

Retinopatia diabetica: a che punto siamo?

Giuseppe Giannaccare, MD, PhD, FEBOphth, FWCRS

Full Professor of Ophthalmology

Chairman of Eye Clinic

Director of Ophthalmology Residency Program

University of Cagliari

ITALY



SOE YO
European Society of Ophthalmologists
Young Ophthalmologists



Edema maculare diabetico (DME) in Numeri



- È previsto che la prevalenza delle complicanze oculari diabetiche tra cui la retinopatia diabetica & DME cresca all'aumentare della prevalenza del diabete per l'invecchiamento della popolazione & per l'aumento dell'obesità¹
- L'IDF stima una crescita nella prevalenza della retinopatia diabetica in Italia di circa 35%⁴

Il DME è la causa più comune di perdita della vista nei pazienti con diabete^{1,2}

Visione Normale



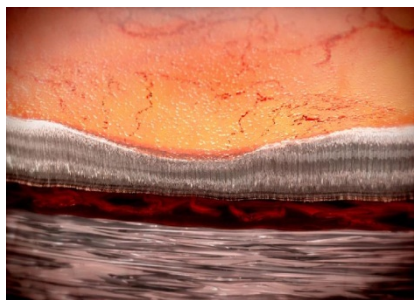
Visione offuscata



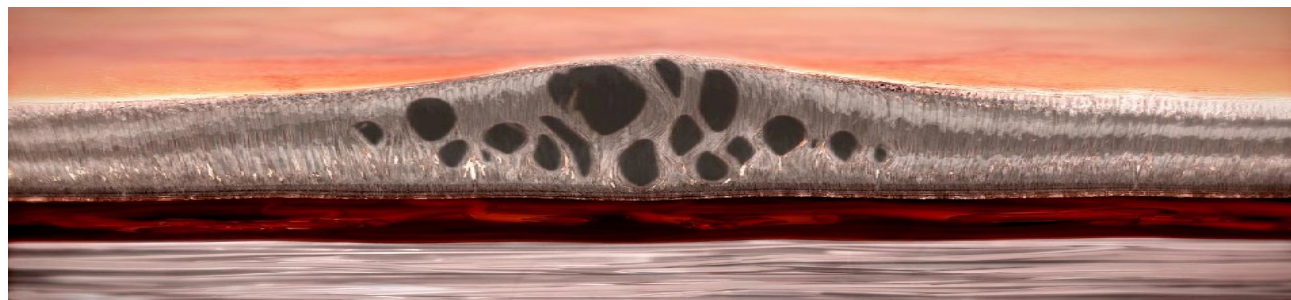
Macchie nere
Luci lampeggianti



Campo visivo
oscurato



Macula Fisiologica

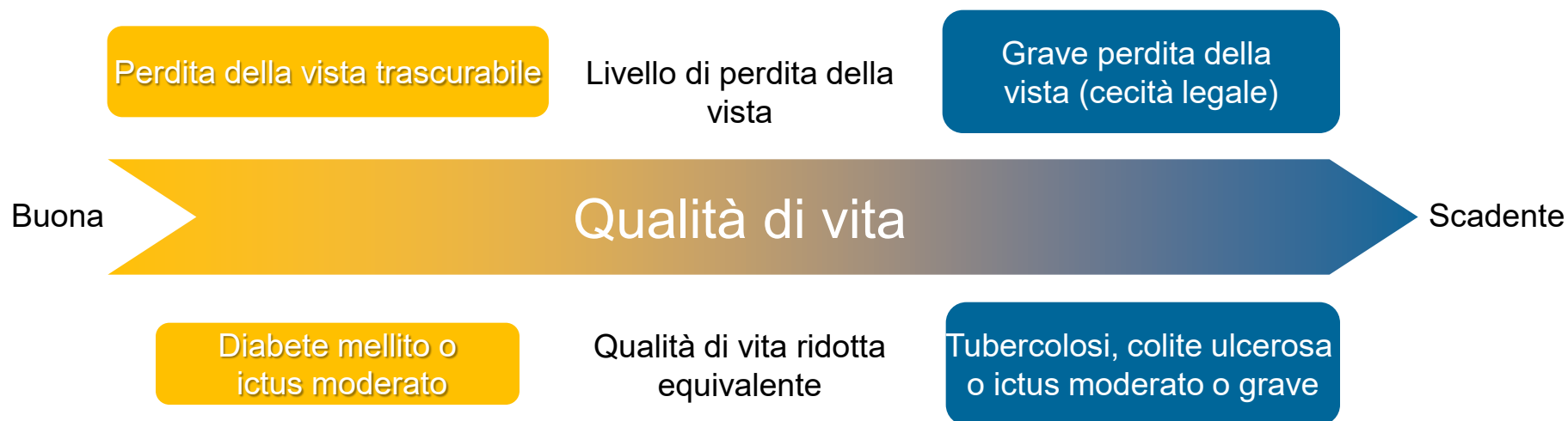


Edema Maculare

National Eye Institute (NEI). Facts about diabetic retinopathy [internet]. 2013 [cited: 2014 Mar 25] Available from: www.nei.nih.gov/health/diabetic/retinopathy.asp#3a.

1. Mohamed et al. JAMA 2007;298:902–16.; 2. Johnson MW Am J Ophthalmol 2009;147:11–21;

La riduzione della vista ha un notevole impatto sulla qualità di vita ¹

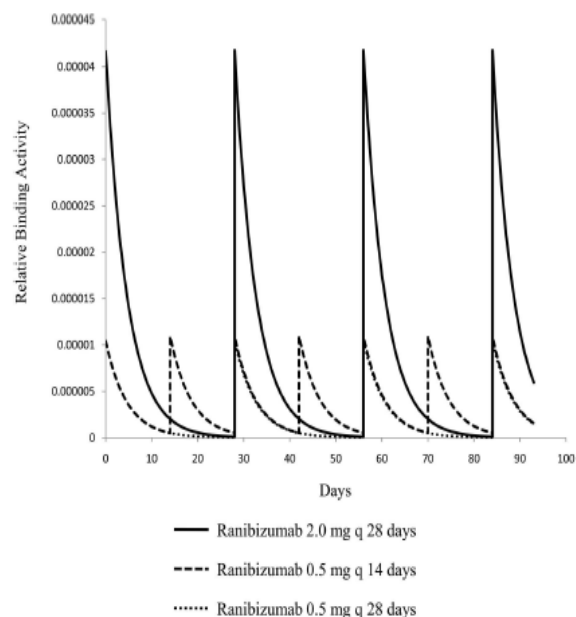


- Di tutte le disabilità, la perdita della vista è uno delle più temute, con circa l'80% delle persone che temono la cecità più di perdere un arto ^{2,3}

