Regione Emilia-Romagna
Direzione Generale Sanità e Politiche Sociali
Commissione Regionale del Farmaco
(D.G.R. 1540/2006, 2129/2010 e 490/2011)

Documento PTR n.224 relativo a:

AFLIBERCEPT

per uso intravitreale

Aggiornamento Marzo 2015
Aggiornamento Luglio 2014
Giugno 2014

AFLIBERCEPT

Indicazioni registrate. Trattamento negli adulti di:

- degenerazione maculare neovascolare correlata all'età (AMD essudativa)
- compromissione della vista dovuta a edema maculare secondario a occlusione della vena centrale della retina (Central Retinal Vein Occlusion - CRVO)
- compromissione della vista dovuta a edema maculare diabetico (Diabetic Macular Oedema – DME) [NUOVA INDICAZIONE (GU n.49 del 28-2-2015)]

ATC S01LA05

Classe di rimborsabilità e regime di fornitura: H OSP. Ai fini della prescrizione a carico del SSN i Centri utilizzatori dovranno compilare, per entrambe le indicazioni autorizzate, la Scheda AIFA raccolta dati informatizzata di arruolamento che indica i pazienti eleggibili e la scheda di follow up e ad applicare le condizioni negoziali secondo le indicazioni pubblicate sul sito dell'Agenzia.

Procedura registrazione: centralizzata EMA

Confezioni disponibili e Prezzo*

1 flaconcino da 100 microlitri di soluzione iniettabile per uso ivtr 40 mg/ml € 740,00

Trattamento di riferimento disponibile per le patologie elencate

DMLE

La degenerazione maculare correlata all'età (AMD) è la principale causa di compromissione della vista e cecità nell'adulto nei Paesi industrializzati.[1] E' una malattia degenerativa, progressiva ed irreversibile che colpisce la zona della retina specializzata nella visione centrale (macula). Negli stadi precoci il paziente è asintomatico, nonostante sia rilevabile un accumulo di materiale extracellulare (drusen) al di sotto dell'epitelio pigmentato della retina. In una minoranza di soggetti, questa condizione progredisce a degenerazione maculare "tardiva" o "avanzata", che può dipendere da un'atrofia della retina (AMD secca) oppure dalla formazione di nuovi vasi sanguigni al di sotto della retina stessa (AMD umida o essudativa o neovascolare). La AMD umida è responsabile del 90% dei casi di compromissione grave della vista per distruzione delle cellule della macula. I pazienti che hanno sviluppato una AMD essudativa in un occhio, presentano un rischio elevato di sviluppare la malattia anche nell'altro occhio.

Inizialmente, il paziente manifesta una difficoltà a percepire con nitidezza le immagini; quando la malattia è avanzata, si verifica la perdita della visione centrale. Nonostante la visione periferica sia conservata, e quindi la cecità non sia totale, la qualità di vita risulta gravemente compromessa.

L'introduzione dei farmaci antiangiogenetici (anti-VEGF) ha rappresentato un importante progresso nella terapia della AMD neovascolare; in precedenza, infatti, gli unici trattamenti disponibili erano la fotocoagulazione laser e la terapia fotodinamica, entrambe gravate da un bilancio rischio/beneficio non favorevole.[2]

CRVO

Nella occlusione venosa retinica centrale (CRVO) la riduzione della vista dipende dalla ischemia retinica e/o dall'accumulo di fluido al centro della retina (edema maculare).[3]

L'ischemia comporta la produzione di mediatori dell'infiammazione come il VEGF, in grado di aumentare la permeabilità vascolare e promuovere la neovascolarizzazione che a sua volta ha come conseguenza l'edema maculare, il principale responsabile della compromissione della visione.

La CRVO è classificata come ischemica, non ischemica o indeterminata sulla base del grado di

dropout capillare e del prolungamento del tempo di transito alla fluoroangiografia.
Il grado di ischemia è uno dei principali determinanti di esito nella CRVO. La forma ischemica è quella meno frequente ma più grave e meno responsiva alla terapia ed ha una prognosi visiva sfavorevole.
La forma non ischemica, più comune (75% circa dei casi), ha una prognosi più favorevole.
In base alle recenti raccomandazioni delle Linee Guida della Società spagnola di oftalmologia (revisione del 2012)[4] e del Royal College of Ophthalmologists (2010),[5] il trattamento standard in caso di CRVO a macula ischemica è rappresentato dall'osservazione mentre per in presenza di macula perfusa sono di riferimento gli anti-VEGF o corticosteroidi per via intravitreale (ivtr).
La fotocoagulazione con laser a griglia non è efficace.

DME
L'edema maculare diabetico (DME) è una vasculopatia oculare e rappresenta una delle principali complicanze del Diabete Mellito (DM), in particolare di tipo II. L'alterata permeabilità dei capillari retinici che si verifica in questi pazienti comporta un ispessimento della macula dovuto all'accumulo di fluidi con conseguente riduzione dell'acuità visiva. Si stima che sia affetta da DME il 10% della popolazione diabetica ma tale percentuale raggiungerebbe il 30% nei soggetti con diagnosi di DM da oltre 25 anni. La progressione naturale della malattia può portare nel 50% dei casi a una perdita della vista pari a 10 o più lettere in 2 anni.[6]
Il trattamento standard dell'edema maculare diabetico è storicamente rappresentato dalla fotocoagulazione laser, di tipo focale o a griglia, che in media stabilizza l'acuità visiva a 3 anni. Tuttavia, meno del 3% di occhi mostra un miglioramento mentre il 13% o più dei pazienti perde più di 15 lettere dopo 3 anni.[7] Più di recente, sono stati autorizzati per la terapia del DME i glucocorticoidi per via ivtr, e gli anti-VEGF ranibizumab e aflibercept. È stato infatti dimostrato il ruolo del VEGF, citochina proinfiammatoria che promuove sviluppo e progressione della malattia attraverso meccanismi di neovascolarizzazione e diffusione microvascolare.

Meccanismo d'azione
Aflibercept è una proteina di fusione prodotta mediante tecnologia del DNA ricombinante e formata da porzioni dei domini extracellulari di VEGFR 1 e 2 umani fuse con la porzione Fc dell'IgG1 umana.[3]
Agisce come falso recettore solubile che lega VEGF-A e PlGF con un'affinità superiore a quella dei loro recettori naturali e ne inibisce quindi il legame con VEGF-R e la sua attivazione.

Evidenze disponibili per il farmaco in oggetto e loro trasferibilità

Degenerazione maculare correlata all'età (AMD)

La registrazione di aflibercept per il trattamento della AMD neovascolare si è basata principalmente sui risultati di due RCT di fase III, multicentrici, in doppio cieco, di non inferiorità, pubblicati sotto forma di unico articolo (studi VIEW 1 e VIEW 2) che hanno valutato l'efficacia di aflibercept ivtr (3 regimi posologici: 0,5 o 2 mg ogni 4 settimane; 2 mg ogni 8 settimane; per tutti i regimi le prime 3 somministrazioni avevano cadenza mensile) vs. ranibizumab ivtr (0,5 mg ogni 4 settimane) su un totale di 2.419 pazienti adulti (età media: 78 anni in VIEW 1 e 74 anni in VIEW 2) con lesioni da neovascolarizzazione coroidale (CNV) subfoveale attiva secondaria ad AMD.[8]

Entrambi gli studi hanno avuto una durata di 52 settimane e prevedevano una estensione a 2 anni in cui i pazienti venivano trattati in base al gruppo di provenienza mediante un regime "al bisogno" per i quali erano predefiniti i criteri di ritrattamento (anatomici e visivi) ed era previsto che le somministrazioni dovessero avere un intervallo massimo non superiore a 12 settimane. Sono stati da poco pubblicati i risultati a 96 settimane.[9] (vedi Tabelle delle evidenze in allegato)

L'esito primario degli studi VIEW era rappresentato dalla percentuale di pazienti che hanno mantenuto la **B**est **C**orrected **V**isual **A**cuity (BCVA) a 52 settimane (cioè che avevano perso meno di 15 lettere rispetto al basale). Il margine predefinito di

non inferiorità era pari al -10% assoluto sulla differenza tra i trattamenti (analisi per protocol). Se dimostrata la non inferiorità, gli autori si proponevano di verificare la equivalenza. Su indicazione di FDA il margine di equivalenza era stato fissato nel ±5% assoluto sulla differenza tra i trattamenti.

