

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/12775/>

Time needed to complete: 30 minutos

ReachMD

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

No horizonte: Alcançando a supressão duradoura de VEGF em DMRIn e EMD

Dra. Do:

Um dos maiores desafios da terapia anti-VEGF intravítrea é a necessidade contínua de tratamento com alta frequência. Isso pode ser um fardo tanto para os pacientes quanto para suas famílias, levando a consultas perdidas e resultados de acuidade visual mais baixos. Felizmente, há novos tratamentos no horizonte, tanto para a degeneração macular relacionada à idade do tipo neovascular [DMRIn] quanto para o edema macular diabético [EMD]. O que estamos procurando hoje são medicamentos para reduzir o fardo do tratamento, ao mesmo tempo que melhoram a visão e oferecem uma terapia segura para nossos pacientes. Quais são as evidências mais recentes que mostram que esses novos medicamentos podem ser promissores?

Este é o CME da ReachMD. Sou a Dra. Diana Do e hoje estão comigo meus amigos e colegas, os Drs. Nancy Holekamp e Carl Regillo. Bem-vindos.

Dra. Holekamp:

Obrigada por me receber, Diana. É um prazer estar aqui.

Dr. Regillo:

Obrigado, Diana. É um prazer estar aqui também.

Dra. Do:

Vamos começar esta discussão empolgante. Iremos abordar vários tópicos durante a apresentação de hoje, incluindo mecanismos de intervenções emergentes, apoio à evidência clínica na degeneração macular relacionada à idade do tipo neovascular, terapias gênicas e outros agentes em estágio avançado de desenvolvimento, dados de ensaios clínicos recentes sobre edema macular diabético e aplicações para sua prática clínica.

Nancy, vamos começar com você. Existem várias estratégias que estão sendo avaliadas para pacientes com DMRI úmida e edema macular diabético. Você pode nos contar um pouco sobre o faricimabe, que está em fase final de desenvolvimento? Conte-nos também sobre suas percepções com relação ao brolucizumabe, que está sendo avaliado para edema macular diabético. Nancy?

Dra. Holekamp:

O faricimabe é realmente uma molécula única. Ela é um anticorpo biespecífico, que tem tanto VEGF-A quanto Ang-2 como alvo. E a ideia é que, tendo Ang-2 como alvo, você pode estabilizar os vasos, suprimir a angiogênese patológica e, assim, oferecer maior durabilidade e intervalos de tratamento mais longos.

Portanto, o brolucizumabe é um anti-VEGF único, pois é muito, muito pequeno. Ele é um fragmento de anticorpo de cadeia única. E a ideia é que por ser tão pequeno, você pode colocar muito em uma seringa. Então, a dose de tratamento é uma dose molar muito, muito alta. Novamente, a ideia é que o aumento da dose molar aumenta a durabilidade e diminui o fardo do tratamento.

Dra. Do:

Obrigada, Nancy. Essas são estratégias muito interessantes.

Carl, conte-nos sobre o sistema de entrega em porta, que também está em fase final de desenvolvimento.

Dr. Regillo:

O sistema de entrega em porta é verdadeiramente a entrega sustentada de terapia anti-VEGF. Ele é um dispositivo de reservatório intraocular de base escleral, desenvolvido para fornecer uma versão concentrada de ranibizumabe na cavidade vítrea. É um dispositivo que é inserido na sala de cirurgia e, em seguida, recarregado no consultório.

Criamos uma breve animação 3D para visualizar como esses novos mecanismos funcionam e como eles se comparam aos inibidores de VEGF de primeira geração. Vamos dar uma olhada.

