

DONIDALORSEN (DAWNZERA®): nueva terapia antisentido dirigida al ARN para prevenir ataques de angioedema hereditario.

Martín Pérez-Leal.

Universidad Europea de Valencia, Facultad de Ciencias de la Salud.
Departamento de Biotecnología, Universitat Politècnica de València.

En agosto de 2025, la FDA aprobó donidalorsen (Dawnzera®) como tratamiento profiláctico para prevenir los ataques de angioedema hereditario (HAE) en adultos y adolescentes a partir de los 12 años (1). Se trata del primer y único medicamento dirigido al ARN aprobado para esta indicación, desarrollado por Ionis Pharmaceuticals. Dawnzera se administra mediante autoinyector subcutáneo cada 4 o 8 semanas, ofreciendo una opción de dosificación más prolongada que los tratamientos actuales (2). Su aprobación se basa en los resultados positivos del ensayo clínico OASIS-HAE, que demostró una reducción significativa en la tasa de ataques mensuales (3).

El angioedema hereditario (HAE) es una enfermedad genética rara, con una prevalencia estimada de 1 por cada 50.000 personas (4). Se caracteriza por episodios recurrentes de edema no pruriginoso que pueden afectar la piel, el tracto gastrointestinal y las vías respiratorias superiores. Estos ataques, que pueden comenzar en la infancia o adolescencia, son impredecibles y varían en frecuencia y gravedad. La forma más común de HAE (tipo I) se debe a una deficiencia del inhibidor de C1, una proteína reguladora del sistema del complemento. El HAE tipo II implica una forma disfuncional de esta proteína, mientras que el HAE tipo III presenta niveles normales de C1-INH pero con mutaciones en otros genes, como *F12* o *PLG* (4,5).

El manejo del HAE incluye tratamientos a demanda para los ataques agudos (como icatibant, ecallantide o C1-INH recombinante) y profilaxis a largo plazo con fármacos como lanadelumab, berotralstat o C1-INH plasmático (4). Aunque estas opciones han mejorado el control de la enfermedad, muchos pacientes siguen enfrentando ataques impredecibles y una carga terapéutica significativa, especial-

mente por la frecuencia de administración.

Donidalorsen (Dawnzera®) es un oligonucleótido antisentido conjugado con GalNAc3, diseñado para dirigirse específicamente a los hepatocitos y reducir la producción de precalicreína plasmática (PKK), proteína clave en la cascada inflamatoria del HAE. Al disminuir los niveles de PKK, se reduce la producción de bradicinina, el mediador principal de los ataques de angioedema (6,7).

La aprobación por parte de la FDA se basó en los resultados del ensayo OASIS-HAE, un estudio de fase III, multicéntrico, aleatorizado y controlado con placebo (3). Donidalorsen administrado cada 4 semanas logró una reducción del 81% en la tasa mensual de ataques en comparación con placebo durante 24 semanas. Esta reducción aumentó al 87% cuando se midió desde la segunda dosis. Además, se observó una disminución del 90% en los ataques moderados a graves. El estudio de extensión abierto OASISplus confirmó la eficacia sostenida con la dosificación cada 8 semanas.

El fármaco se administra en dosis de 80 mg mediante autoinyector subcutáneo cada 4 o 8 semanas, lo que representa la opción de dosificación más prolongada disponible actualmente. Los efectos adversos más frecuentes incluyen reacciones en el lugar de la inyección, infecciones respiratorias altas e infecciones urinarias, todas con una incidencia $\geq 5\%$ (6,7).

La aprobación de Dawnzera® marca un hito en el tratamiento del HAE, al introducir una terapia dirigida al ARN con una dosificación más conveniente y una eficacia sostenida. Actualmente, se encuentra en revisión por otras agencias regulatorias, y su perfil de seguridad y eficacia podría posicionarlo como una opción preferente en la profilaxis del HAE.

Bibliografía

- U.S. Food and Drug Administration. Approval Letter for NDA 219407. Disponible en: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/appletter/2025/219407Orig1s000ltr.pdf
- Ionis Pharmaceuticals. Dawnzera (donidalorsen) approved in the U.S. as first and only RNA-targeted prophylactic treatment for hereditary angioedema. Business Wire. Disponible en: <https://www.businesswire.com/news/home/20250818615141/en>
- Riedl MA, Yarlas A, Bordone L, Treadwell S, Wang S, Newman KB, Cohn DM. Patient-Reported Outcomes in the Phase III OASIS-HAE Study of Donidalorsen for Hereditary Angioedema. *Allergy*. 2025 Aug;80(8):2361-2368. doi: 10.1111/all.16563. Epub 2025 Apr 19. PMID: 40251904; PMCID: PMC12368753.
- Abdulkarim A, Craig TJ. Hereditary Angioedema. [Updated 2023 May 1]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482266/>
- Zhang Y, Tortorici MA, Pawaskar D, Pragst I, Machnig T, Hutmacher M, Zuraw B, Cicardi M, Craig T, Longhurst H, Sidhu J. Exposure-Response Model of Subcutaneous C1-Inhibitor Concentrate to Estimate the Risk of Attacks in Patients With Hereditary Angioedema. *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol*. 2018 Mar;7(3):158-165. doi: 10.1002/psp.4.12271. Epub 2018 Jan 9. PMID: 29316335; PMCID: PMC5869560.
- Riedl MA, Bernstein JA, Jacobs JS, Craig T, Banerji A, Perego F, Lumry WR, Wedner HJ, Gierer S, Manning ME, Bordone L, Treadwell S, Lin T, Newman KB, Yarlas A, Cohn DM. Donidalorsen Treatment of Hereditary Angioedema in Patients Previously on Long-Term Prophylaxis. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2025 Sep;13(9):2381-2389.e3. doi: 10.1016/j.jaip.2025.06.018. Epub 2025 Jul 17. PMID: 40673861.
- Riedl MA, Tachdjian R, Lumry WR, Craig T, Karakaya G, Gelincik A, Stobiecki M, Jacobs JS, Gokmen NM, Reshef A, Gompels MM, Manning ME, Bordone L, Newman KB, Treadwell S, Wang S, Yarlas A, Cohn DM; OASIS-HAE Team. Efficacy and Safety of Donidalorsen for Hereditary Angioedema. *N Engl J Med*. 2024 Jul 4;391(1):21-31. doi: 10.1056/NEJMoa2402478. Epub 2024 May 31. PMID: 38819395..

