

ANTIVEGF IM ALLTAG: EIN PRAXISNAHER ÜBERBLICK

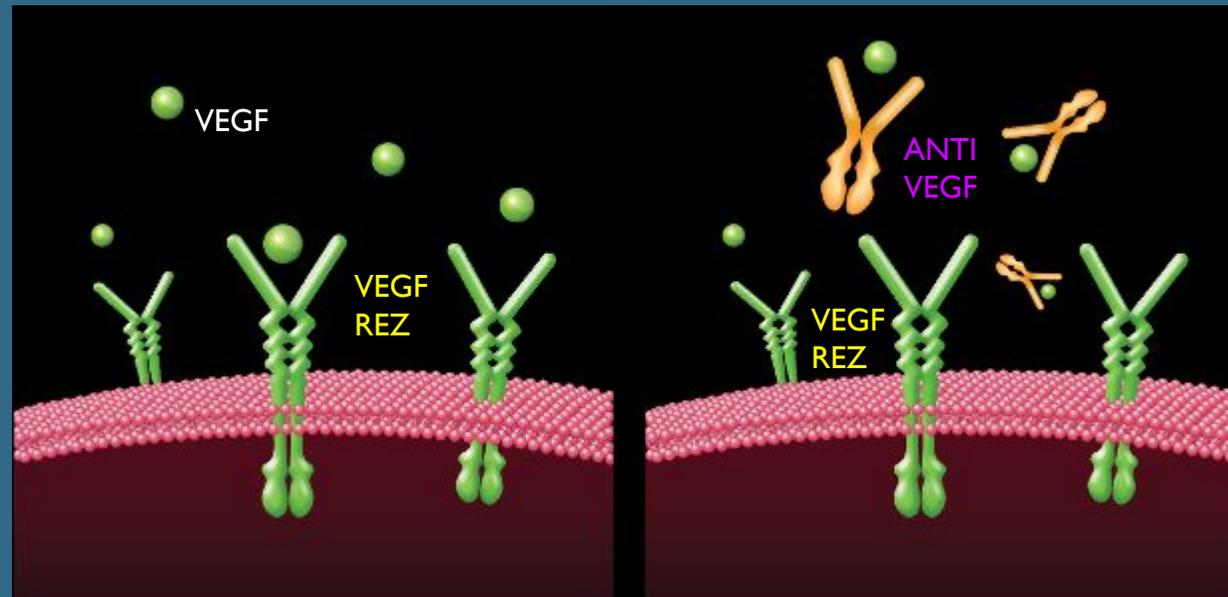
Erdem Ergun

Sanatorium Hera

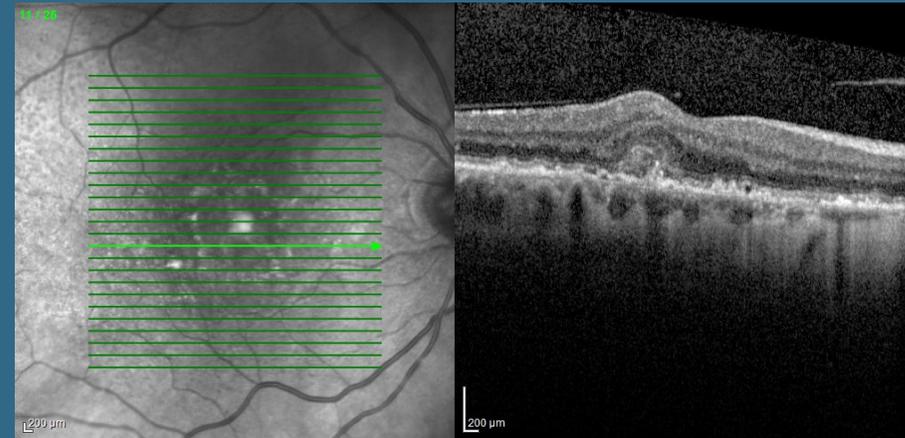
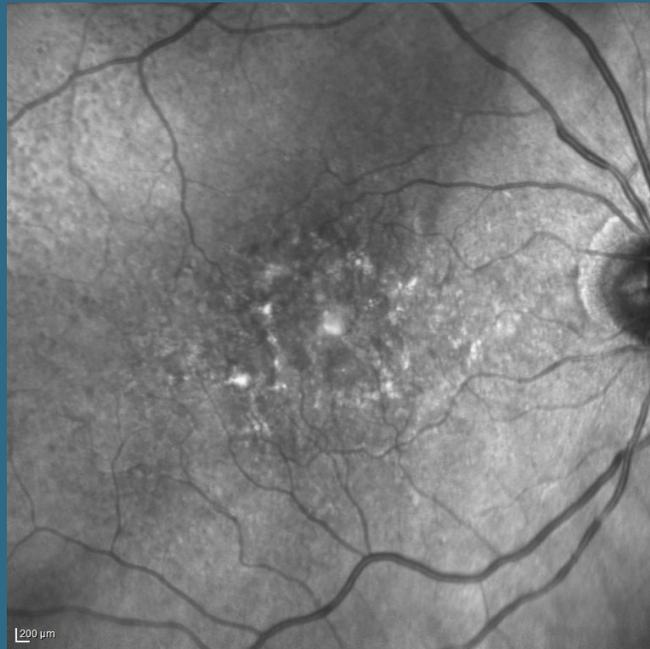
Wien

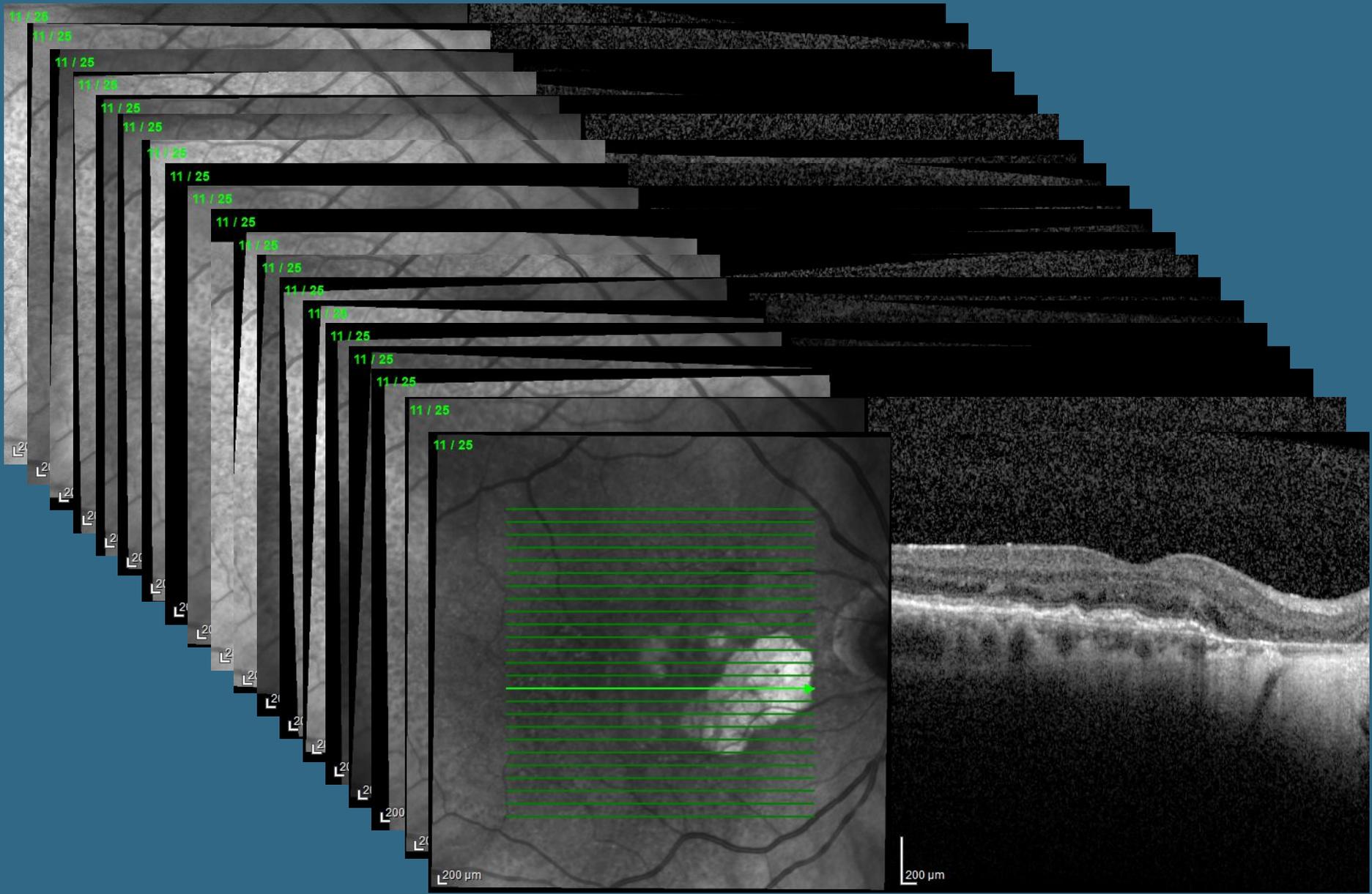
Vorstand: Prim. Priv. Doz. Dr. Alexandra Luksch

ANTIVEGF – EINE ERFOLGSSTORY



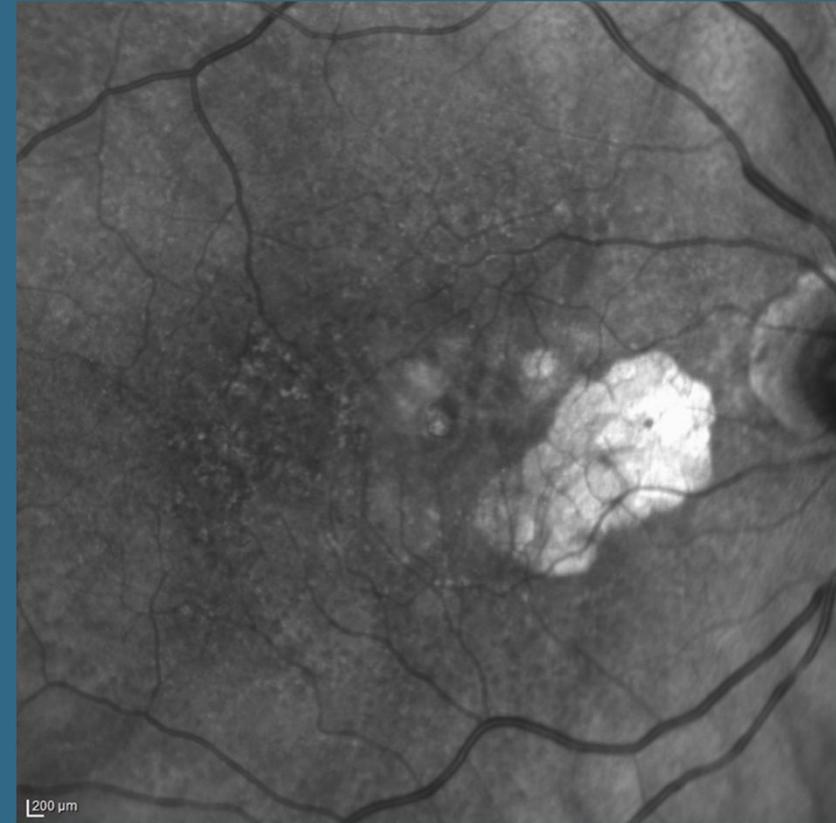
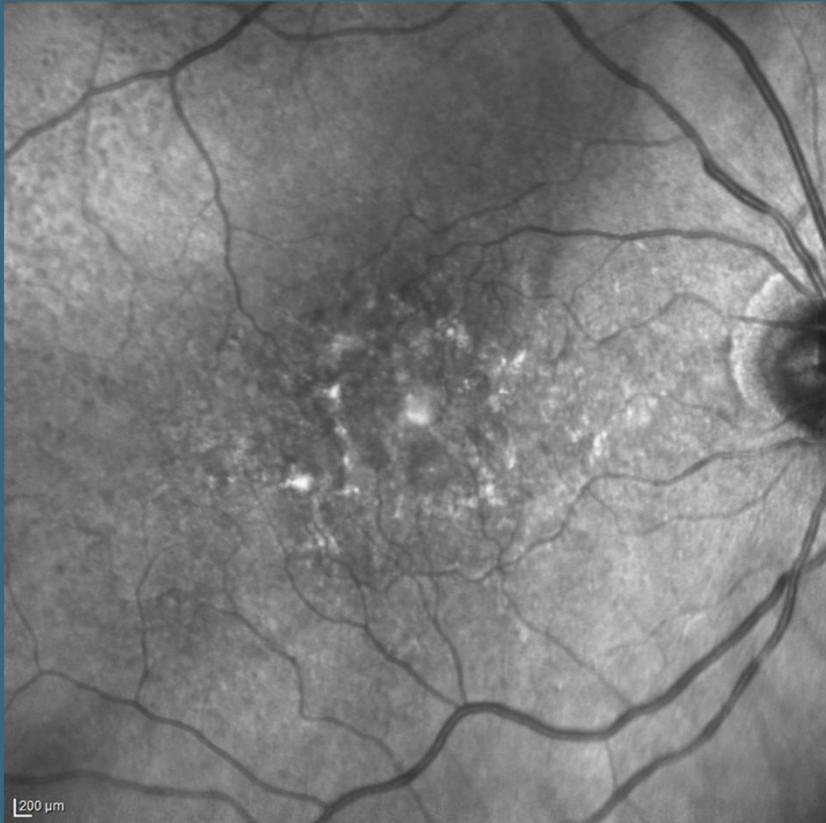
76A, ♀, VISUS 0,4





