

INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO
IPT-176/V1/18092023

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

Fecha de publicación: 18 de septiembre de 2023

Introducción

La degeneración macular asociada a la edad (DMAE) es una enfermedad crónica ocular caracterizada por alteraciones degenerativas progresivas en la retina central, donde se localiza la mácula, zona de mayor agudeza visual. Tiene dos etapas: la temprana, caracterizada por drusas (depósitos lipídicos) y cambios pigmentarios a nivel de la retina; y la tardía, con dos subtipos, la atrofia geográfica y la neovascularización coroidea. Esta última es la forma más grave y da lugar a pérdida de visión en un corto espacio de tiempo.

En la DMAE neovascular (DMAEn) se producen cambios asociados a la edad a nivel de la membrana de Bruch y del epitelio pigmentario de la retina, que dan lugar a depósitos de sustancias tóxicas, una respuesta inflamatoria localizada y una liberación del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF, por sus siglas en inglés), induciéndose una neovascularización coroidea, que origina edema y elevación de la retina y que por tanto, termina afectando a la visión (pérdida de visión, metamorfopsia, escotoma, ftopsia y dificultades para adaptarse a la oscuridad)¹.

La prevalencia en España de la DMAE es del 3,4% para los sujetos con 65 o más años. La DMAEn representa el 54% de todos los casos de DMAE. Los factores predisponentes incluyen el hábito tabáquico, factores nutricionales y genéticos y enfermedades cardiovasculares. Se estima que alrededor del 16% de los pacientes con DMAEn desarrollarán ceguera en el plazo de 2 años si no reciben tratamiento y la mayoría tendrán una visión central deficiente (20/200 Snellen) en 1 año sin tratamiento²⁻⁴.

El edema macular diabético (EMD) es una complicación importante de la retinopatía diabética (RD) y constituye la causa más frecuente de disminución de la agudeza visual en pacientes diabéticos. Consiste en un engrosamiento de la retina provocado por la exudación y acumulación de fluido extracelular y proteínas en la mácula, concretamente en la capa de Henle y la capa nuclear interna de la retina⁵. El síntoma más común es la visión

borrosa; otros síntomas pueden incluir metamorfopsia, cambios en la sensibilidad al contraste, fotofobia, cambios en la visión del color y escotomas⁶. La prevalencia del EMD en España se estima alrededor del 2,7% de la población diabética⁷.

Al igual que en la DMAEn, en el EMD se produce un incremento en la liberación de VEGF debido a distintos factores como la hiperglucemia mantenida y la hipoxia^{8,9}. El VEGF, además de ser una sustancia con capacidades angiogénicas, aumenta la permeabilidad de la barrera hematorretiniana y facilita la extravasación de líquido del compartimento intravascular¹⁰. Los principales factores de riesgo para el desarrollo del EMD son diabetes de larga duración, mal control glucémico, niveles elevados de hemoglobina glicada (HbA1c) e hipertensión arterial.

El abordaje terapéutico de la DMAEn y el EMD es parecido. Junto a las medidas de prevención primaria enfocadas sobre los factores de riesgo previamente mencionados, en la actualidad el estándar de tratamiento para ambas patologías son los fármacos anti-VEGF administrados por vía intravítrea (ivt). Además de faricimab, en España existen tres fármacos anti-VEGF autorizados para ambas indicaciones: ranibizumab, aflibercept y brolocizumab¹¹⁻¹³. Otra opción es bevacizumab, que se utiliza fuera de indicación. Estos medicamentos inhiben las vías de activación del VEGF evitando el crecimiento de las lesiones neovasculares y mejorando el edema a nivel de la retina. En la tabla 1 del anexo se resumen las principales características de estos medicamentos. Anteriormente a la aparición de estos fármacos, se utilizaba la fotocoagulación con láser y la terapia fotodinámica con verteporfina, que ahora han quedado restringidas a casos en los que no es aconsejable o no hay respuesta a la terapia anti-VEGF^{14,15}. En el caso del EMD, otros tratamientos disponibles son los corticoides intravítreos. El implante de dexametasona se contempla como alternativa a la terapia anti-VEGF en pacientes con EMD no candidatos a la misma o como una opción más en primera línea en el caso de ojos pseudofáquicos. El implante de fluocinolona se reserva a los casos refractarios a otros tratamientos¹⁵.

En la práctica clínica hay una tendencia creciente a administrar los fármacos intravítreos siguiendo un régimen de tratamiento flexible conocido como “tratar y extender” (T&E), que consiste en iniciar con dosis de tratamiento fijas mensuales hasta que se presente la remisión de la enfermedad y estabilización de la agudeza visual y, posteriormente, extender el intervalo de la terapia¹⁶.

Faricimab (Vabysmo®)

Faricimab (Vabysmo®) está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con degeneración macular asociada a la edad neovascular (DMAEn) y también para el tratamiento de pacientes adultos con alteración visual debida a edema macular diabético (EMD).

Se presenta en forma de solución inyectable de 120 mg/ml de faricimab. La pauta posológica recomendada consta de una fase inicial, común para ambas indicaciones, y una fase de mantenimiento, con particularidades para cada indicación. La fase inicial de tratamiento consiste en dosis de 6 mg (0,05 ml) administradas mediante inyección ivt cada 4 semanas (Q4W) durante las 4 primeras dosis.

Posteriormente, para la DMAEn se recomienda una evaluación de la actividad de la enfermedad basada en resultados visuales y/o anatómicos tras 20 y/o 24 semanas del inicio del tratamiento. En pacientes sin actividad de la enfermedad, se debe considerar la administración de faricimab cada 16 semanas (Q16W). En pacientes con actividad de la enfermedad, se debe considerar el tratamiento cada 8 (Q8W) o 12 semanas (Q12W). Los datos de seguridad para intervalos iguales o inferiores a 8 semanas entre inyecciones son limitados.

Para el EMD, tras el tratamiento inicial con 4 dosis mensuales, los intervalos de tratamiento son individualizados para cada paciente utilizando un enfoque de T&E. De acuerdo con el criterio del médico sobre los resultados anatómicos y/o visuales del paciente, el intervalo de dosis se puede extender hasta 16 semanas, en incrementos de hasta 4 semanas. No se han estudiado intervalos inferiores a 4 semanas entre inyecciones.

Para ambas indicaciones se deben programar visitas de monitorización entre las inyecciones, basadas en el estado del paciente y el criterio del médico, pero no hay requerimiento de seguimiento mensual entre inyecciones.

Faricimab está indicado para el tratamiento a largo plazo. Si los resultados visuales y/o anatómicos indican que el paciente no se está beneficiando del tratamiento continuado, se debe suspender el tratamiento.

Farmacología

Faricimab es un anticuerpo humanizado biespecífico de tipo inmunoglobulina G1 (IgG1) que actúa a través de la inhibición de dos vías diferentes, por neutralización tanto de la angiopoyetina-2 (Ang-2) como del factor A de crecimiento endotelial vascular (VEGF-A).

La Ang-2 produce inestabilidad vascular promoviendo desestabilización endotelial, pérdida de pericito y angiogénesis patológica y, por tanto, potencia el filtrado vascular e inflamación. También sensibiliza los vasos sanguíneos a la actividad del VEGF-A, resultando en más desestabilización vascular. De forma sinérgica, la Ang-2 y el VEGF-A incrementan la permeabilidad vascular y estimulan la neovascularización. Por la inhibición dual de la Ang-2 y el VEGF-A, faricimab reduce la permeabilidad vascular y la inflamación, inhibe la angiogénesis patológica y restaura la estabilidad vascular.

Eficacia

Degeneración macular asociada a la edad neovascular (DMAEn)

La eficacia de faricimab en el tratamiento de pacientes adultos con DMAEn está apoyada por dos ensayos clínicos de fase III: TENAYA (GR40306) y LUCERNE (GR40844). Adicionalmente, se dispone también de dos estudios fase II: AVENUE (BP29647) y STAIRWAY (CR39521).

Los estudios de fase III TENAYA y LUCERNE¹⁷ son ensayos clínicos de no inferioridad aleatorizados, de grupos paralelos, multicéntricos, doble ciego y controlados con aflibercept como comparador activo, con una duración de 112 semanas (con duración del tratamiento de 108 semanas). Ambos presentan el mismo diseño, criterios de inclusión y exclusión y variables de eficacia.

