

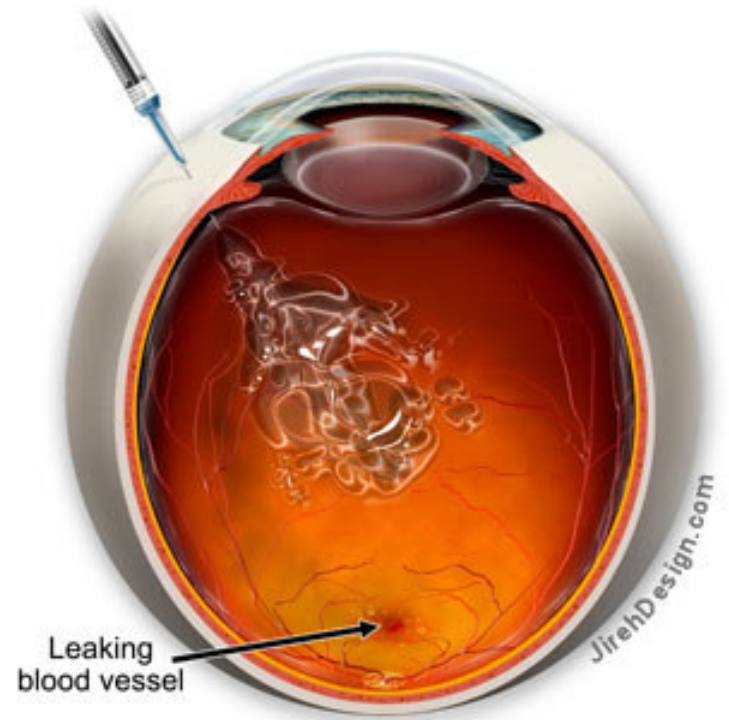
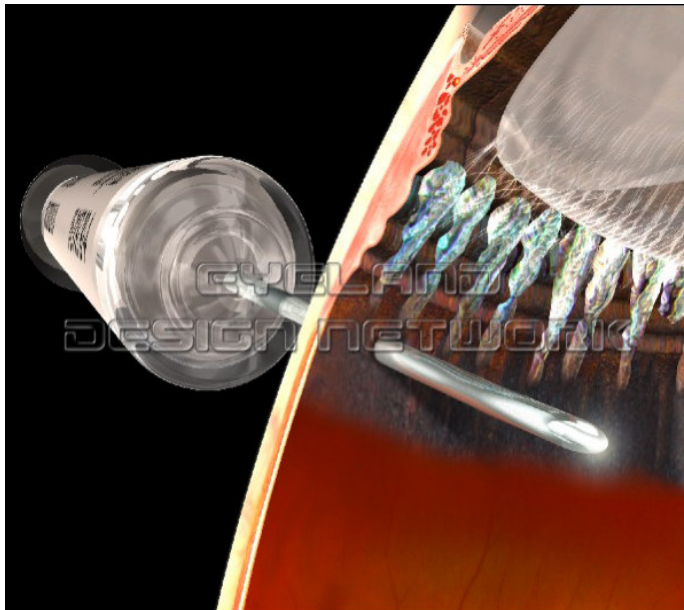
VEGF Pathway



MACUGEN® (pegaptanib)

Maurizio Fossarello

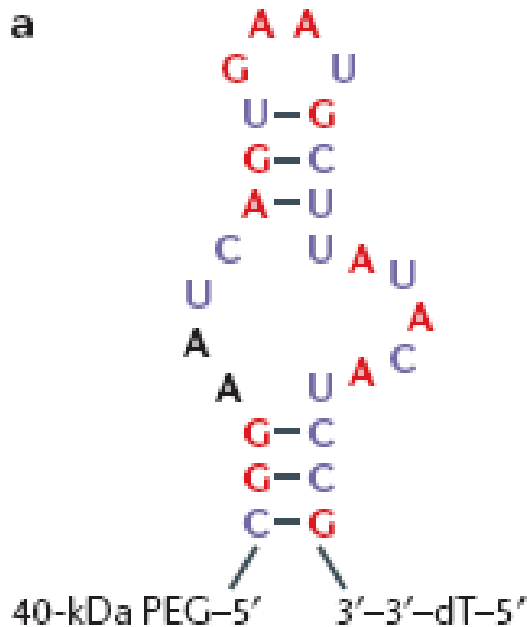
Il pegaptanib (Macugen®[®], Pfizer Ltd) soluzione da 0.3 mg (90 µl) per iniezione endovitrea e` stato il primo farmaco antiangiogenico approvato dalla FDA (dicembre 2004) per il trattamento della degenerazione maculare essudativa



