukończone 12 miesięcy leczenia ranibizumabem pacjentów z wAMD) stwierdził, że średnia poprawa ostrości

wzroku pacjentów wyniosła 2,9 litery ETDRS przy zastosowaniu średniej 5,5 iniekcji w schemacie PRN. Wyniki czynnościowe pacjentów w badaniach *real-life*, w których stosowano ranibizumab wg strategii PRN są gorsze niż te uzyskiwane w randomizowanych badaniach klinicznych (schemat stały czy PRN). Autor uzasadnia wyniki tym, że pacjenci otrzymali zbyt małą liczbę iniekcji. Ponadto schemat PRN jest trudny do zaimplementowania w codziennej praktyce klinicznej, gdyż wymaga comiesięcznego monitorowania oraz dość restrykcyjnych kryteriów reiniekcji. Jako powód uzyskania suboptymalnych wyników Chong wskazuje również naturę schematu PRN, w którym oczekuje się na symptomy choroby i dopiero przy ich obecności podaje się lek. Nawracające i utrzymujące się objawy aktywności neowaskularyzacji trwale uszkadzają strukturę plamki [19].

Istnieją również badania z codziennej praktyki klinicznej z zastosowaniem afliberceptu, w których lek podawano w schemacie stałym lub „treat and extend”. Zauważamy, że w badaniach z Niemiec (PERSEUS) [20], Szwecji [21], Wielkiej Brytanii [22,23,24], Retinal Blindness [25], pacjenci, którzy ukończyli pierwszy rok terapii afliberceptem w schemacie stałym lub T&E zyskują poprawę czynnościową co najmniej 5 liter ETDRS, otrzymując średnio około 7 iniekcji. Wyniki te są porównywalne z badaniami VIEW [6].

Oczywistym jest, że liczba iniekcji leku o działaniu anty-VEGF ma wpływ na rezultaty terapii wAMD, ale równie ważna jest strategia leczenia.

Lanzetta i wsp. twierdzą, że w każdej chorobie pozwolenie na nawrót jej aktywności lub niekontrolowaną progresję prowadzi do pogorszenia stanu miejscowego i ogólnego. Za każdym razem może to być niewielka zmiana, ale zdarzenia te kumulują się w czasie (np. hemofilia typu A [26] i stwardnieniem rozsiane [27]). Dlatego dobrą praktyką jest unikanie epizodów pogorszenia tym samym wyprzedzanie choroby poprzez proaktywne leczenie, w którym terapię administruje się, aby zminimalizować ryzyko wznowy zamiast leczenia podawanego dopiero w odpowiedzi na chorobę [8].

W 2017 roku członkowie Vision Academy (światowa grupa ekspertów w dziedzinie okulistyki) opublikowali pracę, w której określono cechy idealnego schematu stosowania leków anty-VEGF w terapii chorób siatkówki. Powinien on być: 1.efektywny, 2.proaktywny, 3. zindywidualizowany i 4. wygodny [8].

Optymalny schemat leczenia cechuje się:

- 1. Maksymalizacją wyników ostrości wzroku i ich utrzymaniem w kolejnych latach**
- 2. Podjęciem decyzji kiedy leczyć znowu, zamiast czy leczyć teraz**
- 3. Dostosowywaniem przerw w iniekcjach do potrzeb danego pacjenta**
- 4. Leczeniem na każdej wizycie monitorującej**

Nie trudno zgadnąć, iż autorzy mieli na myśli schemat „*treat and extend*”. Dzięki temu schematowi pacjent wie kiedy zostanie podana iniekcja, co wpływa pozytywnie na jego komfort psychiczny oraz aspekty logistyczne. Zostaje zredukowana częstotliwość wizyt kontrolnych, a tym samym iniekcji w czasie kolejnych lat leczenia [8].