En total se incluyeron 1329 pacientes en ambos estudios (671 en TENAYA y 658 en LUCERNE). Los pacientes debían tener 50 o más años de edad en el momento del inicio del estudio, presentar DMAEn, ser naïve a tratamientos para la DMAEn y cumplir los siguientes criterios oculares de inclusión:

- Presentar neovascularización coroidea subfoveal o juxtafoveal/extrafoveal con un componente subfoveal.
- Lesión de neovascularización coroidea de cualquier tipo que cumpliera las siguientes características:
 - Tamaño total de la lesión ≤ 9 áreas de disco.
 - Componente de neovascularización coroidea $\geq 50\%$ del tamaño total de la lesión.
 - Neovascularización coroidea activa confirmada por angiografía de fluorescencia (evidencia de fuga).
 - Exudación de la neovascularización coroidea confirmada por tomografía de coherencia óptica (OCT) (presencia de fluido).
 - Agudeza visual mejor corregida (BCVA, por sus siglas en inglés) entre 78-24 letras utilizando la prueba ETDRS (*Early Treatment Diabetic Retinopathy Study*) y evaluada a una distancia inicial de 4 metros.

Se excluyeron pacientes según criterios de salud general, incluyendo un historial reciente de infarto de miocardio, ictus e hipertensión no controlada (sistólica ≥ 180 mmHg y/o diastólica ≥ 100 mmHg). Los criterios de exclusión oculares, incluyeron, entre otros: neovascularización coroidea debida a causas diferentes a la DMAE; historial de patologías maculares no relacionadas con la DMAE que afecten a la visión o contribuyan a la

presencia de fluido intrarretiniano o subretiniano; presencia de coriorretinopatía serosa central; desgarro del epitelio pigmentario que implique a la mácula; hemorragia subretiniana >50% del área total de la lesión o que implique a la fovea; fibrosis o atrofia de más del 50% del área total de la lesión o que implique a la fovea; o cualquier tratamiento previo o concomitante para la neovascularización coroidea o anomalías vitreomaculares, incluyendo tratamientos intravítreos, perioculares, fotocoagulación con láser, terapia fotodinámica, termoterapia transpupilar o intervención quirúrgica ocular.

Los pacientes fueron aleatorizados en proporción 1:1 para recibir faricimab 6 mg (334 y 331 pacientes en los estudios TENAYA y LUCERNE, respectivamente) o aflibercept 2 mg (337 y 327 pacientes, respectivamente) por vía ivt. La aleatorización fue estratificada según los siguientes factores:

- Puntuación basal ETDRS (≥ 74 letras, 73-55 letras y ≤ 54 letras).
- Bajo déficit de luminancia (< 33 letras y ≥ 33 letras).
- Región (Estados Unidos y Canadá, Asia y resto del mundo).

Los pacientes del brazo faricimab recibieron inyecciones intravítreas Q4W hasta la semana 12. En la semana 20 se llevó a cabo una evaluación de la actividad de la enfermedad; aquellos pacientes con enfermedad activa se asignaron a un régimen Q8W (es decir, inyecciones en las semanas 20, 28, 36, 44, 52 y 60). El resto de pacientes fueron evaluados de nuevo en la semana 24; aquellos con enfermedad activa en este punto continuaron recibiendo inyecciones en régimen Q12W (es decir, inyecciones en las semanas 24, 36, 48 y 60), mientras que a los pacientes que no presentaban actividad de la enfermedad en la semana 20 o 24, se les asignó un régimen Q16W (inyecciones en las semanas 28, 44 y 60). Desde la semana 60 hasta la 108, los pacientes asignados al brazo faricimab fueron tratados de acuerdo con intervalos de tratamiento personalizados (ITP) con regímenes Q8W, Q12W o Q16W, en función de la evaluación clínica, OCT y BCVA en cada visita. Los pacientes asignados al brazo aflibercept recibieron dosis de 2 mg ivt en régimen Q4W durante las 3 primeras dosis para pasar a régimen Q8W hasta la semana 108. En ambos brazos los pacientes mantuvieron visitas cada 4 semanas durante todo el estudio.

El objetivo principal de los ensayos fue demostrar la no inferioridad de faricimab (en intervalos de tratamiento de hasta 16 semanas) frente a aflibercept (Q8W) en términos de BCVA. La variable principal fue el cambio desde el nivel basal en la BCVA (prueba ETDRS) promediada en las visitas de las semanas 40, 44 y 48 en la población con un análisis por intención de tratar (ITT, por sus siglas en inglés). El margen de no inferioridad se fijó en 4 letras ETDRS, con un nivel de significación unilateral de 0,02485. Como variables secundarias se incluyeron:

- Cambio en la BCVA desde el valor basal a lo largo del tiempo.
- Proporción de pacientes que ganan ≥ 15 , ≥ 10 , ≥ 5 o ≥ 0 letras de BCVA desde el valor basal, en el promedio de las visitas 40, 44 y 48 y a lo largo del tiempo.
- Proporción de pacientes que evitan pérdidas de ≥ 15 , ≥ 10 o ≥ 5 letras de BCVA desde el nivel basal, en el promedio de las visitas 40, 44 y 48 y a lo largo del tiempo.
- Proporción de pacientes en el brazo faricimab que reciben dosis a intervalos de 8, 12 y 16 semanas en las semanas 48, 60 y 112.
- Número de inyecciones recibidas en las semanas 48, 60 y 112.
- Cambio desde el valor basal en el grosor del subcampo central en el promedio de las semanas 40, 44 y 48 y a lo largo del tiempo.

De los 671 pacientes aleatorizados en el estudio TENAYA, hubo 2 que no recibieron tratamiento por decisión médica (uno de cada brazo de tratamiento). En el estudio LUCERNE, un paciente asignado al brazo aflibercept no recibió tratamiento.

En ambos estudios, las características basales de las poblaciones fueron comparables entre los brazos de tratamiento. Los pacientes presentaban una edad media de 76,3 años en el estudio TENAYA y de 75,5 años en el estudio LUCERNE. La mayoría de los pacientes fueron mujeres (59,9% en TENAYA y 59,4% en LUCERNE) y de raza blanca (90,2% y 83,3% en los estudios TENAYA y LUCERNE, respectivamente). Los valores basales medios de BCVA fueron de 61,3 letras en el brazo faricimab y de 61,5 letras en el brazo aflibercept en el estudio TENAYA; y de 58,7 y 58,9 letras, respectivamente, en el estudio LUCERNE. El grosor del subcampo central medio fue de 360,5 μm en el brazo faricimab y de 356,1 μm en el brazo aflibercept en el estudio TENAYA; y de 353,1 μm y 359,0 μm , respectivamente, en el estudio LUCERNE.

La variable principal, cambio medio en BCVA desde el valor basal, promediado en las semanas 40, 44 y 48, demostró la no inferioridad de faricimab con respecto a aflibercept en ambos estudios. Los resultados de la variable principal (análisis ITT), así como los resultados del análisis por protocolo (PP), se muestran en la tabla 1. La proporción de pacientes en cada uno de los intervalos de tratamiento en la semana 48 en los estudios TENAYA y LUCERNE, respectivamente, fue comparable entre ambos estudios: cada 8 semanas, 20% y 22%; cada 12 semanas, 34% y 33% y cada 16 semanas, 46% y 45%. En total, en la semana 48, aproximadamente el 80% de los pacientes se encontraron en un intervalo de tratamiento de cada 12 o 16 semanas en ambos estudios.

Tabla 1. Resultados de la variable principal: cambio desde el valor basal en la BCVA en el promedio de las semanas 40, 44 y 48 (modelo mixto de medidas repetidas) en los estudios TENAYA y LUCERNE.

