

One-Year Results for the ROBUST III Randomized Controlled Trial Evaluating the Optilume Drug-Coated Balloon for Anterior Urethral Strictures

J Urol. 2022 Apr; 207(4):866-875.

Link: <https://www.auajournals.org/doi/epdf/10.1097/JU.0000000000002346>

Sean P Elliott , Karl Coutinho , Kaiser J Robertson , Richard D'Anna , Kent Chevli , Serge Carrier , Melanie Aube-Peterkin , Christopher H Cantrill , Michael J Ehlert , Alexis E Te , Jeffrey Dann , Jessica M DeLong , Steven B Brandes , Judith C Hagedorn , Richard Levin, Amy Schlaifer, Euclid DeSouza, David DiMarco, Brad A Erickson, Richard Natale , Douglas A Husmann, Allen Morey, Carl Olsson , Ramón Virasoro

Abstract

Purpose: The Optilume® drug-coated balloon (DCB) is a urethral dilation balloon with a paclitaxel coating that combines mechanical dilation for immediate symptomatic relief with local drug delivery to maintain urethral patency. The ROBUST III study is a randomized, single-blind trial evaluating the safety and efficacy of the Optilume DCB against endoscopic management of recurrent anterior urethral strictures.

Materials and methods: Eligible patients were adult males with anterior strictures ≤ 12 Fr in diameter and ≤ 3 cm in length, at least 2 prior endoscopic treatments, International Prostate Symptom Score ≥ 11 and maximum flow rate < 15 ml per second. A total of 127 subjects were enrolled at 22 sites. The primary study end point was anatomical success (≥ 14 Fr by cystoscopy or calibration) at 6 months. Key secondary end points included freedom from repeat treatment, International Prostatic Symptom Score and peak flow rate. The primary safety end point included freedom from serious device- or procedure-related complications.

Results: Baseline characteristics were similar between groups, with subjects having an average of 3.6 prior treatments and average length of 1.7 cm. Anatomical success for Optilume DCB was significantly higher than control at 6 months (75% vs 27%, $p < 0.001$). Freedom from repeat intervention was significantly higher in the Optilume DCB arm. Immediate symptom and urinary flow rate improvement was significant in both groups, with the benefit being more durable in the Optilume DCB group. The most frequent adverse events included urinary tract infection, post-procedural hematuria and dysuria.

Conclusions: The results of this randomized controlled trial support that Optilume is safe and superior to standard direct vision internal urethrotomy/dilation for the treatment of recurrent anterior urethral strictures < 3 cm in length. The Optilume DCB may serve as an important alternative for men who have had an unsuccessful direct vision internal urethrotomy/dilation but want to avoid or delay urethroplasty.

Keywords: lower urinary tract symptoms; urethral stricture; urinary bladder neck obstruction.

COMENTARIO

En esta edición del Journal Club CAU revisaremos el artículo publicado por Sean Elliot y colaboradores acerca de los resultados a 1 año del estudio ROBUST III. Un Ensayo Clínico Aleatorizado y Controlado acerca del *Optilume*®, un balón dilatador revestido con Paclitaxel para estrecheces de la uretra anterior publicado en *The Journal of Urology*® en Abril de 2022.

Antes de comenzar la revisión del artículo debo aclarar que no tengo ningún conflicto de interés ni relación comercial con la Industria.

Con el advenimiento de nuevas alternativas terapéuticas para el tratamiento de la Patología Uretral, toma aún más vigencia la frase del Profesor Gerald H. Jordan, uno de los Padres de la Urología Reconstructiva contemporánea, quien sostenía que no hay que enamorarse de las técnicas quirúrgicas pues ellas con el tiempo cambian y que, en cambio, uno debería enamorarse de la Patología.

En el mundo de la Urología Reconstructiva, la aparición de un producto como el *Optilume*® es uno de los avances más revolucionarios de los últimos años. La lógica de dichos balones es combinar la dilatación mecánica del balón con la liberación local de un medicamento anti-proliferativo para lograr alivio sintomático inmediato y también duradero. Dicha lógica ya viene siendo utilizada con éxito con anterioridad. En la subespecialidad de Cardiología Intervencionista, los balones dilatadores con Paclitaxel han demostrado excelentes resultados para tratar la enfermedad aterosclerótica de las arterias periféricas¹. Los balones dilatadores arteriales revestidos con Paclitaxel han sido aprobados por la FDA y ya se comercializan en Estados Unidos hace 10 años. Respecto al *Optilume*®, y a raíz de la evidencia reciente, la FDA ha autorizado su uso en Estados Unidos para estrecheces de la uretra bulbar ≤ 3 cm en Diciembre de 2021.

