

# Novità terapeutiche nella Degenerazione Maculare Legata all'Età

Alfredo Pece

Conoscendo la evoluzione naturale della degenerazione maculare, soprattutto nella sua forma essudativa (nAMD), si può dire che da sempre si cercano prospettive di cura che possano consentire al paziente un rallentamento o un miglioramento della acuità visiva di una patologia che, come ben conosciamo, ha un impatto devastante sui pazienti e sulle loro famiglie. Per anni abbiamo utilizzato il laser cercando di migliorarne la qualità e quindi l'efficacia passando dal classico blu/verde al giallo, poi al krypton attraverso il dye laser a variazione modulabile. Una quantità enorme di studi ha cercato di comprendere i meccanismi di cura considerando la diversa efficacia del laser a secondo della sede della lesione neovascolare sino al tipo di lesione in causa.

Purtroppo, al termine di tutti gli studi era presente una perdita progressiva del visus denotando come la terapia laser, pur se efficace in alcuni casi, in tutti gli altri rallentava di poco tempo l'evoluzione comunque drammatica della malattia. Considerando, inoltre, che tutte le lesioni neovascolari foveali, la maggioranza, non poteva essere trattata, ben si comprende come la successiva terapia utilizzata, la terapia fotodinamica, aprisse scenari e speranze diverse. Finalmente si potevano trattare le CNV foveali, ma i risultati a lungo termine erano sconcertanti e i costi molto alti.

Il reale salto di qualità si è avuto nel 2005 con l'avvento degli anti-VEGF che ancora oggi rappresentano lo standard di cura, iniezioni intravitreali di inibitori del fattore di crescita endoteliale vascolare (VEGF) che hanno ridotto significativamente la perdita della vista, ma con associato un

alto onere terapeutico e economico. La soppressione costante del VEGF è necessaria per una durata ottimale dei risultati visivi ma, con gli attuali standard di cura, sono necessarie frequenti iniezioni oculari per ottenere e mantenere risultati visivi ottimali. Purtroppo, la compliance del paziente è spesso bassa per via di molti fattori, che abbiamo già analizzato in precedenza, ed è ulteriormente peggiorata negli ultimi anni dai timori del Covid e per le problematiche relative ad effettuare gli esami diagnostici prescritti e all'accesso agli ospedali in difficoltà nel mantenere costante l'afflusso alle sale operatorie.

Alla fine, questi problemi si traducono in un trattamento insufficiente della nAMD e, quindi, in risultati non ottimali. Infatti, circa il 20% dei pazienti ha una importante perdita della vista e circa la metà ha visus inferiore ai 4/10. Numeri con trend ulteriormente in negativo quando i trattamenti sono sottodimensionati rispetto agli standard di cura.

Per questo motivo, negli ultimi anni si stanno cercando e sviluppando nuovi approcci di cura con elevata efficacia e maggiore durata, magari ad "erogazione continua" per fornire miglioramenti a lungo termine nella visione, ridurre l'onere di trattamento per le persone affette da nAMD e migliorare la compliance dei pazienti.

## Le novità terapeutiche attuali

Le linee guida internazionali raccomandano per il trattamento della nAMD la terapia con farmaci

anti-VEGF, il cui obiettivo è ripristinare la morfologia retinica ad una condizione della retina quanto più possibile fisiologica e, quindi, senza fluido. Il blocco del VEGF ed in particolare del VEGF-A, determina un rapido rimodellamento dei vasi, con la regressione dei capillari neoformati, poveri di periciti, e una normalizzazione del lume vascolare e della permeabilità come conseguenza dell'inibizione della proliferazione e della migrazione delle cellule endoteliali.

Lo studio "EAGLE", la più grande chart review mai condotta in Italia per pazienti con AMD essudativa (752 pazienti in 28 centri rappresentativi della realtà italiana), ha analizzato la pratica clinica italiana tra il 2016 e 2018. Da tale studio è emerso che tra i pazienti arruolati solo il 57,05% è rimasto in trattamento per un anno e solo il 44,5% per due anni. Questo dato si traduce in un numero di iniezioni inferiore a quello riportato negli studi clinici. Infatti, la mediana di iniezioni ricevute dai pazienti esposti è pari a 8 durante tutto il periodo di osservazione (2 anni), di cui 5 il primo anno e 2,4 il secondo anno.