- 0,4
- 0,5
- 0,7
- 0,8
- 0,7 2 M
- 0,5p
- 0,7
- 0,3 4W
- 0,6 6W
- 0,8 6 W
- 0,7 6 W
- 0,6 8 W
- 0,8 8 W
- 0,7 3 M
- 0,7 3 M
- 0,8 3 M
- 0,8 3 M
- 0,8 4 M
- 0,8 4 M

2010 → 2018



ANTI-VEGF IVOM

PRO

- Schonend fürs Gewebe (Vorgänger)
- Relativ einfache Applikation
- Wirkung!

CONTRA

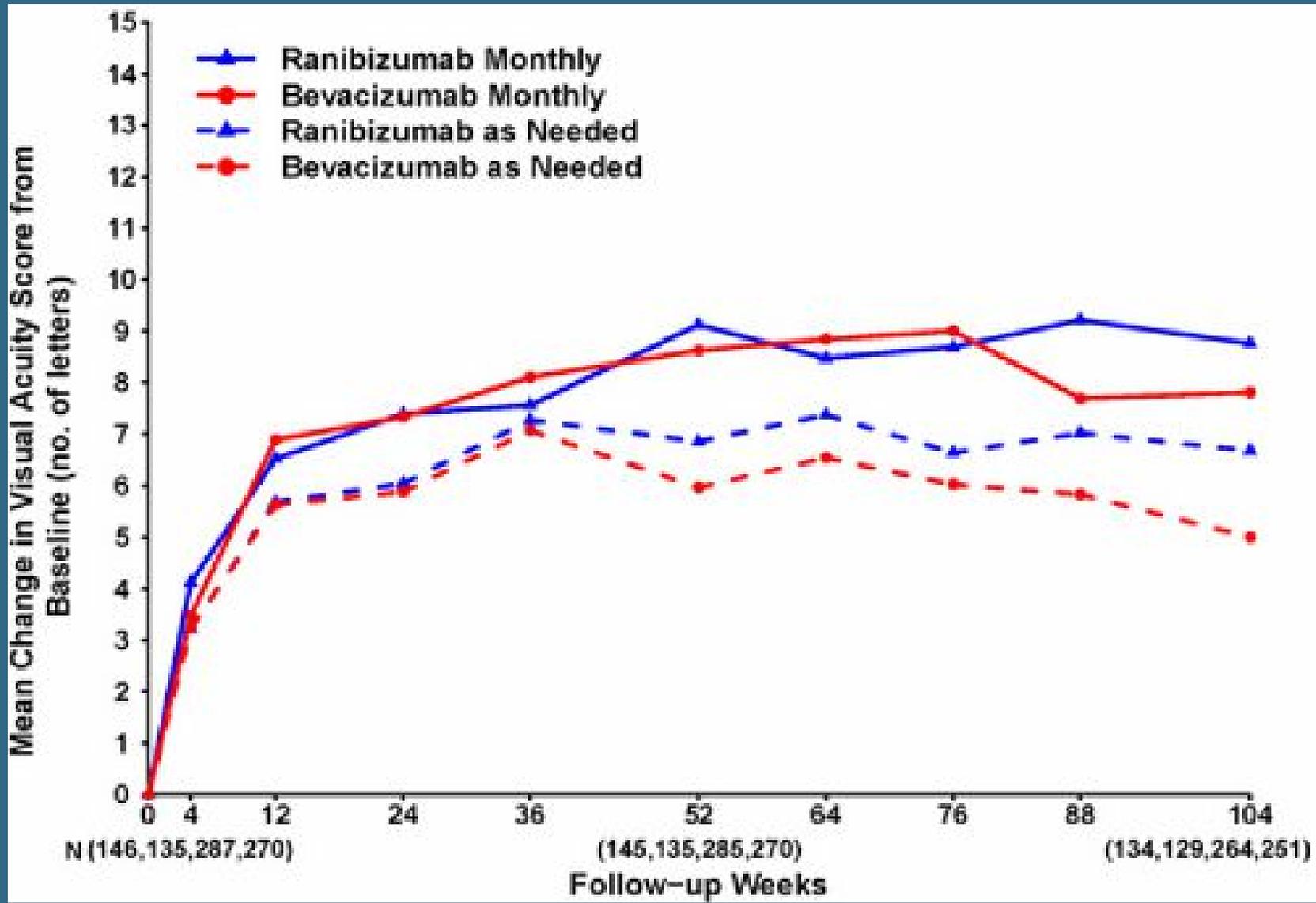
- Wirkdauer/Frequenz
- Atrophie längerfristig
- Logistik

WELCHE SUBSTANZEN

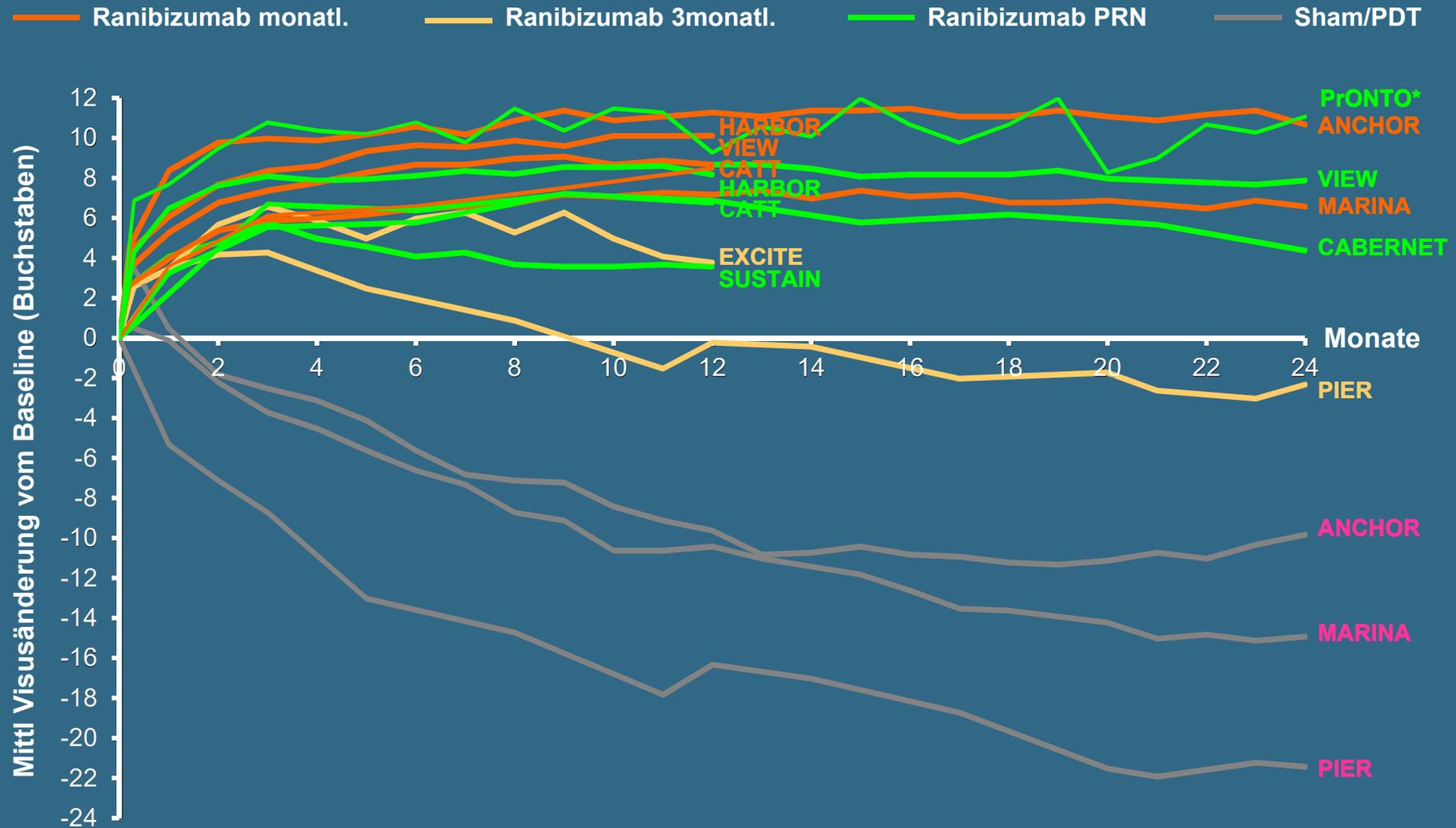
- Aflibercept
- Bevacizumab
- Ranibizumab



	Bevacizumab	Ranibizumab	Aflibercept
Firmenname	Avastin	Lucentis	Eylea
Blockade	VEGF-A	VEGF-A	VEGF-A, -B, PlGF
Struktur	Ig-Antikörper	Fab-Fragment	Fusion. Eiweiß
Intervall*	4-6 Wochen	4 Wochen	4-8 Wochen
Halbwertszeit (d) (Sys/GK)	20 /6,7	0,09 /9,0	7
Dosis	1,25mg	0,5mg	2,0mg