Tra gli esiti secondari, sono stati valutati la variazione media della BCVA, la percentuale di pazienti con un miglioramento di almeno 15 lettere della BCVA, la variazione del punteggio totale nel questionario di autovalutazione NEI VFQ-25, la variazione dell'area della CNV all'angiografia con fluoresceina, lo spessore retinico e la persistenza di fluido all'OCT.

Prove di efficacia a 52 settimane

Esito primario di efficacia

Tutti i dosaggi di aflibercept sono risultati non inferiori a quelli del ranibizumab in termini di mantenimento della acuità visiva. Inoltre, per tutti i dosaggi di aflibercept è stata dimostrata l'equivalenza rispetto al controllo.

Principali esiti secondari di efficacia

Variazione media della BCVA. Solamente nello studio VIEW 1 il dosaggio di 2 mg ogni 4 settimane di aflibercept si è dimostrato superiore a ranibizumab sulla variazione media della BCVA con un guadagno di circa 3 lettere in più; non sono risultate statisticamente significative le differenze rispetto a ranibizumab per gli altri dosaggi valutati. Nello studio VIEW 2 nessuno dei dosaggi di aflibercept è risultato superiore a ranibizumab.

Miglioramento di almeno 15 lettere della BCVA. Un terzo circa dei pazienti ha avuto un miglioramento della BCVA ≥ 15 lettere sia con aflibercept (tutti i dosaggi) che con ranibizumab. Nessuno dei dosaggi di aflibercept è risultato superiore al controllo.

Variazione dell'area della CNV vs. basale (angiografia con fluoresceina). Sia con aflibercept che con ranibizumab, l'area di neovascolarizzazione coroidale è risultata ridotta alla 52° settimana rispetto al basale. La riduzione media è stata di -4,2 mm^2 con ranibizumab in entrambi gli studi e per aflibercept è stata compresa tra -3,4 e -4,6 mm^2 nello studio VIEW 1 e tra -4,2 e -6,0 mm^2 nello studio VIEW 2.

In VIEW 1 il dosaggio di aflibercept di 2 mg ogni 8 settimane è risultato significativamente meno efficace di ranibizumab; gli altri dosaggi non si sono dimostrati superiori.

In VIEW 2, solo col dosaggio di aflibercept di 2 mg ogni 4 settimane la CNV si è ridotta maggiormente rispetto a ranibizumab.

Prove di efficacia a 96 settimane

L'84% dei pazienti inizialmente arruolati negli studi VIEW 1 e VIEW 2 ha completato le 96 settimane di studio. La maggior parte delle interruzioni di trattamento sono avvenute tra la 52° e la 96° settimana. Le principali cause sono state il ritiro del consenso informato e gli eventi avversi.

Mantenimento della acuità visiva. Percentuali simili di pazienti con aflibercept (tutti i dosaggi) e ranibizumab hanno mantenuto l'acuità visiva alla 96° settimana, con valori simili a quelli riscontrati alla 52° settimana.

Variazione media della BCVA. La BCVA è risultata aumentata rispetto al basale di 7,9 lettere con ranibizumab e di 6,6-7,6 lettere con aflibercept, con una perdita in tutti i gruppi di circa 1-2 lettere rispetto alla 52° settimana.

Miglioramento di almeno 15 lettere della BCVA. La percentuale di pz che hanno un guadagno di almeno 15 lettere rispetto al basale rimane simile a quella osservata a 52 settimane.

Impiego dell'aflibercept nei pazienti con AMD pretrattati con altri anti-VEGF

Nessun RCT ha valutato l'efficacia di aflibercept in pazienti precedentemente trattati con altri anti-VEGF (bevacizumab e/o ranibizumab) e che non rispondono più al trattamento in corso.

I dati disponibili provengono principalmente da:

- analisi di case series (n. pazienti valutati variabile da 20 a 350 circa per pubblicazione);[10-14]
- 3 studi interventistici in aperto non controllati (da 26 a 49pazienti)[15-17]

in cui aflibercept è stato somministrato a pazienti divenuti non responsivi al trattamento con bevacizumab / ranibizumab. In base ai risultati, aflibercept sembra essere in grado di ottenere un miglioramento dei parametri visivi e/o anatomici, ma questo dato necessita di conferma.

Occlusione venosa retinica centrale (CRVO)

Due RCT di fase III, multicentrici, in doppio cieco, di disegno simile, condotti su un totale di 366 pazienti con CRVO, diagnosticata da meno di 2 mesi in oltre la metà dei casi, hanno valutato l'efficacia di aflibercept rispetto alla iniezione sham: studi COPERNICUS e GALILEO.[18,19]

Tali studi presentano differenze che riguardano le caratteristiche dei pz. arruolati, in particolare riguardanti la percentuale di pz con **B**est **C**orrected **V**isual **A**cuity (BCVA) <20/200 (Tabella Snellen) e con macula perfusa che era più elevata in GALILEO.

Entrambi gli studi prevedevano una fase iniziale in doppio cieco in cui i pazienti sono stati trattati mensilmente per 24 settimane, per poi proseguire il trattamento "al bisogno", secondo criteri prestabiliti simili per i 2 studi, fino alla 52° settimana. Tuttavia, nello studio GALILEO era previsto che nell'intervallo tra la 24° e la 52° settimana ogni braccio venisse trattato al bisogno secondo il trattamento assegnato alla randomizzazione mentre nello studio COPERNICUS sia il braccio randomizzato inizialmente ad aflibercept che quello randomizzato a iniezione sham hanno ricevuto il trattamento attivo al bisogno (e la iniezione sham se non ritenuto necessario il ritrattamento al fine di mantenere la cecità). Tale differenza secondo quanto riportato nel dossier registrativo EMA spiegherebbe l'arruolamento nello studio GALILEO di pazienti meno gravi.

Terminata la fase iniziale, entrambi gli studi proseguivano in una fase di estensione successiva al primo anno durante nella quale i pazienti sono stati trattati al bisogno secondo i seguenti schemi:

- visita ogni 2 mesi e trattamento al bisogno o iniezione sham (GALILEO);
- visita almeno ogni 3 mesi e trattamento al bisogno (COPERNICUS).

Attualmente, sono pubblicati i risultati a 1 anno e a 2 anni per COPERNICUS[20,21] ed a 1 anno per GALILEO.[22]

L'esito primario in entrambi gli studi era rappresentato dalla percentuale di pazienti con un miglioramento della acuità visiva (BCVA) ≥15 lettere alla 24° settimana vs. al basale.

