

Transcript Details

This is a transcript of a continuing medical education (CME) activity accessible on the ReachMD network. Additional media formats for the activity and full activity details (including sponsor and supporter, disclosures, and instructions for claiming credit) are available by visiting: <https://reachmd.com/programs/cme/horizon-achieving-durable-vegf-suppression-namd-and-dme/12774/>

Time needed to complete: 30 protokoll

ReachMD

www.reachmd.com
info@reachmd.com
(866) 423-7849

Am Horizont: Erreichen einer dauerhaften VEGF-Suppression bei nAMD und DME

Dr. Do:

Eine der größten Herausforderungen bei der intravitrealen Anti-VEGF-Therapie ist die kontinuierliche Notwendigkeit einer hochfrequenten Behandlung. Dies kann sowohl für die Patienten als auch ihre Familien eine Belastung sein, da sie zu versäumten Arztterminen und geringeren Visusergebnissen führt. Glücklicherweise zeichnen sich neue Behandlungen sowohl bei der neovaskulären altersbedingten Makuladegeneration [nAMD] als auch dem diabetischen Ödem [DME] ab. Wir suchen heutzutage nach Arzneimitteln zur Verringerung der Behandlungslast, die aber gleichzeitig das Sehvermögen verbessern und eine sichere Therapie für unsere Patienten darstellen. Was ist die neuesten Belege, die zeigen, dass diese neuen Arzneimittel möglicherweise vielversprechend sind?

Ich begrüße Sie bei CME auf ReachMD. Ich bin Dr. Diana Do und heute sind meine Freunde und Kollegen Drs. Nancy Holekamp und Carl Regillo hier bei mir. Willkommen!

Dr. Holekamp:

Vielen Dank, dass ich dabei sein darf, Diana. Es ist großartig, hier bei Ihnen zu sein.

Dr. Regillo:

Danke, Diana. Ich freue mich auch, hier zu sein.

Dr. Do:

Fangen wir mit dieser spannenden Diskussion an. Wir möchten in der heutigen Präsentation mehrere Themen abdecken, einschließlich Mechanismen von aufkommenden Interventionen, die die klinische Evidenz bei der nAMD stärken, Gentherapien und andere Mittel in späteren Entwicklungsphasen, neueste klinische Studien zu DME und Anwendungen für Ihre klinische Praxis.

Nancy, fangen wir mit Ihnen an. Es gibt mehrere Strategien, die für Patienten mit feuchter AMD und DME beurteilt werden. Können Sie uns ein wenig mehr über Faricimab sagen, das in der späten Entwicklungsphase ist? Erzählen Sie uns bitte auch etwas über Ihre Erkenntnisse zu Brolucizumab, das für das DME untersucht wird. Nancy?

Dr. Holekamp:

Faricimab ist wirklich ein einzigartiges Molekül. Es ist ein bispezifischer Antikörper, der sowohl auf VEGF-A als auch Ang-2 gerichtet ist. Man geht davon aus, dass durch Abzielen auf Ang-2 Gefäße stabilisiert und die pathologische Angiogenese unterdrückt werden können, und dadurch eine bessere Dauerhaftigkeit und längere Behandlungsintervalle erzielt werden können.

Brolucizumab ist also ein einzigartiger Anti-VEGF, da es sehr, sehr klein ist. Es ist ein Einzelketten-Antikörperfragment. Weil es so klein ist, kann man wirklich eine Menge in eine Spritze geben, die Behandlungsdosis ist also eine sehr, sehr hochmolare Dosis. Der Gedanke dabei ist also, dass durch Erhöhen der molaren Dosis die Dauerhaftigkeit der Behandlung erhöht und die Behandlungslast verringert wird.

Dr. Do:

Danke, Nancy. Das sind sehr spannende Strategien.

Carl, berichten Sie uns über das Port-Delivery-System, das sich ebenfalls im letzten Entwicklungsstadium befindet.

Dr. Regillo:

Das Port-Delivery-System sorgt für eine kontinuierliche Abgabe der Anti-VEGF-Therapie. Es ist ein sklerabasiertes, intraokuläres Reservoir, das dafür bestimmt ist, eine konzentrierte Version von Ranibizumab in den Glaskörperraum abzugeben. Das Reservoir wird im OP-Saal eingesetzt und dann in der Praxisumgebung nachgefüllt.