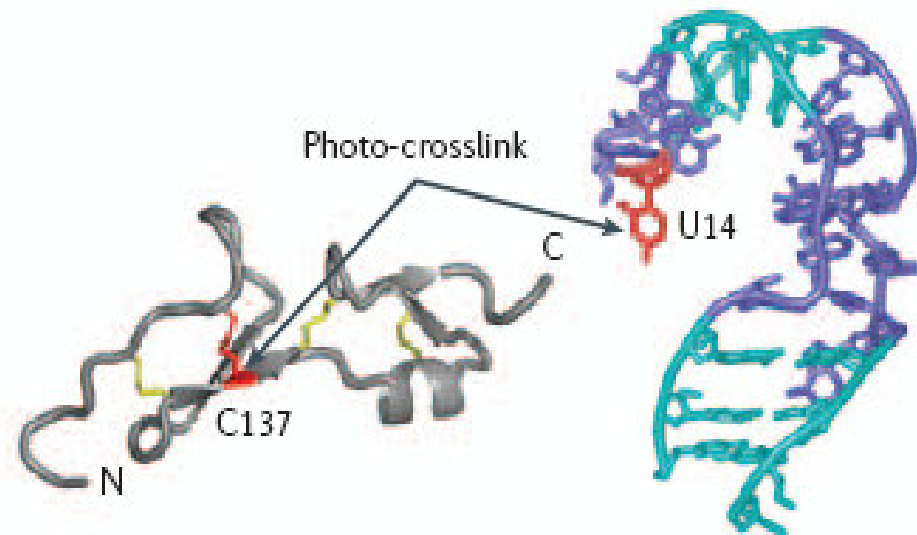
Il pegaptanib è un antagonista selettivo del VEGF₁₆₅

Il Pegaptanib è un aptamero a filamento singolo di **RNA** formato da 28 nucleotidi legato a 2 molecole di 20-kDa di glicole polietilenico (PEG)

È dotato di alta affinità per il VEGF₁₆₅ (**vascolarizzazione patologica**) e nessun legame con il VEGF₁₂₁ (**vascolarizzazione fisiologica**)

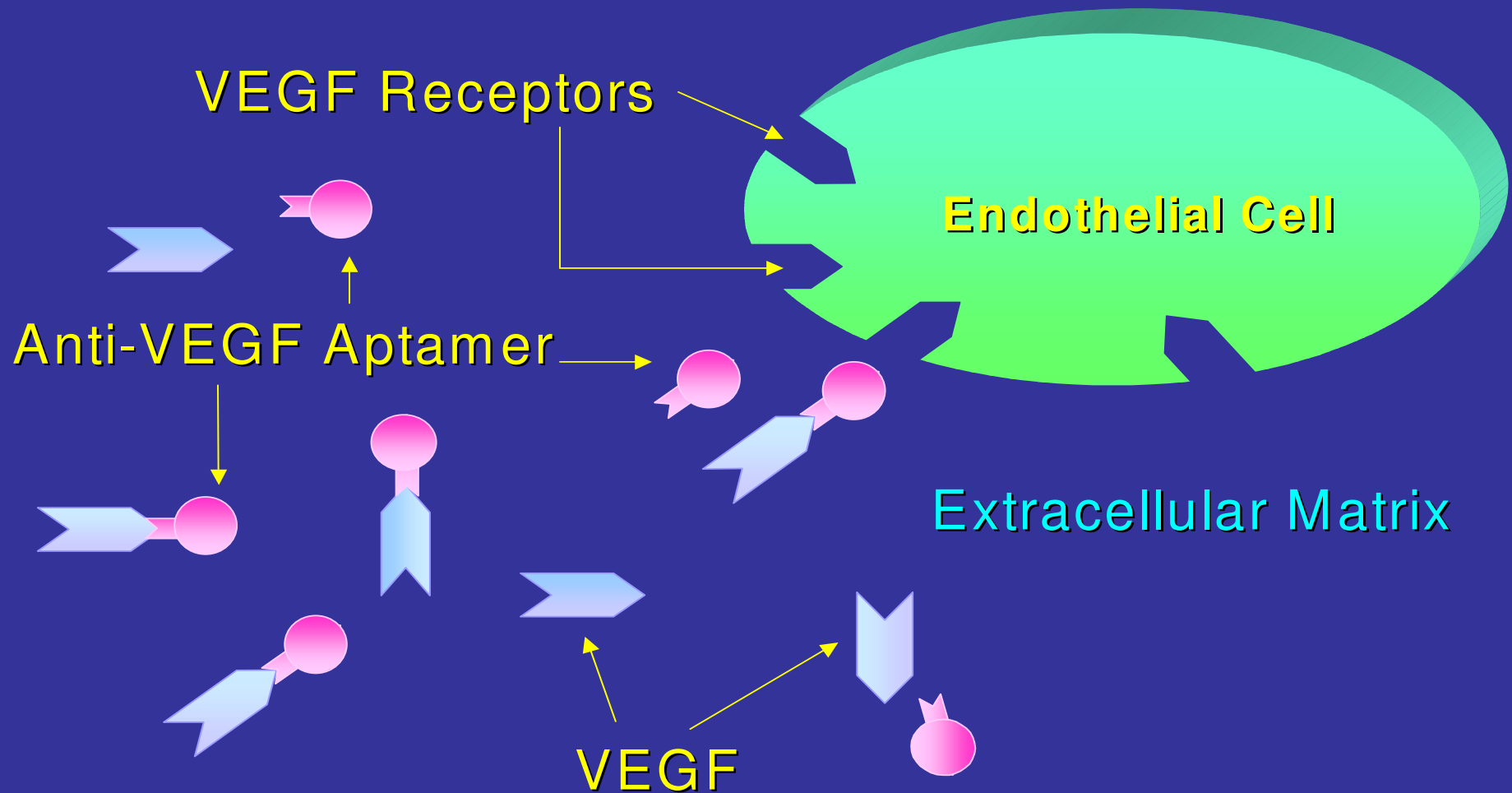


a | Sequenza e struttura secondaria del pegaptanib.