Tra gli esiti secondari sono stati valutati:

- la variazione della BCVA e dello spessore centrale della retina (CRT) alla 24° sett. vs. basale,
- la percentuale di pazienti progrediti alla neovascolarizzazione del segmento anteriore, del disco ottico o in qualunque altra parte del fondo.

Prove di efficacia a 24 settimane

Esito primario di efficacia

In entrambi gli studi aflibercept è risultato più efficace della iniezione sham sulla percentuale di pazienti con miglioramento della BCVA ≥15 lettere alla 24° settimana.

Con aflibercept, il 43,8% in più di pazienti in COPERNICUS ed il 38,3% in GALILEO ha avuto un guadagno nella acuità visiva vs. iniezione sham.

Principali esiti secondari

Variazione della BCVA a 24 settimane. Aflibercept è risultato superiore alla iniezione sham in entrambi gli studi. La differenza in termini di guadagno di lettere è stato di 21,7 lettere in COPERNICUS e 14,7 in GALILEO.

Effetti sullo spessore retinico centrale (CRT). In entrambi gli studi, si è osservata una riduzione significativamente maggiore dello spessore retinico con aflibercept vs. iniezione sham. Negli studi GALILEO e COPERNICUS la riduzione media vs. basale è stata rispettivamente di 449-457 micron con aflibercept vs. 169-145 con iniezione sham.

Progressione verso la neovascolarizzazione oculare. Solo in COPERNICUS la differenza tra aflibercept e iniezione sham è stata statisticamente significativa, ma in entrambi gli studi meno del 5% dei pazienti ha avuto la progressione e di conseguenza i numeri confrontati sono piccoli ed il risultato necessita di conferma.

Prove di efficacia a 52 settimane

In COPERNICUS il numero medio di somministrazioni di farmaco attivo è stato di 2,7±1,7 nel gruppo aflibercept e di 3,9±2,0 nel braccio sham; in GALILEO è stato di 2,5±1,7 nel braccio aflibercept (il gruppo sham ha continuato a ricevere la iniezione sham).

In entrambi gli studi sono confermati i risultati ottenuti con aflibercept durante le prime 24 settimane e nel gruppo sham la percentuale di pazienti che ha ottenuto un miglioramento della BCVA ≥15 lettere è aumentata al 30%, anche in GALILEO dove i pazienti hanno continuato a ricevere la iniezione sham. La differenza tra i bracci si è mantenuta statisticamente significativa.

Variazione della BCVA: il guadagno in lettere ETDRS nei pazienti che hanno continuato il trattamento con aflibercept con somministrazioni al bisogno si è mantenuto. In GALILEO, dove il gruppo sham ha continuato a non ricevere alcun trattamento, la variazione rispecchia quella ottenuta nelle prime 24 settimane.

In COPERNICUS c'è un piccolo guadagno nella acuità visiva nel gruppo sham trattato al bisogno con aflibercept ma è inferiore rispetto a quello che si ottiene nel gruppo trattato dall'inizio con aflibercept.

Effetti sullo spessore retinico centrale (CRT): in GALILEO lo spessore retinico è leggermente aumentato nelle prime 2 settimane della somministrazione al bisogno per poi mantenersi sostanzialmente stabile fino alla 52° settimana; nel gruppo sham si è avuta una ulteriore, anche se modesta, riduzione rispetto alla 24° settimana. La differenza tra i 2 bracci al termine della 52° settimana si è mantenuta statisticamente significativa a favore di aflibercept.

In COPERNICUS, dove anche i pazienti inizialmente randomizzati a iniezione sham hanno ricevuto aflibercept al bisogno, la variazione dello spessore retinico alla 52° settimana è risultata non significativamente diversa tra i 2 gruppi.

Prove di efficacia 2 anni (studio COPERNICUS):

Il numero medio di somministrazioni è stato di 3,3±2,1 nel gruppo aflibercept e di 2,9±2,0 nel braccio sham.

La percentuale di pazienti con un guadagno nella acuità visiva ≥15 lettere si è ridotta con la somministrazione al bisogno nel gruppo randomizzato ad aflibercept passando da 56,1% alla 24° settimana al 49,1% a 2 anni ed è aumentata dal 12,3% al 23,3% nel gruppo randomizzato a iniezione sham, che ha ricevuto aflibercept al bisogno a partire dalla 24° settimana. La differenza tra i 2 bracci si è mantenuta statisticamente significativa. Analogamente, il guadagno medio nella BCVA è passato da 17 a 13 lettere nel gruppo aflibercept e da -4 a +1,5 nel gruppo sham passato a trattamento attivo (differenza a 2 anni statisticamente significativa).

La riduzione dello spessore retinico a 2 anni non è risultata significativamente diversa nei 2 bracci: -390 micron nel braccio aflibercept e -343 micron nel braccio sham.

Edema maculare diabetico (DME)

L'efficacia e sicurezza dell'aflibercept nel trattamento dell'edema maculare diabetico (DME) sono state valutate in due RCT principali in doppio cieco, di superiorità (analisi ITT), VISTA (n=375) e VIVID (n=402), su cui si è basata la registrazione. Negli studi sono stati valutati due diversi schemi posologici dell'aflibercept (somministrazione ad intervalli di 4 settimane vs. prime 5 somministrazioni ad intervalli di 4 settimane, ed in seguito ogni 8 settimane) verso la fotocoagulazione laser [Korobelnik J-F 2014] [EMA EPAR Aflibercept Giugno 2014].

In entrambi gli RCT sono stati inclusi pazienti adulti (≥ 18 anni) con diagnosi di DME secondario a DM di tipo I o di tipo II con interessamento del centro della retina, riduzione della vista causata da DME e acuità visiva (BCVA secondo punteggio ETDRS) compresa tra 73 e 24 lettere nell'occhio in studio*. Solo nel VIVID era richiesto che i pazienti avessero un ispessimento della macula (misurato mediante OCT) ≥ 300 µm.

Maggiori dettagli sui criteri di inclusione ed esclusione degli studi sono riportati nelle tabelle delle evidenze in allegato.

Analizzando le caratteristiche dei due studi, si osserva uno sbilanciamento nei valori di CRT (483 µm nel VISTA, 520 µm nel VIVID), di BMI, nel numero di pazienti pseudofachici (entrambi più alti in VISTA), in quelli con più fattori di rischio CV e

con mancato controllo glicemico (superiori nel VIVID).

La maggior parte dei pazienti in entrambi gli studi aveva già ricevuto un precedente trattamento con anti-VEGF o corticosteroidi (69% nel VISTA, 80% nel VIVID).

Prove di efficacia a 52 settimane

Esito primario di efficacia

Aflibercept è risultato superiore alla fotocoagulazione laser in entrambi gli studi. A 52 settimane, la differenza media nella BCVA è stata di 10,7 lettere nel braccio di trattamento con aflibercept somministrato ogni 8 settimane (schema posologico che ha ottenuto l'autorizzazione) sia nel VISTA che nel VIVID, mentre è stato pari a 0,2 (VISTA) e 1,2 lettere (VIVID), rispettivamente, nei bracci di pazienti che hanno ricevuto la fotocoagulazione laser. I risultati osservati a 12 mesi sembrano mantenersi dall'analisi effettuata a 24 mesi.

Esiti secondari di efficacia

La terapia con aflibercept si è dimostrata significativamente più efficace della fotocoagulazione laser in termini di guadagno di almeno 10 o 15 lettere rispetto al basale e sulla riduzione dello spessore retinico centrale misurato tramite OCT. Non erano, invece, statisticamente significative rispetto ai bracci di controllo trattati con laser le differenze sulla qualità di vita, misurata tramite questionari.

