

Faricimab

en patologías maculares

▼VABYSMO® (Roche)

Carlos Fernández Moriano

Editor científico y coordinador de *Panorama Actual del Medicamento*. Email: cfmoriano@redfarma.org.

Resumen

Fernández Moriano C. Faricimab (Vabysmo®) en patologías maculares. *Panorama Actual Med.* 2023; 47(469): 1339-1349

Faricimab es un novedoso anticuerpo con un carácter biespecífico que le permite ejercer una acción dual: por su capacidad de unirse selectivamente y con alta afinidad tanto a la angiopoyetina-2 (Ang-2) como al factor A de crecimiento endotelial vascular (VEGF-A), evita la unión de estos a sus receptores. Así, despliega un efecto sinérgico de inhibición de dos rutas bioquímicas implicadas en la angiogénesis, vascularización, inflamación y la desestabilización de los vasos retinianos en el ojo, procesos estos subyacentes a los problemas de visión asociados a patologías de la retina. En base a ello, el medicamento ha sido aprobado para su administración por vía intravítrea en el hospital a pacientes adultos con degeneración macular asociada a la edad neovascular o exudativa (DMAEn) o alteración visual debida a edema macular diabético (EMD).

Su aprobación en **DMAE neovascular** se sustentó en dos estudios clínicos de fase 3, multicéntricos, doble ciego y controlados con comparador activo, en los que un tratamiento con faricimab se probó no inferior a aflibercept con más de 1300 pacientes enrolados. Se cumplió el objetivo primario al hallarse una mínima diferencia entre tratamientos en el cambio frente al inicio de la mejor agudeza visual corregida o MAVC (diferencia de 0 a +0,7 letras vs. aflibercept), con ganancias de 5-6 letras de agudeza visual con faricimab. Las mejoras visuales se mantuvieron al menos hasta la semana 112. Para su uso en **edema macular diabético**, el beneficio del nuevo fármaco se probó en otros dos ensayos que aleatorizaron a casi 1900 pacientes con un diseño semejante a los de DMAE, si bien incluyeron un brazo adicional de intervalos de dosificación fija –bimensual– de faricimab. Tras un año de tratamiento, el cambio medio de la MAVC era no inferior a aflibercept (diferencia de entre -0,2 a +1,5 letras),

con una proporción de pacientes respondedores –mejoría de ≥ 2 niveles en la escala ETDRS DRSS– de casi la mitad (43-46% vs. 36-47% con aflibercept).

El perfil de seguridad de faricimab parece benigno y similar al de otros anti-VEGF, destacando las reacciones adversas asociadas a la propia técnica de administración intravítrea. Con una incidencia de eventos adversos oculares comparable a la de aflibercept (49-54% vs. 45-52%), la mayoría son leves y transitorios; destacan por su frecuencia (< 10%): hemorragia conjuntival, empeoramiento de la patología, desprendimiento de vítreo, dolor ocular, ojo seco y cataratas. Se notifican casos graves en solo < 3% de los pacientes (como desgarro del epitelio pigmentario, vitritis o uveítis) y la tasa de interrupción o retirada del tratamiento es muy baja. La notable proporción de pacientes con anticuerpos anti-faricimab (10-14%) y su asociación con eventos de inflamación ocular hacen conveniente su seguimiento poscomercialización.

Faricimab no ha demostrado por el momento superioridad frente a ranibizumab ni otras alternativas. Este nuevo fármaco anti-VEGF incorpora cierta novedad a nivel mecánico por su capacidad dual de unión selectiva también a angiopoyetina-2, aspecto para el que la evidencia disponible no ha confirmado que suponga una ventaja en eficacia. Tampoco sobre la reducción de la carga de tratamiento con respecto a otros fármacos anti-VEGF. Los organismos reguladores internacionales que se han pronunciado sobre su posicionamiento en general consideran a faricimab como una alternativa de tratamiento en primera línea que aporta en sus indicaciones un beneficio similar al logrado por aflibercept, ranibizumab o brolocizumab y recomiendan su uso en las mismas condiciones que estos.

Aspectos fisiopatológicos

DEGENERACIÓN MACULAR ASOCIADA A LA EDAD

La **degeneración macular asociada a la edad** (DMAE) es una enfermedad ocular crónica que afecta la mácula, que es la zona central de la retina que tiene un mayor poder de discriminación de la visión o agudeza visual¹ (Figura 1). Produce una alteración degenerativa progresiva en esa zona conducente a la pérdida de visión central (los pacientes pueden llegar a disponer de menos de un 10% de agudeza visual), pero no de la periférica ni de la percepción de colores, de ahí que la DMAE no llegue a producir una ceguera completa (o rara vez), pero impide realizar muchas de las actividades cotidianas, tales como leer o simplemente reconocer la cara de las personas. Se define generalmente la DMAE como un estado degenerativo que se produce en personas mayores de 50 años, sin que exista una causa aparente para la misma.

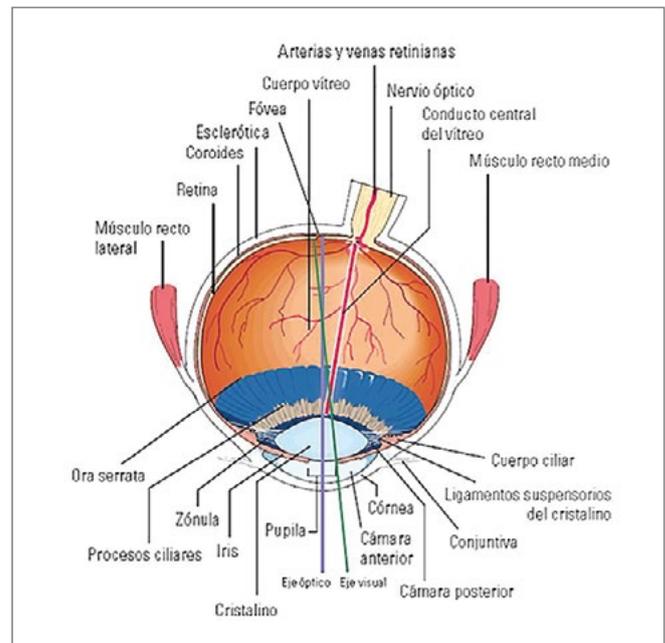
Aunque generalmente es de tipo bilateral (afecta a ambos ojos), la degeneración macular asociada a la edad afecta normalmente antes a un ojo que al otro. Tiene dos etapas: a) una temprana caracterizada por depósitos lipídicos (llamados drusas) y cambios pigmentarios a nivel de la retina; y b) una etapa tardía, con dos subtipos que determinan los fenotipos principales de la enfermedad, descritos a continuación. Según su aspecto, se distingue entre: la denominada **degeneración macular seca** o atrofia geográfica de la mácula, caracterizada por la pérdida completa del epitelio pigmentario retiniano en áreas determinadas, y la **degeneración macular húmeda**,

exudativa o neovascular, mucho menos frecuente pero más grave que la forma seca.