[O VÍDEO É REPRODUZIDO: As terapias direcionadas ao VEGF-A se tornaram o padrão ouro de tratamento para combater a neovascularização e o vazamento da coroide e da retina. Uma nova geração de estratégias está surgindo com o objetivo de melhorar a secagem e aumentar a durabilidade. O brolucizumabe é um fragmento de anticorpo de cadeia única que se liga ao VEGF-A para bloquear a sinalização angiogênica.[Tadayoni, 2020] O faricimabe é um anticorpo biespecífico que tem tanto VEGF-A quanto angiopoietina-2, ou Ang-2, como alvo.[Regula, 2016] Em vasos doentes, Ang-2 e VEGF conduzem sinergicamente a instabilidade vascular.[Regula, 2016] Ang-2 se liga competitivamente a receptores Tie-2 em células endoteliais para prevenir a quiescência conduzida por Ang-1.[Regula, 2016] A ligação de Ang-2 pelo faricimabe permite a sinalização de Ang-1/Tie-2. A inibição combinada de Ang-2 e VEGF-A suprime a angiogênese patológica e melhora a estabilidade dos vasos. Finalmente, o sistema de entrega em porta é um implante recarregável que fornece ranibizumabe concentrado para supressão contínua de VEGF por meio de difusão passiva. [Campochiaro, 2019] Juntas, essas novas estratégias oferecem durabilidade aprimorada do tratamento para pacientes com degeneração macular relacionada à idade do tipo neovascular e edema macular diabético.]

Dra. Do:

Isso também é muito interessante. Agora, vamos dar uma olhada nos dados que mostram por que essas moléculas de estágio avançado fornecem possíveis evidências de eficácia e segurança na DMRI úmida.

Nancy, você pode nos explicar alguns dos principais dados do faricimabe na DMRI neovascular?

Dra. Holemkamp:

Então, Diana, o TENAYA e o LUCERNE são os 2 ensaios clínicos idênticos do faricimabe. O comparador é o aflibercepte com 3 doses de ataque, seguidas por uma dosagem de 2 meses. Mas o faricimabe, na verdade, teve 4 doses de ataque e, em seguida, uma avaliação da atividade da doença, em que os pacientes foram divididos por doses a cada 8 semanas, a cada 12 semanas ou mesmo a cada 16 semanas. Mas assim que você estivesse nesse regime de dosagem, ele nunca seria suspenso, nunca seria mudado e você estaria nesse regime de dosagem durante o primeiro ano do estudo. Agora não temos dados do Ano 2 e isso se tornará mais um paradigma do tipo tratar e estender.

Então, quando olhamos para os resultados da acuidade visual e olhamos para a mudança média na melhor acuidade visual corrigida [MAVC] ao longo do primeiro ano, vemos que as linhas do faricimabe e do aflibercepte estão essencialmente em cima uma da outra. E isso significa que o faricimabe não foi inferior ao aflibercepte no que diz respeito aos ganhos de acuidade visual. Um objetivo secundário importante é a mudança média na espessura do subcampo central em uma OCT. E quando olhamos para esses dados, tanto do TENAYA quanto do LUCERNE, vemos novamente que as linhas para faricimabe e aflibercepte são quase idênticas. E na fase combinada da fase inicial do primeiro ano desse ensaio clínico, vemos talvez até uma ligeira vantagem do faricimabe para uma secagem melhor. Isso é provocativo e muito encorajador.

Mas estamos aqui para falar sobre o aumento da durabilidade do tratamento. E é muito interessante que o TENAYA e o LUCERNE tiveram resultados essencialmente semelhantes, em que 45% dos pacientes receberam doses a cada 16 semanas durante o primeiro ano de tratamento e 34% a 33% dos pacientes em cada estudo receberam doses a cada 12 semanas durante o primeiro ano de tratamentos. E se somarmos esses dados, vemos que entre 75% e 80% dos pacientes em ambos os estudos estavam recebendo doses a cada 12 ou 16 semanas. Não acho que tenhamos visto isso antes com qualquer um dos nossos anti-VEGFs de primeira geração.