		Faricimab 6 mg	Aflibercept 2 mg
TENAYA	Media ajustada de la diferencia en BCVA (letras ETDRS) desde el valor basal (IC95%). Análisis ITT (variable principal)	(N=334) 5,8 (4,6 a 7,1)	(N=337) 5,1 (3,9 a 6,4)
	Diferencia de medias (IC95%)	0,7 (-1,1 a 2,5)	
	Media ajustada de la diferencia en BCVA (letras ETDRS) desde el valor basal (IC95%). Análisis PP	(N=284) 5,9 (4,5 a 7,2)	(N=295) 5,6 (4,2 a 6,9)
	Diferencia de medias (IC95%)	0,3 (-1,6 a 2,2)	
LUCERNE	Media ajustada de la diferencia en BCVA (letras ETDRS) desde el valor basal (IC95%). Análisis ITT (variable principal)	(N=331) 6,6 (5,3 a 7,8)	(N=327) 6,6 (5,3 a 7,8)
	Diferencia de medias (IC95%)	0,0 (-1,7 a 1,8)	
	Media ajustada de la diferencia en BCVA (letras ETDRS) desde el valor basal (IC95%). Análisis PP	(N=286) 6,6 (5,2 a 7,9)	(N=291) 6,7 (5,3 a 8,0)
	Diferencia de medias (IC95%)	-0,1 (-2,0 a 1,8)	

Se llevaron a cabo varios análisis de sensibilidad utilizando distintas estrategias para gestionar los datos perdidos debidos a la COVID-19 (el 8,1% y 7,6% de los pacientes de los grupos faricimab y aflibercept en el estudio TENAYA y el 9,2% y 6,4%, respectivamente, en el estudio LUCERNE) o a otras causas; todos ellos mostraron resultados consistentes con el análisis principal (18). Los resultados del cambio en la BCVA desde el valor basal hasta la semana 60 son consistentes con el resultado de la variable principal (figuras 1 y 2 del

anexo). Los resultados de las variables secundarias de los estudios TENAYA y LUCERNE se recogen en la tabla 2.

Tabla 2. Resultados en variables secundarias, en la semana 40,44 y 48 de los estudios TENAYA y LUCERNE

		Faricimab 6 mg	Aflibercept 2 mg
TENAYA	% pacientes con ganancia de ≥ 15 letras desde inicio. Proporción ponderada (IC95%)	20,0% (15,6%, 24,4%)	15,7% (11,9%, 19,6%)
	Diferencia en % ponderado (IC95%)	4,3% (-1,6%, 12,7%)	
	% pacientes que evitan la pérdida de ≥ 15 letras desde inicio. Proporción ponderada (IC95%)	95,4% (93,0%, 97,7%)	94,1% (91,5%, 96,7%)
	Diferencia en % ponderado (IC95%)	1,3% (-2,2%, 4,8%)	
	Cambio grosor subcampo desde el valor basal (μm)	-136,8	-129,4
	Diferencia de medias (IC95%)	-7,4 (-15,7 a 0,8)	
LUCERNE	% pacientes con ganancia de ≥ 15 letras desde el inicio. Proporción ponderada (IC95%)	20,2% (15,9%, 24,6%)	22,2% (17,7%, 26,8%)
	Diferencia en % ponderado (IC95%)	-2% (-8,3%, 4,3%)	
	% pacientes que evitan la pérdida de ≥ 15 letras desde el inicio. Proporción ponderada (IC95%)	95,8% (93,6%, 98,0%)	97,3% (95,5%, 99,1%)
	Diferencia en % ponderado (IC95%)	-1,5% (-4,4%, 1,3%)	
	Cambio en grosor del subcampo desde basal (μm)	-137,1	-130,8
	Diferencia de medias (IC95%)	-6,4 (-14,8 a 2,1)	

El cambio en la puntuación de calidad de vida, evaluada con la herramienta NEI VFQ-25 (*National Eye Institute Visual Functioning Questionnaire-25*) fue comparable entre los brazos de tratamiento en ambos estudios. En el estudio TENAYA, en la semana 48, el cambio medio desde el valor basal fue de 4,82 (DE=10,81) y 2,54 (DE=10,93) en los brazos faricimab y aflibercept, respectivamente; en el estudio LUCERNE, el cambio medio fue de 4,35 (DE=10,65) y 5,55 (DE=11,17) puntos, respectivamente.

Los resultados de los distintos subgrupos fueron consistentes con los de la población general¹⁸.

En la semana 60 de tratamiento, el 20,9%, 33,1% y 46,0% de los pacientes de la población conjunta de ambos estudios seguían un régimen de tratamiento cada 8, 12 y 16 semanas, respectivamente. Estas proporciones fueron similares en los estudios individuales¹⁸.

En una actualización de datos posterior, se observó que las mejoras en la visión obtenidas con el uso de faricimab se mantenían en la semana 112 de tratamiento. La proporción de pacientes que recibía inyecciones en los diferentes intervalos de tratamiento en la semana 112, para los estudios TENAYA y LUCERNE, respectivamente, fue²⁰:

- Q16W: 59% y 67%.
- Q12W: 5% y 14%.
- Q8W: 26% y 19%.

Edema macular diabético (EMD)

La eficacia de faricimab en el tratamiento de pacientes adultos con EMD está apoyada por dos ensayos clínicos de fase III: RHINE (GR40398) y YOSEMITE (GR40349). Adicionalmente se dispone de un ensayo clínico de fase II: BOULEVARD (BP30099), donde el comparador fue ranibizumab a dosis de 0,3 mg.

RHINE y YOSEMITE son ensayos clínicos aleatorizados de fase III de no inferioridad, multicéntricos, doble ciego, de tres brazos paralelos y controlados con comparador activo (aflibercept)¹⁹.

Ambos estudios incluyeron pacientes con alteración visual debida a EMD. Se incluyeron tanto pacientes naïve como pacientes previamente tratados con terapia anti-VEGF en el ojo de estudio seleccionado. En los pacientes en los que ambos ojos fuesen elegibles para el estudio, se seleccionó aquél con peor BCVA en el momento del cribado. Los pacientes incluidos debían ser adultos con diagnóstico documentado de diabetes mellitus de tipo 1 o 2, estar en tratamiento con insulina u otros antidiabéticos no insulínicos y presentar

niveles de HbA1c \leq 10% en los 2 meses previos al estudio. Los criterios de inclusión oculares incluyeron:

- Engrosamiento macular secundario a EMD implicando el centro de la fovea con un grosor del subcampo central \geq 325 μ m o 315 μ m (en función del instrumento de OCT utilizado).
- BCVA de 73 a 25 letras ETDRS.

Se incluyeron un gran número de criterios de exclusión no oculares, incluyendo aquellos relacionados con el mal control de la diabetes mellitus, historial de infarto de miocardio o ictus en los 12 meses previos y tensión arterial descontrolada. Los principales criterios de exclusión oculares fueron:

- Riesgo alto de retinopatía diabética proliferativa.
- Desprendimiento de retina traccional, fibrosis prerretiniana, tracción vitreomacular o membrana epirretiniana que afecte a la fovea o altere la arquitectura macular del ojo de estudio.
- Rubeosis activa.
- Glaucoma no controlado.
- Historial de desprendimiento de retina o agujero macular (estadio 3 o 4).
- Afaquia o implantación de lente intraocular de cámara anterior.
- Tratamiento anti-VEGF intravítreo en los 3 meses previos al estudio (para los pacientes previamente tratados con anti-VEGF).
- Tratamiento con fotocoagulación panretiniana o láser macular en los tres meses previos al estudio.
- Cualquier cirugía de cataratas o tratamiento para complicaciones de la misma con esteroides o capsulotomía con láser YAG en los tres meses previos al estudio, o cualquier otra cirugía intraocular.
- Cualquier tratamiento intravítreo o periocular con corticosteroides (incluyendo implantes intraoculares) en los 6 meses previos al estudio.
- Tratamiento para otras enfermedades retinianas que pueden ocasionar edema macular.

Los pacientes fueron asignados en proporción 1:1:1 a los siguientes brazos de tratamiento:

- **Brazo A (faricimab Q8W):** faricimab 6 mg ivt Q4W hasta la semana 20, seguidas de faricimab 6 mg ivt Q8W hasta la semana 96.
- **Brazo B (faricimab ITP):** faricimab 6 mg ivt Q4W al menos hasta la semana 12 o hasta una visita posterior, (umbral de grosor del subcampo central predefinido de $<325\mu\text{m}$ o $315\ \mu\text{m}$ según instrumento de medida utilizado) pasando el intervalo a Q8W para la siguiente dosis, seguido de ITP hasta la semana 96.
- **Brazo C (aflibercept):** aflibercept 2 mg ivt Q4W hasta la semana 16, seguido de aflibercept 2 mg ivt Q8W hasta la semana 96.