Wir haben eine kurze 3D-Animation erstellt, um zu zeigen, wie diese neuen Mechanismen funktionieren, und wie sie mit den VEGF-Inhibitoren der ersten Generation zu vergleichen sind. Sehen wir uns das einmal näher an.

[VIDEO WIRD ABGESPIELT: Auf VEGF-A gerichtete Therapien sind der Goldstandard bei der Bekämpfung der choroidalen und retinalen Neovaskularisation und Leckage. Eine neue Generation von Strategien entsteht mit dem Ziel einer besseren Trocknung und Dauerhaftigkeit. Brolicizumab ist ein Einzelketten-Antikörperfragment, das an VEGF-A bindet, um die angiogenen Signalwege zu blockieren. [Tadayoni2020] Faricimab ist ein bispezifischer Antikörper, der auf VEGF-A und Angiopoietin-2 bzw. Ang-2 gerichtet ist. [Regula2016] In erkrankten Gefäßen fördern Ang-2 und VEGF synergistisch die Gefäßinstabilität. [Regula2016] Ang-2 bindet Tie-2-Rezeptoren kompetitiv an Endothelialzellen, um die durch Ang-1 geförderte Exsudation zu verhindern. [Regula2016] Die Bindung von Ang-2 durch Faricimab ermöglicht die Ang-1/Tie-2-Signalübertragung. Die kombinierte Inhibition von Ang-2 und VEGF-A unterdrückt die pathologische Angiogenese und verbessert die Gefäßstabilität. Das Port-Delivery-System schließlich ist ein nachfüllbares Implantat, das konzentriertes Ranibizumab für die kontinuierliche VEGF-Suppression mittels passiver Diffusion abgibt. [Campochiaro2019] Zusammen bieten diese neuen Strategien für Patienten mit nAMD und DME eine verbesserte Dauerhaftigkeit der Behandlung.]

Dr. Do:

Das ist auch sehr spannend. Sehen wir uns jetzt die Daten an, die zeigen, warum diese Moleküle in der späten Entwicklung Evidenz für potenzielle Wirksamkeit und Sicherheit bei feuchter EMD liefern.

Nancy, können Sie uns ein paar der wichtigsten Daten zu Faricimab bei neovaskulärer AMD nennen?

Dr. Holekamp:

Diana, TENAYA und LUCERNE sind zwei identische klinische Studien zu Faricimab. Der Komparator ist Aflibercept mit 3 Aufsättigungsdosen, gefolgt von einer Verabreichung alle 2 Monate. Faricimab hatte aber eigentlich 4 Aufsättigungsdosen und dann wurde eine Beurteilung der Krankheitsaktivität durchgeführt, bei der Patienten aufgeteilt wurden und die Verabreichung alle 8 Wochen, 12 Wochen oder alle 16 Wochen erfolgte. Wenn die Patienten in diesem Dosierungsschema waren, wurde dies niemals verringert oder geändert, sie blieben also im gleichen Dosierungsschema während des gesamten ersten Jahres der Studie. Die Daten aus Jahr 2 liegen uns nicht vor, und dies wird dann wohl mehr eine Art Treat-and-Extend-Paradigma.

Wenn wir uns die Sehschärfenergebnisse ansehen, und wir dabei die mittlere Änderung der bestkorrigierten Sehschärfe [BCVA] im ersten Jahr betrachten, sehen wir, dass die Linien sowohl für Faricimab als auch Aflibercept im Wesentlichen übereinander liegen. Das bedeutet, dass Faricimab im Hinblick auf die Verbesserung der Sehschärfe Aflibercept nicht unterlegen war. Ein wichtiger sekundärer Endpunkt ist die mittlere Änderung der Dicke des zentralen Subfeldes bei der OCT. Wenn wir uns diese Daten aus TENAYA und LUCERNE ansehen, stellen wir wieder fest, dass die Linien für Faricimab und Aflibercept fast identisch sind. In der angepassten Phase des frühen Stadiums des ersten Jahres dieser klinischen Studie sehen wir vielleicht sogar einen geringen Vorteil gegenüber Faricimab aufgrund des besseren Abtrocknens. Das ist provokativ und sehr ermutigend.

