

Dispositivos de liberación prolongada

Autor:

Prof. Dr. Arturo Alezzandrini

Profesor y director de Oftalmos Instituto Oftalmológico, Buenos Aires, Argentina.

Introducción

La DMAE sigue siendo una de las principales causas de pérdida de la visión a pesar del uso generalizado de tratamientos intravítreos eficaces contra el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF)¹⁻³. Aunque el tratamiento anti-VEGF es eficaz para muchos pacientes²⁻³, existe una necesidad insatisfecha de estrategias de tratamiento de DMAE que aborden las prioridades para los pacientes, los proveedores de atención médica y los cuidadores, incluido la mejora y el mantenimiento de la visión y, al mismo tiempo, la reducción de la frecuencia del tratamiento, el uso de los recursos de la clínica y el impacto económico y social asociado con la prestación de cuidados.

Sistema de liberación continua o prolongada o port delivery system (PDS) con ranibizumab 100 mg/ml

El PDS es un innovador sistema de administración ocular de fármacos de colocación permanente y en investigación. Consiste en un implante colocado quirúrgicamente para la administración continua de una formulación personalizada de ranibizumab en el vítreo⁴. Este implante de PDS con ranibizumab se inserta a través de una esclerectomía (el implante posee un tabique autosellante que permite su relleno). A su vez tiene un depósito para almacenar la formulación de ranibizumab en dosis de 100 mg/ml⁴⁻⁵.

Este sistema ha sido diseñado para reducir la carga de tratamiento a través de la continua administración intravítrea de una formulación especializada de ranibizumab. Después de ser implantado quirúrgicamente, el PDS libera la droga en el vítreo

a través de la difusión pasiva, lo que resulta en la liberación sostenida y continua de ranibizumab durante períodos prolongados de tiempo⁴.

Estudios clínicos

La eficacia y seguridad del PDS se evaluó en estudios de fase 1 (NCT01186432)⁶, fase 2 (NCT02510794)⁷ y fase 3 (NCT03677934)⁸. Todos los pacientes de los estudios habían recibido tratamiento previo con anti-VEGF y se confirmó que respondieron a esta terapia. A continuación, se describirán brevemente los aspectos más relevantes.

Análisis del estudio Ladder de fase 2

El ensayo Ladder de fase 2 fue un estudio multicéntrico, aleatorizado, controlado con tratamiento activo y de rango de dosis diseñado para caracterizar el efecto del tratamiento, la durabilidad y la seguridad del PDS lleno con una de tres formulaciones personalizadas de ranibizumab (10 mg/ml, 40 mg/ml y 100 mg/ml) en comparación con ranibizumab intravítrea mensual de 0,5 mg en pacientes con DMAE que responden al tratamiento anti-VEGF^{4,9}. Los resultados anatómicos y de visión con PDS 100 mg/ml y ranibizumab mensual de 0,5 mg fueron generalmente comparables durante una media de 22 meses en el estudio⁹. Al final del análisis de esa investigación, el tiempo medio hasta el primer recambio de implante en el PDS 100 mg/ml fue de 15,8 meses, y el 80% de los pacientes pasó ≥ 6 meses sin cumplir los criterios de recambio. El procedimiento de inserción del implante de PDS optimizado y el procedimiento de recambio de relleno fueron generalmente bien tolerados⁹. Estos resultados apoyaron la investigación adicional del

PDS con ranibizumab 100 mg/ml con recambio fijo de relleno cada 24 semanas (Q24W) en Archway⁸.

Análisis del ensayo Archway de fase 3

En el ensayo Archway de fase 3 se utilizó un comparador activo multicéntrico, aleatorizado, abierto, diseñado para evaluar la no inferioridad y la equivalencia en la eficacia (medida por el cambio desde el inicio en la mejor agudeza visual corregida [MAVC] promedio de las semanas 36 y 40) del PDS con ranibizumab 100 mg/ml con recambio fijo Q24W versus ranibizumab intravítreo 0,5 mg cada 4 semanas (Q4W; ranibizumab mensual) en pacientes con DMAE⁹.

Si bien sus resultados aún no han sido publicados, a continuación se presentarán datos que surgen de los informes recientemente presentados en congresos internacionales¹⁰⁻¹² donde el PDS demostró resultados de visión *no inferiores y equivalentes* en comparación con las inyecciones mensuales de ranibizumab.

Los pacientes toleraron bien el procedimiento de inserción de implantes PDS y el procedimiento de cambio de llenado y en general el PDS tuvo un perfil beneficio-riesgo favorable.

Los datos demográficos y las características oculares basales estuvieron bien equilibrados entre los brazos de tratamiento. Los pacientes fueron tratados previamente (media de 5,0 inyecciones previas de anti-VEGF de cualquier agente) con buena visión al inicio del estudio (equivalente de Snellen aproximado, 20/32).

Archway cumplió con su criterio de valoración principal. El PDS fue *no inferior* y resultó *equivalente* a ranibizumab intravítreo mensual, según lo medido por el cambio desde el inicio en la MAVC en el promedio de las semanas 36 y 40. La diferencia en las medias ajustadas entre los brazos de tratamiento fue de -0,3 letras (IC del 95%, -1,7, 1,1). El PDS controló el grosor de la retina hasta la semana 40 de manera similar al ranibizumab mensual.

El 98,4% de los pacientes con PDS evaluados para tratamiento suplementario no recibió tratamiento suplementario con ranibizumab durante el primer intervalo de 6 meses de recambio de medicación. Hasta la semana 40, los pacientes del grupo de PDS recibieron 5 veces menos de número total de tratamientos con ranibizumab (inserción de implantes/llenado inicial, recambio e inyecciones suplementarias) que los pacientes del grupo de ranibizumab intravítreo de 0,5 mg mensuales (2,0 frente a 10,7 inyecciones).

