

NOI TERAPII INTRAOCULARE


Ciprian Danielescu
UMF “Gr.T.Popa” Iași

Introducere

- Injectarea intravitreană a diverselor terapii a devenit o parte sine qua non a vieții multor oftalmologi
- Terapia DMLV neovasculare, a retinopatiei diabetice și a ocluziilor venoaseretiniene nu mai poate fi practic disociată de tratamentele injectabile intravitreene

Probleme...

- complicații ale injecțiilor
- supraîncărcarea medicilor și a clinicilor
- costuri importante pentru sistemele medicale și/sau pacient
- timp cheltuit lunar (sau uneori mai rar) de către pacient și de familie.







- 
- În cele ce urmează vom survola diversele direcții în care se îndreaptă cercetarea în domeniul terapilor intraoculare...
 - cu speranța de a întrezări unele răspunsuri la întrebările ridicate în paragraful precedent.

Terapia antiVEGF și dincolo de ea

Brolucizumab

- Un nou inhibitor al vascular endothelial growth factor (VEGF) tip A
- aprobat anul trecut de către FDA pentru tratamentul DMLV neovasculare.
- fragment variabil cu lanț unic (single chain variable fragment, scFv), comercializat de către Novartis.

Table 1. Anti-VEGF Antibody Molecules Used for nAMD

Drug (Manufacturer)	Ranibizumab (Novartis [East Hanover, NJ]/Genentech [South San Francisco, CA])	Unlicensed Bevacizumab (Genentech)	Aflibercept (Regeneron, Tarrytown, NY)	Ziv-Aflibercept (Regeneron/Sanofi [Bridgewater Township, NJ])	Conbercept (Chonglu KangHong Biotech [Sichuan, China])	Brolucizumab (Novartis)
Approval for nAMD	FDA approved 2006	Not approved for nAMD	FDA approved 2011	Not approved for nAMD	Approved in China 2013	FDA approved 2019
nAMD Phase 3 trials	MARINA, ANCHOR ^{21,24}	N/A	VIEW 1, VIEW 2 ²⁵	N/A	PHENIX ²⁶	HAWK, HARRIER ²⁷
Format	Fab fragment	Full antibody (IgG1)	VEGFR1/2-Fc fusion protein	VEGFR1/2-Fc fusion protein	VEGFR1/2-Fc fusion protein	scFv
MOA	Anti-VEGF-A	Anti-VEGF-A	Anti-VEGF-A/PlGF/VEGF-B	Anti-VEGF-A/PlGF/VEGF-B	Anti-VEGF-A/VEGF-B/VEGF-C/and PlGF	Anti-VEGF-A
Molecular structure						
Molecular mass	48 kDa	147 kDa	97–115 kDa	97–115 kDa	143 kDa	26 kDa
Clinical dose for nAMD (mg)	0.5 mg	1.25 mg	2.0 mg	1.25 mg	0.5 mg	6.0 mg
Equivalent number of molecules per injection	0.5	0.4	1.0	0.6	0.2	11

Fab = fragment antigen binding; Fc = fragment crystallizable; FDA = Food and Drug Administration; IgG1 = immunoglobulin G1; MOA = mode of action; N/A = not applicable; nAMD = neovascular age-related macular degeneration; PlGF = placental growth factor; scFv = single-chain variable fragment; VEGF = vascular endothelial growth factor; VEGFR = vascular endothelial growth factor receptor.

Nguyen QD, Das A, Do DV, Dugel PU, Gomes A, Holz FG, Koh A, Pan CK, Sepah YJ, Patel N, MacLeod H, Maurer P. Brolucizumab: Evolution through Preclinical and Clinical Studies and the Implications for the Management of Neovascular Age-Related Macular Degeneration. *Ophthalmology*. 2020 Jul;127(7):963–976

Brolucizumab

- Datorită moleculei relativ mici (26 kDa față de 147kDa pentru bevacizumab), doza tipică de injecție intravitreană de 0,05 ml conține de 27 de ori mai multe molecule active decât același volum de bevacizumab [1]

Brolucizumab

- studiile **HAWK** si **HARRIER** (de noninferioritate față de aflibercept) → peste 50% din pacienți au avut înactivarea bolii sub un regim de injectare **la fiecare 12 săptămâni (după primele 3 injecții efectuate lunar)** [2]
- speranța de a reduce încărcarea clinicilor și numărul de vizite efectuate de către pacienți (cu 2 mai puține în primul an)
- Dacă se constată prezența lichidului intra sau subretinian la vizitele efectuate după primele 3 injecții se recomandă **trecerea la un interval de injectare de 2 luni**