I risultati degli studi descritti sono riportati in dettaglio nelle Tabelle delle evidenze in allegato.

Altre prove di efficacia

Una recente revisione sistematica Cochrane [Virgili G 2014] ha valutato l'efficacia e sicurezza dei farmaci anti-VEGF (bevacizumab, ranibizumab, aflibercept) nel preservare o migliorare l'acuità visiva (≥3 lettere) a 1 anno in pazienti con DME. Sono stati inclusi tutti gli RCT che hanno confrontato un farmaco anti-VEGF con qualsiasi trattamento, trattamento sham o nessun trattamento. In base ai dati ottenuti, gli anti-VEGF hanno una probabilità maggiore rispetto alla fotocoagulazione laser di determinare un guadagno di 3 o più lettere a 12 mesi. La qualità di tali prove è stata giudicata alta nonostante il rischio di bias che caratterizza alcuni studi perché l'effetto è ampio e va nella stessa direzione. In termini di beneficio assoluto, gli autori hanno calcolato che ogni 100 pazienti, il miglioramento di almeno 3 lettere si osserva in 8 pazienti trattati con il laser e in 28 pazienti trattati con un anti-VEGF. I risultati ottenuti si raggiungono in media con 7-9 somministrazioni ivtr di qualsiasi anti-VEGF nel primo anno e con 3-4 nel secondo.

Rispetto al laser e allo sham, gli anti-VEGF non mostrano differenze significative sugli eventi avversi sistemici gravi, gli eventi aterotrombotici arteriosi e la mortalità globale. Le prove in questo caso vengono giudicate di qualità moderata per la raccolta non completa degli eventi e per l'esclusione dei pazienti con precedenti eventi cardiovascolari in alcuni studi. Gli autori concludono auspicando la disponibilità di dati di efficacia provenienti da un monitoraggio d'uso di questi farmaci nella pratica clinica, di sicurezza a lungo termine e in popolazioni ad alto rischio, in particolare cardiovascolare.

Nel marzo 2015, è apparso sul NEJM uno studio di confronto tra i 3 anti-VEGF (aflibercept, bevacizumab e ranibizumab) in 660 pazienti adulti con DME secondario a DM di tipo I (10%) o II (90%) e acuità visiva compresa tra 78 e 24 lettere ETDRS [The Diabetic Retinopathy Clinical Research Network 2014]. Il trattamento con fotocoagulazione laser era consentito dalla settimana 24 se vi era DME persistente. L'esito primario era rappresentato dalla variazione media nella acuità visiva rispetto al basale a 1 anno di terapia; i dati del follow-up, previsto a 2 anni di trattamento, non sono ancora disponibili. Dall'analisi dei risultati è emerso che l'aflibercept determina un guadagno nella BCVA significativamente maggiore rispetto a bevacizumab e ranibizumab (13,3 lettere vs. 9,7 e 11,2, rispettivamente. Tale risultato è stato ottenuto principalmente grazie al maggior beneficio dell'aflibercept nei pazienti con acuità visiva peggiore al basale, mentre la significatività viene meno quando il confronto viene fatto considerando i pazienti con valori di acuità visiva meno gravi. Non sono emerse differenze statisticamente significative tra i 3 farmaci sul tasso di eventi avversi gravi, ospedalizzazione, morte o eventi cardiovascolari maggiori.

Impiego dell'aflibercept nel DME
- Commenti alle prove di efficacia

Negli studi registrativi, l'aflibercept ha determinato un guadagno maggiore di lettere e una significativa riduzione dell'edema maculare all'OCT rispetto al laser, con esiti a 12 mesi che sembrano mantenersi, nell'analisi preliminare condotta, a 24 mesi.

Il laser ha una efficacia a lungo termine ben consolidata (i suoi effetti sono noti dallo studio ETDRS del 1985, il quale dimostrò che i pazienti trattati con laser avevano una perdita della visione inferiore al 50% rispetto ai controlli) ma una parte di pazienti non risponde al trattamento oppure non ottiene beneficio soddisfacente. In analogia a quanto rilevato per gli studi registrativi del ranibizumab nell'edema maculare diabetico, anche per l'aflibercept mancano dati sui pazienti con ischemia retinica significativa, esclusi sia nel VISTA che nel VIVID; ciò pone incertezze sulla trasferibilità dei risultati ottenuti in quando si tratta di una tipologia di pazienti giudicata dalla letteratura come meno responsiva al trattamento con anti-VEGF. Lo stesso dicasi in merito all'inclusione di pochi pazienti con DM di tipo I, in quanto non è possibile estrapolare i dati ottenuti nei pazienti con DM tipo II a quelli con DM di tipo I, in cui la perdita della visione è dovuta prevalentemente a complicazioni proliferative.

Infine, resta da chiarire quali siano le condizioni visive e anatomiche alle quali sia bene interrompere il trattamento per evitare l'esposizione dei pazienti a somministrazioni non necessarie e a possibili rischi evitabili.

Sicurezza

In generale, gli eventi avversi registrati negli vari studi clinici dell'aflibercept, sono sovrapponibili tra loro e in linea con quelli rilevati anche a seguito dell'impiego del ranibizumab, in particolare:

- di tipo locale, in quanto correlati alla somministrazione ivtr (aumento della pressione oculare, emorragia congiuntivale, dolore agli occhi),
- di tipo sistemico (es. nasofaringite), e in particolare quelli legati all'azione farmacologica di inibizione del VEGF (eventi aterotrombotici).

In merito al confronto tra aflibercept e la fotocoagulazione laser, va rilevato che i due approcci differiscono tra loro sia come tipologia di eventi avversi (prevalentemente danno del centro della retina, scotoma e compromissione della vista periferica dovuta a distruzione della retina con il laser), sia in termini di tempo all'insorgenza di tali eventi (che per il laser è a lungo termine).

Technology Assessment (TA)

AMD

Il NICE[23] raccomanda aflibercept come opzione per il trattamento della AMD solo in pazienti con:

- BCVA compresa tra 6/12 e 6/96 (in accordo alle raccomandazioni elaborate dal NICE per ranibizumab nel 2012),[24]
- danni strutturali non permanenti della fovea centrale
- lesioni di dimensione ≤ 12 aree discali nella dimensione lineare maggiore
- evidenza di una presunta progressione recente (crescita di vasi sanguigni alla fluoroangiografia o variazioni recenti della acuità visiva).
-

La prosecuzione è raccomandata solo nei pazienti che mantengono una risposta adeguata, mentre per i criteri per l'interruzione considerano il deterioramento persitente della acuità visiva e il riscontro di variazioni anatomiche della retina indicative di una risposta inadeguata alla terapia.
Per i pazienti già in trattamento, è consentita la prosecuzione fino a che loro od il loro medico lo riterranno opportuno.

CRVO

Secondo il Technology Assessment del NICE (2014)[25], l'aflibercept ivtr rappresenta una opzione per il trattamento della compromissione della vista causata da edema maculare secondario a CRVO solo se utilizzato alle condizioni negoziali definite dal NHS con la Ditta produttrice nel patient access scheme.