Il legame avviene tra la cisteina – 137 del VEGF₁₆₅ e l'uridina-14 dell'aptamero₁₄ (in rosso).

Extracellular Neutralization of VEGF



- Il Pegaptanib si lega specificamente al VEGF-165, impedendone l'aggancio con il suo recettore



Macugen è disponibile in confezione monodose. Ogni confezione contiene una siringa pre-riempita da 1 ml in vetro con un ago preinserito calibro 27.



Decreto di autorizzazione all'immissione in commercio in Italia di Macugen è stato pubblicato sulla G.U. n. 243 del 18 ottobre 2006

Categoria farmacoterapeutica: Altri oftalmologici, codice ATC: S01XA17.

Il prezzo comunicato all'AIFA per la commercializzazione in classe C - Osp1 è di **697,50 EUR (prezzo di cessione agli ospedali) **La commercializzazione in Italia sarà a metà gennaio '07****

MACUGEN approvato nella UE, Stati Uniti, Canada e Brasile

MACUGEN® (iniezione di Pegaptanib sodium)

Indicazioni Terapeutiche

- ◆ Trattamento della degenerazione maculare legata all'età neovascolare (essudativa)
- ◆ Nessuna limitazione riguardo tipo di lesione, localizzazione*, dimensione, acutezza visiva

Dosaggio e via di Somministrazione

- ◆ MACUGEN 0.3 mg deve essere iniettato in camera vitreale ogni 6 settimane

*In Canada, only approved for subfoveal

TRIALS CLINICI SUL PEGAPTANIB

Lo studio V.I.S.I.O.N.

(VEGF Inhibition Study in Ocular Neovascularization)

Obiettivi a 54 settimane

End Point Primario

- **Proporzione di pazienti con peggioramento < 15 letters (3 linee) di AV dopo 56 settimane (responders)**

End Point Secondari

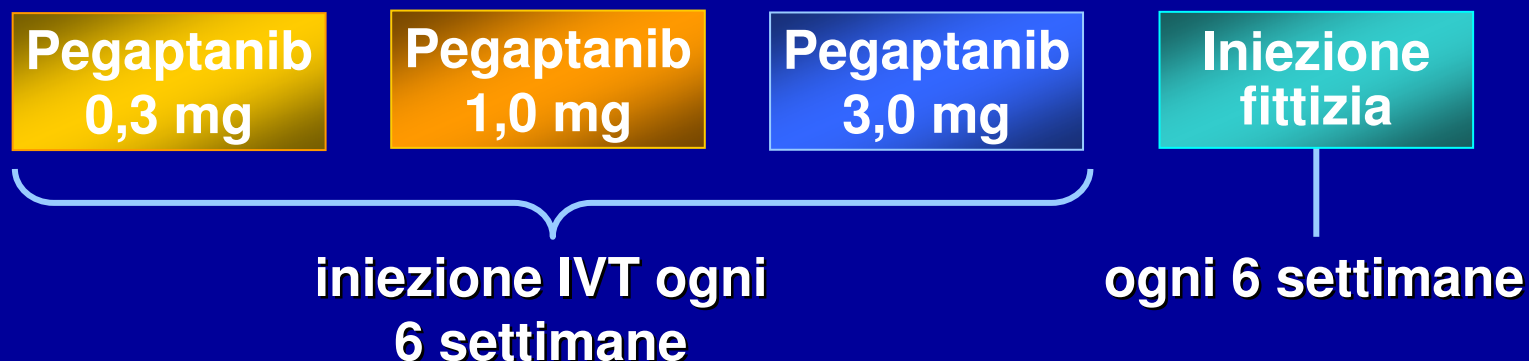
- **Proporzione di pazienti con miglioramento ≥ 15 lettere (3 linee) di AV (gainers)**
- **Proporzione di pazienti con miglioramento ≥ 0 lettere di AV (nessun cambiamento oppure miglioramento)**
- **Variazione AV media dopo 6, 12, e 54 settimane**

Analisi Esplorativa (Prespecificata)

- **Valutazione dell'effetto del visus iniziale, dell'aspetto fluoroangiografico (composizione e dimensione della lesione) e uso della PDT sui risultati**

lo studio V.I.S.I.O.N. (EOP1003; EOP1004)

- 2 studi concorrenti con identico disegno, randomizzati, doppio-cieco, controllati, con vari dosaggi
 - Analisi pre-specificata dei dati combinati
 - 1.190 pazienti con un'età media di 77 anni in 117 centri mondiali: 892 con pegaptanib e 298 con iniezione fittizia (gruppo di controllo) ogni 6 settimane *per 1 anno (54 settimane)*
 - I pazienti hanno ricevuto tra 8,4 e 8,6 trattamenti su un totale di 9 trattamenti possibili in tutti i bracci di trattamento nel corso del primo anno.



