

di Massimo Nicolò

Il trattamento della Degenerazione Maculare legata all'età essudativa: da dove siamo partiti e a che punto siamo.

Più di mezzo secolo fa, Ago, Chao e Flocks, negli animali, e Novotony e Alvis, negli esseri umani hanno introdotto la fluorangiografia (FA) del fondo oculare. Questo esame è stato prontamente adottato da Gass che per primo lo ha applicato per interpretare e diagnosticare le malattie della corioretina creando le basi della retina medica come sottospecialità in oftalmologia. La fluorangiografia ha fornito una migliore comprensione della patogenesi di numerosi disturbi del fundus, e ha portato all'introduzione di nuovi concetti terapeutici, in particolare la fotocoagulazione laser, la terapia fotodinamica e il trattamento farmacologico.

In ambito clinico, altre indagini diagnostiche sono state presto introdotte, tra cui l'angiografia con verde di indocianina, l'autofluorescenza del fondo oculare e più recentemente la tomografia a coerenza ottica (OCT). Fino all'introduzione e allo sviluppo dell'OCT, la FAG ha costituito il gold standard nella valutazione delle patologie maculari. Non esiste ancora un metodo migliore per visualizzare le strutture vascolari del fondo oculare e per identificarne la loro perfusione, permeabilità, e le eventuali anomalie proliferative.

E' grazie alla fluorangiografia che è stato possibile per la prima volta classificare la neovascolarizzazione coroideale (NVC) secondaria a degenerazione maculare legata all'età (DMLE) sia in base alla distanza dalla fovea (subfoveale, iuxtafoveale, extrafoveale) sia in base alle caratteristiche angiografiche (NVC-classiche, NVC-occulte). Questa prima classificazione, che risale alla metà degli anni 70 ed è in parte ancora oggi utilizzata, ha reso possibile disegnare la prima sperimentazione clinica randomizzata (RCT) di fase III per il trattamento della AMD essudativa, il Macular Photocoagulation Study (MPS). Si tratta di più sperimentazioni cliniche volte a valutare l'efficacia della fotocoagulazione laser nella AMD essudativa. I criteri di inclusione prevedevano di trattare solo ed esclusivamente NVC di tipo classico, ben definite in base alla valutazione fluorangiografica. Le forme occulte non erano contemplate nei criteri di inclusione in quanto mal definite alla fluorangiografia e quindi difficilmente trattabili con la fotocoagulazione. L'MPS ha pubblicato numerosi report sul trattamento della NVC secondaria a DMLE. In questi report venivano per la prima volta definiti due importanti criteri di inclusione: la sede della NVC (extra, iuxta, subfoveale) e le

caratteristiche fluorangiografiche della NVC (classiche o ben definite e occulte). Questa distinzione era molto importante per poter rispondere alla domanda che l'MPS si poneva: "la fotocoagulazione laser è in grado di ridurre la grave perdita visiva in pazienti con NVC extrafoveali, iuxtafoveali o subfoveali?". Per questo motivo l'MPS ha condotto tre sperimentazioni cliniche, multicentriche, randomizzate di fase III sulle NVC extrafoveali, iuxtafoveali e subfoveali.

I criteri di inclusione dei 224 pazienti arruolati per il trattamento delle NVC extrafoveali erano i seguenti:

- NVC classiche ed extrafoveali
- buona acuità visiva ( $\geq 20/100$ )
- distanti almeno 200 micron dalla FAZ
- minime quantità di sangue

i pazienti venivano quindi randomizzati in due gruppi (argon laser o osservazione).

I criteri di inclusione dei 494 pazienti arruolati per il trattamento delle NVC iuxtafoveali erano i seguenti:

- NVC classiche iuxtafoveali in cui il bordo posteriore della lesione poteva essere sino a 1 micron vicino alla FAZ
- Sangue o fluorescenza bloccata poteva coinvolgere anche la FAZ

In queste due sperimentazioni le NVC dovevano essere classiche perché solo queste forme possono essere ben visualizzate nella loro interezza e quindi trattate in modo completo.

L'outcome primario era costituito dalle differenze nell'acuità visiva finale tra il gruppo dei trattati e il gruppo dei non trattati. Le misurazioni dell'outcome visivo erano eseguite secondo un protocollo standardizzato da tecnici certificati per l'utilizzo dell'ottotipo di Bailey and Lovie nel quale un cambio di tre linee rappresentava un raddoppiamento dell'angolo visivo. Nonostante i criteri di inclusione e i protocolli di trattamento fossero sostanzialmente diversi in queste due RCT, le sperimentazioni hanno dimostrato l'efficacia del trattamento laser nel prevenire o ritardare un significativo calo della acuità visiva nelle NVC extrafoveali.