DME

Lo Scottish Medicines Consortium ha dato parere positivo all'impiego dell'aflibercept nei pazienti con edema maculare diabetico in presenza di acuità visiva (BCVA) pari o inferiore a 75 lettere ETDRS [Scottish Medicines Consortium aflibercept Maggio 2013]. Secondo il National Institute for Health Research (NHS) inglese, che ha valutato gli studi dell'aflibercept nei pazienti con DME a maggio 2013, quindi prima che fosse autorizzata l'estensione delle indicazioni, il farmaco rappresenta una opzione possibile di trattamento [Horizon Scanning Centre. Aflibercept Maggio 2013].

Costo della terapia (*elaborato con riferimento al prezzo ex factory indicato nella Determinazione AIFA o, in mancanza, al prezzo pubblicato su Farmadati. Tale costo può essere soggetto a riduzioni a seguito dell'espletamento della gara di acquisto*)

In base alle offerte economiche delle Aziende produttrici dei vari farmaci ad uso intravitreale, il costo di una fiala è pari a 619,48 € per l'aflibercept, a 586,12 € per il ranibizumab e a 80 € per il triamcinolone acetonide.

Principio attivo (uso ivtr)	Costo 1 confezione
Ranibizumab	€ 586,12
Aflibercept	€ 619,48
Desametasone (L 648/96)	€ 865,23
Triamcinolone	€ 80

CONCLUSIONI

Rispetto ai risultati degli studi esaminati si possono esprimere le considerazioni di seguito riportate.

Trattamento della degenerazione maculare correlata all'età

Negli studi registrativi (VIEW 1 e VIEW 2), l'aflibercept si è dimostrato non inferiore al ranibizumab nel mantenimento dell'acuità visiva (i.e. perdita inferiore alle 15 lettere) a 52 settimane, mentre non si è dimostrato superiore né in termini di guadagno visivo né anatomico (riduzione delle dimensioni dell'area di neovascolarizzazione coroidale). I risultati a 52 settimane degli studi sono stati confermati anche nella fase di estensione degli studi a 96 settimane, in cui i due anti-VEGF sono stati somministrati "al bisogno" sulla base di parametri anatomici e visivi predefiniti nel protocollo degli studi.

Trattamento dell'edema maculare secondario ad occlusione venosa retinica centrale (CRVO)

Due RCT di disegno simile (studi GALILEO e COPERNICUS) hanno valutato l'efficacia di aflibercept rispetto alla iniezione sham sulla riduzione della acuità visiva secondaria ad edema maculare da CRVO.

In entrambi gli studi clinici condotti (studi GALILEO e COPERNICUS), il farmaco si è dimostrato più efficace della iniezione sham nel migliorare l'acuità visiva, sia in termini di percentuale di pz che hanno recuperato almeno 15 lettere alla 24° settimana (esito primario di efficacia), che di guadagno nella BCVA media. E' stato inoltre significativamente più efficace nel determinare una riduzione dello spessore medio centrale della retina a 24 settimane. I risultati in termini di acuità visiva sono stati confermati a 52 settimane in entrambe gli studi e a 2 anni in COPERNICUS (l'unico dei 2 studi per cui sono disponibili i risultati oltre il primo anno). Il numero medio di somministrazioni durante la fase di estensione è stata di circa 3 in entrambi gli studi.

Non sono disponibili studi di confronto diretto con ranibizumab.

Trattamento dell'edema maculare diabetico (DME)

Il trattamento con aflibercept, valutato in due studi registrativi a 52 settimane, si è dimostrato superiore al trattamento con laser in termini di guadagno di lettere e di riduzione dell'ispessimento maculare all'OCT; tale guadagno sembra mantenersi a 24 mesi. Il laser ha efficacia ben consolidata, ma è noto che una parte di pazienti non risponde al trattamento o non ottiene un beneficio soddisfacente. I suoi vantaggi, così come i rischi, si evidenziano nel lungo termine, motivo per il quale sia gli studi registrativi del ranibizumab che quelli dell'aflibercept sono stati ritenuti troppo brevi per poter confrontare in modo adeguato e completo i due trattamenti. Non sono, inoltre, disponibili dati di sicurezza a lungo termine dell'aflibercept su una popolazione più ampia, necessaria per rilevare eventi avversi rari, e meno selezionata che includa anche soggetti con patologie cardiovascolari.

In base alle considerazioni riportate, ai fini di rendere disponibile una ulteriore opzione di trattamento e favorire la concorrenza fra gli anti-VEGF nelle procedure di acquisto dei farmaci per l'uso comune prevalente, la CRF ha espresso parere favorevole all'inserimento di aflibercept ivtr in PTR per le seguenti indicazioni:

- degenerazione maculare neovascolare correlata all'età (AMD essudativa);
- compromissione della vista dovuta a edema maculare secondario a occlusione della vena centrale della retina;
- compromissione della vista dovuta a edema maculare diabetico.

BIBLIOGRAFIA

1. Arroyo JG et al. Age-related macular degeneration: treatment and prevention. www.uptodate.com
2. Bevacizumab intravitreale nella Degenerazione Maculare legata all'età. Rapporto tecnico su efficacia e sicurezza. Analisi critica dello studio CATT di altri studi recenti sulla sicurezza e dei dati di farmacovigilanza. Documento PTR n. 168. http://www.saluter.it/documentazione/ptr/elaborati/168_beva_DMLE_agg.pdf/view
3. Eylea® (Aflibercept). Procedure No. EMEA/H/C/002393/II/0001. EMA/470036/2013. 25 July 2013. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/002392/WC500148631.pdf
4. M.J. Abraldes et al. De la evidencia científica a la práctica clínica: pautas de tratamiento del edema macular secundario a oclusión venosa retiniana. ARCH SOC ESP OFTALMOL. 2012;87(Supl 1):54–62.
5. Interim Guidelines for Management of Retinal Vein Occlusion. December 2010. The Royal College of Ophthalmologists. www.rcophth.ac.uk
6. Korobelnik J-F et al. Intravitreal Aflibercept for Diabetic Macular Edema. Ophthalmology 2014;121:2247-2254.
7. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. Photocoagulation for diabetic macular edema. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study report number 1. Arch Ophthalmol 1985;103:1796–806.
8. Eylea® - Aflibercept. Assessment Report. Procedure No.: EMEA/H/C/002392/ EMA/646256/2012 corr 20 September 2012 http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002392/WC500135744.pdf
9. Eylea®. Riassunto delle caratteristiche del prodotto. Fonte: FarmaDati [accesso: luglio 2014]
10. Heier JS et al. Intravitreal Aflibercept (VEGF Trap-Eye) in Wet Age-related Macular Degeneration. Ophthalmology 2012;119:2537–48.
11. Schmidt-Erfurth U et al. Intravitreal Aflibercept Injection for Neovascular Age-Related Macular Degeneration. Ninety-Six-Week Results of the VIEW Studies. Ophthalmology 2014;121:193-201.
12. Bakall B et al. Aflibercept Therapy for Exudative Age-related Macular Degeneration Resistant to Bevacizumab and Ranibizumab. Am J Ophthalmol. 2013 Jul;156:15-22.
13. Fassnacht-Riederle H et al. Effect of aflibercept in insufficient responders to prior anti-VEGF therapy in neovascular AMD. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 2014 Mar 11. DOI 10.1007/s00417-014-2589-3 [Epub ahead of print]
14. Cho H et al. Aflibercept for exudative AMD with persistent fluid on ranibizumab and/or bevacizumab. Br J Ophthalmol 2013; 97:1032-5.
15. Messenger WB et al. Injection frequency and anatomic outcomes 1 year following conversion to aflibercept in patients with neovascular age-related macular degeneration. Br J Ophthalmol 2014 May 2 doi:10.1136/bjophthalmol-2013-304829 [Epub ahead of print]
16. Grewal DS et al. Visual and anatomical outcomes following intravitreal aflibercept in eyes with recalcitrant neovascular age-related macular degeneration: 12-month results. Eye 2014 May 16. doi: 10.1038/eye.2014.101. [Epub ahead of print]
17. Chang AA et al. Intravitreal aflibercept for treatment-resistant neovascular age-related macular degeneration. Ophthalmology. 2014; 121:188-92.
18. Wykoff CC et al. Aflibercept treatment for patients with exudative age-related macular degeneration who were incomplete responders to multiple ranibizumab injections (TURF trial). Br J Ophthalmol. 2014; 98:951-5.
19. Singh RP et al. A single-arm, investigator-initiated study of the efficacy, safety and tolerability of intravitreal aflibercept injection in subjects with exudative age-related macular degeneration, previously treated with ranibizumab or bevacizumab: 6-month interim analysis. Br J Ophthalmol. 2014; 98 Suppl 1:i22-27.
20. Boyer D et al. Vascular endothelial growth factor trap-eye for macular edema secondary to central retinal vein occlusion. Six-month results of the phase 3 COPERNICUS Study. Ophthalmology 2012; 119:1024-32.