Aprobado por la FDA el uso de ELAMIPRETIDA para el síndrome de Barth.

Mateo Ruiz-Conca.

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

El fármaco elamipretida (Forzinity®) fue aprobado por la agencia americana por la vía acelerada el pasado 19 de septiembre para pacientes adultos y niños (≥ 30 kg que padecen el síndrome de Barth, enfermedad rara que afecta a la función mitocondrial).

El síndrome de Barth (BTSH) es un trastorno genético ligado al cromosoma X que altera el metabolismo de los lípidos. Afecta a en su práctica totalidad hombres. Las mujeres son generalmente portadoras asintomáticas de las mutaciones causantes de la enfermedad, que alteran la función del gen de la tafazzina (TAZ o G4.5), enzima esencial para la remodelación de la cardiolipina, lípido fundamental en la función mitocondrial (1).

El BTSH puede presentar diferentes síntomas incluyendo, miocardiopatía, neutropenia, debilidad e intolerancia frente al ejercicio, retraso durante los primeros años de vida, aumento de ácidos orgánicos en la orina (aciduria 3- metilglutacónica), y deficiencia de cardiolipina, entre otros problemas clínicos. Aunque todos los síntomas pueden no estar presentes, las miocardiopatías están en la gran mayoría de los casos, siendo los problemas cardiovasculares una causa de la muerte habitual en las personas afectas (1,2).

El síndrome de Barth se considera una enfermedad ultra rara, estimándose su prevalencia en 1/454.000 personas, aunque podría estar subdiagnosticada debido a la variabilidad clínica. La tasa de mortalidad es mayor en los primeros 4 años de vida, y los pacien-

tes adultos no suelen superar los 40-45 años (3).

Actualmente, es una enfermedad sin cura. Hasta la fecha, el tratamiento ha consistido en el manejo de los síntomas de forma multidisciplinar, tratando fundamentalmente los problemas cardiovasculares, dando soporte nutricional para mejorar el crecimiento, y realizando terapia física para mejorar la función motora (4,5).

El fármaco elamipretida (Forzinity®), actúa uniéndose a la membrana interna mitocondrial, donde protege a la cardiolipina del estrés oxidativo, aumentando la producción de ATP y mejorando la función mitocondrial. El fármaco, desarrollado por la compañía Stealth BioTherapeutics (Needham, Massachusetts, EEUU) fue aprobado por la FDA el pasado mes de septiembre a través de la vía acelerada, convirtiéndose en el primer fármaco para tratar la enfermedad (6).

La aprobación no ha estado exenta de polémica, debido que se produce a pesar del rechazo por parte de varios de los revisores de datos de la FDA (10 a favor, 6 en contra), que mostraron dudas sobre la efectividad del tratamiento, algo muy inusual en este tipo de aprobaciones, tal y como fue informado por la agencia de noticias Reuters (7). La lí-

der del equipo clínico de la FDA y cardióloga, Charu Gandotra, llegó a afirmar que los datos aportados por la compañía no proporcionaron evidencia sustancial de efectividad para respaldar la aprobación tradicional o acelerada (7).

Cabe recordar que el visto bueno a la aprobación de elamipretida fue inicialmente rechazado en el año 2021, y de nuevo en mayo de 2025 tras un periodo de revisión que se alargó en 16 meses, en votaciones que mostraron grandes divisiones en el comité asesor (8).

La aprobación del tratamiento con elamipretida, que tendrá un coste de 800.000 dólares al año en EE. UU., se basó en los resultados de seguridad y eficacia obtenidos en el estudio clínico TAZPOWER, un ensayo de Fase II con un diseño cruzado, doble ciego, autorizado y controlado con placebo, compuesto por dos etapas. En la Fase 1, se evaluaron la seguridad, tolerancia y eficacia de 40 mg diarios de elamipretida administrados por vía subcutánea durante 12 semanas en pacientes con BTHS. Los indicadores principales fueron la distancia recorrida en la prueba de marcha de seis minutos y la puntuación de fatiga total del cuestionario de evaluación de síntomas para síndrome de Barth (BTHS-SA). En esta fase no se encontraron diferencias significativas entre elamipretida y placebo. La Fase 2 consistió en un estudio de extensión abierta de un solo brazo para analizar la seguridad a largo plazo y la evolución de la eficacia con el uso diario de elamipretida durante un máximo de 192 semanas. De los 12 participantes originales, 10 pasaron a la fase extendida y 8 llegaron a la evaluación de la semana 168. Los objetivos principales de esta etapa fueron confirmar la seguridad y tolerancia prolongada del tratamiento. Entre los objetivos secundarios se incluyeron cambios en la prueba de marcha, la fatiga, la fuerza del extensor de rodilla, los resultados clínicos reportados, medidas ecocardiográficas y biomarcadores como la cardiolipina o la monolisocardiolipina. La distancia en la prueba de marcha de seis minutos mejoró en

todos los puntos de medición, alcanzando un incremento total de 96 metros en la semana 168. La fatiga reportada se mantuvo mejor que al inicio, y también se observaron mejoras en los parámetros cardíacos y en la relación monolisocardiolipina/ cardiolipina. Las reacciones adversas más comunes fueron las asociadas al sitio de inyección, que pueden tratarse con antihistamínicos por vía oral o corticosteroides tópicos (9, 10, 11).

Tras la aprobación, la compañía farmacéutica debe llevar a cabo un ensayo confirmatorio, a requerimiento de la FDA, que será necesario para mantener la autorización del fármaco.

Con la autorización de Forzinity®, los pacientes y sus familias dispondrán ahora de una opción terapéutica que era inexistente hasta la fecha y que podría mejorar su calidad de vida y aumentar su esperanza de supervivencia.