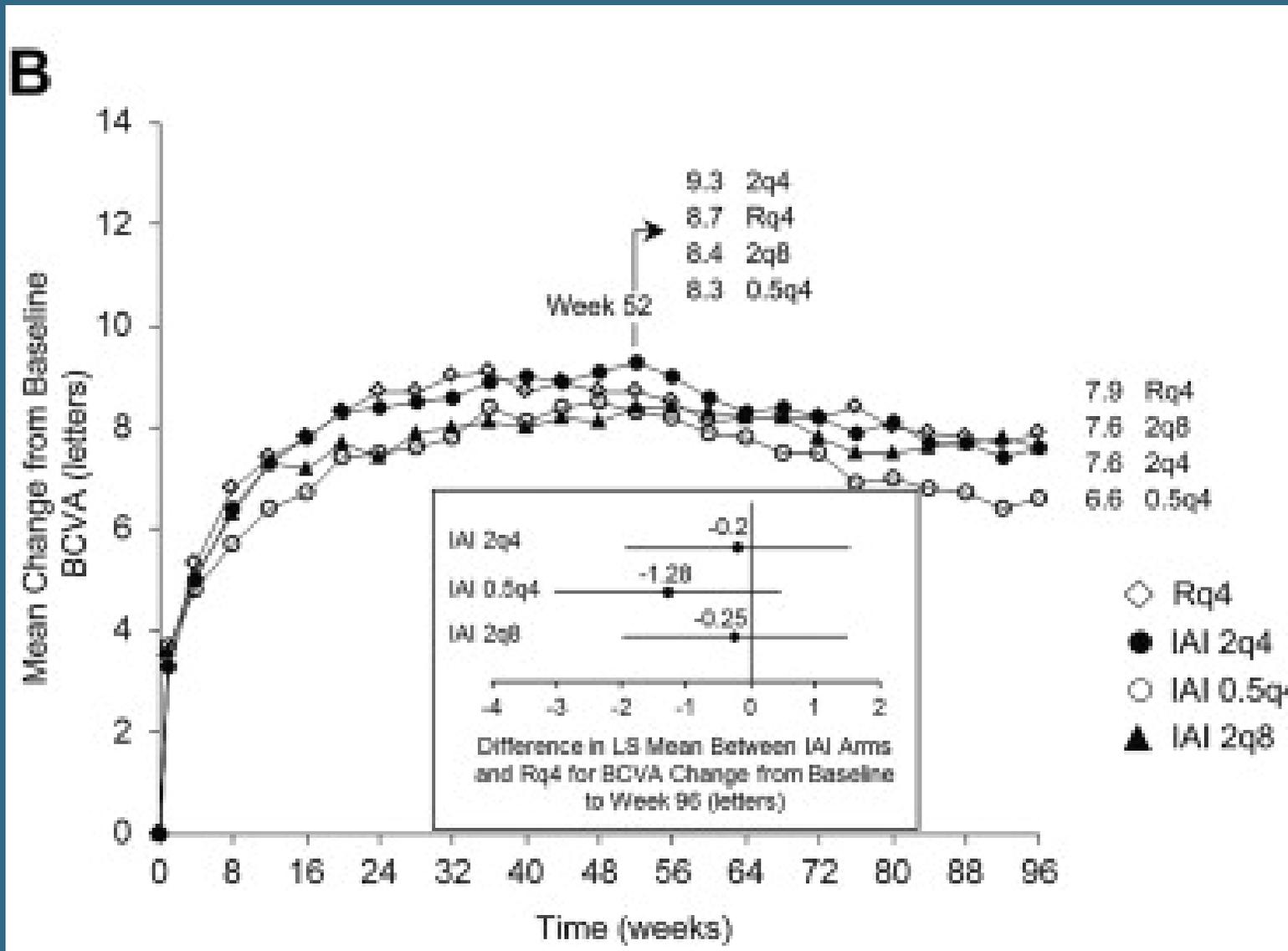


STUDIEN/EFFIZIENZ



PRN, *pro re nata* (individualized regimen)

*single center study (n = 40)



PREISE

Bevacizumab	Ranibizumab	Aflibercept
€38*	€914,37	€653,40

PREISE

Bevacizumab	Ranibizumab	Aflibercept
€38	€304,79	€163,35

Table 4. Adverse Events within 2 Years of Enrollment

Adverse Event Type	Ranibizumab (n = 599), n (%)	Bevacizumab (n = 586), n (%)	P Value*
Systemic serious			
Death, all causes	32 (5.3)	36 (6.1)	0.62
Arteriothrombotic events	28†(4.7)	29 (5.0)	0.89
Nonfatal stroke	8 (1.3)	8 (1.4)	1.00
Nonfatal myocardial infarction	9 (1.5)	7 (1.2)	0.80
Vascular death	12 (2.0)	14 (2.4)	0.70
Venous thrombotic events	3 (0.5)	10 (1.7)	0.054
Hypertension	3 (0.5)	4 (0.7)	0.72
One or more serious adverse events	190 (31.7)	234 (39.9)	0.004
Previously associated with anti-VEGF treatment‡			
Yes	45 (7.5)	62 (10.6)	0.07
No	170 (28.4)	202 (34.5)	0.02
MedDRA system organ class§			
Cardiac disorders	47 (7.8)	62 (10.6)	0.11
Infections	41 (6.8)	54 (9.2)	0.14
Nervous system disorders	34 (5.7)	36 (6.1)	0.81
Injury and procedural complications	23 (3.8)	35 (6.0)	0.11
Neoplasms benign and malignant	27 (4.5)	22 (3.8)	0.56
Gastrointestinal disorders	11 (1.8)	28 (4.8)	0.005
Any other system organ class	81 (13.5)	104 (17.8)	0.046
Ocular, study eye			
Endophthalmitis	4 (0.7)	7 (1.2)	0.38
Pseudo-endophthalmitis	1 (0.2)	1 (0.2)	1.00

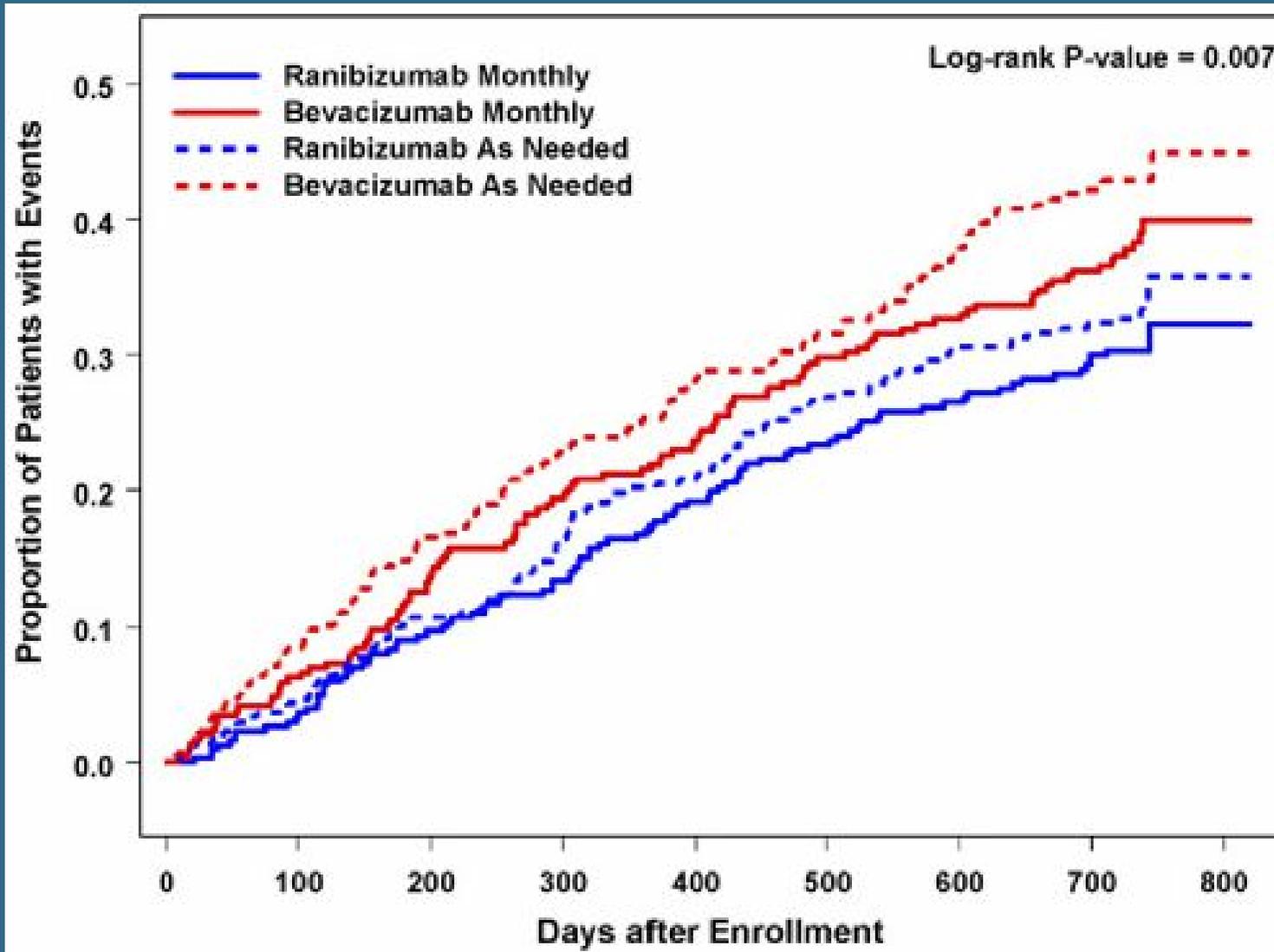
MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; VEGF = vascular endothelial growth factor.

*Fisher exact test.

†One patient had both a nonfatal stroke and a nonfatal myocardial infarction.

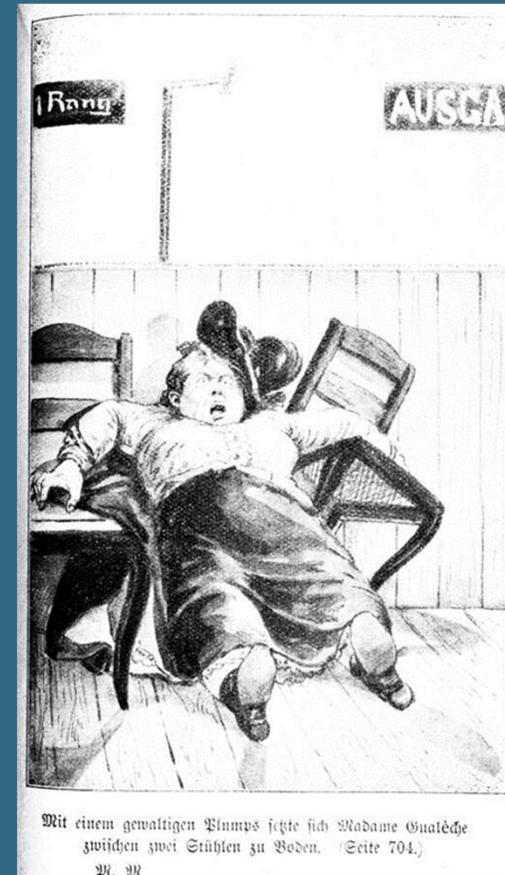
‡Arteriothrombotic events, systemic hemorrhage, congestive heart failure, venous thrombotic events, hypertension, and vascular death.^{12,13}

§Data are listed only for system organ classes with 35 or more events.



