

AFLIBERCEPT PARA LA DEGENERACIÓN MACULAR ASOCIADA A EDAD AVANZADA

ABSTRACT.-

La Degeneración Macular Asociada a Edad Avanzada afecta, según algunas estimaciones, a más de tres millones de personas en todo el mundo, siendo una de las principales causas de ceguera funcional en las sociedades desarrolladas con elevada esperanza de vida. La prevalencia de la enfermedad se duplica porcentualmente a partir de la sexta década de vida, en que afecta al 5% de la población. La maculopatía progresa mediante el desarrollo de nuevos vasos sanguíneos (angiogénesis) que desde la membrana coroides atraviesan el epitelio pigmentario de la retina, afectando finalmente a la mácula, donde se reciben los impulsos lumínicos que el cerebro procesa con elevada resolución.

El desarrollo de fármacos contra el VEGF (*Vascular Epithelial Growing Factor*), acrónimo bajo el que se designa un conjunto de péptidos estrechamente relacionados, responsables del desarrollo de nuevos vasos sanguíneos, ha logrado frenar la progresión de la degeneración macular. El anticuerpo monoclonal Ranibizumab contra la isoforma VEGF-A se considera actualmente el tratamiento de elección.

Una nueva formulación galénica de Aflibercept (una compleja proteína de fusión), pendiente de comercialización (estudios fase III), denominada VEGF Trap-Eye, supondrá un avance en relación a Ranibizumab, al disminuir el número de inyecciones intravítreas, sin que ello suponga, previsiblemente, un incremento de la elevada carga presupuestaria asociada al tratamiento.

PALABRAS CLAVE.-

Degeneración macular, Aflibercept, Ranibizumab, VEGF Trap-Eye, *Regeneron Pharmaceuticals*, maculopatía, angiogénesis.

INTRODUCCIÓN.-

Cuando usted ha comenzado a leer este artículo sus ojos se desplazan a lo largo de cada línea, aunque tal vez no sea consciente de ello. Intente fijar sus ojos en una palabra situada en el centro de cualquier línea del texto. Con los ojos fijos en esa palabra será capaz de leer el texto que se halle en un radio de unos 2cm aproximadamente, pero no las más alejadas. Será consciente de que existen palabras más allá de ese radio, pero no logrará verlas con la resolución que exige la lectura. Apenas el 1% de una imagen se recibe y procesa con alta resolución. El rápido movimiento de los ojos suple esta limitación. El área de interés (aquello que nuestro cerebro procesa con elevada resolución) se sitúa en una región del centro de la retina, que es la capa de células fotorreceptoras ubicada en la parte posterior del globo ocular (figura 1). Esta región, que hace factible la visión de alta resolución se denomina fovea. La mácula es una pequeña área de la retina de unos 2mm de diámetro cuyo centro se sitúa en la fovea.

El 99% restante de la retina se destina a la visión de baja resolución. La maculopatía y la degeneración posterior de esta pequeña área del centro de la retina lleva asociada una pérdida importante de agudeza visual. El resultado es la Degeneración Macular Asociada a la Edad, más conocida en la literatura científica por su acrónimo anglosajón: **ARMD**, *Age-Related Macular Degeneration*.