Bibliografía

1. Ferreira C, Pierre G, Thompson R, et al. Barth Syndrome. 2014 Oct 9 [Updated 2020 Jul 9]. In: Adam MP, Bick S, Mirzaa GM, et al., editors. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2025.
2. Roberts AE, Nixon C, Steward CG, Gauvreau K, Maisenbacher M, Fletcher M, Geva J, Byrne BJ, Spencer CT. The Barth Syndrome Registry: distinguishing disease characteristics and growth data from a longitudinal study. *Am J Med Genet A*. 2012 Nov;158A(11):2726-32. doi: 10.1002/ajmg.a.35609. Epub 2012 Oct 8. PMID: 23045169.
3. Miller PC, Ren M, Schlame M, Toth MJ, Phoon CKL. A Bayesian Analysis to Determine the Prevalence of Barth Syndrome in the Pediatric Population. *J Pediatr*. 2020 Feb;217:139-144. doi: 10.1016/j.jpeds.2019.09.074. Epub 2019 Nov 12. PMID: 31732128.
4. Zegallai HM, Hatch GM. Barth syndrome: cardiolipin, cellular pathophysiology, management, and novel therapeutic targets. *Mol Cell Biochem*. 2021 Mar;476(3):1605-1629. doi: 10.1007/s11010-020-04021-0. Epub 2021 Jan 7. PMID: 33415565.
5. Finsterer J. Barth syndrome: mechanisms and management. *Appl Clin Genet*. 2019 Jun 5;12:95-106. doi: 10.2147/TACG.S171481. PMID: 31239752; PMCID: PMC6558240.
6. U.S. Food and Drug Administration. (2025, 19 de septiembre). FDA grants accelerated approval to first treatment for Barth syndrome [Press release]. <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-grants-accelerated-approval-first-treatment-barth-syndrome>
7. Wingrove, P. (2025, 5 de noviembre). US FDA cleared pricey rare disease drug over reviewer objections. Reuters. <https://www.reuters.com/business/health-care-pharmaceuticals/us-fda-cleared-pricey-rare-disease-drug-over-reviewer-objections-2025-11-05/>
8. U.S. Food and Drug Administration. (2021, 20 de octubre). FDA issues refusetofile letter for application for Barth syndrome. <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-issues-refuse-file-letter-application-barth-syndrome>
9. Thompson WR, Manuel R, Abbruscato A, Carr J, Campbell J, Hornby B, Vaz FM, Vernon HJ. Long-term efficacy and safety of elamipretide in patients with Barth syndrome: 168-week open-label extension results of TAZPOWER. *Genet Med*. 2024 Jul;26(7):101138. doi: 10.1016/j.gim.2024.101138. Epub 2024 Apr 8. PMID: 38602181.
10. Gwaltney C, Shields A, Love E, Ollis S, Stokes J, Mazar I, Arenson E, Aiudi A, Wirth RJ, Houts C. Initial Psychometric Evaluation of the Barth Syndrome Symptom Assessment (BTHS-SA) for Adolescents and Adults in a Phase 2 Clinical Study. *Orphanet J Rare Dis*. 2025 Apr 25;20(1):199. doi: 10.1186/s13023-025-03693-5. PMID: 40281531; PMCID: PMC12032656.
11. Kim AY, Vernon H, Manuel R, Almuqbil M, Horn- by B. Quality of life in Barth syndrome. *Ther Adv Rare Dis*. 2022 Jun 11;3:26330040221093743. doi: 10.1177/26330040221093743. PMID: 37180415; PMCID: PMC10032447.

Una nueva generación de terapias endocrinas: INLURIYO® (IMLUNESTRANT) para el tratamiento del cáncer de mama avanzado con mutación ESR1 y ER+ HER2-.

Enola Missonnier.

Departamento de Fisiología, Genética y Microbiología, Universidad de Alicante.

El 25 de septiembre de 2025, la FDA aprobó imlunestrant (Inluriyo®), desarrollado por Eli Lilly, para el tratamiento del cáncer de mama avanzado o metastásico. Este tratamiento está indicado para pacientes con progresión tras al menos una línea de terapia endocrina y con la presencia de los siguientes marcadores específicos: receptor de estrógeno (ER+), receptor transmembrana de tipo tirosina cinasa (HER2-) y la mutación ESR1 el gen que codifica para el receptor de estrógenos alfa (ER α). La aprobación se sustentó en los datos del ensayo de fase III EMBER-3, que demostraron una mejora significativa en la supervivencia libre de progresión, con una reducción del riesgo de progresión o muerte del 38 % en comparación con la terapia endocrina estándar, además de presentar un perfil de seguridad considerado manejable.

El cáncer de mama es la neoplasia maligna más frecuente en mujeres, con una prevalencia estimada de 1 de cada 8 mujeres a lo largo de la vida. Aproximadamente entre el 70% y el 80% de los tumores de mama son positivos para el receptor de estrógeno (ER+) (1), lo que implica que el crecimiento tumoral puede depender de la señalización estrogénica. Además, en un porcentaje significativo de casos avanzados o metastásicos, pueden aparecer mutaciones adquiridas en el gen ESR1, que codifica el receptor alfa de estrógenos. Estas mutaciones, en particular las situadas en el dominio de unión al ligando, confieren una activación constitutiva del receptor incluso en ausencia de estrógenos, lo que se traduce en un mecanismo clave de resistencia a las terapias endocrinas, incluidos los inhibidores de la aromatasa. Desde el punto de vista clínico, el cáncer de mama metastásico ER+/HER2- suele evolucionar

con bastante lentitud. Sin embargo, la presencia de mutaciones en el ESR1 se asocia con una pérdida significativa de la eficacia de los tratamientos hormonales convencionales, lo que dificulta el control de la enfermedad y limita las opciones terapéuticas disponibles.

Los enfoques estandarizados para el tratamiento del cáncer de mama metastásico ER+ suelen basarse en (i) inhibidores de la aromatasa (como el letrozol o el anastrozol), para reducir la concentración de estrógenos en sangre (2), (ii) moduladores o degradadores del propio receptor (por ejemplo, el fulvestrant), (iii) así como en la combinación de inhibidores de cinasas dependientes de ciclina 4 y 6 (CDK4/6) con hormonoterapia (3). Sin embargo, en presencia de mutaciones del gen ESR1, la eficacia de estos tratamientos puede disminuir. Por ejemplo, el fulvestrant, presenta ciertas limitaciones farmacocinéticas y también de biodisponibilidad, al

ser inyectado por vía intramuscular. Además, su actividad contra ciertas mutaciones sigue siendo incompleta (4). Por otro lado, las opciones de administración oral, capaces de degradar eficazmente el receptor mutado, aunque cada vez están más presentes, continúan siendo insuficientes.

Paralelamente, la FDA también ha aprobado el test Guardant360 CDx como diagnóstico complementario, lo que permite la detección de mutaciones *ESR1* en el ADN tumoral circulante, esencial para identificar a los pacientes que podrían beneficiarse de Inluriyo® (5).

Imlunestrant no sólo actúa como antagonista del ER α , sino que también promueve su degradación, incluso en las formas mutadas de *ESR1*. Esto permite bloquear la señalización estrogénica responsable de la proliferación tumoral (6, 7).

