

Opcions farmacològiques actuals i emergents en Oftalmologia

Leticia Garrido
Servei de farmàcia



Índex

1. Patologies del Segment Anterior
2. Uveïtis i fàrmacs biològics
3. Patologies del Segment Posterior
4. Distròfies retinals i teràpia gènica

1. Pathologies del Segment Anterior

1. Patologies del Segment Anterior: Úlcera corneal

Estratègies terapèutiques

Lubricants oftàlmics

Lents de contacte terapèutiques

Tetraciclins o macròlids a dosis baixes

Corticoides tòpics

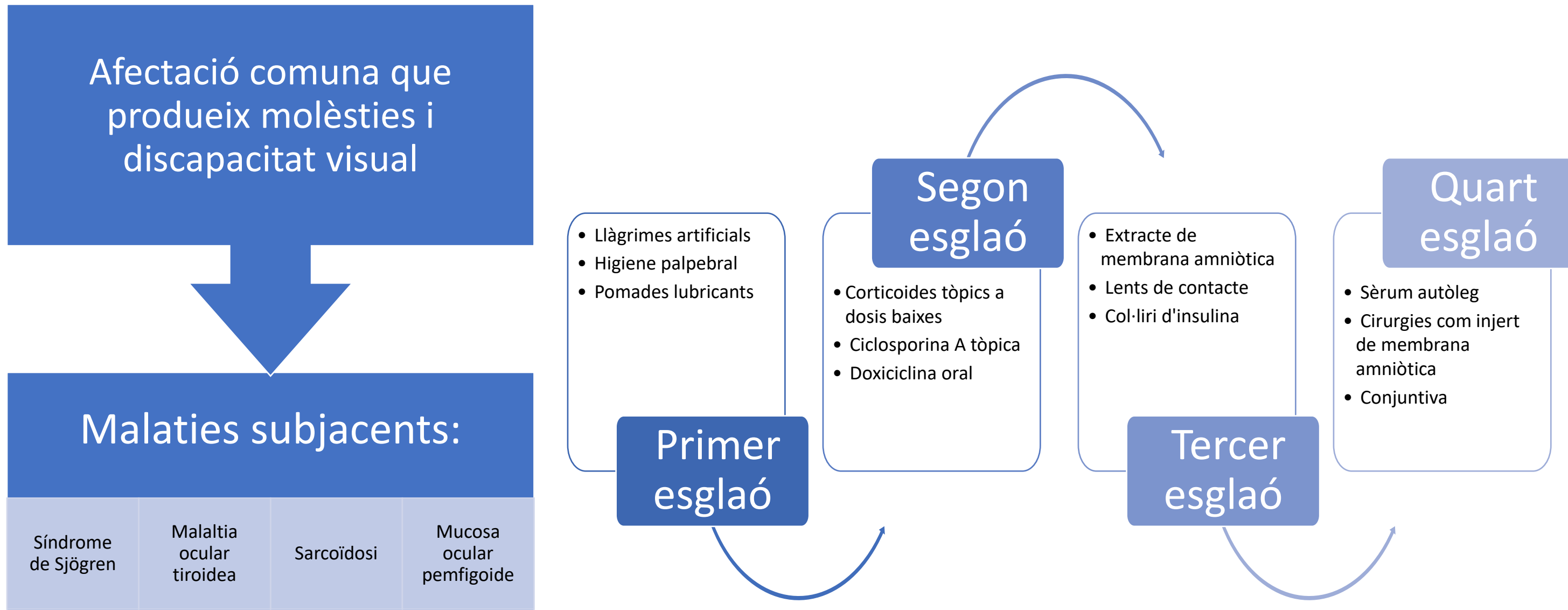
Ciclosporina A tòpica

Trasplantament de membrana amniòtica (IQ)

Col·liri de sèrum autòleg ó extracte de membrana amniòtica

Col·liri d'insulina

1. Patologies del segment anterior: Ull sec



1. Patologies del Segment Anterior

Col·liri d'insulina 1UI/mL

- ✓ Formula magistral
- ✓ Mecanisme desconegut que millora **l'epitelització de la còrnia**
- ✓ El factor de creixement semblant a la insulina (IGF) està implicat en el creixement, diferenciació i proliferació de les cèl·lules epitelials de la còrnia
- ✓ Estudis no aleatoritzats
- ✓ Administració 4 cops al dia

1. Patologies del segment anterior: Ull sec

Tractament aprovats per la FDA

Vareniclina spray nasal
(agonista del receptor
nicotínic de l'acetilcolina)



Lifitegrast 0,5% (**Xiidra**) solució oftàlmica
(2016): LFA-1 antagonista, proteïna de
superfície del limfòcits que redueix la
inflamació i millora la qualitat de la llàgrima



Inserts ocular per administració al segment
anterior de l'ull amb Hidroxipropilmetilcelulosa
(**Lacrisert**)



1. Patologies del segment anterior: Ull sec

Tractament aprovats



Ciclosporina tòpica en forma d'emulsió

➤ Ikervis 1mg/mL col·liri en emulsió (DH)

- Indicació aprovada: **queratitis greu** en adults amb xeroftàlmia que **no millora amb l'ús de llàgrimes artificials**
- Posologia: 1 cop al dia. NIT
- Inhibeix la producció i alliberament de citocines inflamatòries (IL-2) o el factor de creixement dels limfòcits T (TCGF) + augmenta l'alliberament de citocines antiinflamatòries

1. Patologies del segment anterior

Medicina regenerativa



Medicina regenerativa

✓ Són preparats **biològics** que promouen la **reparació i regeneració dels teixits**

	Col·liri de sèrum Autòleg	Plasma ric en plaquetes	Col·liri d'extracte de membrana amniòtica
Origen	Autòleg	Autòleg	Liofilitzat de membrana amniòtica procedent de donacions
Preparació	Servei de Farmàcia (Fórmula Magistral) / Banc de sang	Servei de Farmàcia (Fórmula Magistral)	Banc de Sang
Indicacions	• Queratopatia • Alteracions de la regeneració	• Col·liri de PRP: ull sec • Forat macular	• Defectes epitelials cornials • Ull sec 2ari a síndrome autoimmune • Úlceres cornials • Coadjuvant en cirurgia de trasplantament de còrnia



Medicina regenerativa

Plasma ric en plaquetes

- ✓ Medicament d'ús humà
- ✓ Fracció de plasma autòleg amb > 5 vegades les plaquetes en sang perifèrica



INFORME/V1/23052013

Informe de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios sobre el uso de Plasma Rico en Plaquetas

Fecha de publicación: 23 de mayo de 2013

CONSIDERACIÓN DEL PLASMA RICO EN PLAQUETAS COMO MEDICAMENTO

La Directiva 2001/83/CE, de 6 de noviembre, por la que se establece un código comunitario sobre medicamentos de uso humano y la Ley 29/2006, de 26 de julio, de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios definen medicamento de uso humano como «toda sustancia o combinación de sustancias que se presente como poseedora de propiedades para el tratamiento o prevención de enfermedades en seres humanos o que pueda usarse en seres humanos o administrarse a seres humanos con el fin de restaurar, corregir o modificar las funciones fisiológicas ejerciendo una acción farmacológica, inmunológica o metabólica, o de establecer un diagnóstico médico».