Agora, o que mais interessa às pessoas é a segurança e o perfil de segurança parecia muito, muito bom para o faricimabe. Não vimos novos sinais de segurança e, de fato, houve um mergulho profundo em irite, uveíte, vitrite e até mesmo vasculite retiniana. Essas complicações foram comparáveis ao comparador que é o aflibercepte. E isso quer dizer que todos eles ocorreram em uma porcentagem muito baixa de olhos, uma fração de 1% em ambos os estudos, em todos os braços. Portanto, o que sabemos do TENAYA e do LUCERNE é que o faricimabe atendeu ao objetivo primário de não inferioridade em relação aos resultados da acuidade visual e, quando olhamos para a durabilidade, houve dados impressionantes, com cerca de 75% a 80% dos pacientes recebendo doses tanto a cada 12 ou a cada 16 semanas, e o faricimabe parece ser seguro, pelo que os ensaios clínicos de fase 3 podem nos informar. E não houve casos de vasculite ou retinite oclusiva. Agora, os dados do segundo ano serão muito importantes para observar a durabilidade estendida e contínua e, em seguida, o TENAYA e o LUCERNE serão transferidos para um estudo de extensão de longo

prazo, denominado AVONELLE-X. Portanto, ainda há muitos dados por vir com o faricimabe na DMRI úmida.

Dra. Do:

São dados muito interessantes e convincentes, especialmente o fato sobre a durabilidade do faricimabe.

Falando em reduzir o fardo do tratamento, Carl, você pode compartilhar conosco os dados essenciais da fase 3 sobre o sistema de entrega em porta na DMRI úmida?

Dr. Regillo:

Claro, Diana. Esse foi um programa de sucesso. O resultado final é que o sistema de entrega em porta, no teste de fase 3, chamado de estudo ARCHWAY, atingiu seu objetivo primário em termos de comparação da mudança média na MAVC da base de referência ao grupo controle, sendo não-inferior e realmente equivalente às injeções mensais padrão ouro de ranibizumabe. Esse foi um estudo de 2 braços. Os pacientes tiveram o sistema de entrega em porta implantado ou receberam injeções mensais. E o objetivo primário foi em média nas semanas 36 a 40, mudando novamente a partir da base de referência na MAVC média. O que é único nesse estudo, e nessa abordagem, é que ele está efetivamente na fase de manutenção da terapia. Os pacientes foram tratados previamente – diagnosticados recentemente, mas tiveram em média cerca de 5 tratamentos, então eles já haviam passado pela indução e provavelmente todo o ganho de visão, na maior parte, que iriam obter, pelo menos em média. Na verdade, no início do estudo, eles eram 20/32 em cada braço e, no objetivo primário, ambos os braços eram 20/32 – exatamente a mesma acuidade visual do início ao fim. E um excelente controle exsudativo foi visto em ambos os braços, novamente, essencialmente equivalente ao objetivo primário. E agora temos dados ao longo de aproximadamente 18 meses, ou 72 semanas, e continuam a mostrar o sistema de entrega em porta combinando muito bem com as injeções mensais, tanto em termos de acuidade como de controle exsudativo. E no estudo, foi possível que os pacientes no braço do dispositivo recebessem injeções suplementares um mês ou 2 após a recarga fixa, que ocorria a cada 6 meses. E pouquíssimos pacientes – menos de 2% no primeiro ciclo de recarga e cerca de 5% no segundo ciclo de recarga – receberam injeções suplementares no braço de tratamento do PDS. Portanto, o PDS se manteve muito bem em termos de controle da doença, o que é realmente encorajador. Funcionou muito, muito bem.

E quanto aos eventos adversos? E isso é único. É uma cirurgia; é um dispositivo; não vai ser igual ao que estamos acostumados em ensaios clínicos e na prática com injeções intravítreas. Quando olhamos para eventos adversos especificamente atribuíveis ou possivelmente associados ao dispositivo, tivemos alguns problemas com retração e erosão da conjuntiva chegando em cerca de 4, 4,5%. E a endoftalmite – e esta é a taxa de endoftalmite por paciente – foi de 1,6%. A boa notícia é que esses eventos ocorreram principalmente no primeiro ano, ou até o objetivo primário de 40 semanas, e poucos eventos adversos novos associados ao dispositivo ocorreram depois disso, agora que temos um acompanhamento de longo prazo de 18 meses. E conforme avançamos no acompanhamento, estamos vendo agora eventos ou problemas como um caso de endoftalmite no braço de injeção intravítrea também. As diferenças nos eventos adversos entre o braço do dispositivo e o braço de injeção estão começando a diminuir um pouco, então parece mais favorável. Alguns outros eventos adversos notáveis – houve alguns deslocamentos do dispositivo. Isso tem que ser corrigido cirurgicamente. E, em geral, o problema de hemorragia vítrea que vimos no início do estudo de fase 2 foi mantido bom e baixo neste estudo. Quando você olha, novamente, ao longo de 18 meses, temos uma taxa de hemorragia vítrea de cerca de 6% no braço do dispositivo e de 3,6% no braço da injeção. Então, ambos os braços tiveram algumas hemorragias. Elas foram principalmente leves e nenhuma delas precisou de qualquer intervenção.