El ensayo de fase III EMBER-3 evaluó la eficacia de imlunestrant en 256 pacientes con mutación de *ESR1* (8, 9). Se trató de un ensayo abierto, aleatorizado y multicéntrico que comparó imlunestrant con un tratamiento endocrino elegido por el investigador (fulvestrant o exemestano) (8). Los resultados del estudio mostraron que el imlunestrant mejora la supervivencia libre de progresión (por sus siglas en inglés, PFS), con una mediana de 5,5 meses, frente a los 3,8 meses del tratamiento endocrino exemestano. La razón de riesgo para la progresión o la muerte fue de 0,62 (IC del 95 %; 0,46-0,82; $p = 0,0008$) (8). La tasa de respuesta objetiva (ORR) también fue superior, 14,3 % de pacientes cuya tumoreación responde positivamente al tratamiento con imlunestrant frente al 7,7 % en el grupo de control (10). Sin embargo, los resultados de supervivencia global (OS) todavía no se habían completado en el momento del análisis.

La dosis recomendada de imlunestrant es de 400 mg al día, administrados en forma de dos comprimidos de 200 mg (8). El tratamiento se toma por vía oral y debe mantenerse hasta la progresión de la enfermedad o

hasta la aparición de una toxicidad inaceptable (5). En cuanto a la tolerancia, los efectos adversos más frecuentes ($\geq 10\%$) incluyeron disminución de la hemoglobina, dolor musculoesquelético, hipocalcemia, neutropenia, elevación de las transaminasas AST y ALT, fatiga, diarrea, aumento de triglicéridos, náuseas, disminución de plaquetas, estreñimiento, aumento del colesterol y dolor abdominal (8, 10). Las interrupciones definitivas por efectos adversos fueron poco frecuentes, en torno al 4,6 %, y también se notificaron reducciones de la dosis e interrupciones temporales (8).

Por otro lado, es importante mencionar que existe una toxicidad embrio-fetal. En los estudios preclínicos se observaron mortalidad embrionaria y malformaciones, por lo que su uso está desaconsejado en mujeres embarazadas (8). Otros riesgos graves incluyeron reacciones severas en aproximadamente un 10 % de los pacientes, con casos de derrame pleural (1,2%), así como algunas muertes asociadas a causas como paro cardíaco, infarto de miocardio, shock hipovolémico o hemorragia gastrointestinal (8).

En cuanto a las interacciones farmacológicas, imlunestrant es un sustrato para el citocromo P3A (CYP3A), por lo que deben evitarse los inhibidores potentes de esta enzima. Si no pueden evitarse, se recomienda ajustar la dosis. Asimismo, el fármaco actúa como inhibidor de la glicoproteína-P (P-gp) y la proteína de resistencia al cáncer de mama (BCRP) (8). Por ello, se aconseja reducir la dosis en pacientes con insuficiencia hepática moderada o severa (8).

La aprobación de Inluriyo® (imlunestrant) representa un avance muy importante para pacientes con cáncer de mama metastásico y mutación *ESR1*, un subgrupo que históricamente ha sido difícil de tratar con las terapias endocrinas convencionales. Al ser una píldora oral con capacidad para degradar receptores mutados, ofrece mayor comodidad para el paciente además de una mayor eficacia.

La EMA (Agencia Europea del Medicamen-

to) ha adoptado una opinión positiva del CHMP el 13 de noviembre de 2025 para conceder una autorización de comercialización en la Unión Europea (6). Esto sugiere que pronto podría estar disponible también en Europa para los pacientes que lo requieran.

Queda por ver cómo evolucionan los estudios de combinación con otros fármacos (por ejemplo, con inhibidores de CDK4/6) y si surgen datos de supervivencia global más robustos, así como su posicionamiento en las guías clínicas.

Bibliografía

1. Breast Cancer Hormone Receptor Status [Internet]. [27 nov 2025]. <https://www.breastcancer.org/pathology-report/hormone-receptor-status>
2. Gibson L, Lawrence D, Dawson C, Bliss J. Aromatase inhibitors for treatment of advanced breast cancer in postmenopausal women. Cochrane Database Syst Rev. 7 oct 2009;2009(4):CD003370.
3. Bidard FC, Kaklamani VG, Neven P, Streich G, Montero AJ, Forget F, et al. Elacestrant (oral selective estrogen receptor degrader) Versus Standard Endocrine Therapy for Estrogen Receptor–Positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2–Negative Advanced Breast Cancer: Results From the Randomized Phase III EMERALD Trial. *J Clin Oncol.* oct 2022;40(28):3246-56.
4. Brett JO, Spring LM, Bardia A, Wander SA. ESR1 mutation as an emerging clinical biomarker in metastatic hormone receptor-positive breast cancer. *Breast Cancer Res.* 15 aug 2021;23(1):85.
5. Research C for DE and. FDA approves imlunestrant for ER-positive, HER2-negative, ESR1-mutated advanced or metastatic breast cancer. FDA [Internet]. 25 sept 2025 [27 nov 2025]; <https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-approves-imlunestrant-er-positive-her2-negative-esr1-mutated-advanced-or-metastatic-breast>
6. Inluriyo | European Medicines Agency (EMA) [Internet]. 2025 [27 nov 2025]. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/inluriyo>
7. Sharaf B, Hajahjeh A, Bani Hani H, Abdel-Razeq H. Next generation selective estrogen receptor degraders in postmenopausal women with advanced-stage hormone receptors-positive, HER2-negative breast cancer. *Front Oncol* [Internet]. 10 may 2024 [27 nov 2025];14.
8. U.S. FDA approves Inluriyo (imlunestrant) for adults with ER+, HER2-, ESR1-mutated advanced or metastatic breast cancer | Eli Lilly and Company [Internet]. [27 nov 2025]. <https://investor.lilly.com/news-releases/news-release-details/us-fda-approves-inluriyo-imlunestrant-adults-er-her2-esr1>
9. Jhaveri KL, Neven P, Casalnuovo ML, Kim SB, Tokunaga E, Aftimos P, et al. Imlunestrant with or without Abemaciclib in Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med.* 27 mar 2025;392(12):1189-202.
10. Das J, PhD. WebMD. [27 nov 2025]. Inluriyo: FDA Approves New Once-Daily Pill for ESR1-Mutated Advanced Breast Cancer in Patients Previously on Hormone Therapy

RHAPSIDO: nuevo tratamiento contra urticaria espontánea crónica.