Come già esposto in precedenza, obiettivo della ricerca farmacologica è individuare una molecola a lunga durata ed elevata efficacia.

#### ▪ Brolucizumab

Brolucizumab (Beovu; Novartis, Logo, Basel) è l'ultimo tra i farmaci anti-VEGF ad uso oftalmico. Dal punto di vista molecolare è composto dalle regioni variabili delle catene leggere e delle catene pesanti di un anticorpo umanizzato (denominata *single chain Fv antibody fragment* – scFv). Le regioni variabili – che costituiscono l'interfaccia di legame con l'antigene – sono unite da un peptide flessibile che funge da linker e da stabilizzatore strutturale. Si tratta, quindi, di una struttura completa che consente di inibire il target molecolare pur essendo privata delle porzioni costanti delle catene leggere e pesanti degli anticorpi monoclonali.

Grazie a questa struttura, brolucizumab presenta un basso peso molecolare, caratteristica che consente la somministrazione di maggiori quantità di principio attivo per singola dose, migliorando la distribuzione per diffusione passiva dal vitreo alla retina, molto influenzata dalle dimensioni molecolari. Queste caratteristiche ne consentono una maggiore concentrazione nel sito d'azione e una migliore clearance sistemica. Una volta all'interno della retina, brolucizumab lega ad alta affinità tutte le isoforme di VEGF-A, inibendo il loro lega-

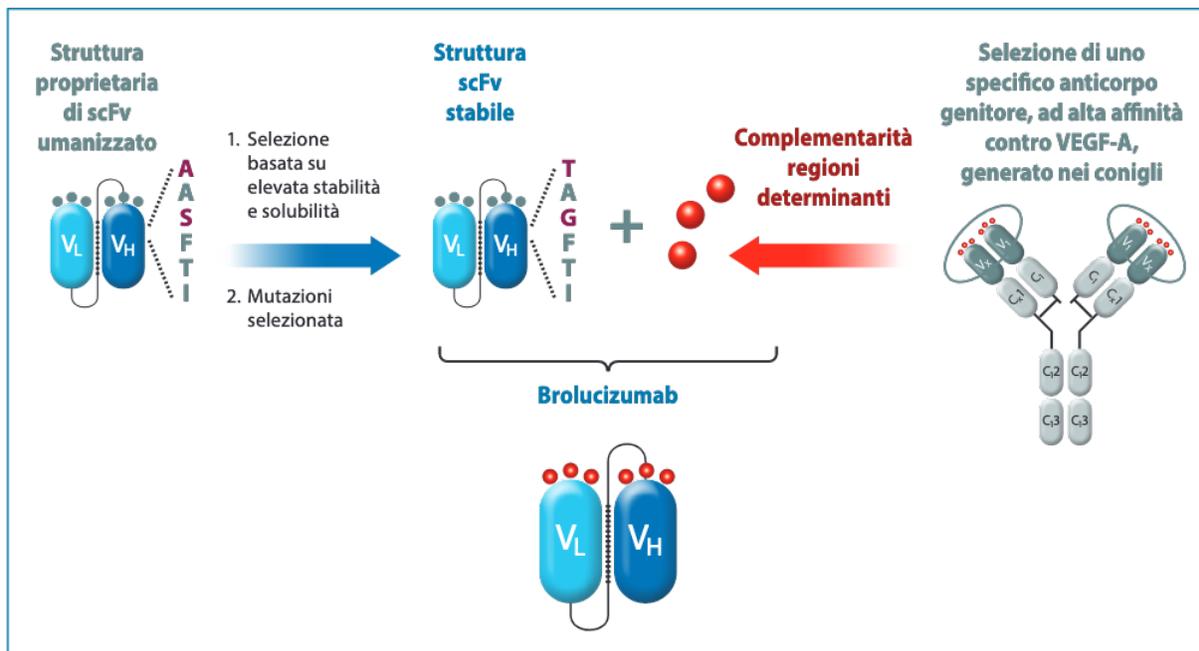


Fig. 1. Brolucizumab -Frammento anticorpale della regione variabile a catena singola scFv (*single-chain variable fragment*) (Immagine soggetta a copyright © - riproduzione riservata).

me con il recettore endogeno e bloccando la cascata del segnale. Il blocco del VEGF-A determina un rapido rimodellamento dei vasi, la riduzione della permeabilità vascolare, la proliferazione e la migrazione delle cellule endoteliali. Inoltre, è stato dimostrato che la sua esposizione sistemica è bassa, contribuendo ad un profilo di sicurezza favorevole. Infine, l'eliminazione sistemica di brolucizumab si è dimostrata rapida sia negli studi pre-clinici che negli studi clinici.