Brolucizumab – precauții

- a existat o proporție de 2,2% reacții adverse reprezentate de uveite (din care 90% ușoare)
- Societatea Americană a Specialiștilor în Retină (ASRS) a recomandat ca administrarea brolucizumabului să fie contraindicată în prezența inflamației active.
- Există de asemenea rare rapoarte de **vasculită ocluzivă cu prognostic vizual rezervat**


Faricimab

- este un anticorp anti VEGF-A și angiopoietină-2, dezvoltat de Roche/Genentech,
- are o porțiune Fc (fragmentul cristalizabil al anticorpului) modificată pentru a reduce absorbția sistemică și potențialul inflamator (5)
- Trialuri de fază II în DMLV neovasculare au arătat că rezultatele vizuale ale faricimabului injectat la fiecare 12-16 săptămâni au fost similare cu ale ranibizumabului injectat lunar (10)
- Studiile randomizate de fază III, LUCERNE și TENAYA vor compara efectul cu cel al afliberceptului.


ICON-1

- este o proteină factor VIIIa recombinantă, legată de fragmentul Fc al imunoglobulinei IgG.
- Scopul său este de a lega factorul tisular al coagulării, care este exprimat în mod excesiv la nivelul neovaselor coroidiene.
- Un avantaj teoretic este acela că ar putea fi combinată cu medicația antiVEGF.
- Într-un studiu defază II, combinația ranibizumab cu ICON-1a redus neovascularizația coroidiană cu 40% la 6 luni, în timp ce ranibizumabul singur a redus-o cu 14,6% iar ICON-1 injectat singur a redus-o cu 17% [7].

**ȚINTĂ TERAPEUTICĂ:
INFLAMAȚIA ÎN
PATOLOGIA EDEMULUI
MACULAR DIABETIC**

- 
- Inflamația cronică este de mult considerată ca o parte importantă din patogenia retinopatiei diabetice și a edemului macular diabetic (EMD)
 - se studiază diverse molecule care ar bloca eliberarea de citokine și chemokine, incluzând aici interleukine, proteaze, factorul de necroză tumorală (TNF), dar și kalikreina sau angiopoietina [11].

INFLAMAȚIA ÎN PATOFIZIOLOGIA EDEMULUI MACULAR DIABETIC

- Un antagonist al receptorului CCR2-5 este testat de către Pfizer la pacienți cu edem macular diabetic.
 - angiopoietina 2 își realizează efectul după legarea de receptorul endotelial al tirozin kinazei, Tie-2
- 
- un studiu de fază I a investigat un **inhibitor competitiv al tirozin fosfatazei** vasculo-endoteliale ce promovează activarea Tie-2 și reduce leakage-ul vascular, ducând la reducerea edemului macular diabetic [12].

