

# **ANTI-VEGF BEHANDLUNG DER CNV BEI AMD: NON RESPONDER UND DEREN BEHANDLUNG**

**Gisbert Richard, Hamburg**

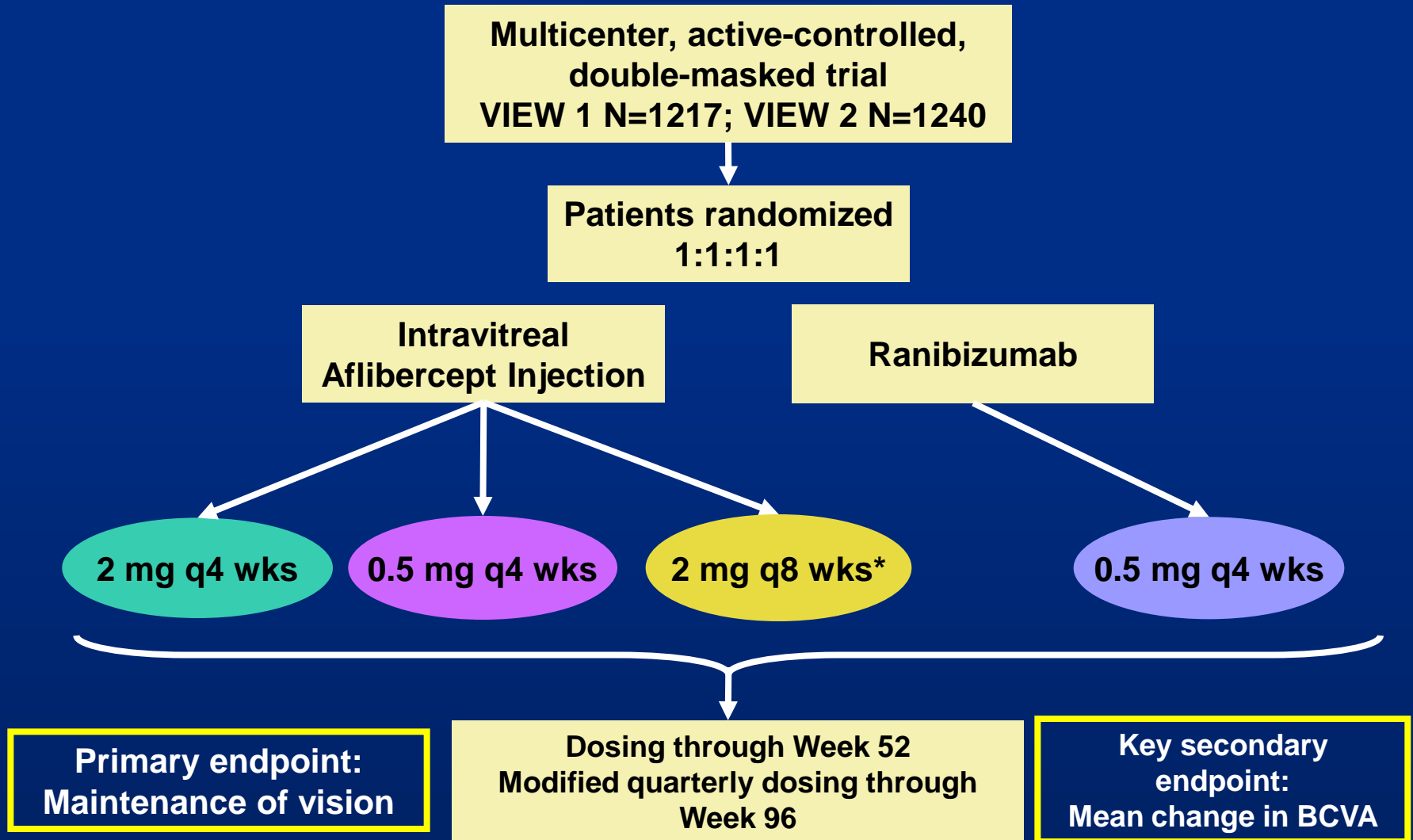
# FINANCIAL DISCLOSURE

<u>SPONSOR</u>	
IMI	2003-2010
BAYER	2009-2013 (ongoing)
PFIZER	2010 (ongoing)
NOVARTIS	2011-2013 (ongoing)
CARL ZEISS	2011
PHARMAKOLOGIE BREMEN	2012 (ongoing)
PIXIUM	2013