O perfil de segurança está parecendo muito bom no geral, considerando que é uma cirurgia e é um dispositivo no olho, e não será exatamente o mesmo que uma injeção. Simplesmente não é possível, mas parece bom. Aprendemos muito sobre técnicas cirúrgicas e como mitigar esses tipos de problemas, especialmente os problemas da conjuntiva, que são uma configuração para infecção, por isso, queremos tentar fazer o nosso melhor para minimizar esses tipos de problemas. E se você quiser saber mais sobre as técnicas cirúrgicas de PDS, o que aprendemos e como atenuar os problemas, visite EyeHealthAcademy.org, e isso é eye, e-y-e, EyeHealthAcademy.org.

Dra. Do:

Para aqueles que acabaram de se conectar, este é o CME da ReachMD. Sou a Dra. Diana Do e hoje estão comigo meus 2 amigos e colegas próximos, os Drs. Nancy Holekamp e Carl Regillo. Estamos explorando novas estratégias no tratamento de doenças neovasculares da retina e procurando medicamentos em estágio final de desenvolvimento para o tratamento de degeneração macular úmida relacionada à idade e edema macular diabético.

Existem outros medicamentos em estágio avançado de desenvolvimento para doenças vasculares da retina. Vamos falar sobre KSI-301, um novo conjugado de biopolímero de anticorpo anti-VEGF.

Nancy, você pode compartilhar alguns destaques para nós?

Dra. Holemkamp:

Claro. Eu chamo o KSI-301 de droga projetada, talvez anti-VEGF 2.0, e foi testado em um estudo open-label de fase 1B com cerca de 50 pacientes com degeneração macular úmida. E quando você resume a experiência da fase 1B na DMRI úmida, a durabilidade foi bastante impressionante. Após 3 doses de ataque para o resto do ano, em média, os pacientes precisaram de 2, para um total de 5 injeções médias no Ano 1. Isso é muito interessante para uma injeção de anti-VEGF. Se você observar toda a experiência de degeneração macular úmida de fase 1B, cerca de 66% dos pacientes poderiam passar 6 meses sem a necessidade de injeções de resgate ou injeções adicionais. Esse ainda é um estágio inicial. Na verdade, o ensaio clínico fundamental na DMRI úmida está prestes a decolar. Ele é chamado de estudo DAZZLE. Serão examinados 550 pacientes com DMRI úmida sem tratamento prévio. Haverá randomização contra a dose de aflibercepte como o padrão de tratamento aprovado. Vai acontecer nos EUA e na Europa, e o KSI-301 vai ser muito ousado. Será analisada a dosagem a cada 12, 16 e até 20 semanas, com base na avaliação da atividade da doença pré-especificada.

Então, Diana, acho que essa é realmente uma molécula interessante, e acho que todos nós vamos observar e esperar para ver o que este ensaio clínico fundamental do DAZZLE nos mostrará.

Dra. Do:

Obrigada, Nancy. Parece muito promissor.

Carl, vamos falar sobre o OPT-302, que é um novo agente intravítreo que bloqueia VEGF-C e VEGF-D, que não havíamos atacado antes. Você pode nos dar alguns destaques sobre essa nova molécula?