Miguel Valverde Urrea.

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

La Food and Drug Administration (FDA) ha aprobado, en septiembre de 2025, remubrutinid (Rhapsido®), desarrollado por Novartis, para el tratamiento de la urticaria espontánea crónica que no responde a antihistamínicos H1. Se trata del primer inhibidor selectivo de la tirosina quinasa de Bruton utilizado para tratar esta patología.

La urticaria espontánea crónica (UEC) es un trastorno dermatológico que afecta entre el 0,2 y el 0,3% de la población estadounidense (1), y se estima que podría llegar a afectar hasta al 1% de la población mundial (2). Se caracteriza por la aparición de habones y/o angioedema durante más de seis semanas, afectando de forma significativa la calidad de vida de los pacientes (3). De hecho, quienes padecen UEC presentan un riesgo seis veces mayor de sufrir depresión y ansiedad, con repercusiones tanto en la vida personal como laboral (4).

Esta patología está causada por la activación de los mastocitos, aunque el desencadenante concreto no está descrito. Se han propuesto dos vías interconectadas para explicar esta activación: la inmunidad tipo I y la inmunidad tipo IIb (5). En el primer caso, los anticuerpos IgE unidos a sus receptores comienzan a reconocer autoantígenos, lo que desencadena el *cross-linking* de los receptores FcεRI. Este agrupamiento provoca una fuerte activación de los mastocitos y la liberación de mediadores inflamatorios (6). En la inmunidad tipo IIb intervienen también anticuerpos IgG, que pueden unirse directamente a IgE o a los receptores FcεRI, potenciando la activación (6). Además, se ha sugerido que la señalización del receptor de células B promueve la

generación de células B autorreactivas, contribuyendo al proceso (5).

En esta red de señalización desempeña un papel clave la tirosina quinasa de Bruton (BTK), esencial para transmitir la señal tanto desde el receptor FcεRI como desde los receptores de células B hacia el interior celular. Por ello, la inhibición de BTK se ha planteado como una estrategia terapéutica para la UEC (6).

Durante años, la primera línea de tratamiento ha sido el uso de antihistamínicos H1 de segunda generación, que bloquean de forma selectiva los receptores H1 periféricos e impiden que la histamina ejerza sus efectos sobre el prurito, la vasodilatación y el edema. No obstante, estos fármacos no proporcionan un alivio suficiente en muchos pacientes: un estudio reciente observó que solo el 16% alcanzó un control completo de la enfermedad con esta terapia (7).

Posteriormente, la llegada de los biológicos permitió mejorar el control de la UEC en un mayor número de pacientes. En 2014 se aprobó omalizumab (Xolair®) (8), seguido de otros fármacos como dupilumab (Dupixent®) (9). Aunque han demostrado una eficacia superior, su elevado coste —que puede superar varios miles de dólares por dosis en

pacientes estadounidenses sin seguro— y la necesidad de administración por inyección limitan su accesibilidad y comodidad.

En 2025, la FDA aprobó el primer inhibidor selectivo de BTK administrado por vía oral: remibrutinib (Rhapsido®). Asimismo, Novartis ha presentado la documentación regulatoria ante la Agencia Europea del Medicamento (EMA).

En los ensayos clínicos REMIX-1 y REMIX-2 —fase III, multicéntricos, doble ciego y aleatorizados— se evaluó la eficacia y seguridad del fármaco en un total de 470 pacientes. Los participantes recibieron 25 mg de remibrutinib o placebo dos veces al día durante 24 semanas (10).

El criterio principal de valoración fue la mejora de la UAS7, que recoge la intensidad del prurito y la aparición de habones durante una semana. Los pacientes tratados con remibrutinib mostraron una mejora significativa en la semana 12 respecto al placebo ($-20 \pm 0,7$ vs $-13,8 \pm 0,1$ en REMIX-1 y $-19,4 \pm 0,7$ vs $-11,7 \pm 0,9$ en REMIX-2), resultados que se mantuvieron en la semana 24.

En cuanto a la seguridad, no se observaron diferencias significativas en la frecuencia de efectos adversos entre ambos grupos, aunque se registró una ligera mayor tendencia a presentar petequias en el grupo tratado con remibrutinib. El resto de los eventos adversos fueron leves o moderados, y los pocos eventos graves reportados no fueron considerados relacionados con el ensayo.

Con la llegada de remibrutinib, los pacientes con urticaria espontánea crónica cuentan por primera vez con un tratamiento oral dirigido que mejora significativamente el control de la enfermedad. Su aprobación abre la puerta a terapias más accesibles y cómodas, y marca un cambio relevante en el abordaje de esta condición.