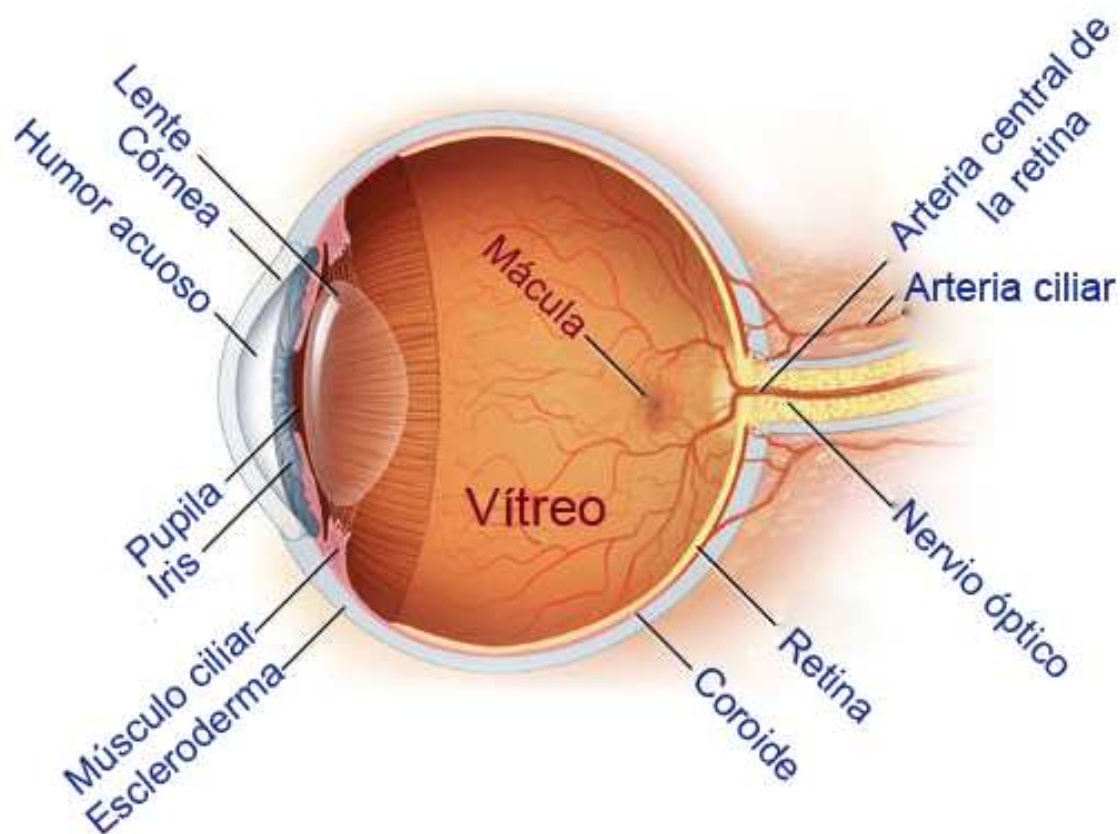


Figura 1

La luz penetra a través de la pupila, se focaliza en el cristalino, y activa las células fotorreceptoras de la retina (conos y bastones, en función de la forma de sus apéndices). Como todos recordamos, los bastones (o bastoncillos) se activan en condiciones de escasa iluminación, mientras los conos se activan con la luz intensa, siendo además responsables del discernimiento de los colores. Detrás de la retina se sitúa una lámina, denominada **Epitelio Pigmentario de la Retina** (nos referiremos en adelante por su acrónimo **EPR**), cuya trascendente función, de manera muy simplificada, es el drenaje de los subproductos del metabolismo de la retina. La degeneración macular asociada al envejecimiento va unido a una merma de las células del EPR, detectada mediante angiografía por fluoresceína. Entre el EPR y la membrana coroides existe, en condiciones normales, un espacio formado por proteínas extracelulares y polisacáridos, a la que se da el nombre de membrana de *Bruch*¹. En aproximadamente 1 de cada 10 pacientes con degeneración macular asociada al envejecimiento, se forman nuevos vasos sanguíneos que, partiendo de la coroides atraviesan el Epitelio Pigmentario de la Retina, llegando a la retina, causando un daño irreparable.

Durante el transcurso de la vida, las células del Epitelio Pigmentario de la Retina acumulan lipofuscina. Así mismo se forman drusas (depósitos cristalinos) debajo del Epitelio Pigmentario de la Retina. Tanto las drusas como la lipofuscina constituyen materiales de desecho provenientes de la degradación de los segmentos externos de las células fotorreceptoras de la retina. La maculopatía y la ulterior degeneración macular guardan relación con el aumento de drusas, que en ocasiones alcanzan suficiente tamaño para visualizarse con un oftalmoscopio.

Los estudios epidemiológicos han hecho posible establecer una sólida correlación entre Degeneración Macular con historia familiar de la enfermedad, tabaquismo y edad.

La prevalencia de la Degeneración Macular Asociada a Edad Avanzada se duplica porcentualmente cada década de vida a partir de los 60 años, cuando se estima que

afecta a un 5% aproximadamente de la población, si bien en sus inicios suele tener una incidencia mínima sobre la visión funcional.

Aspectos genéticos.-

La historia familiar de la enfermedad constituye un importante factor de riesgo, conclusión que deriva del hecho de que la concordancia entre gemelos mellizos (univitelinos) es del 100%, mientras en gemelos fraternales (bivitelinos) la concordancia es algo inferior al 50%. Los estudios genéticos se enfrentan a dos problemas: de una parte los miembros demasiado jóvenes no desarrollan la enfermedad; y, por otro lado, la edad a la que se manifiestan los síntomas da lugar a que muchas personas hayan fallecido por otras causas antes de desarrollarla.

Es por ello que los estudios genéticos se llevan a cabo en otros modelos de enfermedad, sobre todo en la distrofia macular de *Stargardt*; y en menor medida en la “drusa familiar dominante”, la “distrofia macular viteliforme” y la enfermedad de *Sorby*.

METODOLOGÍA.-

Se revisa la información disponible sobre la formulación galénica de Aflibercept para la degeneración macular, así como los ensayos clínicos fases I, II y III (estos últimos todavía en curso).

Se valora las posibles ventajas de VEGF Trap-Eye en relación con la farmacoterapia disponible en la actualidad.

Factor de Crecimiento del Epitelio Vascular.-

La literatura científica se refiere a él por su acrónimo en inglés **VEGF** [*Vascular Epithelial Growing Factor*]. En el resto del artículo me referiré a él como VEGF.

VEGF engloba a un conjunto de proteínas muy relacionadas, de las que las más importantes son: VEGF-A, VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D; así como los “factores de crecimiento plaquetario” isotipos 1 y 2. VEGF-A es la isoforma predominante.

En el ojo, los genes que codifican VEGF se expresan en diversas estirpes celulares, siendo las más importantes las siguientes: células del endotelio vascular, fibroblastos de la membrana coroidea, células del epitelio pigmentario de la retina y células inflamatorias que se acumulan en ambientes con baja tensión de oxígeno (condiciones de hipoxia).

Las concentraciones de VEGF en sangre son exiguas. La degeneración macular eleva las concentraciones de VEGF, tanto en animales con degeneración macular inducida experimentalmente ^(2,3), como en humanos con degeneración macular asociada a edad avanzada ^(4, 5, 6). Los antagonistas del receptor para VEGF inhiben la permeabilidad vascular y la formación de nuevos vasos sanguíneos (angiogénesis).

Angiogénesis.-

Dentro del concepto angiogénesis se incluyen diversos procesos (migración de células endoteliales, proteólisis extracelular y remodelación de los vasos sanguíneos), encaminados a la neovascularización. Se han identificado diversas sustancias (factores) que se hallan involucradas en el desarrollo de nuevos vasos sanguíneos: “Factor de crecimiento del epitelio vascular” (VEGF), mencionado en el epígrafe previo, [con cuatro isoformas, A, B, C y D], “factor de crecimiento transformante-β” (TGFβ), “factor de crecimiento de los fibroblastos” (FGF) y el “factor de crecimiento plaquetario” (PDGF).