- ◆ PDT con verteporfina permessa in tutti i bracci per l'approvazione FDA a discrezione dell'oculista per le lesioni prevalentemente classiche

Studio V.I.S.I.O.N. :

Criteria principali di Inclusione

20/40...

AV corretta iniziale

...20/320

Occulta...

sottotipi

...Classica
(prevalentemente,
minimamente)

< 1 area
papillare ...

Dimensione lesione

...fino a 12 aree
papillari

Nessun trattamento
pregresso...

terapia PDT

1 trattamento

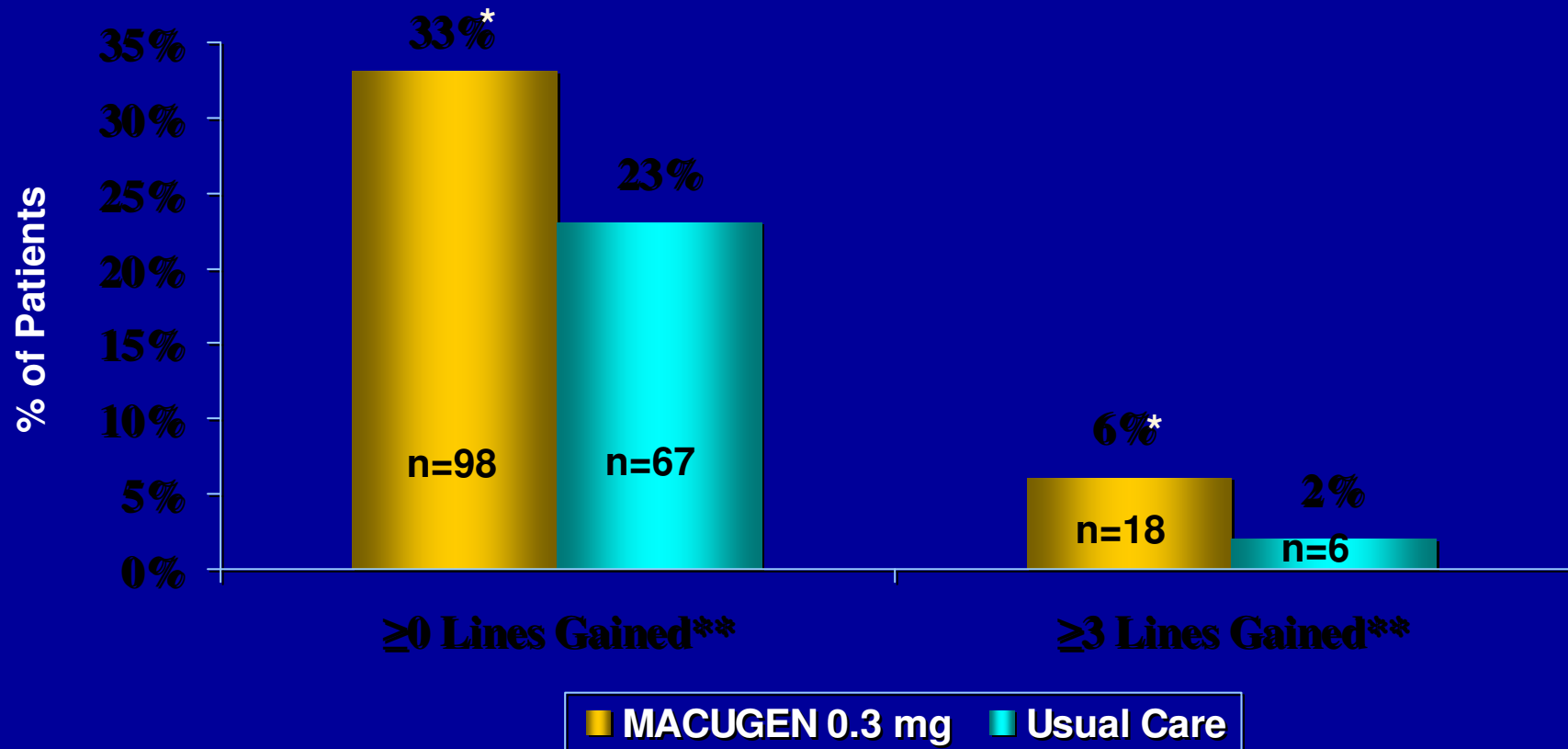
Nessuna...

Fibrosi/Atrofia ..fino a 3 Aree papillari
($\leq 25\%$ della Lesione)

Nessuna...