RECHTSLAGE ÖSTERREICH OFF-LABEL THERAPIE

- Nur wenn kein vergleichbares Medikament!!!
- CATT Studie widerlegt dies...
- Situation eigentlich untragbar...Arzt zwischen mehreren Stühlen



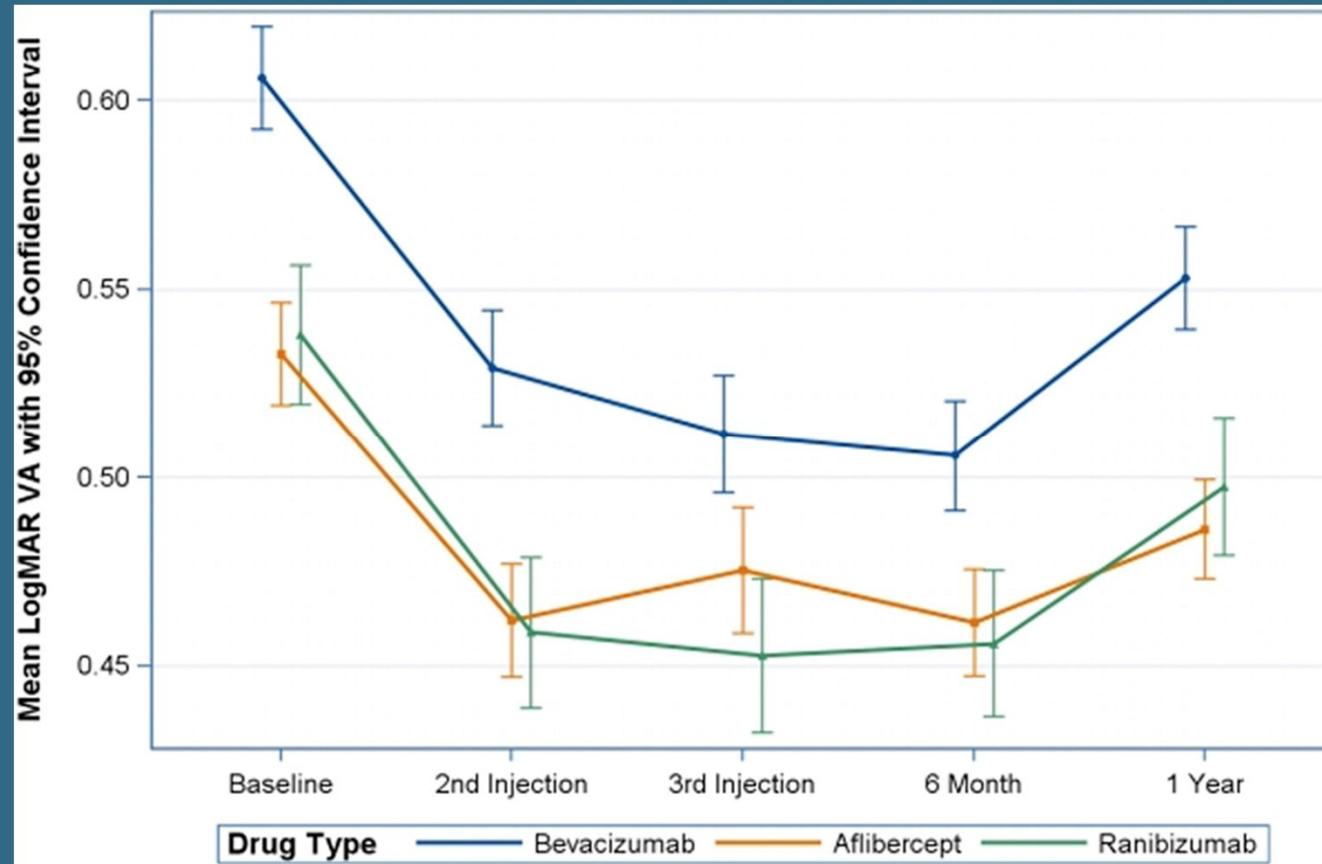
GESETZE ÜBER GESETZE...

- § 8 AMG → Arzneimittel ausnahmsweise **keiner** Zulassung bedürfen, wenn Arzt bescheinigt, dass Arzneyspezialität zur Abwehr einer Lebensbedrohung oder schweren gesundheitlichen Schädigung **dringend** benötigt wird
- Erfolg kann mit einer zugelassenen und verfügbaren Arzneyspezialität nach dem Stand der Wissenschaft voraussichtlich **nicht** erzielt werden.
- “Geht man davon aus, dass das für diese Indikation nicht zugelassene Bevacizumab nicht wirksamer ist als Ranibizumab/Aflibercept, so käme die in § 8 AMG normierte Ausnahme von der Zulassung **nicht** zum Tragen.“

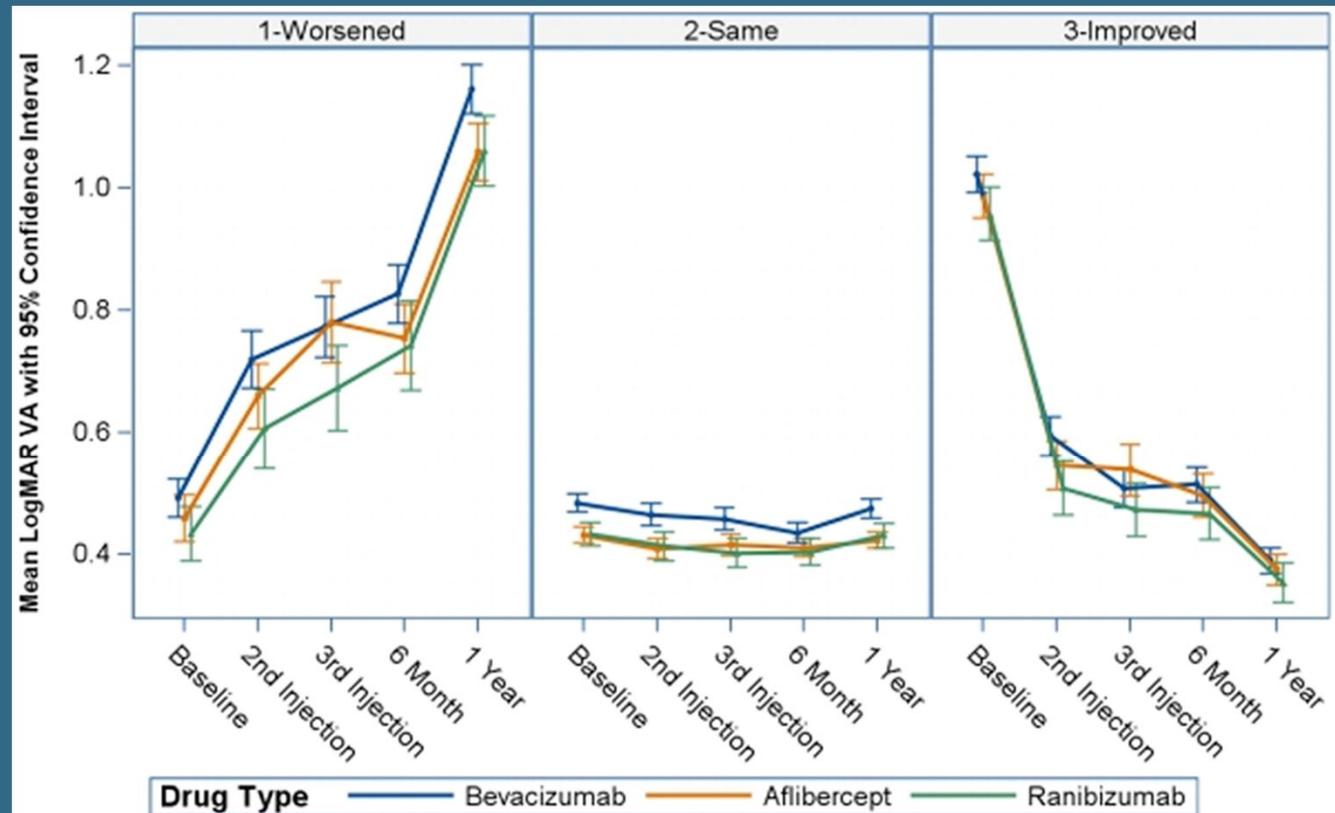
ÖAZ 10.06.2010

- § 49 ÄrzteG :Arzneimittel außerhalb der zugelassenen Indikation verwendet → Unternehmen haftet für die beim Patienten eingetretenen Schäden **nicht**.
- Beweissituation des Arztes **verschärft** sich, wenn ein **zugelassenes Arzneimittel verfügbar** ist → Haftpflichtversicherung des Arztes → grob fahrlässige Sorgfaltspflichtverletzung prüfen.
- Bei Off-Label-Anwendung eines Arzneimittels → Patienteninformation und Patientenaufklärung große Bedeutung.

REAL WORLD ERGEBNISSE N=13859



REAL WORLD ERGEBNISSE

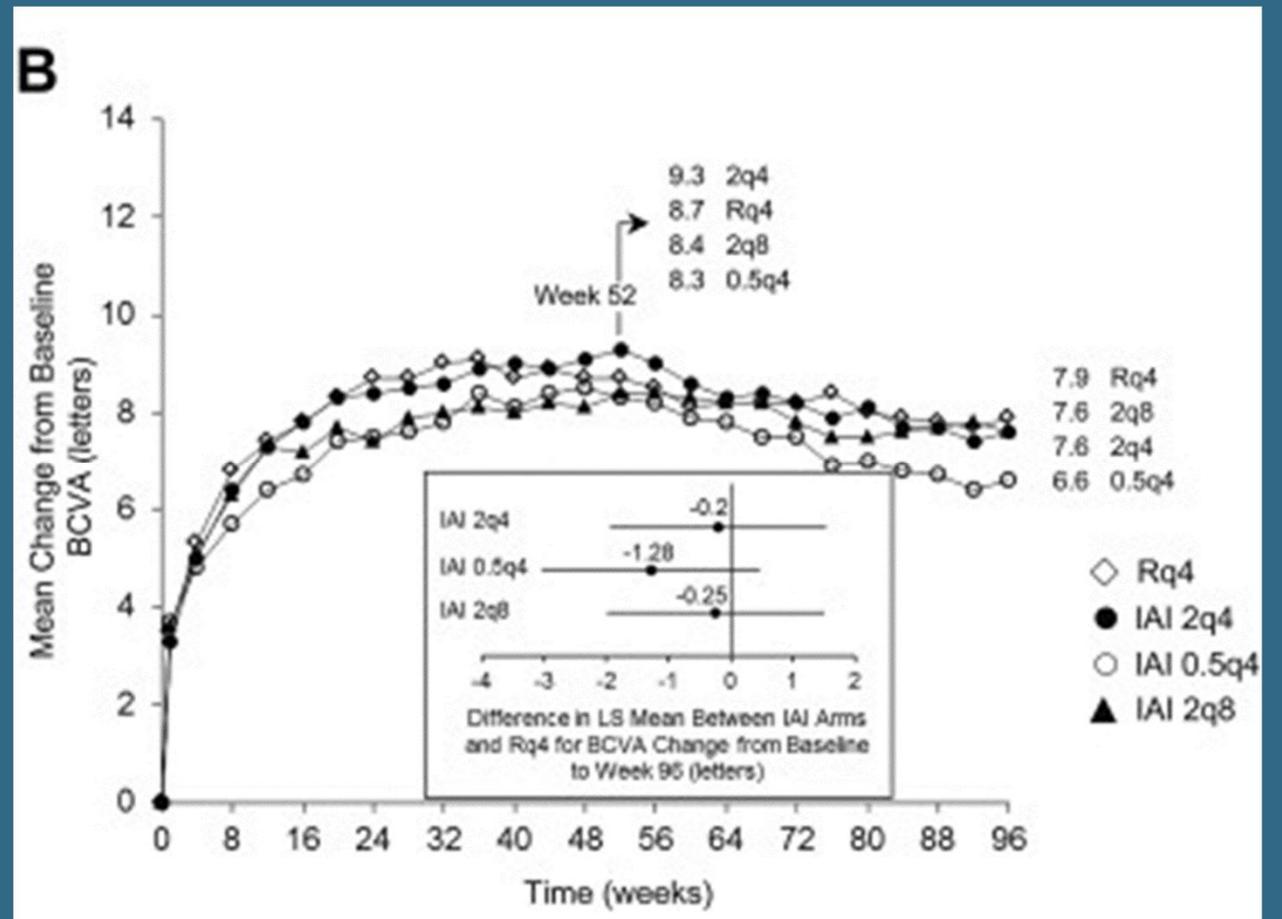
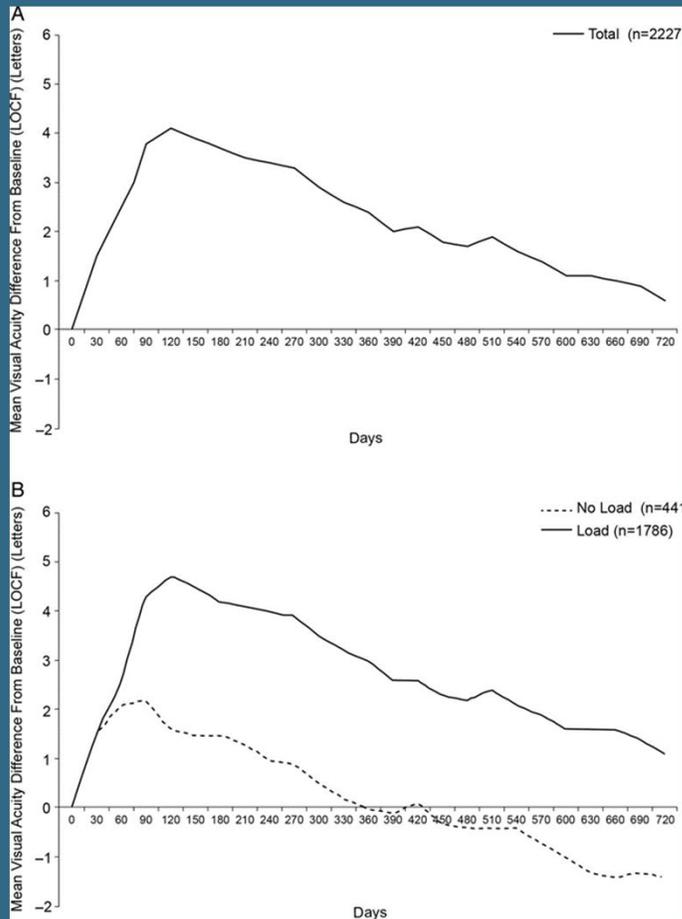