Aber wir sind hier, um über die verbesserte Dauerhaftigkeit der Behandlung zu sprechen. Es ist sehr interessant, dass TENAYA und LUCERNE im Wesentlichen ähnliche Ergebnisse aufwiesen, wobei bei 45 % der Patienten die Verabreichung alle 16 Wochen während des ersten Behandlungsjahres und bei 34 % bis 33 % der Patienten die Verabreichung in jeder Studie alle 12 Wochen im ersten Behandlungsjahr erfolgte. Wenn wir das zusammenaddieren, sehen wir, dass zwischen 75 % und 80 % der Patienten in beiden Studien die Verabreichung entweder alle 12 Wochen oder alle 16 Wochen erhielten, und ich glaube nicht, dass wir das zuvor bei einem der VEGF der ersten Generation beobachten konnten.

Sicherheit ist das, woran alle jetzt am meisten interessiert sind, und das Sicherheitsprofil sah für Faricimab sehr, sehr gut aus. Es gab keine neuen Sicherheitssignale und es gab tatsächlich eine genaue Analyse von Iritis, Uveitis, Vitritis, sogar retinaler Vaskulitis, und diese Komplikationen waren vergleichbar mit dem Komparator Aflibercept. Alle diese Komplikationen traten bei einem sehr geringen Prozentsatz der Augen auf, einem Bruchteil von 1 % in beiden Studien und allen Studienarmen. Was wir von TENAYA und LUCERNE wissen, ist also, dass Faricimab den primären Endpunkt der Nichtunterlegenheit hinsichtlich der Visusergebnisse erfüllte; wenn wir uns die Dauerhaftigkeit ansehen, waren das beeindruckende Daten, mit ca. zwischen 75 % und 80 % der Patienten, bei denen die Verabreichung entweder alle 12 oder alle 16 Wochen erfolgte. Den Daten der klinischen Phase-III-Studien zufolge scheint Faricimab sicher zu sein. Und es gab keine Fälle von Vaskulitis oder okklusiver Retinitis. Die Daten aus dem 2. Jahr sind jetzt sehr wichtig für eine kontinuierliche, längere Dauerhaftigkeit; danach werden TENAYA und LUCERNE als Langzeit-Verlängerungsstudie mit dem Namen AVONELLE-X weitergeführt. Es wird also eine Menge Daten zu Faricimab bei feuchter AMD geben.

Dr. Do:

Das sind sehr interessante und vielversprechende Daten, insbesondere hinsichtlich der Dauerhaftigkeit von Faricimab.

Hinsichtlich der Verringerung der Behandlungslast, Carl, können Sie uns die Daten aus der zulassungsrelevanten Phase-III-Studie für das Port-Delivery-System bei feuchter AMD nennen?

Dr. Regillo:

Aber sicher, Diana. Das war ein erfolgreiches Programm. Das Ergebnis ist, dass das Port-Delivery-System in den Phase-III-Prüfungen, der ARCHWAY-Studie, seinen primären Endpunkt, d. h. den Vergleich der mittleren Änderung bei der BVCA gegenüber Baseline vs. Kontrollgruppe erfüllte und den monatlichen Goldstandard-Injektionen mit Ranibizumab nicht unterlegen, sondern sogar gleichwertig war. Die Studie war 2-armig. Patienten erhielten entweder das Port-Delivery-System implantiert oder monatliche Injektionen. Der primäre Endpunkt wurde in Woche 36 bis 40 gemittelt, und zeigte wieder eine Änderung gegenüber der Baseline bei der mittleren BCVA. Bei dieser Studie und diesem Ansatz ist einzigartig, dass dies in der Erhaltungsphase der Therapie wirksam ist. Die Patienten waren zuvor behandelt worden – vor Kurzem diagnostiziert, hatten jedoch im Mittel etwa 5 Behandlungen, sie hatten die Induktionsphase also schon hinter sich und wahrscheinlich auch den größten Teil des Visusgewinns, den sie erzielen würden, zumindest im Durchschnitt. Bei Studienbeginn betrug der Visus tatsächlich 20/32 in jedem Arm und am primären Endpunkt in beiden Armen 20/32 – genau die gleiche Sehschärfe von Anfang bis Ende. Eine ausgezeichnete Exsudationskontrolle wurde in beiden Armen beobachtet und ist wieder im Wesentlichen äquivalent bis zum primären Endpunkt. Uns liegen jetzt Daten für etwa 18 Monate bzw. 72 Wochen vor und sie zeigen weiterhin, dass das Port-Delivery-System sehr gut im Vergleich zu monatlichen Injektionen abschneidet, sowohl hinsichtlich Visus als auch Exsudationskontrolle. In der Studie war es für Patienten im Systemarm möglich, ergänzende Injektionen ein oder 2 Monate nach der festgesetzten Nachfüllung zu erhalten, die alle 6 Monate erfolgte. Sehr wenige Patienten, weniger als 2 % im ersten Nachfüllzyklus und etwa 5 % im zweiten Nachfüllzyklus erhielten ergänzende Injektionen im PDS-Behandlungsarm. Das PDS behauptete sich also im Hinblick auf Krankheitskontrolle sehr gut, und das ist wirklich ermutigend. Seine Leistung ist sehr, sehr gut.