Bibliografía

- Geissbühler, Y., Balp, M. M., McConnon, A., Gomme, J., McKenna, S. J., Kohli, R. K. y Soong, W. (2025). Incidence and Prevalence of Chronic Spontaneous Urticaria Among Adult and Pediatric Populations in the United States. *Advances in Therapy*, 42(6), 2808-2820.
- Gonçalo, M.; Giménez-Arnau, A.; Al-Ahmad, M.; Ben-Shoshan, M.; Bernstein, J.A.; Ensina, L.F.; Formina, D.; Galván, C.A.; Godse, K.; Grattan, C.; Hide, M.; Katalaris, C.H.; Khoshkhui, M.; Kocatürk, E.; Kulthanian, K.; Medina, I.; Nasr, I.; Peter, J.; Staubach, P.; Wang, L.; Weller, K. y Maurer, M. (2021). The global burden of chronic urticaria for the patient and society. *British Journal of Dermatology*, 184(2), 226-236.
- Maurer, M.; Weller, K.; Bindslev-Jensen, C.; Giménez-Arnau, A.; Bousquet, P. J.; Bousquet, J.; Canonica, G. W.; Church, M. K.; Godse, K. V.; Grattan, C. E. H.; Greaves, M. W.; Hide, M.; Kalogeromitros, D.; Kaplan, A. P.; Saini, S. S.; Zhu, X. J. y Zuberbier, T. (2011). Unmet clinical needs in chronic spontaneous urticaria. A GA2LEN task force report 1. *Allergy*, 66(3), 317-330.
- Maurer, M.; Abuzakouk, M.; Bérard, F.; Canonica, W.; Oude Elberink, H.; Giménez-Arnau, A.; Grattan, C.; Hollis, K.; Knulst, A.; Lacour, J.-P.; Lynde, C.; Marsland, A.; McBride, D.; Nakonechna, A.; Ortiz de Frutos, J.; Proctor, C.; Sussman, G.; Sweeney, C.; Tian, H.; Weller, K.; Wolin, D. y Balp, M.M. (2017). The burden of chronic spontaneous urticaria is substantial: real-world evidence from ASSURE-CSU. *Allergy*, 72(12), 2005-2016.
- Bernstein, J. A., Maurer, M. y Saini, S. S. (2024). BTK signaling—a crucial link in the pathophysiology of chronic spontaneous urticaria. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 153(5), 1229-1240.
- Shamji, M. H., Valenta, R., Jardetzky, T., Verhasselt, V., Durham, S. R., Würtzen, P. A., y van Neerven, R. J. (2021). The role of allergen-specific IgE, IgG and IgA in allergic disease. *Allergy*, 76(12), 3627-3641.
- Bernstein, J. A., Winders, T. A., McCarthy, J., Saraswat, P., Chapman-Rothe, N., Raftery, T. y Weller, K. (2025). Urticaria Voices: Real-World Treatment Patterns and Outcomes in Chronic Spontaneous Urticaria. *Dermatology and Therapy*, 1-15.
- U.S. Food and Drug Administration. (2024). Xolair (omalizumab): Highlights of prescribing information. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2024/103976s5245lbl.pdf
- U.S. Food and Drug Administration. (2024). Dupixent (dupilumab): Highlights of prescribing information. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2024/761055s064lbl.pdf
- Metz, M.; Giménez-Arnau, A.; Hide, M.; Lebwohl, M.; Mosnaim, G.; Saini, S.; Sussman, G.; Szalewski, R.; Haemmerle, S.; Lheritier, K.; Martzloff, E.; Seko, N.; Wang, P.; Zharkov, A.; Maurer, M.; for the REMIX-1 y REMIX-2 Investigators.. (2025). Remibrutinib in chronic spontaneous urticaria. *New England Journal of Medicine*, 392(10), 984-994.

SEBETRALSTAT (EKTERLY®), primer y único tratamiento oral para los ataques agudos del angioedema hereditario.

Estela Tébar Garcerán.

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

El 7 de julio de 2025, sebetalstat (EKTERLY®) recibió su primera aprobación en Estados Unidos para el tratamiento a demanda de ataques agudos de angioedema hereditario. Este inhibidor de la calicreína plasmática desarrollado por KalVista Pharmaceuticals, ofrece una alternativa terapéutica oral frente a las opciones parenterales disponibles hasta el momento.

El Angioedema hereditario (AEH) es una enfermedad genética poco común (entre 1:50.000 a 1:100.000 personas), causada por un déficit (tipo I) o una disfunción (tipo II) del inhibidor de la esterasa C1 (C1-INH), regulador clave de la vía calicreína-cinina. Cuando la actividad de la C1-INH se ve comprometida, la activación exacerbada de la calicreína plasmática provoca una producción excesiva de bradicinina. Este péptido funciona como un potente vasodilatador, provocando un aumento de la permeabilidad vascular y la extravasación de fluidos hacia los tejidos. Esto resulta en ataques transitorios recurrentes y dolorosos, caracterizados por la inflamación de la piel, las mucosas y los tractos gastrointestinal y respiratorio. El inicio clínico del AEH generalmente ocurre durante la infancia o la adolescencia. Algunos ataques están precedidos por síntomas y signos prodrómicos como fatiga, sensación de hormigueo o erupción cutánea sin picazón (1,2).

Actualmente, los enfoques farmacológicos existentes para el AEH se basan en tres principios: tratamiento a demanda, para los ataques agudos; profilaxis a largo plazo, para pacientes que experimentan ataques frecuentes e incapacitantes que causan un gran deterioro de la calidad de vida; y profilaxis a corto plazo, para la prevención de ataques

predecibles (3). Todos ellos se basan en modular de manera dirigida la vía calicreína-cinina, mediante la administración de C1-INH exógeno (plasmático o recombinante), antagonistas del receptor B2 de bradicinina o inhibidores de calicreína. A pesar de la eficacia de estos tratamientos, estos deben administrarse mediante inyecciones intravenosas o subcutáneas, lo que supone una carga terapéutica significativa (4,5).

El 7 de julio de 2025 la FDA aprobó el primer y único tratamiento oral a demanda para el AEH. Sebetalstat (EKTERLY®) es un inhibidor de la calicreína plasmática desarrollado por KalVista Pharmaceuticals. Al inhibir competitivamente la calicreína plasmática, previene la escisión de HK, reduciendo así la producción de bradicinina. A su vez, también inhibe el mecanismo de retroalimentación positiva del sistema calicreína-cinina. Este doble mecanismo, inhibición directa de la bradicinina e interrupción del ciclo de amplificación, permite a sebetalstat controlar eficazmente los ataques agudos del AEH. Esta aprobación se basó en los resultados obtenidos en el ensayo de fase III KONFIDENT (NCT05259917) (6,7).

KONFIDENT es un ensayo aleatorizado, doble ciego, cruzado de 3 vías en pacientes ≥12 años con AEH tipo I o II. Participaron 136 pa-

cientes con antecedentes recientes de ataques y acceso a terapias convencionales a demanda. Cada paciente recibió secuencialmente sebetalstat 300 mg, sebetalstat 600 mg o placebo durante ataques elegibles, con períodos de suspensión de al menos 48 horas entre ataques/dosis. El criterio principal, tiempo hasta el alivio inicial de los síntomas (definido como “ligeramente mejor” en la escala de Impresión Global del Cambio del Paciente en dos o más momentos consecutivos dentro de las 12 horas posteriores a la primera administración), se redujo de forma significativa con sebetalstat (1,61 h con 300 mg y 1,79 h con 600 mg) frente a placebo (6,72 h; $p \leq 0,001$). Entre los criterios secundarios, tanto la reducción de la gravedad del ataque como la resolución completa en 24 horas fueron significativamente más rápidas con sebetalstat, alcanzándose resolución completa en el 43-50% de los ataques frente al 27% con placebo. Sebetalstat y placebo tuvieron perfiles de seguridad similares. Los eventos adversos leves más comunes relacionados con el tratamiento con sebetalstat fueron: dispepsia, fatiga, náuseas y dolor de cabeza (todos 1%). No se informaron eventos adversos graves relacionados con los agentes del ensayo. Los resultados demuestran que sebetalstat permite un alivio rápido y sostenido de los ataques de AEH, con administración temprana tras el inicio de los síntomas. La biodisponibilidad oral a demanda proporciona una alternativa a las terapias convencionales inyectables que resultan más difíciles de usar para los pacientes (8,9).