Dr. Regillo:

Claro. Estudos mostraram que o VEGF-C e o VEGF-D são regulados positivamente quando você bloqueia o VEGF-A, que é o que temos feito para tratar DMRI úmida/EMD até agora. Portanto, a lógica aqui é que bloquear C e D além de A pode nos dar melhores resultados, principalmente, a visão. E isso é exatamente o que o estudo de Fase 2B mostrou para OPT-302. Portanto, não é um medicamento isolado. É uma proteína de fusão destinada a ser injetada em combinação com a terapia anti-VEGF-A. Portanto, neste estudo, foi ranibizumabe mensalmente como o braço controle, contra 2 doses de OPT-302. E, de fato, mostrou uma resposta à dose em termos de melhores ganhos de visão, até o desfecho do estudo na semana 24.

Agora, o OPT-302 está avançando para os testes de fase 3 – os estudos ShORe e COAST – e está sendo usado em combinação com ranibizumabe e aflibercepte. Então, em alguns anos, saberemos um pouco mais sobre essa abordagem de combinação.

Dra. Do:

Obrigada, Carl.

Existem também terapias gênicas em desenvolvimento, que são muito empolgantes. Nancy, você pode nos falar um pouco sobre o RGX-314?

Dra. Holemkamp:

Claro. Na verdade, estou muito animada com a terapia gênica e essa é a primeira terapia gênica de retina que realmente se mostrou muito promissora. O Carl falará sobre a segunda, mas começaremos com o RGX-314. É um vetor AAV8, com um gene fab anti-VEGF. Então, o que isso significa? Isso significa que estamos usando terapia gênica para transfectar células sob a retina e criar biofábricas que produzem algo muito semelhante ao ranibizumabe. Portanto, esse medicamento – essa terapia gênica – deve ser injetada no espaço subretiniano com a cirurgia de vitrectomia ou no espaço supracoroidal com uma agulha especializada, um injetor supracoroidal. E até agora, foi testado em um estudo de fase 1/2, muito cedo. Ele foi testado principalmente com a abordagem de vitrectomia e entrega subretiniana, mas nesses ensaios clínicos de fase inicial, principalmente nas coortes posteriores, onde estamos injetando quase um bilhão de genomas virais no olho, vemos uma grande supressão de atividade na degeneração macular úmida e vemos durabilidade.

É importante observar que esses olhos recebendo terapia gênica nesses estudos clínicos de fase inicial são olhos com um fardo muito, muito alto de tratamento – muitas e muitas injeções. E então vemos, após o procedimento de terapia gênica, que eles recebem muito menos injeções. Na verdade, na Coorte 5 para esse ensaio clínico de fase inicial para RGX-314, dos 11 pacientes tratados, apenas 4 precisaram injeções de resgate.

Eu acho que dizer que a terapia gênica é um procedimento único pode ser um pouco exagerado, mas se estamos olhando para uma abordagem que tem durabilidade realmente longa, que pode certamente diminuir o fardo do tratamento para nossos pacientes, acho que a terapia gênica é interessante e acho que o RGX-314 está em um bom caminho para ver se seu produto pode fazer isso. Na verdade, eles planejaram alguns ensaios clínicos de injeção subretiniana. É um ensaio fundamental para a DMRI úmida. Ele é chamado de ATMOSFERA. Eles também têm um ensaio clínico de fase 2 para a injeção supracoroidal do seu produto de terapia

gênica chamado AAVIATE. Portanto, acho que essa é uma área muito interessante para a DMRI úmida. Ainda está nos estágios iniciais, mas fiquem atentos.

Dra. Do:

Outra terapia gênica que está sendo avaliada em ensaios clínicos é o ADVM-022. Carl, você pode nos dar alguns destaques sobre o mecanismo desse medicamento?

Dr. Regillo:

Claro, essa é a outra abordagem de terapia gênica para a DMRI úmida e também o início dos testes para RD [retinopatia diabética] e EMD também. E a grande diferença aqui é que essa é uma injeção intravítrea, usando um AAV modificado, com um capsídeo de 7m8 desenvolvido para codificar um gene para expressar aflibercepte. Então, aqui, estamos fazendo aflibercepte após uma injeção intravítrea do vetor viral. Naquela fase 1 do OPTIC, parecia realmente promissor. Agora temos coortes de alta e baixa dose aqui por um ano e meio, 2 anos de acompanhamento, e a alta dose em particular parece muito, muito boa em termos de controle exsudativo. Na verdade, a Coorte 1 foi a primeira coorte de alta dose – 6 de 6 pacientes não receberam injeção de suplementos. Então, esse foi realmente um procedimento único. E a Coorte 4 é a outra coorte de alta dose que também está se saindo muito bem. E, até agora, mesmo as coortes de dose mais baixa estão controlando a exsudação com uma necessidade muito reduzida de quaisquer injeções suplementares ou de resgate de anti-VEGF no estudo. O que é muito bom.