En la DMAE neovascular se produce la formación de una red subretiniana de neovascularización coroidea (membranas neovasculares²), que se asocia frecuentemente con hemorragia intrarretiniana, edema subretiniano, desprendimiento del epitelio pigmentario e hiperpigmentación. Tales cambios asociados a la edad se median por el depósito de sustancias tóxicas, una respuesta inflamatoria localizada y la liberación del *factor de crecimiento endotelial vascular* (VEGF). Generalmente, en la DMAE neovascular la lesión acaba contrayéndose y queda una cicatriz sobre-elevada claramente definida, con destrucción de la mácula y la correspondiente pérdida de la visión en un corto espacio de tiempo. Otras alteraciones visuales son: metamorfopsia (percepción como ondulaciones de las líneas que son rectas), escotoma (punto negro ciego), fopsia (visión de luces o destellos) y dificultades para adaptarse a la oscuridad.

La DMAE es la principal causa de pérdida irreversible de la visión en las personas mayores de 50 años en los países occidentales (prácticamente inexistente en personas más jóvenes), aumentando su prevalencia expo-

Figura 1. Estructura del ojo. La fovea constituye la zona central de la mácula lútea.



nencialmente con la edad. Es obvio, por tanto, que esta situación se está agravando debido al envejecimiento progresivo de la población en estos países. Si bien la maculopatía sin alteración de la función visual puede afectar a un 10-30% de las personas de más de 65 años, la **prevalencia** de la DMAE en España es del **3-4%** (media del 3,4%) para sujetos de ese grupo etario.

La **DMAE neovascular** se corresponde con más de la mitad (aproximadamente el 54%) del total de los casos de DMAE, con más de 20 millones de personas que la padecen en todo el mundo; sin embargo, representa el 90% de los cuadros graves de DMAE: sin tratamiento, se estima que en torno a un 15% de los pacientes con la forma neovascular desarrollará ceguera en el plazo de 2 años, y la mayoría tendrá una visión central deficiente en 1 año. No hay diferencias en la incidencia según el sexo, pero se cree

1 La mácula proporciona la visión central requerida, entre otras cosas, para conducir un coche, leer la letra pequeña y otros procesos visuales que requieran un elevado grado de precisión.

2 Las membranas neovasculares pueden ser de dos tipos, según su aspecto angiográfico (se suele emplear la angiografía fluoresceínica para el diagnóstico preciso): se definen como clásicas aquellas claramente delineadas y uniformemente coloreadas por la fluoresceína, y como membranas ocultas aquellas que no se manifiestan de forma clara, ni presentan una forma definida y, además, la tinción por la fluoresceína es irregular. En algunas ocasiones pueden coexistir ambos tipos de membranas.

que entre los factores predisponentes para el desarrollo de esta patología se incluyen el hábito tabáquico, factores nutricionales y genéticos y enfermedades cardiovasculares.

Cuando la lesión ya se ha instalado en uno de los ojos, la incidencia anual acumulativa de lesiones en el otro ojo es del orden del 15%. De hecho, cuando los oftalmólogos diagnostican la enfermedad en uno de los ojos suelen adiestrar a los pacientes para que sean ellos mismos los que detecten los primeros síntomas que permitan un rápido diagnóstico de afectación bilateral, lo que facilitará el tratamiento precoz. Para ello, es habitual el empleo por los propios pacientes de una *rejilla de Amsler*, que les permite autoevaluar su capacidad visual en este aspecto. No obstante, la enfermedad es bilateral en el 20-42% de los nuevos diagnósticos y hasta dos tercios de los pacientes con enfermedad unilateral progresan a bilateral en 5 años.

Por el momento, no se dispone de un tratamiento curativo para la DMAE exudativa, y las opciones terapéuticas autorizadas son sintomáticas, debiendo asociarse a las medidas de prevención primaria enfocadas sobre los factores predisponentes anteriormente mencionados.

La **terapia fotodinámica**, procedente de la terapéutica anticancerosa, ha sido aplicada a la DMAE de tipo húmedo con el objetivo destruir las membranas neovasculares, sin afectar a los componentes anatómicos normales de la retina. Para ello se inyectan fármacos fotorreactivos, que son transformados por rayos láser de determinadas longitudes de onda en especies químicas muy agresivas, generalmente radicales libres, capaces de destruir los microvasos de las membranas neovasculares por los que circula, pero sin dañar las

estructuras retinianas próximas. En este sentido, **verteporfina** es una derivado benzoporfirínico estrechamente relacionado con el grupo hemo de la hemoglobina, así como de sus precursores y catabolitos fisiológicos. Desde el punto de vista químico, constituye un sistema poliinsaturado fuertemente resonante, susceptible de captar fotones de determinado nivel energético procedentes de una luz láser; la energía captada puede ser transferida a una molécula de O₂, dando lugar a la formación de radicales libres intensamente reactivos y, por consiguiente, citotóxicos. La terapia fotodinámica con verteporfina provoca un daño selectivo de las células endoteliales que conlleva la formación de trombos y la oclusión específica de los vasos neovasculares coroideos de las lesiones subfoveales. Esta terapia permite mantener la agudeza visual en la mayoría de los pacientes con lesiones clásicas de neovascularización coroidea; sin embargo, como otros tratamientos, solo previene, en el mejor de los casos, un ulterior deterioro de la agudeza visual, sin restaurar la visión perdida, y ha quedado restringida, como la fotocoagulación con láser, a casos en los que no es aconsejable o no hay respuesta a la terapia estándar.

Actualmente, el **estándar de tratamiento** frente a la DMAE neovascular está constituido por los **fármacos anti-VEGF administrados por vía intravítrea**, quedando la fotocoagulación y la terapia fotodinámica restringidas a casos en los que no es aconsejable o no hay respuesta a estos tratamientos. Se dispone en España de tres fármacos autorizados para esta que inhiben las vías de activación del VEGF, evitan el crecimiento de las lesiones neovasculares y mejoran el edema a nivel de la retina.

Ranibizumab fue el primero en autorizarse (2007). Es el resultado de la inserción de determinadas re-

giones de un anticuerpo monoclonal murino anti-VEGF-A, parcialmente modificada para incrementar la afinidad hacia VEGF-A, a una inmunoglobulina humana de tipo IgG1. Está farmacológicamente relacionado con bevacizumab³, un anticuerpo monoclonal frente a VEGF que por el momento solo tiene indicaciones antitumorales, pero que también se considera una alternativa *off label* de tratamiento intravítreo en la DMAE. Ranibizumab se une con elevada afinidad a todas las isoformas del VEGF-A, bloqueando la unión de éste a sus receptores biológicos, VEGFR-1 (Flt-1) y VEGFR-2 (KDR), presentes en la superficie de las células endoteliales vasculares y cuya activación se asocia con actividades biológicas que favorecen la proliferación y la supervivencia de las células endoteliales vasculares, siendo un elemento clave en los procesos de vascularización y neovascularización. Por tanto, se comprende que la inhibición mediada por ranibizumab tenga un efecto antiproliferativo de los nuevos vasos. Este fármaco probó su eficacia y seguridad frente a la terapia fotodinámica y frente a placebo en pacientes con DMAE sus ensayos pre-autorización.

