

## La farmacologia oculare e il “drug delivery”, tra presente e futuro.

*La sfida del terzo millennio alle patologie del segmento posteriore dell'occhio*

di Massimo Nicolò

In tempi non sospetti su *Occhioallaretina.it* avevo scritto un editoriale che concludeva in questo modo “.....ci stiamo affacciando ad un'era in cui nuove ed estremamente sofisticate molecole verranno messe in commercio per combattere le più comuni patologie del segmento posteriore, ma siamo ancora nella condizione di doverle somministrare in un modo estremamente grossolano e potenzialmente non privo di complicanze. Un po' come avere una Ferrari ed essere costretti a guidarla su una strada di campagna”.

A qualche anno di distanza qualche piccolo passo in avanti è stato fatto anche se in ogni caso le iniezioni e la loro reiterazione continuano a essere l'unica via di somministrazione o almeno la più diretta.

Per il momento i piccoli passi in avanti non sono stati fatti con i farmaci anti-VEGF bensì con i corticosteroidi, sicuramente più maneggevoli e dalla struttura molecolare più semplice. I corticosteroidi come sappiamo sono dei potenti anti-infiammatori poiché inibiscono numerose citochine pro-infiammatorie e di conseguenza riducono l'edema, la formazione di fibrina, la permeabilità dei capillari e la migrazione di cellule infiammatorie. Inoltre, i corticosteroidi hanno anche una certa attività nell'inibire il VEGF.

A oggi si tratta di sistemi di rilascio del farmaco (drug delivery system [DDS]) in grado di mantenere all'interno della camera vitrea una concentrazione costante del farmaco nel tempo (6-12 mesi).

Siamo sempre di fronte alla necessità di eseguire un'iniezione intravitreale (tra l'altro con un ago da 22 o 25 gauge) ma almeno stando ai risultati delle sperimentazioni la somministrazione dovrebbe essere unica per lo meno nei primi 6-12 mesi.

Le case farmaceutiche stanno investendo molto per portare avanti sperimentazioni cliniche sui DDS a lento rilascio nel trattamento delle malattie vascolari (trombosi venose retiniche, edema maculare diabetico), infiammatorie (uveiti) e degenerative (AMD essudativa) della retina.



Figura 1 - Impianto intravitreale di desametasone Ozurdex

### IMPIANTO INTRAVITREALE DI DESAMETASONE

L'Ozurdex (Figura 1) è un dispositivo intravitreale in grado di iniettare all'interno del vitreo un impianto di desametasone alla concentrazione di 0,7 mg. Nel Giugno 2009 Ozurdex ha ottenuto l'approvazione dalla FDA per il trattamento dell'edema maculare secondario a occlusione della vena centrale della retina o di branca. Ozurdex rilascia un impianto biodegradabile ed è somministrato tramite un ago da 22-gauge. L'impianto (Novadur System) contiene PLGA (poly D,L-lactide-co-glycolide polymer matrix). Il PLGA è degradato lentamente in acido lattico e acido glicolico consentendo il lento rilascio del desametasone nell'arco di 6 mesi. Al termine dei 6 mesi nessuna traccia dell'impianto rimane all'interno del vitreo.

L'efficacia e la sicurezza dell'Ozurdex sono state testate in due sperimentazioni cliniche di fase 3 della durata di 6 mesi in pazienti con edema maculare secondario a occlusione venosa retinica. I pazienti erano divisi in due gruppi. Un gruppo era sottoposto a una singola iniezione di Ozurdex mentre il secondo riceveva una finta iniezione. I risultati raggruppati delle due sperimentazioni mostravano che i pazienti trattati guadagnavano tre linee di visione in maniera significativamente più veloce rispetto al gruppo di controllo e che 20-30% dei pazienti trattati guadagnava tre linee entro i primi 2 mesi in confronto al 7-12% del gruppo di controllo. Il miglioramento raggiungeva un picco a 60 giorni, dove il 29,3% dei pazienti trattati migliorava di almeno tre linee paragonati con l'11,3% del gruppo di controllo. La differenza tra i due gruppi si manteneva statisticamente significativa fino al giorno 90.

### IMPIANTO DI FLUOCINOLONE ACETONIDE

Iluvien (Figure 2) è un DDS iniettabile di fluocinolone acetone (Alimera Sciences). L'inserto che contiene il farmaco non è biodegradabile ed è in grado di rilasciare il fluocinolone acetone per una durata di 36 mesi. L'inserto di forma cilindrica è lungo 3,5 mm e ha un diametro di 0,37 mm ed è iniettato in camera vitrea utilizzando un ago da 25-gauge. Per questo motivo non è necessario eseguire un'iniezione a becco di flauto com'è invece necessario per l'Ozurdex. L'inserto di Iluvien rimane in camera vitrea per un periodo indefinito anche dopo che il farmaco è completamente rilasciato. Per cui i pazienti che dovessero richiedere multiple iniezioni accumuleranno all'interno del globo oculare molteplici inserti intrappolati alla base del vitreo.