Quando você injeta um vetor viral por via intravítrea, pode ocorrer inflamação. Na verdade, estamos vendo inflamação com certa frequência. Ela parece ser relativamente bem controlada com 1, 2, 3 gotas de esteroides por dia e nem todos os pacientes precisam necessariamente de esteroides continuamente para suprimir a inflamação, mas estamos aprendendo muito em termos de quem precisa de tratamento, quando e como controlar essa inflamação, que é algo sobre o qual, daqui para frente, precisaremos aprender muito mais e à medida que avança para fases mais avançadas.

Dra. Do:

Agora vamos passar para o edema macular diabético, outra área de necessidade não atendida. Nancy, você pode nos contar sobre os novos dados do brolucizumabe no edema macular diabético e se há atualizações de segurança?

Dra. Holemkamp:

Claro, e você está certa, esses dados são novos. Os ensaios clínicos de fase 3 no edema macular diabético foram denominados KITE e KESTREL. Foi um estudo desenhado para até 52 semanas e, quando pensamos em reduzir o fardo do tratamento, o desenho do estudo é realmente significativo, porque pela primeira vez, o brolucizumabe estava sendo administrado a cada 6 semanas, ao invés de a cada 4 semanas. Houve, então, uma avaliação da atividade da doença e, em seguida, os pacientes foram acompanhados durante o primeiro ano de tratamento. O KITE e o KESTREL atingiram significativamente seu objetivo primário, que o brolucizumabe na dose de 6 mg não fosse inferior ao aflibercepte na mudança da base de referência na melhor acuidade visual corrigida na semana 52. Houve melhorias significativas na espessura do subcampo central e, mesmo no KITE, parecia haver talvez uma ligeira vantagem para o brolucizumabe anatomicamente em um estudo.

Mas, como você mencionou, Diana, estamos muito interessados em observar o perfil de segurança dessa pequena molécula, esse brolucizumabe, e quando observamos a taxa de inflamação intraocular no braço de 3 mg de brolucizumabe no estudo KESTREL, ela foi de 4,7%. E, claro, isso reflete ou ecoa o que vimos no HAWK e no HARRIER, o que levou ao pós-marketing, alarmes generalizados de pacientes que experimentam não apenas inflamação intraocular grave, mas vasculite retiniana e oclusão vascular da retina. Embora todos estivéssemos muito satisfeitos em ver os excelentes dados de eficácia, ficamos desanimados ao ver que o perfil de segurança do HAWK e do HARRIER parecia se repetir, pelo menos no estudo KESTREL.

Dra. Do:

Obrigada por essa atualização.

Carl, e o faricimabe no edema macular diabético? Sei que os ensaios clínicos de fase 3 também foram concluídos.

Dr. Regillo:

Sim, e também muito bem-sucedidos. São os estudos de fase 3 do YOSEMITE e do RHINE para o faricimabe no uso do tratamento de EMD. E o resultado final é que o objetivo primário foi atendido em termos de alteração média na MAVC desde o início até o objetivo primário de aproximadamente semanas 52. É um estudo de 3 braços. O grupo controle – um dos braços – recebeu aflibercepte a cada 8 semanas como tratamento aprovado após o ataque. E 2 braços de faricimabe, também fixados a cada 8 semanas, portanto, muito parecidos. E, então, havia um braço de faricimabe que era uma dosagem variável, ou dosagem individualizada, chamada de “intervalo de tratamento personalizado”. Ele permitiu a dosagem de 4 a 16 semanas e isso nos deu uma noção de durabilidade.