21. Holz FG et al. VEGF Trap-Eye for macular oedema secondary to central retinal vein occlusion: 6-month results of the phase III GALILEO study. Br J Ophthalmol 2013;97:278–284.
22. Brown DM et al. Intravitreal Aflibercept Injection for Macular Edema Secondary to Central Retinal Vein Occlusion: 1-Year Results From the Phase 3 COPERNICUS Study. Am J Ophthalmol 2013;155:429–37.
23. Heier JS et al. Intravitreal aflibercept injection for macular edema due to central retinal vein occlusion. Two-year results from the COPERNICUS study. Ophthalmology 2014; 121:1414-20.
24. Korobelnik JF et al. Intravitreal Aflibercept Injection for Macular Edema Resulting from Central Retinal Vein Occlusion. One-Year Results of the Phase 3 GALILEO Study. Ophthalmology 2013;-:1e7 [article in press]
25. Aflibercept solution for injection for treating wet age-related macular degeneration. NICE technology appraisal guidance 294. July 2013. guidance.nice.org.uk/ta294
26. Ranibizumab and pegaptanib for the treatment of age-related macular degeneration. NICE technology appraisal guidance 155. Issued: August 2008 last modified: May 2012. guidance.nice.org.uk/ta155
27. Aflibercept for treating visual impairment caused by macular oedema secondary to central retinal vein occlusion. NICE technology appraisal guidance 305. February 2014. guidance.nice.org.uk/ta305

BIBLIOGRAFIA DI RIFERIMENTO PER L'INDICAZIONE NELL'EDEMA MACULARE DIABETICO

- [Korobelnik J-F 2014] Korobelnik J-F et al. Intravitreal Aflibercept for Diabetic Macular Edema. Ophthalmology 2014;121:2247-2254.
- [Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group 1985]. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. Photocoagulation for diabetic macular edema. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study report number 1. Arch Ophthalmol 1985;103:1796–806.
- [EMA EPAR aflibercept Giugno 2014] Assessment report Eylea (aflibercept) Procedure No. EMEA/H/C/002392/II/0009 15 June 2014. Disponibile on line: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/002392/WC500172846.pdf (ultimo accesso marzo 2015).
- [Virgili G 2014]. Virgili G et al. Anti-vascular endothelial growth factor for diabetic macular oedema. Cochrane Database of Systematic Reviews 2014, Issue 10. Art. No.: CD007419. DOI: 10.1002/14651858.CD007419.pub4.]
- [The Diabetic Retinopathy Clinical Research Network 2014]. The Diabetic Retinopathy Clinical Research Network. Aflibercept, Bevacizumab, or Ranibizumab for Diabetic Macular Edema. N Engl J Med 2015; 372:1193-1203March 26, 2015.
- [Scottish Medicines Consortium aflibercept Maggio 2013]. The Scottish Medicines Consortium (SMC). SMC No. (1003/14). Disponibile on line: http://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/aflibercept_Eylea_FINAL_October_2014_Updated_30.10.14_for_website.pdf
- [Horizon Scanning Centre. Aflibercept Maggio 2013]. Aflibercept (Eylea) for visual impairment due to diabetic macular oedema – first line. NIHR HSC ID: 4827.

Aflibercept nella AMD. Studi VIEW 1 e VIEW 2

	VIEW 1 **(N= 1.210 pz randomizz. e valutati)**	**VIEW 2** **(N= 1.202 pz randomizz. e valutati)**
	RCT doppio cieco, multicentrico [154 Centri in USA e Canada], di non inferiorità (margine: 10% assoluto)*	**RCT doppio cieco, multicentrico [172 Centri in: Europa, Medio Oriente, Asia Pacifica e America latina], di non inferiorità (margine: 10% assoluto)***
P	**Età (media)** 78 aa. **BCVA media al baseline (ETDRS):** 55,1 **% pz con BCVA ≥20/40:** 4,3% con ranibizumab (R) 4,9% con aflibercept (A) 2mg ogni 4 sett. 6,3% con aflibercept 0,5mg ogni 4 sett. 6,6% con aflibercept 2mg ogni 8 sett. **Area CNV mm^2** 6,55 **Spessore medio retina centrale in micron:** 315,3 con ranibizumab (R) 313,6 con aflibercept (A) 2mg ogni 4 sett. 313,2 con aflibercept 0,5mg ogni 4 sett. 324,4 con aflibercept 2mg ogni 8 sett. **Punteggio medio NEI VFQ-25 al baseline**: 71,8 con ranibizumab (R) 70,4 con aflibercept (A) 2mg ogni 4 sett. 71,1 con aflibercept 0,5mg ogni 4 sett. 69,6 con aflibercept 2mg ogni 8 sett.	**Età (media)** 73,9 aa. **BCVA media al baseline (ETDRS):** 52,4 **% pz con BCVA ≥20/40:** 2,7% con ranibizumab (R) 2,6% con aflibercept (A) 2mg ogni 4 sett. 5,4% con aflibercept 0,5mg ogni 4 sett. 3,3% con aflibercept 2mg ogni 8 sett. **Area CNV mm^2** 7,82 **Spessore medio retina centrale in micron:** 325,9 con ranibizumab (R) 334,6 con aflibercept (A) 2mg ogni 4 sett. 326,5 con aflibercept 0,5mg ogni 4 sett. 342,6 con aflibercept 2mg ogni 8 sett. **Punteggio medio NEI VFQ-25 al baseline**: 72,9 con ranibizumab (R) 70,3 con aflibercept (A) 2mg ogni 4 sett. 74,0 con aflibercept 0,5mg ogni 4 sett. 71,3 con aflibercept 2mg ogni 8 sett.

*se non inferiorità dimostrata, valutata equivalenza [margine: 5% assoluto]

Nella pooled analysis prepianificata dei 2 studi VIEW il CHMP ha chiesto che venisse usato come margine per la non inferiorità il 7%

NEI VFQ-25 = questionario di autovalutazione elaborato dal National Eye Institute. Maggiore è il punteggio, peggiore è la visione e maggiore l'impatto del suo deterioramento sulla capacità di svolgere le attività quotidiane.

