

Ranibizumab

Dr. Mariano Irós

Instituto de Microcirugía Ocular Córdoba (IMOC), Córdoba, Argentina.

El ranibizumab es un fragmento de anticuerpo monoclonal recombinante humanizado que bloquea todas las formas activas de VEGF-A e impide que éste se una a sus receptores VEGF-R1 y VEGF-R2 ubicados en la membrana celular endotelial. La molécula tiene un peso de 48 kDa y su vida media plasmática es de alrededor de 9 días. En la Argentina, la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) expidió la certificación aprobatoria en enero de 2011 bajo el nombre comercial de Lucentis®, mientras que su aprobación por parte de la FDA de Estados Unidos data de julio de 2006.

La aprobación regulatoria de ranibizumab se obtuvo en función de los resultados de los estudios pivotaes MARINA y ANCHOR que demostraron ganancia visual a 12 meses en los pacientes tratados con un esquema de inyecciones mensuales¹⁻². Ambos estudios se publicaron en la edición de octubre de 2006 del *New England Journal of Medicine*.

MARINA

El estudio MARINA comparó ranibizumab con placebo, en un análisis multicéntrico, randomizado y controlado. Se incluyeron pacientes con membranas neovasculares secundarias a degeneración macular asociada con la edad de tipo oculto o mínimamente clásicas, las cuales tenían un pobre resultado con el mejor tratamiento a esa fecha: la terapia fotodinámica con verteporfina (TFD). Los pacientes se dividieron en 3 ramas: placebo, ranibizumab 0.3 y ranibizumab 0.5, y se los inyectó mensualmente durante 24 meses. El

resultado muestra una mejoría visual en ambas ramas de ranibizumab, con una media de 7.2 letras al primer año en la dosificación 0.5 mg, lo que contrasta enormemente con una pérdida de 10.4 letras en la rama placebo al mismo momento de corte. La evaluación a 24 meses muestra similares resultados con una franca diferencia a favor de los tratados con ranibizumab.

ANCHOR

El estudio ANCHOR fue una investigación multicéntrica, randomizada y a doble ciego, que comparó ranibizumab en régimen de inyecciones mensuales versus terapia fotodinámica con verteporfina (TFD) en pacientes con membranas neovasculares predominantemente clásicas. Este tipo de membranas mostraban en general un mejor resultado que las ocultas o mínimamente clásicas a la TFD.

El diseño incluyó tres ramas: TFD más ranibizumab placebo, TFD placebo más ranibizumab 0.3 mg, y TFD placebo más ranibizumab 0.5 mg. Los resultados a 12 meses mostraron ganancias visuales aun mayores que en el estudio MARINA en los pacientes incluidos en las ramas de tratamiento con ranibizumab.

Los resultados obtenidos en ambos estudios pivotaes mostraron claramente los beneficios de ranibizumab en el tratamiento de la degeneración macular asociada con la edad de tipo neovascular; sin embargo, la necesidad de un régimen de inyecciones mensuales ocasionaba una carga muy importante tanto para los pacientes como para el sistema de salud. En función de esta problemática

comenzaron a investigarse otros esquemas de tratamiento que pudieran tener una buena efectividad pero con un menor número de inyecciones y visitas al especialista. En este sentido, se diseñó el estudio PIER en el cual los pacientes recibieron 3 inyecciones mensuales de ranibizumab (0.3 o 0.5) seguidas de inyecciones fijas cada 3 meses³. La respuesta inicial luego de la fase de carga fue comparable a MARINA o ANCHOR; sin embargo, a los 12 meses de iniciado el tratamiento hubo una pérdida media de agudeza visual de 0.2 letras, vinculada con la menor cantidad de inyecciones luego de la fase de carga.