Nel 1986 l'MPS iniziò un terzo RCT che riguardava il trattamento della NVC subfoveali per valutare l'effetto sulla acuità visiva del trattamento laser verso il non trattamento. I meriti di questo terzo RCT sono in realtà dovuti al fatto che per la prima volta è stata introdotta una terminologia ben precisa di classificazione e localizzazione della patologia neovascolare che, anche se riveduta e corretta, è rimasta valida sino ai giorni nostri e ha costituito la modalità principale per definire i criteri di eleggibilità negli RCT che sono seguiti. Due importanti termini sono "componente della lesione" e "lesione". Si definiscono "componenti della lesione" la NVC e tutto ciò che interferisce con la visualizzazione della NVC, cioè sangue, blocco della fluorescenza, distacco sieroso dell'EPR. Per "lesione" si intende

l'insieme delle varie componenti.

I criteri di inclusione erano i seguenti:

- NVC classiche subfoveali non più grandi di 3,5 aree disco (1 area disco=1,7 mm<sup>2</sup>). La NVC doveva avere una qualche componente classica. Le NVC occulte senza componente classica erano escluse dallo studio anche se i limiti erano ben distinti. La componente neovascolare doveva essere subfoveale. Una lesione in cui una componente, che non fosse la NVC, come sangue o ipofluorescenza bloccata occupasse la fovea, non veniva considerata elegibile anche se era contigua con la componente neovascolare. L'unica eccezione era quando la fovea, pur essendo occupata da sangue o ipofluorescenza bloccata, era circondata completamente dalla componente neovascolare.
- Acuità visiva compresa tra 20/40 e 20/320.

I risultati ottenuti da questo RCT sono stati da molti criticati in quanto i pazienti trattati andavano incontro ad un brusco calo della acuità visiva. A due anni il gruppo trattato perdeva mediamente 3 linee di visione contro le 4 linee di visione del gruppo non trattato (p=0.003).

Nel 1999 è stato pubblicato lo studio TAP (Treatment of Age-related Macular Degeneration with Photodynamic Therapy). Si trattava in realtà di due RCT di fase 3 il cui scopo era valutare l'efficacia e la sicurezza della terapia fotodinamica nel trattamento delle NVC subfoveali secondarie a DMLE. Rispetto ai precedenti RCT dell'MPS le principali novità riguardavano oltre al tipo di trattamento proposto (terapia fotodinamica), la differente modalità di misurazione e valutazione dell'outcome e i criteri di elegibilità.

- L'outcome visivo primario era la proporzione dei pazienti che perdevano meno di 15 lettere ETDRS nell'arco temporale compreso tra la baseline e l'ultima visita di follow-up (12 mesi) nel gruppo sottoposto al trattamento o al placebo.
- L'outcome visivo secondario era la proporzione dei pazienti che perdevano meno di 30 lettere ETDRS nell'arco temporale compreso tra la baseline e l'ultima visita di follow-up nel gruppo sottoposto al trattamento o al placebo.

Sull'esperienza dello studio MPS sulle NVC subfoveali, si dava per scontato che ci potesse essere una riduzione dell'acutezza visiva anche nei pazienti sottoposti a terapia fotodinamica in quanto la lesione era subfoveale, per questo motivo l'outcome primario parlava di "riduzione della perdita visiva". L'obiettivo era dimostrare che i pazienti trattati peggioravano di meno rispetto ai pazienti non trattati. La misurazione dell'outcome venivano fatta primariamente sulla base di un "punteggio" (score) dato dal numero di lettere lette correttamente sull'ottotipo di Bailey and Lovie. Questo tipo di misurazione consentiva di ottenere dati molto più omogenei, riproducibili e più facilmente gestibili dal punto di vista

statistico, di quanto non fosse possibile con la sola frazione di Snellen o contando il numero di linee perse o guadagnate. La procedura per la misurazione dell'acuità visiva prevedeva di posizionare il paziente a 4 metri di distanza con la migliore correzione ottica. L'operatore chiedeva al paziente di leggere le lettere di ciascuna linea partendo dall'alto verso il basso e senza indicare le lettere. Al paziente veniva data la possibilità di correggersi nel caso in cui si fosse subito reso conto che la lettera letta era sbagliata. L'operatore segnava le lettere lette su un apposito print-out che riproduce il tabellone di Bailey-Lovie e somma il numero di lettere lette per ottenere lo "score".