Gli studi principali che descrivono l'efficacia e la sicurezza di brolucizumab sono due trial clinici di fase III randomizzati, multicentrici, di confronto con aflibercept: HAWK e HARRIER. Gli endpoint valutati in questi studi sono stati l'acuità visiva (la non-inferiorità rispetto ad aflibercept nella variazione dell'acuità visiva, i parametri anatomici (spessore retinico (CST)), fluido intra- e sottoretinico (IRF e/o SRF) e fluido al di sotto dell'epitelio pigmentato retinico (sub-RPE) e la qualità della vita, valutata attraverso il questionario VFQ-25. Gli studi HAWK e HARRIER hanno confermato che brolucizumab, in tutti i tempi di osservazione, è in grado di raggiungere un sovrapponibile guadagno visivo rispetto ad aflibercept a fronte di un numero di iniezioni generalmente inferiore (in media 1,5 iniezioni in meno rispetto ai pazienti in trattamento con aflibercept a 96 settimane di trattamento). Inoltre, brolucizumab è correlato a un migliore outcome anatomico (ottenuto con più del 50% dei pazienti in trattamento ogni 12 settimane dopo la fase di induzione), ossia una maggiore permanenza della retina nel suo stato fisiologico, con una risoluzione del fluido retinico statisticamente superiore. Il 75% dei pazienti manteneva un intervallo di 12 settimane a 1 anno.

I risultati degli studi supportano la rapidità di azione di brolucizumab. Infatti, in una sottoanalisi degli studi è stato dimostrato che il brolucizumab raggiunge prima la risoluzione del fluido (misurata come numero di visite senza presenza di fluido) e in più pazienti, garantendo una maggior durata d'azione con un numero inferiore di ritrattamenti. Alla fine del primo anno tutti i pazienti trattati con brolucizumab raggiungono una risposta anatomica efficace (3 o più visite consecutive senza fluido) a differenza di afliber-

cept in cui un quarto di pazienti non raggiunge questo risultato.

Il profilo di sicurezza finale di brolucizumab è sovrapponibile a quello di aflibercept e degli altri farmaci anti-VEGF. Le reazioni avverse più frequentemente riportate sono state acuità visiva ridotta (7,3%), cataratta (7,0%), emorragia congiuntivale (6,3%) e miodesopsie (5,1%). Le reazioni avverse più gravi sono state cecità (0,8%), endoftalmite (0,7%), occlusione dell'arteria retinica (0,8%) e distacco retinico (0,7%).

Durante il periodo di riferimento la valutazione dei dati di sicurezza ha rilevato un nuovo rischio di vasculite retinica e/o occlusione vascolare retinica pari allo 0,8%. Questo rischio è stato valutato come rischio identificato e considerato importante e di infiammazioni oculari (IOI) pari al 4,6%. Tre/quarti degli eventi infiammatori sono stati osservati entro i primi 6 mesi dall'iniezione pur avendosi casi tra i 12 e 18 mesi dopo il trattamento.

Al termine dello studio i casi totali di diminuzione della AV moderata o severa (compresi quelli associati con probabile IOI definita / vasculite retinica e/o occlusione retinica) erano comunque simili tra il brolucizumab e l'aflibercept (7,4% and 7,7%, rispettivamente).

## Farmaci e terapie nelle previsioni future

I farmaci attualmente sotto osservazione sono molti e generalmente si orientano nell'intervenire nei meccanismi di modulazione del VEGF (VEGF targets, Combinazione VEGF e fattore di crescita anti-piastrine (PDGF), Combinazione VEGF e fattori di biomodulazione tissutale, Sustained treatments). Vediamone alcuni.