Medicina regenerativa

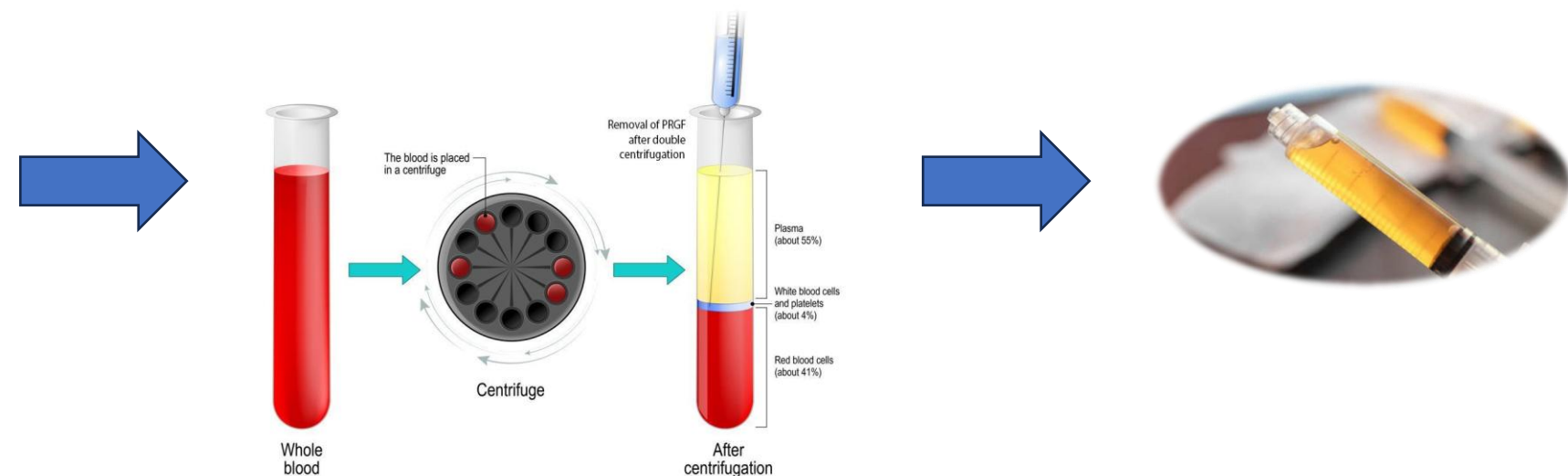
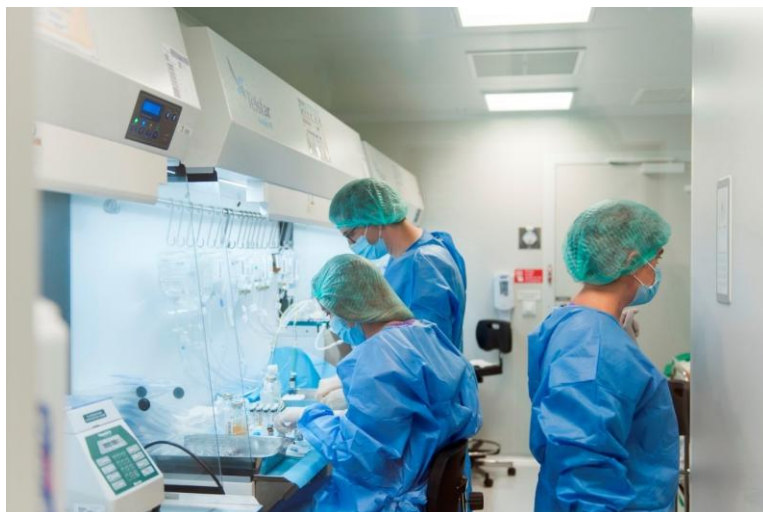
Plasma ric en plaquetes

INFORME/V1/23052013

Informe de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios sobre el uso de Plasma Rico en Plaquetas

Fecha de publicación: 23 de mayo de 2013

- Medicament d'ús humà
- Fracció de plasma autòleg amb > 5 vegades les plaquetes en sang perifèrica
- Millora els resultats anatòmics i funcionals del **forats maculars idiopàtics**
- **Injecció única**
- Preparació al Servei de Farmàcia mitjançant centrifugació



2. Uveitis

2. Uveïtis: Classificació anatòmica

Table 1. Classification of uveitis based on SUN^a criteria (SUN).¹

Type	Primary site of inflammation	Manifest conditions include
Anterior uveitis	Inflammation of the anterior chamber affecting the iris and anterior ciliary body	Iritis Iridocyclitis Anterior cyclitis
Intermediate uveitis	Inflammation of the vitreous	Pars planitis Posterior cyclitis Hyalitis
Posterior uveitis	Inflammation of the retina or choroid	Focal or diffuse choroiditis Chorioretinitis Retinochoroiditis Retinitis Neuroretinitis Retinal vasculitis
Panuveitis	Inflammation of the anterior chamber, vitreous and retina or choroid	
^a The Standardization of Uveitis Nomenclature (SUN) group have provided a framework for uveitis research and clinical practice.		

Rahman, Najiha & Petrushkin, Harry & Solebo, Ameenat. (2020). Paediatric autoimmune and autoinflammatory conditions associated with uveitis. Therapeutic Advances in Ophthalmology. 12. 10.1177/2515841420966451.

2. Uveïtis no infecciosa: Tractament

Tractament tòpic

Corticoide i Cicloplègics/Midriàtics

Tractament sistèmic: Immunosupressors

Metotrexato i Salazopirina

Tractament sistèmic: Biològics

Anti- TNF alfa (adalimumab, infliximab, golimumab, certolizumab)

Espinosa G, Muñoz-Fernández S, García Ruiz de Morales JM, Herreras JM, Cordero-Coma M. Treatment recommendations for non-infectious **anterior** uveitis. Med Clin (Barc). 2017 Dec 20;149(12):552.