# EINFÜHRUNG

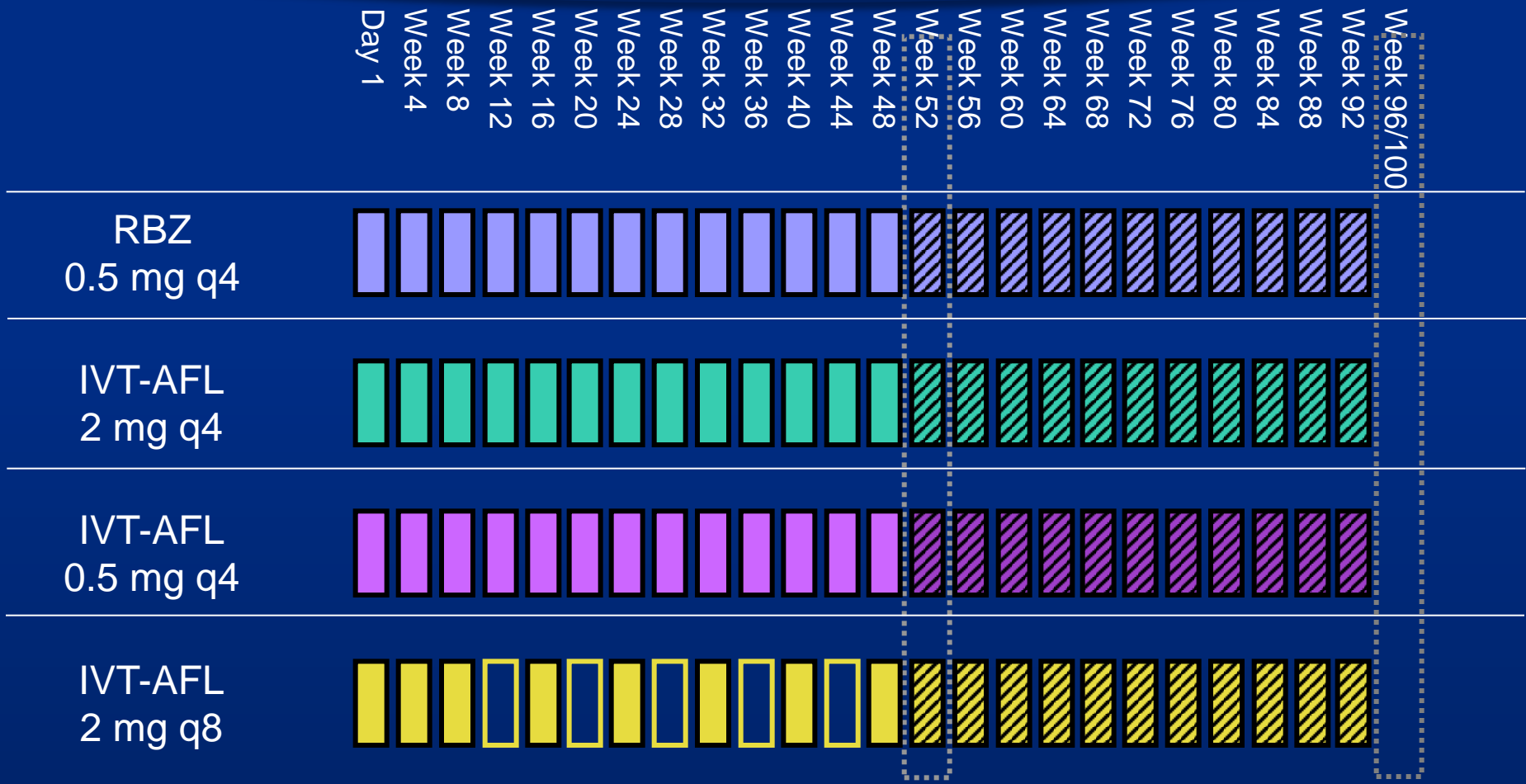
- UNTERGRUPPEN DER NEOVASKULÄREN AMD HABEN EINE SCHLECHTE PROGNOSE
- RATIONALE BEHANDLUNG DIESER PATIENTEN

# Study Design



\*After 3 initial monthly doses. BCVA, best-corrected visual acuity.

# Proactive Treatment Up To Week 52 – Thereafter Reactive Component



IVT-AFL, intravitreal aflibercept injection; RBZ, ranibizumab.  
 Solid = injection  
 Outline = sham  
 Hatched = modified quarterly dosing

