



Eirik Sundlisæter



Magne Sand Sivertsen

Anti-VEGF-behandling av aldersrelatert makuladegenerasjon

Pasienter med våt aldersrelatert makuladegenerasjon (AMD) som får VEGF¹-hemmere injisert i øyet, responderer vanligvis godt på behandlingen, men mange har behov for gjentatte injeksjoner i flere år. Nyere forskning tyder også på at langtids anti-VEGF-behandling er ugunstig for flere celletyper i øyet. Vi gir her en oversikt over lovende legemiddelkandidater som er under klinisk utprøving mot denne vanlige og synstruende øyesykdommen.

EIRIK SUNDLISÆTER, SPESIALIST I ØYESYKDOMMER OG ØYELEGE VED ALERIS ØYEKLINIKK I OSLO. PH.D. I EKSPERIMENTELL PATOLOGI OG POSTDOKTOR VED AVDELING FOR PATOLOGI, RIKSHOSPITALET.

MAGNE SAND SIVERTSEN, PH.D., OVERLEGE VED OSLO UNIVERSITETSSYKEHUS, ULLEVÅL

Siden intravitreale injeksjoner med VEGF-hemmere ble introdusert i behandlingen av våt AMD for mer enn ti år siden, har prognosen for pasientene blitt betydelig bedre. Før anti-VEGF-æraen var passiv observasjon av pasientenes fallende visus øyelegens hverdag. Uten behandling vil færre enn 10 % av øyne med våt AMD tilfredsstille visuskrauet til å kjøre bil (visus $\geq 0,5$ på

det beste øyet) to år etter at diagnosen er stilt; hos 45–75 % faller visus til $\leq 0,1$ (1). Med anti-VEGF-behandling har derimot ca. 2/3 av behandlede øyne visus $\geq 0,5$, og andelen med visus $\leq 0,1$ er kun 5–7 % etter 2 år (2).

En av ulempene med VEGF-hemmere er at det er nødvendig med gjentatte intravitreale injeksjoner. Dette er krevende både for pasienter

og for øyeavdelinger. Hyppigheten av injeksjon avhenger av individuell variasjon, hvilken undergruppe av våt AMD pasienten tilhører, og hvilket behandlingsregime som gjelder ved øyeavdelingen, inkludert hvilket eller hvilke medikamenter som brukes. Som regel ligger antallet injeksjoner på 8–9 det første året (3). Deretter avtar vanligvis behovet, og antallet

¹VEGF står for "vascular endothelial growth factor", på norsk "vaskulær endotelial vekstfaktor".

Tabell 1: Oversikt over noen legemidler i klinisk utprøving mot våt aldersrelatert makuladegenerasjon. Noen av disse er også under utprøving mot diabetisk makulødem.

Navn	Format	Biologisk mål	Utviklingsstadium	ClinicalTrials.gov registreringsnummer	Injeksjonsfrekvens (intravitrealt)	Produsent
OXB-201	Lentivirus-vektor	Endostatin og angiostatin	Fase 1 (AMD)	NCT01301443	Én enkelt injeksjon (subretinalt)	Oxford BioMedica
AAV2-sFLT01	Adeno-assosiert virus-vektor	VEGF	Fase 1 (AMD)	NCT01024998	Én enkelt injeksjon	Sanofi Genzyme
OPT-302	Løselig VEGFR-3	VEGF-C og VEGF-D	Fase 2B (AMD) Fase 1b/2a (DMØ)	NCT03345082 NCT03397264	Hver 4. uke i kombinasjon med ranibizumab (AMD) eller aflibercept (DMØ)	Ophthea
Faricimab (RG7716)	Bispesifikt antistoff	VEGF og ANG-2	Fase 2 (AMD og DMØ)	NCT03038880 NCT02699450	Hver 12. eller 16. uke	F. Hoffmann-La Roche
Abicipar pegol (AGN-150998, MP0112)	Ankyrin repeat-protein	VEGF	Fase 3 (AMD) Fase 2 (DMØ)	NCT02462928 NCT02462486 NCT02186119	Hver 8. eller 12. uke	Molecular Partners/ Allergan
Brolucizumab (RTH258)	Enkel-kjede antistoff-fragment	VEGF	Fase 3 (AMD og DMØ)	NCT02307682 NCT02434328 NCT03481660	Hver 12. uke	Alcon/Novartis