En el brazo B, el ITP se extendió, redujo o mantuvo en función de evaluaciones llevadas a cabo en cada visita y según los siguientes criterios (18):

- El intervalo se incrementó en 4 semanas si el grosor del subcampo central aumentó o se redujo en $\leq 10\%$ sin que se produjese una reducción asociada de la BCVA ≥ 10 letras ETDRS.
- El intervalo de tratamiento se mantuvo cuando el grosor del subcampo central se redujese $>10\%$; variase $\leq 10\%$ y se asociase a un descenso en la BCVA ≥ 10 letras ETDRS; o se incrementase entre un 10 y un 20% sin un descenso asociado en la BCVA ≥ 5 letras ETDRS.
- El intervalo de tratamiento se redujo en 4 semanas cuando el grosor del subcampo central se incrementase entre un 10 y un 20% con una reducción asociada de la BCVA de entre 5 y 10 letras ETDRS; o cuando se incrementase $>20\%$ sin descenso asociado de la BCVA ≥ 10 letras.
- El intervalo de tratamiento se redujo en 8 semanas cuando el grosor del subcampo central se incrementase $>10\%$ y se asociase a un descenso en la BCVA ≥ 10 letras.

La aleatorización se estratificó por los siguientes factores basales: puntuación de BCVA ETDRS (≥ 64 letras vs. <64 letras), tratamiento previo con fármacos anti-VEGF intravítreos (sí vs. no) y región (Estados Unidos y Canadá, Asia, y resto del mundo).

El objetivo principal de los dos ensayos fue demostrar la no inferioridad de faricimab, en dos tipos de intervalos de tratamiento, frente a aflibercept. La variable principal de eficacia fue el cambio desde el nivel basal en la BCVA promediada en las semanas 48, 52 y 56, medida con la prueba ETDRS. El límite de no inferioridad establecido fue de 4 letras ETDRS. La primera variable secundaria fue la proporción de pacientes con una mejora ≥ 2 puntos desde el valor basal en la escala de gravedad de la retinopatía diabética (ETDRS DRSS) en la semana 52. Otras variables secundarias incluidas fueron:

- Cambio desde el valor basal en la BCVA a lo largo del tiempo.
- Proporción de pacientes que ganan ≥ 15 , ≥ 10 , ≥ 5 o ≥ 0 letras en BCVA desde el nivel basal, a lo largo del tiempo y transcurrido 1 año.
- Proporción de pacientes con una mejora ≥ 2 puntos desde el valor basal en la escala ETDRS DRSS (Diabetic Retinopathy Severity Score) a lo largo del tiempo.
- Proporción de pacientes en el brazo faricimab ITP que seguían intervalos de tratamiento cada 4, 8, 12 o 16 semanas en la semana 52, la semana 96 y a lo largo del tiempo.
- Proporción de pacientes en el brazo faricimab ITP que alcanzaron intervalos de tratamiento cada 12 o 16 semanas en la semana 52 de tratamiento, sin haber sufrido una reducción de los intervalos por debajo de 12 semanas.
- Cambio desde el nivel basal en el grosor del subcampo central transcurrido 1 año.
- Cambio desde el nivel basal en la escala compuesta NEI VFQ-25 a lo largo del tiempo y en la semana 52.

Se incluyeron un total de 951 pacientes en el estudio RHINE y 940 pacientes en el estudio YOSEMITE. El 7,6%, 3,4% y 6,1% de los pacientes del estudio RHINE asignados a los brazos de faricimab Q8W (f-Q8W), faricimab ITP (f-ITP) y aflibercept, respectivamente, interrumpieron el tratamiento antes de la semana 56. El 9,9%, 9,6% y 8,4% de los pacientes del estudio YOSEMITE asignados a los brazos f-Q8W, f-ITP y aflibercept, respectivamente, interrumpieron el tratamiento antes de la semana 56.

En ambos estudios, las características basales de las poblaciones fueron comparables entre los brazos de tratamiento. Los pacientes presentaban una edad media de 62,2 (RHINE) y de 62,2 años (YOSEMITE). El 57,0% y el 57,1% de los pacientes de los estudios RHINE y YOSEMITE, respectivamente, era menor de 65 años. La mayoría de los pacientes fueron hombres (60,9% en RHINE y 59,8% en YOSEMITE) y de raza blanca (79,1% en RHINE y 78,1% en YOSEMITE). Un 94,1% de los pacientes del estudio RHINE y un 94,6% del estudio YOSEMITE presentaban diabetes tipo 2 y la media de HbA1c fue del 7,7% (DE=1,2) en el estudio RHINE y del 7,6% (DE=1,1) en el estudio YOSEMITE. Los valores basales medios de BCVA fueron de 61,9 letras en el brazo f-Q8W, de 62,5 letras en el brazo f-ITP y de 62,1 letras en el brazo aflibercept en el estudio RHINE; y de 62,0; 61,9 y 62,2 letras, respectivamente, en el estudio YOSEMITE. El grosor del subcampo central medio fue de 466,2 μm en el brazo f-Q8W, 471,3 μm en el brazo f-ITP y de 477,3 μm en el brazo aflibercept en el estudio RHINE; y de 492,3 μm , 485,8 μm y 484,5 μm , respectivamente, en el estudio YOSEMITE. La mayoría de los pacientes eran naïve en el ojo de estudio: un 79,6% (RHINE) y 77,1% (YOSEMITE). Para aquellos pacientes que habían recibido tratamientos anti-VEGF en el ojo de estudio, el

tiempo medio desde el último tratamiento anti-VEGF fue de 18,7 meses (DE=19,2) en el estudio RHINE y de 18,3 meses (DE=17,3) en el estudio YOSEMITE.

En el análisis ITT de los dos estudios, los pacientes tratados con f-Q8W o f-ITP mostraron no inferioridad a los tratados con aflibercept en la variable principal. Adicionalmente, en los dos estudios se llevó a cabo un análisis de superioridad de faricimab Q8W o ITP frente a aflibercept, tanto en la población global como en la población de pacientes naïve, sin que se alcanzasen resultados estadísticamente significativos en ninguno de los casos (tabla 3). En ambos estudios, los análisis de sensibilidad mostraron resultados consistentes con el análisis principal¹⁸.

Con respecto a la variable secundaria clave, el margen de no inferioridad pre-especificado fue del -10%. En el estudio RHINE, la proporción de pacientes que lograron una reducción ≥ 2 puntos en la escala ETDRS DRSS en la semana 52 fue del 44,2%, 43,7% y 46,8% en los brazos f-Q8W, f-ITP y aflibercept, respectivamente. La hipótesis de no inferioridad de faricimab frente a aflibercept no se alcanzó en la población global ITT, con una diferencia del -2,6% (IC97,5%: -12,6% a 7,4%), para la comparación entre f-Q8W vs. aflibercept; y una diferencia del -3,5% (IC 97,5%: -13,4% a 6,3%) para la comparación entre f-ITP vs. aflibercept. En la población de pacientes naïve, se obtuvieron resultados similares, con una diferencia del -5,4% (IC 97,5%: -16,9% a 6,1%) y del -6,9% (IC 97,5%: -18,3% a 4,4%) para las comparaciones de f-Q8W e ITP, respectivamente, frente a aflibercept.

Tabla 3. Cambio desde el valor basal en la BCVA en el promedio de las semanas 48, 52 y 56 en la población ITT de los estudios RHINE y YOSEMITE.