Obecnie w polskim programie lekowym dla chorych na wAMD istnieje możliwość wyboru terapii afliberceptem lub ranibizumabem oraz tym samym dwóch różnych strategii postępowania (w 1. roku leczenia). Nie bez znaczenia pozostaje fakt, iż różnice pomiędzy właściwościami farmakokinetycznymi oraz farmakodynamicznymi obu leków mogą wpływać na częstotliwość leczenia. Z pracy Fauser wiemy, że średni czas supresji VEGF-A w cieczy wodnistej pobieranej z komory przedniej po podaniu afliberceptu wyniósł 71 dni [28]. Wg publikacji Muether [29], średni czas supresji VEGF-A po podaniu ranibizumabu wynosił 37,8 dnia.

W sierpniu 2018 roku, Europejska Agencja Leków (EMA) zarejestrowała aflibercept w leczeniu wAMD w pierwszym roku terapii wg schematu „*treat and extend*” (obok schematu stałego) na podstawie wyników badania ALTAIR, przeprowadzonego w Japonii. Na podstawie rezultatów tego badania możemy również stwierdzić jakie znaczenie ma czas supresji VEGF-A z punktu widzenia klinicznego. Było to badanie otwarte IV fazy z randomizacją, mające na celu ocenę skuteczności i bezpieczeństwa terapii afliberceptem u nowych chorych na wAMD wg schematu *treat and extend* z wydłużaniem odstępów czasowych o 2 lub o 4 tygodnie. Po podaniu 3 comiesięcznych iniekcji, w 16. tygodniu 246 pacjentów randomizowano do dwóch ramion. W pierwszym wydłużano i

skracano interwał czasowy pomiędzy iniekcjami o 2 tygodnie a w drugim odpowiednio o 4 tygodnie (jeśli aktywność choroby w tym ramieniu wymusiła skrócenie interwału, to taki pacjent miał już skracany interwał o 2 tygodnie). Kryteria wydłużania, utrzymywania oraz skracania interwałów były z góry określone. Maksymalny interwał oszacowano na 16 tygodni, minimalny na 8 tygodni [15].

W pierwszym roku leczenia średnia poprawa wyniosła 9 oraz 8,4 litery ETDRS, natomiast w drugim 7,6 oraz 6,1 litery ETDRS odpowiednio u pacjentów leczonych w ramieniu wydłużanym o 2 i o 4 tygodnie. Osiągnięta poprawa podobna była do tej, odnotowanej w badaniach VIEW [15,6]. Średnia liczba iniekcji wyniosła w 52. tygodniu niewiele mniej niż średnia w badaniach VIEW, a mianowicie 7,2 oraz 6,9 iniekcji [30], a w 96. tygodniu terapii zmniejszyła się znacznie i wyniosła 3,6 oraz 3,7, odpowiednio w ramieniu z interwałem wydłużanym o 2 oraz o 4 tygodnie [15].

To co wydaje się istotne z punktu widzenia zredukowania obciążenia leczeniem, ale także redukcji wizyt kontrolnych to fakt, że w badaniu ALTAIR około 62% pacjentów w 96. tygodniu, leczonych było w interwale czasowym co najmniej 12 tygodniowym, a duża część tych pacjentów w maksymalnym 16 tygodniowym interwale, nie tracąc przy tym na skuteczności terapii. W efekcie średnia liczba iniekcji w okresie 2 lat wyniosła w badaniu ALTAIR 10,4 [15].

W ostatnim czasie ukazało się kilka prac, które porównują efektywność i bezpieczeństwo schematu PRN versus „*treat and extend*” w leczeniu pacjentów z wAMD [31,31,33]. Ich wyniki sugerują, że schemat T&E daje efekty lepsze niż obserwowane w PRN, porównywalne z wynikami uzyskanymi przy comiesięcznym dawkowaniu leków anty-VEGF.

Być może zatem zasada „lecz i wydłużaj” stanie się najbardziej efektywną strategią leczenia chorób plamki w najbliższych latach?

