

АРХ3330 для лікування діабетичної ретинопатії

Тімоті В. Корсон

Кафедра фармакології та токсикології; кафедра офтальмології, Медична школа Університету Індіани, Індіанаполіс, штат Індіана, США

DOI: <https://doi.org/10.17925/USOR.2023.17.1.2>



Тімоті В. Корсон

Тімоті В. Корсон є професором і завідувачем кафедри фармакології та токсикології, а також членом Інституту очей Юджина та Мерилін Глік, відділення офтальмології, Медичної школи Університету Індіани. Він має ступінь бакалавра, магістра та доктора філософії. Він закінчив хіміко-біологічний факультет Університету Торонто, а перед тим, як заснувати свою групу в Університеті Індіани, пройшов докторантуру з хімічної біології в Єльському університеті. Його лабораторія фокусується на хіміко-біологічних підходах до визначення мішеней для розробки ліків при неоваскулярних захворюваннях очей та пухлинах очей, з особливим інтересом до біології та доклінічної оцінки інгібіторів Ref-1 для лікування очних захворювань. Він опублікував понад 80 робіт і подав 11 патентів, його запрошували виступати з доповідями в інститутах і на конференціях по всьому світу. Наразі його лабораторія підтримується грантами від Національних інститутів охорони здоров'я, Фонду Рівза, Фонду дослідження сітківки ока та промисловості.

Ключові слова

Ангіогенез, АРХ3330, клінічне дослідження, діабетичний набряк жовтої плями, діабетична ретинопатія, запалення, Ref-1

Розкриття інформації: Тімоті В. Корсон отримав фінансування від Національного інституту охорони здоров'я на дослідження Ref-1 при захворюваннях очей і є винахідником відповідного патенту, ліцензованого компанією Ocuphire.

Дотримання етичних норм: Ця стаття є інтерв'ю і не включала жодних досліджень за людей або тварин, проведених автором.

Доступність даних: Обмін даними не стосується цієї статті, оскільки під час її написання не було створено та проаналізовано жодного даних.

Авторство: Вказаний автор відповідає критеріям авторства Міжнародного комітету редакторів медичних журналів (ICMJE) щодо авторства цього рукопису, бере на себе відповідальність за цілісність роботи в цілому і надав остаточне схвалення версії для публікації.

Доступ: Ця стаття знаходиться у вільному доступі на сайті touchOPHTHALMOLOGY.com. ©Touch Medical Media 2023.

Прийнято: 14 березня 2023 р.

Опубліковано онлайн: 24 квітня 2023 року

Посилання: touchREVIEWS.in в офтальмології. 2023;17(1):2-3

Автор-кореспондент: Тімоті В. Корсон, кафедра фармакології та токсикології, кафедра офтальмології, Медична школа Університету Індіани, Індіанаполіс, IN 46202, США. Etcorson@iu.edu

Підтримка: Для публікації цієї статті не було отримано жодного фінансування.

Визначення методів лікування, які запобігають прогресуванню діабетичної ретинопатії, є пріоритетним. Пацієнти з непроліферативною ретинопатією наразі мають обмежені можливості лікування для запобігання прогресуванню ретинопатії та втрати зору, а такі методи лікування, як терапія антисудинним ендотеліальним фактором росту (VEGF), ін'єкційна терапія стероїдами та лазерне лікування, призначаються пацієнтам, у яких прогресує проліферативна діабетична ретинопатія або діабетичний набряк жовтої плями (ДНД). Дослідження ZETA-1 фази IIb (ідентифікатор на сайті [ClinicalTrials.gov](https://clinicaltrials.gov): NCT04692688) було розроблено для оцінки ефективності та безпечності препарату АРХ3330 у пацієнтів з діабетичною ретинопатією.¹ Хоча дослідження не досягло своєї первинної кінцевої точки, АРХ3330 продемонстрував сприятливий профіль безпеки та переносимості, а також досягнув статистичної значущості у ключовій заздалегідь визначеній вторинній кінцевій точці - запобігання клінічно значущому прогресуванню діабетичної ретинопатії.⁽²⁾

У цьому експертному інтерв'ю Тімоті В. Корсон описує механізм дії АРХ3330, дослідження ZETA-1 та його результати, а також висвітлює майбутні напрямки розвитку АРХ3330.