- L'outcome fluorangiografico consisteva nel valutare la progressione della NVC e le dimensioni dell'intera lesione.

I criteri di eleggibilità dal punto di vista dell'acutezza visiva nello studio TAP erano uno score compreso tra 73 e 34 lettere che corrisponde a circa 20/40-20/200 (nell'MPS subfoveale il limite inferiore era 20/320)

I criteri di eleggibilità fluorangiografici, derivavano sostanzialmente dall'MPS ma con alcune differenze sostanziali.

- La componente neovascolare della lesione doveva interessare il centro geometrico della fovea
- la lesione doveva comprendere una qualche componente di NVC classica
- la lesione poteva comprendere una componente di NVC occulta o componenti, quali sangue, ipofluorescenza bloccata e distacco sieroso dell'EPR. Queste ultime non potevano superare il 50% dell'estensione dell'intera lesione.
- il diametro maggiore della lesione non poteva superare i 5400 micron.

A 12 mesi di follow-up dei 609 pazienti arruolati, il 61.2% degli occhi trattati contro il 46.4% dei controlli perdevano meno di 15 lettere a 1 anno di follow-up ( $p < 0.001$ ). L'analisi dei sottogruppi mostrava che le lesioni che rispondevano meglio al trattamento erano quelle nelle quali la componente di NVC classica era maggiore o uguale al 50% (67% degli occhi trattati contro il 39% degli occhi controllo perdevano meno di 15 lettere a 1 anno di follow-up). Da qui il termine di NVC prevalentemente classica, minimamente classica o occulta senza componente classica.

Nel 2004 sono stati pubblicati i risultati dello studio VISION (VEGF inhibition study in ocular neovascularization clinical trial group), multicentrico, randomizzato, doppio-cieco, di fase III che per primo ha dimostrato l'efficacia dei farmaci anti-vegf (pegaptanib) nel trattamento delle NVC subfoveali secondarie a DMLE. Anche nello studio VISION l'outcome primario era la percentuale di pazienti che perdevano meno di 15 lettere. In questo studio sono stati reclutati 1183 pazienti affetti da NVC-DMLE

subfoveale senza distinzione riguardo al tipo di NVC. Il visus doveva essere compreso tra 20/40 e 20/320. Si trattava di uno studio in cui il gruppo di controllo era sottoposto ad una finta iniezione e il gruppo trattato riceveva una iniezione ogni 6 settimane per 12 mesi. Tuttavia, per motivi etici, i pazienti con NVC prevalentemente classica potevano essere sottoposti anche a PDT a discrezione dello sperimentatore che era mask rispetto al trattamento assegnato. L'outcome primario era la proporzione dei pazienti che perdevano meno di 15 lettere. I pazienti erano suddivisi in 4 gruppi (sham, 0.3 mg, 1.0 mg o 3 mg). Il 71%, 72% e 73% dei pazienti che ricevevano una dose rispettivamente di 0.3 mg, 1.0 mg e 3.0 mg perdevano meno di 15 lettere rispetto al 56% dei pazienti che ricevevano la finta iniezione. Il 33%, 37% e 31% dei pazienti che ricevevano una dose rispettivamente di 0.3 mg, 1.0 mg e 3.0 mg mantenevano o miglioravano l'acuità visiva rispetto al 23% dei pazienti che ricevevano la finta iniezione. Il trattamento mostrava un beneficio indipendentemente dal tipo di lesione o dalla sua dimensione e dalla acutezza visiva di partenza. I punti deboli dello studio VISION sono l'aver incluso senza distinzione qualsiasi tipo di NVC subfoveale e il fatto che le forme prev. classiche potevano essere trattate con PDT in quanto la PDT era per queste forme il trattamento di riferimento.

Nel 2006 sono stati pubblicati i risultati degli studi MARINA e ANCHOR. Si tratta di sperimentazioni cliniche multicentriche, randomizzate, doppio-cieco di fase III. Contrariamente allo studio VISION, gli studi MARINA e ANCHOR sono stati disegnati partendo dai risultati dello studio TAP che aveva dimostrato che le NVC prevalentemente classiche sono quelle che rispondono meglio alla terapia fotodinamica e per le quali la PDT era considerata il gold standard.