Przykładowy opis schematu T&E pacjenta leczonego afliberceptem:

Rozpoczynamy leczenie pacjenta z wAMD w 1. roku terapii, podając 3 comiesięczne iniekcje, następnie planujemy kolejną wizytę za 8 tygodni, pacjent przychodzi i otrzymuje na tej wizycie iniekcję, jeśli podczas wizyty nie stwierdzono

aktywności choroby (ocena obrazu S-OCT, badanie ostrości wzroku) następną wizytę planujemy za 10 tygodni; pacjent zgłasza się i otrzymuje na tej wizycie iniekcję, jeśli podczas wizyty nie stwierdzono aktywności choroby (ocena obrazu S-OCT, badanie ostrości wzroku) następną wizytę planujemy za 12 tygodni; pacjent zgłasza się i otrzymuje na tej wizycie iniekcję, stwierdzamy aktywność choroby w S-OCT i/lub pogorszenie ostrości wzroku, kolejną wizytę planujemy za 10 tygodni (skraccamy interwał o 2 tygodnie). Prawdopodobnie dla tego chorego okresem czasowym „wolnym” od aktywności choroby będzie 10 tygodni. Podając temu pacjentowi lek na każdej wizycie, co 10 tygodni wyprzedzamy aktywność jego choroby o 2 tygodnie i mamy na ten czas ustalony schemat leczenia, indywidualny właśnie dla niego.

Piśmiennictwo:

1. Brown D.M. et al. Ranibizumab versus Verteporfin for Neovascular Age-Related Macular Degeneration; N Engl J Med 2006;355:1432-44.
2. Rosenfeld P.J. et al. Ranibizumab for Neovascular Age-Related Macular Degeneration; N Engl J Med 2006;355:1419-31
3. Lalwani G.A. et al. A Variable-dosing Regimen with Intravitreal Ranibizumab for Neovascular Age-related Macular Degeneration: Year 2 of the PrONTO Study; Am J Ophthalmol 2009;148:43–58
4. The CATT research Group; Ranibizumab and Bevacizumab for Neovascular Age-Related Macular Degeneration; 10.1056/NEJMoa1102673
5. Allen C. Ho et al.; Twenty-four-Month Efficacy and Safety of 0.5 mg or 2.0 mg Ranibizumab in Patients with Subfoveal Neovascular Age-Related Macular Degeneration; Ophthalmology 2014;121:2181-2192
6. Heier J.S. et al. Intravitreal Aflibercept (VEGF Trap-Eye) in Wet Age-Related Macular Degeneration Ophthalmology 2012;119:2537–2548
7. Gupta O P et al. A Treat and Extend Regimen Using Ranibizumab for Neovascular Age-Related Macular Degeneration Clinical and Economic Impact; Ophthalmology 2010;117:2134–2140
8. Lanzetta P, Loewenstein A et al. Fundamental principles of an anti-VEGF treatment regimen:

optimal application of intravitreal anti-vascular endothelial growth factor therapy of macular diseases; Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol, DOI 10.1007/s00417-017-3647-4

9. Berg K et al. Ranibizumab or Bevacizumab for Neovascular Age-Related Macular Degeneration According to the Lucentis Compared to Avastin Study Treat-and-Extend Protocol; *Ophthalmology* 2015; 1-9 (N=441);
10. Kertes P et al. Canadian Treat-and-Extend Analysis Trial With Ranibizumab in Patients With Neovascular AMD (N=441): Interim Analysis of the CANTREAT Study. Presented at the 2016 ARVO meeting;
11. Silva R et al. Treat-and-Extend versus Monthly Regimen in Neovascular Age-Related Macular Degeneration; *Ophthalmology* 2018;125:57-65.
12. Wykoff CC, et al. Prospective Trial of Treat-and-Extend versus Monthly Dosing for Neovascular Age-Related Macular Degeneration TREX-AMD 1-Year Results *Ophthalmology* 2015:1-9
13. Wykoff CC et al. Neovascular age-related macular degeneration management in the third year: final results from the TREX-AMD randomised trial; *Br J Ophthalmol* 2018;**102**:460–464
14. Decroos F.C. et al. Treat-and-Extend Therapy Using Aflibercept for Neovascular Age-related Macular Degeneration: A Prospective Clinical Trial . *Am J Ophthalmol* 2017; <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajo.2017.06.002>
15. Ohji M et al. Two different treat-and-extend dosing regimens of intravitreal aflibercept in Japanese patients with wet age-related macular degeneration: 96-week results of the ALTAIR study; <http://abstracts.euretina.org/> Free Paper Session 8: AMD II, na dzień 17.10.18
16. Lee W.K. et al. Efficacy and Safety of Intravitreal Aflibercept for Polypoidal Choroidal Vasculopathy in the PLANET Study A Randomized Clinical Trial *JAMA Ophthalmol.* 2018;136(7):786-793. doi:10.1001/jamaophthalmol.2018.1804
17. Ogura Y. Presentation at APVRS 2017; Kuala Lumpur, Malaysia, December 8–10, 2017.
18. Mitchell P. Presentation at the 18th European Society of Retina Specialists (EURETINA) Congress; Vienna, Austria, September 20–23, 2018