Emorragia ... fino a 6 Aree papillari
($\leq 50\%$ della Lesione)

Mantenimento o miglioramento del visus



*Nominal $P < 0.05$ vs Usual Care

**Prespecified endpoint

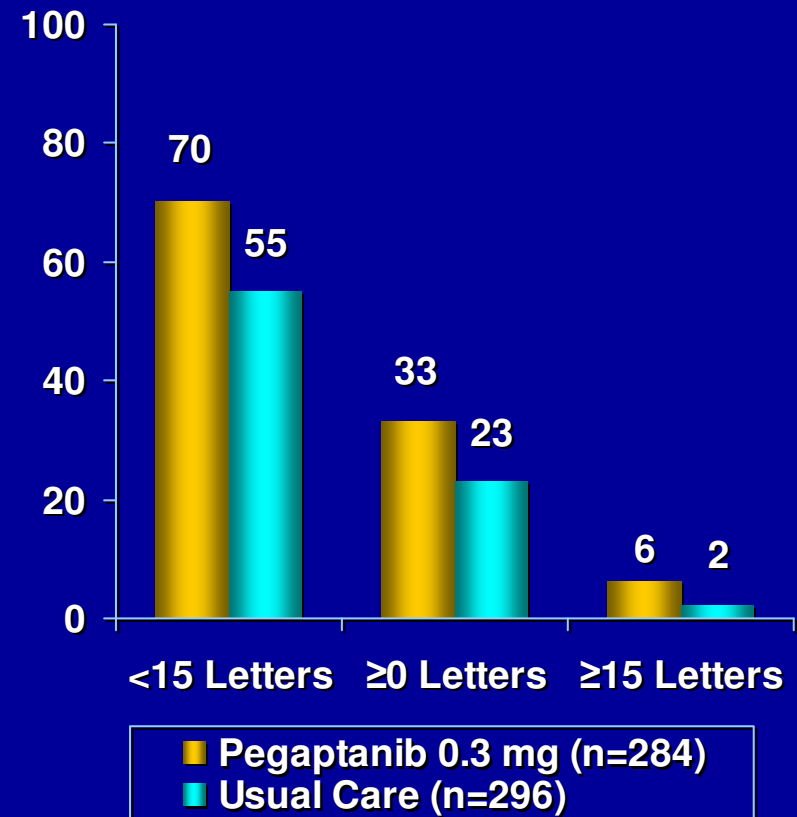
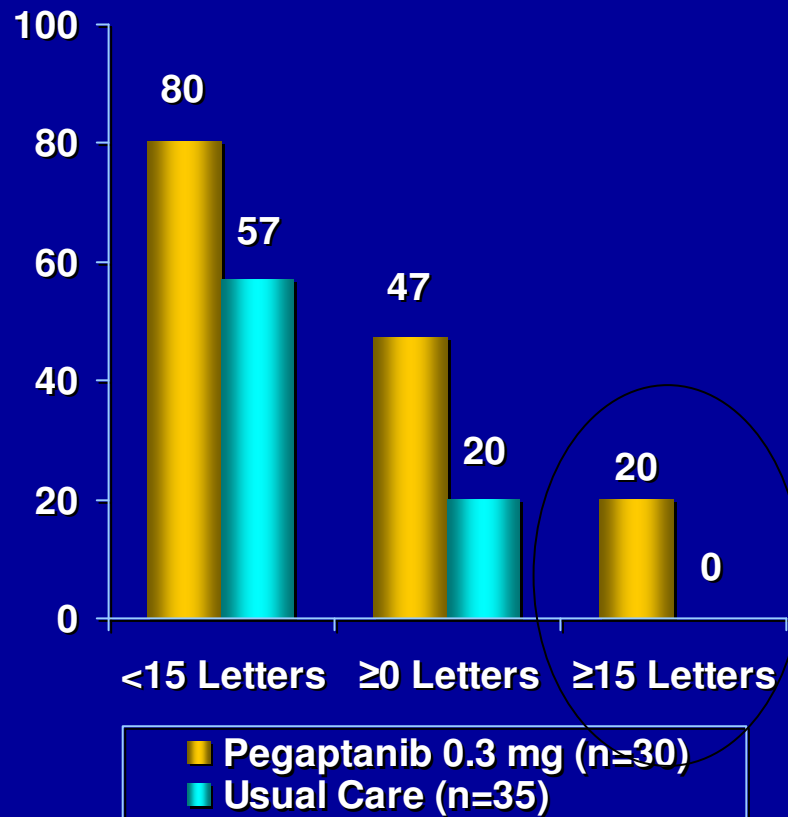
Gragoudas ES et al. *N Engl J Med*. 2004;351:2805-2816.