Forkortelser brukt i tabellen:

AMD: aldersrelatert makuladegenerasjon

ANG: angiotensin

DMØ: diabetisk makulødem

VEGF: vaskulær endotelial vekstfaktor

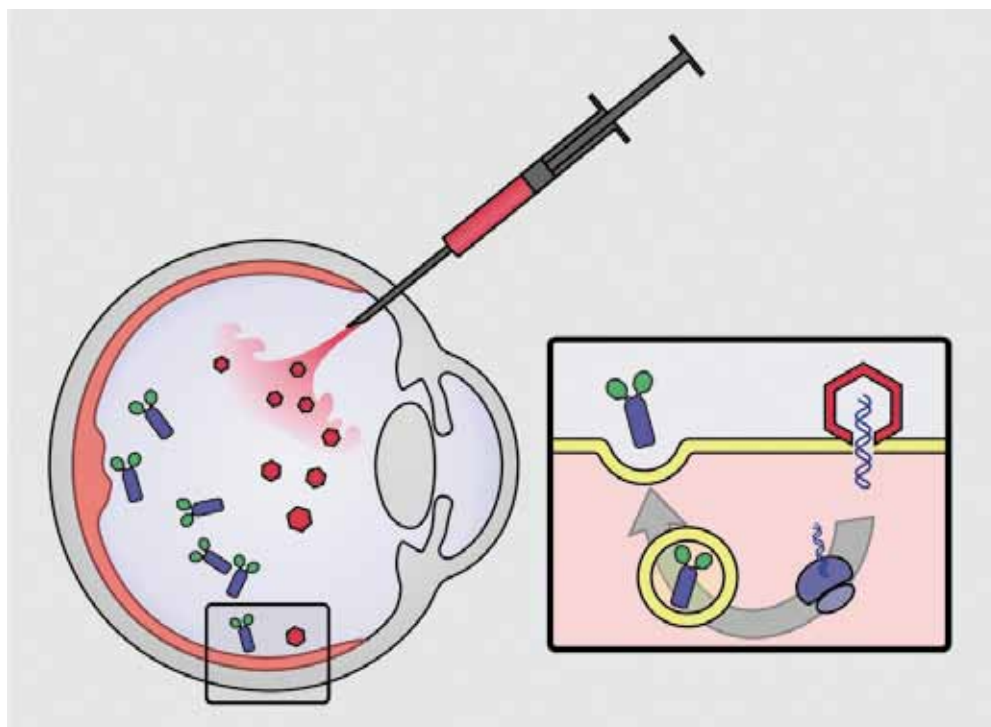
VEGFR: vaskulær endotelial vekstfaktor-reseptor

injeksjoner reduseres, men dette varierer. Noen har behov for behandling så ofte som hver fjerde uke i flere år. Behov for gjentatte injeksjoner, en høy prevalens av våt AMD blant eldre (for eksempel fant Tromsø Eye Study en prevalens blant kauasiere på 2,5 % i aldersgruppen 65–87 år (4)) og en aldrende befolkning medfører at en betydelig del av kapasiteten ved øyeavdelingene bindes opp til det. I 2008 ble det totalt utført 10 946 intravitreale injeksjoner ved norske øyeavdelinger, i 2011 31 563 og i 2015 over 63 000 (tallene inkluderer også andre øyesykdommer som behandles

med anti-VEGF-injeksjoner, i hovedsak diabetisk makulødem og retinale veneokklusjoner). Fra 2010 har intravitreale injeksjoner vært den hyppigst utførte prosedyren ved norske sykehusavdelinger (5). I Sverige er mønsteret det samme, med en økning fra 8001 til 61 964 injeksjoner bare for våt AMD i perioden 2008–2016 (6). Det sier seg selv at behandlingen er kostnadskrevenende både med tanke på ressursbruk og medikamentkostnader, og det forskes intensivt på mulige sykdomsårsaker. Forhåpentligvis vil denne forskningen på sikt finne fram til effektive forebyggende tiltak.