El 15 de julio de 2025 Reino Unido aprobó el uso de sebetalstat para el tratamiento de ataques de AEH en adultos y adolescentes de 12 años o más y cumplió con los requisitos de los criterios de Designación de medicamento huérfano de la Agencia Reguladora de Medicamentos y Productos Sanitarios. Sebetalstat está actualmente en revisión regulatoria en Japón, Australia, Suiza y Singapur (10).

Bibliografía

- Padinharayil H, Varghese J, John MC, Rajanikant GK, Longhurst H, Cicardi M. Hereditary angio-oedema. Lancet. 2012;379(9814):474–481.
- Sinnathamby ES, Issa PP, Roberts L, Norwood H, Malone K, Vemulapalli H, Ahmadzadeh S, Cornett EM, Shekoohi S, Kaye AD. Hereditary Angioedema: Diagnosis, Clinical Implications, and Pathophysiology. Adv Ther. 2023;40(3):814-827.
- Costanzo G, Sambugaro G, Firinu D. Hereditary angioedema due to C1-inhibitor deficiency: current therapeutic approaches. Curr Opin Allergy Clin Immunol. 2024;24(6):488-495.
- Costanzo G, Sambugaro G, Firinu D. Hereditary angioedema due to C1-inhibitor deficiency: current therapeutic approaches. Curr Opin Allergy Clin Immunol. 2024;24(6):488-495.
- Busse PJ, Christiansen SC, Riedl MA, Banerji A, Bernstein JA, Castaldo AJ, Craig T, Davis-Lorton M, Frank MM, Li HH, Lumry WR, Zuraw BL. US HAEA Medical Advisory Board 2020 Guidelines for the Management of Hereditary Angioedema. J Allergy Clin Immunol Pract. 2021;9(1):132-150.e3.
- KalVista Pharmaceuticals. KalVista Pharmaceuticals Announces FDA Approval of EKTERLY (sebetalstat), First and Only Oral On-demand Treatment for Hereditary Angioedema. Press release. Cambridge (MA) & Salisbury (England): KalVista Pharmaceuticals; 2025 Jul 07.
- DrugBank. Sebetalstat. DrugBank Online. DB18305. Disponible en: <https://go.drugbank.com/drugs/DB18305>.
- A Phase III, Crossover Trial Evaluating the Efficacy and Safety of KVD900 (Sebetalstat) for On-Demand Treatment of Angioedema Attacks in Adolescent and Adult Patients With Hereditary Angioedema (HAE). ClinicalTrials.gov. Identifier NCT05259917. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05259917>.
- Riedl MA, Farkas H, Aygören-Pürsün E, Psarros F, Soteres DF, Staevska M, Cancian M, Hagin D, Honda D, Melamed I, Savic S, Stobiecki M, Busse PJ, Dias de Castro E, Agmon-Levin N, Gower R, Kessel A, Kurowski M, Leonart R, Grivcheva Panovska V, et al. Oral sebetalstat for on-demand treatment of hereditary angioedema attacks. N Engl J Med. 2024;391(1):32-43.
- Blair HA. Sebetalstat: first approval. Drugs. 2025;85(11):1499-1505.

RANIBIZUMAB (SUSVIMO®) implante de liberación prolongada para el tratamiento de la retinopatía diabética.

Marta Estalrich Soliveres.

Grupo de Farmacología y Fisiología de las Enfermedades Neurodegenerativas (FARMAFISEN).

El 22 de mayo de 2025, Roche anunció que la Agencia Americana del Medicamento (FDA) aprobó un implante de liberación continuada que contiene 100 mg/mL ranibizumab (Susvimo®). Este dispositivo constituye el primer y único tratamiento capaz de liberar el fármaco de forma prolongada y controlada, demostrando mantener la visión en pacientes con retinopatía diabética con un intervalo de recarga de nueve meses. Representa una alternativa a las inyecciones intravítreas mensuales o bimestrales, ofreciendo una administración más predecible y cómoda y reduciendo la frecuencia de tratamiento respecto al estándar.

La retinopatía diabética (RD) es una complicación microvascular frecuente de la diabetes mellitus (DM) y constituye la principal causa de pérdida visual en personas mayores. La hiperglucemia sostenida y las alteraciones metabólicas inducen estrés oxidativo y desencadenan procesos de neurodegeneración en las fases iniciales de la enfermedad (1). En la retinopatía diabética no proliferativa (RDNP), los signos tempranos característicos incluyen el daño endotelial vascular, la formación de microaneurismas y la hemorragia intrarretiniana, que pueden conducir al desarrollo de edema macular diabético (EMD). La disruptión de la barrera hemato-rretiniana y la fuga de citocinas inflamatorias y proteínas plasmáticas favorecen la aparición de exudados duros. A medida que la enfermedad progresá, la vasoconstricción y las occlusiones capilares generan tortuosidad vascular e isquemia retiniana, donde pueden observarse exudados algodonosos. En las etapas avanzadas, la hipoxia exacerbada estimula la neovascularización, las hemorragias vítreas y el desprendimiento de retina, que caracterizan la retinopatía diabética proliferativa (RDP) (1,2). Según un metaanálisis reciente (3), en personas con diabetes de

entre 20 y 79 años, la prevalencia global fue del 34,6% para cualquier grado de RD y del 7,0% para RDP, siendo significativamente mayor en pacientes con DM tipo 1 (77,3%) frente a aquellos con DM tipo 2 (25,2%) (3,4).