Dicho esto, nos focalizaremos a analizar y criticar el artículo publicado por Sean Elliot y colaboradores. Lo primero que es importante destacar, es que los resultados del estudio son consistentes con los estudios previos anteriores ROBUST I² y ROBUST II³, que evaluaron la seguridad y la eficacia del balón dilatador revestido con Paclitaxel en poblaciones similares. En ROBUST I hicieron un seguimiento a 24 meses a 46 pacientes tratados con *Optilume*®. Dichos pacientes presentaban estrecheces bulbares recurrentes ≤ 2 cm, con un promedio de 1.7 dilataciones previas. En aquel estudio, los investigadores evidenciaron un porcentaje de éxito del 70%, una mejoría del índice internacional de síntomas prostáticos (IPSS, por sus siglas en inglés) de 25.2 a 6.9 en 24 meses ($p < 0.0001$) y sin presentar eventos adversos significativos². En el estudio ROBUST II, ampliaron las características y complejidad de las estrecheces bulbares presentando resultados similares al estudio previo. Los sujetos de estudio presentaban una estrechez bulbar única ≤ 3 cm y mayor número de procedimientos previos, con al menos 2 por paciente. En total, 16 pacientes con un promedio de 4.1 dilataciones previas fueron tratados con *Optilume*® y evaluados a los 6 meses. Los investigadores reportaron un porcentaje de éxito de

73%, con una mejoría del índice IPSS de 18.4 al 6.0 al año de seguimiento ($p < 0.001$), una mejoría en el Qmax por uroflujometría de 6.9 mL/segundo a 20.8 mL/segundo ($p < 0.001$) y sin presentar eventos adversos significativos³. Ambos estudios llevan 4 y 2 años de seguimiento respectivamente con mantenimiento de los resultados tanto anatómicos como funcionales.

Las fortalezas del estudio ROBUST III residen en que es un ensayo clínico controlado, aleatorizado y multicéntrico, por lo que adquiere mayor Nivel de Evidencia. El mismo adquiere particular relevancia pues existe un nicho de pacientes que podrían beneficiarse con el tratamiento mínimamente invasivo. En su artículo pionero, Heyns y colaboradores demostraron que el éxito a largo plazo del tratamiento endoscópico en estrecheces bulbares recurrentes es cercano al 0%⁴. En este subgrupo de pacientes, no existía tratamiento curativo más que la Uretroplastia.

En cuanto a los Resultados propiamente dichos, los mismos fueron muy prometedores en favor del *Optilume*®. Fueron aleatorizados 127 pacientes con un ratio 2:1 en favor del tratamiento. A los 6 meses del tratamiento, el éxito anatómico (definido por la capacidad para insertar un cistoscopio flexible) fueron de 75% para *Optilume*® versus 27% para los pacientes control. Otros resultados favorables fueron el porcentaje de pacientes libres de reintervención al año de tratamiento: 83% vs 22% (figura 1), índice IPSS 9 vs 20 y Qmax 16 vs 8 ml/s, todos en favor del *Optilume*®. En cuanto a los efectos adversos, hubo una mayor incidencia de hematuria en favor de *Optilume*® (11% vs 2%), que en parte es esperable y se explica por el mecanismo de acción al inhibir la proliferación celular a nivel de la cicatriz de la estrechez. A pesar de ser un fármaco quimioterápico, no se han reportado efectos adversos graves tanto en el grupo de tratamiento como en el control.

