

Otras drogas en estudio para DMAE neovascular

Autor:

Dr. Pedro J. Nuova

Director médico de OCULARYB Oftalmoclínica, San Miguel de Tucumán, Argentina.

Se describirán a continuación las diferentes drogas que están en estudio para el tratamiento de la DMAE neovascular.

1. Terapia génica en DMAEn

Las terapias génicas consisten en una única inyección intraocular de un virus modificado que se introduce en las células de la retina y contiene un segmento de ADN que codifica un anticuerpo o fragmento de él diseñado. De esta manera inhibe el VEGF con el objetivo de que las células de la retina sintetizen anti-VEGF y los pacientes no tengan que recurrir a sucesivas inyecciones¹⁻². Actualmente hay varios estudios en progreso y se describirán a continuación.

RGX-314

Estudio fase 1/2a de RGX-314

Participaron 42 pacientes en 5 cohortes de dosis crecientes³. Los pacientes elegibles para el estudio fueron tratados previamente con agentes anti-VEGF y mostraron una respuesta. La mayoría requirió inyecciones muy frecuentes para mantener el control de la enfermedad. Tras someterse a la vitrectomía y a la inyección subretinal de RGX-314, los pacientes se sometieron a un seguimiento cada 4 semanas.

Podían recibir una inyección de anti-VEGF a discreción del investigador si presentaban un aumento -nuevo o persistente- de líquido relacionado con la neovascularización coroidea, una pérdida de visión mayor o igual a 5 letras asociada con el líquido o una nueva hemorragia ocular.

El criterio de valoración principal del estudio se centra en la seguridad. Los cambios pigmentarios

de la retina representaron el acontecimiento adverso ocular más común registrado en el estudio (76%). La mayoría (70%) fueron leves y sólo uno fue grave. La carga media de inyecciones anualizadas en la cohorte 3 se redujo en un 68% durante el primer año tras la administración de RGX-314 y en más de un 60% durante el segundo año.

La cohorte 5 tuvo una reducción del 84% en la carga media anualizada de inyecciones de anti-VEGF. Los niveles de proteína RGX-314 medidos en muestras acuosas mostraron una respuesta dependiente de la dosis en las 5 cohortes.

Atmosphere

Este estudio clínico de fase 2b/3 aleatorizado, parcialmente enmascarado y controlado, evaluará la eficacia y seguridad de la terapia génica RGX-314 en participantes con DMAEn²⁻³. El estudio evaluará 2 niveles de dosis de RGX-314 subretinal en relación con ranibizumab. El criterio de valoración principal de este estudio es el cambio medio en la agudeza visual mejor corregida de RGX-314 en relación con ranibizumab.

Aproximadamente 300 participantes que cumplan con los criterios de inclusión/exclusión se inscribirán en uno de los 3 brazos. La fecha de comienzo del estudio fue el 29 de diciembre de 2020, con fecha de finalización primaria estimada para marzo de 2023 y fecha de finalización del estudio en marzo de 2024.

AAVIATE

Es un estudio de fase 2, aleatorizado, de escalada de dosis y controlado con ranibizumab para evaluar la eficacia, seguridad y tolerabilidad de la terapia génica RGX-314 administrada mediante una o dos inyecciones en el espacio supracoroideo en participantes con DMAEn²⁻³.

Aproximadamente 40 participantes que cumplan con los criterios de inclusión/exclusión se inscribirán en una de las 2 cohortes de dosis y tendrán un grupo control con ranibizumab mensual intravítreo (0,5 mg).

El criterio de valoración principal es el cambio medio en la agudeza visual mejor corregida en la semana 40. El reclutamiento comenzó el 13 de agosto de 2020; se completaron los datos el 15 de febrero de 2021 y la fecha de finalización del estudio se estima para el 15 de febrero de 2022.

ADVM-022

ADVM-022 (AAV.7m8-aflibercept) es un vector de terapia génica de virus adeno asociado de replicación deficiente (AAV.7m8) recombinante que lleva una secuencia codificante para aflibercept (aplicación intravítrea)⁴⁻⁵.

OPTIC

Es un estudio abierto, multicéntrico y de rango de dosis que evalúa 2 niveles de dosis en hasta 30 sujetos (15 por dosis) con DMAEn. El criterio de valoración principal es la seguridad y tolerancia de ADVM-022 hasta 104 semanas después del tratamiento. Es un estudio abierto de fase 1 con fecha de inicio el 14 de noviembre de 2018 y fecha de terminación prevista para el 1º de junio de 2022. En el grupo con la dosis más alta se han demostrado efectos terapéuticos a largo plazo: un 100% de los pacientes (6/6) no ha necesitado inyecciones de anti-VEGF un año después de la administración de la terapia. El evento adverso más común ha sido la inflamación intraocular de bajo grado sin efectos adversos graves. No ha habido evidencia clínica o a través de la prueba con fluoresceína de vasculitis retinal, retinitis o coroiditis.