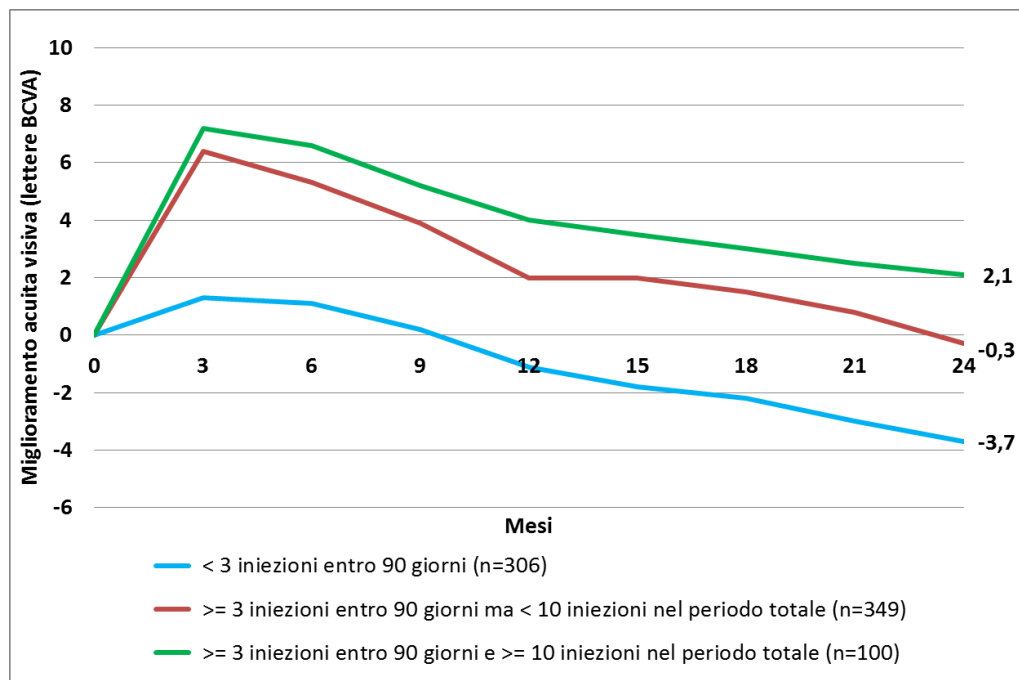
1. Brown MM *et al.* *Ophthalmology* 2003;110:1076–81.
2. RNIB 2007
3. Knudtson 2005

La terapia farmacologica di riferimento in DME negli anni passati era l'iniezione intravitreale di Ranibizumab che richiedeva tra 14-35 iniezioni in 3 anni ^{5,6}

- Ranibizumab è stata la **prima terapia intravitreale autorizzata per il DME**
- Agisce solo sul **VEGF** & non sulle altre citochine pro-infiammatorie¹⁻³
- Ranibizumab ha un effetto nell'occhio di breve durata⁴ & i migliori risultati di efficacia si ottengono con **iniezioni mensili**^{5,6}
- Gli studi clinici hanno evidenziato che la gestione del DME con Ranibizumab tipicamente richiede tra **14-35 iniezioni in 3 anni**^{5,6}
- L'elevato numero di ripetizioni delle iniezioni costituisce un pesante onere per i pazienti/carers⁷ & per il sistema sanitario⁸



Nella pratica clinica i pazienti con DME ricevono un numero inferiore di iniezioni di ranibizumab rispetto agli studi clinici, con conseguente riduzione di efficacia

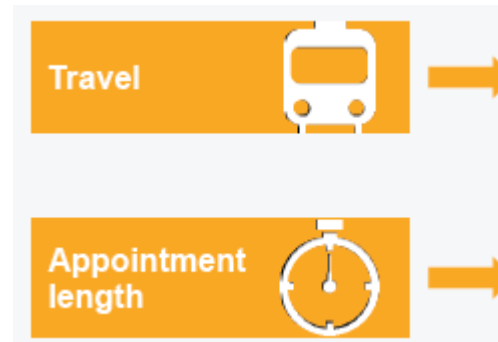


“Gli studi osservazionali di *real life* (es. AURA, LUMIERE, EPICOHORT), così come i dati preliminari di un programma di monitoraggio (LUMINOUS) sul profilo di efficacia & sicurezza in particolare di una molecola anti-VEGF (ranibizumab), hanno evidenziato che **il ridotto numero di somministrazioni intravitreali è associato ad un minore beneficio clinico sull’acuità visiva**” ¹

Figura adattata da studio EPICOHORT² dell'utilizzo di ranibizumab nel trattamento della degenerazione maculare senile nella reale pratica clinica

“I risultati dello studio AURA evidenziano come l’aderenza alla terapia nei pazienti arruolati in Italia era più bassa rispetto agli altri Paesi europei, determinando un peggioramento della vista a 2 anni.” ¹

Impatto pratico per il paziente



In media un paziente trascorre 4 h 27 minuti per singolo appuntamento, incluso anche il tempo del viaggio

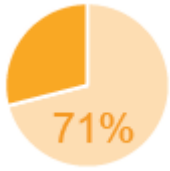
Giorni di assenza dal lavoro (n)	% (n=69)*
0	47
1	16
2 – 3	25
4 – 5	12

37%
necessita
di più di 2
giorni di
assenza
dal lavoro

**Riferito ai pazienti che lavorano*

Tempo totale giorni di assenza dal lavoro (incluso tempi di recupero) per iniezione

Impatto pratico per gli accompagnatori



- 71% dei pazienti richiede assistenza di un accompagnatore o familiare durante il tempo dell'iniezione



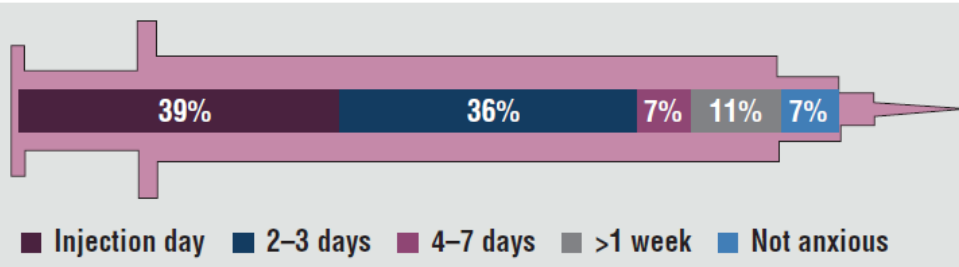
- Questo è stato percepito essere di 6.3 ore per iniezione



- Il 50% degli accompagnatori lavora, e di questi, il 59% deve prendere dei giorni di permesso per aiutare e sostenere il paziente