↑  
Primary endpoint

↑  
Final visit

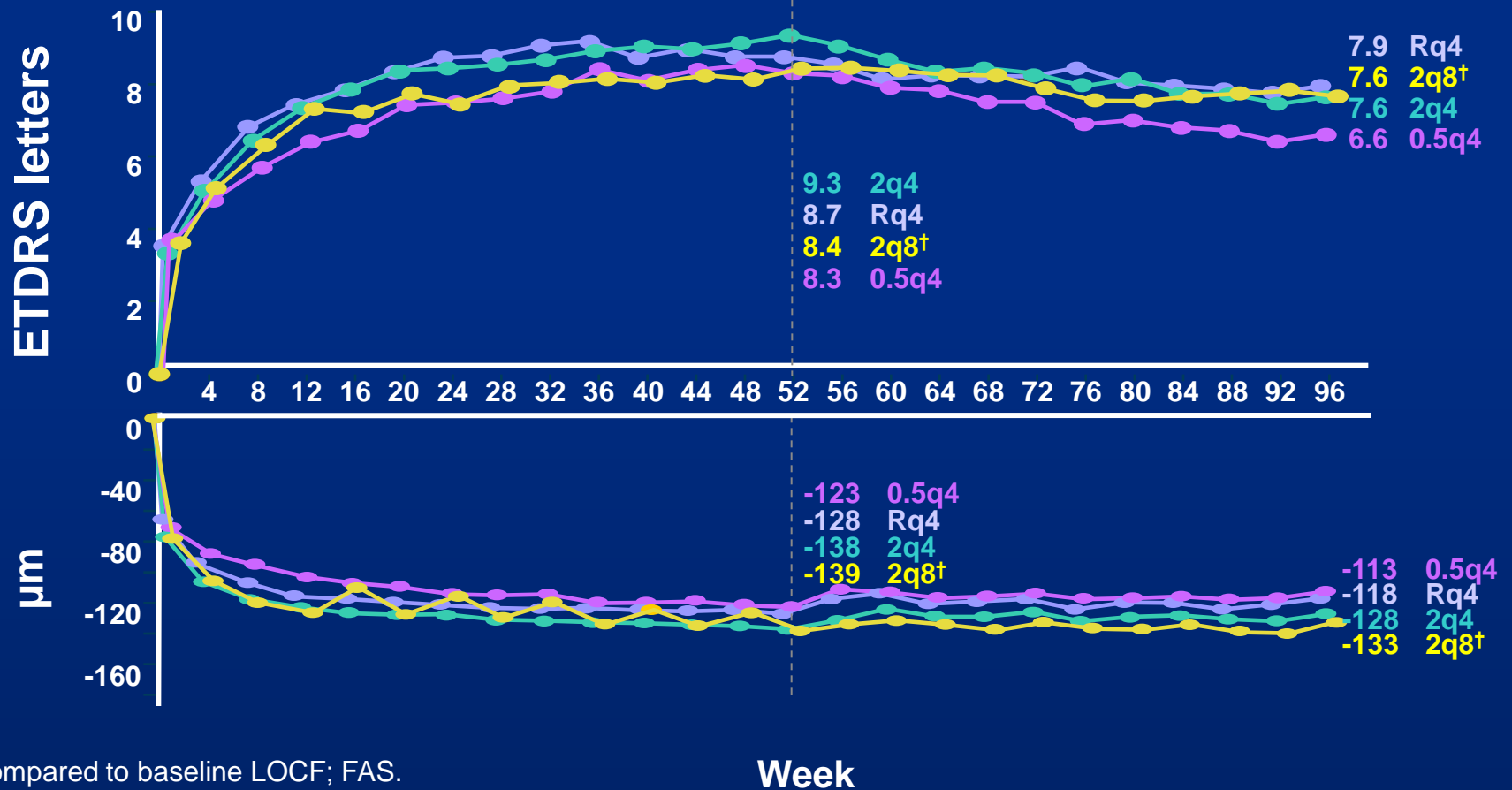
# WIEDERBEHANDLUNGSKRITERIEN FÜR JAHR 2: MODIFIZIERTE BEHANDLUNG

- PROAKTIVE BEHANDLUNG ODER BEHANDLUNG NACH PLAN
  - 12 WOCHEN NACH DER VORHERIGEN INJEKTION
- REAKTIVE ODER SYMPTOMBASIERTE BEHANDLUNG
  - NEUE ODER PERSISTIERTE FLÜSSIGKEIT (OCT)
  - ANSTIEG DER ZENTRALEN RETINALEN DICKE (CRT) VON  $\geq 100 \mu\text{m}$
  - VERLUST VON  $\geq 5$  ETDRS BUCHSTABEN
  - NEU AUFGETRETENE KLASSISCHE NEOVASKULARISATION
  - NEUE ODER PERSISTIERENDE LECKAGE IM FLUORESCENZANGIOGRAMM
  - NEUE MAKULÄRE BLUTUNG

# ERGEBNISSE

# LEICHTER TREND EINES VERLUSTES DER ZENTRALEN SEHSCHÄRFE IM JAHR 2 FÜR ALLE GRUPPEN

## Mean Change in BCVA and CRT Over 96 Weeks \*



\*Compared to baseline LOCF; FAS.

†After 3 initial monthly doses.

Rq4 n=595; 2q4 n=613; 0.5q4 n=597; 2q8 n=607.

VIEW 1: OCTs mandatory at baseline, Weeks 4, 12, 24, 36, and all visits from Weeks 52–96;

VIEW 2: OCTs mandatory at all visits.



