

## КОНСЕНСУС ЕКСПЕРТІВ

### Підходи до лікування пацієнтів із неоваскулярною віковою макулярною дегенерацією, які потребують частого інтравітреального введення афліберсепту

#### Модератор

**Король Андрій Ростиславович** — доктор медичних наук, старший науковий співробітник, завідувачий відділом дослідження біологічної дії та застосування лазерів в офтальмології Державної установи (ДУ) «Інститут очних хвороб і тканинної терапії ім. В.П. Філатова НАМН України» (Одеса).

#### Робоча група

**Безкоровайна Ірина Миколаївна** — доктор медичних наук, професор кафедри оториноларингології з офтальмологією Полтавського державного медичного університету (Полтава).

**Карлійчук Марина Аксентіївна** — доктор медичних наук, доцент, професор кафедри офтальмології ім. Б.Л. Радзіховського Буковинського державного медичного університету; «Центр мікрохірургії ока «Ваш Зір» (Чернівці).

**Луценко Ніна Степанівна** — доктор медичних наук, професор, завідувача кафедрою очних хвороб Запорізької медичної академії післядипломної освіти (Запоріжжя).

**Сергієнко Андрій Миколайович** — доктор медичних наук, професор, «Офтальмологічна клініка професора Сергієнко» (Вінниця).

**Ульянова Надія Анатоліївна** — доктор медичних наук, професор, завідувача обласним офтальмологічним центром КП «Волинська обласна клінічна лікарня», професор кафедри клінічної медицини Волинського національного університету імені Лесі Українки (Луцьк).

**Пархоменко Олег Георгійович** — кандидат медичних наук, медичний центр «Новий Зір» (Київ).

**Чічур Діана Андріївна** — кандидат медичних наук, офтальмологічна клініка «Візіобуд-Плюс» (Київ).

**Шевчик Василь Іванович** — кандидат медичних наук, клініка «Мікрохірургія ока Василя Шевчика» (Чернігів).

17 вересня 2021 р. у м. Київ відбулася Експертна рада, присвячена обговоренню підходів до лікування пацієнтів із неоваскулярною віковою макулярною дегенерацією (нВМД), які потребують частого інтравітреального введення афліберсепту.

На сьогодні анти-VEGF препарати, в тому числі афліберсепт, рутинно застосовуються в усьому світі в якості першої лінії терапії у пацієнтів із нВМД [1]. Однак, досягнути прибавку гостроти зору (ГЗ) після початкових ін'єкцій не завжди вдається підтримувати в умовах повсякденної практики через застосування реактивних режимів лікування, наприклад PRN (pro re nata — за необхідності) [2]. Покращити результати лікування у пацієнтів із нВМД можливо при застосуванні режиму treat-and-extend (T&E, лікування та подовження) — проактивного індивідуалізованого режиму введення афліберсепту, що, завдяки поступовому подовженню інтервалів між ін'єкціями,

при стабільності зорових та анатомічних показників, дозволяє досягти високої ефективності терапії при зменшенні лікувального навантаження на пацієнтів і офтальмологічні клініки [3].

У рандомізованому клінічному дослідженні IIIb/IV фази ARIES було підтверджено співставну ефективність раннього початку терапії афліберсептом у режимі T&E (після 3 початкових щомісячних ін'єкцій та 4-ої ін'єкції через 8 тижнів) у порівнянні з пізнім початком T&E (після першого року лікування з фіксованим інтервалом між ін'єкціями). При цьому, на кінець 2 року лікування у ~50% пацієнтів вдалося досягти інтервалу  $\geq 12$  тижнів між ін'єкціями, а у ~30% пацієнтів досягти інтервалу 16 тижнів між ін'єкціями [4]. На сьогодні можливість досягати інтервалу 16 тижнів між ін'єкціями у пацієнтів із нВМД є унікальною властивістю афліберсепту, у порівнянні з іншими анти-VEGF препаратами, зареєстрованими в Україні.

Хоча у більшості пацієнтів із нВМД у дослідженні ARIES вдалося значно подовжити інтервали між ін'єкціями афліберсепту, незначна частина пацієнтів потребувала більш інтенсивного лікування в той чи інший момент терапії. Згідно протоколу дослідження ARIES, пацієнтам, які потребували більш інтенсивного лікування, можливо було скоротити інтервал між ін'єкціями афліберсепту <8 тижнів, проте, у дизайні дослідження не було прописано чітких критеріїв скорочення або подовження у подальшому інтервалів між ін'єкціями для цієї категорії пацієнтів [5].