	Variable	Faricimab Q8W	Faricimab ITP	Aflibercept Q8W
RHINE	Cambio en la BCVA desde el nivel basal (IC95%)	10,9 (9,5-12,3)	10,1 (8,7-11,5)	9,4 (7,9-10,8)
	Diferencia de medias ajustadas (IC 95,5%)	1,5 (-0,5 a 3,6)	0,7 (-1,3 a 2,7)	---
YOSEMITE	Cambio en la BCVA desde el nivel basal (IC95%)	10,7 (9,4-12,1)	10,7 (9,4-12,1)	11,4 (10-12,7)
	Diferencia de medias ajustadas (IC95%)	-0,7 (-2,6 a 1,2)	-0,7 (-2,5 a 1,2)	---

La proporción de pacientes del brazo f-ITP que seguían intervalos de dosificación cada 4, 8, 12 o 16 semanas en la semana 96 fue del 10,1%, 11,8%, 13,6% y 64,5%, respectivamente, en el estudio RHINE; y del 7,0%, 14,8%, 18,1% y 60,0%, respectivamente, en el estudio

YOSEMITE. En total, el 78% de los pacientes alcanzó intervalos de tratamiento de cada 12 o 16 semanas en ambos estudios. Los pacientes que alcanzaron intervalos de 12 o 16 semanas y los mantuvieron sin reducción por debajo de las 12 semanas durante el estudio hasta la semana 96 fueron un 63,1% en el estudio RHINE y un 60,4% en el estudio YOSEMITE. La proporción de pacientes que se mantuvieron en intervalos de tratamiento de 16 semanas sin reducción alguna hasta la semana 96 fue del 58,2% en el estudio RHINE y del 52,6% en el estudio YOSEMITE.

Limitaciones, validez y utilidad práctica

En general, el desarrollo clínico y el diseño de los estudios llevados a cabo para ambas indicaciones son adecuados. Para mantener el enmascaramiento, el número de visitas, independientemente del régimen, fue el mismo para todos los sujetos: cada cuatro semanas, con inyecciones simuladas y con dos investigadores en cada visita. El margen de no inferioridad de -4 letras se considera aceptable tanto desde la perspectiva estadística como desde el punto de vista clínico. Además, en ambas indicaciones, tanto los resultados de los análisis de sensibilidad como los resultados de las variables secundarias, son consistentes con los resultados del análisis principal. En los siguientes párrafos se describen algunas limitaciones de estos estudios.

Tanto en los estudios para la indicación de DMAEn como para la de EMD, se permitió utilizar distintos intervalos de tratamiento o pautas flexibles para faricimab; sin embargo, el régimen de tratamiento con el comparador (aflibercept) fue fijo en todos los estudios, a pesar de que la pauta flexible ya está incluida en la práctica clínica habitual y ficha técnica para aflibercept, lo que, aunque permite optimizar la eficacia de aflibercept y realizar la comparación de la forma más conservadora posible, no permite establecer conclusiones sólidas respecto a la comparación de la carga de tratamiento entre ambos fármacos.

En los estudios para la indicación de la DMAEn, todos los pacientes incluidos eran naïve, por lo tanto, actualmente se desconoce si los pacientes no respondedores a otros fármacos antiVEGF podrían beneficiarse de faricimab.

En los estudios para la indicación de EMD, los resultados de la variable secundaria clave, relativos al efecto del tratamiento sobre la gravedad de la retinopatía diabética, son discrepantes entre ambos estudios: en el estudio YOSEMITE, faricimab demostró ser no inferior a aflibercept; pero la hipótesis de no inferioridad no se alcanzó en el estudio RHINE. Por otra parte, la falta de un ajuste por multiplicidad en los resultados secundarios y en los análisis de subgrupos de los EC, en las dos indicaciones, debe llevar a considerar estos hallazgos de tipo exploratorio^{21,22}.

Evaluaciones por otros organismos

El *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) ha publicado recomendaciones para el uso de faricimab tanto en DMAEn²³ como en EMD²⁴. En general, considera que los beneficios de faricimab son similares a los logrados por aflibercept y ranibizumab y recomienda su uso en las mismas condiciones que estos.

Las conclusiones de *Canada's Drug and Health Technology Agency* (CADTH) son que faricimab no es inferior a aflibercept en pacientes adultos en ambas indicaciones (DMAEn y EMD) en resultados de BCVA. Tampoco hay suficiente evidencia de que faricimab sea superior a otros anti-VEGF^{21,22}.

El IQWiG (*Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen*) concluye en sus informes para ambas indicaciones que faricimab no ha demostrado un beneficio adicional en comparación con ranibizumab o aflibercept^{25,26}.

La *Haute Autorité de Santé* (HAS) posiciona faricimab como un tratamiento de primera línea para la DMAEn y el EMD, dejando a criterio del oftalmólogo la selección entre los distintos fármacos anti-VEGF de primera línea. Los informes concluyen que faricimab ha demostrado no inferioridad a aflibercept en términos de BCVA y que presenta un perfil de seguridad comparable, sin aportar un beneficio adicional con respecto al mismo (ASMR V)^{27,28}.

Seguridad

DMAEn

La evaluación de la seguridad de faricimab en el tratamiento de pacientes adultos con DMAEn está basada principalmente en los datos agrupados de los ensayos de fase III TENAYA y LUCERNE. El análisis principal está basado en los datos disponibles hasta la semana 48; se describen adicionalmente datos hasta la semana 60 y datos preliminares de una actualización de seguridad (18). En total, en los estudios de fase III, se expusieron 664 pacientes a faricimab y 662 a aflibercept.

Los datos agrupados hasta la semana 48, muestran que la incidencia de efectos adversos (EA) oculares en el ojo de estudio fue comparable entre los brazos de tratamiento (38,3% en el brazo faricimab y 37,2% en el brazo aflibercept), la mayor parte fueron de gravedad leve o moderada. Los EA oculares más frecuentes, en los brazos faricimab y aflibercept, respectivamente, fueron: hemorragia conjuntival (6,8% vs. 7,7%), empeoramiento de la DMAEn (5,7% vs. 5,7%), desprendimiento de vítreo (3,3% vs. 3,0%), dolor ocular (2,6% vs. 3,0%), ojo seco (2,0% vs. 3,3%), cataratas (3,0% vs. 2,1%) e incremento de la presión intraocular (2,6% vs. 2,3%). La tasa de EA oculares por número de inyecciones en el ojo de

estudio hasta la semana 48 fue de un 12,24% y un 9,95% en los brazos faricimab y aflibercept.

La incidencia de EA oculares que el investigador consideró relacionados con el tratamiento fue baja en ambos brazos (2,9% en el brazo faricimab y 2,6% en el brazo aflibercept). Los más frecuentes en el brazo faricimab fueron desgarro del epitelio pigmentario (1,2%) y vitritis (0,5%); y en el brazo aflibercept, incremento de la presión intraocular (0,5%).

Se encontraron diferencias $\geq 1\%$, no relevantes clínicamente, en los siguientes EA: ojo seco (2,0% vs. 3,3%), partículas flotantes en el vítreo (3,0% vs. 1,7%) y desgarro del epitelio pigmentario (2,9% vs. 1,4%). Los desgarros del epitelio pigmentario fueron de gravedad leve o moderada. Se produjeron desgarros del epitelio pigmentario asociados con una pérdida de visión ≥ 15 letras en 5 pacientes del brazo faricimab y 1 paciente del brazo aflibercept.

En el brazo faricimab, sufrieron al menos un EA ocular grave 13 pacientes (2,0%), frente a 11 pacientes en el brazo aflibercept (1,7%). Los EA oculares graves que se produjeron en el brazo faricimab fueron: desgarro del epitelio pigmentario, uveítis, incremento de la presión intraocular (2 pacientes cada uno, 0,3%), empeoramiento de la DMAEn, dolor ocular, cataratas, queratitis punteada, fibrosis subretiniana, catarata nuclear, hialosis asteroidea, dolor procedimental, uveítis viral y coriorretinitis (viral) (1 paciente cada una, 0,2%). Los EA graves que se produjeron en el brazo aflibercept fueron: empeoramiento de la DMAE (3 pacientes, 0,5%), dolor ocular, fibrosis subretiniana, síndrome de tracción vitreoretiniana, uveítis, catarata cortical, diplopía, aumento de la presión intraocular y papiloma blefaral (1 paciente cada uno, 0,2%).