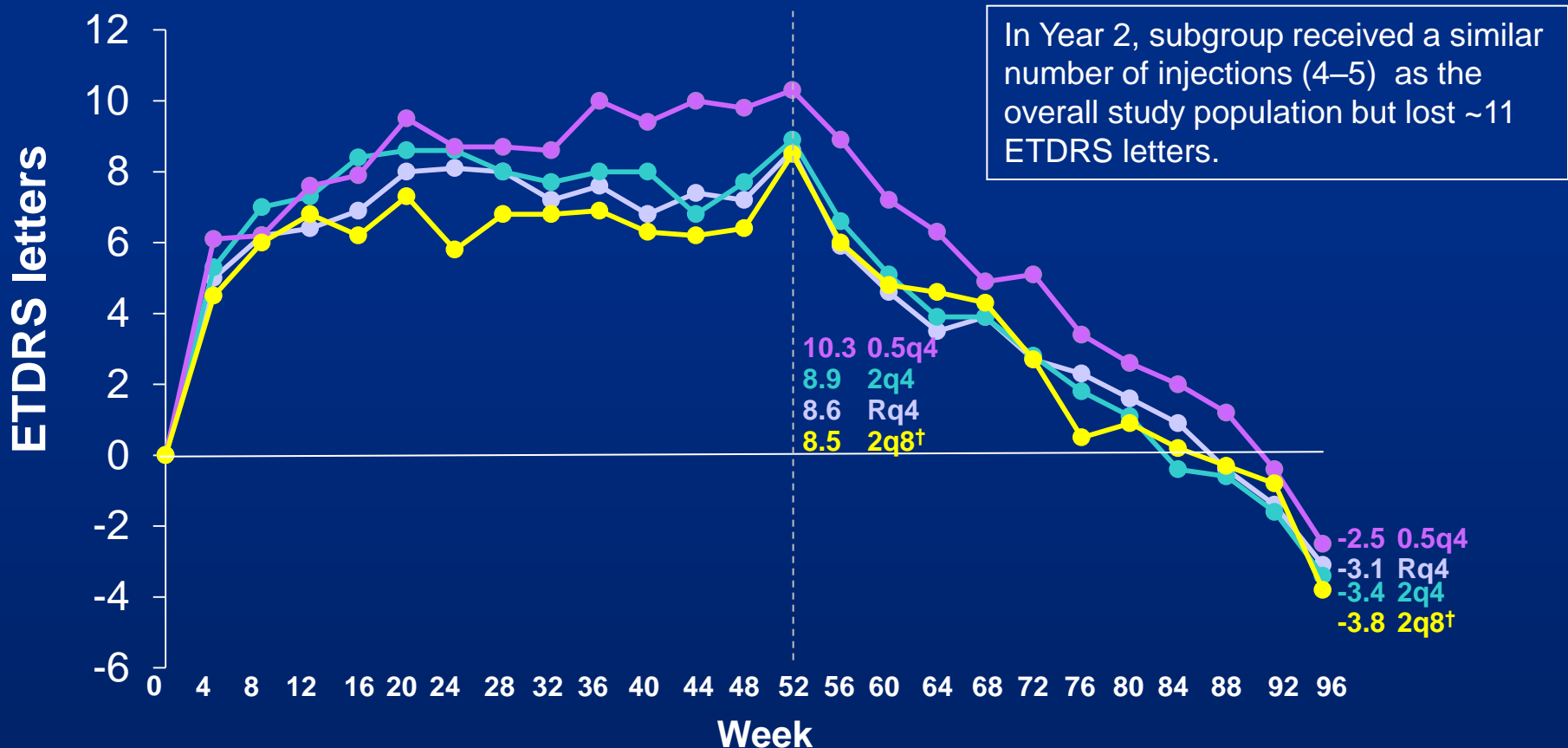
# **ANALYSE DES 2. BEHANDLUNGSJAHRES**

# WAS VERURSACHT DEN VISUSVERLUST UNTER REAKTIVER BEHANDLUNG?

- **HYPOTHESE 1: ES GIBT EINIGE PATIENTEN, DIE EINEN VISUSVERLUST ERLEIDEN, WENN SIE STATT PROAKTIV REAKTIV BEHANDELT WERDEN**
  - **ANALYSE STRATEGIE: IDENTIFIZIERUNG UND ANALYSE DER PATIENTEN DIE 5 ODER MEHR BUCHSTABEN ZWISCHEN WOCHEN 52 UND 96 VERLIEREN**
- **HYPOTHESE 2: PATIENTEN, DIE EINEN VISUSVERLUST ERLEIDEN, GEWINNEN DIE SEHSCHÄRFE NICHT WIEDER**
  - **ANALYSE STRATEGIE: IDENTIFIZIERUNG UND ANALYSE VON PATIENTEN DIE 5 ODER MEHR BUCHSTABEN VERLIEREN UND ANSCHLIESSEND EINE AKTIVE BEHANDLUNG ERHALTEN**