### ▪ Biosimilari

Al fine di ridurre i costi finanziari delle iniezioni, le aziende farmaceutiche hanno tentato di creare farmaci biosimilari come alternativa terapeutica più economica poiché i brevetti per ranibizumab e bevacizumab sono scaduti negli Stati Uniti. È importante notare che i farmaci biosimilari non sono la stessa cosa dei farmaci generici; tentano di replicare l'endpoint terapeutico dei farma-

ci esistenti, piuttosto che copiare la loro struttura molecolare. I requisiti per l'approvazione della FDA differiscono tra farmaci generici e biosimilari. È interessante notare che quando un biosimilare è approvato per un'indicazione ottiene l'approvazione per tutte le indicazioni approvate del prodotto di riferimento.

#### ▪ **Combinazione VEGF e recettori di biologia vascolare Tie-2-angiopoietina**

##### **Pillole:**

- Se da un lato le iniezioni di anti-VEGF hanno ridotto significativamente i tassi di perdita della vista da nAMD e edema maculare diabetico (DME), il VEGF non è l'unico pathway coinvolto nello sviluppo e nella progressione di queste condizioni.
- Nella nAMD e DME, il VEGF A e Angiopoietina 2 sono sovraregolati ed insieme contribuiscono alla perdita della vista destabilizzando i vasi sanguigni, provocandone la formazione e l'aumento di nuovi che porta a leakage vascolare ed aumenta l'infiammazione.
- Il VEGF A aumenta il leakage e favorisce la crescita incontrollata di nuovi vasi, con conseguente instabilità vascolare. Questo porta all'accumulo di sangue e/o liquidi, a livello della macula, che causano la perdita della vista.
- Anche l'Ang 2 contribuisce all'instabilità vascolare inducendo infiammazione e rendendo i vasi più sensibili alle azioni del VEGF A, amplificando le perdite e la crescita anormale dei vasi.
- Il recettore tirosino-kinasi Tie-2 è espresso dalle cellule endoteliali e la sua attivazione consente di diminuire la permeabilità vascolare, l'infiammazione e l'angiogenesi. L'angiopoietina-1 (Ang-1) si lega ai recettori Tie-2 per diminuire il leakage vascolare, mentre l'angiopoietina-2 (Ang-2) è un antagonista selettivo verso la Ang-1, incrementando così il leakage, l'infiammazione e l'angiogenesi.

##### **Faricimab**

Faricimab (Roche/Genentech, San Francisco, CA) è il primo anticorpo bispecifico approvato per l'occhio. È stato progettato per inibire sia il VEGF

A che l'Ang 2 stabilizzando i vasi sanguigni e, quindi, riducendo infiammazione e leakage con maggiore efficienza rispetto all'inibizione del solo VEGF A. Questa stabilizzazione prolungata dei vasi sanguigni può migliorare il controllo della malattia e mantenere gli esiti visivi più a lungo. Il programma di sviluppo clinico di Faricimab ha coinvolto più di 7.000 persone con nAMD, DME e occlusione venosa retinica. Nell'analisi primaria degli studi di fase III - TENAYA e LUCERNE studi in nAMD e YOSEMITE e RHINE in DME - Faricimab, somministrato a intervalli fino a quattro mesi, ha dimostrato di offrire vantaggi visivi simili ad aflibercept, somministrato ogni due mesi. Circa la metà dei pazienti si sono mostrati eleggibili alla somministrazione prolungata di Faricimab (somministrazione ogni quattro mesi), nel primo anno con circa tre quarti dei pazienti trattati ogni tre mesi o più. La Food and Drug Administration statunitense ha approvato Faricimab per il trattamento della nAMD e DME basandosi sui dati positivi dei risultati ad un anno dei quattro studi di fase III. Il Faricimab è attualmente in fase di revisione da parte dell'EMA per il trattamento di nAMD e DME così come di altre autorità regolatorie.

##### **Dati chiave dello studio di fase III TENAYA e LUCERNE di Faricimab in nAMD**

TENAYA e LUCERNE sono due studi identici progettati per esplorare l'efficacia e la sicurezza di Faricimab somministrato ogni 4 mesi rispetto ad aflibercept somministrato ogni 2 mesi in pazienti con nAMD. In entrambi gli studi Faricimab ha raggiunto l'endpoint primario, dimostrando di offrire vantaggi visivi simili ad aflibercept al primo anno:

- In TENAYA, i guadagni medi della vista rispetto al basale erano +5,8 lettere nel braccio Faricimab e +5,1 lettere nel braccio aflibercept.
- In LUCERNE, i guadagni medi della vista rispetto al basale erano +6,6 lettere nel braccio Faricimab e +6,6 lettere nel braccio aflibercept.