INFLAMAȚIA ÎN PATOFIZIOLOGIA EDEMULUI MACULAR DIABETIC

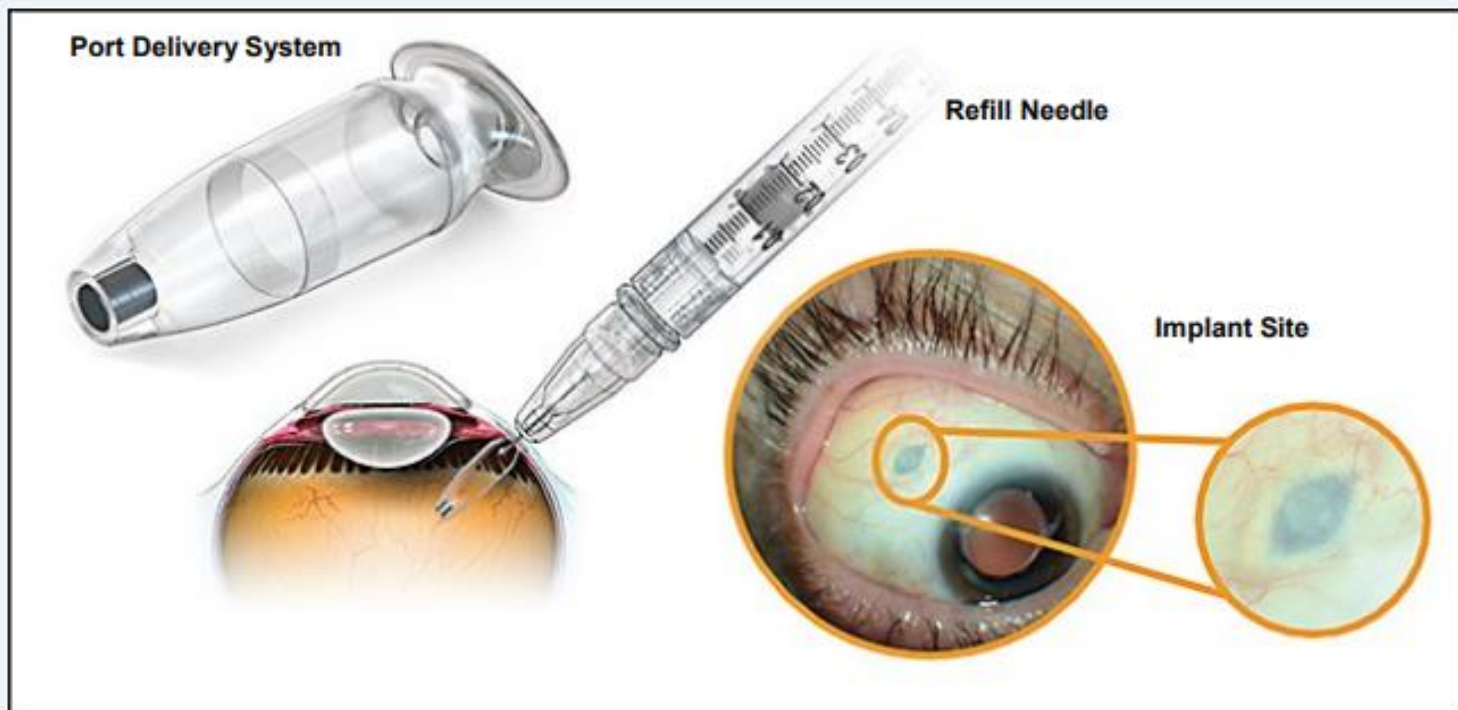
- Un peptid numit **risuteganib**, cu acțiune anti-integrină ar urmări să inhibe stresul oxidativ responsabil de inițierea edemului macular diabetic [11].
- Un alt mediator al permeabilității vasculare este activarea căii kalikreină-kinină. Un studiu de fază I al unui **inhibitor de kalikreină plasmatică** pentru edemul macular diabetic a arătat efecte semnificative asupra acuității vizuale și grosimii retiniene (Produsul este dezvoltat de KalVista Pharmaceuticals) [13].

**DISPOZITIVE
REÎNCĂRCABILE CU
ELIBERARE PRELUNGITĂ**

- Repetarea periodică a injecțiilor intraoculare reprezintă actualmente o strategie terapeutică “împământenită” ...
- atât medicii cât și pacienții doresc soluții pentru a reduce numărul vizitelor în clinicile de specialitate și ceea ce se numește tot mai frecvent “povara” tratamentului injectabil intraocular (treatment burden).

Port Delivery System (PDS)

- este un implant de la ForSight Vision care rămâne permanent intravitrean, elimină lent o doză de ranibizumab și poate fi reîncărcat periodic.
- Într-un trial de fază II, PDS încărcat cu ranibizumab 100mg/ml a avut efecte asupra acuității vizuale comparabile cu injecțiile lunare de ranibizumab. Timpul median de reîncărcare a dispozitivului a fost la 15 luni [14]

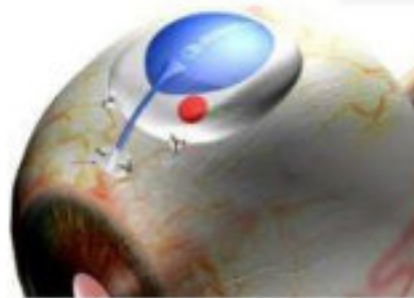


Sharma A, Bandello F, Kupperman B, Makam D. Wet AMD 2018: Drugs in Development. *Retinal Physician* April 1, 2018.

- Un alt alt sistem aflat în studiu pentru DMLV neovasculară este Posterior MicroPump de la Replenish Inc [11].

Micropump (Suprachoroidal space)

- Micro-electromechanical pump
- Refillable Implant
- Biocompatible and flexible parylene
- Replenish Inc.