# Hypothesis 1: ~20% of Patients Lost Vision From Year 1 to Year 2 With Reactive Dosing

## Patients losing $\geq 5$ letters between Week 52 and 96\*



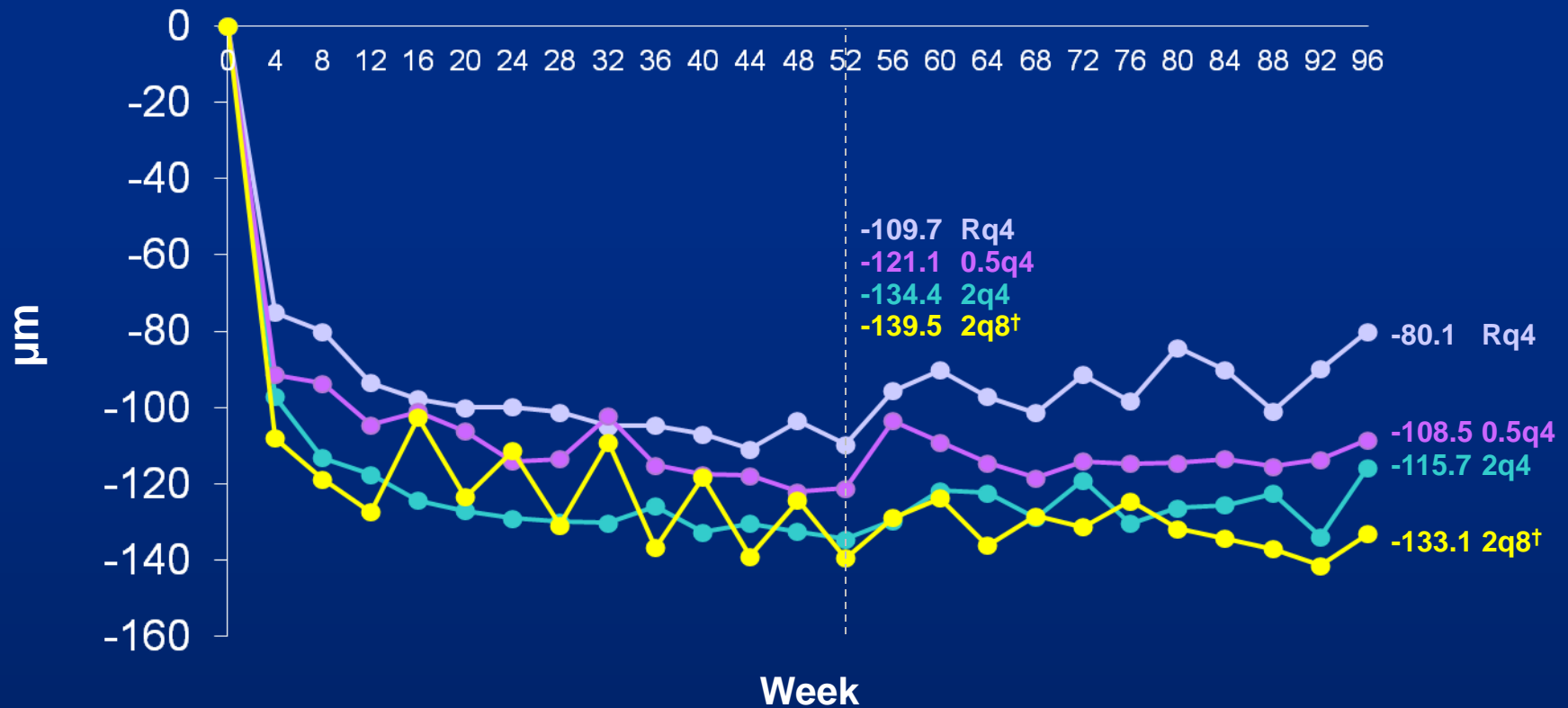
\*LOCF.

†After 3 initial monthly doses.

Patients losing  $\geq 5$  letters between Week 52 and 96: Rq4 n=104; 2q4 n=109; 0.5q4 n=107; 2q8 n=102.

# Hypothesis 1: Vision Loss Not Paralleled or Preceded by CRT Changes

Patients losing  $\geq 5$  letters between Week 52 and 96\*



\*LOCF; †After 3 initial monthly doses.