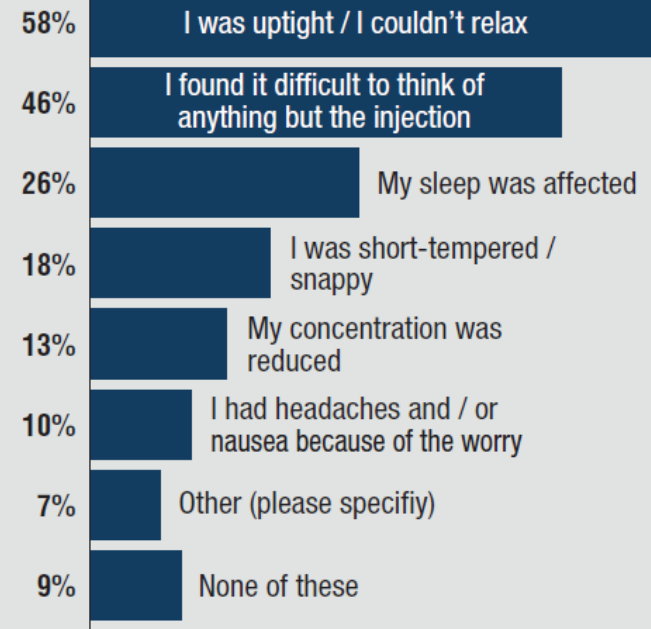
L'ansia prima delle iniezioni intravitreali ha un impatto forte su molti pazienti

ANSIA



Numero di giorni trascorsi a sentirsi in ansia prima dell'iniezione

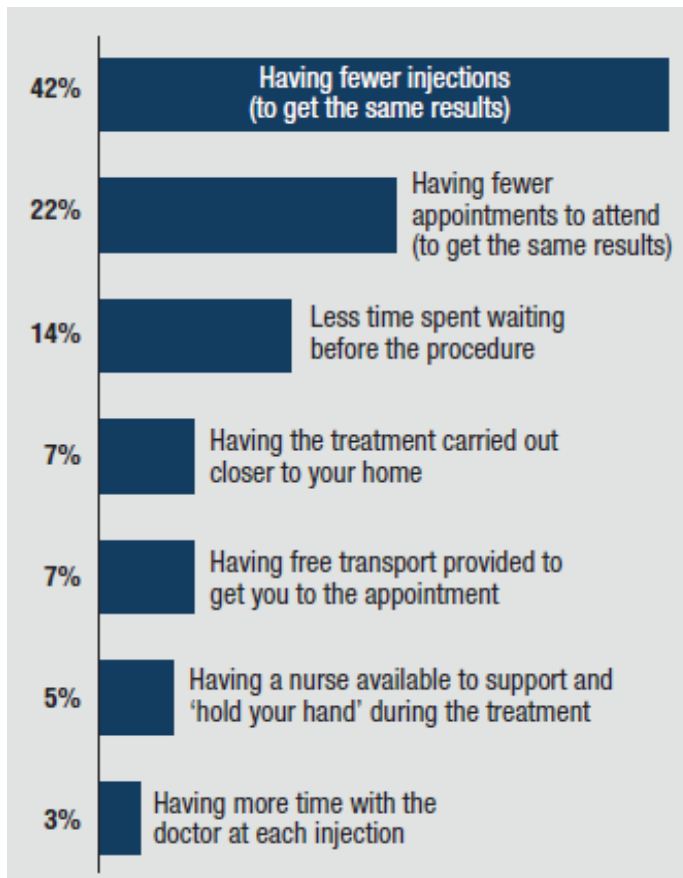
- 75% dei pazienti riferisce ansia prima di ricevere l'iniezione
- 54% riferisce ansia per più di 2 giorni prima del trattamento



Effetto dell'ansia da iniezione sul paziente

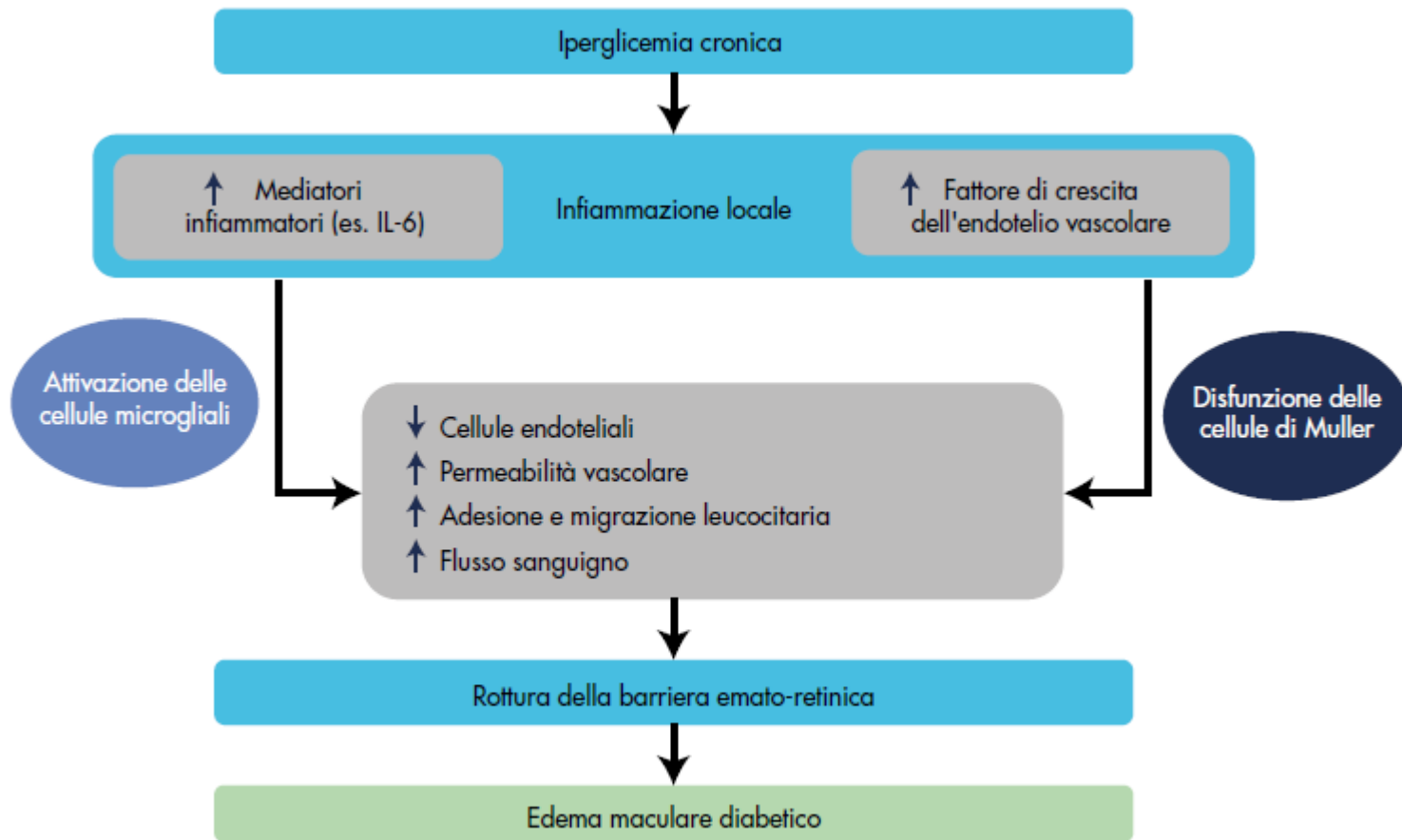
I pazienti desiderano ricevere meno iniezioni intravitreali (a parità di efficacia)