Otros estudios implementaron regímenes Pro-Re-Nata (PRN) en los cuales la decisión de administrar o no la medicación depende del estado de actividad de la enfermedad a criterio del especialista en visitas regulares de monitoreo. En esas visitas se evalúan cambios en la agudeza visual (AV) en relación con el control anterior y presencia de fluido intra o subretinal a la tomografía de coherencia óptica (OCT).

SAILOR

El estudio SAILOR evaluó la eficacia y la seguridad de ranibizumab bajo el régimen PRN en 4.300 pacientes con degeneración macular asociada con la edad de tipo neovascular⁴. Los pacientes fueron inyectados con 3 dosis de carga continuando con visitas de monitoreo cada 3 meses para evaluar necesidad de reinyección. Si bien los criterios de reinyección fueron disminución de AV y presencia de líquido al OCT, los intervalos de 3 meses entre las visitas permitieron en un gran número de pacientes la reactivación de la enfermedad con el consiguiente deterioro visual. Mostraron una media de mejoría de AV levemente superior a 2 letras en promedio a 12 meses en la rama ranibizumab 0,5 y aún menor en la rama ranibizumab 0,3.

PrONTO

En contraste, el estudio PrONTO, que analizó a un acotado grupo de pacientes también en estrategia PRN pero con un régimen de moni-

toreo mensual y estrictos parámetros de retratamiento, mostró distintos resultados visuales a 12 meses, con ganancias de AV similares a las de los estudios pivotales⁵. Esta evidencia pareciera indicar que sólo los regímenes PRN en los cuales las visitas de monitoreo son muy seguidas —de manera de poder reaccionar rápidamente ante una reactivación de la enfermedad— pueden lograr niveles de AV similares a los obtenidos con dosis mensuales.

Si bien los resultados de los estudios clínicos iniciales mostraron una mejoría sustancial en el curso de la enfermedad, éstos contrastan con lo que luego fue reportado en estudios de vida real debido a la dificultad para conseguir una adhesión al tratamiento y un régimen de visitas estricto por parte de los pacientes.

WAVE

El estudio prospectivo WAVE enroló 3.470 pacientes que recibieron 3 dosis mensuales de ranibizumab seguidas por un régimen PRN⁶. Tuvo una media de 4.34 inyecciones a lo largo de 12 meses y sólo un tercio de los pacientes recibió inyecciones luego de la fase de carga, lo cual muestra claramente la dificultad en la adhesión al tratamiento. La AV media mejoró luego de las 3 dosis iniciales para caer a los 12 meses a valores similares al inicio. Subjetivamente el 46% de los pacientes se encontraba mejor luego del tercer mes, pero al final del estudio sólo el 29% percibía esa mejoría.

En concordancia con lo anterior, en el estudio AURA⁷, que evaluó en forma retrospectiva 2227 pacientes en 8 países, mostró también una mejoría inicial de AV, en los 6 primeros meses, pero que no pudo ser mantenida en el tiempo, con una media de 5 y 2.2 inyecciones en el primero y segundo año respectivamente. Lo cual muestra claramente también la baja frecuencia de inyecciones que muchas veces se obtiene en un escenario de vida real. Cabe destacar la significativa diferencia en AV a largo plazo entre los pacientes que recibieron inicialmente las 3 dosis mensuales de carga, comparado con los que no la recibieron.

LUMINOUS

El estudio LUMINOUS evaluó prospectivamente más de 30.000 pacientes tratados con ranibizumab en distintas patologías⁸. Se enrolaron 6.241 pacientes en la rama DMAE neovascular y los resultados a 12 meses mostraron una media de 5.1 inyecciones y una mejoría de AV de 3.1 letras promedio, lo cual va en sintonía con los antes mencionados estudios de vida real WAVE y AURA.