Responders nello studio V.I.S.I.O.N. Lesioni iniziali vs tutti I Pazienti

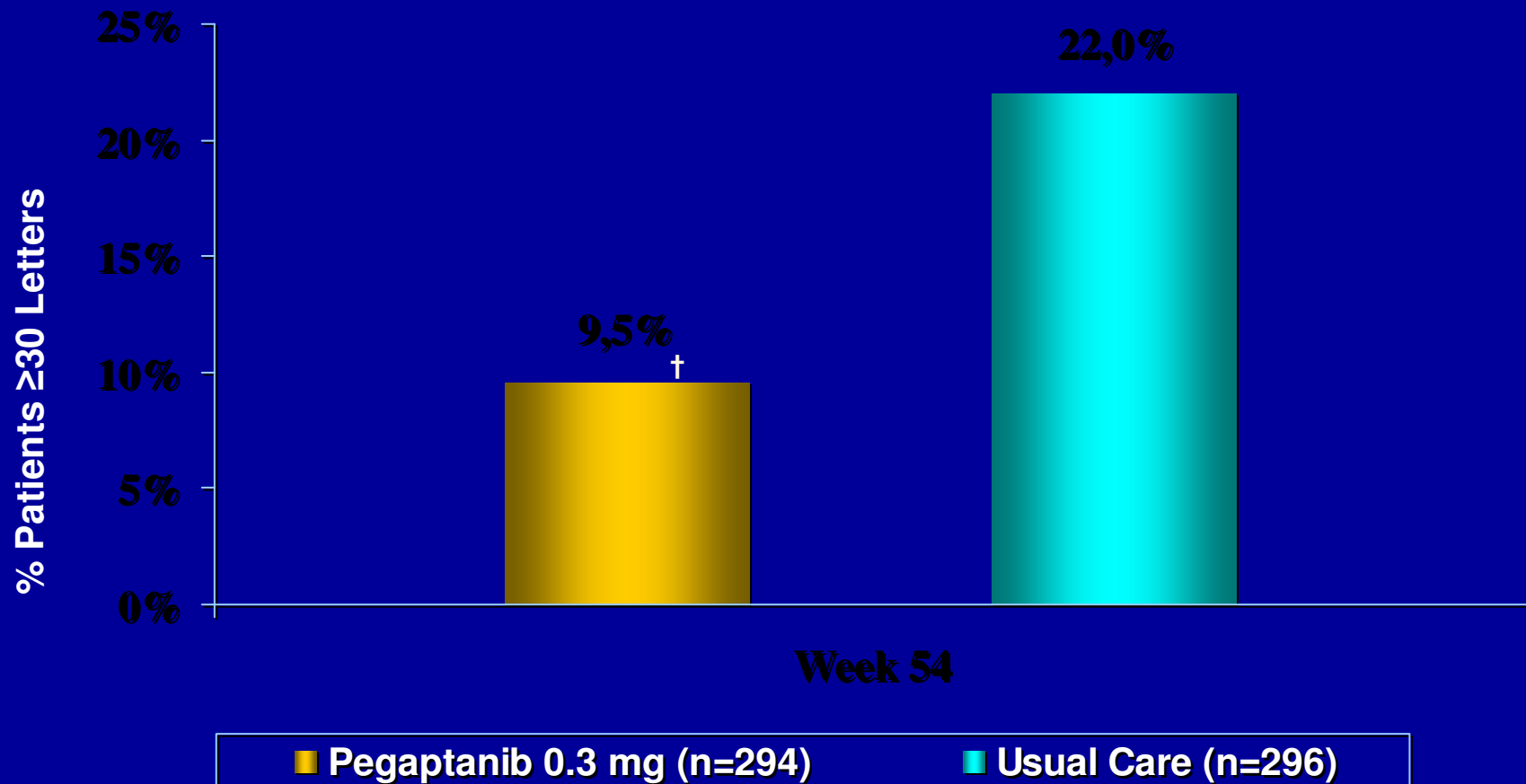
* Lesione iniziale definita come: occulta, senza essudati, e occhio controlaterale con visus migliore

*Lesione iniziale **

Tutti i Pazienti



Proporzione di Pazienti con perdita del visus ≥ 30 Lettere*



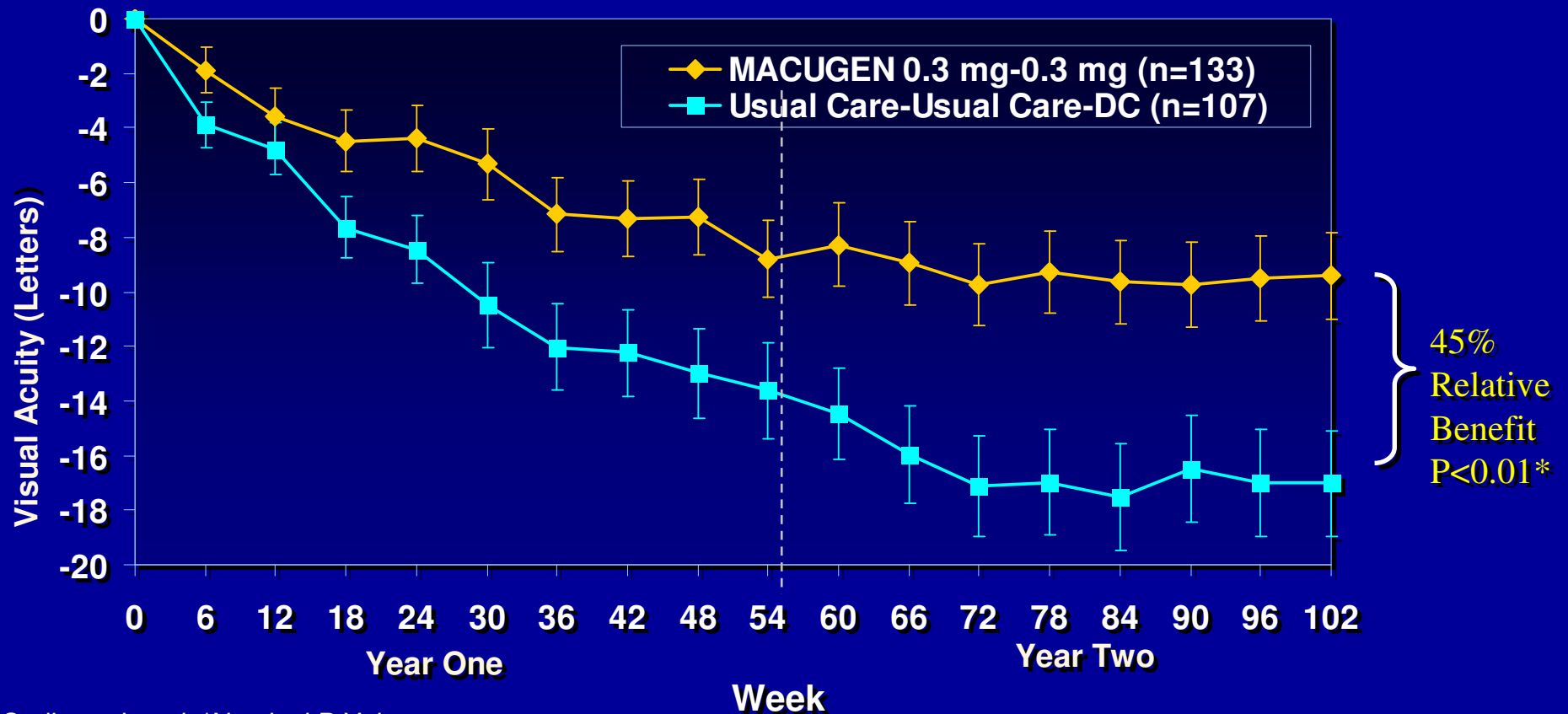
*Exploratory analysis prespecified in the protocol