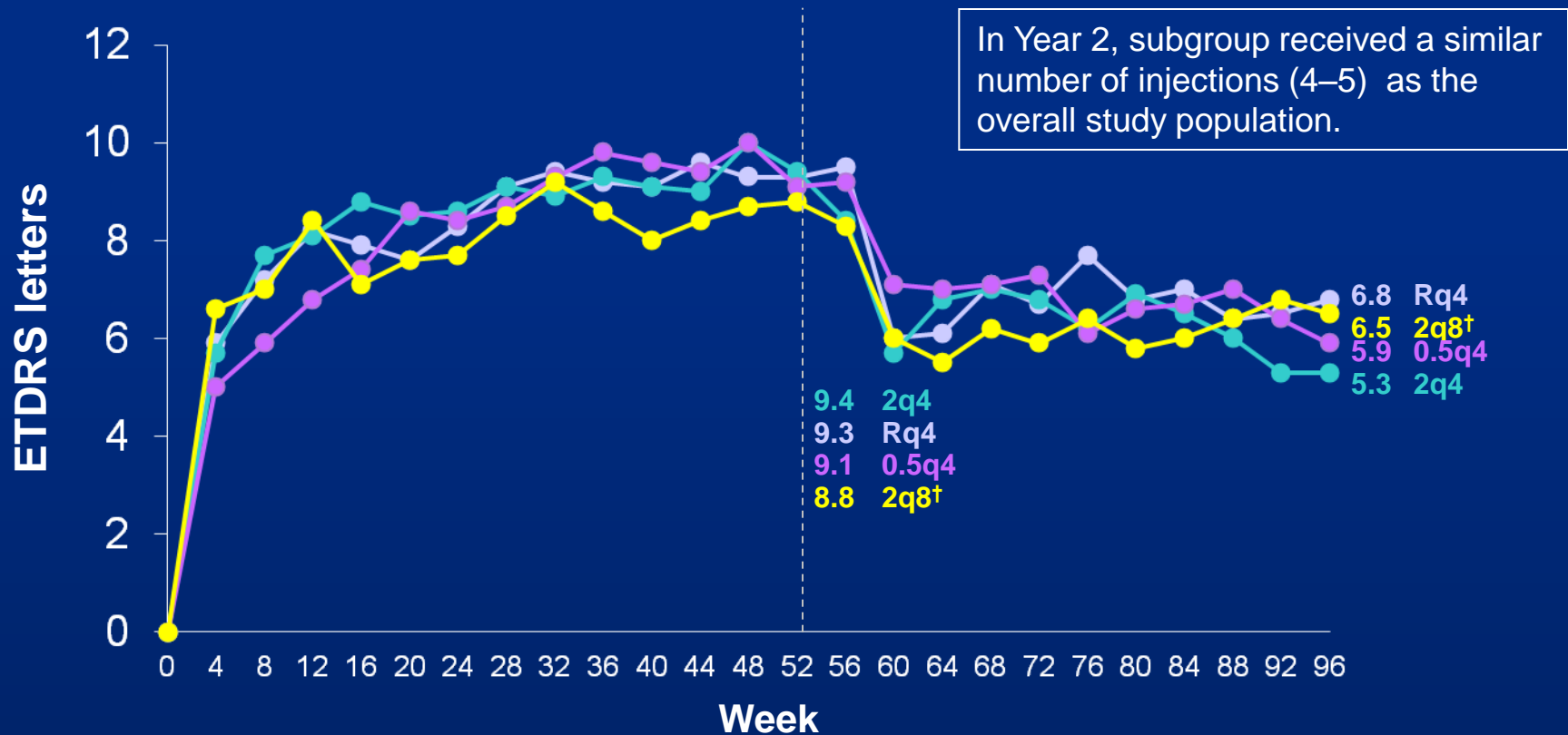
Patients losing  $\geq 5$  letters between Week 52 and 96: Rq4 n=104; 2q4 n=109; 0.5q4 n=107; 2q8 n=102.

VIEW 1: OCTs mandatory at baseline, Weeks 4, 12, 24, 36, and all visits from Weeks 52–96;

VIEW 2: OCTs mandatory at all visits.

# Hypothesis 2: Vision Loss After Stabilization Not Reversible With Retreatment

Patients losing  $\geq 5$  letters between 2 consecutive visits between Week 52 and 64 with active treatment at the second visit\*