Wie sieht es mit unerwünschten Ereignissen aus? Und das ist einmalig. Es ist eine Operation. Es ist eine Vorrichtung. Es wird nicht so aussehen, wie wir es in klinischen Studien und in der Praxis von intravitrealen Injektionen gewohnt sind. Wenn wir uns also die Nebenwirkungen ansehen, die speziell auf das PDS zurückzuführen oder potenziell damit verbunden sind, so hatten wir einige Probleme mit Bindehautretraktion und -erosion mit etwa 4–4,5 %. Endophthalmitis – und zwar die Rate pro Patient – betrug 1,6 %. Die gute Nachricht ist, dass diese Ereignisse meist im ersten Jahr oder bis zum primären Endpunkt nach 40 Wochen auftraten, und sich sehr wenige neue UE mit dem System danach ereigneten, jetzt, wo wir eine längerfristige Nachbeobachtung bis zu 18 Monaten haben. Bei Fortschreiten der Nachbeobachtung sehen wir jetzt auch Ereignisse oder Probleme wie ein Fall von Endophthalmitis im intravitrealen Injektionsarm. Die Unterschiede bei den unerwünschten Ereignissen zwischen dem PDS-Arm und dem Injektionsarm verringern sich also ein wenig, es sieht also günstiger aus. Es gab ein paar andere auffällige unerwünschte Ereignisse – es kam zu einigen PDS-Verlagerungen. So etwas muss operativ behoben werden. Und im Allgemeinen wurde das Glaskörperblutungsproblem, das im frühen Stadium der Phase-II-Studie zu beobachten war, in dieser Studie gering gehalten. Wenn wir uns noch einmal die 18 Monate ansehen, haben wir eine Glaskörperblutungsrate von etwa 6 % im PDS-Arm und diese beträgt im Injektionsarm 3,6 %. Es gab also in beiden Armen ein paar Blutungen. Sie waren hauptsächlich leicht und keine davon erforderte eine Intervention.

Das Sicherheitsprofil sieht also insgesamt ziemlich gut aus, wenn wir bedenken, dass es sich um eine Operation und um eine Vorrichtung im Auge handelt, es wird also nicht genauso aussehen wie eine Injektion. Das ist einfach nicht möglich, aber es sieht gut aus. Wir haben eine Menge über OP-Techniken gelernt und wie wir diese Form von Problemen mildern können, insbesondere die Bindehautprobleme, die leicht zu Infektionen führen. Wir wollen also unser Bestes versuchen, um diese Art Probleme zu minimieren. Wenn Sie mehr über die OP-Techniken des PDS, über das, was wir gelernt haben und wie Probleme gemindert werden können, erfahren möchten, besuchen Sie bitte EyeHealthAcademy.org.

Dr. Do:

Für diejenigen, die sich gerade einschalten, dies ist die CME-Fortbildung auf ReachMD. Ich bin Dr. Diana Do und heute sind meine 2 engen Freunde und Kollegen Drs. Nancy Holekamp und Carl Regillo hier bei mir. Wir untersuchen neue Strategien für die Behandlung von neovaskulären Netzhauterkrankungen und sehen uns Arzneimittel in der Spätphase der Entwicklung für die feuchte altersbedingte Makuladegeneration und das diabetische Makulaödem an.

Es gibt andere Arzneimittel in der späten Einwicklung für Gefäßkrankungen der Netzhaut. Lassen Sie uns über KSI-301 sprechen, ein neuartiges Anti-VEGF Antikörper-Biopolymerkonjugat.

Nancy, haben Sie ein paar Highlights für uns?