È importante sottolineare che l'endpoint secondario di durabilità, il 45,7% (n=144/315) di pazienti nel TENAYA e il 44,9% (n=142/316) di pazienti nel LUCERNE sono stati trattati ogni quattro mesi nel primo anno. Un ulteriore 34% (n=107/315) di pazienti trattati con Faricimab nel TENAYA e il 32,9%

(n=104/316) nel LUCERNE sono stati trattati ogni tre mesi. Quindi, quasi l'80% dei pazienti trattati con Faricimab avevano un intervallo di trattamento di tre mesi o più durante il primo anno. Il trattamento è stato ottimamente tollerato con effetti collaterali in linea con gli altri studi.

#### ▪ Port Delivery System (PDS)

Oltre ai trattamenti seriali una ulteriore opportunità molto stimolante è la terapia con i sistemi di rilascio prolungato del farmaco.

Il PDS (Genentech, San Francisco, CA) è un impianto oculare ricaricabile, inserito chirurgicamente nell'occhio, che fornisce continuamente una formulazione personalizzata di ranibizumab per mesi. L'impianto viene ricaricato ogni sei mesi utilizzando un ago appositamente progettato, che contemporaneamente preleva la soluzione rimasta nell'impianto e la sostituisce con nuovo ranibizumab, garantendo il totale scambio di liquidi. Mantenendo livelli di concentrazione del farmaco terapeutico con solo due ricariche all'anno, il PDS può offrire una dispensazione più corretta ed omogenea del farmaco e un guadagno visivo più affidabile per le persone con nAMD. Riduce, inoltre, il rischio di recidiva della malattia associato al sotto-trattamento. Inoltre, diminuendo la necessità di frequenti iniezioni oculari e visite mediche, il PDS può ridurre significativamente l'onere del trattamento di questi pazienti.

#### Le ultime evidenze cliniche su PDS

Il programma clinico di sviluppo di PDS ha coinvolto più di 2.000 persone con nAMD, edema maculare diabetico (DME) e retinopatia diabetica (DR) senza DME. Nello studio di fase II Ladder, PDS ha dimostrato di offrire una durata estesa e un'efficacia comparabile con un minor numero di trattamenti, rispetto ad iniezioni mensili di ranibizumab. Nell'analisi primaria dello studio di fase III Archway, le persone trattate con PDS hanno ottenuto miglioramenti della vista equivalente a quelli che ricevevano iniezioni mensili di ranibizumab (0,5 mg) e quasi tutti i pazienti PDS (98,4%) non hanno necessitato di iniezioni supplementari di ranibizumab prima della procedura di ricarica.

Il PDS è attualmente in fase di revisione da parte

dell'EMA ed altre autorità regolatorie in tutto il mondo per il trattamento della nAMD.

Nello studio di fase III Archway il PDS a 100 mg/ml ha raggiunto l'endpoint primario dimostrando la non-inferiorità nel guadagno di acuità visiva corretta (BCVA) espresso come media tra le settimane 36 e 40 dal basale rispetto alle iniezioni mensili di ranibizumab. Quasi tutti i pazienti non hanno necessitato di iniezioni supplementari di ranibizumab prima della procedura di ricarica. Inoltre, il PDS ha ridotto lo spessore della retina con la stessa efficacia del ranibizumab mensile. Il PDS è stato generalmente ben tollerato, con un profilo rischio/beneficio favorevole. In questo studio l'evento avverso più comune è stato la bozza congiuntivale presente nel 6,5% dei pazienti e l'emorragia vitreale nel 5,2%, tutti risolti senza intervento. Quattro casi (1,4%) hanno sviluppato una endoftalmite, tre dei quali sono ritornati alla visione iniziale. Molti di questi eventi erano associati a retrazioni o erosioni congiuntivali e pertanto la gestione appropriata della congiuntiva ed una leggera modifica della procedura possono ridurre il rischio di complicanze.

