

La FDA aprueba el uso del anticuerpo dual faricimab para tratar la oclusión venosa retiniana

Miguel Valverde Urrea.

Departamento de Ciencias del Mar y Biología Aplicada. Universidad de Alicante.

En octubre de 2023, la FDA ha aprobado el uso de faricimab para tratar la oclusión venosa retiniana. Se trata de la tercera indicación para tratar enfermedades que afectan a la retina, junto a la degeneración macular relacionada con la edad y el edema macular diabético.

La oclusión venosa retiniana (OVR) es una patología vascular de la retina que puede producir diferentes grados en la pérdida de la visión ⁽¹⁾. Es la segunda causa principal de enfermedad vascular de la retina después de la retinopatía diabética y un motivo común de pérdida de visión ^(2,3). La principal causa que lleva a la pérdida de visión en la OVR es la formación del edema macular ⁽⁴⁾. La primera línea de tratamiento farmacológico consiste en la inyección intraocular de anticuerpos contra el factor de endotelio vascular (VEGF, por sus siglas en inglés), responsable de la activación de la permeabilidad vascular y angiogénesis, con el fin de controlar el edema macular ⁽⁵⁾. Sin embargo, a pesar de los beneficios encontrados en los ensayos clínicos, en la realidad la necesidad de un seguimiento exhaustivo y de inyecciones periódicas hace que la adherencia al tratamiento sea baja ⁽⁶⁾. Además del VEGF, la angiopoyetina-2 (Ang-2) también tiene un papel clave en la angiogénesis, ya que actúa como inhibidor competitivo de la Ang-1, lo que induce cambios en la permeabilidad vascular, inflamación y rotura de la barrera hematorretiniana. En el caso de la OVR, esta proteína se encuentra sobreexpresada ⁽⁷⁾. Así, tanto el VEGF como la Ang-2 provocan una inestabilidad vascular, con un aumento de la permeabilidad de los vasos, neovascularización e inflamación que facilitan la progresión de la OVR ⁽⁸⁾, por lo que ambas moléculas parecen buenas dianas terapéuticas para tratar esta patología.

El faricimab es un anticuerpo monoclonal humanizado, dual, que se une tanto a la VEGF como a la Ang-2, inhibiendo las dos rutas involucradas en la evolución de la OVR. La FDA aprobó en 2022 el uso de faricimab para el tratamiento de la degeneración macular asociada a la edad neovascular y del edema macular diabético y recientemente ha aprobado su uso para el tratamiento de la OVR. La eficacia, seguridad y farmacocinética del faricimab administrado mediante inyección intravítrea para el tratamiento de la OVR han sido estudiadas en dos ensayos clínicos: BALATION (NCT04740905) y COMINO (NCT04740931) ⁽⁹⁾. Ambos ensayos son estudios doblemente enmascarados, multicéntricos, aleatorizados con grupos paralelos, con un total de 1282 pacientes estudiados. Los pacientes fueron divididos en dos grupos: el primero de ellos recibió faricimab 6 mg, mientras que el segundo recibió aflibercept 2 mg; ambos grupos cada cuatro semanas, durante los primeros seis meses. A partir del sexto mes, todos los pacientes recibieron faricimab siguiendo un intervalo de tratamiento personalizado con el fin de extender la separación entre la aplicación del fármaco hasta 16 semanas. En ambos ensayos clínicos se encontró una mejora visual significativa a las 24 semanas de tratamiento. Además, la proporción de pacientes que ganaron capacidad visual o evitaron su pérdida fue comparable a los pacientes tratados con aflibercept, que es el tratamiento de primera línea contra la OVR. Por otro lado, la proporción de pacientes que lograron ausencia de edema macular fue mayor en el grupo tratado con faricimab respecto al grupo tratado con aflibercept en ambos estudios. La mejora en la capacidad visual se

mantuvo las 72 semanas que duraron los estudios, a pesar de espaciar la dosis personalizando el tratamiento para cada paciente. En estos estudios se demostró también un buen perfil de seguridad del fármaco. El grupo tratado con faricimab presentó un menor número de efectos adversos oculares respecto al grupo tratado con aflibercept (16,3 % vs 20,4 % en el ensayo BALATION y 23 % vs 27,7 % en el ensayo COMINO). Sin embargo, el grupo tratado con faricimab presentó un mayor número de efectos adversos oculares que el grupo tratado con aflibercept. Por el contrario, el número de eventos adversos no oculares graves fue menor en los pacientes tratados con faricimab en ambos ensayos. No obstante, el fármaco fue bien tolerado en la mayoría de los pacientes.