Behov for nye behandlingsalternativer

Det benyttes tre VEGF-hemmere ved intravitreale injeksjoner i Norge i dag: bevacizumab, ranibizumab og aflibercept. Det er ingen tvil om at disse har revolusjonert behandlingen av våt AMD (og andre øyesykdommer), men det er likevel behov for nye og bedre legemidler. Ikke alle pasienter responderer like godt, og flere års erfaring med disse legemidlene tyder på at de har lokale bivirkninger. Effekten av behandlingen er meget god de første to årene (2), men etter fem år faller andelen med visus $\geq 0,5$ fra 61–68 % til 50 %, mens andelen med visus $\leq 0,1$ øker



Figur 1
Genterapi for våt AMD. AAV2-sFLT01 er en adenovirusvektor som inneholder genen for sFLT01 (løselig VEGF-reseptor 1). Denne type vektor er ikke-integrerende; det vil si at genen tas opp, ikke settes inn i cellenes arvestoff og dermed ikke nedarves. Vektoren injiseres intravitrealt, tas opp av celler i netthinnen som deretter begynner å produsere proteinet. Proteinets funksjon er å blokkere VEGF og fungerer som et anti-VEGF-protein på samme måte som dagens behandlingsalternativer. Preklinisk utprøving har demonstrert langvarig (> 1 år) og stabilt uttrykk av sFLT01 etter én enkelt intravitreal injeksjon.

fra 5–7 % til 20 % (1). Sammenlignet med status etter to års behandling var det også større neovaskulære lesjoner, persisterende intra- eller subretinal væske, arrvevsdannelse og atrofi. Andre langtidsdata peker i samme retning (7). Dette skyldes trolig at VEGF har viktige funksjoner i retina utover de endotel-spesifikke. I dyreforsøk er det påvist nevroprotektive funksjoner; behandling med VEGF-hemmer over tid medførte tap av retinale ganglionceller (8). Funnene støttes av observasjoner i pasienter med våt AMD behandlet med anti-VEGF (9). Andre studier tyder på at VEGF også er viktig for normal funksjon i og overlevelse av det retinale pigmentepitelet (10) og koriokapillaris (11). Behandling med VEGF-hemmere er altså et tveegget sverd: Neovaskularisering, inflammasjon, ødem og blødninger reduseres eller holdes i sjakk, men lavere nivåer av bioaktivt VEGF medfører nevrondød og atrofi. Fremtidige terapeutiske strategier bør derfor fokusere på å modulere andre patogene signalveier i tillegg til signalveiene aktivert av VEGF for å kunne opprettholde et nødvendig VEGF-nivå intraokulært samtidig som sykdommen kommer under tilfredsstillende kontroll. Tabell 1 viser en oversikt over noen legemidler som

i dag er under klinisk utprøving mot neovaskulære øyesykdommer.

OXB-201 er et forsøk på genterapeutisk behandling av våt AMD (12). Det er en lentivirusbasert vektor som koder for endostatin og angiostatin, som begge er potente antiangiogene molekyler. Vektoren må injiseres subretinalt under mikroskop på en operasjonsstue, hvilket kompliserer prosedyren sammenlignet med en intravitreal injeksjon. Vektoren tas opp av retinale celler som inkorporerer viralt DNA i sitt eget. Målet er en jevn og stabil produksjon av antiangiogene molekyler i øyet fra egne celler.

En annen kandidat innen okulær genterapi som testes på pasienter, er et adenoassosiert virus (AAV) som koder for løselig VEGF-reseptor 1, AAV2-sFLT01 (13) (figur 1). Tiden vil vise hvorvidt disse kan utvikles til effektive og sikre behandlingsalternativer. Øyet er et organ som bør være godt egnet for genterapi, siden det er relativt lite i størrelse, er immunprivilegert og er tilbøyelig til å rammes av sykdommer som krever vedvarende og langvarig behandling. Immunprivilegiet opprettholdes blant annet av blodretina-barrieren, et inhibitorisk mikromiljø og aktiv regulering av systemiske immunresponser (14). Kun

små mengder av det injiserte agenset lekker ut i sirkulasjonen, hvilket reduserer risikoen for systemiske bivirkninger.

OPT-302 er en løselig form av VEGF-reseptor 3 (figur 2) som blokkerer aktiviteten av VEGF-C og VEGF-D, to av medlemmene i VEGF-familien (15). VEGF-C og VEGF-D er mest kjent for sine roller i lymfesystemet, men nyere forskning har vist at de også kan forårsake vekst av og lekkasje fra blodkar (16). OPT-302 er i kombinasjon med ranibizumab under utprøving mot våt AMD og i kombinasjon med aflibercept mot diabetisk makulaødem.