MIGLIORAMENTI DELLA PROCEDURA



- I miglioramenti più desiderati dai pazienti
 - Avere **meno iniezioni** a parità di risultati
 - Avere **meno appuntamenti** a parità di risultati

L'inflammation ha un ruolo importante in DME che porta ad un accumulo di fluidi nella retina & al peggioramento dell'acuità visiva¹⁻¹²



1 Jousseaume AM. Chapter 19.3. In: Retinal Vascular Disease. Springer, 2007; 2 Ciulla TA et al. *Diabetes Care* 2003;26:2653–2664; 3 Rangasamy S et al. *Middle East African J* 2012;19:52–59.; 4 Wenick AS, Bressler NM. *Middle East African J* 2012;19:4–12.; 5 Reichenbach A et al. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2007;45:627–636.; 6 Funatsu H et al. *Ophthalmology* 2009;116:73–79.; 7 Sohn HJ et al. *Ophthalmology* 2011;152:686–694.; 8 Pannicke T et al. *Diabetes* 2006;55:633–699.; 9 Bringmann A, Weidemann P. *Ophthalmologica* 2012;227:1–19.; 10 Wang et al. *J Neuroinflamm* 2011;8:173.; 11 Cukras C et al. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2012;53:3865–3874.; 12 Ehrlich R et al. *Acta Ophthalmol* 2010;88:279–291.

Obiettivo: Mediatori dell'Infiammazione

- **L'infiammazione** riveste un ruolo importante nella patogenesi del DME¹⁻⁴
- Nello sviluppo della malattia sono coinvolti diversi mediatori infiammatori¹⁻⁴
- Gli anti-VEGF mirano solamente al mediatore VEGF^{1,3,4}

Farmaci Anti-VEGF

ICAM-1

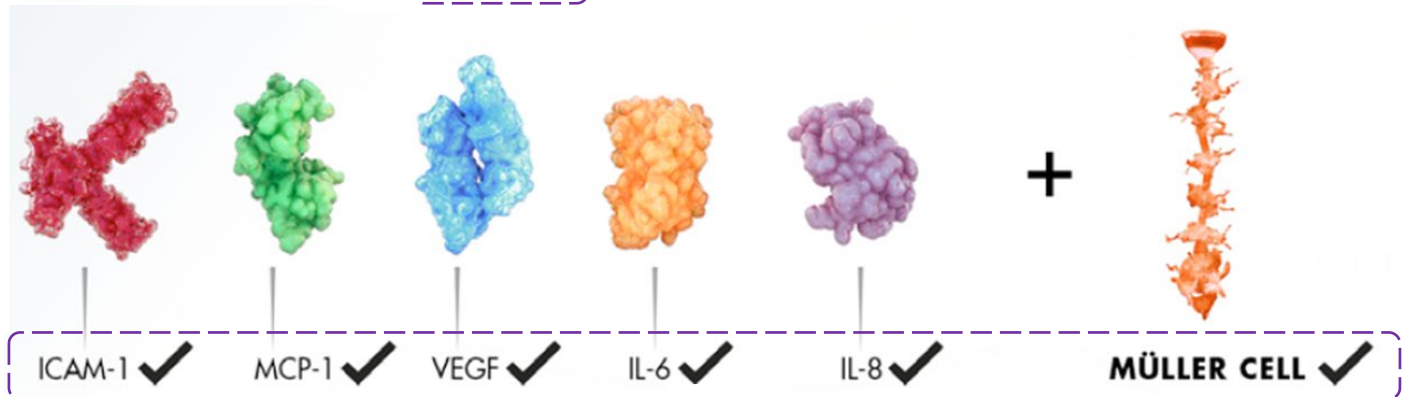
MCP-1

VEGF ✓

IL-6

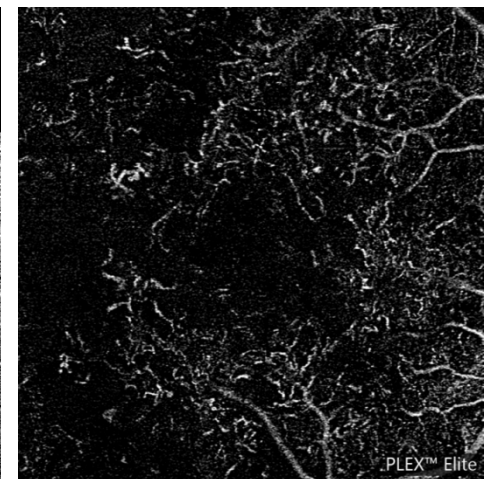
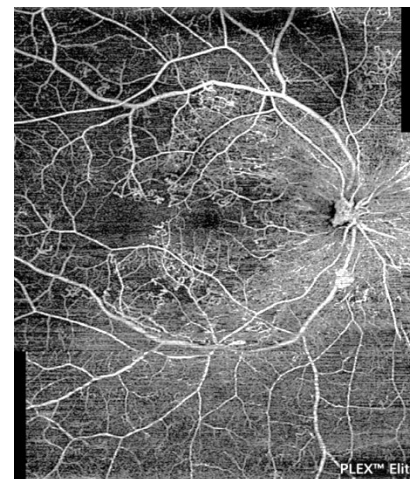
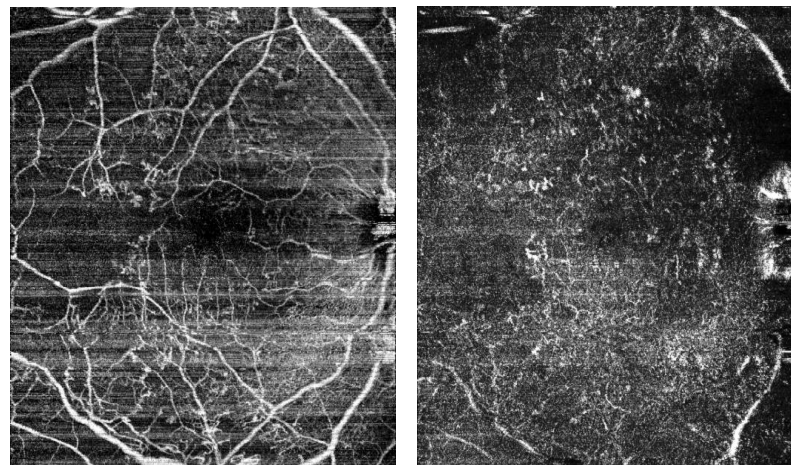
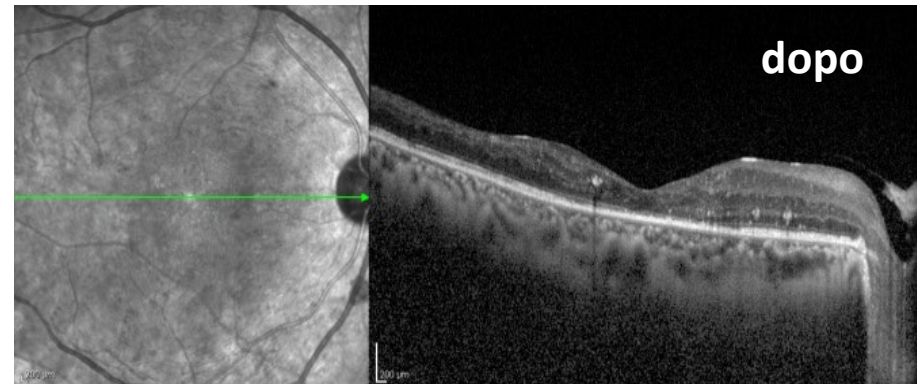
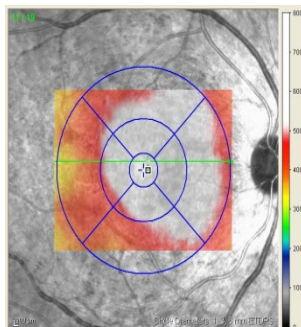
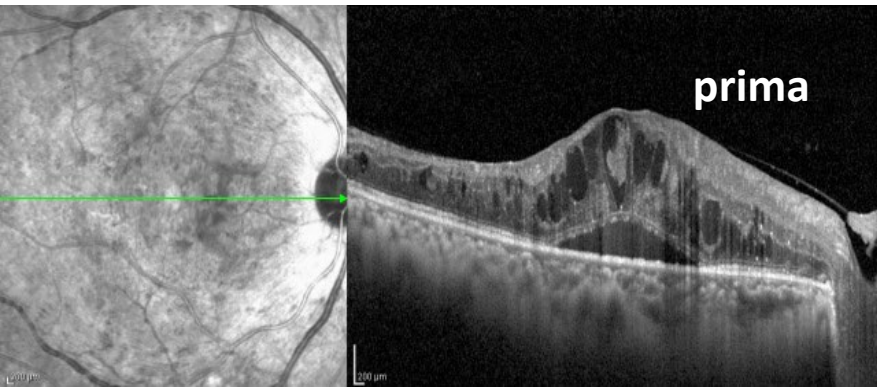
IL-8