El VEGF, referido a veces en la literatura científica como vasculotropina, es un péptido con capacidad de inducir la mitosis en las células del endotelio de vasos sanguíneos. Experimentos *in vivo* han mostrado que VEGF aumenta la permeabilidad vascular y la angiogénesis ⁷.

TGFβ es una citoquina involucrada en la proliferación celular y la formación de nueva matriz extracelular ⁸.

FGF (*Fibroblast Growing Factor*) contribuye al proceso de neovascularización ocular (9, 10).

PDGF (*Platelets Derived Growing Factor*) es muy quimiotáctico hacia el Epitelio Pigmentario de la Retina ¹¹, estimulando la proliferación vascular intraocular ¹².

Las células del Epitelio Pigmentario de la Retina en cultivo sintetizan todos los factores de crecimiento antes mencionados ¹³.

Varias investigaciones recientes han mostrado un incremento de los niveles de VEGF, FGF y TGFβ en membranas neovasculares extirpadas quirúrgicamente provenientes de ojos con Degeneración Macular asociada a Edad Avanzada ¹⁴. Pero no se ha logrado determinar, de modo indubitado, si estos factores desencadenan el proceso de neovascularización o son secundarios a la formación de nuevos vasos sanguíneos.

Consideraciones químico-galénicas.-

Aflibercept, cuando se formula para uso oftalmológico se denomina VEGF Trap-Eye. Ambos tienen idéntica estructura molecular, diferenciándose tanto en su galénica como en el grado de purificación.

Aflibercept (y su versión oftalmológica VEGF Trap-Eye) se fabrican a partir de células de ovario de *hamster* chino manipuladas para sintetizar masivamente la proteína de fusión (ver representación de su estructura). El preparado VEGF-Trap-Eye es sometido a mayor grado de purificación que Aflibercept (la versión para uso en oncología) debido a las exigencias de la inyección intraocular (intravítrea).

Además las dosis de las preparaciones para uso oncológico (Aflibercept) y oftalmológico (VEGF Trap-Eye) son muy distintas: con Aflibercept se prescribe a razón de 4mg/Kg, 2 semanas (o alternativamente: 6mg/Kg, 3 semanas), lo que corresponde a una dosis semanal de 2mg/Kg; mientras VEGF Trap-Eye se administra a una dosis de 2mg/mes, esto es la dosis oncológica es 280 veces superior a la dosis oftalmológica.

Los intentos de tratar la Degeneración Macular Asociada a Edad Avanzada con la formulación intravenosa (Aflibercept) no han dado resultados.