Q. Які обмеження існують у сучасних методах лікування діабетичної ретинопатії?

Наразі не існує затверджених специфічних методів лікування діабетичної ретинопатії легкого та помірного ступенів; найкращим варіантом є лікування системного захворювання (контроль глікемії). Для виразної, проліферативної форми діабетичної ретинопатії та ДМН біологічні препарати проти VEGF довели свою високу ефективність.³ Однак, всі існуючі препарати є біологічними, які необхідно вводити інтравітреально, а в деяких випадках навіть щомісяця. Це створює значний тягар для пацієнтів з точки зору вартості та часу на відвідування клініки, а також дискомфорту цієї процедури та ризику рідкісних, але серйозних ускладнень, таких як ендофтальміт. Наша робота та робота інших груп несподівано виявила, що з цих причин переважна більшість пацієнтів віддають перевагу місцевій або системній терапії, альтернативній цим інтравітреальним ін'єкціям.^{4,5}

Q. Що таке АРХ3330 і який механізм його дії?

АРХ3330 - це невеликий молекулярний інгібітор білка, відомого як редокс-фактор 1/апурин-апіримідинова ендонуклеаза 1 (Ref-1/APE1). Цей білок має дві назви, оскільки виконує дві функції.⁶ Одна функція полягає у репарації пошкоджень ДНК як апурин-апіримідинової ендонуклеази. Інша функція, Ref-1, має вирішальне значення для відновлення-окислення (редокс) різних факторів транскрипції. АРХ3330 специфічно блокує цю редокс-функцію. Активність Ref-1 зазвичай призводить до активації багатьох факторів транскрипції, включаючи ядерний фактор каппа В (NF-κB), гіпоксія-індукований фактор 1 альфа (HIF-1α) та інші, які є важливими для стимуляції запалення та росту клітин. Таким чином, впливаючи на сигнальну ланку Ref-1, АРХ3330 може індукувати протизапальні, антиангіогенні та антипроліферативні ефекти, опосередковані багатьма шляхами, включаючи сигналізацію VEGF. З огляду на це, АРХ3330 продемонстрував доклінічну ефективність у ряді моделей запальних, неоваскулярних та онкологічних захворювань. У людей він продемонстрував хороші профілі безпеки в декількох дослідженнях, також багатообіцяючи ефективність у фазі I онкологічного дослідження^(7,8).

Q. Чи не могли б Ви надати короткий огляд дослідження ZETA- 1 фази II, включаючи його обґрунтування, дизайн та критерії відбору учасників?

ZETA-1 було розроблено для оцінки ефективності APX3330 при діабетичній ретинопатії та ДМН.¹ Ocuphire Pharma, Inc. (Фармінгтон Хіллз, штат Мічиган, США) розпочала дослідження ZETA-1 на основі переконливих доклінічних даних, отриманих нашою групою та іншими дослідниками, які вказували на роль Ref-1 у регулюванні неоваскуляризації в оці на різних моделях, а також на відмінний профіль безпеки перорального застосування APX3330 у людей та незадоволену потребу в лікуванні діабетичної ретинопатії.^{9,10} ZETA-1 - це плацебо-контрольоване, подвійне масковане, рандомізоване дослідження фази IIb, в якому порівнювали 600 мг APX3330 на добу (розділені на дві дози) з плацебо протягом 24 тижнів. Усього було залучено 103 пацієнти на 25 сайтах у США. Основними критеріями включення були чоловіки та жінки віком ≥ 18 років з діагнозом непроліферативної діабетичної ретинопатії середньої тяжкості або легкої проліферативної діабетичної ретинопатії, з нецентральною ДМН на досліджуваному оці або без неї. Центральний ДМН був дозволений на іншому оці. Найкраща скоригована гострота зору на досліджуваному оці повинна бути 20/63 або краще, а оцінка за шкалою тяжкості діабетичної ретинопатії (DRSS) - 47, 53 або 61 бал. Пацієнти не повинні були мати: фотокоагуляції протягом останнього року (при цьому панретинальна фотокоагуляція ніколи не проводилася), ін'єкцій анти-VEGF або інтраокулярних стероїдів протягом 6 місяців, імплантації флуоцинолону протягом останніх 3 років, а також значних інших очних або системних захворювань або глікованого гемоглобіну $\geq 12\%$.

Q. Якими були первинні та вторинні кінцеві точки і наскільки добре вони були досягнуті?

Первинною кінцевою точкою був відсоток пацієнтів з покращенням ≥ 2 сходинки за шкалою DRSS на досліджуваному оці на 24-му тижні. Ця кінцева точка не була досягнута: у 8% пацієнтів як у групі препарату, так і в групі плацебо спостерігалось покращення ≥ 2 сходинки. Однак попередньо визначена вторинна кінцева точка погіршення DRSS на обох очах була досягнута: 16% пацієнтів, які отримували плацебо, показали погіршення ≥ 3 сходинки DRSS порівняно з кожним пацієнтом, який отримував APX3330, не погіршився на стільки на 24 тижні ($p=0,04$). Така бінокулярна оцінка можлива для таких системних препаратів, як

APX3330 у спосіб, який не є релевантним для попередніх інтравітреальних ін'єкцій анти-VEGF препаратів. В іншій вторинній кінцевій точці спостерігалась тенденція ($p=0,07$) до зменшення кількості пацієнтів у групі APX3330, які втратили ≥ 5 літер зору (6% порівняно з 19% у групі плацебо). Крім того профіль безпеки APX3330 був відмінним і узгоджувався з попередніми дослідженнями для інших показань. Небажані явища, пов'язані з лікуванням, спостерігалися у 14 пацієнтів, які отримували APX3330, і 17 пацієнтів, які отримували плацебо, причому жодне з них не стосувалося печінки, серця, нирок, мозку, легень або життєво функцій. Зрештою, 88% пацієнтів завершили дослідження, і лише чотири випадки відмови від лікування були пов'язані з побічними ефектами (два - APX3330, два - плацебо).