*Visual Gain was defined as worsened (≥ 3 line or 0.3 LogMAR VA unit loss), same (less than 3 line or 0.3 LogMAR VA unit loss or gain), or improved (≥ 3 line or 0.3 LogMAR VA unit gain).

ALLES BESTENS?



AURA STUDIE: SPIEGELBILD DER REALITÄT



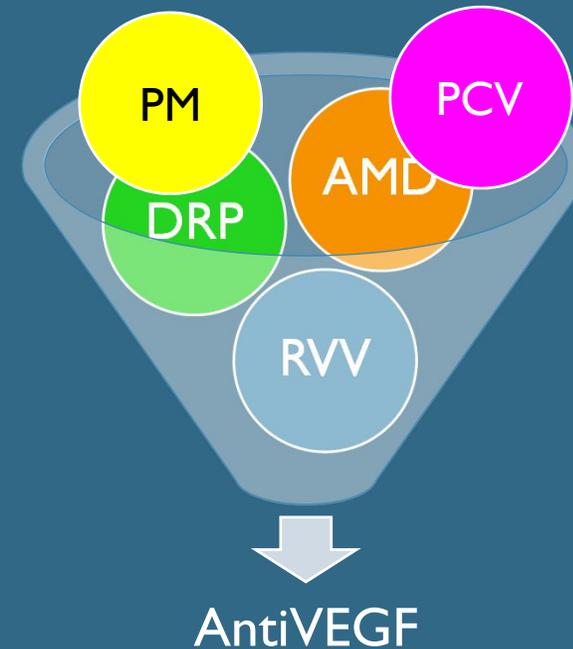
INJEKTIONSHÄUFIGKEIT



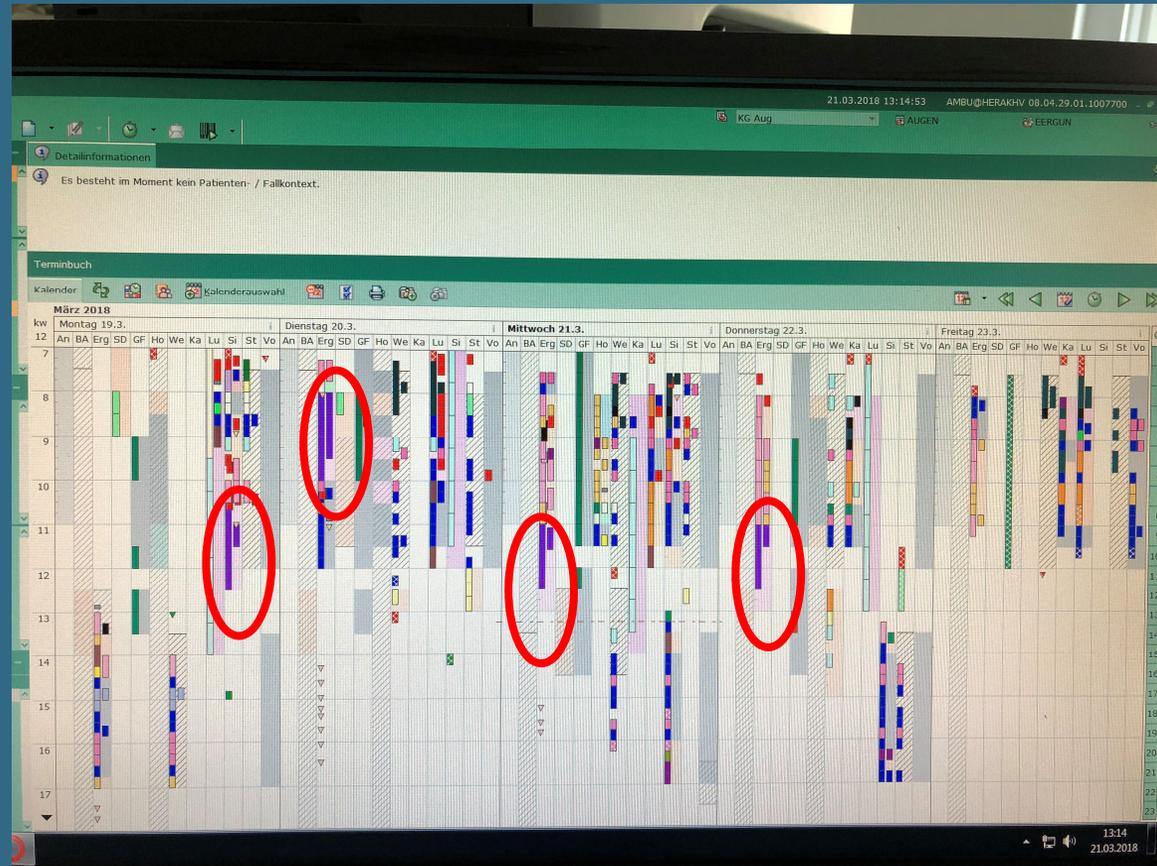
1. 5,0
2. 2,2

WORAN KRANKT'S?

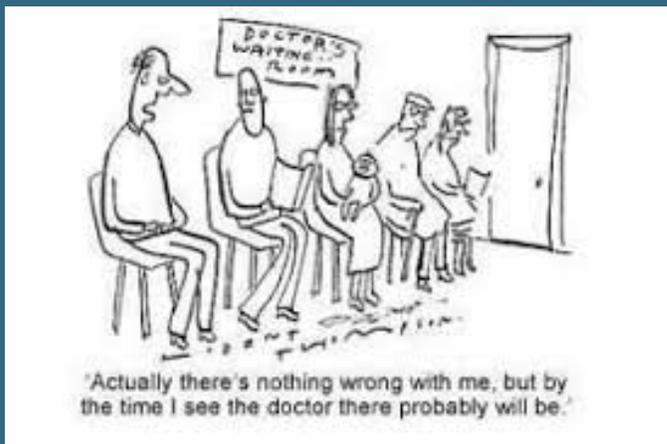
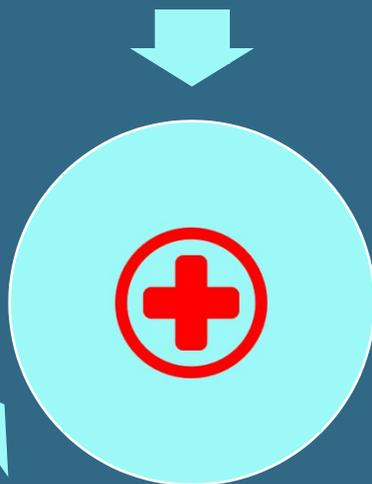
- Logistik
- IVOMs zeitgerecht verabreichen
- Voruntersuchung (Visus, Fdi, OCT)
- Neue Patienten
- Zunehmende Indikationen



MEINE „REAL WORLD“



Guidelines for the management of neovascular age-related macular degeneration by the European Society of Retina Specialists (EURETINA)

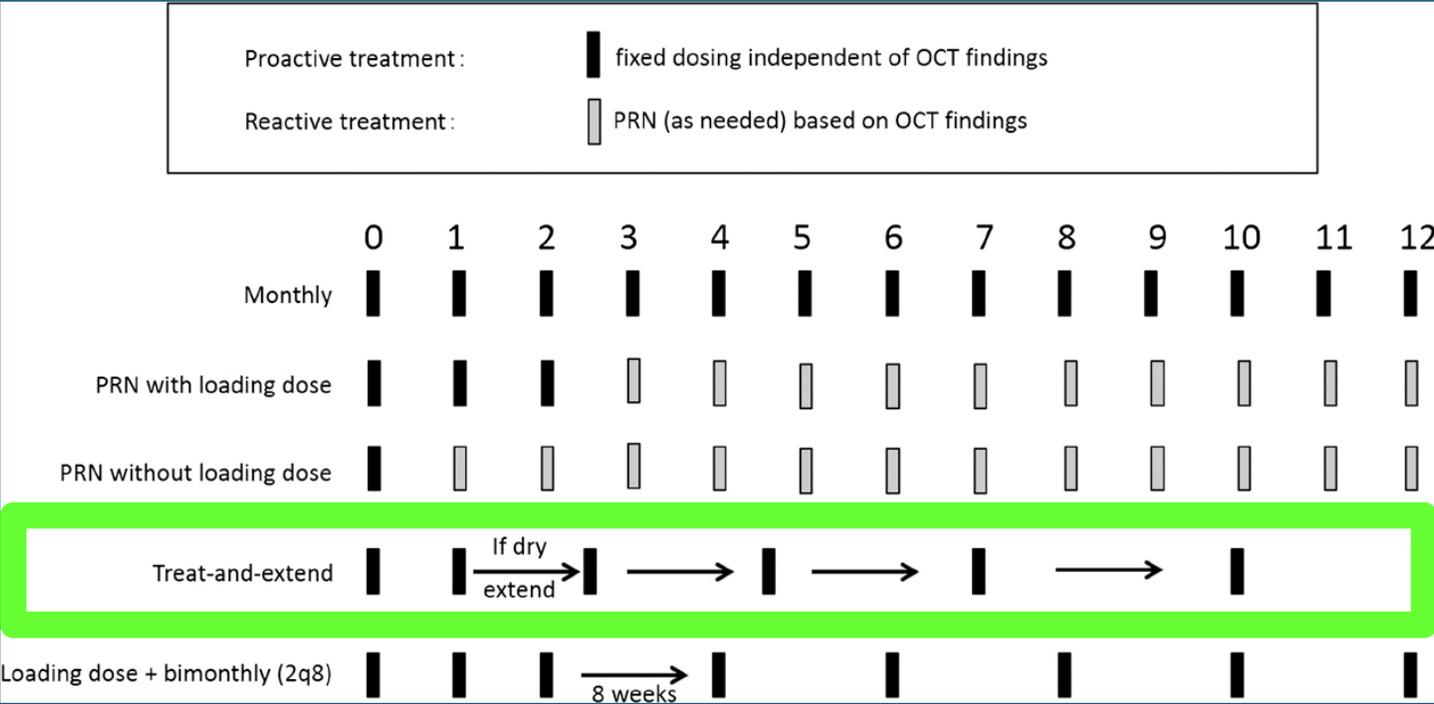


UNSER ZIEL

- Sehleistung bessern
- Aufwand begrenzen, Ressourcen optimieren
- Zufriedenheit (PatientIn, BehandlerIn, Träger)