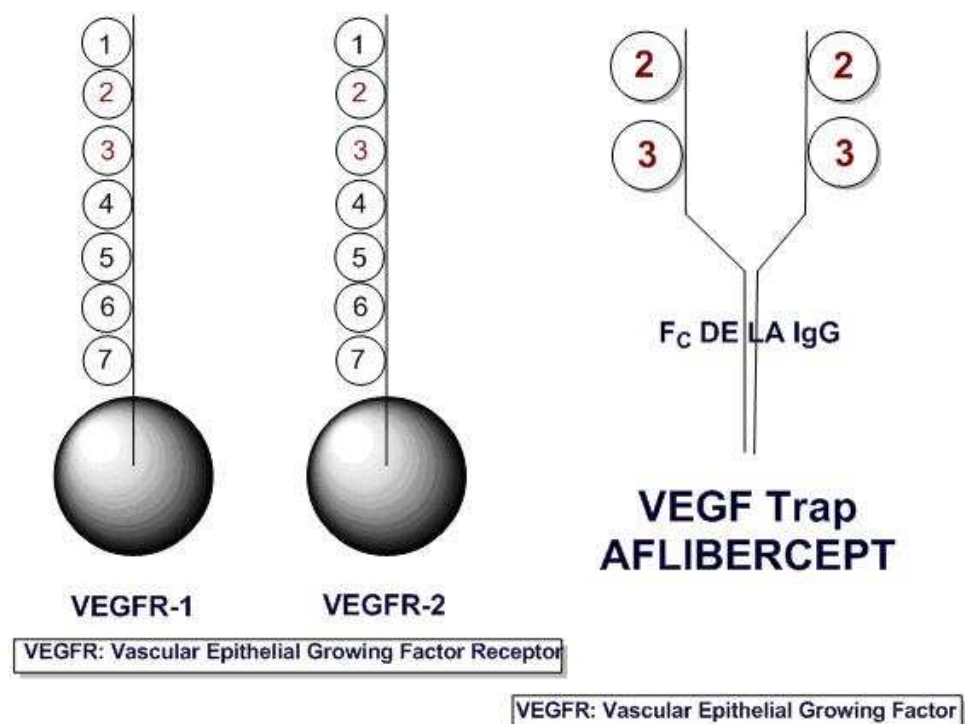


Figura 2

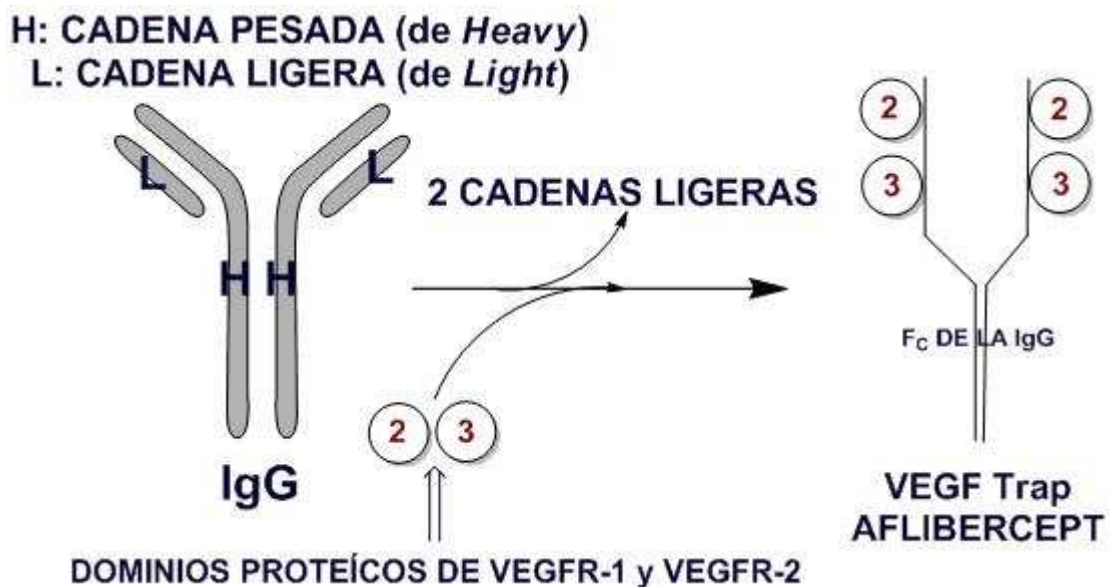


Figura 3

VEGF Trap-Eye¹⁵ es una proteína de fusión de los dominios proteicos 2 y 3 de los VEGFR-1 y VEGFR-2 con el fragmento constante (F_C) de la inmunoglobulina G (IgG) (VEGFR: *Vascular Epithelial Growing Factor Receptor*, es el receptor para la proteína de crecimiento del epitelio vascular, VEGF, de su acrónimo en inglés, *Vascular Epithelial Growing Factor*) (Figuras 2 y 3).

Desde un punto de vista funcional, VEGF Trap-Eye actúa como un sosia farmacológico para todas las isoenzimas del VEGF (A, B, C y D), uniéndose a su receptor (VEGFR) con más afinidad que los ligandos fisiológicos. Además, VEGF Trap-Eye también inhibe los factores de crecimiento placentario tipos 1 y 2¹⁶.

Metabolismo.-

Siguiendo la administración sistémica, Aflibercept se elimina a través de dos vías: uniéndose de modo irreversible, con los receptores para el VEGF, lo que da lugar a un complejo inactivo; y formando un complejo con el receptor para el fragmento constante (F_C) de la IgG que es parte de la compleja proteína de fusión que es el VEGF Trap-Eye. Este segundo mecanismo de eliminación es el mismo por el que se metabolizan los anticuerpos.

No hay datos acerca de la vida media de eliminación (T_{1/2}) intravítrea del VEGF Trap-Eye (la formulación oftalmológica de Aflibercept), si bien experimentos en primates han estimado una T_{1/2} de Ranibizumab (otro antagonista del VEGF) de aproximadamente 3 días¹⁷.

El aclaramiento de Aflibercept desde la circulación sistémica (tras administración intravenosa) es muy rápido, resultado de su unión con el VEGF circulante, en el rango picomolar de concentraciones de Aflibercept¹⁸.

Consideraciones acerca de la industria farmacéutica¹⁹.-

VEGF Trap-Eye supondrá para su fabricante, *Regeneron Pharmaceuticals*, una importante fuente de ingresos, tras varios fracasos durante los últimos 21 años, siendo el más significativo el desarrollo de tratamientos para la enfermedad de *Lou Gehrig*⁴⁰.

Tras muchos años de investigación, *Regeneron* consiguió su primera autorización por parte de la FDA norteamericana con su fármaco Arcalyst® (Rilonacept) para el tratamiento de una extraña enfermedad denominada “síndrome periódico asociado con criopirina”. Las ventas con Arcalyst® durante los primeros nueve meses de 2011 han sido de 14 millones de \$.

Según estimaciones financieras, las ventas con Eylea® (nombre registrado de VEGF Trap-Eye) se prevé alcancen cientos de millones de dólares, valoración que se ha

realizado teniendo en cuenta que *Genentech* (la empresa biotecnológica perteneciente a *Roche*) facturó con Lucentis® (Ranibizumab) 1,5 billones de dólares durante el último ejercicio fiscal.

Regeneron Pharmaceuticals tiene actualmente otras dos solicitudes pendientes de aprobación por la FDA norteamericana: Zaltrap® (Aflibercept) – el mismo principio activo que VEGF Trap-Eye – pero para el tratamiento del cáncer colorrectal; y Arcalyst® (Rilonacept), antes citado, pero esta vez para el tratamiento de la artritis de origen gotoso.

RESULTADOS DE LOS ENSAYOS CLÍNICOS.-

Estudios clínicos fase I.-

Un primer estudio ²⁰ planteó usar la formulación intravenosa (Aflibercept) para el tratamiento de la degeneración macular asociada a edad. El estudio, que siguió los presupuestos habituales (distribución aleatoria de pacientes, doble-ocultación, controlado frente a placebo) solo se pudo concluir en 25 pacientes, debido al desarrollo de toxicidad dosis-dependiente. Se desarrolló hipertensión en un paciente; y proteinuria en otro. No obstante, se logró poner en evidencia que la disminución del grosor de la retina guardaba relación con la dosis administrada.