Por su parte, **afibercept** es una proteína de fusión recombinante que consta de porciones de los dominios extracelulares de los receptores 1 y 2 del VEGF humano fusionados con la porción Fc de la IgG1 humana. El fármaco actúa como un receptor anzuelo soluble que se une al VEGF-A y al *factor de crecimiento placentario* (PlGF)⁴ con mayor afinidad que sus receptores naturales, por lo que es capaz de inhibir la unión y activación de estos receptores habituales para el VEGF. Autorizado en 2012, este fármaco demostró su no inferioridad frente a ranibizumab en términos de agudeza visual como variable principal.

3 En los últimos años se han llevado a cabo estudios comparativos con ranibizumab, que han aportado una evidencia de buen nivel que indica que bevacizumab proporcionaría un beneficio en la función visual comparable a ranibizumab. No obstante, los datos de seguridad no serían del todo concluyentes, pudiendo haber un mayor riesgo de efectos adversos oculares y no oculares con bevacizumab.

4 El PlGF es, como el VEGF, un factor angiogénico que puede actuar como un potente factor mitógeno, quimiotáctico y de permeabilización vascular para las células endoteliales. PlGF se une solamente a VEGFR-1, presente en la superficie de los leucocitos, y puede actuar sinérgicamente con el VEGF-A en la activación excesiva de sus receptores, contribuyendo a una neovascularización patológica y a una permeabilidad vascular excesiva; se sabe que también favorece la infiltración leucocitaria y la inflamación vascular.

De más reciente incorporación (2022) ha sido **brolocizumab**, un fragmento de anticuerpo monoclonal humanizado de cadena única, que se une también con alta afinidad a las isoformas del VEGF-A (la predominante VEGF₁₆₅ y las más cortas VEGF₁₁₀ y VEGF₁₂₁) e impide su unión a sus receptores VEGFR-1 y VEGFR-2, con un mecanismo y efecto farmacológico prácticamente idéntico a ranibizumab, de modo que inhibe la proliferación de células endoteliales, reduce la neovascularización patológica y disminuye la permeabilidad vascular para mitigar el edema retiniano y mejorar la función visual. Con un perfil de seguridad similar a otros fármacos anti-VEGF (caracterizado por reacciones adversas asociadas fundamentalmente a la técnica de administración), en su desarrollo clínico en DMAE se mostró no inferior a aflibercept, y las comparaciones indirectas sugieren que el beneficio-riesgo también sería comparable al de ranibizumab. En cualquier caso, la tecnología más avanzada de brolocizumab respecto a otros fármacos del grupo (es un fragmento pequeño de anticuerpo) permite un distanciamiento en el tiempo entre dosis de hasta 3 meses en pacientes sin actividad de la enfermedad, frente a intervalos que no solían superar las 6-8 semanas con otros agentes. Esa ventaja posológica, quizás el área más susceptible de mejora en el manejo de estos pacientes, puede ser el aspecto más relevante a su favor, con potencial para optimizar la adherencia terapéutica y aliviar la carga asistencial y familiar, y mejorar, por tanto, la calidad de vida de los pacientes.

Es preciso citar que en el desarrollo de los ensayos clínicos pre-autorización de los fármacos anti-VEGF se usó un régimen de tratamiento fijo con inyecciones periódicas, si bien en la práctica actualmente se emplean otras pautas flexibles: **régimen reactivo** o *a demanda*, que consiste en un tratamiento inicial de inyecciones mensuales y un seguimiento posterior a intervalos fijos, con inyecciones

o no dependiendo de los resultados clínicos de cada visita (evaluado por tomografía de coherencia óptica); y un **régimen proactivo** de *tratar y extender*, consistente en dosis mensuales de tratamiento hasta remisión de la enfermedad, espaciando posteriormente el intervalo de las dosis en 2 semanas según criterio médico, hasta un máximo de 10-12 semanas sin que se presente actividad neovascular. Esta última pauta tiene cada vez mayor aceptación por permitir reducir el número y el riesgo asociado a las inyecciones intravítreas.

Cabe destacar, por último, que los parámetros de respuesta clínica más relevantes en la DMAE neovascular se asocian esencialmente con la agudeza visual y, en menor medida, con los cambios anatómicos de actividad de la enfermedad (espesor de la zona central de la retina, área de neovascularización coroidea, fluidos a nivel de la retina). Se considerará remisión de la enfermedad cuando hay ausencia de líquido en la tomografía de coherencia óptica, ausencia de nuevas hemorragias en el examen clínico o dos evaluaciones por tomografía de coherencia óptica sin cambios en el volumen de la retina asociado con ausencia de variación en la agudeza visual (Fernández-Moriano, 2022).

EDEMA MACULAR DIABÉTICO

Por otro lado, el **edema macular diabético** (EMD) se caracteriza por la acumulación de líquido exudativo en la mácula, que aparece como manifestación frecuente de la retinopatía diabética, siendo la principal causa de pérdida de visión en pacientes con dicha retinopatía. El deterioro clínico de la visión se produce cuando el área de hinchazón involucra el centro de la mácula (la fovea) y, en concreto, en la capa de Henle y la capa nuclear interna de la retina. Los procesos fisiopatológicos en este caso comienzan con la hiperglucemia crónica y la hipoxia;

como en la DMAE, la interacción entre el VEGF y otros mediadores inflamatorios es fundamental para el desarrollo de la alteración de la visión.

Los pacientes con retinopatía diabética pueden desarrollar EMD en cualquier etapa de la progresión de su patología, estimándose que el EMD tiene una prevalencia de entre 4,2-7,9% en pacientes con diabetes mellitus tipo 1 y de entre 1,4-12,8% en pacientes con diabetes tipo 2. Suele iniciarse con visión borrosa, y otros síntomas pueden incluir metamorfopsia (cambios en la sensibilidad al contraste), fotofobia (cambios en la visión del color) y escotoma.

Las opciones de tratamiento actuales para pacientes con discapacidad visual secundaria a EMD son similares a las citadas para DMAE exudativa: además de las medidas enfocadas a prevención primaria sobre factores de riesgo, las inyecciones intravítreas de los tres anti-VEGF previamente citados (**ranibizumab**, **aflibercept** y **brolocizumab**), la fotocoagulación con láser o la administración o implantación intravítrea de corticoides.