Los EA de especial interés fueron los eventos que amenazaron la visión. La incidencia fue baja y comparable entre los brazos de tratamiento: 8 pacientes (1,2%) en el brazo faricimab y 12 pacientes (1,8%) en el brazo aflibercept. El EA de especial interés más frecuente, en el brazo faricimab, fue el empeoramiento de la DMAEn y desgarro del epitelio pigmentario (2 pacientes cada uno, 0,3%); y el empeoramiento de la DMAEn (2 pacientes, 0,3%), en el brazo aflibercept. El único evento que requirió intervención médica o quirúrgica para evitar una pérdida de visión permanente fue el empeoramiento de la DMAEn en un paciente (0,2%) del brazo aflibercept, que se sometió a una vitrectomía activada por plasminógeno tisular. La mayor parte de los EA de especial interés se resolvieron (con o sin secuelas) o se estaban resolviendo en la fecha del corte de datos. Los eventos que provocaron una reducción de ≥ 30 letras de agudeza visual que no se habían resuelto en la semana 48 fueron: desgarro del epitelio pigmentario (2 eventos) y cataratas, en el brazo faricimab; y fibrosis subretiniana en el brazo aflibercept.

Hasta la semana 48, la incidencia de eventos de inflamación intraocular fue baja y comparable entre los brazos de tratamiento: 13 pacientes (2,0%) en el brazo faricimab y 8 pacientes (1,2%) en el brazo aflibercept. No se produjeron eventos de vasculitis retiniana o enfermedad oclusiva en ninguno de los brazos de tratamiento. Hasta la semana 48, 3 pacientes del brazo faricimab y 1 del brazo aflibercept presentaron al menos un evento grave de inflamación intraocular; estos fueron uveítis (2 vs. 1 paciente, respectivamente) y coriorretinitis (1 paciente en el brazo faricimab).

Con respecto a los EA no oculares, hasta la semana 48, la incidencia fue comparable entre los brazos de tratamiento (52,1% en el brazo faricimab y 54,8% en el brazo aflibercept). Se encontraron diferencias $\geq 1\%$ en los siguientes EA: hipertensión (3,6% vs. 2,4% en los brazos faricimab y aflibercept, respectivamente), artralgia (3,0% vs. 1,7%), caídas (1,8% vs. 2,9%), bronquitis (2,6% vs. 1,4%) aumento de la tensión arterial (0,2% vs. 1,2%) y disnea (0,2% vs. 1,2%). El EA no ocular más común fue la nasofaringitis (6,3% vs. 6,6%). Hasta la semana 48, el 5,6% de los pacientes del brazo faricimab y el 10% de los pacientes del brazo aflibercept presentaron al menos un EA no ocular grave.

En total, hasta la semana 48, fallecieron 17 pacientes: 9 en el brazo faricimab (1,4%) y 8 en el brazo aflibercept (1,2%). La causa de muerte más frecuente fue fallo cardiaco (2 pacientes en el brazo aflibercept). Tras la semana 48 se produjeron 4 fallecimientos adicionales, 2 en cada brazo de tratamiento. En el estudio STAIRWAY (fase II) se produjeron 3 fallecimientos: 1 en el brazo faricimab Q12W (por ictus isquémico) y 2 en el brazo faricimab Q16W (uno por sepsis y otro por cáncer metastásico). Ninguna de las muertes se consideró relacionada con el tratamiento.

Se hallaron anticuerpos anti-fármaco (ADA) en el 10,4% de los pacientes tratados con faricimab. En general, no se observó ningún impacto significativo de ADA sobre el perfil de seguridad global, pero la tasa de eventos de inflamación intraocular fue más alta en los pacientes ADA-positivo (6,7%) que en los ADA-negativo (1,2%).

EMD

Los datos agrupados de los dos estudios de fase III en EMD muestran que la incidencia de EA fue comparable entre los brazos de tratamiento: 81,4% en f-Q8W, 76,9% en f-ITP y 78,1% en el brazo aflibercept Q8W.

La incidencia de EA oculares en el ojo de estudio también fue comparable entre los brazos de tratamiento (37,3% en el brazo f-Q8W, 35,6% en el brazo f-ITP y 34,4% en el brazo aflibercept). Los EA oculares más frecuentes (brazos f-Q8W, f-ITP y aflibercept, respectivamente) fueron: hemorragia conjuntival (7,3%, 6,0% y 6,1%), cataratas (5,1%, 4,1% y 4,8%), desprendimiento de vítreo (3,7%, 2,8% y 3,2%), partículas flotantes en el vítreo (4,8%,

2,1% y 1,6%) y dolor ocular (1,9%, 2,4% y 3,0%), aumento de la presión intraocular (PIO) (3,7%, 2,2% y 2,1%) y ojo seco (3,5%, 2,2% y 1,8%).

La incidencia de EA oculares graves, aunque fue baja en todos los brazos de tratamiento, fue superior en los pacientes tratados con faricimab que en los tratados con aflibercept (2,4%, 3,0% y 1,3% en los brazos faricimab Q8W, faricimab ITP y aflibercept, respectivamente). Los EA oculares graves más frecuentes fueron: empeoramiento del EMD (0,4% en los brazos combinados de faricimab vs. 0 en los pacientes tratados con aflibercept), endoftalmitis (0,3% vs. 0,2%), cataratas (0,2% vs. 0,3%), hemorragia del vítreo (0,2% vs. 0,2%), uveítis (0,2% vs. 0), reducción transitoria de la agudeza visual (0,2% vs. 0,2%), hipertensión ocular (0,2% vs. 0) y desgarro retiniano (0,2% vs. 0). Los únicos EA oculares graves que se consideraron relacionados con el tratamiento ocurrieron en el brazo f-ITP: uveítis (3 pacientes), coriorretinitis, queratouveítis e hipertensión ocular (1 paciente cada uno). La incidencia de EA oculares graves por inyección fue del 0,34%, 0,39% y 0,14% en los brazos f-Q8W, f-ITP y aflibercept, respectivamente.

Hasta la semana 56, se observó una incidencia de EA que amenazaron la visión superior en los brazos faricimab en comparación con el brazo aflibercept, aunque la incidencia fue baja en general (2,4%, 2,7% y 1,0% en los brazos f-Q8W, f-ITP y aflibercept, respectivamente). El EA más común que requirió intervención médica o quirúrgica para evitar una pérdida de visión permanente fue el desgarro retiniano (0, 0,3% y 0, respectivamente). El EA que amenazó la visión más común asociado con inflamación intraocular grave fue uveítis (0, 0,3% y 0, respectivamente).

Los eventos graves de inflamación intraocular fueron: vitritis (1 paciente en el brazo f-Q8W, 0,2%) y uveítis (2 pacientes en el brazo f-ITP, 0,3%). No se produjeron eventos de inflamación intraocular grave en el brazo aflibercept.

Hasta la semana 56 se produjeron eventos de oclusión vascular retiniana en 5 pacientes: 1 en f-Q8W (0,2%), 2 en f-ITP (0,3%) y 2 en aflibercept (0,3%). Los eventos de oclusión vascular retiniana presentados fueron: oclusión venosa retiniana (en los tres pacientes tratados con faricimab) y embolismo arterial retiniano (en el paciente tratado con aflibercept). La incidencia de EA oculares que conllevaron la interrupción del tratamiento fue comparable entre los brazos de tratamiento.

Se produjeron EA no oculares en el 62,4%, 60,9% y 62,4% de los pacientes de los brazos f-Q8W, f-ITP y aflibercept, respectivamente. Los eventos con una diferencia entre brazos $\geq 2\%$ fueron: nasofaringitis (7,0%, 5,9% y 8,5%, respectivamente), infección del tracto urinario (3,2%, 3,0% y 5,4%) y vómitos (2,9%, 0,8% y 1,6%). Se produjeron EA no oculares graves en el 20,2%, 16,3% y 16,3% de los pacientes de los brazos f-Q8W, f-ITP y aflibercept, respectivamente. La incidencia de EA no oculares que llevaron a la interrupción del

tratamiento fue del 1,3%, 0,6% y 0,8% en los brazos f-Q8W, f-ITP y aflibercept, respectivamente.

Hasta la semana 56, se reportaron 31 fallecimientos, ninguno considerado relacionado con el tratamiento: 13 pacientes en el brazo f-Q8W (2,1%), 9 pacientes en el brazo f-ITP (1,4%) y 9 pacientes en el brazo aflibercept (1,4%). Las causas de muerte más frecuentes fueron: causa desconocida, infarto agudo de miocardio, cáncer de vejiga, parada cardíaca e insuficiencia cardíaca.

Se hallaron anticuerpos anti-fármaco (ADA) en el 8,2% de los pacientes tratados con f-Q8W y en el 8,7% de los pacientes tratados con f-ITP. La tasa de eventos de inflamación intraocular fue más alta en los pacientes ADA-positivo (9,7%) que en los ADA-negativo (0,5%).