(continua)

	VIEW 1 (N= 1.210 pz randomizz. e valutati)	VIEW 2 (N= 1.202 pz randomizz. e valutati)
	RCT doppio cieco, multicentrico [114 Centri in: Africa, Asia, Europa dell'Est ed occidentale, America latina ed USA], di non inferiorità (margine: 10% assoluto)	**RCT doppio cieco, multicentrico [84 Centri in: Asia, Europa dell'Est ed occidentale, America latina], di non inferiorità (margine: 10% assoluto)**
I	Aflibercept (A): 2 mg ogni 4 settimane (n=304) 0,5 mg ogni 4 settimane (n=301) 2 mg ogni 8 settimane (n=301)	Aflibercept (A): 2 mg ogni 4 settimane (n=309) 0,5 mg ogni 4 settimane (n=296) 2 mg ogni 8 settimane (n=306)
C	Ranibizumab (R) 0,5 mg ogni 4 settimane (n=304)	Ranibizumab (R) 0,5 mg ogni 4 settimane (n=291)
O	**1rio:** % pz che hanno mantenuto la vista a 52 settimane (=che hanno perso meno di 15 lettere) [analisi per protocol] **2ri** (a 52 settimane): variazione media della BCVA; % pz con un miglioramento di almeno 15 lettere della BCVA; variazione del punteggio totale NEI VFQ-25; variazione dell'area della CNV all'angiografia con fluoresceina; spessore retinico e persistenza di fluido alla OCT	
T	52 settimane + estensione a 2 anni (appena pubblicati i dati a 96 settimane)	

BCVA = best corrected visual acuity CNV = neovascolarizzazione coroidale OCT = tomografia ottica a coerenza di fase

Full analysis set (FAS) = tutti i pz randomizzati che hanno ricevuto il farmaco in studio e la cui BCVA è stata valutata al baseline ed in seguito almeno una volta.
Popolazione per protocol (PPS) = tutti i pz del full dataset che:
- hanno ricevuto almeno 9 dosi del farmaco in studio e che sono stati sottoposti ad almeno 9 delle visite programmate nel 1° anno;
- prima della nona iniezione non hanno mancato 2 iniezioni consecutive;
- Non avevano avuto violazioni maggiori del protocollo

Studi VIEW. Esito 1° di efficacia (mantenimento della acuità visiva) – Risultati a 52 settimane

	VIEW 1			
	R 0,5 mg q 4 sett.	A 2 mg q 4 sett.	A 0,5 mg q 4 sett.	A 2 mg q 8 sett.
PPS	269 pz	285 pz	270 pz	265 pz
% pz che mantengono la vista a 52 settimane	94,4	95,1	95,9	95,1
$\Delta_{R\ vs\ A}$ [95% CI]	---	-0,7 [-4,4 a +3,1]	-1,5 [-5,1 a +2,1]	-0,7 [-4,5 a +3,1]
	VIEW 2			
PPS	269 pz	274 pz	268 pz	270 pz
% pz che mantengono la vista a 52 settimane	94,4	95,6	96,3	95,6
$\Delta_{R\ vs\ A}$ [95% CI]	---	-1,20 [-4,86 a +2,46]	-1,84 [-5,40 a +1,71]	-1,13 [-4,81 a +2,55]

- Hanno completato il trattamento oltre il 91% dei pz in VIEW 1 e l'88-91% dei pz in VIEW 2.
- Il N. medio di somministrazioni nei pz che sono stati trattati mensilmente è stato: 12,1-12,5 in VIEW 1; 12,2-12,4 in VIEW 2.
- Il gruppo trattato con aflibercept 2 mg ogni 2 mesi (3 iniez. mensili seguite da 1 ogni 2 mesi per 10 mesi) ha ricevuto una media di 7,5 somministrazioni in entrambi gli studi.

In **rosso** sono riportati i risultati che soddisfano l'ipotesi statistica degli studi.

Studi VIEW. Esiti 2°: Variazione media BCVA a 52 settimane

	VIEW 1			
	R 0,5 mg q 4 sett.	A 2 mg q 4 sett.	A 0,5 mg q 4 sett.	A 2 mg q 8 sett.
FAS	304 pz	304 pz	301 pz	301 pz
Δ n. Lettere vs basale (media ± SD)	8,1±15,3	10,9±13,8	6,9±13,4	7,9±15,0
$\Delta_{A \text{ vs } R}$ [95% CI]	---	+3,15 [+0,92 a +5,37]	-0,80 [-3,03 a +1,43]	+0,26 [-1,97 a +2,49]
	VIEW 2			
FAS	291 pz	309 pz	296 pz	306 pz
Δ n. Lettere vs basale (media ± SD)	9,4±13,5	7,6±12,6	9,7±14,1	8,9±14,4
$\Delta_{A \text{ vs } R}$ [95% CI]	---	-1,95 [-4,10 a +0,2]	-0,06 [-2,24 a +2,12]	-0,90 [-3,06 a +1,26]

In **rosso** i risultati statisticamente significativi
FAS = Full analysis set

Studi VIEW. Esiti 2°: percentuale di pazienti che hanno un miglioramento di almeno 15 lettere ETDRS alla 52° settimana

	VIEW 1			
	R 0,5 mg q 4 sett.	A 2 mg q 4 sett.	A 0,5 mg q 4 sett.	A 2 mg q 8 sett.
FAS	304 pz	304 pz	301 pz	301 pz
% pz con miglioramento ≥ 15 lettere a 52 sett. vs basale	30,9	37,5	24,9	30,6
$\Delta_{A \text{ vs } R}$ [95% CI]	---	+6,58 [-0,98 a +14,14]	-6,00 [-13,17 a +1,16]	-0,36 [-7,74 a +7,03]
	VIEW 2			
FAS	291 pz	309 pz	296 pz	306 pz
Δ n. Lettere vs basale (media ± SD)	34,0	29,4	34,8	31,4
$\Delta_{A \text{ vs } R}$ [95% CI]	---	-4,57 [-12,02 a +2,88]	+0,78 [-6,91 a +8,46]	-2,65 [-10,18 a +4,88]

FAS = full analysis set ETDRS = Early Treatment Diabetic Retinopathy

Studi VIEW. Esiti 2°: Variazione dell'area di neovascolarizzazione coroideale alla 52° settimana vs basale

	VIEW 1			
	R 0,5 mg q 4 sett.	A 2 mg q 4 sett.	A 0,5 mg q 4 sett.	A 2 mg q 8 sett.
FAS	304 pz	304 pz	301 pz	301 pz
Variazione della area di CNV a 52 sett. vs basale (mm^2)	-4,2±5,6	-4,6±5,5	-3,5±5,3	-3,4±6,0
$\Delta_{A\ vs\ R}$ [95% CI]	---	-0,33 [-1,04 a +0,38]	+0,71 [-0,01 a +1,42]	+0,86 [+0,15 a +1,58]
	VIEW 2			
FAS	291 pz	309 pz	296 pz	306 pz
Δ n. Lettere vs basale (media ± SD)	-4,2±5,9	-6,0±6,1	-4,2±6,1	-5,2±5,9
$\Delta_{A\ vs\ R}$ [95% CI]	---	-1,18 [-1,98 a -0,38]	+0,17 [-0,63 a +0,97]	-0,73 [-1,53 a +0,07]

In **rosso** i risultati statisticamente significativi.