Tanto en DMAE como en EMD, los tratamientos anti-VEGF por vía intravítrea constituyen una carga importante para los pacientes por las complicaciones de su vía de administración y las frecuentes dosis, en intervalos que no superan las 6-8 semanas en la mayoría de casos (hasta 3 meses con el más reciente brolocizumab); además, su eficacia puede ser insuficiente en algunos pacientes o reducirse con el tiempo, haciendo necesario el cambio a otro agente anti-VEGF. Todo ello conduce en muchos casos al incumplimiento terapéutico y explica la existencia de la necesidad de desarrollar terapias alternativas con una efectividad más robusta y prolongada.

Acción y mecanismo

Faricimab es un novedoso anticuerpo humanizado biespecífico de tipo IgG1 que actúa por unión a dos moléculas: un brazo del anticuerpo se une a la angiopoyetina-2 y otro, al factor A de crecimiento endotelial vascular (VEGF-A), neutralizando ambas moléculas e inhibiendo sus vías de señalización. En base a ello, el medicamento ha sido aprobado para su administración por vía intravítrea a pacientes adultos con degeneración macular asociada a la edad neovascular o exudativa (DMAE) o alteración visual debida a edema macular diabético (EMD).

La angiopoyetina-2 (en adelante, Ang-2) es el antagonista natural de la angiopoyetina-1⁵ en las células endoteliales, de modo que produce inestabilidad vascular promoviendo la desestabilización endotelial, pérdida de pericitos y angiogénesis patológica, y, por tanto, potencia el

filtrado vascular y la inflamación; también sensibiliza los vasos sanguíneos a la actividad del VEGF-A, lo que resulta en mayor desestabilización vascular. De forma sinérgica, la Ang-2 y el VEGF-A incrementan la permeabilidad vascular y estimulan la neovascularización, por lo que se comprende que, mediante la inhibición dual que ejerce sobre la Ang-2 y el VEGF-A, faricimab es capaz de reducir la permeabilidad vascular y la inflamación, inhibir la angiogénesis patológica y restaurar la estabilidad vascular.

En los estudios clínicos se ha observado que la administración de faricimab se asocia con una reducción de los niveles medios (respecto al valor basal) de Ang-2 y VEGF-A libres a nivel ocular, desde el día 7 posadministración en adelante. También, tras 10-12 meses de tratamiento en pacientes con DMAE neovascular, indu-

ce reducciones medias del grosor del subcampo central de la retina (entre -130 y -140 μm), del fluido intrarretiniano y subretiniano, y de desprendimiento del epitelio pigmentario que son similares a las mediadas por aflibercept y que se mantienen en el tiempo. Los efectos sobre el grosor del subcampo central de la retina o sobre la cantidad de fluidos son incluso superiores a aflibercept en pacientes con EMD (AEMPS, 2022).

Aspectos moleculares

Faricimab es un anticuerpo humanizado de tipo IgG1 producido mediante tecnología de ADN recombinante en células mamíferas de ovario de hámster chino (CHO). Con un peso molecular de aproximadamente 146 KDa, consta de dos cadenas pesadas distintas (una de 452 y otra de 462 aminoácidos) y dos cadenas ligeras también diferentes entre sí (de 214 y de 213 residuos aminoácidos, respectivamente), unidas por puentes disulfuro inter- e intracatenarios, que son típicos de anticuerpos IgG1, más un puente disulfuro adicional en la interfase entre cadenas pesadas.

Para promover la heterodimerización de las dos cadenas pesadas distintas,

se introdujeron varias mutaciones puntuales, y el intercambio de dominios entre la cadena pesada 1 y la cadena ligera en la región de unión a Ang-2 promueve el ensamblaje correcto de las dos cadenas ligeras también distintas (es un enfoque conocido como "CrossMAb"). Por otra parte, el dominio de unión de faricimab a VEGF es un fragmento de anticuerpo de unión humanizado (Fab), comparable al de otras moléculas del grupo (como ranibizumab), cuya cadena pesada es de tipo VH3 y la ligera de tipo V λ 1; en cambio, el brazo de unión a Ang-2 es una fracción completamente humana que tiene una cadena pesada de tipo VH1 y una ligera V λ 3.

La modificación de los sitios de unión de faricimab al receptor Fc neonatal (FcRn) y al receptor Fc gamma (Fc γ R) desactiva las funciones efectoras del anticuerpo mediadas por Fc. Nótese que el dominio Fc de cada cadena pesada, diseñado específicamente para reducir la exposición sistémica y la potencial inflamación, contiene dos sitios de N-glicosilación en los residuos de asparagina en posiciones 303 y 313 de las cadenas pesadas 1 y 2, respectivamente.

⁵ La angiopoyetina-1 está formada por plaquetas y pericitos y activa los receptores de la Tie2 en las células endoteliales para mantener la estabilidad vascular.

Eficacia y seguridad clínicas

La eficacia y seguridad clínicas de faricimab por vía intravítrea en su pauta aprobada en **DMAE neovascular** han sido adecuadamente contrastadas en dos ensayos pivotaes de fase 3 (estudios **TENAYA** y **LUCERNE**), multinacionales y multicéntricos, de no-inferioridad y con similar diseño: doble ciego⁶, aleatorizados, de grupos paralelos, y controlados con aflibercept como comparador activo. En conjunto, estos estudios han aleatorizado a un total de 1329 pacientes con DMAE exudativa que fueron seguidos durante 112 semanas (el 85% completó ese periodo), con una duración del tratamiento de 108 semanas.

Entre los principales criterios de inclusión sobresalen: edad > 50 años (rango 50-59), presencia de lesiones activas de neovascularización coroidea que afectan al subcampo central, área total de neovascularización coroidea de > 50% del área total de lesiones y una mejor agudeza visual corregida (en adelante, MAVC) basal entre 78 y 24 letras en el/los ojo/s de estudio. En cambio, se excluyeron pacientes con antecedentes de infarto de miocardio, ictus o hipertensión no controlada, así como historial de patología macular distinta a la DMAE en cualquiera de los ojos, presencia de sangre en la fovea o cualquier de otro tratamiento previo o concomitante para la neovascularización coroidea.

Se aleatorizaron (1:1) los pacientes a recibir faricimab⁷ (n= 665) o aflibercept⁸ (n= 664), estratificados según agudeza visual y región geográfica,

y se realizaron visitas de seguimiento cada 4 semanas durante todo el estudio. Las características demográficas y clínicas basales estuvieron bien equilibradas entre los ensayos y los brazos de tratamiento, sobresaliendo, entre otras, una edad media de 76 años, 60% de mujeres, 87% de raza blanca y un valor de MAVC promedio entre 59 y 61 letras en todos los grupos. El objetivo primario de los ensayos fue demostrar la no inferioridad de faricimab frente a aflibercept en términos de la agudeza visual, siendo la variable principal de eficacia el cambio promedio (en las semanas 40, 44 y 48) desde el nivel basal en la MAVC según la prueba ETDRS (*Early Treatment Diabetic Retinopathy Study*) y medida a una distancia inicial de 4 metros.