En general, el PDS tuvo un perfil beneficio-riesgo favorable, los pacientes toleraron bien el procedimiento de inserción de implantes PDS y el procedimiento de cambio de llenado. Los resultados de seguridad sistémica fueron comparables entre las ramas de tratamiento.

Los datos presentados -septiembre de 2020- mostraron los resultados extendidos a través de ≥ 48 semanas de seguimiento, cubriendo 2 intervalos completos de recambio para pacientes en la rama de PDS¹⁰. El PDS fue no inferior al ranibizumab intravítreo mensual según lo medido por el cambio en la puntuación media de la MAVC desde el valor inicial promediado durante las semanas 44 y 48, lo cual fue consistente con el análisis primario. La diferencia en las medias ajustadas entre los brazos de tratamiento fue de -0,2 (IC del 95%, -1,8, +1,3) letras (equivalencia no probada). El cambio medio ajustado del grosor del punto central con respecto de los resultados de la línea de base fue consistente con el análisis primario hasta la semana 48. El 94,6% de los pacientes con PDS evaluados para tratamiento complementario no recibió tratamiento complementario con ranibizumab durante el segundo intervalo de recambio.

Durante la duración media del tratamiento de 78 semanas, los pacientes del grupo de PDS recibieron -5 veces menos tratamiento con ranibizumab (llenado inicial, recambio e inyecciones suplementarias) que los pacientes del grupo de ranibizumab intravítreo mensual (3,9 frente a 19,5 tratamientos, respectivamente). En general, el PDS tuvo un perfil beneficio-riesgo favorable. Los procedimientos de inserción de implantes de PDS y de recambio de relleno fueron generalmente bien tolerados y el perfil de seguridad ocular de PDS no se modificó con respecto del análisis primario, con un promedio de 38 semanas adicionales de seguimiento por paciente. Los hallazgos de seguridad sistémica fueron comparables entre las ramas. Además, en una reciente publicación se ha confirmado su biocompatibilidad y nula toxicidad sistémica y ocular¹³.

Conclusiones

Esta nueva forma de administrar ranibizumab parece ser muy prometedora por sus ventajas, ya que está demostrando su “no inferioridad” respecto de las actuales alternativas. Habrá que considerar a futuro en estudios comparativos, randomizados y con mayor número de pacientes los resultados anatómicos y funcionales a largo plazo

de este novedoso sistema de administración medicamentosa.

REFERENCIAS

1. Flaxman SR, Bourne RRA, Resnikoff S et al. Global causes of blindness and distance vision impairment 1990-2020: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Glob Health* 2017; 5: e1221-e1234. doi:10.1016/S2214-109X(17)30393-5.
2. Flaxel CJ, Adelman RA, Bailey ST et al. Age-related macular degeneration preferred practice pattern® [corrección en *Ophthalmology* 2020; 127: 1279]. *Ophthalmology* 2020; 127: P1-P65. doi:10.1016/j.ophtha.2019.09.024.
3. Wykoff CC, Clark WL, Nielsen JS et al. Optimizing anti-VEGF treatment outcomes for patients with neovascular age-related macular degeneration. *J Manag Care Spec Pharm* 2018; 24(2-a Suppl): S3-S15. doi:10.18553/jmcp.2018.24.2-a.s3.
4. 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: 1141-1154. doi:10.1016/j.ophtha.2019.03.036.
5. Sharma A, Kumar N, Parachuri N et al. Ranibizumab port delivery system (RPDS): realising long awaited dream of prolonged VEGF suppression. *Eye (Lond)* 2020; 34: 422-423. doi:10.1038/s41433-019-0479-y.
6. ClinicalTrials.gov. Preliminary safety and efficacy of the pds-1.0 in patients with neovascular age related macular degeneration (AMD). Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01186432> (Consulta: sep. 2021).
7. ClinicalTrials.gov. Study of the efficacy and safety of the ranibizumab port delivery system for sustained delivery of ranibizumab in patients with subfoveal neovascular age-related macular degeneration (LADDER). Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02510794> . (Consulta: sep. 2021).
8. ClinicalTrials.gov. A phase III study to evaluate the port delivery system implant with ranibizumab compared with monthly ranibizumab injections in participants with wet age-related macular degeneration (Archway). <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03677934> (Consulta: sep. 2021).
9. Khanani AM, Callanan D, Dreyer R et al. End-of-study results for the Ladder phase 2 trial of the port delivery system with ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmol Retina* 2020; S2468-6530(20)30447-4. doi:10.1016/j.oret.2020.11.004.
10. Campochiaro PA. Primary analysis results of the phase 3 archway trial of the port delivery system with ranibizumab for patients with neovascular AMD. Presented at: American Society of Retinal Specialists Annual Meeting, 2020, virtual.
11. Pieramici DJ. Pharmacokinetic profile of the port delivery system with ranibizumab (PDS) in the phase 3 Archway trial. Presented at: Annual Macula Society Meeting; 2021, virtual.
12. Campochiaro PA, Shamika Gune S, Maia M et al. Pharmacokinetic profile of the port delivery system with ranibizumab (PDS) in the phase 3 Archway trial. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2021; 62: 350.
13. Bantseev V, Horvath J, Barteselli G et al. Nonclinical toxicology and biocompatibility program supporting clinical development and registration of the port delivery system with ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration. *Toxicol Pathol* 2021; 49: 663-672. doi:10.1177/0192623320968079.