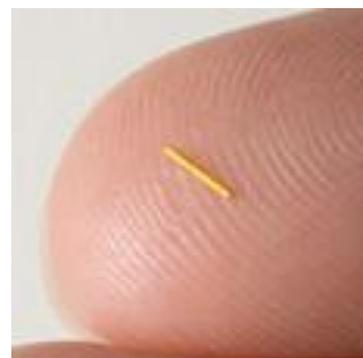


Figura 2 - Il dispositivo intravitreale di fluocinolone acetone Iluvien

Alimera ha recentemente annunciato i risultati positivi ottenuti in due sperimentazioni di fase 3 (FAME – Fluocinolone Acetonide in Diabetic Macular Edema) condotte su 956 pazienti con edema maculare diabetico randomizzati per ricevere il farmaco ad alto dosaggio (0,45 µg al giorno), a basso dosaggio (0,23 µg al giorno) o una finta iniezione. Nella prima sperimentazione, 26,8% del gruppo a basso dosaggio e 26,2% del gruppo ad alto dosaggio guadagnava almeno 15 lettere a 24 mesi in confronto al 14,7% del gruppo di controllo. Nella seconda sperimentazione, il 30,8% del gruppo a basso dosaggio e il 31,3% del gruppo ad alto dosaggio guadagnavano almeno 15 lettere in confronto al 17,8% dei pazienti del gruppo di controllo.

### IMPIANTI INTRAVITREALI DI TRIAMCINOLONE ACETONIDE

I-Vation è un impianto intravitreale di triamcinolone acetone (SurModics, Inc.) costituito da uno scheletro metallico non-ferroso a forma di elica e da un polimero carico di farmaco che avvolge l'elica. La forma a elica amplifica l'area disponibile per il farmaco e consente di inserire l'impianto senza l'utilizzo di suture. L'inserimento dell'impianto richiede l'apertura della congiuntiva e solitamente la procedura viene

eseguita in sala operatoria. Il DDS non è biodegradabile e permane in situ anche dopo che il farmaco è stato rilasciato. Sebbene una

sperimentazione clinica di fase 1 condotta su 30 pazienti mostrava una riduzione dell'edema maculare diabetico a 24 mesi, una successiva sperimentazione clinica di fase 2b è stata sospesa nel 2008.

Il DDS Verisome (Icon Biosciences Inc.) è un sistema di rilascio del farmaco in forma liquida che viene iniettato nell'occhio tramite un ago da 30-gauge. Una volta iniettato nel vitreo il liquido si trasforma in una piccola sfera. Il Verisome (Figura 5) è in grado di rilasciare una concentrazione costante di triamcinolone acetone nell'arco di 12 mesi. Una sperimentazione clinica di fase 1/2 in pazienti con edema maculare secondario a trombosi venosa retinica ha confermato le caratteristiche di sicurezza ed efficacia di questa nuova tecnologia.



Figura 3 - L'impianto intravitreale di Triamcinolone I-variation

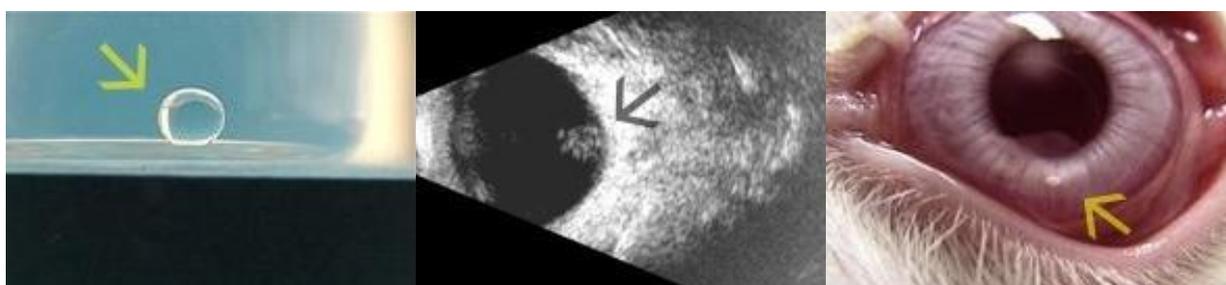


Figura 4 - Verisome

## IMPIANTO DI PRO FARMACI CORTICOSTEROIDEI

L'impianto Cortiject (NOVA63035 Novagali Pharma) è un'emulsione che contiene un pro farmaco che a contatto con i tessuti viene attivato in corticosteroide. Una singola iniezione intravitreale dell'emulsione è in grado di rilasciare cortisone nell'arco di 6-9 mesi. Al momento è in corso una sperimentazione clinica di fase 1 per valutare la sicurezza e tollerabilità del NOVA63035 in pazienti con edema maculare diabetico.

1. Kiernan DF, Mieler WF. The use of intraocular corticosteroids. Expert Opin Pharmacother. 2009;10(15):2511-2525.
2. Ozurdex. [http://www.allergan.com/research\\_and\\_development/pipeline.htm](http://www.allergan.com/research_and_development/pipeline.htm) Accessed May 27, 2010.
3. Haller JA, Bandello F, Belfort R Jr, et al; OZURDEX GENEVA Study Group. Randomized, sham controlled trial of dexamethasone intravitreal implant in patients with macular edema due to retinal vein occlusion. Ophthalmology. 2010 Apr 23 [Epub ahead of print].
4. Alimera announces positive results from the two phase 3 FAME trials of Iluvien in patients with diabetic macular edema. <http://investor.alimerasciences.com/releases.cfm> Accessed May 27, 2010.
5. Addressing the Ophthalmic Crisis of Diabetes. <http://www.alimerasciences.com/Products/IluvienOverview/tabid/82/Default.aspx> Accessed May 27, 2010.
6. Intravitreal drug delivery capabilities. <http://www.surmodics.com/clinical-ophthalmologyintravitreal.html> Accessed May 27, 2010.
7. Verisome product information. <http://www.iconbioscience.com/Overview.html> Accessed May 27, 2010.
8. Cortiject product information. <http://www.novagali.com/en/eye-therapy> Accessed May 27, 2010.