Los promedios de mejoría visual y la cantidad de inyecciones a lo largo del primer año, dista mucho de lo reportado en los estudios pivotaes. En coincidencia con el estudio AURA, también los pacientes con las 3 dosis de carga iniciales tuvieron una mejor evolución a 12 meses, y a mayor cantidad de inyecciones, mayor ganancia de AV. Se resalta también la necesidad de disminuir al máximo el lapso de tiempo entre el diagnóstico y la primera inyección, situación que sin duda ejerce un efecto negativo a largo plazo en una patología que muchas veces tiene una rápida evolución del deterioro visual.

A su vez, se evidenció una mejor ganancia de AV media al año en algunos países, probablemente vinculado con la frecuente implementación en los mismos de la estrategia tratar y extender (T&E) por sobre PRN.

Conclusiones

La evidencia avala fuertemente el efecto beneficioso de ranibizumab en el tratamiento de la degeneración macular asociada con la edad de tipo neovascular.

Es de gran importancia la realización de una fase de carga inicial de 3 inyecciones mensuales, lo cual no solamente mejora los niveles de agudeza visual final sino también disminuye el número de inyecciones necesarias durante el primer año.

Es clave la reducción del tiempo de espera entre el diagnóstico y la primera inyección, el cual se prolonga muchas veces en nuestro medio por la burocracia del sistema sanitario.

El régimen de tratamiento que mejor resultado visual otorga es el de dosis mensuales fijas; sin embargo, en un escenario de vida real es impracticable para la gran mayoría de los pacientes por la carga económica y emocional que implica, y a su vez demanda un gran esfuerzo del sistema de salud.

La alternativa PRN es absolutamente válida si se fija un esquema de visitas y monitoreo frecuente que permita tratar rápidamente las reactivaciones. Una alternativa eficaz y que se acerca bastante a los resultados de los esquemas mensuales fijos es el régimen T&E que implica encontrar una frecuencia de inyecciones individualizada para cada paciente optimizando los recursos económicos y humanos.

Referencias

1. Rosenfeld PJ, Brown DM, Heier JS *et al.* Ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med* 2006; 355: 1419-1431. doi:10.1056/NEJMoa054481
2. Brown DM, Kaiser PK, Michels M *et al.* Ranibizumab versus verteporfin for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med* 2006; 355: 1432-1444. doi:10.1056/NEJMoa062655
3. Regillo CD, Brown DM, Abraham P *et al.* Randomized, double-masked, sham-controlled trial of ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration: PIER Study year 1. *Am J Ophthalmol* 2008; 145: 239-248. doi:10.1016/j.ajo.2007.10.004
4. Boyer DS, Heier JS, Brown DM, Francom SF, Ianchulev T, Rubio RG. A Phase IIIb study to evaluate the safety of ranibizumab in subjects with neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology*. 2009;116(9):1731-1739. doi:10.1016/j.ophtha.2009.05.024
5. Lalwani GA, Rosenfeld PJ, Fung AE *et al.* A variable-dosing regimen with intravitreal ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration: year 2 of the PrONTO Study. *Am J Ophthalmol* 2009;148(1):43-58.e1. doi:10.1016/j.ajo.2009.01.024

6. Finger RP, Wiedemann P, Blumhagen F *et al.* Treatment patterns, visual acuity and quality-of-life outcomes of the WAVE study: a non-interventional study of ranibizumab treatment for neovascular age-related macular degeneration in Germany. *Acta Ophthalmol* 2013; 91: 540-546. doi:10.1111/j.1755-3768.2012.02493.x

7. Holz FG, Tadayoni R, Beatty S *et al.* Multi-country real-life experience of anti-vascular endothelial growth factor therapy for wet

age-related macular degeneration. *Br J Ophthalmol* 2015; 99: 220-226. doi:10.1136/bjophthalmol-2014-305327

8. Holz FG, Figueroa MS, Bandello F *et al.*; all the LUMINOUS study investigators. Ranibizumab treatment in treatment-naive neovascular age-related macular degeneration: results from LUMINOUS, a global real-world study. *Retina* 2020; 40: 1673-1685. doi: 10.1097/IAE.0000000000002670