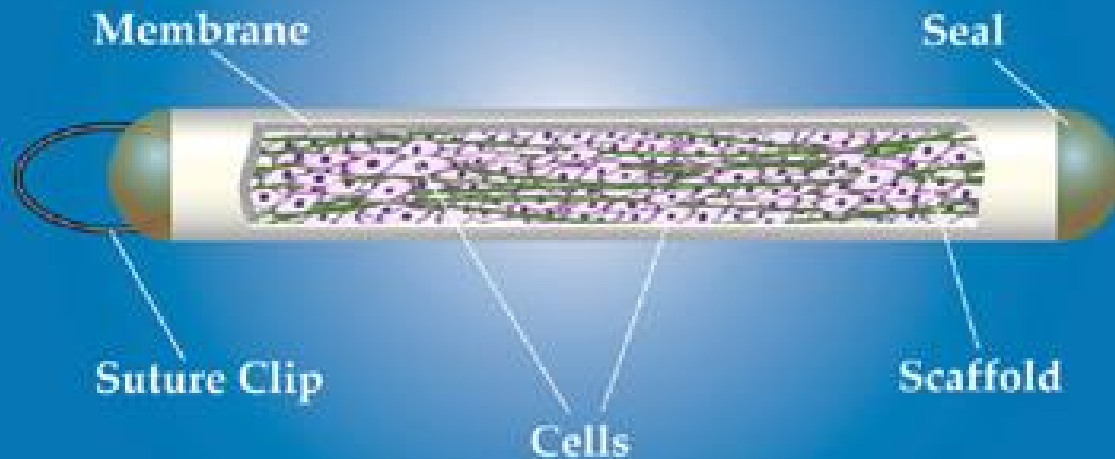


ALTE STRATEGII PENTRU LIVRARE INTRAOCULARĂ

Encapsulated cell technology (ECT)

- utilizează celule ale epiteliului pigmentar retinian recombinate pentru a secreta în mod continuu anticorpi, proteine de fuziune sau factori de creștere în cavitatea vitreană.
- Un astfel de sistem bazat pe celule ARPE-19 modificate genetic ce secretă receptorul 1 al vascular endotelial growth factor (VEGFR-1) speră să reducă nivelele VEGF intravitreene pe perioade lungi de timp [15].

ENCAPSULATED CELL TECHNOLOGY



— Total Length is 6 mm —

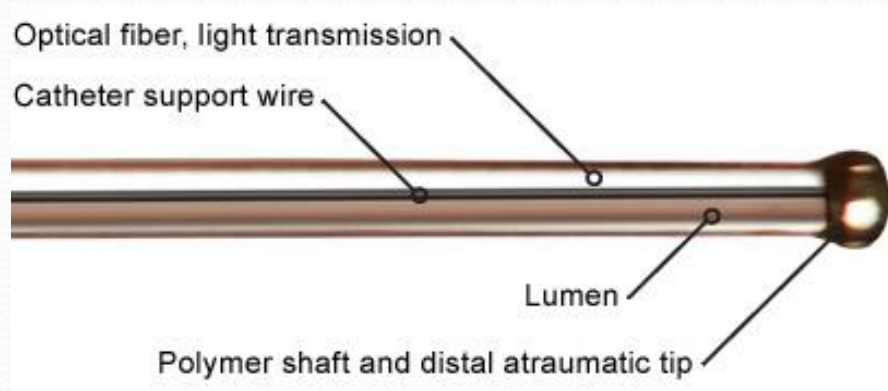
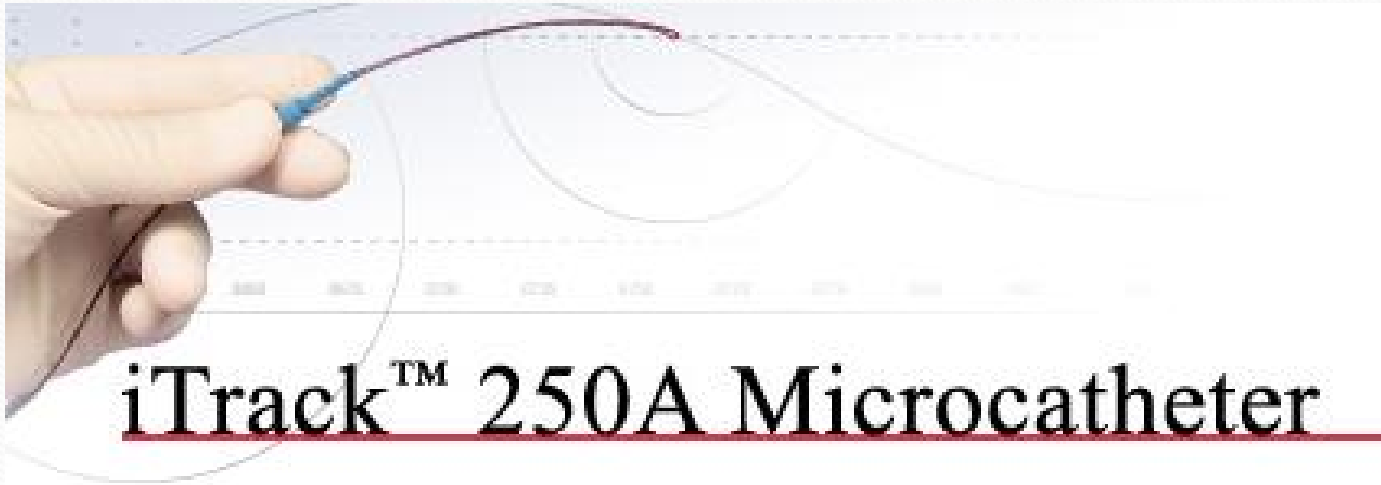
FIGURE APPEARS COURTESY OF NEUROTECH USA.