Per questo motivo nello studio ANCHOR sono stati reclutati 423 pazienti affetti da NVC prev. classica che erano randomizzati in tre gruppi di trattamento: gruppo PDT, gruppo 0,3 mg di ranibizumab e gruppo 0,5 mg di ranibizumab.

Nello studio MARINA sono stati reclutati 716 pazienti affetti da NVC occulta o minimamente classica (che per essere elegibili dovevano mostrare un recente calo del visus e/o progressione della lesione) randomizzati in tre gruppi di trattamento: gruppo 0,3 mg di ranibizumab, gruppo 0,5 mg di ranibizumab e gruppo finta iniezione.

Gli outcome in entrambi gli studi erano la percentuale di pazienti che perdevano meno di 15 lettere di BCVA nei tre gruppi e il cambio medio di BCVA nei tre gruppi a 1 anno di follow-up.

I risultati erano i seguenti:

nello studio ANCHOR il 94,3% e il 96,4% dei pazienti che ricevevano una dose mensile di 0,3 mg o 0,5 mg di ranibizumab contro il 64,3% dei pazienti sottoposto a PDT perdeva meno di 15 lettere. Il 35,7% e 40,3% dei pazienti che ricevevano una dose mensile di 0,3 mg o 0,5 mg di ranibizumab rispetto al 5,6%

dei pazienti sottoposto a PDT migliorava la BCVA di almeno 15 lettere. LA BCVA media aumentava di 8,5 lettere (gruppo 0,3 mg) e 11,3 lettere (gruppo 0,5 mg) mentre diminuiva di 9,5 lettere nel gruppo PDT.

Nello studio MARINA il 94,5% e il 94,6% dei pazienti che ricevevano una dose mensile di 0,3 mg o 0,5 mg di ranibizumab contro il 62,2% dei pazienti sottoposto a finta iniezione perdeva meno di 15 lettere. Il 24,8% e 36,8% dei pazienti che ricevevano una dose mensile di 0,3 mg o 0,5 mg di ranibizumab rispetto al 5% dei pazienti sottoposto a finta iniezione migliorava la BCVA di almeno 15 lettere. LA BCVA media aumentava di 6,5 lettere (gruppo 0,3 mg) e 7,2 lettere (gruppo 0,5 mg) mentre diminuiva di 10,4 lettere nel gruppo sottoposto a finta iniezione.

Con l'avvento della terapia anti-vegf sono stati introdotti sul mercato tre diverse molecole anti-vegf. Pegaptanib e Ranibizumab approvate per il loro utilizzo nelle NVC subfoveali secondarie a DMLE e il bevacizumab non approvato e quindi somministrato in modalità off-label. Il National Eye Institute per cercare di fare chiarezza sulla efficacia tra questi farmaci ha iniziato una sperimentazione clinica randomizzata, multicentrica di fase III (studio CATT) per stabilire se il bevacizumab era non-inferiore al Ranibizumab sia nella somministrazione mensile che Pro Re Nata (PRN). Milleduecento otto (1208) pazienti affetti da NVC subfoveale secondaria a DMLE e BCVA compresa tra 20/25 e 20/320 sono stati randomizzati in quattro gruppi: ranibizumab (0,5 mg) mensile, bevacizumab (1,25 mg) mensile, ranibizumab (0,5mg) PRN, bevacizumab (1,25mg) PRN e seguiti ogni mese per 1 anno. Nello studio CATT, oltre agli outcome visivi, sono stati introdotti nuovi outcome quali il numero di iniezioni necessarie nei vari gruppi e i costi di un anno di trattamento nei vari gruppi.

L'outcome primario era:

- il cambio medio di BCVA dalla baseline a 1 anno

L'outcome secondario era

- il cambio in BCVA maggiore o uguale a 15 lettere
- il numero di iniezioni
- la variazione di fluido e dello spessore foveale all'OCT
- la variazione nell'estensione della lesione
- la percentuale di eventi avversi
- la valutazione dei costi.

Per quanto riguarda il cambio medio della BCVA, a 1 anno i risultati dello studio CATT confermano il fatto che il bevacizumab sia equivalente al ranibizumab, sia quando il farmaco viene somministrato ogni mese sia quando il farmaco viene somministrato PRN.

Il ranibizumab PRN era equivalente al ranibizumab mensile (differenza media di 1,7 lettere). Non era possibile stabilire una non-inferiorità o inferiorità tra il bevacizumab PRN e il bevacizumab mensile (sino alla 36a settimana il confronto era equivalente con una differenza media di 1,6 lettere; ma alla 52a settimana la differenza media saliva a 2,1 lettere per cui il confronto non era conclusivo).