O que ele mostrou? Claro que ele atendeu ao objetivo primário, como mencionei, e a mudança de MAVC em relação à base de

referência foi essencialmente a mesma para todos os 3 braços em ambos os estudos. Olhando para o controle de exsudação por OCT, definitivamente houve alguns resultados aqui que favoreceram o faricimabe em termos de melhor redução no EMD. A alteração da espessura do subcampo central em relação à base de referência, em média, foi um pouco melhor nos 2 braços do faricimabe de ambos os estudos e até mesmo a proporção de pacientes que tiveram resolução completa do EMD favoreceu o faricimabe. Novamente, em ambos os braços em comparação com o aflibercepte. Isso é muito interessante e do ponto de vista da durabilidade, também, a boa notícia aqui, assim como na DMRI úmida, parece ser um medicamento mais duradouro do que os que usamos. No PTI de faricimabe ou no braço de dosagem individualizado – é uma espécie de braço para tratar e estender – os pacientes podiam receber doses a cada 12 semanas ou mais em 72% das vezes, combinados para os 2 estudos, e até mesmo até 16 semanas em 52% dos pacientes. Isso é muito encorajador para a durabilidade e, como a Nancy mencionou antes, na DMRI úmida, o medicamento foi muito bem tolerado, com taxas muito baixas de inflamação intraocular e nada que se destacasse como uma preocupação.

Dra. Do:

O sistema de entrega em porta também está em ensaios fundamentais avançados para edema macular diabético e retinopatia diabética. Será emocionante ver esses resultados surgindo nos próximos anos.

Em nossos últimos minutos, eu queria fazer a transição para a prática clínica e como usaremos essas moléculas de estágio avançado no desenvolvimento. Gostaria de perguntar a você, Nancy, como você usará o faricimabe, o brolucizumabe, o sistema de entrega em porta e outros medicamentos em sua prática clínica?

Dra. Holekamp:

Bem, até que o perfil de segurança melhore com o brolucizumabe, acho que é um agente de terceira linha, com certeza. Mas vejo o uso do faricimabe, porque os resultados desses 4 ensaios clínicos são muito convincentes e posso ver como usá-lo como um agente de primeira linha não apenas para novos pacientes com DMRI úmida, mas também talvez trocando alguns pacientes, para os quais estou buscando maior durabilidade. Mas quando chegarmos ao sistema de entrega em porta, como o Carl mencionou, é uma terapia de manutenção de longo prazo e, no ensaio clínico ARCHWAY, os pacientes receberam injeções de anti-VEGF, então eu provavelmente estarei levando meus pacientes com alta necessidade de anti-VEGF e tentando convertê-los para o sistema de entrega em porta.

Dra. Do:

Ótimo. Carl, quais são as suas considerações? O que você usaria como primeira linha e como posicionaria, por exemplo, o sistema de entrega em porta na sua prática clínica?

Dr. Regillo:

Concordo com o que a Nancy disse. Acho que vamos conseguir um grande uso do faricimabe e, em certo grau, do sistema de entrega em porta também, avançando. Acho que veremos muito uso de qualquer coisa que dure mais tempo em nossos pacientes que estão recebendo tratamento e precisam de injeções com muita frequência, porque eles estarão mais motivados a querer vir menos ao consultório e estender seus intervalos de tratamento. O faricimabe é muito atraente nesse sentido e até mesmo o sistema de entrega em porta.

Dra. Do:

Ótimo. Acho que todos esses insights são muito valiosos e não podemos esquecer que também haverá outros medicamentos no futuro. Quem sabe, talvez o KSI-301 ou o OPT-302. Esperamos, como médicos, ter opções muitas boas para nossos pacientes.

Gostaria de agradecer a todos os nossos ouvintes de hoje por se juntarem a nós nessa conversa animada. Também gostaria de reconhecer e agradecer aos meus amigos, os Drs. Nancy Holekamp e Carl Regillo, por seus conhecimentos e percepções. Foi um prazer falar com vocês dois.

Dra. Holekamp:

Bem, obrigado por me receber hoje.

Dr. Regillo:

Da mesma forma comigo. Obrigado, eu realmente gostei de participar.

REFERÊNCIAS DE VÍDEO:

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