

Faricimab, un anticuerpo dual para el tratamiento de la degeneración macular

Jonathan Rojo¹ y Victoria Maneu².

¹Departamento de Ciencias de la Salud. Universidad de Burgos.

²Departamento de Óptica, Farmacología y Anatomía. Universidad de Alicante.

Introducción

La agencia estadounidense del medicamento (Food and Drug Administration, FDA), aprobó el pasado mes de febrero el uso de faricimab para el tratamiento de la degeneración macular asociada a la edad (DMAE) neovascular y del edema macular diabético (EMD). Se trata del primer anticuerpo biespecífico para administración intraocular, que se dirige a dos dianas, el factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF, de su acrónimo inglés *vascular endothelial growth factor*) y la angiopoyetina 2 (Ang-2).

La DMAE neovascular y el EMD figuran entre las principales causas de pérdida de visión en el mundo (Romero-Aroca, 2011; Holekamp, 2016; Flaxman et al., 2017). Ambas producen una patología exudativa en la retina, que se caracteriza por la formación de nuevos vasos, que a menudo son muy permeables y frágiles, originando hemorragias, acúmulo de fluido y pérdida de la visión (Bhutto and Luty, 2012; Gupta et al., 2013). El VEGF y la Ang-2 son dos factores clave en el desarrollo de la neovascularización. Por una parte, la unión de VEGF (principalmente la isoforma VEGF-A) a los dominios extracelulares de los receptores VEGFR-1 y VEGFR-2 en las células endoteliales provoca la activación de la permeabilidad vascular y angiogénesis. Por otra parte, la Ang-1, que en condiciones normales la está unida al receptor Tie-2, inhibiendo los factores de permeabilidad y manteniendo la estabilidad vascular (Korhonen et al., 2016) es desplazada por la Ang-2 en estados patológicos, actuando esta como inhibidor competitivo de la Ang-1, lo que provoca cambios en la permeabilidad vascular, inflamación y rotura de la barrera hematorretiniana (Maisonpierre et al., 1997). Además, la Ang-2 hace que las células endoteliales respondan mejor al VEGF y a otros mediadores proangiogénicos (Benest et al., 2013).

El abordaje principal de la DMAE neovascular y la EMD se ha centrado hasta ahora en la reducción de la neovascularización, mediante anticuerpos o proteínas de fusión dirigidos contra VEGF. Actualmente se encuentran en uso clínico varios fármacos anti-VEGF, ranibizumab (un anticuerpo monoclonal humanizado dirigido contra VEGF-A), brolucizumab (un pequeño fragmento de anticuerpo monoclonal humanizado, también dirigido contra VEGF-A), aflibercept (una proteína de fusión recombinante que se une al VEGF-A, VEGF-B y al factor de crecimiento placentario PIGF) y conbercept (una proteína de fusión recombinante que bloquea VEGF-A, VEGF-B, VEGF-C y PIGF, la cual está aprobada de momento solo en China), además de bevacizumab (un anticuerpo monoclonal humanizado anti VEGF-A), comercializado en España pero que no tiene indicación para uso intraocular. Aunque ha dado buenos resultados, la terapia anti VEGF tiene algunos puntos débiles, la falta de respuesta, la pérdida de eficacia con el tiempo y las recurrencias que aparecen en algunos pacientes (Sun et al., 2016). Por ello, se intentan desarrollar terapias nuevas o complementarias, dirigidas a más de una diana terapéutica. Uno de esos focos se ha centrado en la doble diana anti-VEGF y anti-Ang-2, buscando conseguir un efecto sinérgico (Ferro Desideri et al., 2022). Los

primeros intentos de atacar ambas dianas se abordaron mediante la coformulación, administrando mediante inyecciones intravítreas nevascumab (inhibidor de Ang-2) y aflibercept. Esta aproximación mostró alguna mejoría anatómica, pero no se consiguió un efecto superior a la monoterapia con aflibercept en pacientes con EMD (Boyer, 2018). Ante el poco éxito de la coformulación, se consideró que el enlace físico que aportan los anticuerpos biespecíficos, dirigidos a dos epítomos, podría aportar una ventaja adicional (Labrijn et al., 2019; Sharma et al., 2020). El anticuerpo faricimab es un heterodímero que une dos dominios de unión a antígenos en una única molécula, con una estructura que evita la asociación de cadenas. Dirigiéndose a los dos factores angiogénicos, por una parte evita la desestabilización del endotelio producida por Ang-2 y, por otra, la formación de nuevos vasos inducida por VEGF (Sharma et al., 2020).

La aprobación de la comercialización de faricimab se basa en cuatro ensayos clínicos de fase III realizados con pacientes con DMAE y EMD. Los estudios TENAYA y LUCERNE evaluaron la eficacia y seguridad a largo plazo (un año) de faricimab, en comparación con aflibercept, para el tratamiento de la DMAE (Heier et al., 2022). Tras la administración de dosis mensuales de faricimab los cuatro primeros meses y la posterior individualización del tratamiento según criterio médico, atendiendo al estado estructural y funcional de la retina, el faricimab indujo ganancias de agudeza visual similares a aflibercept, administrado a intervalos de hasta cuatro meses. Por otra parte, los ensayos YOSEMITE y RHINE evaluaron la seguridad y tolerabilidad a largo plazo de faricimab en comparación con aflibercept en pacientes con EMD (Wykoff et al., 2022). Tras la administración mensual de las 6 primeras dosis y la continuación con una pauta posológica cada 8 semanas o más, según la individualización del tratamiento, los resultados en cuanto a la capacidad visual tras un año de tratamiento con faricimab fueron comparables a los obtenidos con aflibercept y la mejoría anatómica fue superior. La personalización del tratamiento en estos ensayos demostró que el faricimab puede resultar eficaz administrado cada 16 semanas en un 50% de los pacientes y en un 70% de los pacientes resultaron eficaces dosificaciones cada 12 semanas. Así pues, en ambos casos, la posibilidad de espaciar la pauta posológica supone una ventaja importante frente a los tratamientos actuales, que requieren inyecciones intravítreas cada 4-8 semanas. Los efectos adversos más frecuentes en los ensayos