MÜLLER CELL



- L'impianto DEX ha un meccanismo d'azione diverso & più ampio rispetto agli anti-VEGF^{1,3,4}, avendo come obiettivo i diversi mediatori dell'infiammazione & le cellule retiniche responsabili dell'edema^{2,5}

DEX-DDS & DME



DEX-DDS & DME refrattario agli anti-VEGFs

Efficacy of the Intravitreal Sustained-Release Dexamethasone Implant for Diabetic Macular Edema Refractory to Anti-Vascular Endothelial Growth Factor Therapy: Meta-Analysis and Clinical Implications

Zainab Khan, BHSc, MD; Robin K. Kuriakose, BS; Maryam Khan, BHSc, MSc (Epi); Eric K Chin, MD; David R. P. Almeida, MD, MBA, PhD

In conclusion, treatment with Ozurdex is associated with a significant mean improvement in visual acuity of four lines (20 ETDRS letters) in cases of DME refractory to anti-VEGF therapy. Clinicians should be aware of patients who are responding inferiorly to anti-VEGF and consider corticosteroid

Miglioramento
medio AV:
4 linee ETDRS,
20 lettere

DME

treatment algorithm

Evaluate glucose control (HbA1c), diabetic complications and co-morbidities.
Eye examination, biomicroscopy, VA, OCT +/-FA etc.

ME

If no VA or <5 letter decrease; observation

If ME with No Centre involvement¹

Laser²

Symptomatic centre involvement with ME*

No cardiovascular disease³

1st line anti-VEGF or Ozurdex®

2nd line anti-VEGF or Ozurdex®**

*if uncontrolled glaucoma do not consider steroids

Cardiovascular disease³

1st line Ozurdex®

2nd line anti-VEGF or laser**

**If 2nd line therapy does not work and/or if chronic patient consider Iluvien® implant

Vitrectomised eyes

1st line Ozurdex®

Tractional ME

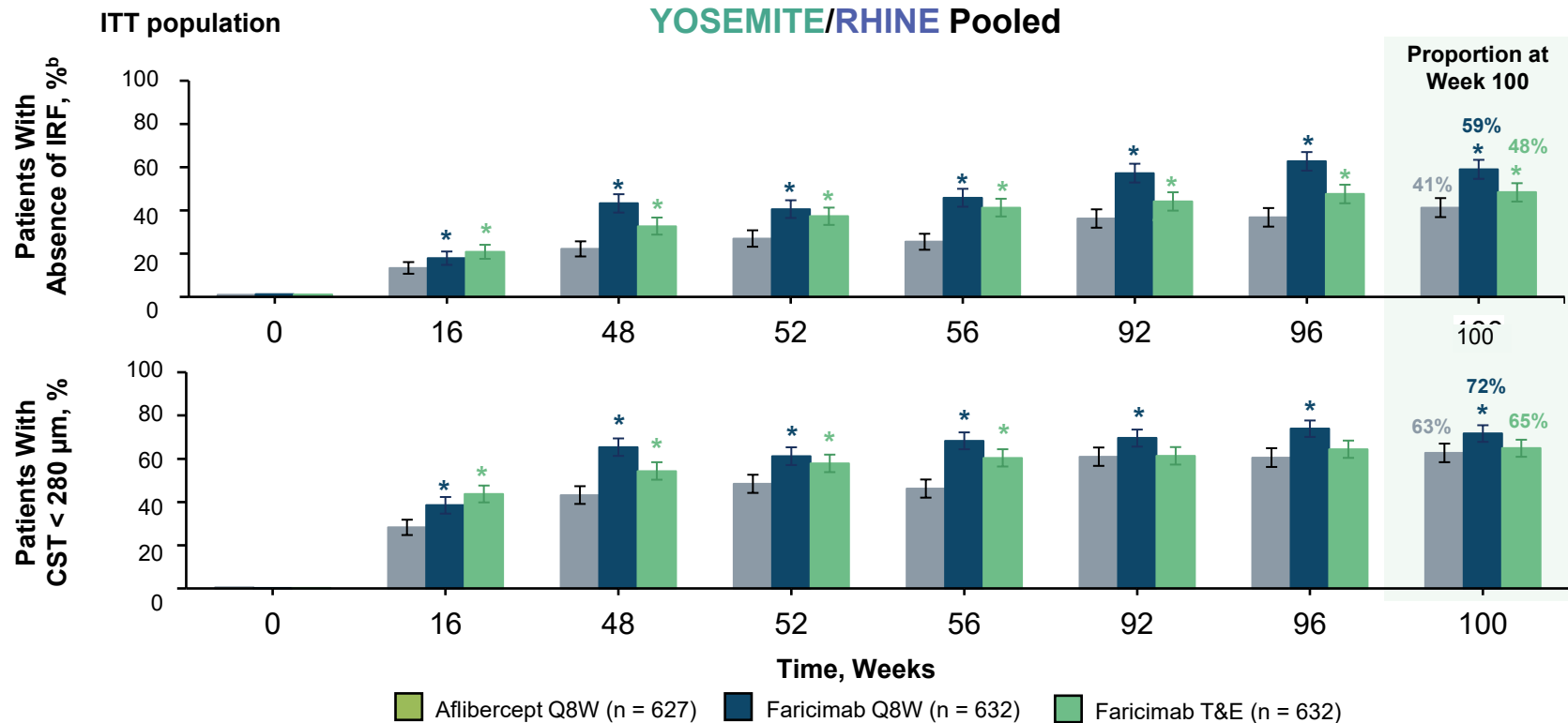
1st line PPV peeling, consider to add steroids