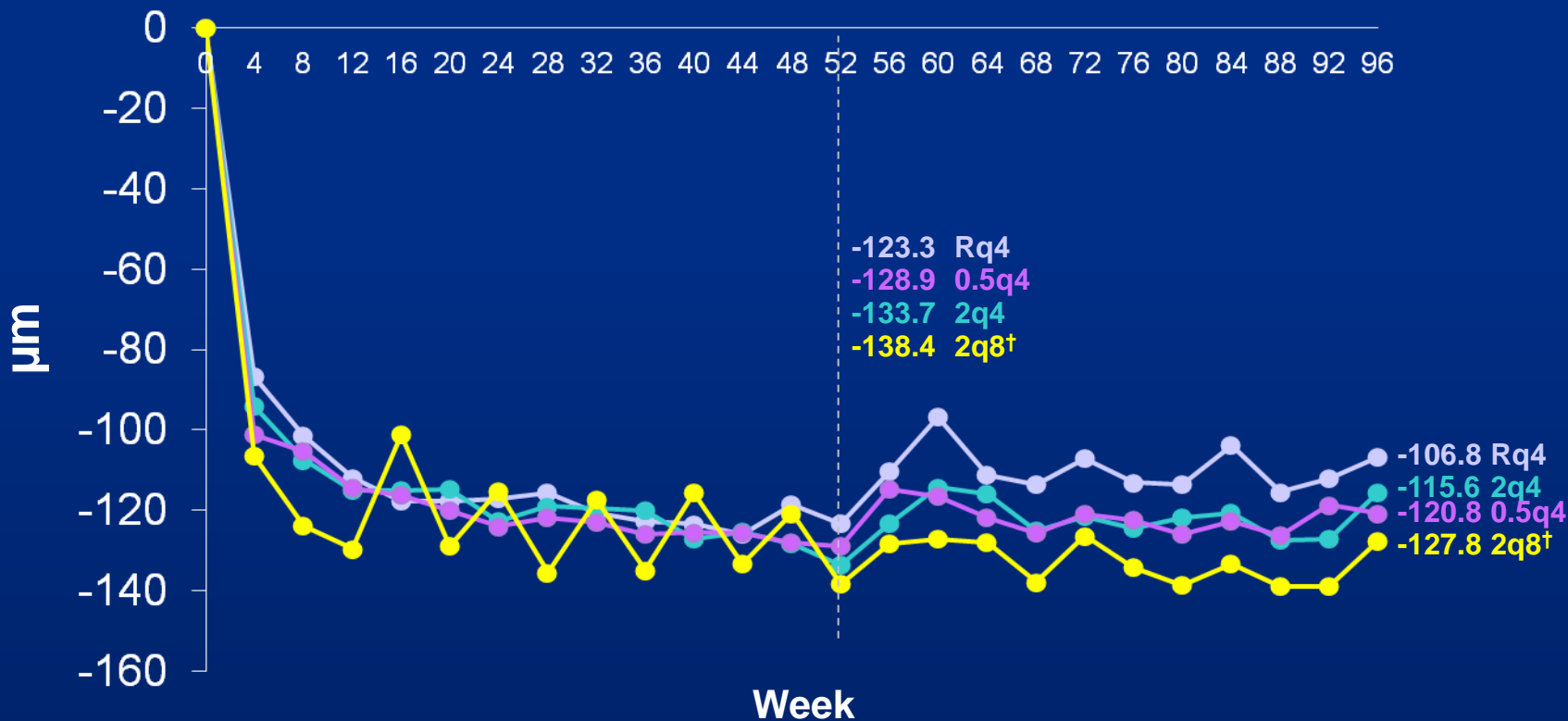
\*LOCF;

†After 3 initial monthly doses.

Patients losing  $\geq 5$  letters between 2 consecutive visits: Rq4 n=115; 2q4 n=113; 0.5q4 n=127; 2q8 n=121.

# Hypothesis 2: Vision Loss Not Paralleled Or Preceded by CRT Changes

Patients losing  $\geq 5$  letters between 2 consecutive visits between Week 52 and 64 with active treatment at the second visit\*



\*LOCF.

†After 3 initial monthly doses.

Patients losing  $\geq 5$  letters between 2 consecutive visits: Rq4 n=115; 2q4 n=113; 0.5q4 n=127; 2q8 n=121.

VIEW 1: OCTs mandatory at baseline, Weeks 4, 12, 24, 36, and all visits from Weeks 52–96;

VIEW 2: OCTs mandatory at all visits.

# ZUSAMMENFASSUNG I

- INSGESAMT IST DIE SEHSCHÄRFE IM JAHR 2 DER BEHANDLUNG STABIL, DENNOCH GIBT ES EINEN LEICHTEN TREND ZU EINEM VISUSVERLUST
- EINE PROAKTIVE BEHANDLUNG RESULTIERT IN EINEM MEHR STABILEN ERGEBNIS NACH INTRAVITRALER GABE VON AFLIBERCEPT ODER RANIBIZUMAB
- DER WECHSEL VON EINER AUSSCHLIESSLICH PROAKTIVEN BEHANDLUNG ZU EINER BEHANDLUNG MIT EINER REAKTIVEN KOMPONENTE FÜHRT ZU EINEM SIGNIFIKANTEN VERLUST DER ZENTRALEN SEHSCHÄRFE IN EINER SUBGRUPPE DER PATIENTEN