El estudio fase I más importante fue el conocido por el acrónimo CLEAR-IT-1 (*Clinical Evaluation of anti-Angiogenesis in the Retina Item-1*), que fue desarrollado en dos fases. Los objetivos del ensayo CLEAR-IT-1 eran estudiar la seguridad, tolerancia y actividad biológica de la formulación galénica VEGF Trap-Eye. Téngase en cuenta que es un estudio fase I.

En la primera parte del estudio CLEAR-IT-1 ²¹ se involucró a 21 pacientes, valorándose la seguridad y el grosor de la fóvea ocular (mediante la tomografía de coherencia ocular, OCT). Siguiendo una inyección intravítrea, la evaluación se llevó a cabo una vez transcurridas 6 semanas. En el 95% de los pacientes, la agudeza visual corregida se mantuvo o mejoró ≥ 3 líneas ²²; y el grosor de la fóvea disminuyó de manera discernible ²³. No se notificaron efectos adversos oftalmológicos ni sistémicos.

En la segunda parte del estudio CLEAR-IT-1 ²⁴ se distribuyeron, de manera aleatoria, en dos grupos a un total de 30 pacientes, administrándose VEGF Trap-Eye por vía intravítrea en dosis de 0,5mg (1^{er} grupo) y 4mg (2^o grupo). La evaluación de los pacientes se llevó a cabo transcurridas 8 semanas desde la inyección (esto es, 2 semanas más tarde que en la primera parte del estudio CLEAR-IT-1). Las conclusiones más significativas fueron las siguientes: transcurridas 8 semanas desde la inyección intravítrea de VEGF Trap-Eye, la disminución del grosor de la retina fue de 63,7mcm (brazo del estudio con la dosis de 0,5mg) *versus* 175mcm (brazo del estudio que fue tratado con 4mg); de los 24 pacientes que concluyeron el ensayo, 11 de los 12 que fueron tratados con la dosis de 0,5mg precisaron una nueva dosis a los 64 días de la primera, en relación con 4 de los 12 pacientes que recibieron la dosis de 4mg (2^a dosis a los 69 días, como promedio).

VEGF Trap-Eye se ha ensayado en 5 pacientes con edema macular de tipo diabético ²⁵. A pesar de que el número de pacientes no permite extrapolar los resultados, se observó una disminución del grosor de la mácula de 79mcm (promedio), determinado por tomografía de coherencia ocular; así como una mejora temporal de la agudeza visual.

Estudios clínicos fase II.-

El estudio en fase I (CLEAR-IT-1) continuó con otro ensayo clínico en fase II (CLEAR-IT-2) ²⁶, en el cual 157 pacientes (edad promedio: 78,2 años) fueron distribuidos de manera aleatoria en varios grupos de tratamiento. Este estudio (CLEAR-IT-2) fue multicéntrico y prospectivo. Su objetivo era determinar las dosis y la frecuencia de administración. Se establecieron 5 grupos de tratamiento:

1. VEGF Trap-Eye: **0,5mg / mes**, durante un trimestre (total: 3 dosis)
2. VEGF Trap-Eye: **2,0mg / mes**, durante un trimestre (total: 3 dosis)

3. VEGF Trap-Eye: 0,5mg/trimestre (total: 2 dosis, semana 0 y 12^a)
4. VEGF Trap-Eye: 2,0mg/trimestre (total: 2 dosis, semana 0 y 12^a)
5. VEGF Trap-Eye: 4,0mg/trimestre (total: 2 dosis, semana 0 y 12^a)

Terminada esta primera fase, todos los pacientes continuaban su tratamiento según criterio “si precisa” (*p r n: pro re nata*), a la dosis habitual. Los criterios para re-tratamiento incluían los siguientes:

- Aumento del grosor de la retina $\geq 100\mu\text{m}$ (determinado por tomografía de coherencia ocular).
- Pérdida de ≥ 5 letras unido a derrame (determinado por tomografía de coherencia ocular).
- Desarrollo de nueva revascularización y/o hemorragia de la retina.

Resultados:

Los pacientes de los dos primeros grupos (dosis mensuales de 2,0mg y 0,5mg) lograron una mejora de agudeza visual de 9,0 ($p < 0,0001$) y 5,4 ($p < 0,085$) según puntuación de ETDRS (*Early Treatment of Diabetic Retinopathy Study*), con una ganancia ≥ 15 letras ETDRS en el 29% y 19% de los pacientes (dosis de 2,0mg y 0,5mg, respectivamente).

Transcurrido el primer trimestre (donde los grupos 1 y 2 recibían inyecciones mensuales), los pacientes del grupo 1 (0,5mg) precisaron 2,5 inyecciones más (promedio); mientras que los del grupo 2 (2,0mg) requirieron como promedio 1,6 inyecciones.

El tiempo promedio para la primera re-inyección fue de 110 días. El 19% de los pacientes no precisó más inyecciones al cabo de casi un año (a la semana quincuagésimo segunda).

La disminución del grosor de la retina determinado por OCT en la semana quincuagésimo segunda, en relación al valor basal (antes de iniciarse el estudio) fue en los dos primeros grupos de tratamiento de: 143 μm ($p < 0,0001$) en el grupo de 2,0mg, y de 125 μm ($p < 0,0001$) en el grupo de 0,5mg.

Los pacientes de los grupos 3, 4 y 5 (que recibieron inyecciones trimestrales) obtuvieron también resultados favorables, pero no comparables con los grupos 1 y 2, con administraciones mensuales al principio del tratamiento.