Adverum ha planeado lanzar dos estudios de fase III, cada uno de 450 pacientes (PIVOTAL-a y PIVOTAL-b) en el cuarto trimestre de 2021 que comparen el candidato de terapia génica con aflibercept cada 2 meses en pacientes recién diagnosticados de DMAEn.

2. Conjugados de biopolímeros y anticuerpos (ABC)

KSI-301

El fármaco en investigación KSI-301 es un conjugado de biopolímero y anticuerpos anti-VEGF intravítreo (ABC) diseñado para mantener niveles de

fármaco potentes y eficaces en los tejidos oculares durante más tiempo que los agentes existentes⁶. El concepto es maximizar la durabilidad intraocular aprovechando el tamaño y la dosis molar. El peso molecular de KSI-301 es de 950 kDa frente a 48 kDa para ranibizumab y 115 kDa para aflibercept. Esto, combinado con una dosis molar 3,5 veces mayor que aflibercept, conduce a un efecto anti-VEGF intraocular estimado a los tres meses que se ha calculado —según estudios preclínicos— en 1.000 veces mayor que aflibercept.

Estudio de fase 1b

Kodiak Sciences anunció datos de 1 año del estudio de fase 1b en curso de KSI-301⁶. Los últimos resultados informaron eficacia hasta cinco meses después de la última dosis de carga.

Dos tercios de los pacientes en cada cohorte de enfermedad logran un intervalo libre de tratamiento de 6 meses o más en la marca de 1 año. Se administró un promedio de solo 2 retratamientos en los 10 meses posteriores a las tres dosis de carga en pacientes con DMAEn.

El perfil de seguridad de KSI-301 fue excelente, ahora con más de 700 dosis administradas en el estudio de fase 1b.

Estudio de fase 2b/3 (DAZZLE)

Un estudio multicéntrico de fase 2b/3, prospectivo, aleatorizado, de doble enmascaramiento, que evaluará la eficacia, seguridad, durabilidad y farmacocinética de KSI-301 administrado a intervalos de 12, 16 y 20 semanas en comparación con aflibercept una vez cada 8 semanas, en participantes con DMAEn sin tratamiento previo⁶. Los pacientes son aleatorizados 1:1 en dos brazos de tratamiento: KSI-301 5 mg y aflibercept 2 mg. El estudio inscribió a más de 550 pacientes en todo el mundo, se inició en octubre de 2019, completó la inscripción en noviembre de 2020 y los resultados principales se esperan para principios de 2022.

3. Sunitinib

Se trata de un inhibidor de la tirosina quinasa y está autorizado para el tratamiento del carcinoma metastásico de células renales, tumores del estroma gastrointestinal y cáncer neuroendocrino pancreático⁷. Es un potente inhibidor de la angiogenesis y casi tres veces más efectivo que bevacizumab⁸.

Estudio de fase 1/2a (ADAGIO)

Graybug Vision completó un estudio de fase 1/2a (ADAGIO) de GB-102 en el primer trimestre de 2019 que cumplió con su objetivo principal de seguridad y tolerancia, y proporcionó evidencia de una señal biológica duradera de seis meses o más con una sola inyección ITV en 32 pacientes con DMAEn⁹⁻¹⁰. El ensayo contenía 4 grupos (0,25 mg, 0,5 mg, 1 mg o 2 mg) como cohortes de dosis crecientes y los pacientes fueron seguidos durante 8 meses. No se informaron toxicidades limitantes de la dosis, eventos adversos graves relacionados con el fármaco o casos de inflamación. El 88% de los pacientes se mantuvo con una dosis única de GB-102 a los 3 meses y el 68% se mantuvo con una dosis única de GB-102 a los 6 meses. El 28% de los pacientes presentaba una agregación incompleta de GB-102 y partículas bioabsorbibles que ingresaban a la cámara anterior del ojo. Esto fue autolimitado y reversible sin secuelas a largo plazo.