BEHANDLUNGSSCHEMATA



✓ PLANBARKEIT

- Slots für IVOM im Vorhinein bestimmbar
- Bestellung IVOMs optimiert
- Zeitaufwand für Patienten ↓



✓ WENIGER BESUCHE

- PRN: jedes Monat
- Fix: je nach Schema 4-12
- T&E: je nach Intervall unterschiedlich, bis 4x/Jahr ↓



✓ BESSERE ERGEBNISSE HEAD TO HEAD

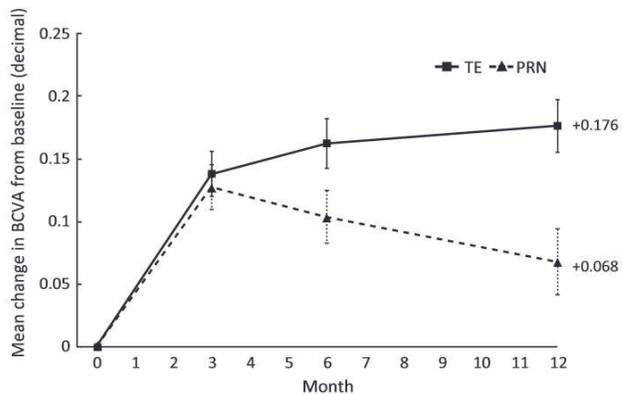


Table 2. Mean visual acuity ETDRS in *pro re nata* (PRN)-cohort and treat-and-extend (TE)-cohort at baseline (BL), 6- and 12-month follow-up in eyes with available follow-up data.

	PRN-cohort (ETDRS)	TE-cohort (ETDRS)	p value
Follow-up eyes	(n = 176)	(n = 180)	
BL	58.9 (13.9)	61.3 (13.7)	0.105 ns
6 months	61.6 (15.3)	66.8 (13.2)	0.001
12 months	60.1 (17.6)	66.5 (13.1)	<0.001
All eyes included	(n = 223)	(n = 220)	
BL	55.4 (16.1)	58.3 (15.6)	0.052 ns
12 months/LOCF	56.1 (19.3)	61.9 (18.3)	0.001

In addition, mean visual acuity ETDRS at BL and 12-month follow-up/last observation carried forward (LOCF) for all eyes included.

ETDRS = Early Treatment Diabetic Retinopathy Study.

ALTAIR – STUDIENDESIGN

Vorwiegend nicht vorbehandelte nAMD
Japanische Männer und Frauen, ≥ 50 Jahre, mit aktiven primären subfovealen CNV-Läsionen in Folge einer nAMD durch FA und eine ETDRS BCVA von 73–25 Buchstaben (etwa 20/40–20/320 Snellen Äquivalent)

IVT-AFL
3-monatliche Gaben

Woche 0, 4, 8

1:1 Randomisierung
n= 255

Woche 16

T&E in 2-Wochen
Schritten*
n=124

T&E in 4-Wochen
Schritten*
n=123

Woche 24–50

Primärer Endpunkt
Veränderungen BCVA
gegenüber Baseline

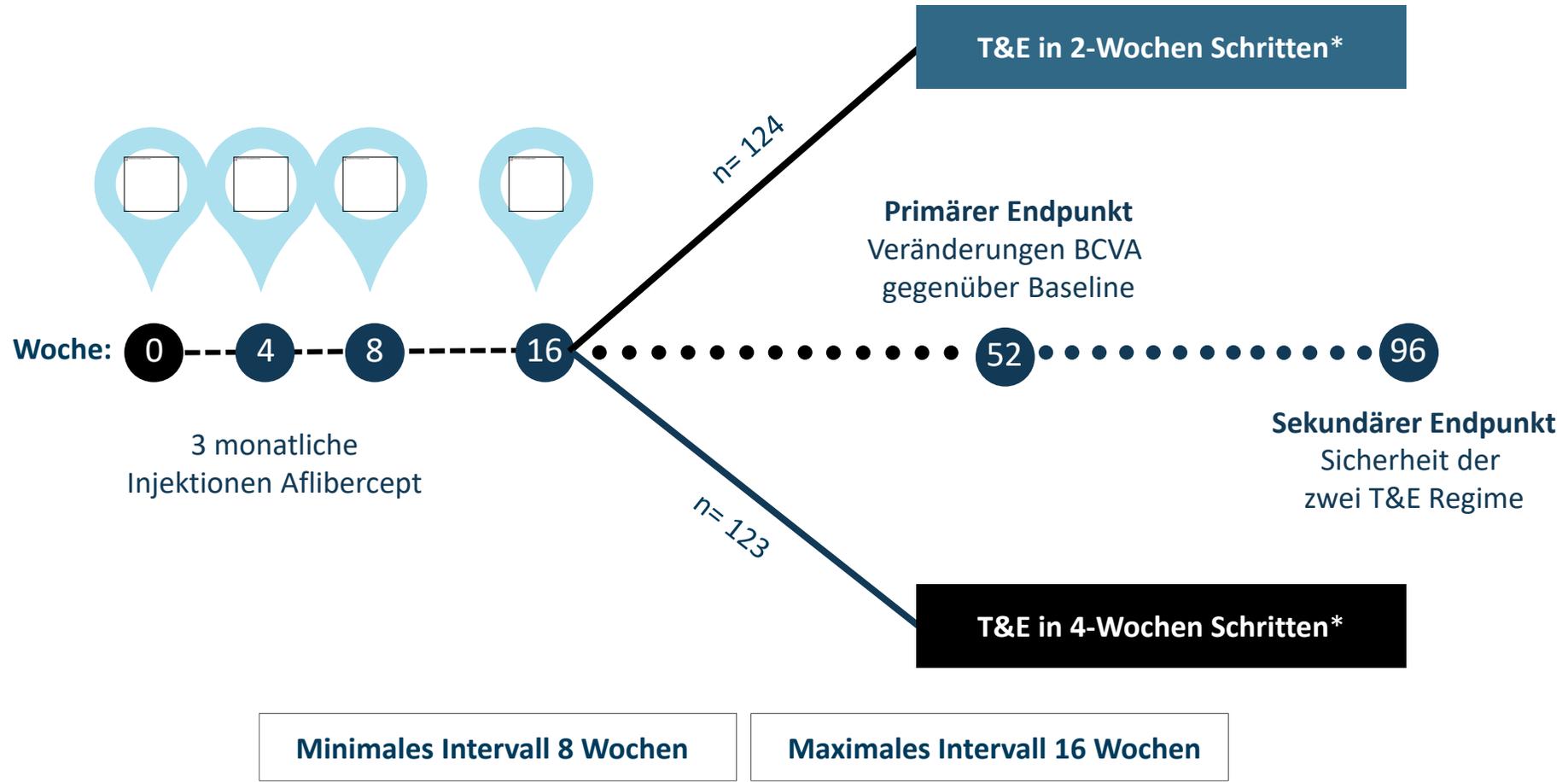
Woche 52

T&E in 2-Wochen
Schritten*

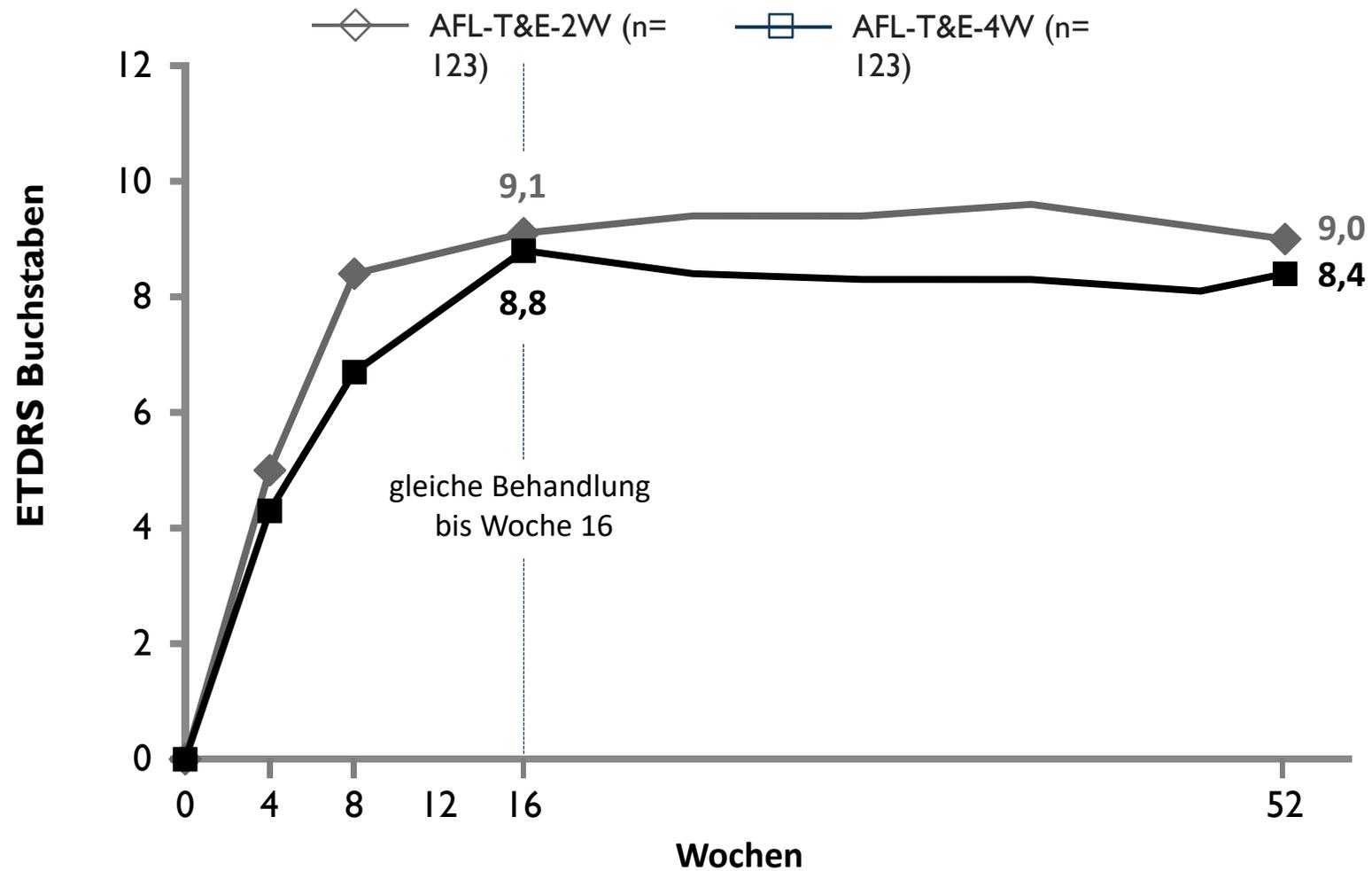
T&E in 4-Wochen
Schritten*

Woche 54–96

ALTAIR – STUDIENDESIGN (2)