Таким чином, ціллю Експертної ради було визначення категорії пацієнтів із нВМД, які потребують частого введення афліберсепту після 3 щомісячних початкових ін'єкцій та встановити критерії скорочення або подовження у подальшому інтервалів між ін'єкціями для цих пацієнтів.

Згідно з практичним досвідом експертів, відсоток пацієнтів із нВМД, які потребують більш інтенсивної терапії афліберсептом, у повсякденній практиці становить 5-10% від загальної кількості. Це спостереження відповідає даним дослідження ARIES, де, на кінець 2-го року лікування, відсоток пацієнтів, які отримували ін'єкції афліберсепту з інтервалом <8 тижнів, становив 6-8% від усіх пацієнтів [4]. В основному, на думку учасників засідання, це пацієнти на пізніх етапах розвитку захворювання, яким не було розпочато лікування вчасно. Деякі з них, через відсутність адекватної терапії нВМД, вже втратили центральний зір на одному оці. Тому такі пацієнти іноді самі наполягають на інтенсифікації лікування, оскільки збереження показників зору вкрай важливе для підтримки якості їх життя.

Робочою групою було підкреслено, що інтенсифікація терапії шляхом скорочення інтервалів <8 тижнів між ін'єкціями на певному етапі лікування — це тимчасова міра для повного усунення ознак активності захворювання. Після досягнення стабільності зорових та анатомічних показників інтервал між ін'єкціями може бути подовженим до 8 тижнів і більше. Потреба в такому підході може виникнути як починаючи з 4-ої ін'єкції, одразу після переходу на введення кожні два місяці, так і на будь-якому наступному візиті пацієнта у подальшому. При цьому, інтервал між ін'єкціями не повинен становити менше 4 тижнів.

Основна дискусія учасників Експертної ради розгорнулася навколо критеріїв скорочення та подовження інтервалів між ін'єкціями у пацієнтів, які потребують частішого введення афліберсепту. Була запропонована значна кількість функціональних та анатомічних показників, але, задля спрощення та уніфікації алгоритму ведення таких пацієнтів, експертами були погоджені наступні критерії:

Скорочення інтервалу <8 тижнів до наступної ін'єкції має плануватись при негативній динаміці лі-

кування, яка оцінюється за наявністю від моменту попереднього візиту у пацієнта хоча б одного з наступних пунктів:

- нова або персистуюча ексудативна інтратретинальна рідина (IPP) в сітківці;
- зниження ГЗ більше 1 рядка;
- нова неоваскуляризація та/або новий субретинальний крововилив.

Подовження інтервалу після його скорочення має плануватись при позитивній динаміці лікування, яка підтверджується наявністю всіх наступних пунктів:

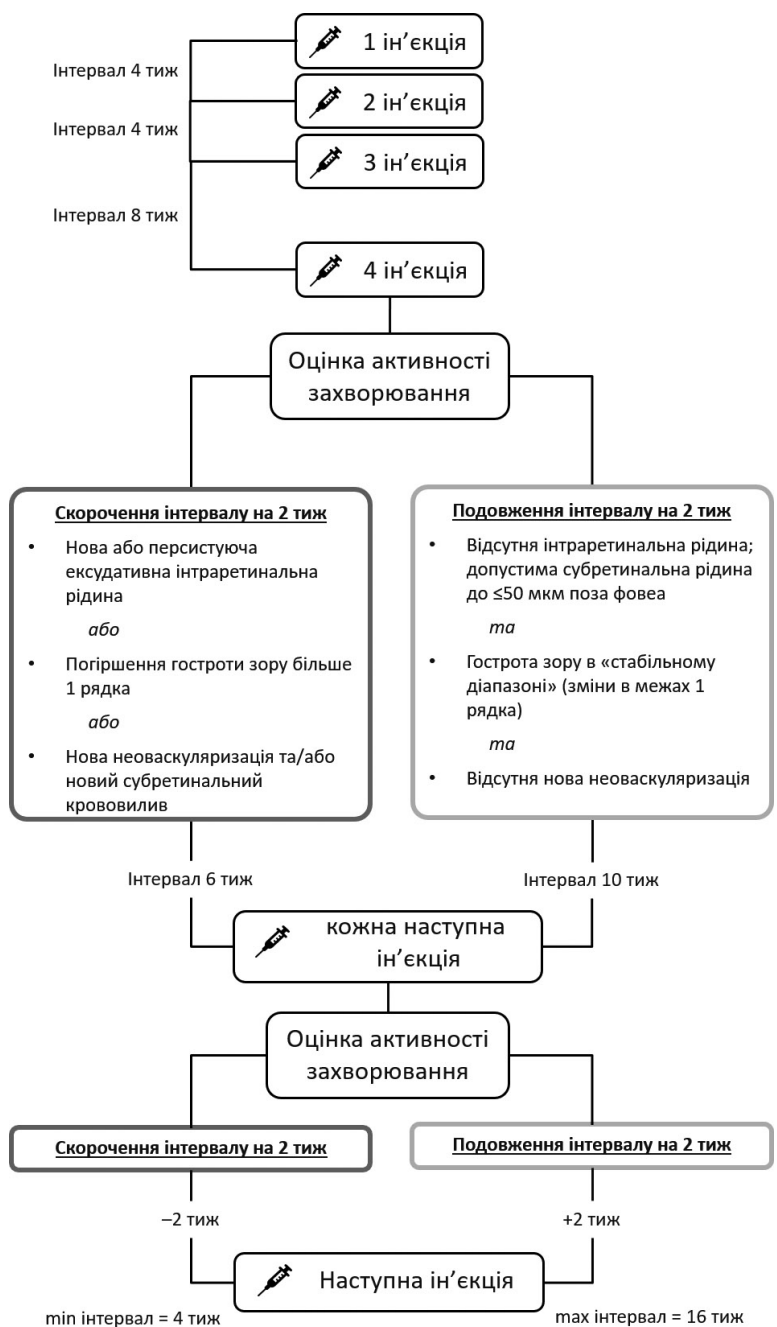
- відсутня ексудативна IPP та субретинальна рідина (CPP). Допускається залишкова кількість CPP до  $\leq 50$  мкм поза фовеа;
- гострота зору в «стабільному діапазоні» (зміни в межах 1 рядка);
- відсутня нова неоваскуляризація.

Хоча скорочення та подальше подовження інтервалу <8 тижнів між ін'єкціями афліберсепту у дослідженні ARIES виконувалось на розсуд дослідників і, відповідно, інтервал міг змінюватись на 1, 2, 3 або одразу на 4 тижні, учасники робочої групи рекомендують взяти за основу зміну інтервалу на 2 тижні. Інші варіанти зміни інтервалів між ін'єкціями афліберсепту варто розглядати лише в індивідуальних випадках.

Рекомендований робочою групою алгоритм скорочення та подовження інтервалів між ін'єкціями афліберсепту у пацієнтів із нВМД, які потребують інтенсивного лікування, відображений у кінці тексту.

Окрім того, значну частину дискусії експертів щодо критеріїв зміни інтервалів було присвячено допустимості залишкової кількості CPP у сітківці при подовженні інтервалів між ін'єкціями афліберсепту в режимі T&E у пацієнтів із нВМД. За даними дослідження FLUID, стратегія ведення пацієнтів у режимі T&E, яка допускає певну кількість CPP не поступається в ефективності стратегії лікування, направленої на повне усунення будь-якої рідини в сітківці [6]. Враховуючи ці дані, а також дизайн дослідження ARIES, згідно якому інтервал між ін'єкціями афліберсепту міг бути подовжений при залишковій кількості CPP до 50 мкм, учасники робочої групи рекомендують не розглядати залишкову кількість CPP  $\leq 50$  мкм з екстрафовеальною локалізацією в якості маркера активності захворювання при прийнятті рішення про подовження інтервалу між ін'єкціями афліберсепту в режимі T&E.