Dr. Holekamp:

Sicher. KSI-301, ich nenne es ein Designer-Medikament, vielleicht Anti-VEGF 2.0, wurde in einer offenen Phase-IB-Studie mit 50 Patienten mit feuchter AMD geprüft. Wenn man diese Phase-IB-Erfahrung in feuchter AMD zusammenfasst, war die Dauerhaftigkeit ziemlich beeindruckend. Nach 3 Aufwärtigungsdosen benötigten die Patienten für den Rest des Jahres durchschnittlich 2 Injektionen, also insgesamt 5 Injektionen in Jahr 1. Das ist ziemlich gut für eine Anti-VEGF-Injektion. Wenn wir uns die gesamte Erfahrung mit feuchter AMD in Phase-IB ansehen, kamen 66 % der Patienten 6 Monate ohne Notfall- oder zusätzliche Injektionen aus. Dies ist aber noch das Frühstadium. Die klinische Pivotstudie zu feuchter AMD steht kurz vor ihrem Beginn. Es ist die DAZZLE-Studie. Sie wird mit 550 behandlungsnaiven Patienten mit feuchter AMD durchgeführt. Es erfolgt eine Randomisierung gegenüber der Aflibercept-Dosis als zugelassene Standardversorgung. Die Studie wird in den USA und Europa durchgeführt und KSI-301 wird sehr durchsetzungsfähig sein. Es wird eine Verabreichung alle 12, 16 und sogar 20 Wochen geben, basierend auf einer vordefinierten Beurteilung der Krankheitsaktivität.

Diana, ich glaube, dass dies wirklich ein interessantes Molekül ist, und wir werden alle warten und zusehen, um zu erfahren, was diese klinische DAZZLE-Pivotstudie uns bringen wird.

Dr. Do:

Danke, Nancy. Das hört sich sehr vielversprechend an.

Carl, lassen Sie uns über OPT-302 sprechen, einen neuen intravitrealen Wirkstoff, der VEGF-C und VEGF-D blockiert, was wir noch nicht in Angriff genommen haben. Können Sie uns einige wichtige Punkte zu diesem neuen Molekül nennen?

Dr. Regillo:

Sicher. Wie Sie wissen, haben Studien gezeigt, dass VEGF-C und -D hochreguliert werden, wenn VEGF-A blockiert wird, und auf diese Weise haben wir die feuchte AMD/DME bis heute behandelt. Das Grundprinzip hier ist, dass die Blockade von C und D zusätzlich zu A uns möglicherweise bessere Ergebnisse, insbesondere Sehkraft, bietet. Und genau das hat die Phase-IIB-Studie für OPT-302 gezeigt. Es ist aber kein eigenständiges Medikament. Es ist ein Fusionsprotein, das in Kombination mit einer Anti-VEGF-A-Therapie injiziert werden soll. In dieser Studie wurde Ranibizumab monatlich als Kontrollarm vs. 2 Dosen OPT-302 verabreicht. Es zeigt tatsächlich ein Dosisansprechen in Form von höheren Visusgewinnen bis zum Endpunkt der Studie in Woche 24.

OPT-302 geht jetzt über in die Phase-III-Prüfung – die ShORe- und COAST-Studien – und wird in Kombination mit Ranibizumab und Aflibercept angewendet. Wir werden also in ein paar Jahren ein wenig mehr über diesen Kombinationsansatz wissen.

Dr. Do:

Vielen Dank, Carl.

Es gibt auch Gentherapien in der Entwicklung, die sehr interessant sind. Nancy, können Sie uns ein wenig über RGX-314 erzählen?

Dr. Holekamp:

Sicher. Ich bin wirklich sehr begeistert von Gentherapien, und dies ist die erste Netzhaut-Gentherapie, die wirklich sehr vielversprechend ist. Carl wird über die zweite berichten, aber ich beginne mit RGX-314. Es ist ein AAV8-Vektor, mit einem Anti-VEGF Fab-Gen. Was bedeutet das? Es bedeutet, dass wir die Gentherapie nutzen, um Zellen unter die Netzhaut zu transfizieren und Biofabriken zu erstellen, die etwas produzieren, das Ranibizumab sehr ähnlich ist. Dieses Medikament – diese Gentherapie – muss also entweder mittels Glaskörperchirurgie in den subretinalen Raum oder in den Suprachoroidalraum mit einer Spezialnadel, einem Suprachoroidal-Injektor, injiziert werden. Bisher wurde es in einer Phase-I/II-Studie geprüft, also noch sehr früh. Es wurde meist mit dem Vitrektomie- und subretinalen Abgabeansatz geprüft, aber in diesen frühphasigen klinischen Studien, insbesondere in den späteren Kohorten, wo wir fast eine Milliarde virale Genome in das Auge injizieren, sehen wir eine starke Aktivitätssuppression und Dauerhaftigkeit bei feuchter AMD.