- 19.Chong V; Ranibizumab for the treatment of wet AMD: a summary of real-world studies; *Eye* (2016) 30, 270–286
- 20.Framme C et al. Aflibercept for Patients with Neovascular Age-Related Macular Degeneration in Routine Clinical Practice in Germany; *Ophthalmology Retina* 2017;:-1e11
- 21.Epstein D et al. NEAR VISION OUTCOME IN PATIENTS WITH AGE-RELATED MACULAR DEGENERATION TREATED WITH AFLIBERCEPT; *RETINA* 0:1–5, 2016
- 22.Talks JS *et al.* First-Year Visual Acuity Outcomes in the United Kingdom of Providing Aflibercept According to the VIEW Study Protocol for Age-Related Macular Degeneration *Ophthalmology* 2016; 123 (2): 337–343
- 23.Eleftheriadou M et al. Three-Year Outcomes of Aflibercept Treatment for Neovascular Age-Related Macular Degeneration: Evidence from a Clinical Setting; *Ophthalmol Ther* <https://doi.org/10.1007/s40123-018-0139-5>
- 24.Lee AY *et al.* UK AMD/DR EMR REPORT IX: comparative effectiveness of predominantly as needed (PRN) ranibizumab versus continuous aflibercept in UK clinical practice *Br J Ophthalmol* 2017; 101 (12): 1683–1688
- 25.Barthelmes D et al. TWO YEAR OUTCOMES OF “TREAT AND EXTEND” INTRAVITREAL THERAPY USING AFLIBERCEPT PREFERENTIALLY FOR NEOVASCULAR AGE-RELATED MACULAR DEGENERATION; *RETINA* 0:1–9, 2017
- 26.Manco-Johnson MJ et al., Prophylaxis versus episodic treatment to prevent joint disease in boys with severe hemophilia. *N Engl J Med* 357:535–544
- 27.Freedman MS et al. Moving toward earlier treatment of multiple sclerosis: findings from a decade of clinical trials and implications for clinical practice. *Mult Scler Relat Disord* 3:147–155
- 28.Fauser S.et al. Suppression of Intraocular Vascular Endothelial Growth Factor During Aflibercept Treatment of Age-Related Macular Degeneration; *Am J Ophthalmol* 2014;158:532–536.
- 29.Muether P.S. et al. Long-term Stability of Vascular Endothelial Growth Factor Suppression Time Under Ranibizumab Treatment in Age-Related Macular Degeneration; *Am J Ophthalmol* 2013;156:989–993

30. Ohji M, Two Different Treat and Extend Dosing Regimens of Intravitreal Aflibercept for wAMD in Japanese Patients: 52 Week Results of the ALTAIR Study; EURETINA | | Sep 2017 | ORAL PRESENTATION
31. Rufai S R et al. A systematic review to assess the 'treat-and extend' dosing regimen for neovascular age related macular degeneration using ranibizumab; Eye (2017) 31, 1337–1344
32. Okada M et al. The Treat-and-Extend Injection Regimen Versus Alternate Dosing Strategies in Age-related Macular Degeneration: A Systematic Review and Meta-analysis; Am J Ophthalmol 2018;192:184–197
33. Aurell S et al. Better visual outcome at 1 year with antivascular endothelial growth factor treatment according to treat-and-extend compared with pro re nata in eyes with neovascular age-related macular degeneration; Acta Ophthalmol. doi: 10.1111/aos.13989