## Nuove terapie nella degenerazione maculare atrofica

Negli ultimi anni tutti i farmaci investigati nel trattamento della forma non essudativa non hanno dimostrato alcuna efficacia e le ricerche si sono pertanto interrotte. L'unico trattamento che ha superato tutte le fasi preliminari e sembra indirizzato alla approvazione da parte degli organismi competenti è quello sottodescritto.

#### Atrofia Geografica

L'atrofia geografica (GA) è una forma avanzata di degenerazione maculare legata all'età, progressiva e irreversibile, che compromette la funzionalità visiva, l'indipendenza e la qualità di vita. Una delle ipotesi etiopatogenetiche della GA è la distruzione delle cellule retiniche dovuta ad un'eccessiva attivazione della cascata del complemento ed è proprio il C3, il *target* a monte della cascata, che può controllare questa iperattivazione. Attualmente non ci sono trattamenti approvati per la GA.

### Pegcetacoplan nell'Atrofia Geografica

Pegcetacoplan è una terapia disegnata per regolare l'attivazione eccessiva della cascata del complemento C3, parte del sistema immunitario dell'organismo, che può portare all'insorgenza e alla progressione di molte malattie importanti. Pegcetacoplan ha ricevuto la *Fast Track designation* da FDA per il trattamento dell'atrofia geografica.

#### Il tri I di fase 2 FILLY

Il *trial* di fase 2 FILLY, multicentrico, randomizzato, in singolo cieco, controllato con *sham*, ha valutato l'efficacia e la sicurezza del pegcetacoplan intravitreale nel rallentare la crescita delle lesioni in 246 pazienti affetti da GA, valutati con autofluorescenza del fondo oculare (FAF). Lo studio prevedeva la somministrazione di pegcetacoplan ogni mese o a mesi alterni per 12 mesi, seguiti da ulteriori sei mesi di monitoraggio dopo la fine del trattamento. Lo studio ha raggiunto l'*endpoint* primario riducendo significativamente, in 12 mesi, la velocità di progressione delle lesioni del 29% e del 20%, rispettivamente ogni mese e a mesi alterni, rispetto ai bracci non trattati (*sham*). Il profilo di sicurezza è stato simile a quello osservato in studi con altre molecole somministrate per via intravitreale, fatta eccezione per lo sviluppo di casi di AMD essudativa nell'occhio in studio. Come argomentato dagli autori dello studio pubblicato, inibendo l'attivazione del C3 pegcetacoplan potrebbe prevenire la sua ulteriore deposizione sulla superficie cellulare evitandone la fagocitosi e consentendone la sopravvivenza. Questo è stato il primo studio che ha dimostrato che l'inibizione del C3 può rallentare la progressione delle lesioni da GA durante una terapia di 12 mesi con un profilo di sicurezza accettabile che ha portato all'implementazione di due studi di fase tre, l'OAKS e il DERBY.

#### I tri I di fase 3 OAKS e DERBY

OAKS (637 pazienti) e DERBY (621 pazienti) sono due studi di fase 3, multicentrici, randomizzati, in doppio cieco, controllati con *sham*, che confrontano l'efficacia e la sicurezza di pegcetacoplan intravitreale con iniezioni di *sham* in pazienti con atrofia geografica (GA) dovuta a degenerazione maculare senile (AMD). L'obiettivo primario de-

gli studi è la valutazione dell'efficacia del pegcetacoplan nei pazienti con atrofia geografica verificata mediante il cambiamento dell'area totale delle lesioni da GA dal basale, misurata con l'autofluorescenza del fondo oculare (*p-value* inferiore a .05) a 12 mesi. I pazienti continueranno il trattamento in cieco fino a 24 mesi. La differenza tra i due studi, con identico disegno, è nella valutazione della microperimetria tra gli *endpoint* secondari che saranno valutati a 24 mesi, presente solo nello studio OAKS.