En cuanto al perfil farmacocinético ⁽¹⁰⁾, se estimó que la concentración plasmática máxima era alcanzada aproximadamente dos días después de la administración del fármaco, sin una acumulación ni en el vítreo ni en el plasma después de la dosificación mensual. Además, se estima que las concentraciones en el plasma sanguíneo son entre 600 y 6000 veces más bajas que en el humor acuoso y vítreo, respectivamente, lo que hace difícil la aparición de efectos adversos sistémicos. Por otro lado, se demostró que no es necesario ajustar la dosis administrada según el peso, la edad, o pacientes con insuficiencia renal o hepática. No se encontraron interacciones con otros fármacos, a excepción de otros fármacos anti-VEGF de administración sistémica u ocular. La excreción no ha sido descrita por completo, pero se cree que el faricimab sufre catabolismo en los lisosomas y es excretado por vía renal, con una vida media de 7,5 días.

El faricimab ha mostrado ser tan eficaz como el aflibercept para el tratamiento de la OVR. Además, ambos fármacos poseen un perfil de seguridad muy similar. Sin embargo, la posibilidad de espaciar las dosis del tratamiento con faricimab respecto a aflibercept hace que la adherencia al tratamiento sea más fácil y, por tanto, abre la ventana a un mejor manejo de la OVR.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ip M, Hendrick A Retinal vein occlusion review. *The Asia-Pacific Journal of Ophthalmology*. 2018; 7(1), 40-45.
2. Scott IU, Campochiaro PA, Newman NJ, Biousse V. Retinal vascular occlusions. *The Lancet*. 2020; 396(10266), 1927-1940.
3. Laouri M, Chen E, Looman M, Gallagher M. The burden of disease of retinal vein occlusion: review of the literature. *Eye*. 2011; 25(8), 981-988.
4. Rhoades W, Dickson D, Nguyen QD, Do DV Management of macular edema due to central retinal vein occlusion—the role of aflibercept. *Taiwan Journal of Ophthalmology*. 2017; 7(2), 70.
5. Schmidt-Erfurth U, Garcia-Arumi J, Gerendas BS, Midena E, Sivaprasad S, Tadayoni R, Wolf S, Loewenstein A. Guidelines for the management of retinal vein occlusion by the European Society of Retina Specialists (EURETINA). 2019; *Ophthalmologica*. 242(3), 123-162.
6. Vaz-Pereira S, Marques IP, Matias J, Mira F, Ribeiro L, Flores R. Real-world outcomes of anti-VEGF treatment for retinal vein occlusion in Portugal. *European journal of ophthalmology*. 2017; 27(6), 756-761.
7. Regula JT, Lundh von Leithner P, Foxton R, Barathi VA, Cheung CMG, Bo Tun SB, *et al*. Targeting key angiogenic pathways with a bispecific Cross MA b optimized for neovascular eye diseases. *EMBO molecular medicine*. 2016; 8(11), 1265-1288.
8. Saharinen P, Eklund L, Alitalo K. Therapeutic targeting of the angiopoietin–TIE pathway. *Nature Reviews Drug Discovery*. 2017; 16(9), 635-661.
9. Hattenbach LO, Abreu F, Arrisi P, Basu K, Danzig CJ, Guymer R, *et al*. BALATON and COMINO: Phase III Randomized Clinical Trials of Faricimab for Retinal Vein Occlusion: Study Design and Rationale. *Ophthalmology Science*. 2023; 3(3), 100302.
10. Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios. https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1221683001/FT_1221683001.html#4.4. Ficha técnica de faricimab. Consultada en noviembre, 2023.
11. Medscape Faricimab (Rx) Pharmacology. 2022. <https://reference.medscape.com/drug/vabysmo-faricimab-4000244#10> Consultada en noviembre, 2023.