El análisis *por intención de tratar* demostró en los dos estudios la no inferioridad del nuevo fármaco para esa variable (**Tabla 1**), prefijado el límite de significación en un cambio de 4 letras, ya que se considera que un cambio de ≥ 5 letras es clínicamente significativo. La similar eficacia entre tratamientos se respalda por los resultados de las variables secundarias; las más relevantes de estas se muestran también en la Tabla 1. Se debe citar que el cambio desde el valor basal del grosor del subcampo central tuvo una magnitud comparable entre grupos, con reducciones en el primer año en el entorno de los 137 μm con faricimab y 130 μm con aflibercept.

En el conjunto de pacientes incluidos se verificó, pues, que las mejoras

visuales y anatómicas eran parecidas en los dos brazos a la semana 60, consistente con lo observado a la semana 48. De modo interesante, la proporción de pacientes en cada uno de los intervalos de tratamiento posibles con el nuevo fármaco fue comparable en ambos estudios a la semana 60: 21% en la pauta cada 8 semanas, 33% en la pauta cada 12 semanas, y 46% en la pauta cada 4 semanas. El porcentaje de pacientes que pudo beneficiarse de la pauta de administración de faricimab cada 4 meses ascendió hasta el 59-67% en la semana 112 de tratamiento (Heier *et al.*, 2022).

Asimismo, el análisis por subgrupos no reveló diferencias reseñables de eficacia respecto a la población general según factores como la edad, el género, la raza o estado clínico basal (agudeza visual o tipo/tamaño de lesión). Con respecto a la calidad de vida, evaluada por el cuestionario validado NEI VFQ-25 (*National Eye Institute Visual Functioning Questionnaire-25*), también se vieron resultados similares con los dos tratamientos: a la semana 48, el cambio medio desde el inicio fue de 4,4-4,8 puntos y de 2,5-5,5 puntos en los brazos de faricimab y aflibercept, respectivamente.

Por otra parte, la aprobación de faricimab para su uso en pacientes con alteración visual debida a **edema macular diabético** se basó en la evidencia clínica derivada de dos ensayos pivotaes de fase 3 (estudios YOSEMITE y RHINE), de no-inferioridad y similar diseño a los descritos

6 Igual que en otros estudios similares, el médico encargado de la inyección del tratamiento no formó parte del ciego.

7 Una inyección (6 mg) cada 4 semanas durante las 12 primeras semanas, y una dosificación posterior de mantenimiento que depende del grado de actividad de la enfermedad: tras una evaluación de los pacientes –según criterios visuales y anatómicos– entre las semanas 20 y 24, se pueden espaciar las dosis entre 2 y 3 meses (en pacientes con actividad de la patología) y hasta un máximo de 4 meses (en casos estables). Los intervalos de dosis fueron fijos hasta la semana 60, sin tratamiento suplementario, pasando después los pacientes a un régimen ajustable: el intervalo de administración se podía modificar hasta cada 16 semanas o reducirse hasta cada 8 semanas según la evaluación de la actividad de la enfermedad.

8 La pauta de aflibercept consistió en la administración intravítrea de 2 mg cada 4 semanas durante las 3 primeras dosis, para pasar a régimen bimensual hasta la semana 108.

Tabla 1. Principales resultados de eficacia de faricimab en los estudios pivotaes con pacientes con DMAE exudativa (Heier *et al.*, 2022). Población por intención de tratar*.

Estudio	TENAYA (N= 671)			LUCERNE (N= 658)		
	Faricimab 6 mg Intervalos hasta 16 sem (n= 334)	Aflibercept 2 mg Intervalos hasta 8 sem (n= 337)	Diferencia entre brazos (IC _{95%})	Faricimab 6 mg Intervalos hasta 16 sem (n= 331)	Aflibercept 2 mg Intervalos hasta 8 sem (n= 327)	Diferencia entre brazos (IC _{95%})
VARIABLE PRIMARIA						
Cambio medio desde el inicio en la MAVC en el primer año (promedio entre las visitas a 40, 44 y 48 semanas)	5,8 (IC _{95%} 4,6-7,1)	5,1 (IC _{95%} 3,9-6,4)	+0,7 (IC _{95%} 1,1, 2,5)	6,6 (IC _{95%} 5,3-7,8)	6,6 (IC _{95%} 5,3-7,8)	0,0 (IC _{95%} 1,7, 1,8)
VARIABLES SECUNDARIAS						
Cambio medio desde el inicio en la MAVC en el segundo año (promedio entre las visitas a 104, 108 y 112 semanas)	3,7 (IC _{95%} 2,1-5,4)	3,3 (IC _{95%} 1,7-4,9)	+0,4 (IC _{95%} 1,9, 2,8)	5,0 (IC _{95%} 3,4-6,6)	5,2 (IC _{95%} 3,6-6,8)	-0,2 (IC _{95%} 2,4, 2,1)
Proporción de pacientes con una ganancia de ≥ 15 letras de visión en el primer año	20,0%	15,7%	+4,3% (IC _{95%} 1,6, 10,1)	20,2%	22,2%	-2,0% (IC _{95%} 8,3, 4,3)
Proporción de pacientes con una ganancia de ≥ 15 letras de visión en el segundo año	22,5%	16,9%	+5,6% (IC _{95%} 0,7, 11,9)	22,4%	21,3%	+1,1% (IC _{95%} 5,4, 7,6)
Proporción de pacientes que evitan la pérdida de ≥ 15 letras en el primer año	95,4%	94,1%	+1,3% (IC _{95%} 2,2, 4,8)	95,8%	97,3%	-1,5% (IC _{95%} 4,4, 3,9)
Proporción de pacientes que evitan la pérdida de ≥ 15 letras en el segundo año	92,1%	88,6%	+3,4% (IC _{95%} 1,2, 8,1)	92,9%	93,2%	-0,2% (IC _{95%} 4,4, 3,9)

* Se llevaron a cabo varios análisis de sensibilidad mediante distintas estrategias que paliaran los datos perdidos por la COVID-19 (en torno al 8% de los pacientes en el conjunto de los dos estudios) o a otras causas, pero todos ellos mostraron resultados consistentes con el análisis principal.

previamente: multicéntricos, doble ciego y controlados con aflibercept como comparador activo.