ALTAIR – MITTLERE VERÄNDERUNG DER BCVA



ALTAIR – MITTLERE VERÄNDERUNG DER BCVA BIS WOCHE 96 GEGENÜBER BASELINE

Sehschärfe (ETDRS Buchstaben)

12

◆ AFL-T&E-2W
(n= 123)

■ AFL-T&E-4W
(n= 123)

8

9,0

8,4

7,6

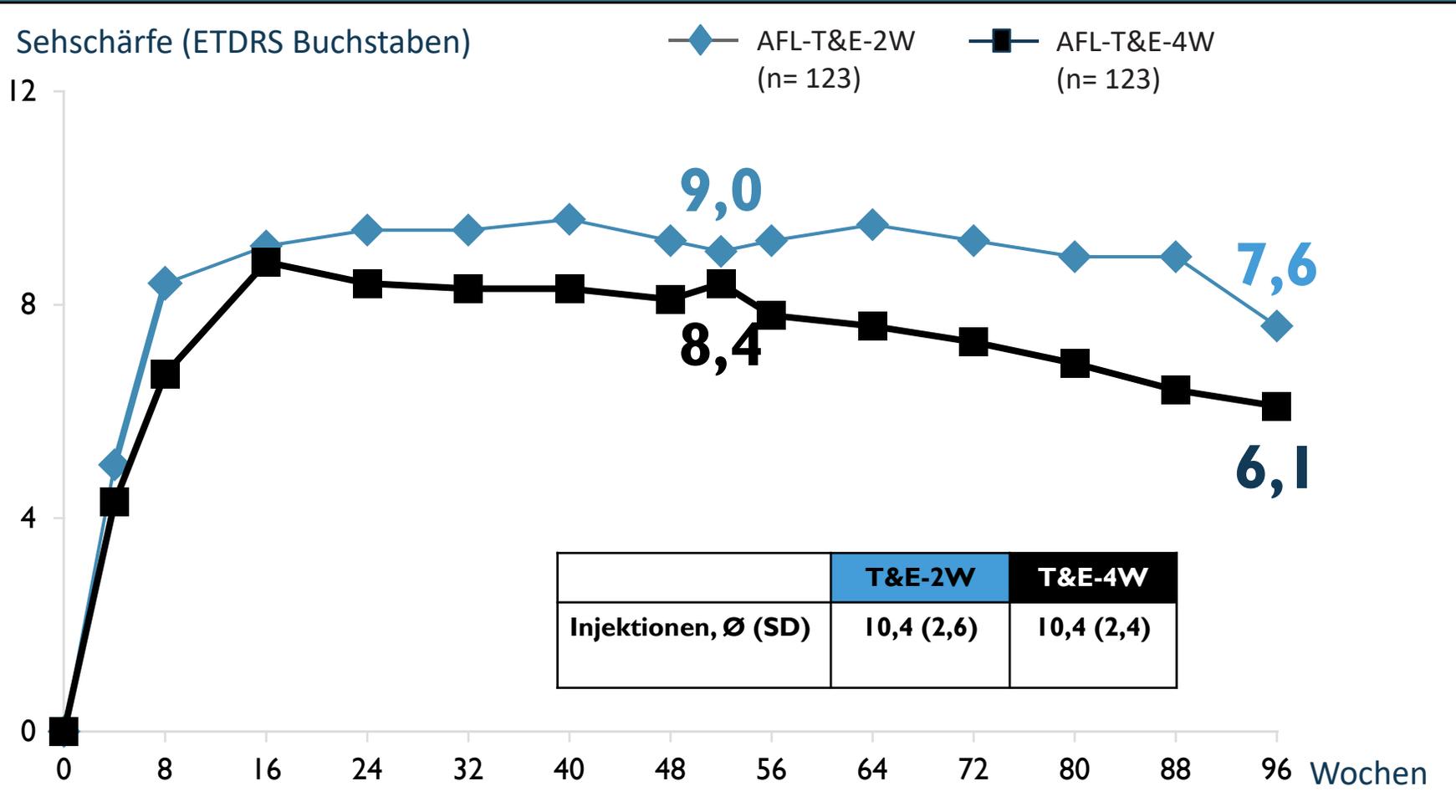
6,1

4

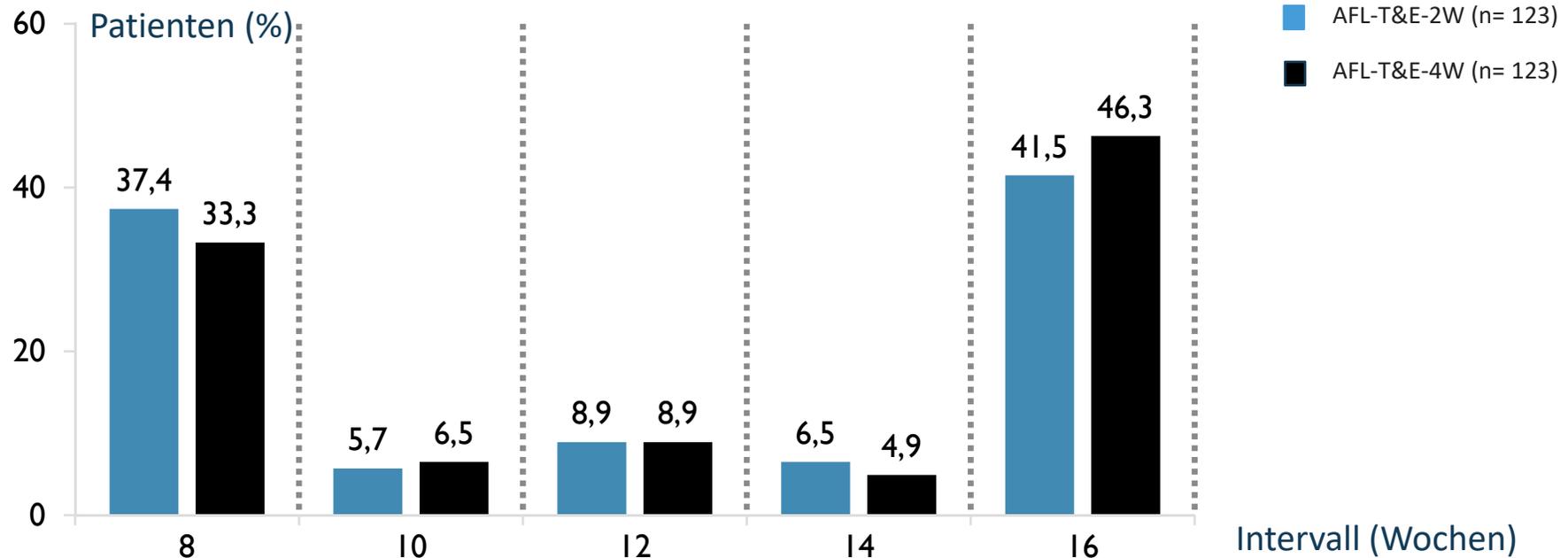
	T&E-2W	T&E-4W
Injektionen, Ø (SD)	10,4 (2,6)	10,4 (2,4)

0

0 8 16 24 32 40 48 56 64 72 80 88 96 Wochen

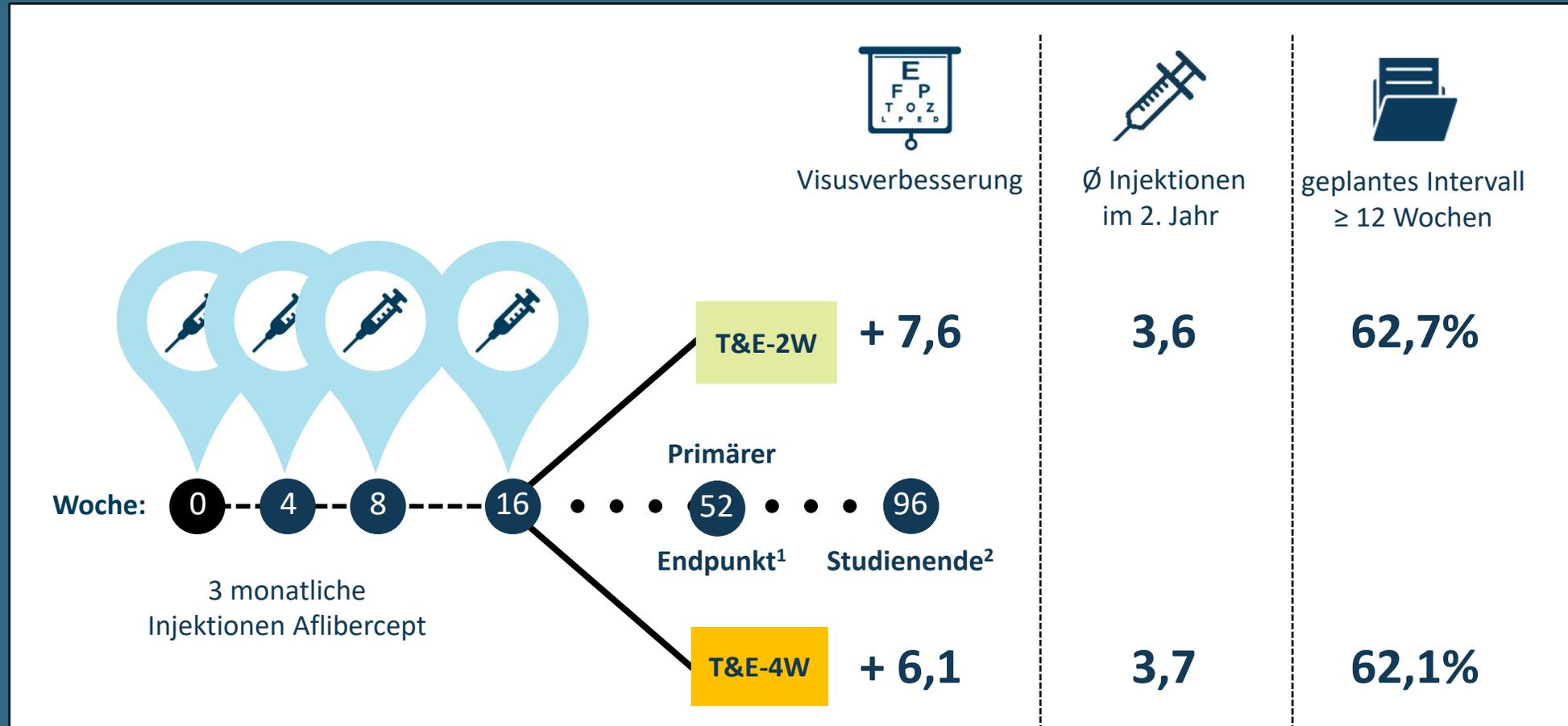


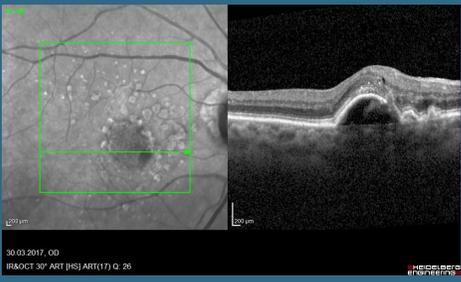
ALTAIR – LETZTES INTERVALL VOR WOCHE 96



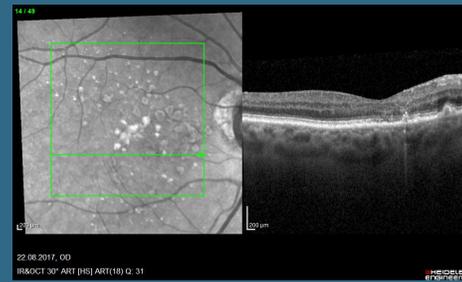
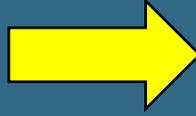
		T&E-2W	T&E-4W
Letztes Intervall, n (%)	> 8 Wochen	77 (2,6)	81 (65,9)
	≥ 12 Wochen	70 (56,9)	74 (60,2)
Letztes Intervall, Ø (SD)		12,2 (3,6)	12,5 (3,6)