Sursa: <https://www.retinalphysician.com/issues/2007/september-2007/encapsulated-cell-technology>

ALTE STRATEGII PENTRU LIVRARE INTRAOCULARĂ

- Sistemele de livrare bazate pe nanoparticule includ: lipozomii, emulsiile, dendrimerii și nanosferele [11]. **Microparticule încărcate cu Lucentis** au demonstrat niveluri terapeutice ale substanței în cavitatea vitreană timp de până la 6 luni [16].
- Emulsiile utilizează un agent lipido-solubil amestecat cu substanța activă pentru a mări durata prezenței intraoculare. Astfel, sistemul **Cortiject** de la Santen folosește o emulsie de prodrog pentru a livra dexametazonă.

- Un microcateter numit iTrack (de la iScience Interventional) a fost folosit pentru a livra medicamente în spațiul supracoroidian, una din formule fiind o combinație de triamcinolon cu bevacizumab.
- S-a obținut creșterea susținută a acuității vizuale în edemele maculare diabetice, fără complicații semnificative pe durata a cel puțin un an [17].

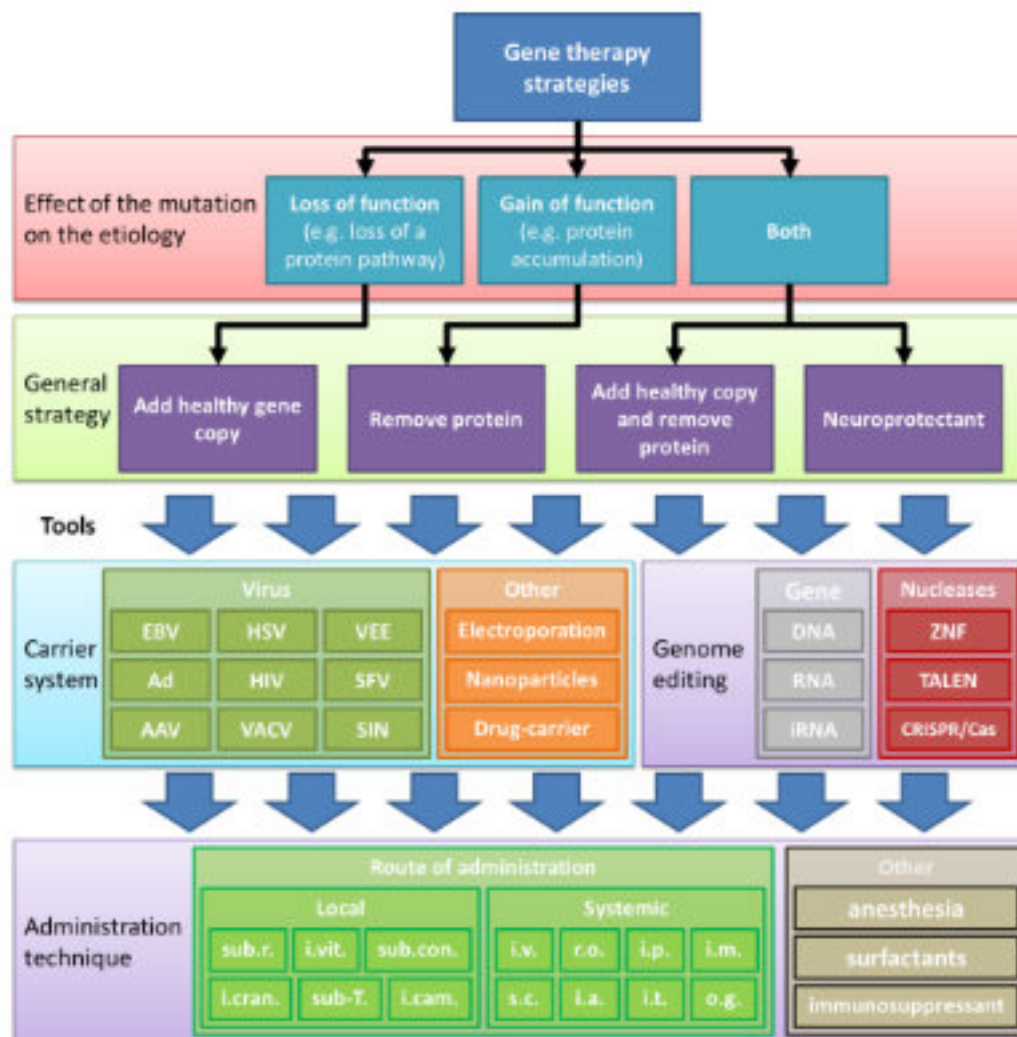


Sursa:
<http://devicepharm.net/iscience/US/itrack.htm>

- Tot pentru injectarea supracoroidiană se poate folosi și un mini-ac de 0,5 mm, CLS1001(Clearside Biomedical).
- Există în desfășurare un trial cu acest dispozitiv, utilizat pentru injectarea de triamcinolon acetonid în edeme maculare diabetice, ocluzii venoase și edeme maculare din uveite non-infecțioase [11].

NOI TERAPII GENICE