Важливим питанням для обговорення в ході засідання була безпека інтенсивної терапії у пацієнтів із нВМД. Порівнюючи результати дослідження ARIES, у якому допускалося введення афліберсепту з частотою <8 тижнів і дослідження ALTAIR, у якому мінімальний інтервал між ін'єкціями становив 8 тижнів, кількість небажаних явищ у двох дослідженнях була співставною. Більше того, в дослідженні ARIES не



Алгоритм ведення пацієнтів із нВМД, які потребують інтенсивного лікування афліберсептом

було зареєстровано нових небажаних явищ, про які не повідомлялося в інших дослідженнях афліберсепту [4].

В цілому хороший профіль безпеки був продемонстрований у групі афліберсепту і в дослідженні MERLIN, однак, через підвищення частоти розвитку ретинальних васкулітів та оклюзій судин сітківки в групі бролуцизумабу, дослідження MERLIN було достроково припинено [7]. У цьому дослідженні пацієнти із нВМД як у групі афліберсепту, так і в групі бролуцизумабу отримували інтенсивне лікування з інтервалом

кожні 4 тижні між ін'єкціями. Враховуючи повідомлення про загрози зі сторони безпеки бролуцизумабу та заборону компанією-виробником застосування бролуцизумабу частіше ніж кожні 8 тижнів після перших трьох ін'єкцій, експерти не рекомендують переводити пацієнтів із нВМД, які потребують інтенсивного лікування, на терапію бролуцизумабом [8].

У заключенні учасники Експертної ради дійшли висновку, що скорочення інтервалу <8 тижнів між ін'єкціями афліберсепту у пацієнтів із нВМД, які потребують інтенсивного лікування, є ефективною і

безпечною терапевтичною опцією, що дозволяє досягти повного усунення ознак активності захворювання та повернутися до лікування з більш тривалими інтервалами у подальшому.

Результати дослідження ARIES увійшли в останню версію інструкції для медичного застосування афліберсепту в Україні, завдяки чому інтервал між ін'єкціями афліберсепту, після 3 початкових щомісячних ін'єкцій, більше не обов'язково обмежувати 8-ма тижнями у пацієнтів із нВМД, які потребують більш інтенсивної терапії. Таким чином, на сьогодні, застосування афліберсепту в режимі T&E дозволяє індивідуально підбирати інтервали між ін'єкціями в найширшому серед анти-VEGF препаратів діапазоні: від 4 до 16 тижнів.

### Література

1. JSchmidt-Erfurth U, Chong V, Loewenstein A, et al. Guidelines for the management of neovascular age-related macular degeneration by the European Society of Retina Specialists (EURETINA). *Br J Ophthalmol* 2014; 98:1144–1167.
2. Lanzetta P, Loewenstein A; Vision Academy Steering Committee. Fundamental principles of an anti-VEGF treatment regimen: optimal application of intravitreal anti-vascular endothelial growth factor therapy of macular diseases. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2017; 255:1259–1273.
3. Giannakaki-Zimmermann H, Ebnetter A, Munk MR, et al. Outcomes when switching from a pro re nata regimen to a treat and extend regimen using aflibercept in neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmologica* 2016; 236:201–206.
4. Mitchell P, Holz FG, Hykin P et al. Efficacy and safety of intravitreal aflibercept using a treat-and-extend regimen for neovascular age-related macular degeneration. *Retina* 2021; 41:1911–1920.
5. Wolf S, Holz FG, Hykin P et al. Neovascular age-related macular degeneration (nAMD) treated with intravitreal aflibercept (IVT-AFL) treat-and-extend (T&E): post-hoc analysis of injection intensive (I-I) requirement for patients in the ARIES study. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2021; 62(8):423.
6. Guymer RH, Markey CM, McAllister IL et al. Tolerating subretinal fluid in neovascular age-related macular degeneration treated with ranibizumab using a treat-and-extend regimen. *Ophthalmology* 2019; 126:723–734.
7. Novartis reports one year results of Phase III MERLIN study evaluating Beovu® every four week dosing and provides update on Beovu clinical program. Available at: <https://www.novartis.com/news/media-releases/novartis-reports-one-year-results-phase-iii-merlin-study-evaluating-beovu-every-four-week-dosing-and-provides-update-beovu-clinical-program>
8. Лист-звернення компанії Novartis до медичних працівників від 5 липня 2021 р. Available at: [https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/farmakonaglyad/letter-of-caution/2021/07/2\\_doctors.pdf](https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/farmakonaglyad/letter-of-caution/2021/07/2_doctors.pdf)