

Drogas en estudio para la degeneración macular asociada con la edad no neovascular

Autor:

Dr. Andrés F. Lasave

Departamento de Retina y Vítreo, Clínica Privada de Ojos, Mar del Plata, Argentina.

Introducción

A pesar de las mejoras significativas en el tratamiento de la degeneración macular asociada con la edad (DMAE) neovascular en los últimos años, no existe aún tratamiento aprobado para la DMAE no exudativa o atrofia geográfica (AG). Debido a la falta de un buen modelo experimental y al desconocimiento de la etiología exacta de la AG, los estudios de investigación han abarcado sin éxito en los últimos años una gran variedad de estrategias de tratamiento para pacientes con DMAE no exudativa.

Actualmente el foco de atención en investigación se ha centrado sobre el daño fisiopatológico que genera la atrofia geográfica, ya que su desarrollo o progresión es una causa común de pérdida visual irreversible tanto en pacientes con DMAE no exudativa como en aquellos con DMAE neovascular. A la fecha de esta revisión hay 149 ensayos clínicos sobre DMAE no exudativa, AG o DMAE seca registrados en el sitio web *Clinicaltrials.gov*. De ellos, 28 estudios en diferentes fases se encuentran reclutando activamente pacientes. En dos de estos ensayos clínicos el reclutamiento es para darle inicio a la etapa clínica de fase 3 luego de haber observado resultados prometedores en la fase preclínica.

Por otro lado, hay dos estudios más en fase 3 que se encuentran en pleno desarrollo y a la espera de resultados. Tres de estos cuatro estudios en fase

3 corresponden al uso de drogas inhibidoras del complemento C3-C5, lo que determina a esta línea de investigación como una de las terapias más desarrolladas y prometedoras para el tratamiento de la AG.

Si bien es larga la lista de terapias potenciales, en este resumen de actualización se describirán sólo aquellas que están más cerca de comercializarse.

Inhibidores de la integrina

Risuteganib

El risuteganib (Luminate®, Allegro Ophthalmics) es un péptido sintético que puede unirse e inhibir algunos tipos de heterodímeros de integrina implicados en el desarrollo de la AG. Ha demostrado una eficacia prometedora en el tratamiento de la DMAE no exudativa luego de atravesar la etapa preclínica de fase II en un ensayo clínico controlado comparativo con placebo para pacientes con DMAE intermedia no exudativa¹. Entre los resultados presentados se ha observado que el 48% de los pacientes tratados con risuteganib obtuvo una ganancia de agudeza visual mejor corregida (AVMC) de ≥ 8 letras desde el inicio del tratamiento hasta la semana 28 comparado con el 7% en el grupo control ($p < 0.001$). No se informaron eventos adversos graves¹.

Inhibidores del complemento

Pegcetacoplan

El pegcetacoplan (APL-2) (Apellis Pharmaceutical) es un nuevo inhibidor del complemento C3 que ha demostrado una reducción en la progresión de la AG medida por autofluorescencia (AF) comparado con la simulación durante el estudio FILLY (ensayo clínico de fase 2). Estos resultados han llevado al desarrollo de dos ensayos paralelos confirmatorios de fase 3 donde se compararon la eficacia y seguridad de la terapia intravítrea con APL-2 versus inyecciones simuladas en pacientes con AG secundaria a DMAE². El punto principal de evaluación será el cambio del área total de las lesiones de AG medidas con AF. Recientemente ha finalizado el reclutamiento logrando enrolar 600 pacientes con AG secundaria a DMAE en 200 sitios de todo el mundo. Se estima que los primeros resultados del primer corte estarán disponibles para 2022.

Avacincaptad pegol

El avacincaptad pegol (Zimura®, Iveric Bio) es un potente y específico inhibidor del complemento C5, un componente central de la cascada del complemento involucrado en la progresión del daño de la AG que desempeña múltiples funciones en la inmunidad innata y muerte celular. En un ensayo clínico de fase 2/3 internacional, prospectivo, aleatorizado, controlado y doble ciego, se evaluó la seguridad y eficacia de la administración intravítrea de avacincaptad en sujetos con AG³. En este estudio (GATHER1) participaron 286 pacientes con AG secundaria a DMAE. Se realizó la evaluación y comparación del tamaño de las lesiones de AG con AF al inicio del estudio y a los 6 y 12 meses. La aplicación intravítrea tanto de 2 mg como de 4 mg de avacincaptad logró una reducción significativa del crecimiento de AG en ojos con DMAE durante los primeros 12 meses comparadas con las cohortes simuladas correspondientes. El avacincaptad intravítreo se toleró bien, sin eventos adversos relacionados con la medicación. Estos resultados promovieron el desarrollo de un segundo ensayo clínico pivotal confirmatorio (GATHER 2) que actualmente se encuentra bajo etapa de reclutamiento y en el cual se evaluará la eficacia y seguridad del avacincaptad pegol intravítreo como terapia para ralentizar el crecimiento de la AG secundaria a DMAE.

Terapia génica

Las terapias genéticas para el tratamiento de la DMAE se diseñaron para administrar genes involucrados en la reducción de la formación de moléculas que controlan la inflamación. Hay dos terapias genéticas específicamente desarrolladas para pacientes con DMAE no exudativa que aportan una variante de los genes más importantes en el desarrollo de la enfermedad.