Recentemente sono stati resi noti i dati a 12 mesi (*endpoint* primario) e a 18 mesi (*p-values* nominali)

Dati a 12 mesi:

- OAKS ha raggiunto l'*endpoint* primario sia per il braccio mensile che per quello a mesi alterni, dimostrando una riduzione significativa della crescita delle lesioni del 22% ( $p=0,0003$ ) e del 16% ( $p=0,0052$ ), rispettivamente, rispetto ai bracci *sham* aggregati a 12 mesi.
- DERBY non ha raggiunto l'*endpoint* primario mostrando una riduzione del 12% ( $p=0,0528$ ) e dell'11% ( $p=0,0750$ ) con il trattamento mensile e a mesi alterni, rispettivamente, rispetto ai bracci *sham* aggregati a 12 mesi.
- Il profilo di sicurezza è stato favorevole in entrambi gli studi. Le essudazioni di nuova insorgenza si sono verificate nel 6.0%, 4.1%, e 2.4% dei pazienti rispettivamente nei bracci mensile, a mesi alterni e *sham* dei due studi combinati.

Dati a 18 mesi:

- In OAKS, pegcetacoplan ha ridotto la crescita delle lesioni da GA sia nel braccio mensile (22%;  $p<0,0001$ ) che in quello a mesi alterni (16%;  $p=0,0018$ ).
- In DERBY, pegcetacoplan ha ridotto la crescita delle lesioni da GA sia nel braccio mensile (13%;  $p=0,0254$ ) che in quello a mesi alterni (12%;  $p=0,0332$ ).
- Il profilo di sicurezza continua a mostrarsi favorevole. Le essudazioni di nuova insorgenza si sono verificate nel 9,3%, 6,2%, e 2,9% dei pazienti rispettivamente nei bracci mensile, a mesi alterni e *sham* dei due studi combinati.

La sottomissione della NDA (New Drug Application) a FDA è prevista per la seconda metà del 2022.

## Conclusioni

La degenerazione maculare senile essudativa ha nelle forme avanzate un impatto visivo, sociale e finanziario devastante. La sua patogenesi è complessa e multifattoriale, con trattamenti terapeutici diversi e con efficacia diversa delle attuali terapie, che si basano essenzialmente sulle iniezioni intravitreali. Tuttavia, gli aspetti regolatori, i problemi economici e non ultimo le restrizioni dovute al Covid hanno limitato la compliance del paziente e i risultati sono stati spesso insoddisfacenti. Fortunatamente le azioni terapeutiche si sviluppano e si accrescono con l'obiettivo da un lato di garantire l'efficacia del trattamento e dall'altro di allungare i tempi tra le iniezioni, con uno sguardo ai costi. Uno spiraglio positivo si sta aprendo anche per la terapia della degenerazione maculare atrofica, la più frequente di tutte. Guardiamo pertanto con fiducia ed ottimismo ai prossimi anni.

### Cosa è rimasto. Pillole finali

Può una commistione del vecchio con il nuovo

migliorare l'efficacia della terapia e diminuire la frequenza degli interventi?

Assolutamente sì. Il laser non viene più utilizzato, ma personalmente lo uso ancora, ovviamente in casi molto particolari. Innanzitutto, nelle lesioni neovascolari extrafoveali, con lesioni molto distanti dal centro dove appunto il rischio di un danno recettoriale centrale è minimo.

Nelle lesioni parapapillari dove, come risaputo, le recidive postlaser sono molto basse e i risultati finali eccellenti. In alcune forme neovascolari tipo 3, le RAP al primo stadio, ancora intraretiniche e superficiali sempre che extrafoveali. In alcune forme polipoidali che tra le forme neovascolari sono quelle che rispondono meno alle iniezioni di anti-VEGF.

Abbiamo poi i casi non responder, che non sono pochi, attestandosi intorno al 20%. In tali casi oltre a prevedere uno switch farmacologico si può pensare ad alternative terapeutiche che includono anche la terapia fotodinamica, che in casi selezionati può ancora essere considerata una valida opzione terapeutica.