El tratamiento de la RD se adapta a los signos clínicos que se manifiestan en cada paciente, además del control médico óptimo de la glucemia, la presión arterial y los niveles séricos de colesterol. Cuando el EMD afecta al centro de la fóvea y se asocia con pérdida de visión, las inyecciones intravítreas de fármacos anti-VEGF constituyen el tratamiento de primera línea (1,5). No obstante, la fotocoagulación láser focal continua sigue siendo una opción terapéutica útil para los casos de EMD que no afectan al centro de la fóvea. Los corticoides intraoculares pueden emplearse como terapia de segunda línea en pacientes que no responden a los anteriores tratamientos, aunque deben considerarse sus posibles efectos adversos. En RDP y en determinados casos RDNP grave, la fotocoagulación láser panretiniana (FPR) sigue siendo el tratamiento de elección; sin embargo, estudios recientes han demostrado que la terapia anti-VEGF puede ser una alternativa segura y eficaz. El estudio CLARITY evi-

denció que los ojos tratados con anti-VEGF obtuvieron mejores resultados de agudeza visual (AV) que aquellos tratados con FPR tras un año de seguimiento (2,6). Asimismo, el ensayo aleatorizado de la Red de Investigación Clínica de la Retinopatía Diabética mostró que la AV en el grupo tratado con anti-VEGF no fue inferior a la del grupo FPR tanto a los dos como a los cinco años de seguimiento (2,7). En los estadios avanzados de la enfermedad, cuando se produce hemorragia vítreo o desprendimiento de retina traccional, el tratamiento indicado es la vitrectomía (1).

A pesar de los avances en el tratamiento anti-VEGF, la frecuencia óptima de administración y la duración del tratamiento siguen sin estar completamente establecidas. En este contexto, se están desarrollando dispositivos de liberación prolongada y controlada con el objetivo de optimizar la eficacia terapéutica y mejorar la comodidad de los pacientes que, con el tratamiento estándar, requieren inyecciones intravítreas mensuales o bimestrales. Roche consiguió que la FDA aprobara Susvimo®, un implante de liberación continuada que contiene 100 mg/mL de ranibizumab, con un intervalo de recarga de nueve meses, el cual se inserta quirúrgicamente en el ojo mediante una intervención ambulatoria (8). Este medicamento ya había sido aprobado previamente para la degeneración macular asociada a la edad (DMAE) húmeda y el EMD (9). Su mecanismo de acción consiste en unirse e inhibir el factor de crecimiento endotelial vascular A (VEGF-A), impidiendo su interacción con los receptores VEGFR1 y VEGFR2 en la superficie de las células endoteliales, lo que reduce la proliferación endotelial, la neovascularización, la oclusión y la permeabilidad vascular (10). El estudio PAVILION (NCT04503551), un ensayo multicéntrico, aleatorizado y de fase III, evaluó la eficacia, seguridad y farmacocinética de Susvimo®. En la semana 52, el 80,1% de los participantes que se les implantó el dispositivo, frente al 9,0% del grupo control, presentaron una mejora de al menos dos pasos en la escala de gravedad

de la RD (DRSS) respecto al valor inicial. Tras un año de seguimiento, los pacientes con el implante mostraron una mejora significativa en la DRSS y un menor riesgo de desarrollar EMD con afectación central, RDP o neovascularización, en comparación con los del grupo control, con resultados de seguridad coherentes con informes previos. Estos hallazgos deben sopesarse con la disminución transitoria de la AV con corrección observada entre las semanas 4 y 12 posteriores a la implantación y con la necesidad de obtener datos a largo plazo sobre la AV con corrección y la seguridad. Las reacciones adversas descritas incluyen endoftalmitis, desprendimiento de retina regmatógeno, dislocación del implante, desplazamiento del tabique, hemorragia vítreo, erosión o retracción conjuntival y disminución posoperatoria de AV (11).

Susvimo® representa un avance significativo en el manejo de la RD al ofrecer una alternativa eficaz y de liberación prolongada frente a las inyecciones intravítreas convencionales. Su capacidad para mantener la AV y reducir la frecuencia de tratamiento mejora la adherencia terapéutica y la calidad de vida de los pacientes. No obstante, se requiere un seguimiento a largo plazo para confirmar la seguridad del implante, evaluar la estabilidad visual sostenida y optimizar los protocolos de recarga y manejo de posibles complicaciones.

Bibliografía

1. Wong, T. Y., Cheung, C. M. G., Larsen, M., Sharma, S., & Simó, R. Diabetic retinopathy. *Nature Reviews Disease Primers*, 2. (2016)
2. Lin, K. Y., Hsieh, W. H., Lin, Y. B., Wen, C. Y., & Chang, T. J. Update in the epidemiology, risk factors, screening, and treatment of diabetic retinopathy. *Journal of Diabetes Investigation*, 12(8), 1322–1325. (2021).
3. Yau, J. W. Y., Rogers, S. L., Kawasaki, R., Lamoureux, E. L. et al. Global prevalence and major risk factors of diabetic retinopathy. *Diabetes Care*, 35(3), 556–564. (2012).
4. Fung, T. H. M., Patel, B., Wilmot, E. G., & Amoaku, W. M. K. Diabetic retinopathy for the non-ophthalmologist. *Clinical Medicine, Journal of the Royal College of Physicians of London*, 22(2), 112–116. (2022).
5. Thomas, B. J., Shienbaum, G., Boyer, D. S., & Flynn, H. W. Evolving strategies in the management of diabetic macular edema: Clinical trials and current management. *Canadian Journal of Ophthalmology*, 48(1), 22–30. (2013).
6. Sivaprasad, S., Prevost, A. T., Vasconcelos, J. C., Ridell, A., Murphy, C. et al. Clinical efficacy of intravitreal afibercept versus panretinal photocoagulation for best corrected visual acuity in patients with proliferative diabetic retinopathy at 52 weeks (CLARITY): a multicentre, single-blinded, randomised, controlled, phase 2b, non-inferiority trial. *The Lancet*, 389(10085), 2193–2203. (2017).
7. FDA approves Roche's Susvimo for diabetic retinopathy. Roche. <https://www.roche.com/media/releases/med-cor-2025-05-22> (2025, May 22).
8. Gross, J. G., Glassman, A. R., Liu, D., Sun, J. K., Antonzyk, A. N., Baker, C. W. et al. Five-Year Outcomes of Panretinal Photocoagulation vs Intravitreous Ranibizumab for Proliferative Diabetic Retinopathy: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Ophthalmology*, 136(10), 1138–1148. (2018).
9. FDA approves Roche's Susvimo as the first and only continuous delivery treatment for the leading cause of diabetes-related blindness. Roche. <https://www.roche.com/media/releases/med-cor-2025-02-04> (2025, February 4).
10. Heier, J. S., Singh, R. P., Wykoff, C. C., Csaky, K. G., Lai, T. Y., Loewenstein, A., Schlottmann, P. G., Paris, L. P., Westenskow, P. D., & Quezada-ruiz, C. (2021). The angiopoietin/tie pathway in retinal vascular diseases. In *RETINA Vol. 41*.