Valoración del beneficio clínico

Faricimab ha demostrado ser no inferior a su comparador (aflibercept) en términos de mejora de la agudeza visual, tanto en pacientes adultos con DMAEn como en pacientes adultos con EMD. Aflibercept es considerado un tratamiento estándar en ambas indicaciones y, por tanto, un comparador adecuado. Estos resultados se ven apoyados por los análisis de sensibilidad y por resultados de variables secundarias relevantes, como parámetros anatómicos o calidad de vida relacionada con la función visual.

Discusión

En la actualidad, la terapia estándar para el tratamiento de la DMAEn y el EMD son los fármacos anti-VEGF administrados por vía intravítrea. En la UE, existen tres fármacos anti-VEGF con autorización para ambas indicaciones: ranibizumab, aflibercept y brolocizumab; y un fármaco anti-VEGF y anti-Ang2: faricimab.

Los fármacos anti-VEGF intravítreos comercializados hasta la fecha, han supuesto una mejora considerable para el tratamiento del EMD y la DMAEn, permitiendo no solo detener o enlentecer la pérdida de agudeza visual de estos pacientes, sino también recuperar de forma relevante parte de la agudeza visual perdida. Actualmente se requiere de fármacos con un efecto de mayor duración, que permita reducir la frecuencia de inyecciones y así reducir la carga del tratamiento para los pacientes y optimizar los recursos sanitarios²⁹. Por otra parte, la eficacia de los fármacos anti-VEGF puede reducirse con el tiempo y se requiere de alternativas que demuestren eficacia en los pacientes con respuesta subóptima a los mismos.

DMAEn

La seguridad y eficacia de ranibizumab en el tratamiento de pacientes adultos con DMAEn fue evaluada en base a los datos de dos ensayos pivotaes de fase III (ANCHOR y MARINA), en los que se demostró su superioridad a la terapia fotodinámica, en el estudio ANCHOR, y frente a ningún tratamiento activo (inyección simulada), en el estudio MARINA, siendo la variable principal la BCVA. De acuerdo con su ficha técnica, el tratamiento se inicia con inyecciones mensuales (3 o más) hasta alcanzar la agudeza visual máxima y/o ausencia de signos de actividad de la enfermedad y, a partir de ese momento, los intervalos de monitorización y tratamiento se deben determinar según criterio médico y en base a la actividad de la enfermedad, valorada mediante la agudeza visual y/o parámetros anatómicos¹¹.

Aflibercept se autorizó para el tratamiento de pacientes adultos con DMAEn en base a dos estudios pivotaes de fase III (VIEW 1 y 2), en los que se demostró su no inferioridad frente a ranibizumab con la BCVA como variable principal. De acuerdo a su ficha técnica, el tratamiento se inicia con una inyección mensual para las tres primeras dosis. Después, el intervalo de tratamiento se amplía a dos meses. En función de la valoración de los resultados visuales y/o anatómicos por parte del médico, el intervalo entre tratamientos puede mantenerse en dos meses o ampliarse más, utilizando una pauta posológica de T&E, sin que se hayan estudiado intervalos de tratamiento superiores a 16 semanas ni inferiores a 4 semanas entre inyecciones¹².

La eficacia y seguridad de brolocizumab en el tratamiento de la DMAEn fue evaluada en base a dos ensayos clínicos de fase III (HAWK y HARRIER), en los que demostró su no inferioridad a aflibercept utilizando la BCVA como variable principal. Según su ficha técnica, se administra con periodicidad mensual para las tres primeras dosis. Después, el médico puede individualizar los intervalos de tratamiento en base a la actividad de la enfermedad valorada mediante la agudeza visual y/o parámetros anatómicos. En pacientes sin actividad de la enfermedad, se debe considerar el tratamiento cada 12 semanas, mientras que en pacientes con actividad de la enfermedad, se debe considerar el tratamiento cada 8 semanas¹³.

Con respecto a faricimab, ha demostrado no inferioridad frente a comparador activo (aflibercept) en dos ensayos clínicos en pacientes adultos naïve con DMAEn utilizando el cambio en BCVA como variable principal. La pauta de administración recomendada es mensual para las 4 primeras dosis y, posteriormente, en función de una evaluación de la actividad de la enfermedad basada en resultados visuales y/o anatómicos, se debe considerar la administración cada 16 semanas para pacientes sin actividad de la enfermedad y cada 8 o 12 semanas para pacientes con actividad de la enfermedad. Los datos de seguridad para intervalos de tratamiento iguales o inferiores a 8 semanas entre inyecciones son limitados²⁰.

Según la posología recomendada en las fichas técnicas para estos productos, faricimab permite una extensión de los intervalos entre inyecciones igual a aflibercept (de 16 semanas) y mayor que la recomendada para brolicizumab (de 12 semanas). La pauta posológica recomendada para faricimab permite alcanzar intervalos de cada 16 semanas inmediatamente después de la fase de carga, sin necesidad de extender los intervalos progresivamente. Esta opción no se contempla en la posología recomendada para el resto de fármacos disponibles. Sin embargo, la fase de carga de faricimab incluye una inyección mensual más que sus alternativas, por lo que no queda claro que el número de inyecciones recibidas por los pacientes vaya a ser inferior que con otras alternativas. Dado que, para los 4 fármacos, el intervalo de tratamiento depende de la evaluación de los resultados anatómicos y/o visuales del paciente; para evaluar adecuadamente la carga de tratamiento comparada entre las distintas alternativas serían necesarios estudios específicos adecuadamente diseñados. Los ensayos TENAYA y LUCERNE han permitido ajustar los intervalos de tratamiento de faricimab a 8, 12 o 16 semanas; pero no los de aflibercept, que se administró cada 8 semanas invariablemente, siguiendo la pauta posológica autorizada en el momento del diseño de los estudios. Este diseño permite optimizar la eficacia de aflibercept y evaluar así la eficacia de faricimab de un modo conservador; pero impide comparar adecuadamente el número de inyecciones requeridas por los pacientes con cada fármaco.

Los estudios de fase III TENAYA y LUCERNE incluyeron únicamente pacientes naïve para el tratamiento de la DMAEn, por lo que existe incertidumbre respecto a la extrapolación de resultados a pacientes que presentan respuesta subóptima o han perdido la respuesta a otros tratamientos anti-VEGF. En un estudio retrospectivo, se incluyeron 190 ojos previamente tratados con otros anti-VEGF que, debido a la presencia de fluido persistente en la retina o a la incapacidad para extender los intervalos de tratamiento más allá de 4-6 semanas, cambiaron el tratamiento a faricimab. Tras el cambio, globalmente se observó una mejora modesta en la agudeza visual y el grosor del subcampo central, y una ligera tendencia al incremento de los intervalos de tratamiento. Aunque este estudio sugiere unos resultados favorables sobre el uso de faricimab en pacientes refractarios a otros tratamientos, su diseño retrospectivo y el corto periodo de seguimiento impiden obtener unas conclusiones sólidas al respecto³⁰.

Faricimab ha demostrado su no inferioridad a aflibercept en términos de agudeza visual; el margen de no inferioridad establecido (-4 letras) es adecuado. Los resultados de las variables secundarias y de los análisis de sensibilidad apoyan el análisis principal de forma consistente. Faricimab también se ha comparado directamente con ranibizumab en dos ensayos de fase II (AVENUE y STAIRWAY). En estos estudios, faricimab no logró demostrar superioridad frente a ranibizumab, presentando resultados numéricamente similares a éste en términos de agudeza visual, sin que se haya establecido su equivalencia terapéutica en términos estadísticos por no ser el objetivo de estos estudios¹⁸.

Un metaanálisis en red financiado por Novartis (compañía responsable de brolocizumab y ranibizumab) ha comparado la eficacia de distintos fármacos anti-VEGF ivt en el tratamiento de la DMAEn, incluyendo brolocizumab, ranibizumab, aflibercept y faricimab. De acuerdo con los autores de este estudio, aunque brolocizumab obtuvo mejores resultados que sus comparadores en términos anatómicos, los resultados de agudeza visual entre todos los tratamientos anti-VEGF comparados fueron similares³¹.