Estudios clínicos fase III.-

Se ha planteado un estudio clínico en dos fases, denominado **VIEW** (*VEGF Trap Investigation of Efficacy and safety in Wet age-related macular degeneration*)²⁷. En la primera fase del estudio (VIEW-1) se han incluido 1.200 pacientes de Estados Unidos y Canadá. El estudio se ha planteado bajo criterios de “no-inferioridad” frente a Ranibizumab (Lucentis®). Incluye dos grupos de tratamiento con VEGF Trap-Eye y un grupo control:

1. 1^{er} grupo: 0,5mg / 4 semanas
2. 2^o grupo: 2,0mg/ 4 semanas, hasta totalizar 3 dosis; seguido por 2,0mg/2 meses
3. grupo control: Ranibizumab (Lucentis®): 0,5mg/ 4 semanas.

Tras el primer año de seguimiento, los pacientes entran en un segundo año de tratamiento según criterios *p r n* (si precisa).

El segundo estudio (VIEW-2) tiene un diseño similar, pero incluye a pacientes de Europa, Japón, algunos países del Pacífico y Sudamérica.

En ambos estudios (VIEW-1 y VIEW-2) el punto de evaluación será el mantenimiento de la visión en la semana quincuagésimo segunda, definiendo “mantenimiento de la

visión” como una pérdida < 15 según criterio ETDRS (*Early Treatment of Diabetic Retinopathy Study*).

Se puede seguir el estado de estos estudios en la página *web*: www.ClinicalTrials.gov

Información preliminar sobre tolerancia del VEGF Trap-Eye.-

La información disponible procede del ensayo clínico fase II CLEAR-IT2, antes comentado (ver Estudios clínicos fase II). Los que se han notificado hasta el momento, junto con su incidencia en términos porcentuales son los siguientes ²⁸:

- Hemorragia de la conjuntiva: 38,2%
- Elevación transitoria de la presión intraocular: 18,5%
- Problemas de refracción: 15,9%
- Hemorragia de la retina: 14,6%
- Pérdida de agudeza visual (a criterio del paciente, por lo tanto subjetiva): 13,4%
- Desprendimiento del vítreo: 11,5%
- Dolor ocular: 9,6%

DISCUSIÓN

Pegabtanib fue el primer fármaco que abrió la senda del tratamiento farmacológico de la Degeneración Macular Asociada a Edad Avanzada. Se trata de un aptámero de ARN para la isoforma VEGF-165 ²⁹, cuya influencia en la angiogénesis, que convierte la maculopatía en degeneración macular, es, hoy se sabe, bastante limitada. Este hecho, unido a la aparición de mejores opciones terapéuticas, ha conducido a su retirada en numerosos países.

Bevacizumab (Avastin®) está indicado en la terapia oncológica, si bien una revisión de su eficacia en el tratamiento del cáncer de mama ha conducido a su retirada en algunos países. Su empleo por vía sistémica para el tratamiento de la Degeneración Macular se desechó debido a los efectos adversos. Su empleo por vía intravítrea ³⁰ no está autorizado, si bien algunos oftalmólogos lo usan por razones estrictamente económicas, dado que la alternativa disponible cuando se redacta este artículo (diciembre, 2011) es Ranibizumab, mucho más costoso. Ambos anticuerpos monoclonales (Becavizumab y Ranibizumab) han sido desarrollados por *Genentech*, perteneciente a la multinacional farmacéutica *Roche Ltd*.

La FDA (*Food and Drug Administration*) norteamericana autorizó en el año 2006 Ranibizumab (Lucentis®) para el tratamiento de las dos formas de Degeneración Macular Asociada a Edad Avanzada, la forma húmeda (exudativa) y la forma seca (no exudativa). La decisión de la FDA se basó en los resultados de dos estudios clínicos fundamentales (“pivotal” en el argot estadístico): MARINA ³¹ y ANCHOR ³². Ranibizumab es un anticuerpo monoclonal (el sufijo **-mab**, del inglés: *monoclonal antibody*) con elevada afinidad por el isotipo VEGF-A.

Se han llevado a cabo varios estudios clínicos para valorar la eficacia de Ranibizumab espaciando las inyecciones intravítreas más allá de un mes, tras un período inicial de tratamiento mensual durante el primer trimestre. Los dos estudios más importantes, conocidos con los acrónimos PIER y PrONTO, han llegado a la siguiente conclusión: si bien la administración trimestral (estudio PIER) o *p r n* (*pro re nata*) (estudio PrONTO) resultan eficaces para el paciente (determinadas por tomografía de coherencia ocular, angiografía por fluoresceína o valorando el número de líneas que el paciente deja de leer), los resultados de una administración menos frecuente que la mensual dan lugar a resultados relativamente pobres.

Así pues, la investigación de nuevos medicamentos para la Degeneración Macular Asociada a Edad Avanzada va dirigida a obtener fármacos más eficaces y con duración de acción más prolongada. Una de las líneas de investigación más prometedoras es interferir con la ruta de señalización celular ³³ que se activa tras la unión de VEGF con

su receptor (VEGFR). Vatalanib ha completado los ensayos clínicos fase I y II ³⁴. Su indicación se prevé como tratamiento adyuvante a la terapia fotodinámica y Ranibizumab. Otros productos: Pazopanib ³⁵ y TG100801 ³⁶ interfieren con la tirosina-quinasa (una trascendental ruta de señalización celular). Estos productos se encuentran en el estadio de ensayos clínicos fase II.