Es ist wichtig, darauf hinzuweisen, dass diese in diesen frühphasigen klinischen Studien mit Gentherapie behandelten Augen schon eine sehr, sehr hohe Behandlungslast haben – jede Menge Injektionen. Nach dem Gentherapieverfahren stellen wir dann fest, dass sie viel weniger Injektionen benötigen. In Kohorte 5 dieser frühphasigen klinischen Studie von RGX-314 benötigten nur 4 der behandelten 11 Patienten Notfallinjektionen.

Ich glaube also, es ist übertrieben zu sagen, dass die Gentherapie die Lösung ist, die nur einmal angewendet zu werden braucht; aber wenn wir uns einen Ansatz ansehen, der wirklich große Dauerhaftigkeit hat und mit Sicherheit diese Behandlungslast für unsere Patienten verringern kann, dann ist die Gentherapie faszinierend, und ich denke, RGX-314 ist auf einem guten Weg, um zu sehen, ob ihr Produkt es schafft. Es sind tatsächlich eine Reihe von klinischen Studien zur subretinalen Injektion geplant. Es ist eine Pivotstudie zur feuchten AMD. Sie heißt ATMOSPHERE. Sie haben auch eine klinische Phase-II-Studie für die suprachoroidale Injektion ihres Gentherapieprodukt mit dem Namen AAVIATE. Ich denke also, dies ist ein sehr spannender Bereich für feuchte AMD. Wie gesagt,

alles noch im Frühstadium, aber bleiben Sie dran.

Dr. Do:

Eine weitere in klinischen Studien beurteilte Gentherapie ist ADVM-022. Carl, können Sie uns einige wichtige Punkte zum Wirkmechanismus dieses Medikaments nennen?

Dr. Regillo:

Ja, dies ist der andere Gentherapieansatz bei feuchter AMD und es beginnen auch Studien für diabetische Retinopathie (DR) und DME. Der große Unterschied hier ist eine intravitreale Injektion, bei der ein modifizierter AAV mit einem 7m8 Capsid verwendet wird, um ein Gen zu codieren und so Aflibercept zu exprimieren. Aflibercept kommt also nach einer intravitrealen Injektion eines viralen Vektors. In dieser OPTIC Phase-I-Studie sah das wirklich vielversprechend aus. Wir haben jetzt Hochdosis- und Niedrigdosis-Kohorten für eineinhalb Jahre, 2 Jahre Nachbeobachtung und insbesondere die Hochdosis sieht sehr, sehr gut aus, was die Exsudationskontrolle angeht. Kohorte 1 ist tatsächlich die erste Hochdosis-Kohorte – 6 von 6 Patienten benötigten keine zusätzlichen Injektionen. Das war also wirklich eine einmalige Sache. Kohorte 4 ist die andere Hochdosis-Kohorte und sieht auch sehr gut aus. Sogar die Kohorten mit niedrigerer Dosis kontrollieren die Exsudation in der Studie bisher mit einem stark verringerten Bedarf für ergänzende oder Notfallinjektionen von Anti-VEGF. Sieht also sehr gut aus.

Wenn man einen viralen Vektor intravitreal injiziert, kann es zur Entzündung kommen. Wir sehen Entzündungen wirklich ziemlich häufig. Sie können mit 1–3 Tropfen Steroiden täglich offenbar ganz gut kontrolliert werden, und nicht alle Patienten benötigen unbedingt laufend Steroide, um die Entzündung zu unterdrücken, aber wir lernen eine Menge darüber, wer die Behandlung benötigt und wann und wie diese Entzündung kontrolliert werden sollte. Wir werden darüber in Zukunft und wenn dies alles in die fortgeschritteneren Phasen übergeht noch eine Menge mehr lernen müssen.

Dr. Do:

Kommen wir jetzt zum diabetischen Makulaödem, ein weiterer Bereich mit ungedecktem Bedarf. Nancy, können Sie uns etwas zu den neuen Daten von Brolucizumab bei DME sagen und ob es Sicherheitsupdates gibt?