ALTAIR – ERGEBNISSE NACH 96 WOCHEN^{1,2}

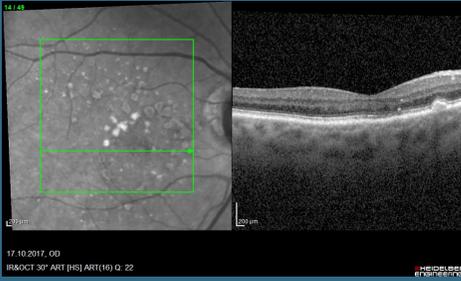
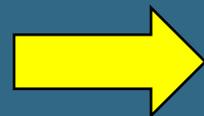




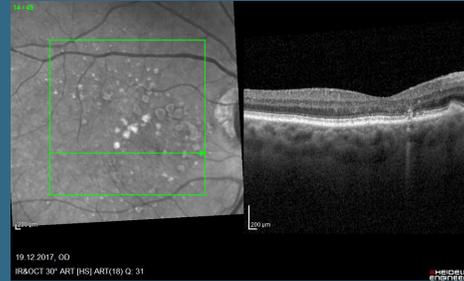
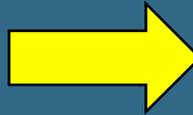
Basis 3er alle 4 Wochen, Visus 0,5



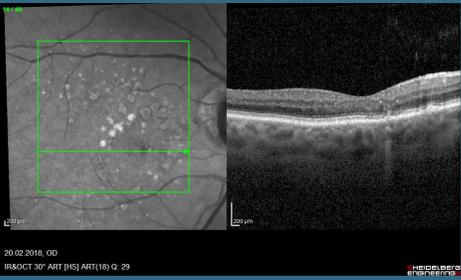
8 Wochen



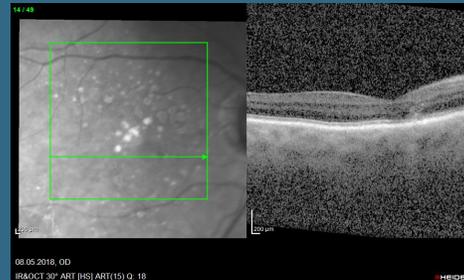
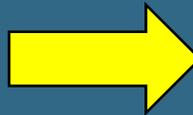
8 Wochen



10 Wochen



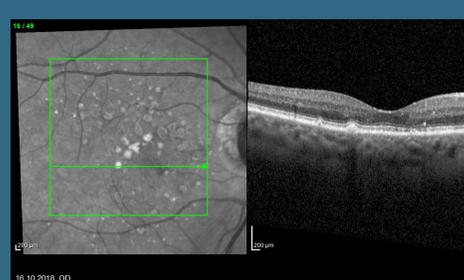
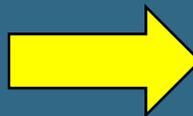
12 Wochen



12 Wochen



12 Wochen, Visus 0,63



14 Wochen, Visus 0,63

TIMELINE

- NACHTEILE

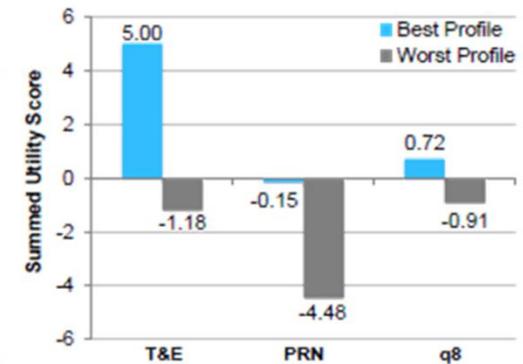
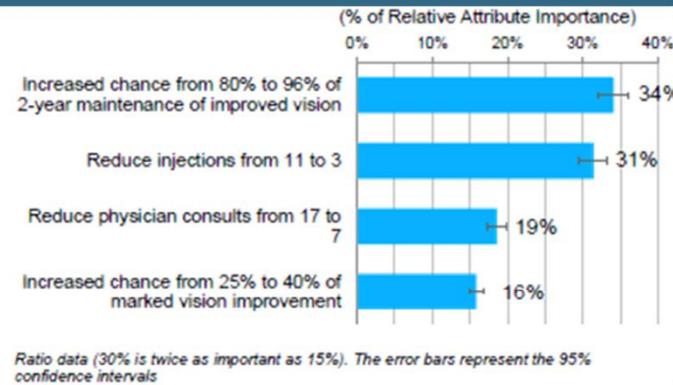
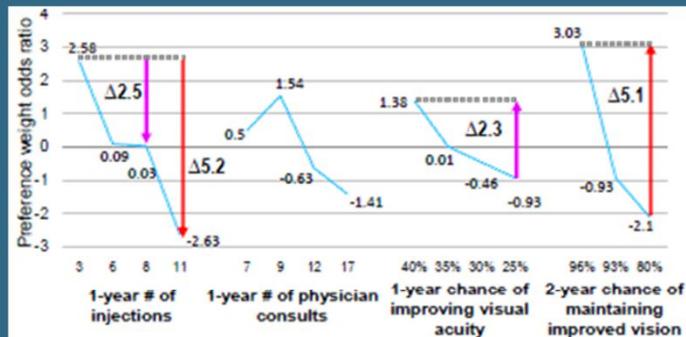
BEHAUPTUNG

- Überbehandlung
- Stabile Fälle behandelt
- ↑ NW

PRAXIS

- Immer? Ergebnisse!
- Definition, Häufigkeit?
- Praktisch gering

WAS MÖCHTEN DIE PATIENTEN?



Patients were willing to accept an increase in the number of injections and visits in exchange for improved VA outcomes

The most important attribute for patients is improving 2-year VA maintenance

T&E is the preferred dosing regimen because it is associated with high chance of 2-year VA maintenance

	Fixes Intervall	PRN	T&E
Planbarkeit	+	-	+
Injektionsanzahl	-	+	- (?)
Rasche Therapie	+	-	+
Besuchsfrequenz	+/-	-	+
Ressourcen	+/-	-	+



Augenuntersuchung

Visus, Vorderabschnitt, Tonometrie,
Fundi in Mydriasis,

Kein Befund

Kontrolle
in 12 Mon

DRP

Path.Befund

Makula Retina

Kein
KSMÖ

Klin.sign.
Makulaödem
KSM

nur MA

MA und andere,
aber < 4-2-1

4-2-1 Regel

Prolif.DRP
ohne GK-Blutung
ohne Traktionsamotio

Prolif.DRP
mit rez.GK-Blutung
und/oder Amotio

Kontrolle wie
Retinopathie

OCT(-A)
+ FLA

Kontrolle
in 12 Mon

Kontrolle
in 6 Mon

optional
Fluo-Angio

volle PRP

AntiVEGF

Vitrektomie

KSMÖ
ohne
GK-Traktion

KSMÖ
mit
GK-Traktion

Vitrektomie

Steroide
Pseudoph

AntiVEGF

Kontrolle je
nach Verfahren/Schema

Optional
AntiVEGF

Optional lockere
PRP

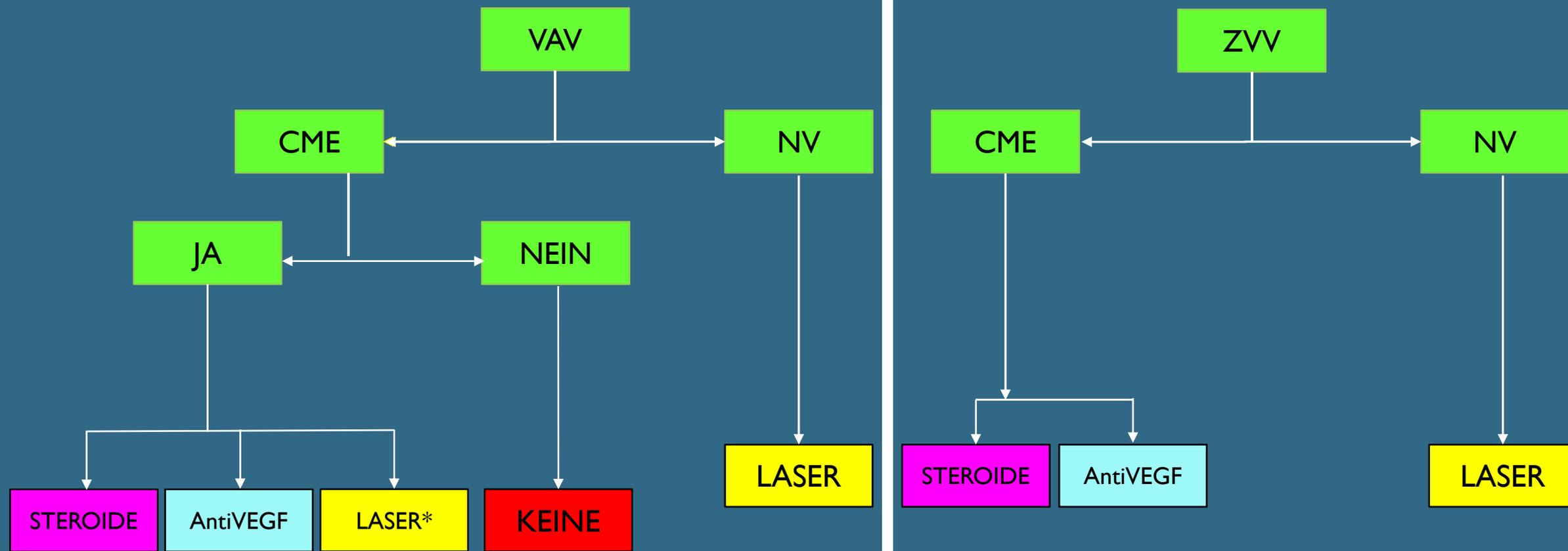
Kontrolle
monatlich*

Kontrolle
alle 3 Mon
ohne Th.)

Laser

modifiz. nach den Leitlinien der ÖOG

RETINALER VENENVERSCHLUSS



ZUSAMMENFASSUNG

- Alle drei AntiVEGFs grundsätzlich wirksam
- Mehr NW bei Avastin, schwierige rechtliche Situation f ÄrztInnen
- TAE effizienter als PRN

**KEEP
CALM
THERE'S A
PARADIGM
SHIFT
GOING ON**