† Nominal $P < 0.0001$ vs Usual Care

Gragoudas ES et al. *N Eng J Med.* 2004;351:2805-2816. Ng E, Adamis AP. *Can J Ophthalmol.* 2005;40:352-368

Beneficio del Tratamiento Continuativo per 2 anni

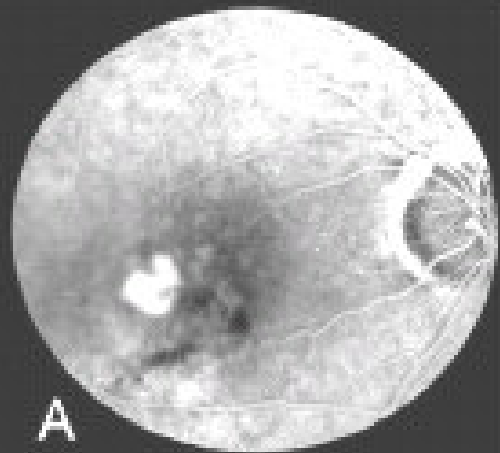
Mean Visual Acuity Over 2 Years



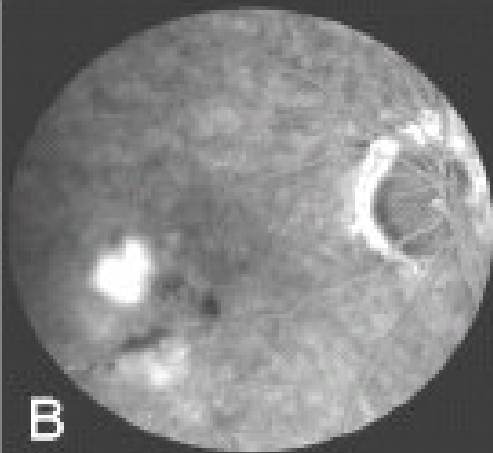
DC=discontinued, *Nominal P Value

D'Amico DJ for the V.I.S.I.O.N. Clinical Trial Group. Abstract presented at the American Society of Retinal Specialists Meeting, Montreal, July 16-20, 2005.

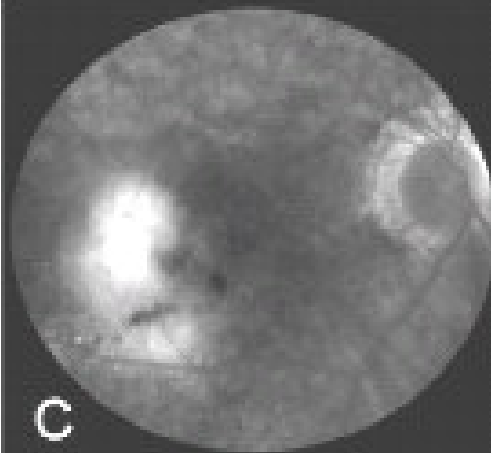
Prodotto	Dose	Costo annuale
Pegaptanib (MACUGEN)	0,3 mg per iniezione endovitreaale ogni 6 settimane (9 /anno)	6277 euro
Verteporfina (VISUDYNE)	6mg/m2 per infusione EV ogni 3 mesi (4/anno)	1200-4800 euro + costo PDT