## Bibliografia

1. Al-Kharsan H, Hussain RM, Ciulla TA, Dugel PU. Innovative therapies for neovascular age-related macular degeneration. *Expert Opin Pharmacother.* 2019;20:1879–91.
2. Rosenfeld PJ, Brown DM, Heier JS, et al. Ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med.* 2006;355:1419–31.
3. Heier JS, Brown DM, Chong V, et al. Intravitreal aflibercept (VEGF trap-eye) in wet age-related macular degeneration. *Ophthalmology.* 2012;119:2537–48.
4. Arevalo JF, Lasave AF, Wu L, et al. Intravitreal bevacizumab for choroidal neovascularization in age related macular degeneration: 5 year results of the pan American collaborative retina study group. *Retina.* 2016;36:859–67.
5. Mones J, Singh RP, Bandello F, Souied E, Liu X, Gale R. Undertreatment of neovascular age-related macular degeneration after 10 years of anti-vascular endothelial growth factor therapy in the real world: the need for a change of mindset. *Ophthalmologica.* 2020;243:1–8.
6. Monés, J, Srivastava S., Jaffe J., et al *Ophthalmology* 2021;128:1050-1059 Risk of Inflammation, Retinal Vasculitis, and Retinal Occlusion-Related Events with Brolucizumab
7. Cohen SY, Mimoun G, Oubraham H, et al. Changes in visual acuity in patients with wet age-related macular degeneration treated with intravitreal ranibizumab in daily clinical practice: the LUMIERE study. *Retina.* 2013;33:474–81.
8. Khanna S, Komati R, Eichenbaum DA, Hariprasad I, Ciulla TA, Hariprasad SM. Current and upcoming anti-VEGF therapies and dosing strategies for the treatment of neovascular AMD: a comparative review. *BMJ Open Ophthalmol.* 2019;4:e000398.
9. Dugel PU, Jaffe GJ, Sallstig P, et al. Brolucizumab versus aflibercept in participants with neovascular age-related macular degeneration: a randomized trial. *Ophthalmology.* 2017;124:1296–304.
10. Dugel PU, Koh A, Ogura Y, et al. HAWK and HARRIER: phase 3, multicenter, randomized, double-masked trials of brolucizumab for neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology.* 2020;127:72–84.
11. Bauman CR, Spaide RF, Vajzovic L, et al. Retinal vasculitis and intraocular inflammation after intravitreal injection of brolucizumab. *Ophthalmology.* 2020;127(10):1345–59.
12. Sharma A, Kumar N, Kuppermann BD, Bandello F, Loewenstein A. Understanding biosimilars and its regulatory aspects across the globe: an ophthalmology perspective. *Br J Ophthalmol.* 2020;104:2–7.
13. Jackson TL, Boyer D, Brown DM, et al. Oral tyrosine kinase inhibitor for neovascular age-related macular degeneration: a phase 1 dose-escalation study. *JAMA Ophthalmol.* 2017;135:761–7.
14. Heier JS, et al. The Angiopoietin/Tie pathway in retinal vascular diseases: a review. *Retina J Ret Vit Dis.* 2021;41:1-19.
15. Heier, et al. Efficacy, durability, and safety of intravitreal faricimab up to every 16 weeks for nAMD : week 48 results of TENAYA and LUCERNE, two randomised, double masked, phase 3, non inferiority trials. *The Lancet.* 2022; [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(22\)00010-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)00010-1)
16. Wyckoff 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; [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(22\)00010-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)00010-1)
17. Holekamp N, Campochiaro P, et al. Archway Randomized Phase 3 Trial of the Port Delivery System With Ranibizumab for Neovascular Age Related Macular Degeneration. *Ophthalmology*. 2021. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2021.09.016>.
  18. Regillo C, et al. Port delivery system with ranibizumab (PDS) for nAMD : Updated data from the Archway phase 3 trial. *Angiogenesis, Exudation, and Degeneration 2021 Annual Meeting*; 2021 February 12-13.
  19. Campochiaro PA, Marcus DM, Awh CC, et al. The port delivery system with ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration: results from the randomized phase 2 ladder clinical trial. *Ophthalmology*. 2019;126:1141-54.
  20. <https://investors.apellis.com/news-releases/news-release-details/apellis-announces-pegcetacoplan-showed-continuous-and-clinically>
  21. <https://investors.apellis.com/news-releases/news-release-details/apellis-announces-top-line-results-phase-3-derby-and-oaks>
  22. <https://investors.apellis.com/news-releases/news-release-details/apellis-pharmaceuticals-announces-apl-2-met-its-primary-endpoint>
  23. Liao DS, Grossi FV, El Mehdi D, et al. Complement C3 inhibitor pegcetacoplan for geographic atrophy secondary to age-related macular degeneration: a randomized phase 2 trial. *Ophthalmology*. 2020;127(2):186-195. doi:10.1016/j.ophtha.2019.07.011