En conjunto, aleatorizaron a 1891 pacientes con diabetes mellitus tipo 1 o, predominantemente, tipo 2 (94%), en tratamiento con insulina u otros antidiabéticos. Los criterios de inclusión oculares comprendieron, entre otros, el engrosamiento de la mácula secundario a EMD (grosor del subcampo central de la fovea de $> 315 \mu\text{m}$) y una MAVC de 73 a 25 letras; en cambio, se excluyeron pacientes con riesgo alto de retinopatía diabética proliferativa, glaucoma no controlado, desprendimiento de retina (o antecedentes) y cualquier tratamiento –intravítreo o no– en los 6 meses previos, además de aquellos

con mal control de la diabetes, historial de infarto de miocardio o ictus y tensión arterial descontrolada en el año anterior.

Los participantes (media de edad de 62 años; rango 24–91) recibieron tratamiento durante 100 semanas (1262 con faricimab y 625 con aflibercept), completando ese periodo el 86% de ellos (1622 pacientes). Aunque una amplia mayoría no habían sido pretratados con otros fármacos anti-VEGF, hasta un 22% de los pacientes sí había recibido un fármaco de ese grupo.

Hay que destacar que estos estudios comprendieron un brazo de tratamiento adicional, hasta un total de 3 regímenes de mantenimiento distin-

tos: faricimab 6 mg cada 8 semanas en la etapa de mantenimiento, faricimab en intervalo ajustable en base a resultados clínicos hasta 16 semanas (según el modelo estandarizado de *tratar y extender*) y aflibercept cada 8 semanas. Las variables de eficacia fueron similares a las estudiadas en DMAE exudativa, con la diferencia de los puntos temporales y la consideración de variable secundaria principal a la proporción de pacientes que en la semana 52 lograban una mejora ≥ 2 puntos desde el valor basal en la escala de gravedad de la retinopatía diabética del Estudio sobre el Tratamiento Precoz de la Retinopatía Diabética (ETDRS-DRSS, por sus siglas en inglés).

Tabla 2. Principales resultados de eficacia de faricimab en los estudios pivotaes con pacientes con EMD (Wykoff *et al.*, 2022). Población por intención de tratar*.

ESTUDIO	YOSEMITE (N= 940)			RHINE (N= 951)		
	Faricimab 6 mg cada 8 sem (n= 315)	Faricimab 6 mg Intervalos hasta 16 sem* (n= 313)	Aflibercept 2 mg cada 8 sem (n= 337)	Faricimab 6 mg cada 8 sem (n= 317)	Faricimab 6 mg Intervalos hasta 16 sem* (n= 319)	Aflibercept 2 mg cada 8 sem (n= 315)
VARIABLE PRIMARIA						
Cambio medio desde el inicio en la MAVC en el primer año (promedio entre las visitas a 48, 52 y 56 semanas)	10,7 (IC _{95%} 9,4-12,0)	11,6 (IC _{95%} 10,3-12,9)	10,9 (IC _{95%} 9,6-12,2)	11,8 (IC _{95%} 10,6-13,0)	10,8 (IC _{95%} 9,6-11,9)	10,3 (IC _{95%} 9,1-11,4)
Diferencia en las medias vs. control activo	-0,2 (IC _{95%} -2,0, 1,6)	+0,7 (IC _{95%} -1,1, 2,5)	-	+1,5 (IC _{95%} -0,1, 3,2)	+0,5 (IC _{95%} -1,1, 2,1)	-
VARIABLES SECUNDARIAS						
Proporción de pacientes con una mejoría de ≥ 2 niveles en la escala ETDRS DRSS en el primer año	46,0%	42,5%	35,8%	44,2%	43,7%	46,8%
Proporción de pacientes con una mejoría de ≥ 2 niveles en la escala ETDRS DRSS en el segundo año	51,4%	42,8%	42,2%	53,5%	44,3%	43,8%
Cambio medio desde el inicio en la MAVC en el segundo año (promedio entre las visitas a 92, 96 y 100 semanas)	10,7 (IC _{95%} 9,4-12,1)	10,7 (IC _{95%} 9,4-12,1)	11,4 (IC _{95%} 10,0-12,7)	10,9 (IC _{95%} 9,5-12,3)	10,1 (IC _{95%} 8,7-11,5)	9,4 (IC _{95%} 7,9-10,8)
Proporción de pacientes con una ganancia de ≥ 15 letras de visión en el primer año	29,2%	35,5%	31,8%	33,8%	28,5%	30,3%
Proporción de pacientes con una ganancia de ≥ 15 letras de visión en el segundo año	37,2%	38,2%	37,4%	39,8%	31,1%	39,0%
Proporción de pacientes que evitan la pérdida de ≥ 15 letras en el primer año	98,1%	98,6%	98,9%	98,9%	98,7%	98,6%
Proporción de pacientes que evitan la pérdida de ≥ 15 letras en el segundo año	97,6%	97,8%	98,0%	96,6%	96,8%	97,6%

* Se llevaron a cabo varios análisis de sensibilidad mediante distintas estrategias que paliaran los datos perdidos por la COVID-19 (en torno al 8% de los pacientes en el conjunto de los dos estudios) o a otras causas, pero todos ellos mostraron resultados consistentes con el análisis principal.

La **Tabla 2** refleja los principales resultados de eficacia del nuevo fármaco en edema macular diabético en los dos ensayos pivotaes (Wykoff *et al.*, 2022). Tanto el régimen bimensual como la pauta optimizada de intervalos de hasta 16 semanas entre dosis de faricimab aportaron mejoras de la agudeza visual en el primer año no inferiores a las alcanzadas con aflibercept, y mantenidas en el tiempo durante el año 2. Entre los que siguieron el modelo de *tratar y extender* con faricimab, más de la mitad de los pacientes (52%) pudo alcanzar el régimen de dosificación cada 16 semanas en el primer año,

cifra que aumentó hasta el 62% en el segundo año. En total, casi 4 de cada 5 pacientes (78%) alcanzó intervalos de tratamiento de periodicidad trimestral o cuatrimestral.

Los resultados fueron consistentes en todos los subgrupos de pacientes evaluables, independientemente de la edad, el sexo, la agudeza visual basal, el nivel de hemoglobina glicosilada, o el uso previo de otros fármacos anti-VEGF, entre otros factores. Es preciso citar que en los dos estudios se llevó a cabo un análisis para evaluar la posible superioridad de faricimab sobre aflibercept, tanto en la pobla-

ción global como en la población de pacientes naïve, sin que se alcanzasen resultados estadísticamente significativos en ninguno de los casos. Solo se vieron diferencias según la severidad de la retinopatía diabética al inicio: los pacientes afectados por una forma no proliferativa moderadamente grave y grave se beneficiaron en mayor medida, con una gran mayoría de ellos (90%) mostrando mejoras de ≥ 2 niveles en la escala DRSS en todos los brazos de tratamiento.