2. Uveïtis no infecciosa

Tractament dirigit en cas de malaltia sistèmica

No associats a malaltia sistèmica

Idiopàtica associada a HLA-B27

Idiopàtica no associada a HLA-B27

Associades a malaltia sistèmica

Espondilartritis

Malaltia inflamatòria intestinal

Psoriasis

Malaltia de Behçet

Esclerosis múltiple

Síndrome TINU

Lupus eritematós sistèmic

Vasculitis sistèmica

Policondritis recidivant

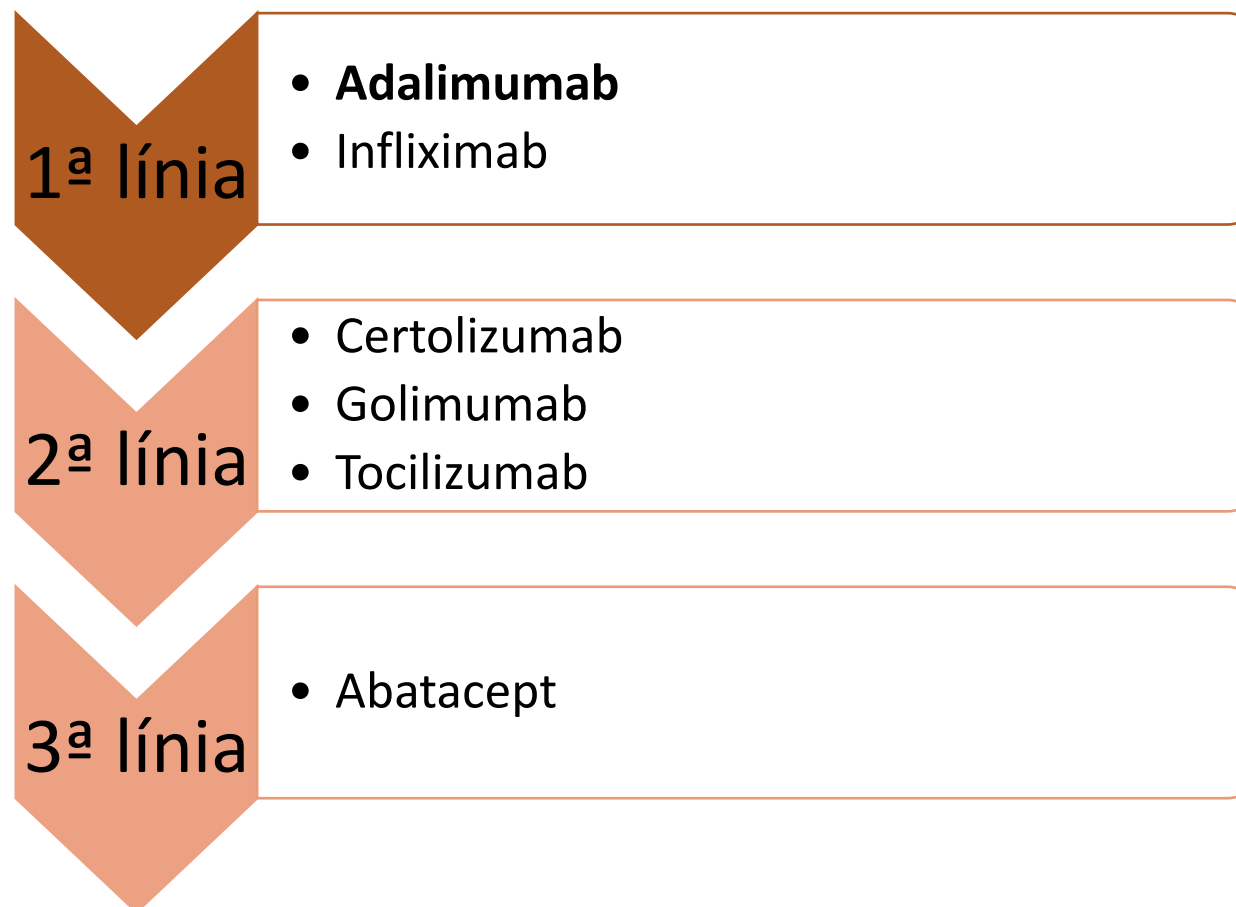
Sarcoïdosi

Síndromes autoinflamatori

2. Uveïtis no infecciosa refractària

Avaluació de la Comissió Assessora de Medicaments en Situacions Especials (CAMSE) per al tractament de la **uveïtis no infecciosa refractària al tractament habitual** amb corticoides i/o fàrmacs immunosupressors clàssics (2015):

- Dades d'eficàcia i seguretat d'estudis retrospectius amb mostra petita i heterogènia
- Manca de Fase III



2. Uveïtis no infecciosa: Tractaments en estudi

Anti-IL17A

IZOKIBEP. Uveïtis. Administració subcutània. Fase II

Anti-IL6

VAMIKIBART. Edema Macular uveític. Administració IVT. Fase III

**Inhibidor
TYK2 i JAK1**

BREPOCITINIB. Uveïtis. Administració oral. Fase III

Biològics en Malalties Oftàlmiques

Biològics en estudi per a la Malaltia ocular tiroïdal

EFGARTIGIMOD

Administració subcutània
Fase III

Anti-FcRN

BATOCLIMAB

Administració subcutània
Fase III

**Redueix IgG
i anti-AcR**

SATRALIZUMAB

Administració subcutània
Fase III

Anti-IL6

TEPROTUMUMAB

Administració subcutània
Fase III

Anti-IGF-1R

Biològics amb indicació aprovada en Oftalmologia

SATRALIZUMAB (Anti-IL6). Administració SC

INEBILIZUMAB (Anti-CD20). Administració IV

Indicació finançada: Tractament del trastorn de l'espectre de la neuromielitis òptica (**TENMO**), seropositius per a la immunoglobulina enfront de l'aquaporina (AQP4-IgG), refractaris a immunosupressors habituals

- ❑ Malaltia inflamatòria del SNC que afecta al nervi òptic i medu.la espinal per desmielinització dirigida per Ac.
- ❑ Prevalença: 0,89 per 100.000 habitants/any
- ❑ Síntomes: d'episodis aguts i recurrents de neuritis òptica o mielitis transversa → pèrdua d'AV, parèsia d'extremitats → ceguera i paraplegia
- ❑ Tractament: fàrmacs immunosupressors convencionals (Azatioprina, micofenolat de mofetil i biològics, com rituximab i tocilizumab)

3. Pathologies del Segment Posterior

3. Patologies del Segment Posterior

Malalties de la retina

- ✓ Degeneració Macular Associada a l'Edat (DMAE)
- ✓ Edema Macular Diabètic (EMD)
- ✓ Retinopatia Diabètica (RD)
- ✓ Oclusió Venosa Retinal (OVR)