Aflibercept nella CRVO. Studi COPERNICUS e GALILEO

	COPERNICUS **RCT doppio cieco, multicentrico** **[70 centri in: USA, Canada, India, Israele, Argentina e Colombia]**	**GALILEO** **RCT doppio cieco, multicentrico** **[63 centri di cui 43 in Europa e 20 in Asia/Area Pacifico]**
	Randomizzazione 3:2 **Pazienti stratificati per area di provenienza e per BCVA (≤20/200 o >20/200)**	
P	189 pz	177 pz
I	aflibercept 2mg ogni 4 settimane **n=** 115	aflibercept 2mg ogni 4 settimane **n=**106
C	sham procedure ogni 4 settimane **n=**74	sham procedure ogni 4 settimane **n=** 71
O	**1°:** % pz con un miglioramento della BCVA ≥15 lettere alla 24° sett. vs baseline (valutato nel FAS) **2°:** variazione BCVA e spessore centrale della retina (CRT) alla 24° sett. vs baseline, % pz progrediti alla neovascolarizzazione del segmento anteriore, del disco ottico o in qualunque altra parte del fondo, variazione della qualità di vita complessiva e correlata alla vista	
T	**2 anni*** , di cui: - Prime 24 settimane: trattamento q 4 sett. - Successive 24 sett. (fino alla 52° sett.): valutazione mensile e ritrattamento solo se il pz soddisfa i criteri predefiniti, altrimenti sham injection - 2° anno: estensione in aperto. Trattam. al bisogno	**78 settimane***, di cui 68 settimane di trattamento. Analisi pre-pianificate a 24 (primaria) e 52 settimane

Era permessa la fotocoagulazione panretinica a discrezione dello sperimentatore in qualunque momento in caso di progressione della neovascolarizzazione del segmento anteriore, del disco ottico o del fondo.

FAS = full analysis set. Tutti i pz randomizzati e trattati per cui era disponibile la valutazione dell'esito di efficacia al baseline ed almeno 1 volta dopo l'inizio del trattamento

STUDI COPERNICUS e GALILEO: principali criteri di inclusione ed esclusione

COPERNICUS (N= 189)	**GALILEO (N= 177)**

Criteri di inclusione (principali):

- età ≥ 18 aa.;
- edema della macula centrale da CRVO al massimo da 9 mesi;
- spessore retinico centrale (CRT) ≥250 micron all'OCT;
- BCVA da 73 a 24 lettere ETDRS (20/40 a 20/320) nell'occhio in studio;

Criteri di esclusione (principali):

- gravidanza;
- Glaucoma non controllato (GALILEO: IOP ≥25 mmHg);
- Chirurgia oculare;
- RVO bilaterale;
- Neovascolarizzazione dell'iride;
- Precedente trattamento con anti-VEGF;
- Precedente trattamento con fotocoagulazione laser maculare o panretinica;
- Trattamento con corticosteroidi intraoculari;
- Patologie sistemiche: infezioni, iperetensione non controllata e diabete mellito, ictus o IMA nei 6 mesi precedenti, insufficienza renale che richiede la dialisi o il trapianto
- Precedente trattamento con farmaci antiangiogenetici

Studi COPERNICUS e GALILEO . Esito 1° di efficacia – Risultati a 24 settimane

	COPERNICUS		**GALILEO**	
	A 2 mg q 4 sett.	sham	A 2 mg q 4 sett.	sham
Popolazione FAS	114 pz	73 pz	103 pz	68 pz
% pz con un miglioramento della BCVA ≥15 lettere alla 24° sett. vs basale	56,1	12,3	60,2	22,1
Δ Aflibercept vs sham [95% CI]	+43,8 [+33 a +56,6]		+38,3 [+24,4 a +52,1]	

FAS = full analysis set BCVA = best corrected visual acuity
In **rosso** sono riportati I risultati statisticamente significativi

Studi COPERNICUS e GALILEO . Variazione media della BCVA e del CRT alla 24° settimana (esiti 2°)

	COPERNICUS		GALILEO	
	A 2 mg q 4 sett.	sham	A 2 mg q 4 sett.	sham
Popolazione FAS	114 pz	73 pz	103 pz	68 pz
Δ BCVA a 24 settimane vs basale (lettere ETDRS)	+17,3±12,8	-4,0±18,0	18	3,3
Δ medio aggiustato Aflibercept vs sham [95% CI] (metodo dei minimi quadrati)	+21,70 [+17,36 a +26,04]		+14,71 [+10,8 a +18,7]	
Δ CRT a 24 settimane vs basale in micron (all'OCT)	-457,2	-144,8	-448,6	-169,3
Δ medio aggiustato Aflibercept vs sham [95% CI] (metodo dei minimi quadrati)	-311,9 [-389,4 a -234,4]		-239,4 [-286,3 a -192,5]	

CRT= spessore della retina centrale
In **rosso** sono riportati I risultati statisticamente significativi

Aflibercept nell'DME. Studi VISTA e VIVID. Principali caratteristiche

	VISTA, Fase III, n=375 Analisi ITT (LOCF) di superiorità	VIVID, Fase III, n=402 Analisi (LOCF) ITT di superiorità
P	Principali criteri di inclusione: pz con diagnosi di EMD secondario a DM tipo I o II con interessamento del centro della retina, ≥ 18 aa., riduzione della vista causata da EMD e acuità visiva (BCVA secondo punteggio ETDRS) compresa tra 73 e 24 lettere nell'occhio in studio*, spessore retinico (misurato mediante OCT) ≥ 300 µm (VIVID) Principali criteri di esclusione: pz con storia di chirurgia vitreoretinica o sottoposti a fotocoagulazione laser fino a 90 giorni prima (VISTA), pz con poche probabilità di ottenere beneficio dalla fotocoagulazione laser (nel VIVID: pz sottoposti a oltre 2 trattamenti laser), uso di corticosteroidi intra- o perioculari nei 120 giorni precedenti o di anti-VEGF nei 90 giorni precedenti, DR proliferativa, presenza di trazione vitreomaculare o di membrana epiretinica nell'occhio in studio, DM non controllato (HbA1c >12% nel VIVID), storia di accidente celebrovascolare e/o IMA nei 180 giorni precedenti.	
I	Aflibercept 2 mg ogni 4 settimane Aflibercept 2 mg ogni 8 settimane (dopo 5 somministrazioni mensili) + fotocoagulazione laser consentita dalla settimana 24	
C	Fotocoagulazione Laser + aflibercept 2 mg ogni 8 settimane (dal terzo anno al bisogno) consentito dalla settimana 24	
O	Primario: variazione media della BCVA misurata con il punteggio ETDRS per le lettere rispetto al basale. Principali secondari: variazioni rispetto al basale in termini di guadagno o perdita di 10 o 15 lettere, variazioni del CRT, qualità della vita mediante questionari (NEI VFQ-25 near activities e NEI VFQ-25 distance activities).	
T	Esito primario valutato a 52 settimane Follow-up a 148 settimane	

Studi VISTA e VIVID. Principali risultati

	VISTA		VIVID	
	Aflibercept 2 mg 8 settimane	Laser	Aflibercept 2 mg 8 settimane	Laser
Primario				
Differenza media nella BCVA a 52 settimane	10,7	0,2	10,7	1,2
Secondari				
Guadagno ≥ 15 lettere, % pz	31%	7,8%	33%	9,1%
Guadagno ≥ 10 lettere, % pz	58%	20%	53%	26%
Variazioni del CRT	-183 µm	-73 µm	-192 µm	-66 µm
Qualità della vita mediante questionario NEI VFQ-25 near activities	9,4	5,4	5,3	3,5
Qualità della vita mediante questionario NEI VFQ-25 distance activities	7,3	6,7		2,3