¹ According to ETDRS

² Focal laser

³ Cardiovascular disease means recent (3–6 months) myocardial infarction, stroke or other thromboembolic events

More Patients Achieved Absence of intraretinal fluid & central thickness < 280 μm With Faricimab vs Aflibercept Through 2 Year

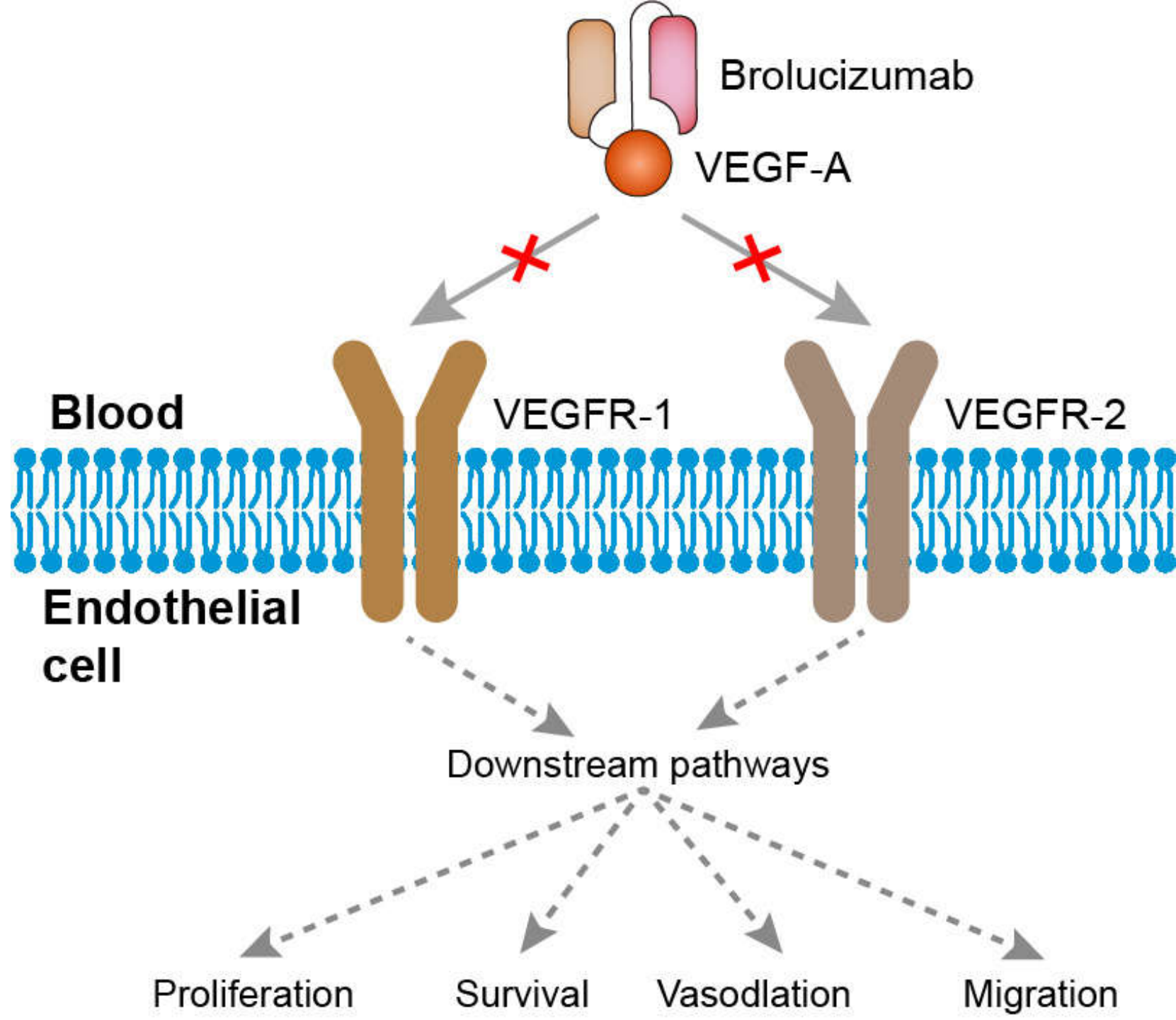


CMH test for superiority; * Nominal $P < 0.05$ vs aflibercept Q8W; nominal $P > 0.05$ where no asterisk is shown. P values are nominal and not adjusted for multiplicity; no formal statistical conclusion should be made based on the P values. ^a In general, a numerically greater proportion of patients receiving faricimab achieved absence of IRF or DME over time compared with aflibercept. ^b IRF was measured in the central 1-mm diameter of the ETDRS grid. Weighted proportions were estimated using the CMH method, stratified by baseline BCVA (< 64 vs ≥ 64 ETDRS letters), prior intravitreal anti-VEGF therapy (yes vs no), region (United States and Canada vs rest of the world) and study (YOSEMITE vs RHINE). Baseline values are not weighted. Weighted proportions for the aflibercept Q8W arm presented for the faricimab Q8W vs aflibercept Q8W comparison; 95% CI error bars are shown. BCVA, best-corrected visual acuity; CI, confidence interval; CMH, Cochran-Mantel-Haenszel; CST, central subfield thickness; DME, diabetic macular edema; ETDRS, Early Treatment Diabetic Retinopathy Study; IRF, intraretinal fluid; Q8W, every 8 weeks; ITT, intent to treat; T&E, treat-and-extend; VEGF, vascular endothelial growth factor. Presented by Lanzetta P at Euretina 2023.