- În edițiile precedenteale Școlii Oftalmologice am ținut să marchez evenimentul (deschizător al unei noi ere) reprezentat de aprobarea **voretigene neparvovec** (Luxturna, de la Spark Therapeutics) în decembrie 2017 de FDA și în noiembrie 2018 de către EMEA, **prima terapie genică într-o boală genetică oculară.**
- Această terapie trebuie injectată subretinian de către un chirurg vitreoretinian.



- NightstaRxLtd. a început trialul XOLARIS, pentru **sindromul Usher**, în care au fost înrolați 200 de pacienți, actual în faza I/II care ar putea fi urmată de un trial clinic de fază III [18].

- Terapia rAAV2/2-ND4 dezvoltată de GenSight Biologics pentru **neuropatia optică Leber (LHON)** a ajuns după 4 ani în faza III, o accelerare uriașă față de durata în care s-a testat Luxturna.

- Nu doar bolile genetice ar putea beneficia de această tehnologie...
- terapia retrovirală AAV2-sFLT01 de la Sanofi/Genzyme a fost concepută pentru degenerescenta maculară legată de vârstă
- o altă direcție de urmat ar fi producerea de molecule anticorp-like (ca un tratament antiVEGF produs local), cum ar fi sFLT01 de la Regeneron Pharmaceuticals [18].

În loc de concluzii...

- deja mă întreb ce am ratat, ce nu am apucat să prezint, pentru că simpla explorare a unor articole legate de domenii de cercetare “cutting edge” din rețină se transformă cu ușurință într-un “vârtej” care copleșește cititorul
- sper că am reușit să întrezăresc împreună cu dumneavoastră niște direcții de dezvoltare care ar putea foarte bine să se transforme în practici de rutină ale zilei de mâine.