Estudio de fase 2b/3 (ALTISSIMO)

ALTISSIMO es un estudio controlado y aleatorizado de 3 brazos y de 12 meses de duración que evalúa dos niveles de dosis de GB-102 (1 mg y 2 mg) administrados cada 6 meses en comparación con aflibercept (2 mg) administrado cada 2 meses en pacientes con DMAEn. De los 56 pacientes que se inscribieron en ALTISSIMO, 50 completaron la fase de tratamiento de 12 meses realizada en 33 sitios de estudio en los Estados Unidos¹¹. El análisis del grupo de ALTISSIMO 1 mg muestra que el criterio principal de valoración del tiempo medio hasta la primera terapia de apoyo fue de 5 meses. Además, el 48% de los pacientes no requirió terapia de apoyo durante al menos 6 meses ni el 62% de los pacientes durante al menos 4 meses o más. En general, la dosis de 1 mg funcionó mejor que la de 2 mg y GB-102 1 mg fue bien tolerado. No hubo eventos adversos graves relacionados con el fármaco. Se detectó medicación en la cámara anterior en menos del 10% de las inyecciones de 1 mg de GB-102. No se observó inflamación que amenazara la visión y no se informó un aumento en la presión intraocular. Los pacientes continuarán con visitas mensuales hasta el punto en el que requieran terapia de apoyo adicional hasta un máximo de 6 meses. A la fecha, 22 pacientes han completado con éxito 2 meses o más de este período de extensión de 6 meses sin la necesidad de un tratamiento adicional. Los hallazgos servirán

para planear el diseño del programa de ensayos clínicos de fase 3 de Graybug en DMAEn que se espera que se inicie en la segunda mitad de 2021.

Conclusiones

Hasta la actualidad existen tres grandes frentes terapéuticos en lo referente a nuevos desarrollos farmacológicos. Por un lado, mediante la terapia génica, con el producto RGX-314 (estudio ATMOSPHERE en fase 2b/3 y con el desarrollo AAVIATE en fase 2) y con ADV-M-022 (estudio OPTIC, en fase 1). En segundo lugar, está el producto KSI-301: cuyo estudio DAZZLE se encuentra en fase 2b/3. Y finalmente el sunitinib, cuyo estudio "ALTISSIMO" se encuentra en su fase 2b/3 de desarrollo. Estas son nuevas opciones terapéuticas de las que habrá que esperar su evolución y los resultados de sus respectivos ensayos clínicos multicéntricos.

REFERENCIAS

1. Moore NA, Bracha P, Hussain RM *et al.* Gene therapy for age-related macular degeneration. *Expert Opin Biol Ther* 2017; 17: 1235-1244. doi:10.1080/14712598.2017.1356817
2. Guimaraes TAC, Georgiou M, Bainbridge JWB, Michaelides M. Gene therapy for neovascular age-related macular degeneration: rationale, clinical trials and future directions. *Br J Ophthalmol* 2021; 105: 151-157. doi:10.1136/bjophthalmol-2020-316195
3. Samanta A, Aziz AA, Jhingan M, Singh SR, Khanani AM, Chhablani J. Emerging therapies in neovascular age-related macular degeneration in 2020. *Asia Pac J Ophthalmol (Phila)* 2020; 9: 250-259. doi:10.1097/APO.0000000000000291
4. Grishanin R, Vuilleminot B, Sharma P *et al.* Preclinical evaluation of ADV-M-022, a novel gene therapy approach to treating wet age-related macular degeneration. *Mol Ther* 2019; 27: 118-129. doi:10.1016/j.ymthe.2018.11.003
5. Gelfman CM, Grishanin R, Bender KO *et al.* Comprehensive preclinical assessment of ADV-M-022, an intravitreal anti-vegf gene therapy for the treatment of neovascular AMD and diabetic macular edema. *J Ocul Pharmacol Ther* 2021; 37: 181-190. doi:10.1089/jop.2021.0001
6. Hussain RM, Shaikat BA, Ciulla LM *et al.* Vascular endothelial growth factor antagonists: promising players in the treatment of neovascular age-related macular degeneration. *Drug Des Devel Ther* 2021; 15: 2653-2665. doi:10.2147/DDDT.S295223
7. Cabebe E, Wakelee H. Sunitinib: a newly approved small-molecule inhibitor of angiogenesis. *Drugs Today (Barc)* 2006; 42: 387-398. doi:10.1358/dot.2006.42.6.985633
8. Manzo A, Montanino A, Carillio G *et al.* Angiogenesis inhibitors in NSCLC. *Int J Mol Sci* 2017; 18: 2021. doi:10.3390/ijms18102021
9. Bhatt P, Narvekar P, Lalani R *et al.* An in vitro assessment of thermo-reversible gel formulation containing sunitinib nanoparticles for neovascular age-related macular degeneration. *AAPS PharmSciTech* 2019; 20: 281. doi:10.1208/s12249-019-1474-0

10. Tsujinaka H, Fu J, Shen J *et al.* Sustained treatment of retinal vascular diseases with self-aggregating sunitinib microparticles. *Nat Commun* 2020; 11: 694. doi:10.1038/s41467-020-14340-x

11. Hutton D. Preliminary topline results from Phase 2b AL-TISSIMO trial unveiled. *Ophthalmology Times*, May 2021. Disponible en: <https://www.opthalmologytimes.com/view/preliminary-topline-results-from-phase-2b-altissimo-trial-unveiled>