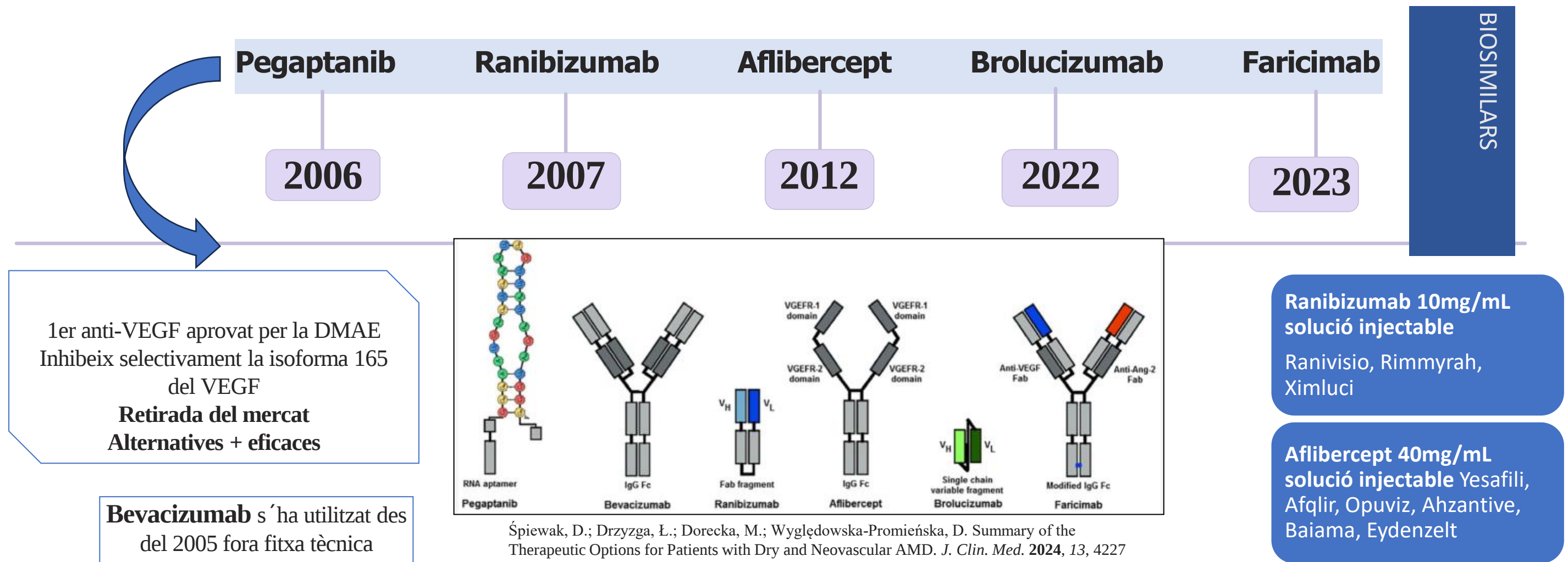
3. Patologies del Segment Posterior

Tractament intravitri

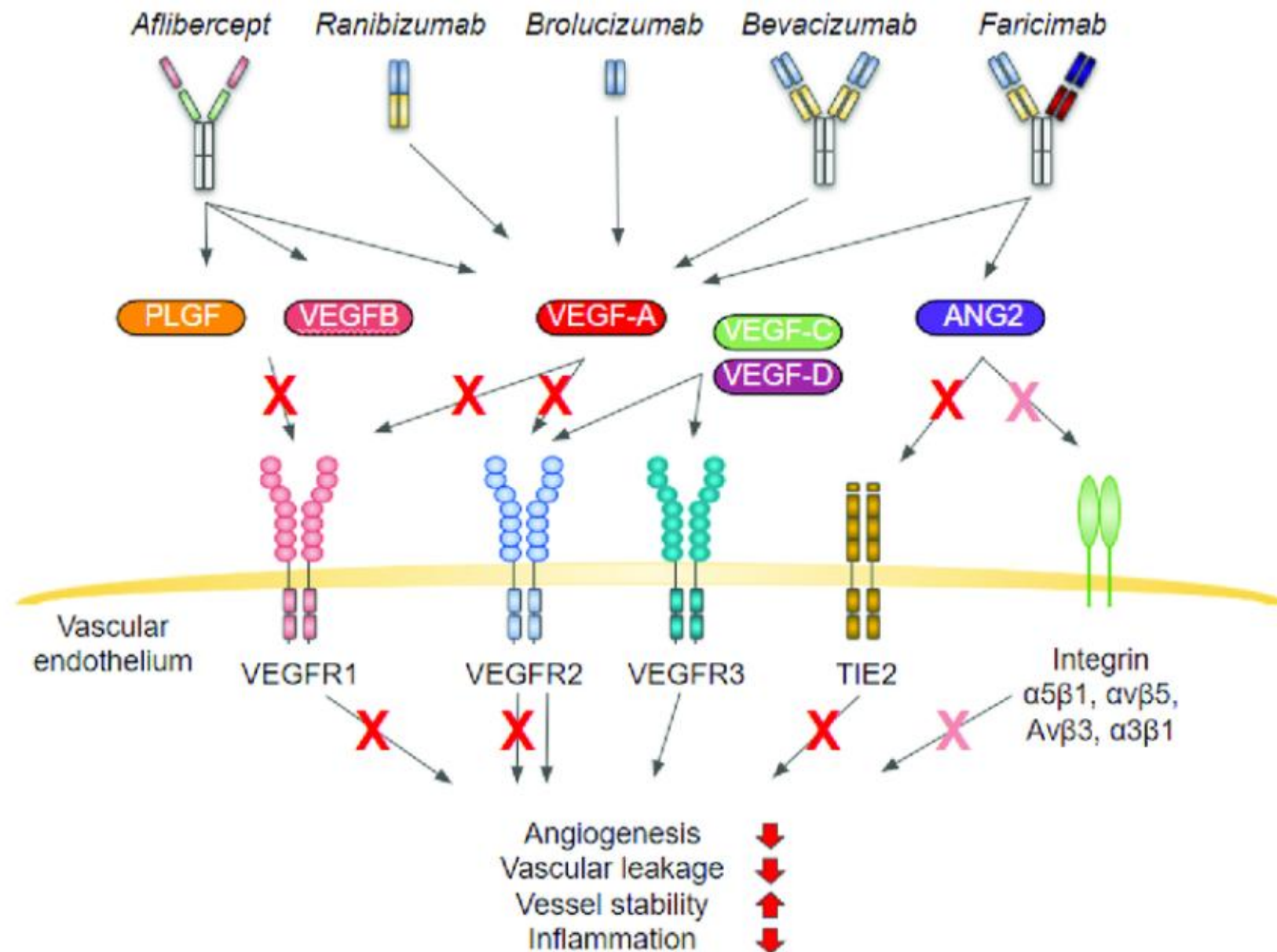


- Assoliment de concentracions terapèutiques de fàrmacs a la cavitat vítria
- Procediment mínimament invasiu
- Efectes adversos: hemorràgia, dolor ocular, cataracta, inflamació, endoftalmitis i augment de la pressió intraocular
- Necessitat d'inici precoç: DMAE exsudativa (DMAEn)

Inhibidors del factor vascular de creixement endotelial (anti-VEGF)



Mecanisme d'acció dels anti-VEGF



Característiques dels anti-VEGF

Ranibizumab 0,5 mg	Aflibercept 2 i 8 mg	Brolucizumab 6 mg	Faricimab 6 mg
Fragment d'Ac monoclonal recombinat anti-VEGF-A	Proteïna de fusió recombinant amb 2 dominis extracel.lulars dels receptors 1 y 2 del VEGF	Fragment d'Ac monoclonal humanitzat de cadena única	Anticòs Biespecífic Bloqueja dues dianes: VEGF + Ang-2
DMAEn EMD RD OVR	DMAEn EMD OVR	DMAEn EMD	DMAEn EMD OVR

Posologia dels anti-VEGF

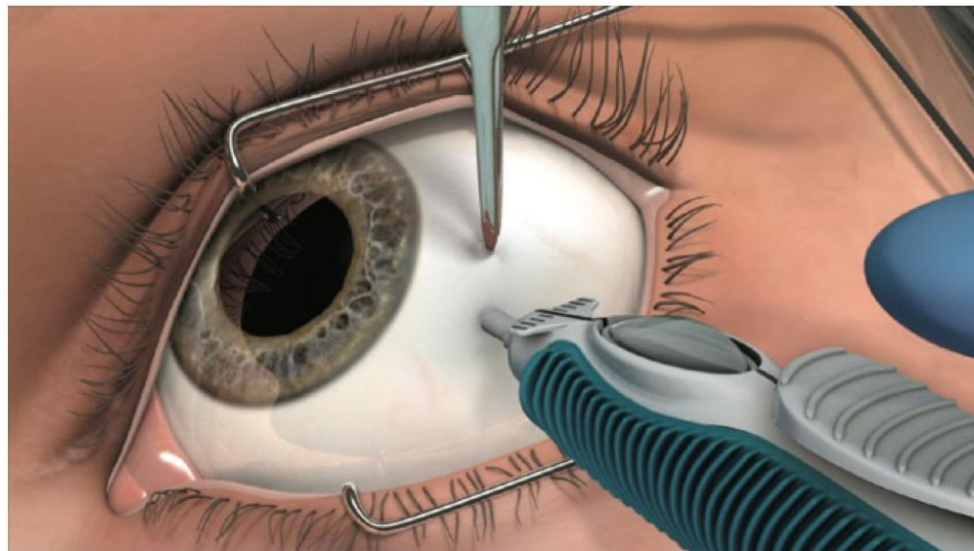
DMAEn	Ranibizumab 0,5 mg/0.05 mL	Aflibercept 2 mg/0.05 mL	Brolucizumab 6 mg/0.05 mL	Faricimab 6 mg/0.05 mL	Aflibercept 8 mg/0.07 mL
D càrrega	Injeccions mensuals per 3 dosis	Injeccions mensuals per 3 dosis	Injeccions mensuals per 3 dosis	Injeccions mensuals per 3 dosis	Injeccions mensuals per 3 dosis
D manteniment	+2 setmanes	Q8 (+2-4 setmanes) Màxim 16 setm	Q8-Q12	Q8-Q16	Q16-Q20



Perfil de seguretat

Major risc de
vasculitis retinal i
inflamació ocular

Implants intravítris de corticoides



Administracions intravítries amb ajuda d'un aplicador

Indicacions

- Malaltia inflammatòria refractària
- No candidats a anti-VEGF (cardiopatia isquèmica o cerebrovascular recent de menys de 6 mesos)

Contraindicacions

- Glaucoma avançat
- Mal control tensional
- Pacients joves fàquics (ambel cristal·lí conservat)
- Afàquics