GEM103

Es un factor de complemento humano recombinante (Gemini Therapeutics). A la fecha el GEN103 será evaluado en un estudio de fase 2a —actualmente en etapa de reclutamiento— donde los pacientes se eligen si tienen una variante genética en su gen del factor H del complemento (FHC) que provoca la pérdida de su función. La disfunción del complemento es una vía clave en la patogénesis de la DMAE y alrededor del 40% de los pacientes con DMAE es portador de esta mutación en el gen FHC.

GT005

El GT005 (Gyroscope Therapeutics) es otro componente dirigido genéticamente que resulta ser una expresión del factor I del complemento, un inhibidor de la vía alternativa. El ensayo clínico de fase I/II para evaluar la seguridad y eficacia de la administración subretinal de GT005 (n=35; NCT03846193) se encuentra actualmente en curso y tiene una fecha de finalización primaria estimada para 2022⁴.

Fotobiomodulación

El sistema de luz Valeda (LumiThera; Poulsbo, Washington) utiliza el uso específico de longitudes de onda en el rango de 500 a 1000 nm o fotobiomodulación (FBM) para impedir el progreso de la DMAE no exudativa. De acuerdo con los estudios iniciales de fase 1/2, la fotobiomodulación podría ser una terapia potencialmente beneficiosa para un subconjunto de pacientes, especialmente aquellos sin compromiso foveal de AG y con una mejor AVMC al inicio del estudio⁵.

LIGHTSIDE III es un ensayo clínico multicéntrico, aleatorizado, cuádruple enmascarado, con control

simulado de grupos paralelos diseñado para estudiar la eficacia y seguridad de la FBM en pacientes (n=96) con DMAE no exudativa. Los dos brazos recibirán FBM o terapias simuladas durante 2 años. El resultado principal será el cambio en la AVMC desde el inicio hasta la finalización del estudio⁶.

Trasplante del epitelio pigmentario de la retina (EPR)

En un ensayo de fase I/IIa (n=16; NCT02590692) se administró una monocapa de células RPE derivadas de células madre embrionarias humanas (CPCB-RPE1) en el espacio subretinal de pacientes con AG secundaria a DMAE. El producto se ha logrado implantar en 4 sujetos y logró una mejora de 17 letras ETDRS en un paciente. Ninguno de los ojos implantados mostró progresión de la pérdida de visión después de 1 año de seguimiento⁷. Sin embargo, no se encuentran disponibles aún nuevos resultados sobre esta estrategia de tratamiento.

Conclusión

La DMAE es una enfermedad compleja con varias vías involucradas en su patogénesis que plantea difíciles desafíos terapéuticos. Por el momento el tratamiento de la DMAE no exudativa depende en gran medida de la observación, los cambios en el estilo de vida, las evaluaciones de seguimiento frecuentes, el reconocimiento temprano del deterioro visual y la detección temprana de neovascularización coroidea.

La terapia génica y el tratamiento con células madre se encuentran aún en fases iniciales de experimentación. Entre las vías terapéuticas de investigación, las fases más avanzadas y prometedoras corresponden a los inhibidores de la cascada del complemento C3 y C5, que han demostrado un beneficio potencial en el tratamiento de los pacientes con AG secundaria a DMAE no exudativa.

REFERENCIAS

1. Shaw LT, Mackin A, Shah R et al. Risuteganiba novel integrin inhibitor for the treatment of non-exudative (dry) age-related macular degeneration and diabetic macular edema. *Expert Opin Investig Drugs* 2020; 29: 547-554. doi:10.1080/13543784.2020.1763953.
2. Liao DS, Grossi FV, El Mehdi D et al. Complement C3 inhibitor pegcetacoplan for geographic atrophy secondary to age-related macular degeneration: a randomized phase 2 trial. *Ophthalmology* 2020; 127: 186-195. doi:10.1016/j.ophtha.2019.07.011
3. Jaffe GJ, Westby K, Csaky KG et al. C5 inhibitor avacincaptad pegol for geographic atrophy due to age-related macular degeneration: a randomized pivotal phase 2/3 trial. *Ophthalmology* 2021; 128: 576-586. doi:10.1016/j.ophtha.2020.08.027.
4. Ellis S, Buchberger A, Holder J et al. GT005, a gene therapy for the treatment of dry age-related macular degeneration (AMD). *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2020; 61: 2295.
5. Merry GF, Munk MR, Dotson RS et al. Photobiomodulation reduces drusen volume and improves visual acuity and contrast sensitivity in dry age-related macular degeneration. *Acta Ophthalmol* 2017; 95: e270-e277. doi:10.1111/aos.13354
6. Clinicaltrials.gov. Study of photobiomodulation to treat dry age-related macular degeneration (LIGHTSITE III) 2019. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04065490>
7. Kashani AH, Lebkowski JS, Rahhal FM et al. A bioengineered retinal pigment epithelial monolayer for advanced, dry age-related macular degeneration. *Sci Transl Med* 2018; 10: eaao4097. doi:10.1126/scitranslmed.aao4097.