

Rezultaty rocznego badania bezpieczeństwa farmakokinetycznego pegaptanibu podawanego pacjentom z neowaskularnym zwyrodnieniem plamki związanym z wiekiem

Pegaptanib 1-Year Systemic Safety Results from a Safety-Pharmacokinetic Trial in Patients with Neovascular. Age-Related Macular Degeneration

Macugen AMD Study Group*

Ophthalmology, Volume 114, Number 9, September 2007, 1702-1712 / Ophthalmology, Tom 114, Numer 9, Wrzesień 2007, 1702-1712

Streszczenie

Cel pracy: Określenie bezpieczeństwa, stopnia tolerancji oraz farmakokinetyki pegylowanego aptameru śródbłonkowego czynnika wzrostu (*anti-vascular endothelial growth factor*- VEGF) - pegaptanibu sodu - w leczeniu poddołkowej neowaskularyzacji naczyńkowej wtórnej do zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem (*age-related macular degeneration* - AMD). **Struktura badania:** 2-częściowe badanie prospektywne: (1) badanie jawne oraz (2) randomizowane, podwójnie maskowane, niekontrolowane, wielośrodkowe badanie kliniczne. **Uczestnicy:** W obu częściach badania pegaptanib sodu otrzymało 147 pacjentów z każdym potwierdzonym angiograficznie podtypem poddołkowej neowaskularyzacji wtórnej do AMD oraz z najlepszą możliwą do skorygowania ostrością wzroku (*best-corrected visual acuity*- BCVA) od 20/40 do 20/320 w badanym oku oraz 20/800 lub lepszą w oku towarzyszącym. **Leczenie:** Pacjentów podzielono losowo na grupy otrzymujące doszkliskowo pegaptanib sodu (1 mg lub 3 mg [3- i 10-razy większą dawkę niż dotychczas akceptowana 0,3 mg]) co 6 tygodni przez 54 tygodnie. **Główne dane końcowe:** Ocena bezpieczeństwa z włączeniem badań biochemicznych krwi, badań ogólnych moczu, badania funkcji życiowych, elektrokardiogramów, poziomów przeciwciał anti-pegaptanibowych w surowicy, analizy niekorzystnych wyników, oceny ostrości wzroku (*visual acuity*- VA) oraz ciśnienia wewnątrzgałkowego. Po każdej pierwszej, czwartej i ósmej iniekcji pobierano do badania próbki krwi w celu określenia stężenia pegaptanibu w surowicy. **Wyniki:** Nie wykryto żadnych przeciwciał typu G (IgG) lub typu M (IgM) przeciwko pegaptanibowi. Zaobserwowano niewiele ogólnych reakcji niepożądanych. U większości pacjentów obserwowano łagodne lub średnio intensywne reakcje oczne na podanie doszkliskowe pegaptanibu. Pegaptanib w czasie kolejnych iniekcji nie ulegał kumulacji w surowicy; wpływ na organizm pozostawał podobny po podaniu pierwszej, czwartej i ósmej dawki. Średni okres półtrwania wynosił 10 dni. Podawanie pegaptanibu nie miało wpływu na ciśnienie tętnicze krwi (*blood pressure*- BP) oraz stężenie białka w moczu, na które najbardziej oddziałuje układowa inhibicja VEGF. Średnie BP mierzone pod koniec roku badania wynosiło poniżej 140 mmHg (skurczowe) i 90 mHg (rozkurczowe), poziomu uznawanego za nadciśnienie wg American College of Cardiology. **Wnioski:** W dawkach 10 razy większych od dawki 0,3 mg zatwierdzonej w leczeniu AMD pegaptanib sodu był dobrze tolerowany, nie wykazano klinicznych objawów wskazujących na układową inhibicję VEGF (np. w badaniach nie wykryto klinicznie znaczącej zmiany stężenia białka w moczu lub klinicznie znaczącego wzrostu średniego BP) oraz nie obserwowano klinicznych objawów zapalenia w badanych oczach. Większość ocznych działań niepożądanych była łagodna lub średnio intensywna i związana była z iniekcją doszkliskową samą w sobie. Rezultaty rocznego badania bezpieczeństwa farmakokinetycznego pegaptanibu...

Summary

Objective: To characterize the safety, tolerability, and pharmacokinetics of the pegylated anti-vascular endothelial growth factor (VEGF) aptamer pegaptanib sodium in subfoveal choroidal neovascularization secondary to age-related macular degeneration (AMD). **Design:** Prospective 2-cohort study: (1) open-label cohort and (2) randomized, double-masked, uncontrolled multicenter trial. **Participants:** In the combined cohorts, 147 subjects with any angiographic subtype of subfoveal choroidal neovascularization secondary to AMD and best-corrected visual acuities (VAs) in the study eye of 20/40 to 20/320 and in the fellow eye of 20/800 or better received pegaptanib sodium. **Intervention:** Subjects

were randomized to receive intravitreal pegaptanib sodium (1 mg or 3 mg [3- and 10-fold higher than the 0.3-mg approved dose]) every 6 weeks for 54 weeks. **Main Outcome Measures:** Safety assessments included blood chemistries, urinalyses, vital signs, electrocardiograms, serum antipegaptanib antibody assays, adverse events, VAs, and intraocular pressures. After the first, fourth, and eighth injections, serial blood samples were obtained for quantification of pegaptanib plasma concentrations. **Results:** No antipegaptanib immunoglobulin G (IgG) or IgM antibodies were detected. Few systemic adverse events were noted. Mild or moderate ocular adverse events related to the injection procedure were reported in most patients. Pegaptanib did not accumulate in plasma after multiple doses; systemic exposures were similar after the first, fourth, and eighth doses. The mean apparent terminal half-life was 10 days. Evaluation of blood pressure (BP) and urine protein, both of which are known to be affected by systemic VEGF inhibition, indicated no evidence of a pegaptanib treatment effect on these parameters. Mean BP at the end of year 1 remained below 140 mmHg (systolic) and 90 mmHg (diastolic), levels considered hypertension by the American College of Cardiology. **Conclusions:** At doses up to 10-fold higher than the 0.3-mg dose approved for the treatment of AMD, pegaptanib sodium was well tolerated, with no detectable clinical evidence of systemic VEGF inhibition (i.e., no clinically meaningful changes in proteinuria or mean BP) and no clinically relevant ocular inflammation. Most ocular adverse events were related to the injection procedure itself and were mild or moderate in severity.

Ophthalmology 2007; 114:1702-1712 © 2007 by the American Academy of Ophthalmology.