Implants intravitris de corticoides

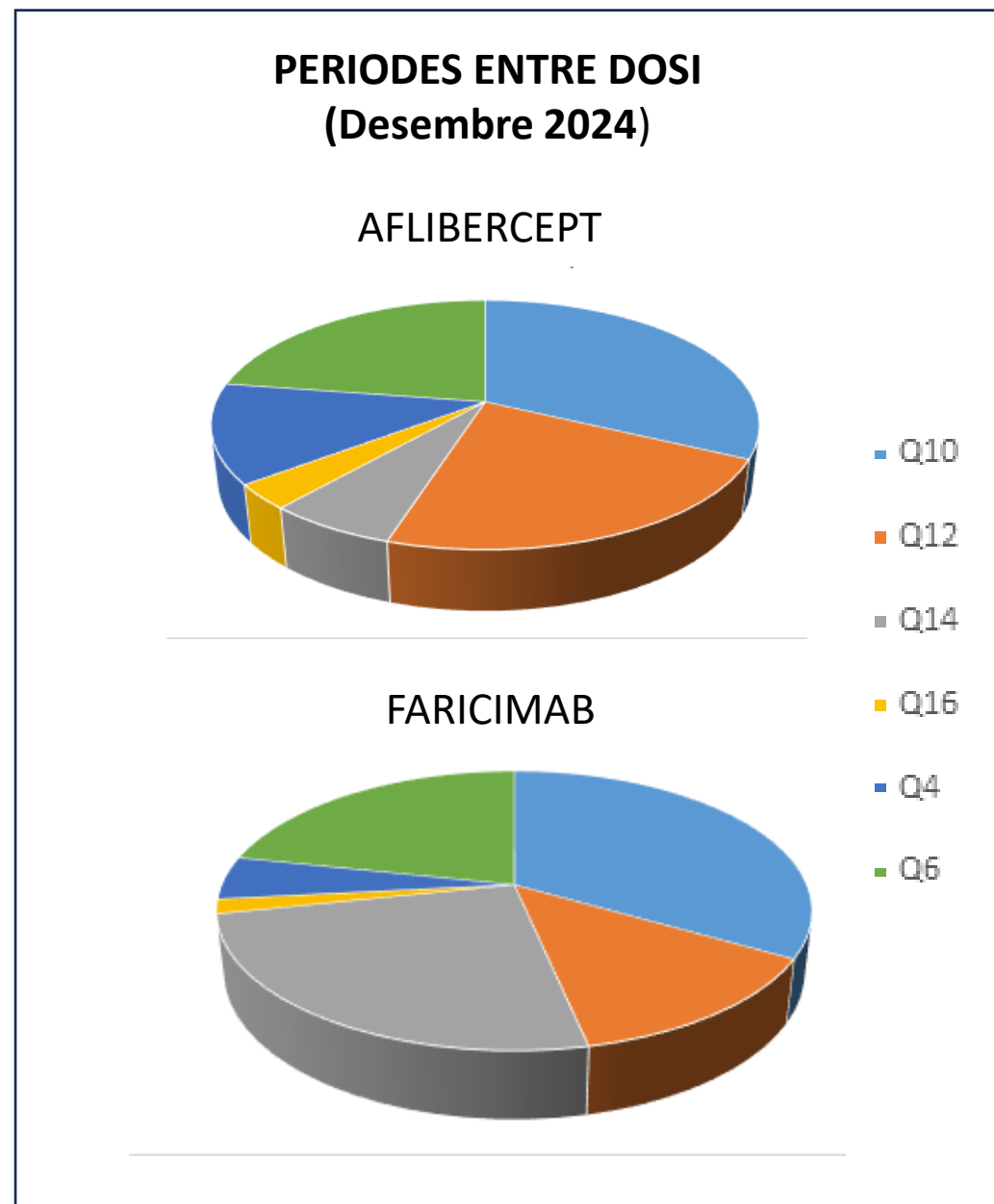
Dexametasona 700 micrograms	Acetònid de fluocinolona 190 micrograms
Dispositiu biodegradable Alliberament sostingut de dexametasona durant 4-6 mesos	Dispositiu no biodegradable Alliberament sostingut d'Acetònid de Fluocinolona durant un màxim de 3 anys
EMD (des del 2014) OVR Uveïtis	EMD crònic refractari a fàrmacs antiangiogènics Responedor a dexametasona implant amb necessitat de retractament (≤ 4 mesos) Recidiva en uveïtis no infecciosa del segment posterior

Quin és el problema?

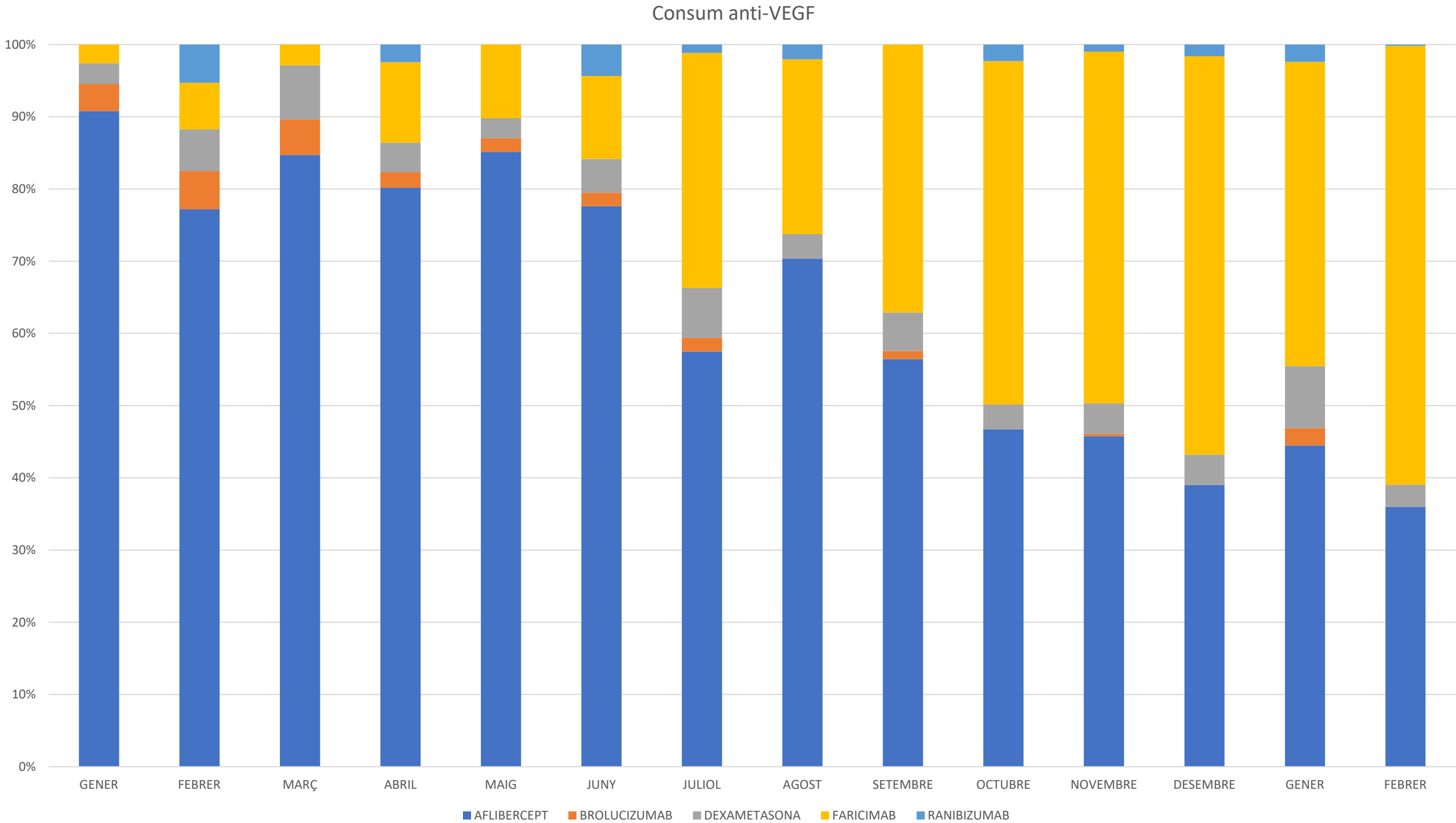


Les nostres dades de 2024-25...

Posologia



Les nostres dades de 2024-25...