Il ranibizumab PRN era equivalente al bevacizumab mensile.

Non era possibile stabilire una non-inferiorità o inferiorità tra il bevacizumab PRN e il ranibizumab mensile.

Nello studio CATT il guadagno medio nel gruppo bevacizumab PRN era +5,9 lettere e il guadagno medio nel gruppo ranibizumab era +6,8 lettere. Questi risultati sono i migliori sino ad ora ottenuti se confrontati con altre sperimentazioni cliniche multicentriche che prevedevano somministrazioni PRN.

Nel gruppo ranibizumab PRN il numero medio di trattamento era 6,9 mentre nel gruppo bevacizumab PRN il numero medio di iniezioni era 7,7. Il costo medio nel gruppo ranibizumab mensile e PRN era 23,400 e 13,800 dollari rispettivamente. Il costo medio nel gruppo bevacizumab mensile e PRN era 595 e 385 dollari rispettivamente. Un primo punto critico nel confronto tra bevacizumab e ranibizumab riguardava la riduzione del fluido che era maggiore nel gruppo ranibizumab rispetto al gruppo bevacizumab e anche se questa differenza non si rifletteva in una differenza in termini di acuità visiva sarà necessario attendere i risultati a 24 mesi per evitare di trarre conclusioni affrettate e dettate da motivazioni solo ed esclusivamente economiche (ndr). Un altro punto critico dello studio CATT è costituito dalla sicurezza delle due molecole. La proporzione dei pazienti con effetti indesiderati gravi che richiedevano la ospedalizzazione era maggiore nel gruppo trattato con bevacizumab rispetto al gruppo trattato con ranibizumab (24.1% Vs. 19.0%).

1. Characteristics of patients losing vision after 2 years of monthly dosing in the phase III ranibizumab clinical trials. Rosenfeld PJ, Shapiro H, Tuomi L, Webster M, Elledge J, Blodi B; MARINA and ANCHOR Study Groups. *Ophthalmology*. 2011 Mar;118(3):523-30.
2. Vision-related function after ranibizumab treatment by better- or worse-seeing eye: clinical trial results from MARINA and ANCHOR. Bressler NM, Chang TS, Suñer IJ, Fine JT, Dolan CM, Ward J, Ianchulev T; MARINA and ANCHOR Research Groups. *Ophthalmology*. 2010 Apr;117(4):747-56.e4. Epub 2010 Mar 2.
3. Ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration Rosenfeld PJ, Brown DM, Heier JS, Boyer DS, Kaiser PK, Chung CY, Kim RY; MARINA Study Group. *N Engl J Med*. 2006 Oct

5;355(14):1419-31.

4. Ranibizumab versus verteporfin for neovascular age-related macular degeneration. Brown DM, Kaiser PK, Michels M, Soubrane G, Heier JS, Kim RY, Sy JP, Schneider S; ANCHOR Study Group. *N Engl J Med*. 2006 Oct 5;355(14):1432-44.

5. Year 2 efficacy results of 2 randomized controlled clinical trials of pegaptanib for neovascular age-related macular degeneration. VEGF Inhibition Study in Ocular Neovascularization (V.I.S.I.O.N.) Clinical Trial Group, Chakravarthy U, Adamis AP, Cunningham ET Jr, Goldbaum M, Guyer DR, Katz B, Patel M. *Ophthalmology*. 2006 Sep;113(9):1508.e1-25. Epub 2006 Jul 7.

6. Verteporfin therapy of subfoveal choroidal neovascularization in age-related macular degeneration: meta-analysis of 2-year safety results in three randomized clinical trials: Treatment Of Age-Related Macular Degeneration With Photodynamic Therapy and Verteporfin In Photodynamic Therapy Study Report no. 4. Azab M, Benchaboune M, Blinder KJ, Bressler NM, Bressler SB, Gragoudas ES, et al. Treatment of Age-Related Macular Degeneration with Photodynamic Therapy (TAP) Study Group; Verteporfin in Photodynamic Therapy (VIP) Study Group. *Retina*. 2004 Feb;24(1):1-12.

7. Argon laser photocoagulation for neovascular maculopathy. Three-year results from randomized clinical trials. Macular Photocoagulation Study Group. *Arch Ophthalmol*. 1986 May;104(5):694-701.