Angiopoietin-2 er en proangiogen faktor som også er oppregulert ved en rekke inflammatoriske sykdommer (17). Angiogenese i øyet er ofte ledsaget av en lavgradig kronisk inflammasjon (18), og legemidler som demper begge deler uten eksessiv forstyrrelse av intraokulær homeostase, virker attraktivt. Faricimab er et monoklonalt antistoff som binder og nøytraliserer både VEGF og angiopoietin-2 (figur 2) (19). Dette bispesifikke antistoffet har vist lovende resultater i kliniske fase 1-studier hos pasienter med våt AMD som har suboptimal respons på anti-VEGF-behandling alene. Nylig avsluttede fase 2-studier viste også

gode resultater ved dosering hver 12. eller 16. uke (20). Resultater fra kliniske fase 2-studier i pasienter med diabetisk makulaødem er lovende (21). En annen angiopoietin-2-hemmer, nesvacumab, gitt i kombinasjon med aflibercept til pasienter med våt AMD eller diabetisk makulaødem, viste seg dessverre ikke å gi noen tilleggseffekt sammenlignet med anti-VEGF gitt alene (22).

To andre kandidater som er under klinisk utprøving mot våt AMD og diabetisk makulaødem, abicipar pegol og brolocizumab, binder og nøytraliserer kun VEGF (figur 2). Disse tilfører altså ikke noe nytt rent mekanistisk sammenlignet med dagens behandlingsalternativer. De binder med høy affinitet til VEGF og har lav molekylvekt. Førstnevnte har også lengre intravitreal halveringstid enn dagens VEGF-hemmere. Kliniske fase 3-studier med abicipar pegol på pasienter med våt AMD viser

lovende resultater. Pasientene som fikk abicipar pegol, hadde behov for færre injeksjoner sammenlignet med kontrollgruppen som ble behandlet med ranibizumab (23). Brolocizumab er et såkalt enkeltkjedet antistofffragment (fusjonsprotein av de variable, antigenbindende regionene av et immunoglobulin). Fase 3-studier på pasienter med våt AMD viste gode resultater. Sammenlignet med bruk av aflibercept medførte bruk av brolocizumab behov for færre injeksjoner, og visus var like godt etter 48 uker (24).

Oppsummering

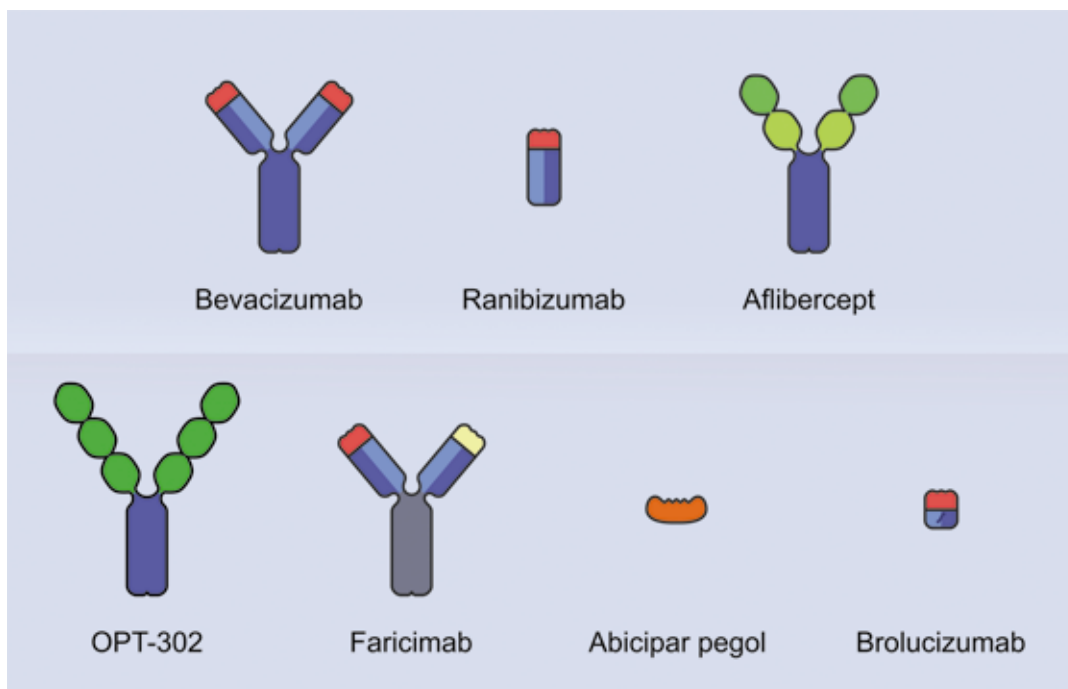
VEGF-hemmere har siden de ble introdusert for få år siden, revolusjonert behandlingen av våt AMD og andre øyesykdommer. Behandlingen innebærer gjentatte injeksjoner av medikament i øyet, ofte over flere år, og er en belastning for både pasienter