CatSalut. Pla de xoc de sostenibilitat 2025

- DMAE és una patologia **d'elevada prevalença** i una de les principals causes de pèrdua de visió en la població d'edat avançada.
- Els tractaments antiVEGF han demostrat **una gran eficàcia i representen una càrrega econòmica** significativa per al sistema sanitari.
- Noves incorporacions:
 - biosimilars d'aflibercept
 - aflibercept dosis altes

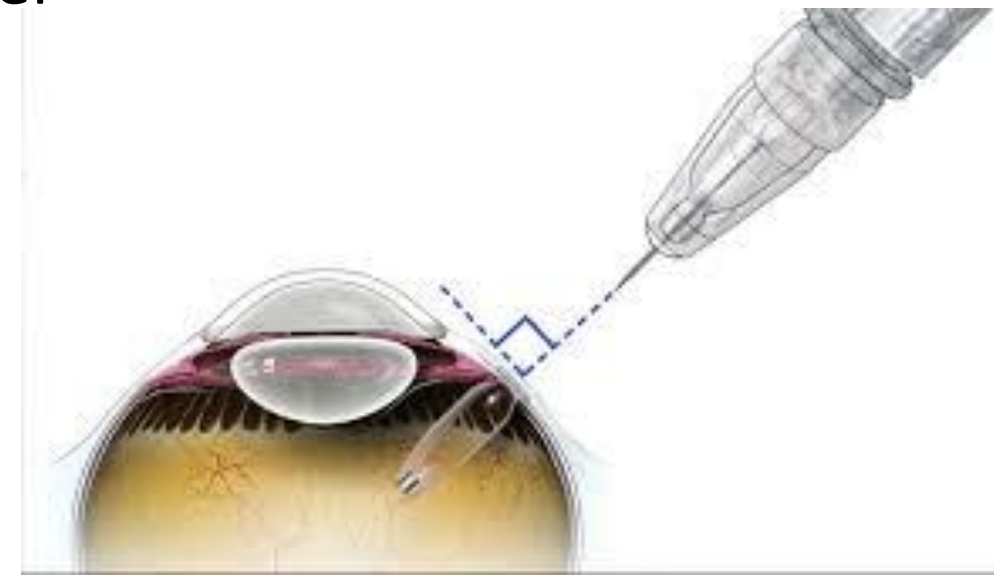
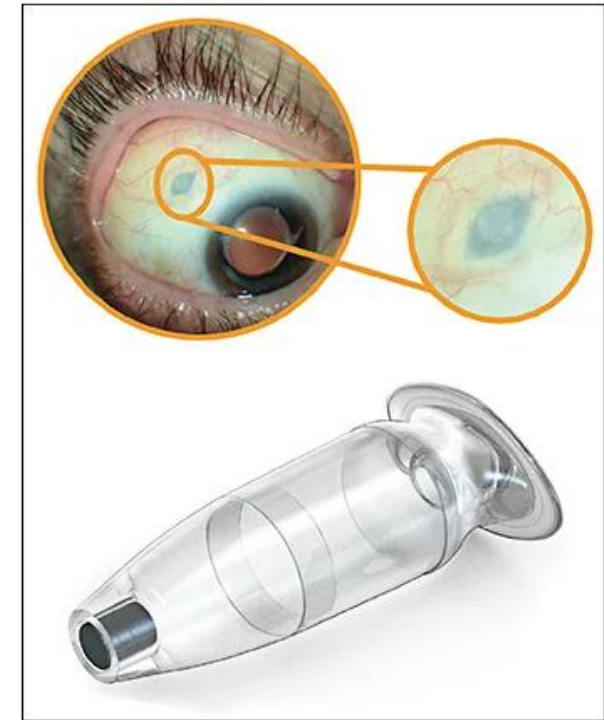
TERÀPIA MÉS EFICIENT I COST-EFECTIVA??

I EL FUTUR... PROPER

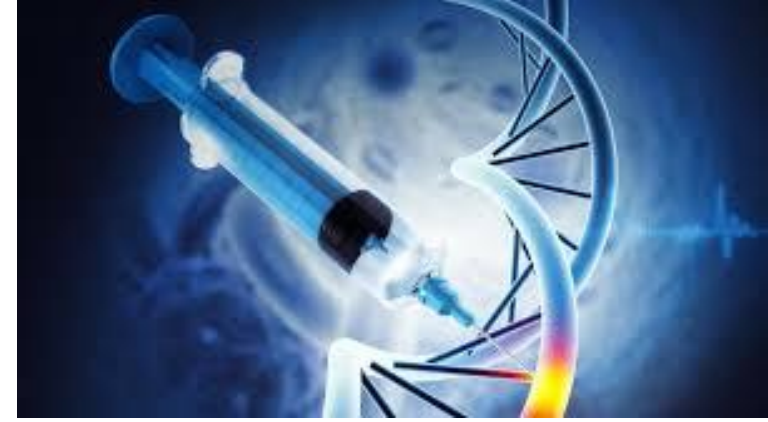


Ranibizumab Port Delivery System (PDS)

- Aprovat per la FDA per al tractament de:
 - DMAEn (2021)
 - EMD (2025)
- Pendent d'autoritzar per a RD.
- Es preveu autorització per la EMA al 2027
- Implant intraocular que conté ranibizumab 100mg/mL
- Inserció quirúrgica mitjançant incisió escleral
- **Recarregable cada 6 mesos**
- Permet l'alliberament continuat de ranibizumab per difusió passiva



Teràpia gènica per DMAEn



Gens que codifiquen per proteïnes anti- VEGF

ABBV-RGX-314

- Vector que conté el gen que codifica per a un fragment d'Ac anti-VEGF
- Administració subretiniana
- Fase III

A Randomized, Partially Masked, Controlled, Phase 3 Clinical Study to Evaluate the Efficacy and Safety of RGX-314 Gene Therapy in Participants with nAMD (ASCENT)

Ixoberogene soroparvovec

- Vector viral que conté la seqüència que codifica per l'aflibercept
- Administració intravítrea
- Fase III

Efficacy and Safety Study of Ixoberogene Soroparvovec (Ixo-vec) in Participants With Neovascular Age-Related Macular Degeneration (ARTEMIS)

DMAE SECA

DMAE ATRÒFICA

ATROFIA GEOGRÀFICA



- ❑ És el tipus de DMAE més freqüent
 - ❑ Progressió lenta
- ❑ Activació del sistema complement → activació resposta immune
- ❑ Pèrdua de cèl·lules fotoreceptores i epiteli pigmentari de la retina (EPR)

Atrofia geogràfica: Tractaments aprovats per la FDA

- **Pegcetacoplan (Syfovre)**

Primer tractament aprovat per la FDA al 2023

Inhibidor peptídic del factor C3 del complement

Administració intravítrea

El CHMP de l'EMA emet dictamen negatiu sobre l'autorització de comercialització a la UE pel **seu balanç benefici/risc desfavorable**