fueron los habituales de las inyecciones intravítreas, e incluyeron hemorragia conjuntival, moscas volantes vítreas, aumento de la presión intraocular, desgarros del epitelio pigmentario de la retina o dolor ocular. Actualmente se encuentran en marcha nuevos ensayos clínicos de extensión de estos estudios, tanto para el tratamiento de la DMAE (NCT04777201) como del EMD (NCT04432831).

Las terapias basadas en anticuerpos están cada día más presentes en la práctica clínica para el tratamiento de patologías diversas, desde el tratamiento y/o prevención de las crisis migrañosas, pasando por el cáncer o la hemofilia, hasta el tratamiento de la degeneración macular, como es el presente caso. Un número creciente de ensayos clínicos evalúan a estas moléculas como posible opción terapéutica, lo que confirma no sólo el interés por este tipo de abordaje terapéutico sino su efectividad real en el tratamiento de las diferentes patologías. En la degeneración macular, el tratamiento con anticuerpos ha dado un paso más, evolucionando acertadamente hacia una doble diana terapéutica de la molécula junto a una personalización del tratamiento, lo que sin duda está repercutirá en la mejora del tratamiento y de la calidad de vida del paciente. Estamos sin duda ante una auténtica revolución de la terapéutica.

Bibliografía

1. Benest, A. V., Kruse, K., Savant, S., Thomas, M., Laib, A.M., Loos, E.K., et al. (2013). Angiopoietin-2 Is Critical for Cytokine-Induced Vascular Leakage. *PLoS One* 8: e70459.
2. Bhutto, I., and Lutty, G. (2012). Understanding age-related macular degeneration (AMD): Relationships between the photoreceptor/retinal pigment epithelium/Bruch's membrane/choriocapillaris complex. *Mol. Aspects Med.* 33: 295–317.
3. Boyer, D.S. (2018). Intravitreal neovascularization-inhibiting agents in diabetic macular edema: The Phase 2 RUBY Trial. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 59: 3620.
4. Ferro Desideri, L., Traverso, C.E., and Nicolò, M. (2022). The emerging role of the Angiopoietin-Tie pathway as therapeutic target for treating retinal diseases. *Expert Opin. Ther. Targets* 26: 145–154.
5. Flaxman, S.R., Bourne, R.R.A., Resnikoff, S., Ackland, P., Braithwaite, T., Cicinelli, M. V, et al. (2017). Global causes of blindness and distance vision impairment 1990–2020: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Glob. Heal.* 5: e1221–e1234.
6. Gupta, N., Mansoor, S., Sharma, A., Sapkal, A., Sheth, J., Falatoonzadeh, P., et al. (2013). Diabetic Retinopathy and VEGF. *Open Ophthalmol. J.* 7: 4–10.
7. Heier, J.S., Khanani, A.M., Quezada Ruiz, C., Basu, K., Ferrone, P.J., Brittain, C., et al. (2022). Efficacy, durability, and safety of intravitreal faricimab up to every 16 weeks for neovascular age-related macular degeneration (TENAYA and LUCERNE): two randomised, double-masked, phase 3, non-inferiority trials. *Lancet* 399: 729–740.
8. Holekamp, N.M. (2016). Overview of diabetic macular edema. *Am. J. Manag. Care* 22: s284–s291.
9. Korhonen, E.A., Lampinen, A., Giri, H., Anisimov, A., Kim, M., Allen, B., et al. (2016). Tie1 controls angiopoietin function in vascular remodeling and inflammation. *J. Clin. Invest.* 126: 3495–3510.
10. Labrijn, A.F., Janmaat, M.L., Reichert, J.M., and Parren, P.W.H.I. (2019). Bispecific antibodies: a mechanistic review of the pipeline. *Nat. Rev. Drug Discov.* 18: 585–608.
11. Maisonpierre, P.C., Suri, C., Jones, P.F., Bar-tunkova, S., Wiegand, S.J., Radziejewski, C., et al. (1997). Angiopoietin-2, a Natural Antagonist for Tie2 That Disrupts in vivo Angiogenesis. *Science* (80-.). 277: 55–60.
12. Romero-Aroca, P. (2011). Managing diabetic macular edema: The leading cause of diabetes blindness. *World J. Diabetes* 2: 98.
13. Sharma, A., Kumar, N., Kuppermann, B.D., Bandello, F., and Loewenstein, A. (2020). Faricimab: expanding horizon beyond VEGF. *Eye* 34: 802–804.
14. Sun, X., Yang, S., and Zhao, J. (2016). Resistance to anti-VEGF therapy in neovascular age-related macular degeneration: a comprehensive review. *Drug Des. Devel. Ther.* 1857.
15. Wykoff, C.C., Abreu, F., Adamis, A.P., Basu, K., Eichenbaum, D.A., Haskova, Z., et al. (2022). Efficacy, durability, and safety of intravitreal faricimab with extended dosing up to every 16 weeks in patients with diabetic macular oedema (YOSEMITE and RHINE): two randomised, double-masked, phase 3 trials. *Lancet* 399: 741–755.