og helsevesen. Ikke alle pasienter responderer like godt på behandlingen, og det er følgelig behov for nye og bedre legemidler. VEGF er også en trofisk faktor for flere celletyper i øyet, og det er økende bekymring for bivirkninger av kronisk VEGF-blokade. Flere spennende legemiddelkandidater er under klinisk utprøving. Det er grunn til å tro at synsprognosen for pasientene vil bli ytterligere forbedret og arbeidsbelastningen på øyeavdelingene mindre når noen av disse blir tilgjengelige om få år.

Oppgitte interessekonflikter

Eirik Sundlisæter oppgir følgende interessekonflikt: Han har mottatt foredragshonorar fra Allergan. Magne Sand Sivertsen er og har vært ublindet medarbeider i kliniske studier finansiert av Novartis.

Referanser: www.oftalmolog.com ■



Figur 2

Dagens behandlingsalternativer for våt AMD og noen lovende legemidler som er under klinisk utprøving.

Bevacizumab (Avastin®) er et full-lengde-monoklonalt immunoglobulin G (IgG) som blokkerer interaksjonen med VEGFs reseptorer. **Ranibizumab** (Lucentis®) er en modifisert variant av bevacizumab utviklet spesielt for bruk i øyet. Det er et antigenbindende fragment (såkalt Fab-fragment). **Aflibercept** (Eylea®) er et kimært fusjonsprotein sammensatt av VEGF-reseptor 1 og 2 og Fc-delen av humant IgG1. Aflibercept binder og blokkerer VEGF-A, VEGF-B og placentalt vekstfaktor (PlGF). **OPT-302** er en løselig form av VEGFR-3 som binder og blokkerer den biologiske aktiviteten av VEGF-C og VEGF-D. Faricimab er et bispesifikt, monoklonalt antistoff som binder og nøytraliserer både VEGF og angiopoietin-2. **Abicipar pegol** er et lite protein som binder seg til og nøytraliserer VEGF. **Brolocizumab** består av kun de variable, antigenbindende regionene av et immunoglobulin og har dermed lavere molekylvekt enn dagens behandlingsalternativer.