A



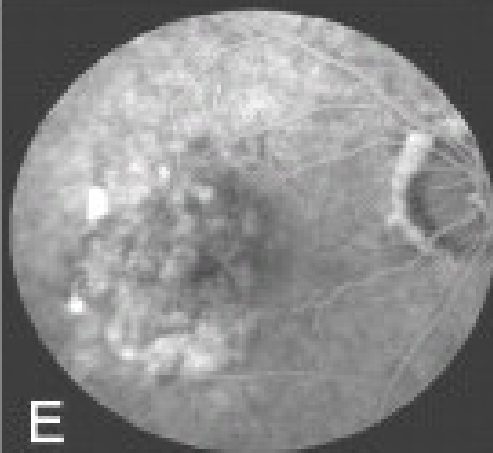
B



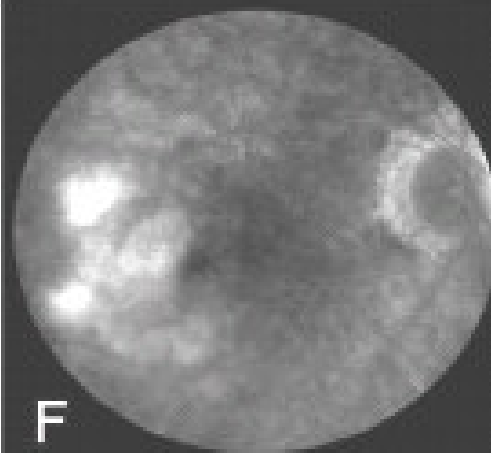
C



D



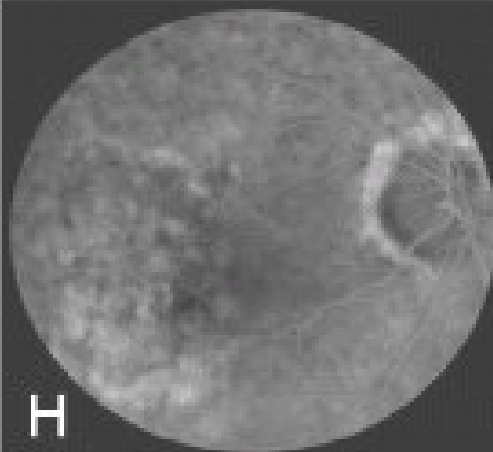
E



F



G



H



I

Ophthalmology. 2006 Jan;113(1):23-8

Changes in retinal neovascularization after pegaptanib (Macugen) therapy in diabetic individuals

Macugen Diabetic Retinopathy Study Group.

CONCLUSIONS: Most subjects with retinal neovascularization at baseline assigned to pegaptanib showed regression of neovascularization by week 36. These findings suggest a direct effect of pegaptanib upon retinal neovascularization in patients with diabetes mellitus.

Ophthalmology. 2005 Oct;112(10):1747-57

A phase II randomized double-masked trial of pegaptanib, an anti-vascular endothelial growth factor aptamer, for diabetic macular edema

Macugen Diabetic Retinopathy Study Group.

CONCLUSIONS: In this phase II trial, subjects assigned to pegaptanib had better VA outcomes, were more likely to show reduction in central retinal thickness, and were deemed less likely to need additional therapy with photocoagulation at follow-up.

Retina. 2006 November/December; 26(9):994-998

**VISUAL IMPROVEMENT FOLLOWING INTRAVITREAL
BEVACIZUMAB (AVASTIN) IN EXUDATIVE AGE-RELATED
MACULAR DEGENERATION.**

Yoganathan P, Deramo VA, Lai JC, Tibrewala RK, Fastenberg DM.

CONCLUSION

Intravitreal bevacizumab has the potential for improvement in vision in both naive and previously treated eyes for at least 6 months. The benefit is more pronounced in eyes without prior pegaptanib and/or PDT.

CONCLUSIONI

- (1) Due studi clinici controllati (VISION) effettuati su 1208 pazienti, iniettando in camera vitreale il pegaptanib 0,3 mg ogni 6 settimane, hanno dimostrato a distanza di un anno una riduzione della perdita del visus < a 15 linee (**responders**) nel **15% dei pazienti rispetto al placebo**. L'efficacia nel secondo anno di trattamento è stata meno omogenea, ma di circa il **14%** (1%-27%) .
- (2) Diversi **eventi avversi** sono stati segnalati durante il trattamento: 3 gravi (endoftalmite, distacco di retina, cataratta) in circa l'1% dei pazienti. Ipertono oculare transitorio nel 15% dei pazienti. Reazioni di ipersensibilità dopo l'approvazione .
- (3) Il trattamento con pegaptanib avviene mediante **iniezione intraoculare** ogni 6 settimane in anestesia topica e in condizioni di asepsi chirurgica.
- (4) In pratica il pegaptanib in termini visivi presenta apparentemente la **stessa efficacia della terapia fotodinamica con verteporfina**, con un numero di eventi avversi e costi del trattamento maggiori, ma in realtà è attivo indipendentemente dalla localizzazione, dal sottotipo, dalle dimensioni della membrana neovascolare, e dal visus di partenza, con un vantaggio maggiore nei casi di membrana minimamente classica in stadio iniziale.



Università degli Studi di Cagliari

Clinica Oculistica

**GRAZIE PER
L'ATTENZIONE!**