- **Avacincaptad pegol (Izerbay)**

Autoritzat per la FDA al 2023

Oligonucleòtid pegilat que bloqueja el factor C5 del complement

Administració intravítrea

Retirada la sol·licitud de comercialització a la UE

Atrofia geogràfica: Tractaments en estudi

ANX007

Administració **intravítrea**

Fragment d'Ac que bloqueja **C1q** del complement

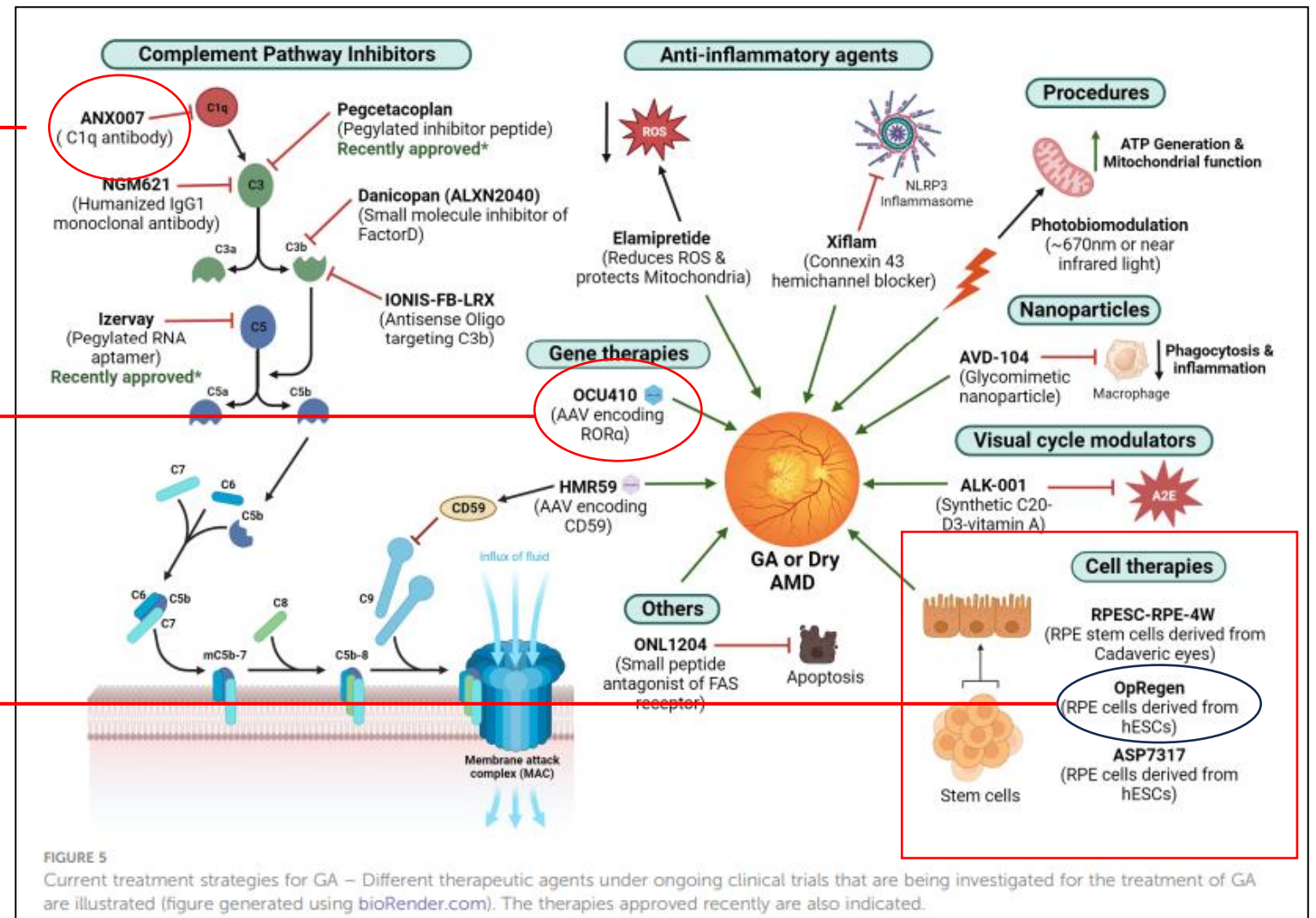
OCU410

Administració **subretinal**

Vector viral de RORA, receptor hormonal implicat en la supressió de **citoquines** i **activació del complement**

OpRegen

Administració subretinal d'una suspensió de cèl·lules de l'epiteli pigmentari de la retina (EPR) derivades de cèl·lules mare embrionàries (hESC)



Rajanala K, Dotiwala F, Upadhyay A. Geographic atrophy: pathophysiology and current therapeutic strategies. Front Ophthalmol (Lausanne). 2023 Dec 5;3:1327883. doi: 10.3389/fopht.2023.1327883. PMID: 38983017; PMCID: PMC11182118.

4. Distròfies retinals

4. Distròfies retininals



- Malalties minoritàries hereditàries que produeixen pèrdua progressiva de la visió
- 50% dels pacients arriben a ceguesa total irreversible als 16-18 anys
- S'han descrit >250 gens associat a aquest tipus de patologia

4. Distrofies retinals: Síntomes

Dificultat amb
visió nocturna
(nictalopia)

Pèrdua de
sensibilitat
lumínica

Pèrdua d'agudes
visual

Dificultat per
adaptar-se a la
llum

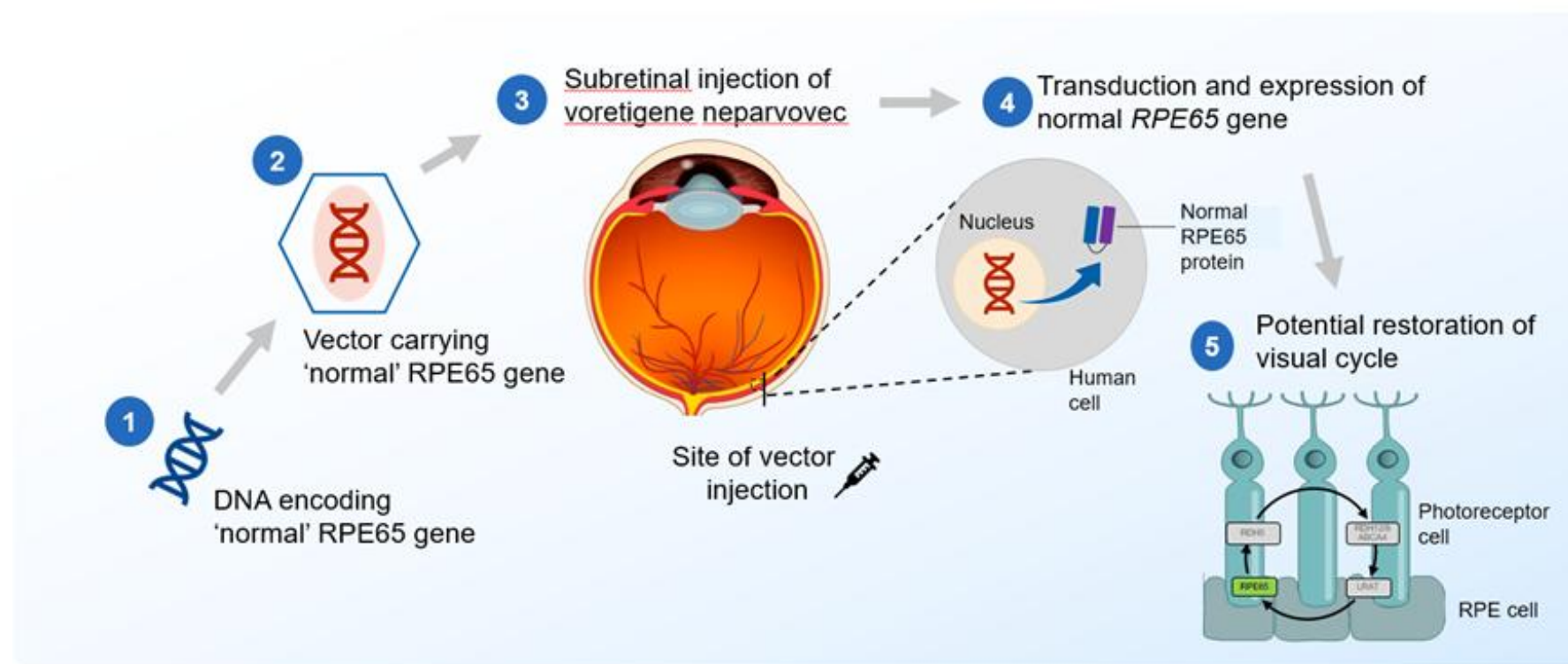
Moviments
repetitius e
incontrolats dels
ulls