RHONE-X Demonstrated the Long-Term Safety & Efficacy of Dual Ang-2/VEGF-A Inhibition With Faricimab in DME

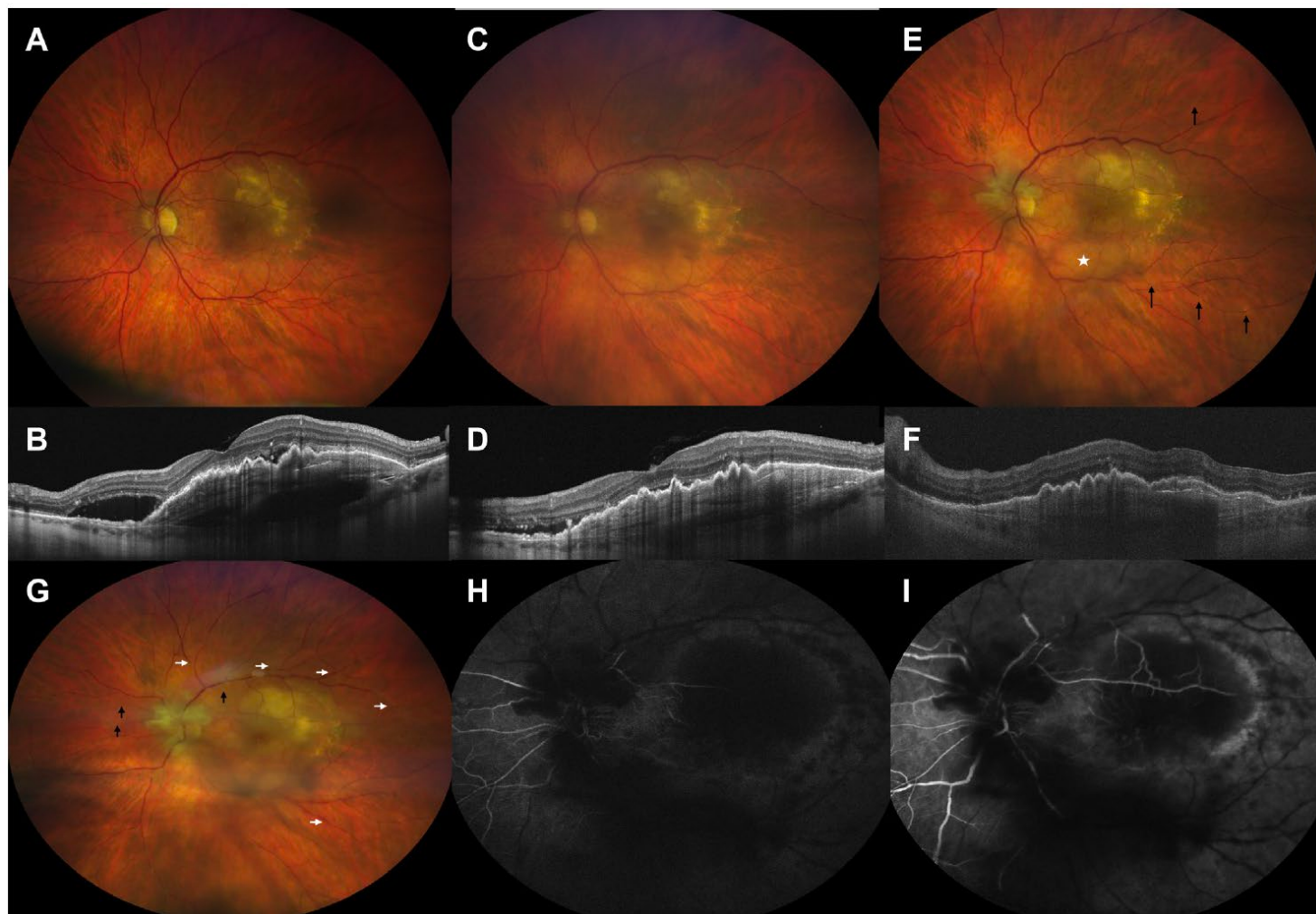
**RHONE-X is the largest DME extension study to date
& had excellent patient retention (81.7%)**

- **BCVA & CST improvements** in YOSEMITE/RHINE were **maintained** with ~80% of patients on **≥ Q12W** dosing at the end of study
- **Absence of DME** was achieved in **over 90% of patients** by the end of the study
- First **absence of DME** was **achieved faster** by patients starting on **faricimab** vs aflibercept
- Faricimab was **well tolerated** with a safety profile that was **consistent** with YOSEMITE/RHINE



Retinal Vasculitis and Intraocular Inflammation after Intravitreal Injection of Brolucizumab

Caroline R. Bauman, MD,¹ Richard F. Spaide, MD,² Lejla Vajzovic, MD,³ K. Bailey Freund, MD,^{2,4}
Scott D. Walter, MD,⁵ Vishak John, MD,⁶ Ryan Rich, MD,⁷ Nauman Chaudhry, MD,⁸ Rohit R. Lakhanpal, MD,⁹
Patrick R. Oellers, MD,¹⁰ Thelma K. Leveque, MD, MPH,¹¹ Bryan K. Rutledge, MD,¹⁰ Mark Chittum, MD,⁷
Tommaso Bacci, MD,² Ana Bety Enriquez, MD,¹ Newman J. Sund, MD, PhD,⁹ Eric N.P. Subong, MD,¹²
Thomas A. Albini, MD¹³