Finalmente, la **seguridad** de faricimab en su pauta autorizada se ha caracterizado en 664 pacientes con

DMAE neovascular y 1264 con EMD que recibieron al menos una inyección en los ensayos pivotaes. Aunque no se puede definir completamente por no haber sido comparado frente a placebo, el perfil toxicológico del nuevo fármaco es aparentemente benigno, comparable al de otros anti-VEGF⁹. La mayor parte de los eventos adversos son atribuibles a su administración intravítrea (problemas oculares y palpebrales), y, en ambas indicaciones, la incidencia global de eventos oculares fue muy pareja a la de aflibercept (49-54% vs. 45-52%); destacan por su frecuencia (< 10%): la hemorragia conjuntival, el empeoramiento de la patología, desprendimiento de vítreo, dolor ocular, ojo seco y cataratas. No obstante, solo menos del 3% se consideran relacionados con el tratamiento (entre los que sobresale el desgarro del epitelio pigmentario y la vitritis o uveítis; < 2%), y casi siempre leves

y transitorios, alcanzado la calificación de graves en un máximo del 3% de los pacientes (vs. 2% con aflibercept); hay que citar que en pacientes con EMD la incidencia de eventos adversos oculares graves fue mayor con faricimab, aunque la incidencia general fue baja.

Se definieron como de especial interés aquellos eventos adversos que amenazaron la visión, como el empeoramiento de la patología macular y el desgarro del epitelio pigmentario (1,2% con faricimab vs. 1,8% con aflibercept), pero también se debe mencionar que, con un seguimiento máximo de 2 años, se registraron eventos adversos no oculares con el uso de faricimab en similar frecuencia que con aflibercept (52-55% en DMAE y 61-62% en EMD; el más común: nasofaringitis -6%). Predominan ligeramente con el nuevo fármaco la hipertensión, las

artralgias, las caídas, la bronquitis y la disnea. En general, la incidencia de eventos adversos conducentes a interrupción del tratamiento fue muy baja ($\leq 1\%$) y ninguna de las muertes se consideró relacionada con la farmacoterapia.

Por último, la inmunogenicidad del fármaco es otro extremo que podría llegar a influir en su tolerabilidad, pues se vio una incidencia de eventos adversos de inflamación intraocular superior entre quienes presentan anticuerpos emergentes anti-fármaco (se ven en el 10-14% de los pacientes tratados), aunque sin afectar a su eficacia clínica (AEMPS, 2022; AEMPS, 2023).

Aspectos innovadores

Faricimab es un novedoso anticuerpo con un carácter biespecífico que le permite ejercer una acción dual: por su capacidad de unirse selectivamente y con alta afinidad tanto a la angiopoyetina-2 (Ang-2) como al factor A de crecimiento endotelial vascular (VEGF-A), evita la unión de estos a sus receptores. Así, despliega un efecto sinérgico de inhibición de dos rutas bioquímicas implicadas en la angiogénesis, vascularización, inflamación y la desestabilización de los vasos retinianos en el ojo, procesos estos subyacentes a los problemas de visión asociados a patologías de la retina. En base a ello, el medicamento ha sido aprobado para su administración por vía intravítrea en el hospital a pacientes adultos con degeneración macular asociada a la edad neovas-

cular o exudativa (DMAEn) o alteración visual debida a edema macular diabético (EMD).

Una nueva opción de tratamiento, pues, que se incorpora a la farmacoterapia anti-VEGF, ya nutrido por aflibercept, ranibizumab y brolucizumab; en este caso, además, con un espectro de actividad ampliado por su efecto sobre Ang-2. Estos fármacos de administración intravítrea supusieron una mejora notable en el abordaje de las patologías maculares, permitiendo a los pacientes no solo enlentecer la pérdida de capacidad visual sino también recuperar de manera reseñable parte de la agudeza visual perdida, aun con el riesgo de una merma de su eficacia en el tiempo y a costa de una elevada car-

ga sanitaria y económica (frecuentes inyecciones a nivel hospitalario).

Con un desarrollo clínico similar al de brolucizumab, su aprobación en **DMAE neovascular** se sustentó en dos estudios clínicos de adecuado diseño (fase 3, multicéntricos, doble ciego y controlados con comparador activo), en los que un tratamiento con faricimab se probó no inferior a aflibercept con más de 1300 pacientes enrolados. Se cumplió el objetivo primario al hallarse una mínima diferencia entre tratamientos en el cambio frente al inicio de la MAVC (diferencia de 0 a +0,7 letras vs. aflibercept), con ganancias de 5-6 letras de agudeza visual con faricimab. Los resultados de las variables secundarias respaldaron a los anteriores: la proporción de

9 Para este grupo de fármacos de uso por vía intravítrea, los aspectos más preocupantes se relacionan con el potencial riesgo de efectos adversos sistémicos, tales como eventos tromboembólicos arteriales y venosos, hipertensión y hemorragia no ocular. No ha podido concluirse sobre una relación de causalidad con los mismos, pero tampoco descartarlos.

pacientes con una mejora visual de ≥ 15 letras tras 1 año fue similar entre grupos (20% vs. 16-22% con aflibercept) y solo un pequeño número tenía pérdida de agudeza visual en ese periodo (4-5% vs. 3-6%). Además, parece confirmado que la eficacia de faricimab, también en variables de calidad de vida, se mantiene en el tiempo al menos hasta los 2 años (diferencia de -0,2 a +0,4 letras entre grupos hasta la semana 112), periodo en que permite que hasta dos de cada tres pacientes (59-67%) se beneficie de la pauta de administración intravítrea cada 4 meses.

Para su uso en **edema macular diabético**, el beneficio aportado también parece adecuadamente definido, según se probó en otros dos ensayos que aleatorizaron a casi 1900 pacientes con un diseño semejante a los de DMAE, si bien incluyeron un brazo adicional de intervalos de dosificación fija -bimensual- de faricimab. Tras un año de tratamiento, el cambio medio de la MAVC era no inferior a aflibercept (diferencia de entre -0,2 a +1,5 letras), con una proporción de pacientes respondedores -mejoría de ≥ 2 niveles en la escala ETDRS DRSS- de casi la mitad (43-46% vs. 36-47% con aflibercept). Se vio una mejora de la agudeza visual de ≥ 15 letras en el 29-36% de los pacientes tratados (vs. 30-32% con aflibercept) y la práctica totalidad de ellos ($> 98\%$) evitó la pérdida de capacidad visual con ambos tratamientos. De modo interesante, como también ocurre en los pacientes con DMAE, la eficacia de faricimab se mantiene al menos durante 2 años y es consistente en los distintos subgrupos de pacientes, con independencia de factores demográficos o clínicos (como la edad o la agudeza visual basal).