Figura 1:

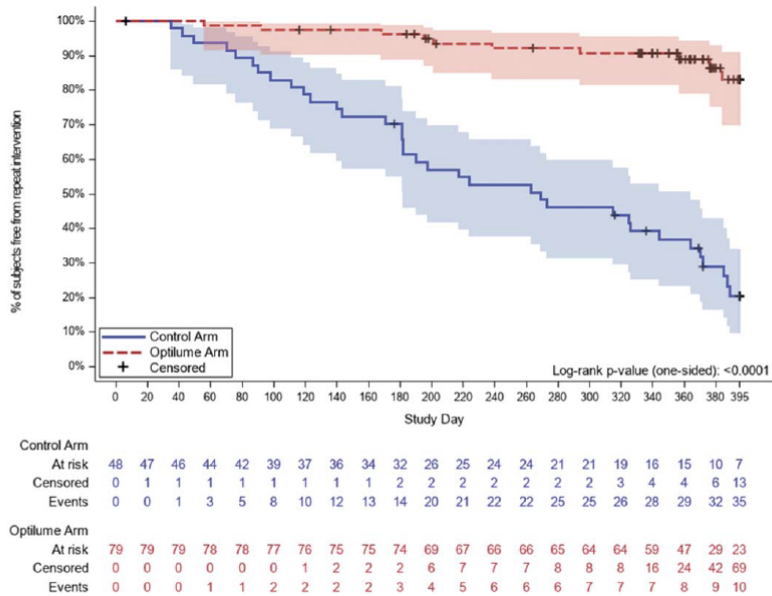


Figure. Kaplan-Meier curve of freedom from reintervention through 1 year.

Si bien el artículo presenta una buena base metodológica y tiene solidez científica, las debilidades del ensayo clínico residen en que limitan el uso del balón dilatador con Paclitaxel a un subgrupo pequeño de pacientes. No hay información disponible respecto a si el *Optilume*® podría funcionar en otro tipo de pacientes con patologías uretrales frecuentes tales como pacientes vírgenes de tratamiento, estrecheces de la uretra peniana, estenosis de cuello vesical, estrecheces mayores a 3 centímetros, estrecheces por radiación o estenosis de la anastomosis uretro-vesical (VUAS, por su sigla en inglés). Otro aspecto a considerar es su costo más elevado respecto a los tratamientos endoscópicos convencionales aunque, si consideramos que dicho tratamiento ha demostrado un mayor tiempo libre de reintervención, el costo más elevado pasaría a ser relativo.

En conclusión, con el tiempo se verá donde se posiciona el tratamiento con balón dilatador con paclitaxel dentro del algoritmo terapéutico del tratamiento de las estrecheces uretrales. Los resultados iniciales son prometedores para los pacientes con estrecheces de la uretra bulbar recurrentes y parece ser una excelente alternativa a los tratamientos endoscópicos convencionales en éste subgrupo de pacientes. Restan más ensayos clínicos aleatorizados y controlados para ver si se puede ampliar su indicación terapéutica a un mayor grupo de pacientes. Más allá de si estamos frente a un cambio de paradigma en el tratamiento de algunas estrecheces bulbares o no, la patología uretral continúa siendo apasionante.



[Ignacio Alvarez de Toledo](#), MD

Fellow en Urología Reconstructiva (Eastern Virginia Medical School, Norfolk, VA)
Urólogo Staff Hospital Británico de Buenos Aires, Argentina

Twitter: [@nachoadt](#)

BIBLIOGRAFIA

- (1) Tepe G, Laird J, Schneider P, Brodmann M, Krishnan P, Micari A, Metzger C, Scheinert D, Zeller T, Cohen DJ, Snead DB, Alexander B, Landini M, Jaff MR; IN.PACT SFA Trial Investigators. Drug-coated balloon versus standard percutaneous transluminal angioplasty for the treatment of superficial femoral and popliteal peripheral artery disease: 12-month results from the IN.PACT SFA randomized trial. *Circulation*. 2015 Feb 3;131(5):495-502.
- (2) Mann RA, Virasoro R, DeLong JM, Estrella RE, Pichardo M, Lay RR, Espino G, Roth JD, Elliott SP. A drug-coated balloon treatment for urethral stricture disease: Two-year results from the ROBUST I study. *Can Urol Assoc J*. 2021 Feb;15(2):20-25.
- (3) DeLong JM, Ehler M, Erickson BA, Robertson KJ, Virasoro R, Elliott SP; One-Year Outcomes of the ROBUST II Study Evaluating the Use of a Drug-Coated Balloon for Treatment of Urethral Stricture. *SIUJ*. 2022 January Vol 3:1 21-27.
- (4) Heyns CF, Steenkamp JW, De Kock ML, Whitaker P. Treatment of male urethral strictures: is repeated dilation or internal urethrotomy useful? *J Urol*. 1998 Aug;160(2):356-8.