4. Distròfies retininals: Tractament amb teràpia gènica

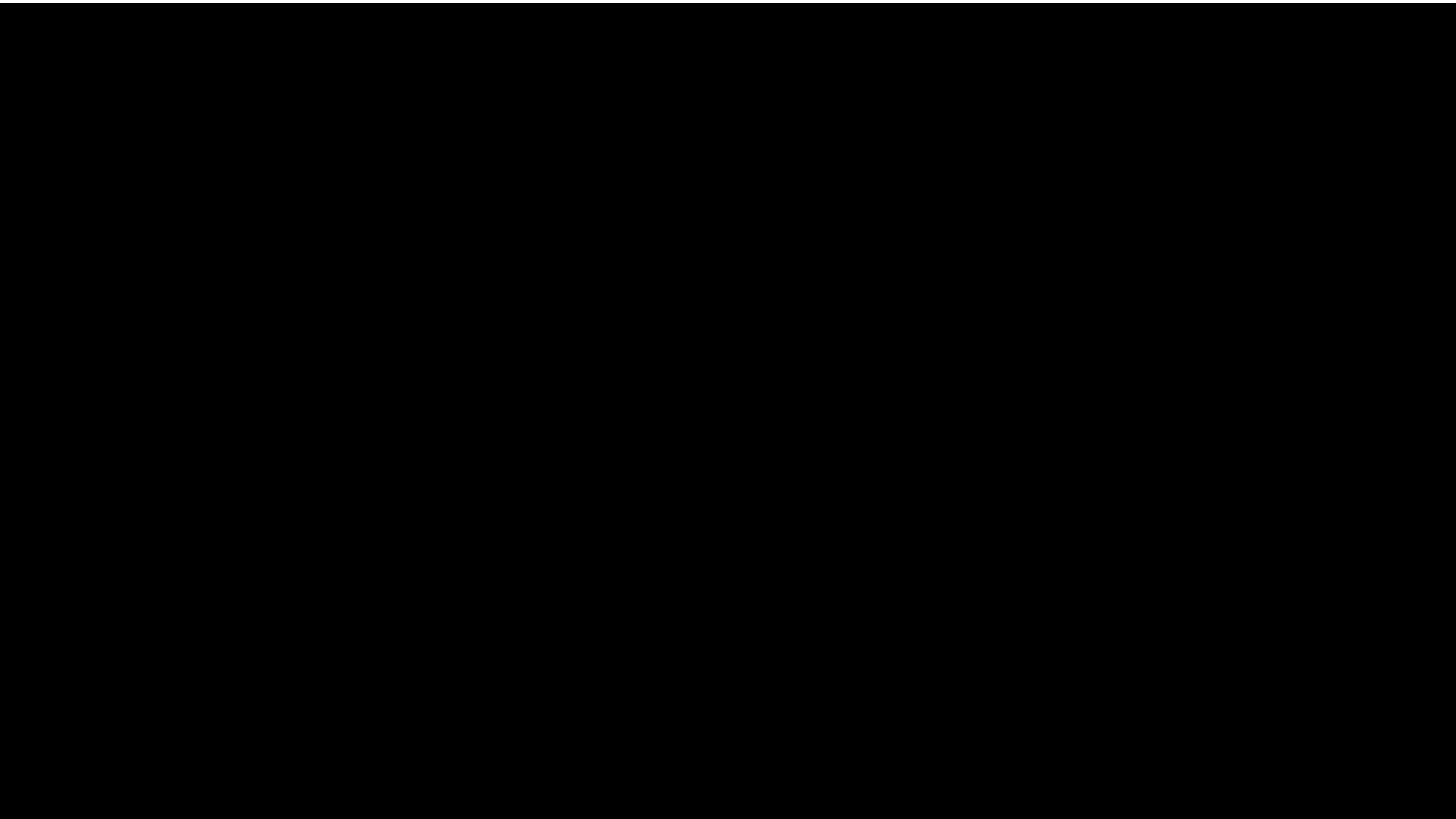
Es tracta de transferir un **gen inalterat** mitjançant un **vector viral**, dins el material genètic del pacient i aconseguir la transcripció d'aquest i la expressió de proteïnes per a obtenir una **efecte terapèutic**

Voretigen neparvovec

Tractament de la distròfia retinal associada a la mutació bial·lèlica RPE65 (1/4000p) en pacients amb cèl·lules retinals viables



ABCA4, ATP-binding cassette family A transporter member 4; LRAT, lecithin retinol acyltransferase; RDH, retinol dehydrogenase; RPE, retinal pigment epithelium. SmPC LUXTURN[®] (voretigen neparvovec), January 2021. Philadelphia, PA: Spark Therapeutics, Inc., 2017.



4. Distròfies retinals: Tractament amb teràpia gènica

Safety and efficacy of ATSN-101 in patients with Leber congenital amaurosis caused by biallelic mutations in *GUCY2D*: a phase 1/2, multicentre, open-label, unilateral dose escalation study

Paul Yang, Laura P Pardon, Allen C Ho, Andreas K Lauer, Dan Yoon, Shannon E Boye, Sanford L Boye, Alejandro J Roman, Vivian Wu, Alexandra V Garafalo, Alexander Sumaroka, Malgorzata Swider, Iryna Viarbitskaya, Tomas S Aleman, Mark E Pennesi, Christine N Kay, Kenji P Fujita, Artur V Cideciyan

Summary

Background Leber congenital amaurosis 1 (LCA1), caused by mutations in *GUCY2D*, is a rare inherited retinal disease that typically causes blindness in early childhood. The aim of this study was to evaluate the safety and preliminary efficacy of ascending doses of ATSN-101, a subretinal AAV5 gene therapy for LCA1.

Yang P, Pardon LP, Ho AC, Lauer AK, Yoon D, Boye SE, Boye SL, Roman AJ, Wu V, Garafalo AV, Sumaroka A, Swider M, Viarbitskaya I, Aleman TS, Pennesi ME, Kay CN, Fujita KP, Cideciyan AV. Safety and efficacy of ATSN-101 in patients with Leber congenital amaurosis caused by biallelic mutations in *GUCY2D*: a phase 1/2, multicentre, open-label, unilateral dose escalation study. *Lancet*. 2024 Sep 7;404(10456):962-970. doi: 10.1016/S0140-6736(24)01447-8. PMID: 39244273.

Gene therapy in children with *AIPL1*-associated severe retinal dystrophy: an open-label, first-in-human interventional study

Michel Michaelides*, Yannik Laich*, Sui Chien Wong, Ngozi Oluonye, Serena Zaman, Neruban Kumaran, Angelos Kalitzeos, Harry Petrushkin, Michalis Georgiou, Vijay Taylor, Marc Pabst, Kim Staebli, Roni O Maimon-Mor, Peter R Jones, Steven H Scholte, Anastasios Georgiadis, Jacqueline van der Spuy, Stuart Naylor, Alexandria Forbes, Tessa M Dekker, Eugene R Arulmuthu, Alexander J Smith, Robin R Ali, James W B Bainbridge

Summary

Background Retinal dystrophy caused by genetic deficiency of *AIPL1* causes severe and rapidly progressive impairment of sight from birth. We sought to evaluate whether early intervention by gene supplementation therapy was safe and could improve outcomes in children with this condition.

Michaelides M, Laich Y, Wong SC, Oluonye N, Zaman S, Kumaran N, Kalitzeos A, Petrushkin H, Georgiou M, Taylor V, Pabst M, Staebli K, Maimon-Mor RO, Jones PR, Scholte SH, Georgiadis A, van der Spuy J, Naylor S, Forbes A, Dekker TM, Arulmuthu ER, Smith AJ, Ali RR, Bainbridge JWB. Gene therapy in children with *AIPL1*-associated severe retinal dystrophy: an open-label, first-in-human interventional study. *Lancet*. 2025 Feb 22;405(10479):648-657. doi: 10.1016/S0140-6736(24)02812-5. PMID: 39986747.

Conclusions

- Malalties molt prevalents que sobrecarreguen el sistema sanitari a nivell assistencial i econòmic
- Malalties complexes determinades per la fisiologia, genètica i anatomia amb tendència a la terapèutica personalitzada i combinada
- Innovacions terapèutiques contínues
- Teràpia gènica eficaç però d'alt cost econòmic
- Calen estratègies que contribueixin a la sostenibilitat del Sistema Sanitari

Hospital Universitari de Bellvitge



Gràcies