BIBLIOGRAFIE

1. Nguyen QD, Das A, Do DV, Dugel PU, Gomes A, Holz FG, Koh A, Pan CK, Sepah YJ, Patel N, MacLeod H, Maurer P. Brolucizumab: Evolution through Preclinical and Clinical Studies and the Implications for the Management of Neovascular Age-Related Macular Degeneration. *Ophthalmology*. 2020 Jul;127(7):963–976
2. Dugel PU, Koh A, Ogura Y, et al. HAW K and HARRIER: phase 3, multicenter, randomized, double-masked trials of brolucizumab for neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology*. 2020;127:72e84.
3. Dugel PU, Singh RP, Koh A, Ogura Y, Weissgerber G, Gedif K, Jaffe GJ, Tadayoni R, Schmidt-Erfurth U, Holz FG. HAW K and HARRIER: 96-Week outcomes from the phase 3 trials of brolucizumab for neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology*. 2020 Jun 20:S0161-6420(20)30570-4.
4. Rosenfeld PJ, Browning DJ. Is This a 737 Max Moment for Brolucizumab? *Am J Ophthalmol*. 2020 May 25:S0002-9394(20)30242-7.
5. Samanta A, Aziz AA, Jhingan M, Singh SR, Khanani A, Chhablani J. Emerging Therapies in Neovascular Age-Related Macular Degeneration in 2020. *Asia Pac J Ophthalmol (Phila)*. 2020 May-Jun;9(3):250–259
6. Allergan and Molecular Partners Announce Topline Safety Results from MAPLE study of Abicipar pegol. Available at: <https://www.molecularpartners.com/allergan-and-molecular-partners-announce-topline-safety-results-from-maple-study-of-abicipar-pegol/>. Published 2019
7. Gonzales CR, Burian G. A phase 2 study (EMERGE) evaluating repeated intravitreal administration of ICON-1 in patients with choroidal neovascularization (CNV) secondary to age-related macular degeneration (AMD). *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2017;58:3766.
8. Busbee BC, Ho AC, Brown DM, et al; HARBOR Study Group. Twelve-month efficacy and safety of 0.5 mg or 2.0 mg ranibizumab in patients with subfoveal neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology*. 2013;120:1046–56
9. Adamis AP, Brittain CJ, Dandekar A, Hopkins JJ. Building on the success of anti-vascular endothelial growth factor therapy: a vision for the next decade. *Eye (Lond)*. 2020 Jun 15. doi: 10.1038/s41433-020-0895-z
10. Danzig C, Quezada C, Basu K, et al. Efficacy and safety of faricimab every 16 or 12 weeks for neovascular age-related macular degeneration: STAIRWAY phase 2 results. *Invest Ophthalmol. Vis Sci*. 2019;60:1212
11. Mansour SE, Browning DJ, Wong K, Flynn HW Jr, Bhavsar AR. The Evolving Treatment of Diabetic Retinopathy. *Clin Ophthalmol*. 2020 Mar 4;14:653–678
12. Campochiaro PA, Sophie R, Tolentino M, et al. Treatment of diabetic macular edema with an inhibitor of vascular endothelial-protein tyrosine phosphatase that activates Tie2. *Ophthalmology*. 2015;122(3):545–554.
13. Sun JK, Maturi RK, Boyer DS, et al.: Intravitreal Plasma Kallikrein (PK) inhibition for diabetic macular edema: a phase 1 study of the novel PK inhibitor KVD001 ARVO 2016 Annual Meeting Abstracts; Edited by ARVO; 2016; Seattle.
14. Campochiaro PA, Marcus DM, Awh CC, et al; The Port Delivery System with ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration: results from the randomized phase 2 Ladder clinical trial. *Ophthalmology*. 2019;126:1141–54
15. Kontturi LS, Collin EC, Murtomaki L, Pandit AS, Yliperttula M, Urtti A. Encapsulated cells for long-term secretion of soluble VEGF receptor 1: material optimization and simulation of ocular drug response. *Eur J Pharm Biopharm*. 2015;95(Pt B):387–397.
16. Tanetsugu Y, Tagami T, Terukina T, Ogawa T, Ohta M, Ozeki T. Development of a sustainable release system for a ranibizumab biosimilar using poly(lactic-co-glycolic acid) biodegradable polymer-based microparticles as a platform. *Biol Pharm Bull*. 2017;40(2):145–150
17. Chiang B, Jung JH, Prausnitz MR. The suprachoroidal space as a route of administration to the posterior segment of the eye. *Adv Drug Deliv Rev*. 2018;15(126):58–66
18. Buck TM, Wijnholds J. Recombinant Adeno-Associated Viral Vectors (rAAV)-Vector Elements in Ocular Gene Therapy Clinical Trials and Transgene Expression and Bioactivity *Assays. Int J Mol Sci*. 2020 Jun 12;21(12):E4197.