Dr. Holekamp:

Sicher, und Sie haben recht, es gibt brandneue Daten. Die klinischen Phase-III-Studien zum DME hießen KITE und KESTREL. Die Studie war für bis zu 52 Wochen ausgelegt. Wenn wir an die Verringerung der Behandlungslast denken, ist das Studiendesign wirklich signifikant, da Brolucizumab das erste Mal alle 6 Wochen anstatt alle 4 Wochen aufgeladen wurde. Dann gab es eine Beurteilung der Krankheitsaktivität, danach wurden die Patienten im ersten Behandlungsjahr nachbeobachtet. Signifikant ist, dass KITE und KESTREL ihren primären Endpunkt erfüllten, d. h. Brolucizumab in der 6-mg-Dosis war in Woche 52 im Vergleich zum Ausgangswert Aflibercept gegenüber bei der bestkorrigierten Sehschärfe nicht unterlegen. Es gab signifikante Verbesserungen bei der Dicke des zentralen Subfeldes und bei KITE sah es vielleicht nach einem leichten anatomischen Vorteil für Brolucizumab in dieser einen Studie aus.

Aber wie Sie erwähnten, Diana, wir sind sehr gespannt auf das Sicherheitsprofil dieses kleinen Moleküls, also Brolucizumab, und wenn wir uns die intraokuläre Entzündungsrate im 3-mg-Arm von Brolucizumab in der KESTREL-Studie ansehen, so betrug diese 4,7 %. Das spiegelt natürlich das wieder, was wir bei HAWK und HARRIER gesehen haben, was zu umfassenden Alarmmeldungen nach Markteinführung in Bezug auf Patienten führte, bei denen nicht nur eine schwere intraokuläre Entzündung, sondern retinale Vaskulitis und retinaler Gefäßverschluss auftraten. Obwohl wir uns also alle über die großartigen Wirksamkeitsdaten freuen, sind wir auch entmutigt, wenn wir sehen, dass sich das Sicherheitsprofil von HAWK und HARRIER scheinbar wiederholt hat, zumindest in der KESTREL-Studie.

Dr. Do:

Danke für das Update.

Carl, wie sieht es mit Faricimab bei DME aus? Ich weiß, dass die klinischen Phase-III-Studien auch abgeschlossen wurden.

Dr. Regillo:

Ja, und auch sehr erfolgreich. Es sind die YOSEMITE und RHINE Phase-III-Studien zu Faricimab für die Behandlung des DME. Das Fazit ist, dass sie den primären Endpunkt im Hinblick auf die mittlere Änderung der BCVA gegenüber dem Ausgangswert zum primären Endpunkt von etwa Woche 52 erfüllt haben. Es sind 3-armige Studien. Die Kontrollgruppe, einer der Arme, war Aflibercept On-Label alle 8 Wochen nach der Aufladung. In den 2 Faricimab-Armen erfolgte die Verabreichung auch alle 8 Wochen, war also sehr ähnlich. In einem der Faricimab-Arme erfolgte eine variable bzw. individualisierte Verabreichung, das sogenannte „personalisierte Behandlungsintervall“. Dieses erlaubte eine Verabreichung irgendwo zwischen 4 bis zu 16 Wochen und gab uns so einen Eindruck von der Dauerhaftigkeit.

Was zeigten diese Studien? Sie erfüllten natürlich den primären Endpunkt, wie schon erwähnt, und die BCVA-Änderung gegenüber

Baseline war im Wesentlichen die gleiche für alle 3 Arme in beiden Studien. Hinsichtlich der Exsudationskontrolle mittels OCT gab es hier definitiv einige Ergebnisse, die Faricimab im Hinblick auf eine bessere Verringerung bei DME favorisierten. Die Änderung der Dicke des zentralen Subfeldes gegenüber Baseline war durchschnittlich in den 2 Faricimab-Armen beider Studien ein wenig besser, und sogar der Anteil der Patienten mit einem vollständigen Auflösen des DME favorisierte Faricimab. Beide Arme wurden mit Aflibercept verglichen. Das ist also sehr interessant und aus Sicht der Dauerhaftigkeit ist die gute Nachricht hier wie bei feuchter AMD auch, dass es ein gutes Medikament zu sein scheint, das dauerhafter als die Medikamente ist, die wir bisher verwendet haben. Im personalisierten Behandlungsarm von Faricimab – dies ist eine Art Treat-and-Extend-Arm – konnte die Verabreichung bei 72 % der Patienten alle 12 Wochen oder später, kombiniert für die 2 Studien, oder sogar bis zu 16 Wochen bei 52 % der Patienten erfolgen. Das ist im Hinblick auf Dauerhaftigkeit wirklich ermutigend, und wie Nancy bereits erwähnte, wurde das Medikament bei feuchter AMD wirklich gut vertragen, mit sehr geringen Raten von intraokulärer Entzündung und keinen wirklich bedenklichen sonstigen Ergebnissen.