# ZUSAMMENFASSUNG II

- BEI ANALYSE DER SUBGRUPPE ZEIGT SICH, DASS DER VISUS NACH WIEDERAUFNAHME EINER PROAKTIVEN BEHANDLUNG NICHT WIEDERGEWONNEN WERDEN KANN
- AUS DEM OCT (CRT) KANN KEINE VORHERSAGE ZUM VISUSVERLAUF GEMACHT WERDEN
- BISHER GIBT ES KEINE BEKANNTEN CHARAKTERISTIKA, DIE EINE VORSAGE FÜR EINZELNE PATIENTEN ERLAUBEN
- ES GIBT EINE SUBGRUPPE MIT EINER SCHLECHTEN PROGNOSE, SELBST MIT OPTIMALER THERAPIE



# MAKULAÖDEM BEI AMD

NON RESPONDER NACH ANTI-VEGF  
BEHANDLUNG – WAS IST ZU TUN?

- WECHSEL DES ANTI-VEGF MEDIKAMENTS
- KOMBINATION MIT STEROIDEN
- KOMBINATION MIT PDT
- VITREKTOMIE (?)
- BESTRAHLUNGSBEHANDLUNG (?)

# PHOTODYNAMISCHE THERAPIE IN KOMBINATION MIT ANTI-VEGF

- VERTEPORFIN
- AKTIVIERUNG DURCH LASERBEHANDLUNG

→ OKKLUSION DER CNV

NEBENWIRKUNG:

- OKKLUSION CHOROIDALDER GEFÄSSE

# MACULAÖDEM BEI CNV

## INTRAOKULARE STEROIDE

- BLOCKADE DER INFLAMMATORISCHEN KASKADE
- BLOCKADE VON VEGF
- ÖDEM ↓
- NEBENWIRKUNG: ANSTIEG DES INTRAOKULAREN DRUCKES ↑

# VITREORETINALE ADHÄSION BEI AMD

- Higher rate of persisting posterior vitreous attachment in patients with AMD compared to those without AMD. (Weber-Krause et al 1996)
- Attachment of or only partially detached posterior vitreous in 66.6% of AMD patients. (Ondes et al 2000)
- 80% of patients with choroidal neovascularisation in AMD were found to have a central vitreoretinal adhesion. (Lambert et al 1992)
- One third of CNV-patients showed vitreomacular adhesions. (Sahni et al 2005)
- 77% of patients with exsudative AMD showed abnormalities of the vitreomacular interface. (Quaranta-EI et al 2006)
- High coincidence of persistent central vitreoretinal adhesions and exsudative AMD. (Krebs et al 2007)

# VITREORETINALE ADHÄSION BEI AMD

- Contraction of epiretinal membranes and shear forces may be an additional cause of pigment epithelial detachments.
- Traction induced chronic low grade inflammation may contribute to the development of drusen or cause neovascularisation via an increase of growth factors.
- Stretching and suction induced RPE changes and stimulation of Müller cells may lead to an increase of growth factors and consecutively to neovascularisation. Dynamic vitreous traction and traction through elasticity of the posterior vitreous cortex may induce ischemic processes in the macula, again leading to an ingrowth of new vessels.
- Reduced oxygenation due to abnormal vitreous adhesion may cause ischemia and lead to neovascular processes via a breakdown of the blood retina barrier.

# **Epimacular Bachytherapy for neovascular Age-related Macular Degeneration**

**A randomized, controlled trial (CABERNET)**

**Conclusion: The 2 year efficacy data do not support the routine use of EMBT for treatment-naive wet AMD, despite an acceptable safety profile. Further safety review is required.**

# **Stereotactic Radiotherapy for neovascular age-related Macular Degeneration**

## **52-week safety and efficacy results of the INTREPID study**

Purpose: To determine the safety and efficacy of low-voltage, external-beam, stereotactic radiotherapy (SRT) for patients with neovascular age-related macular degeneration (nvAMD).

Conclusions: A single dose of SRT significantly reduces ranibizumab retreatment for patients with nvAMD, with a favorable safety profile at 1 year. Whereas chronic nvAMD typically results in loss of VA over time, SRT is associated with relatively well-preserved VA over 1 year.

# MAKULAÖDEM BEI AMD

NON RESPONDER ZU ANTI-VEGF  
BEHANDLUNG – WAS IST ZU TUN?

- WECHSEL DES ANTI-VEGF MEDIKAMENTS
- KOMBINATION MIT STEROIDEN
- KOMBINATION MIT PDT
- VITREKTOMIE (?)
- BESTRAHLUNGSBEHANDLUNG (?)



# IRRWEGE IN DER BEHANDLUNG DER AMD

- MAKULAROTATION
- TRANSPUPILLARE THERMOTHERAPIE (FREISETZUNG VON CHAPERONEN)
- BESTRAHLUNGSBEHANDLUNG 8x2GY (16GY) (RAD-STUDIE 2001)

→ MULTICENTER STUDIEN!