Todavía más: una novedosa técnica usa la técnica del ARN de interferencia ³⁷. Bevasiranib, es un fragmento de ARNs,i (ARN de interferencia silente) que “silencia” el ARN maduro que actúa como patrón para la síntesis de diversos factores angiogénicos. Los ensayos clínicos en las fases I y II resultaron estimulantes ³⁸; pero el ensayo clínico fase III fue interrumpido (marzo, 2009) porque no se logró determinar un “punto final” del estudio.

Finalmente (por ahora) un nuevo producto que, mediante un vector (un adenovirus) liberaría un inhibidor del gen que codifica **PEDF** (*Pigment Epithelium-Derived Factor*), un poderoso péptido represor de la angiogénesis. Este sofisticado producto acaba de concluir los ensayos clínicos fase I ³⁹.

El abordaje terapéutico de la Degeneración Macular Asociada a Edad Avanzada con medicamentos contra el Factor de Crecimiento del Epitelio Vascular (fármacos anti-VEGF) ha representado un notable paso adelante en la farmacología, en términos de eficacia y seguridad.

Los estudios clínicos MARINA y ANCHOR han mostrado, sin lugar a dudas, que Ranibizumab (Lucentis®), administrado con periodicidad mensual, logra detener la degeneración de la mácula en alrededor del 94% de los pacientes; observándose una mejoría subjetiva (aumento de líneas de lectura) en casi un 40% de ellos.

Como he comentado bajo el epígrafe anterior, los estudios PIER y PrONTO han puesto en evidencia que los resultados con Ranibizumab administrado con una frecuencia superior a la mensual, consigue resultados relativamente pobres.

La preparación oftalmológica de Aflibercept denominada VEGF Trap-Eye, patentada con el nombre de fantasía de Eylea®, muestra una afinidad superior por VEGF-A que otros medicamentos anti-VEGF (Bevacizumab y Ranibizumab), bloqueando también los “Factores de Crecimiento Placentario” 1 y 2.

VEGF Trap-Eye, será probablemente aceptado en la práctica clínica si consigue una posología más cómoda de tratamiento, una vez superada la fase inicial de inyecciones mensuales; y si el precio no es superior a Ranibizumab (Lucentis®). Los primeros resultados parecen confirmarlo. Y el fabricante, *Regeneron Pharmaceuticals*, se ha comprometido a que su precio de venta no sea superior al que, a fecha de hoy, es el fármaco “princeps” para el tratamiento de la Degeneración Macular Asociada a Edad Avanzada.

Bibliografía:

1. T C Nag. Bruch's membrane with an elastic lamina in the eye of a teleost J Anat. 1993 February; **182**(Pt 1): 113–115.
2. Ishibashi T, Hata Y, Yoshikawa H, et al. Expression of vascular endothelial growth factor in experimental choroidal neovascularization. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 1997; **235**(3): 159-67.
3. Kryzstolik MG, Afshari MA, Adamis AP, et al. Prevention of experimental choroidal neovascularisation with intravitreal anti-vascular endothelial growth factor antibody fragment. Arch Ophthalmol 2002; **120**(3): 338-46.
4. Shima DT, Adamis AP, Ferrara N, et al. Hypoxic induction of endothelial cell growth factors in retinal cells: identification and characterization of vascular endothelial growth factor [VEGF] as a mitogen. Mol Med 1995; **1**(2): 182-93.

5. Frank RN, Amin RH, Elliott D, et al. Basic fibroblast growth factor and vascular endothelial growth factor are present in epiretinal and choroidal neovascular membranes. *Am J Ophthalmol* 1996; **122**(3): 393-403.
6. Kyanta A, Algvere PV, Berglin L, Seregard S. Subfoveal fibrovascular membranas in age-related macular degeneration Express vascular endothelial growth factor. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1996; **37**(9): 1929-34.
7. Ferrara N, Heinsohn H, Walder CE, Bunting S, Thomas GR. The regulation of blood Wessel growth by vascular endothelial growth factor [Review] *Ann NY Acad Sci* 1995; **752**: 246-56.
8. Sporn MB, Roberts AB, Wakefield LM, de Crombrughe B. Some recent advances in the chemistry and biology of transforming growth factor-beta [Review] *J Cell Biol* 1987; **105**: 1039-45.
9. Sivalingam A, Kenney J, Brown GC, Benson WE, Donoso L. Basic fibroblast growth factor levels in the vitreous of patients with proliferative diabetic retinopathy. *Arch Ophthalmol* 1990; **108**: 869-72.
10. Amin R, Puklin JE, Frank RN. Growth factor localization in choroidal neovascular membranes of age-related macular degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1994; **35**(31): 78-88.
11. Yoshida M, Tanihara H, Yoshimura N. Platelet-derived growth factor gene expression in cultured human retinal pigment epithelial cells. *Biochem Biophys Res Commun* 1992; **189**: 66-71.
12. Leschey KH, Hackett SF, Singer JH, Campochiaro PA. Growth factor responsiveness of human retinal pigment epithelial cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1990; **31**: 839-46.
13. Adamis AP, Shima DT, Yeo TK, Brown LF, Berse B, et al. Synthesis and secretion of vascular permeability factor/vascular endothelial growth factor by human retinal pigment epithelial cells. *Biochem Biophys Res Commun* 1993; **193**:631-88.
14. López P, Sippy B, Lambert H, Thach A, Hinton D. Transdifferentiated retinal pigment epithelial cells are immunoreactive for vascular endothelial growth factor in surgically excised age-related macular degeneration related choroidal neovascular membranes. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1996; **37**: 855-68.
15. N. J. Papadopoulos *et al.*, **WO 0075319**; T. J. Daly *et al.*, **US 7396664** (2000, 2008 both to Regeneron.
16. Q. D. Nguyen *et al.*, *Ophthalmology* **113**, 1522 (2006).
17. Gaudreault J, Frei D, Rusit J, et al. Preclinical pharmacokinetics of Ranibizumab (rhuFabV2) alter a single intravitreal administration. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2005; **46**(2): 726-33.
18. Rudge JS, Holash J, Hylton D, et al. Inaugural article: VEGF Trap complex formation measures production rates of predicting efficacious angiogenic blockade. *Proc Natl Aca Sci, USA* 2007; **104**(47): 18363-70.
19. López Tricas, JM. Aflibercept (Eylea®): Nuevo fármaco para la degeneración macular asociada a edad avanzada. www.info-farmacia.com [consultado: noviembre, 2011].
20. Nguyen QD, Shah SM, Hafiz G, et al. A phase I trial of an IV-administered vascular endothelial growth factor trap for treatment in patients with choroidal neovascularization due to age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2006; **13**(9): 1521-4.