Dr. Do:

Das Port-Delivery-System befindet sich also in fortgeschrittenen Pivot-Studien für das diabetische Makulaödem und die diabetische Retinopathie. Es wird interessant sein, diese Ergebnisse in den nächsten Jahren zu sehen.

In unseren letzten Minuten möchte ich zur klinischen Praxis übergehen und darüber sprechen, wie wir diese in der späten Entwicklung befindlichen Moleküle verwenden werden. Ich möchte Sie fragen, Nancy, wie werden Sie Faricimab, Brolucizumab, das Port-Delivery-System und andere Medikamente in Ihrer klinischen Praxis anwenden?

Dr. Holekamp:

Nun, bis sich das Sicherheitsprofil für Brolucizumab verbessert, ist dies meiner Meinung nach sicher ein Drittlinien-Wirkstoff. Aber ich sehe die Anwendung von Faricimab, da die Ergebnisse aus diesen 4 klinischen Studien sehr vielversprechend sind. Es kann nicht nur für Patienten mit neuer feuchter AMD als Erstlinien-Wirkstoff angewendet werden, sondern auch für die Umstellung einiger Patienten, wenn es mir um erhöhte Dauerhaftigkeit geht. Wenn wir das Port-Delivery-System bekommen, ist es, wie Carl erwähnte, eine Erhaltungs-, eine Langzeittherapie. In der klinischen ARCHWAY-Studie erhielten die Patienten Anti-VEGF-Injektionen, ich werde also wahrscheinlich versuchen, meine Patienten mit hohem Anti-VEGF-Bedarf auf das PDS umzustellen.

Dr. Do:

Wunderbar. Carl, wie denken Sie darüber? Was würden Sie an erster Stelle anwenden, und wie würden Sie das Port-Delivery-System in Ihrer klinischen Praxis positionieren?

Dr. Regillo:

Ich stimme mit dem, was Nancy sagte, überein. Ich denke, wir werden einen großen Nutzen aus Faricimab ziehen können und zu einem gewissen Grad zukünftig auch aus dem PDS. Ich denke, wir werden einen umfangreichen Nutzen aus allem ziehen können, was bei unseren Patienten, die eine Behandlung mit häufigen Injektionen benötigen, eine dauerhaftere Wirkung zeigt, denn sie sind am meisten motiviert, weniger häufig in die Praxis kommen zu müssen und ihr Behandlungsintervall zu verlängern. Daher ist Faricimab hier sehr attraktiv, und ebenso das PDS.

Dr. Do:

Wunderbar. Ich glaube, dass alle diese Einblicke sehr wertvoll sind, und wir dürfen nicht vergessen, dass es in der Zukunft auch noch andere Medikamente geben wird. Wer weiß, vielleicht KSI-301 oder OPT-302. Wir als Ärzte werden dann hoffentlich eine Menge guter Auswahlmöglichkeiten für unsere Patienten haben.

Ich möchte allen unseren Zuhörern heute für die Teilnahme an dieser lebhaften Diskussion danken. Ich möchte auch meinen Freunden, Drs. Nancy Holekamp und Carl Regillo für ihr Know-how und ihre Erkenntnisse danken. Es hat mich sehr gefreut, mit Ihnen beiden zu sprechen.

Dr. Holekamp:

Vielen Dank, dass Sie mich heute eingeladen haben.

Dr. Regillo:

Hat mich auch sehr gefreut. Danke, es hat wirklich Spaß gemacht.

VIDEO-LITERATURHINWEISE:

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(8):1141-1154. doi:10.1016/j.ophtha.2019.03.036

Regula JT, Lundh von Leithner P, Foxton R, et al. Targeting key angiogenic pathways with a bispecific CrossMAb optimized for

neovascular eye diseases. *EMBO Mol Med.* 2016;8(11):1265-1288. doi:10.15252/emmm.201505889

Tadayoni R, Sararols L, Weissgerber G, Verma R, Clemens A, Holz FG. Brolicizumab: a newly developed anti-VEGF molecule for the treatment of neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmologica.* 2021;244(2):93-101. doi:10.1159/000513048