Litteraturliste

1. Maguire MG, Martin DF, Ying G-s, et al. Five-Year Outcomes with Anti-Vascular Endothelial Growth Factor Treatment of Neovascular Age-Related Macular Degeneration. *Ophthalmology* 2016; 123: 1751-61.
2. Comparison of Age-related Macular Degeneration Treatments Trials Research G, Martin DF, Maguire MG, et al. Ranibizumab and bevacizumab for treatment of neovascular age-related macular degeneration: two-year results. *Ophthalmology* 2012; 119: 1388-98.
3. Berg K, Pedersen TR, Sandvik L, et al. Comparison of ranibizumab and bevacizumab for neovascular age-related macular degeneration according to LUCAS treat-and-extend protocol. *Ophthalmology* 2015; 122: 146-52.
4. Erke MG, Bertelsen G, Peto T, et al. Prevalence of age-related macular degeneration in elderly Caucasians: the Tromso Eye Study. *Ophthalmology* 2012; 119: 1737-43.
5. KONUS-rapporten. Norsk Oftalmologisk Forening 2012: http://legeforenningen.no/PageFiles/67027/KONUS-rapport%20final%202012_290812.pdf.
6. Årsrapport 2016. Svenska Makularegistret: <http://rcsyd.se/makulareg/wp-content/uploads/sites/2/2017/10/SMR%C3%85rsrapport-2016-20170922.pdf>.
7. Rofagha S, Bhisitkul RB, Boyer DS, et al. Seven-year outcomes in ranibizumab-treated patients in ANCHOR, MARINA, and HORIZON: a multicenter cohort study (SEVEN-UP). *Ophthalmology* 2013; 120: 2292-9.
8. Nishijima K, Ng YS, Zhong L, et al. Vascular endothelial growth factor-A is a survival factor for retinal neurons and a critical neuroprotectant during the adaptive response to ischemic injury. *The American journal of pathology* 2007; 171: 53-67.
9. Beck M, Munk MR, Ebnetter A, et al. Retinal Ganglion Cell Layer Change in Patients Treated With Anti-Vascular Endothelial Growth Factor for Neovascular Age-related Macular Degeneration. *Am J Ophthalmol* 2016; 167: 10-7.
10. Ford KM, Saint-Geniez M, Walshe T, et al. Expression and role of VEGF in the adult retinal pigment epithelium. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011; 52: 9478-87.
11. Kurihara T, Westenskow PD, Bravo S, et al. Targeted deletion of Vegfa in adult mice induces vision loss. *The Journal of clinical investigation* 2012; 122: 4213-7.
12. Campochiaro PA, Lauer AK, Sohn EH, et al. Lentiviral Vector Gene Transfer of Endostatin/Angiostatin for Macular Degeneration (GEM) Study. *Hum Gene Ther* 2017; 28: 99-111.
13. Heier JS, Kherani S, Desai S, et al. Intravitreal injection of AAV2-sFLT01 in patients with advanced neovascular age-related macular degeneration: a phase 1, open-label trial. *Lancet* 2017; 390: 50-61.
14. Zhou R, Caspi RR. Ocular immune privilege. *Fl000 Biol Rep* 2010; 2.
15. Lashkari K MJ, Teague GC, Guo C, Baldwin ME. VEGF-C and VEGF-D Blockade by VGX-300 Inhibits Choroidal Neovascularization and Leakage in a Mouse Model of wet AMD. ARVO Annual Meeting 2014. Orlando, FL: Investigative ophthalmology & visual science, 2014.
16. Lohela M, Bry M, Tammela T, et al. VEGFs and receptors involved in angiogenesis versus lymphangiogenesis. *Curr Opin Cell Biol* 2009; 21: 154-65.
17. Scholz A, Plate KH, Reiss Y. Angiopoietin-2: a multifaceted cytokine that functions in both angiogenesis and inflammation. *Ann N Y Acad Sci* 2015; 1347: 45-51.
18. Camelo S. Potential Sources and Roles of Adaptive Immunity in Age-Related Macular Degeneration: Shall We Rename AMD into Autoimmune Macular Disease? *Autoimmune Dis* 2014; 2014: 532487.
19. 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: 1265-88.
20. New STAIRWAY study data shows potential for extended durability with Roche's faricimab in neovascular age-related macular degeneration (nAMD). <https://www.roche.com/media/releases/med-cor-2018-10-29.htm> 2018.
21. Dugel PU. Anti-VEGF/Anti-Angiopoietin-2 Bispecific Antibody RG7716 in Diabetic Macular Edema: Results from the Phase 2 BOULEVARD Clinical Trial. *Angiogenesis, Exudation and Degeneration meeting*. Miami, Florida, USA 2018.
22. Regeneron provides update on Eylea® (aflibercept) injection and nesvacumab (Ang2 antibody) combination program. <https://www.prnewswire.com/news-releases/regeneron-provides-update-on-eylea-aflibercept-injection-and-nesvacumab-ang2-antibody-combination-program-300561643.html> 2017.
23. Allergan and Molecular Partners Announce Two Positive Phase 3 Clinical Trials for Abicipar pegol 8 and 12-week Regimens for the Treatment in Patients with Neovascular Age-Related Macular Degeneration. <https://www.molecularpartners.com/allergan-and-molecular-partners-announce-two-positive-phase-3-clinical-trials-for-abicipar-pegol-8-and-12-week-regimens-for-the-treatment-in-patients-with-neovascular-age-related-macular-degeneration/2018>.
24. Two-year data for Novartis brolocizumab reaffirm superiority versus aflibercept in reducing retinal fluid in patients with nAMD. <https://novartis.gcs-web.com/Two-year-data-for-Novartis-brolucizumab-reaffirm-superiority-versus-aflibercept-in-reducing-retinal-fluid-in-patients-with-nAMD2018>.