Por otra parte, su perfil de seguridad es globalmente benigno y parecido al de otros anti-VEGF: sobresalen las reaccio-

nes adversas asociadas a la propia técnica de administración. Con una incidencia de eventos adversos oculares comparable a la de aflibercept (49-54% vs. 45-52%), la mayoría son leves y transitorios; destacan por su frecuencia ($< 10\%$): hemorragia conjuntival, empeoramiento de la patología, desprendimiento de vítreo, dolor ocular, ojo seco y cataratas. Se notifican casos graves en solo $< 3\%$ de los pacientes (como desgarro del epitelio pigmentario y la vitritis o uveítis) y la tasa de interrupción o retirada del tratamiento es muy baja. Si bien la sustancial proporción de pacientes con anticuerpos anti-faricimab (10-14%) y su asociación con eventos de inflamación ocular hacen conveniente su seguimiento poscomercialización, su inmunogenicidad no parece afectar a la eficacia clínica.

Entre las incertidumbres persistentes podemos destacar que se desconoce si los pacientes con DMAE no respondedores o con respuesta subóptima a otros fármacos anti-VEGF podrían beneficiarse de faricimab, pues todos los enrolados eran naïve a esos tratamientos. No obstante, un estudio retrospectivo ha apuntado a que podría tener una eficacia modesta sobre la agudeza visual en los pacientes refractarios (Leung *et al.*, 2023), algo parecido a lo observado en un estudio comparativo de fase 2, en que pacientes tratados con ranibizumab y después con faricimab evidenciaron un mantenimiento del efecto tras el cambio (EMA, 2022), lo cual justifica, junto a los resultados obtenidos en los estudios pivotaes en EMD (un quinto de los pacientes había recibido terapia anti-VEGF), la extensión de la indicación a pacientes no pretratados. Asimismo, pese a que la pauta flexible de *tratar y extender* con aflibercept está aprobada y es ampliamente usada de rutina, en los estudios de faricimab se empleó como comparador en régimen de dosificación

bimensual fija, lo cual no permite sacar conclusiones sólidas sobre la carga diferencial de tratamiento entre ambos.

En términos comparativos, además de haber probado su no inferioridad frente a aflibercept, faricimab no ha logrado demostrar superioridad sobre ranibizumab en dos estudios de fase 2, mostrando resultados numéricamente similares de agudeza visual en DMAE exudativa (EMA, 2022). A sabiendas de su menor robustez estadística, se deben destacar las conclusiones de un reciente meta-análisis de 19 ensayos clínicos controlados y aleatorizados que ha comparado las cuatro opciones anti-VEGF disponibles en DMAE, el cual ha sugerido que, aunque brolicizumab obtuvo mejores resultados que los demás en términos anatómicos (reducción del grosor de la retina), el impacto sobre agudeza visual y la tasa de discontinuación son similares (Finger *et al.*, 2022). La evidencia disponible en pacientes con EMD tampoco permite establecer claramente la superioridad clínica de faricimab sobre ranibizumab ni otras alternativas.

En definitiva, estamos ante un nuevo fármaco anti-VEGF que incorpora cierta novedad mecanística por su capacidad dual de unión selectiva también a angiopoyetina-2, aspecto para el que la evidencia disponible no ha confirmado que suponga una ventaja en eficacia. Tampoco sobre la reducción de la carga de tratamiento con respecto a otros fármacos anti-VEGF¹⁰. Los organismos reguladores internacionales que se han pronunciado sobre su posicionamiento en general consideran a faricimab como una alternativa de tratamiento en primera línea que aporta en sus indicaciones un beneficio similar al logrado por aflibercept, ranibizumab o brolicizumab y recomiendan su uso en las mismas condiciones que estos.

10 En la fase de mantenimiento, faricimab permite una extensión de los intervalos entre inyecciones igual a aflibercept (16 semanas) y mayor que la recomendada para brolicizumab (12 semanas). El nuevo fármaco tiene la ventaja respecto a otros de que permite alcanzar esa pauta cuatrimestral inmediatamente después de la fase de carga (4 dosis mensuales vs. 5 con aflibercept y brolicizumab), sin necesidad de extender los intervalos progresivamente, pero la fase de carga de faricimab incluye una inyección mensual más que sus alternativas, por lo que no está claro que se reduzca el número de inyecciones recibidas por los pacientes.

Valoración

Faricimab

▼ **VABYSMO®** (Roche)

Grupo Terapéutico (ATC): S01L09. AGENTES CONTRA TRASTORNOS VASCULARES OCULARES. AGENTES ANTINEOVASCULARIZACIÓN.

Indicaciones autorizadas: tratamiento de pacientes adultos con degeneración macular asociada a la edad neovascular (exudativa) (DMAEn) o con alteración visual debida a edema macular diabético (EMD).

SIN INNOVACIÓN (*)

No implica aparentemente ninguna mejora farmacológica ni clínica en el tratamiento de las indicaciones autorizadas.

Fármacos relacionados registrados en España

Fármaco	Medicamento®	Laboratorio	Año
Ranibizumab	Lucentis	Novartis	2007
Aflibercept	Eylea	Bayer	2012
Brolucizumab	Beovu	Novartis	2022

Bibliografía

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios

(AEMPS). Ficha técnica de Vabysmo® (faricimab). 2022. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/vabysmo-epar-product-information_en.pdf.

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios

(AEMPS). Informe de Posicionamiento Terapéutico de Faricimab (Vabysmo®) en pacientes adultos con degeneración macular neovascular asociada a la edad o con alteración visual debida a edema macular diabético. 2023. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/2023/IPT-176-Vabysmo-faricimab-degeneracion-macular.pdf>.

European Medicines Agency (EMA). Vabysmo®. European Public

Assessment Report (EPAR). 2022. EMA/687844/2022. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/vabysmo-epar-public-assessment-report_en.pdf.

Fernández Moriano C. Brolucizumab (▼Beovu®) en patologías maculares. *Panorama Actual Med.* 2022; 46(454): 627-36.

Finger RP, Dennis N, Freitas R, Quenéchdu A, Clemens A, Karcher

H et al. Comparative Efficacy of Brolucizumab in the Treatment of Neovascular Age-Related Macular Degeneration: A Systematic Literature Review and Network Meta-Analysis. *Adv Ther.* 2022; 39(8): 3425-48.

Heier JS, Khanani AM, Quezada-Ruiz C, Basu K, Ferrone PJ, Brittain

C et al. 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. *The Lancet.* 2022; 399 (10329): 729-40. DOI: 10.1016/S0140-6736(22)00010-1.

Leung EH, Oh DJ, Alderson SE, Bracy J, McLeod M, Perez LI et

al. Initial Real-World Experience with Faricimab in Treatment-Resistant Neovascular Age-Related Macular Degeneration. *Clin Ophthalmol.* 2023; 17: 1287-93.

Wykoff CC, Abreu F, Adamis AP, Basu K, Eichenbaum DA, Haskova

Z et al. 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. *The Lancet.* 2022; 399 (10326): 741-55. DOI: 10.1016/S0140-6736(22)00018-6.