21. Hariprasad S. Fluorescein angiographic and OCT outcomes of a phase I, dose-escalation, safety of intravitreal VEGF Trap in patients with neovascular AMD: The CLEAR-IT-1 Study. Paper presented at: Combined Meeting of the Club Jules Gonin and The Retina Society; Oct 15-20th, 2006; Cape Town, South Africa.
22. Nguyen Q, Hariprasad S, Browning D, et al. Interim results of a phase I, dose-escalation, safety, tolerability, and bioactivity study of intravitreal VEGF Trap in patients with neovascular AMD: The CLEAR-IT-1 Study [abstract no. E-2868]. Paper presented at: Combined Meeting of the Club Jules Gonin and Retina Society; Oct 15-20th, 2006; Cape Town, South Africa.
23. Hariprasad S. Fluorescein angiographic and OCT outcomes of a phase I, dose-escalation, safety of intravitreal VEGF Trap in patients with neovascular AMD: The CLEAR-IT-1 Study. Paper presented at: Combined Meeting of the Club Jules Gonin and The Retina Society; Oct 15-20th, 2006; Cape Town, South Africa.
24. Nguyen Q, for the CLEAR-IT-1 investigators. A randomized comparison of the safety, tolerability, and bioactivity study two dose levels of intravitreal VEGF trap in patients with neovascular age-related macular degeneration. Paper presented at: Retina Society Annual Scientific Meeting; Sep 27-30th, 2007, Boston, MA.
25. Do DV, Nguyen QD, Shah SM, et al. An exploratory study of the safety, tolerability and bioactivity of a single intravitreal injection of vascular endothelial growth factor Trap-Eye in patients with diabetic macular edema. *Br J Ophthalmol* 2009; **93**(2): 144-9.
26. VEGF Trap-Eye in Wet AMD, CLEAR-IT2: Summary of One Year Key Results. Paper presented at: Retinal Society Annual Scientific Meeting; Sep 28th, 2008; Scottsdale, AZ.
27. Double-Masked Study of Efficacy and Safety of IVT VEGF Trap-Eye in Subjects With Wet AMD [VIEW-1] ClinicalTrials.gov identifier: NCT00509795.
28. VEGF Trap-Eye in Wet AMD, CLEAR-IT2: Summary of One Year Key Results. Paper presented at: Retinal Society Annual Scientific Meeting; Sep 28th, 2008; Scottsdale, AZ.
29. Gragoudas ES, Adamis AP, Cunningham ET Jr, Feinsod M, Guyer DR. Pegatinib for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med* 2004, **351**(27): 2805-16.
30. Gunther JB, Altaweel MM. *Surv Ophthalmol* 2009; **54**(3): 372-400.
31. Rosenfield PJ, Brown DM, Heier JS, et al. Ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med* 2006; **355**(14): 1419-31.
32. Brown DM, Kaiser PK, Michels M, et al. Ranibizumab versus verteporfin for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med* 2006; **355**(14): 1432-44.
33. López Tricas, JM. Señalización celular. www.info-farmacia.com [consultado: noviembre, 2011].
34. Safety and Efficacy of Oral PTK787 in Patients with Subfoveal Choroidal Neovascularization Secondary to Age-Related Macular Degeneration [ClinicalTrials.gov] Nov, 2011.
35. A study to evaluate to safety, tolerability and PK of pazopanib eye drops in healthy adult and elderly subjects [ClinicalTrials.gov] Nov, 2011.
36. Open-Label, Pilot Study of TG100801 in Patients With Choroidal Neovascularization Due to AMD [ClinicalTrials.gov] Nov, 2011.

37. López Tricas, JM. Las posibilidades terapéuticas del ARN de interferencia. *Farm Hosp.* 2011. doi:10.1016/j.farma.2011.09.001.
38. Safety & Efficacy Study Evaluating the Combination of Bevasiranib & Lucentis® Therapy in Wet AMD [ClinicalTrials.gov] Nov, 2011.
39. Study of AdGVPEDE.11 D in Neovascular Age-Related Macular Degeneration [ClinicalTrials.gov] Nov, 2011.
40. López Tricas, JM. Enfermedad de Lou Gehrig. www.info-farmacia.com [consultado: noviembre, 2011].

Zaragoza, diciembre, 2011

Dr. José Manuel López Tricas
Farmacéutico especialista Farmacia Hospitalaria
Zaragoza