Q. Чи планується подальше дослідження APX3330 при діабетичній ретинопатії або інших показаннях?

Спираючись на фінансування ZETA-1, компанія Ocuphire повідомляє, що має намір зустрітися з Управлінням з контролю за продуктами і ліками США, щоб обговорити просування програми з лікування діабетичної ретинопатії. Більш тривале і масштабне дослідження III фази може привернути увагу до потенційних ефектів APX3330. Крім того, доклінічні дані свідчать про те, що APX3330 може бути корисним при інших неоваскулярних захворюваннях очей, таких як неоваскулярна вікова макулярна дегенерація, а також при інших неофтальмологічних показаннях. Відмінні дані з безпеки підкреслюють потенціал цього препарату для дослідження в інших умовах.

Q. Яке місце APX3330 займає в парадигмі лікування діабетичної ретинопатії?

У разі остаточного схвалення APX3330 стане дуже привабливим пероральним препаратом першої лінії для неінвазивної профілактики прогресування та втрати зору внаслідок непроліферативної діабетичної ретинопатії, враховуючи дефіцит таких препаратів на сьогоднішній день. При ДМН та проліферативній діабетичній ретинопатії APX3330 може стати потужним доповненням для зменшення частоти інтравітреальної анти-VEGF терапії або навіть потенційно замінити її у деяких пацієнтів. Простота доставки перорального препарату також збільшить доступ до лікування, що зберігає зір в умовах обмежених ресурсів

- ClinicalTrials.gov. Study of the Safety and Efficacy of APX3330 in Diabetic Retinopathy (ZETA- 1). ClinicalTrials.gov Identifier: NCT04692688. Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04692688> (accessed date: 8 March 2023)
- Hutton D. Ocuphire Pharma's ZETA- 1 phase 2 trial of diabetic retinopathy candidate offers mixed results. 2023. Available at: www.opthalmologytimes.com/view/ocuphire-pharma-s-zeta-phase-2-trial-of-diabetic-retinopathy-candidate-offers-mixed-results (accessed date: 8 March 2023)
- Uludag G, Hassan M, Matsumiya W, et al. Efficacy and safety of intravitreal anti- VEGF therapy in diabetic retinopathy: What we have learned and what should we learn further? Expert Opin Biol Ther. 2022;22:1275–91. DOI: 10.1080/14712598.2022.2100694
- Jacobs B, Palmer N, Shetty T, et al. Patient preferences in retinal drug delivery. Sci Rep. 2021;11:18996. DOI: 10.1038/s41598-021-98568-7
- Polat O, İnan S, Özcan S, et al. Factors affecting compliance to intravitreal anti- vascular endothelial growth factor therapy in patients with age- related macular degeneration. Turk J Ophthalmol. 2017;47:205–10. DOI: 10.4274/tjo.28003
- Hartman GD, Lambert- Cheatham NA, Kelley MR, Corson TW. Inhibition of APE1/Ref- 1 for neovascular eye diseases: From biology to therapy. Int J Mol Sci. 2021;22:10279. DOI: 10.3390/ijms221910279
- Shah F, Logsdon D, Messmann RA, et al. Exploiting the Ref- 1- APE1 node in cancer signaling and other diseases: From bench to clinic. NPJ Precis Oncol. 2017;1:19. DOI: 10.1038/s41698-017-0023-0
- Shahda S, Lakhani NJ, O'Neil B, et al. A phase I study of the APE1 protein inhibitor APX3330 in patients with advanced solid tumors. JCO. 2019;37:3097–3097. DOI: 10.1200/JCO.2019.37.15_suppl.3097
- Sardar Pasha SPB, Sishla K, Sulaiman RS, et al. Ref- 1/ APE1 inhibition with novel small molecules blocks ocular neovascularization. J Pharmacol Exp Ther. 2018;367:108–18. DOI: 10.1124/jpet.118.248088
- Jiang A, Gao H, Kelley MR, Qiao X. Inhibition of APE1/Ref- 1 redox activity with APX3330 blocks retinal angiogenesis in vitro and in vivo. Vision Res. 2011;51:93–100. DOI: 10.1016/j.visres.2010.10.008