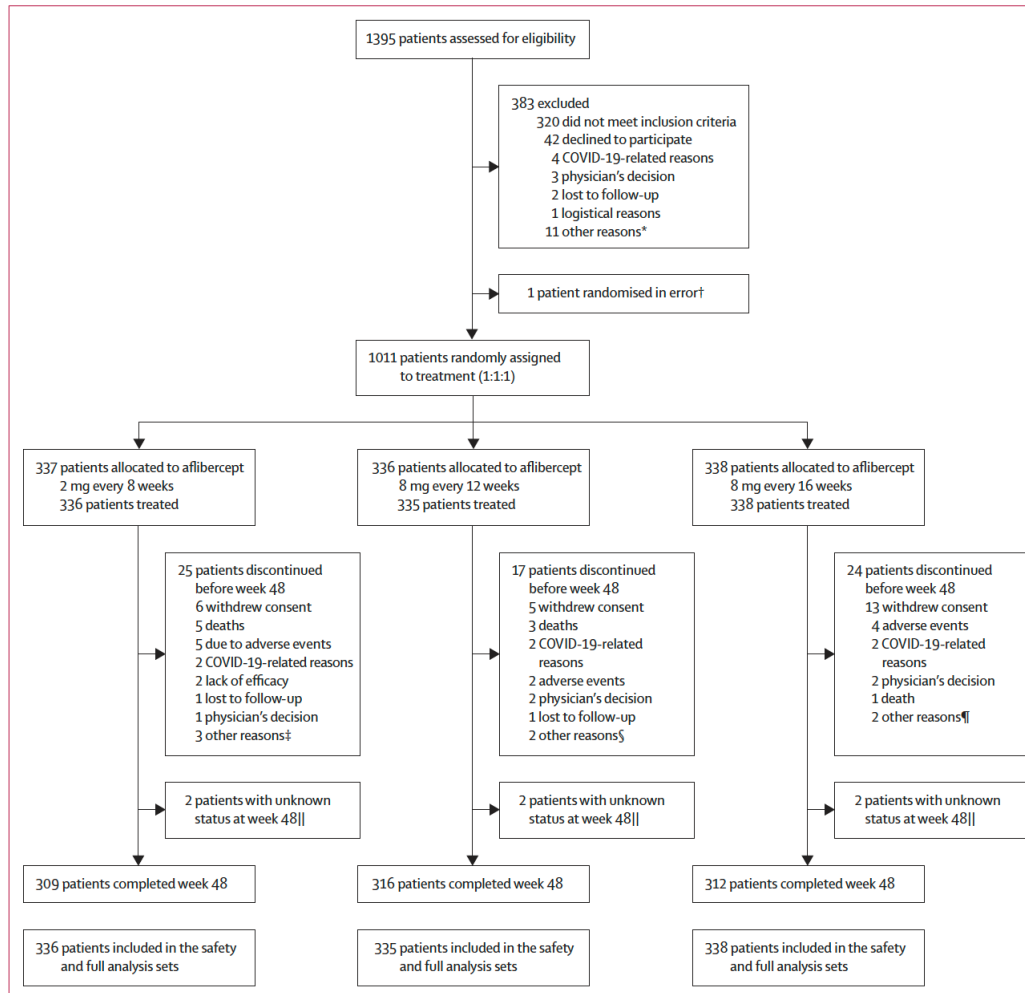


Intravitreal aflibercept 8 mg in neovascular age-related macular degeneration (PULSAR): 48-week results from a randomised, double-masked, non-inferiority, phase 3 trial



Lancet 2024; 403: 1141–52

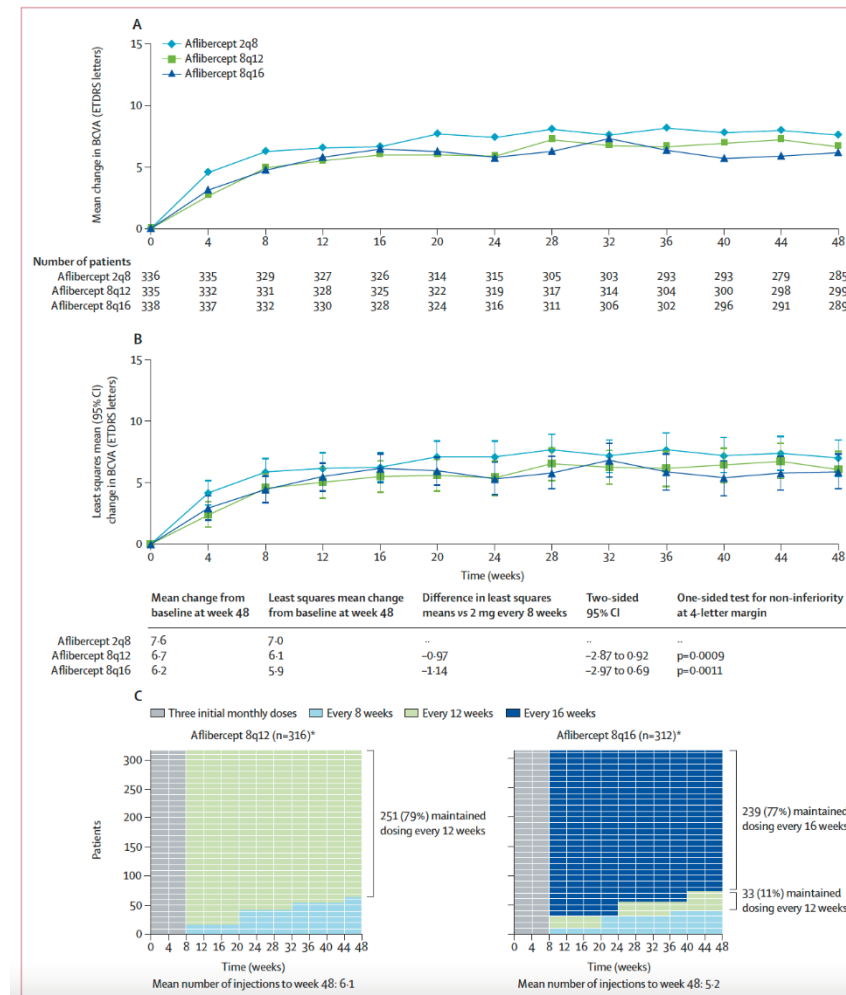
Paolo Lanzetta*, Jean-François Korobelnik*, Jeffrey S Heier, Sergio Leal, Frank G Holz, W Lloyd Clark, David Eichenbaum, Tomohiro Iida, Sun Xiaodong, Alyson J Berliner, Andrea Schulze, Thomas Schmelzer, Ursula Schmidt-Ott, Xin Zhang, Robert Vitti, Karen W Chu, Kimberly Reed, Rohini Rao, Rafia Bore, Yenchieh Cheng, Wei Sun, Boaz Hirshberg, George D Yancopoulos, Tien Y Wong on behalf of the PULSAR Investigators†



Intravitreal aflibercept 8 mg in neovascular age-related macular degeneration (PULSAR): 48-week results from a randomised, double-masked, non-inferiority, phase 3 trial

Lancet 2024; 403: 1141-52

Paolo Lanzetta*, Jean-François Korobelnik*, Jeffrey S Heier, Sergio Leal, Frank G Holz, W Lloyd Clark, David Eichenbaum, Tomohiro Iida, Sun Xiaodong, Alyson J Berliner, Andrea Schulze, Thomas Schmelzer, Ursula Schmidt-Ott, Xin Zhang, Robert Vitti, Karen W Chu, Kimberly Reed, Rohini Rao, Rafia Bhore, Yenchieh Cheng, Wei Sun, Boaz Hirshberg, George D Yancopoulos, Tien Y Wong on behalf of the PULSAR Investigators†



Conclusions

- Due to the **high treatment burden** associated with frequent anti-VEGF injections, real-world studies have highlighted undertreatment of DME patients, leading to significantly inferior visual acuity outcomes in comparison to landmark clinical trials
- In addition, a subset of DME patients do **NOT** respond to current anti-VEGF treatment
- Novel agents recently approved aim to **extend treatment intervals, provide broad-spectrum VEGF inhibition, & target new pathways** to decrease treatment burden while increasing treatment efficacy

Thanks for the Attention



SOE YO
European Society of Ophthalmologists
Young Ophthalmologists