El ensayo AVENUE, de fase II, incluyó un número reducido de pacientes con respuesta incompleta a otros tratamientos anti-VEGF, pero no se pudo demostrar un beneficio adicional del uso de faricimab en comparación con ranibizumab 0,5 mg en esta población. Sin embargo, en uno de los brazos de tratamiento, los pacientes fueron tratados con ranibizumab y posteriormente cambiaron a faricimab; los resultados de este grupo de pacientes muestran un mantenimiento del efecto tras el cambio en el tratamiento anti-VEGF. De acuerdo con esto y con la experiencia publicada con el cambio entre otros tratamientos anti-VEGF, se decidió no restringir la indicación de faricimab a pacientes naïve¹⁸.

Con respecto a la seguridad, el número total de EA reportados en los estudios, en general, se mantuvo balanceado entre los brazos de tratamiento. Los EA fueron generalmente manejables y de gravedad leve a moderada. Debido al diseño de los estudios, los datos de seguridad para el régimen de faricimab más intensivo (Q8W) son limitados, ya que el grupo de pacientes que recibió esta pauta fue el menos numeroso (n=143). Los datos agrupados de ambos estudios sugieren una mayor frecuencia de EA para la pauta Q8W de faricimab. Otra limitación es que no se disponen de datos de seguridad relativos al uso bilateral de faricimab. Se espera que los estudios de extensión, aún en marcha, generen información al respecto¹⁸. En general, los datos de seguridad indican que faricimab tiene un perfil de seguridad comparable al de aflibercept y es generalmente bien tolerado, con una incidencia baja (menor al 5%) de EA que conllevaron la retirada del estudio.

De acuerdo con los datos presentados, faricimab puede considerarse una alternativa a aflibercept para pacientes adultos para el tratamiento de la DMAEn, en espera de los resultados de seguridad a largo plazo, particularmente en el régimen Q8W, así como de estudios en poblaciones especiales, como mayores de 80 años o pacientes con antecedentes cardiovasculares.

EMD

La eficacia de ranibizumab en el tratamiento de pacientes adultos con deficiencia visual debida a EMD se demostró fundamentalmente en dos ensayos clínicos: RESOLVE, de superioridad a tratamiento simulado; y RESTORE, en el que ranibizumab demostró su superioridad a la fotocoagulación con láser. La pauta posológica recomendada para pacientes con EMD es similar a la descrita previamente para los pacientes con DMAEn¹¹.

Aflibercept demostró su eficacia en el tratamiento de pacientes adultos con EMD en los ensayos VIVID^{DME} y VISTA^{DME}, ambos controlados con comparador activo (fotocoagulación con láser). La pauta posológica recomendada en la ficha técnica de aflibercept para EMD es similar a la previamente descrita para DMAEn, con una única diferencia: el tratamiento debe iniciarse con una inyección mensual para las 5 primeras dosis¹².

La eficacia de brolocizumab en el tratamiento de pacientes adultos con EMD fue evaluada en dos ensayos de fase III (KESTREL y KITE), en los que demostró ser no inferior a aflibercept en términos de BCVA. La pauta posológica recomendada en la ficha técnica de brolocizumab, para los pacientes con EMD, difiere de la descrita para DMAEn en la fase de carga, que en el caso del EMD consiste en 5 dosis administradas cada 6 semanas¹³.

En su caso, faricimab, ha demostrado su eficacia en el tratamiento de pacientes adultos con EMD en dos ensayos de no inferioridad frente a aflibercept, utilizando la BCVA como variable principal. De acuerdo con su ficha técnica, la pauta de administración recomendada es mensual para las 4 primeras dosis y, posteriormente, el tratamiento debe ser individualizado utilizando un enfoque de T&E, sin que se hayan estudiado intervalos de tratamiento inferiores a 4 semanas (ni superiores a 16 semanas) entre inyecciones²⁰.

Según la posología recomendada en las fichas técnicas para estos productos, faricimab requiere solamente 4 dosis mensuales al inicio del tratamiento, frente a las 5 requeridas para aflibercept. Brolocizumab también requiere de 5 dosis al inicio del tratamiento, pero con intervalos de 6 semanas en lugar de mensuales. Posteriormente, los intervalos de tratamiento se pueden extender para todos los fármacos, siendo el intervalo máximo estudiado entre las dosis de 12 semanas para brolocizumab y de 16 semanas para faricimab. En el caso de aflibercept, la ficha técnica indica que los datos son limitados para intervalos superiores a 16 semanas. Al igual que ocurre con la indicación de EMD, el diseño de los estudios RHINE y YOSEMITE no permite comparar adecuadamente la carga de tratamiento entre los pacientes tratados con aflibercept y los tratados con faricimab, ya que el brazo control con aflibercept siguió una pauta de tratamiento fija.

El desarrollo clínico de faricimab proporciona comparaciones directas con ranibizumab y con aflibercept. En el estudio BOULEVARD, de fase II, faricimab demostró ser superior a ranibizumab en términos de cambio medio en BCVA desde el nivel basal; sin embargo, la relevancia clínica de la diferencia observada es cuestionable, ya que el valor inferior del intervalo de confianza al 80% (de la diferencia entre ambos tratamientos) es de tan solo 1,1 letras ETDRS para la población global (1,5 letras para la población de pacientes naïve). Otra limitación importante de este estudio es que la dosis de ranibizumab utilizada (0,3 mg) es inferior a la aprobada para la UE (0,5 mg). Por ello, los resultados de este estudio no permiten establecer claramente la superioridad de faricimab con respecto a ranibizumab. Por otra parte, los estudios RHINE y YOSEMITE han demostrado la no inferioridad de faricimab frente a aflibercept en términos de BCVA. Los resultados de las variables

secundarias y de los análisis de sensibilidad apoyan el análisis principal de forma consistente.

Aunque no existen comparaciones directas que comparen la eficacia y seguridad de faricimab con la del resto de alternativas, sí existen comparaciones directas^{32,33} y un metaanálisis en red³⁴ que sugieren que aflibercept proporciona mejores resultados que ranibizumab y bevacizumab en el tratamiento de la deficiencia visual debida a EMD, lo que lo convierte en uno de los comparadores más adecuados. Estos estudios tampoco incluyeron en sus comparaciones a brolocizumab que, como ya se ha mencionado, demostró también ser no inferior a aflibercept en dos ensayos clínicos aleatorizados de fase III, en términos de agudeza visual.

La población de los estudios de fase III RHINE y YOSEMITE estuvo compuesta mayoritariamente por pacientes naïve, pero se incluyeron también pacientes previamente tratados con terapia anti-VEGF en el ojo de estudio (20,4% y 22,9% de las poblaciones de los estudios RHINE y YOSEMITE, respectivamente). A pesar de que la proporción de pacientes previamente tratados con anti-VEGF fue minoritaria, los resultados del análisis de la variable principal en este subgrupo de pacientes fueron consistentes con los obtenidos en la población global, lo que apoya el uso de faricimab en pacientes previamente tratados.

También están los datos de un estudio retrospectivo de tipo exploratorio, con solo 51 pacientes con EMD que ha proporcionado un indicio muy preliminar de una posible utilidad de faricimab en algunos pacientes con EMD resistente a otros tratamientos anti-VEGF³⁵; no obstante, por sus características, el estudio consta de numerosas limitaciones (diseño retrospectivo y no aleatorizado, población muy reducida, seguimiento a corto plazo...) y sería conveniente disponer de estudios prospectivos y aleatorizados, adecuadamente diseñados, que explorasen mejor esta posibilidad.

En general, el perfil de seguridad ocular de faricimab parece algo menos favorable que el de aflibercept para esta indicación: se ha reportado una incidencia de EA oculares ligeramente superior en los brazos faricimab (37,3% y 35,6% en las pautas Q8W y PTI, respectivamente) que en el brazo aflibercept (34,4%). Lo mismo ocurre con la incidencia de EA oculares graves (2,4% y 3,0% vs. 1,3%), EA que amenazaron la visión (2,4% y 2,7% vs. 1,0%) y eventos de inflamación intraocular (1,3% y 1,4% vs. 0,6%). Sin embargo, las diferencias globales en términos absolutos son relativamente pequeñas y no son consistentes entre ambas indicaciones estudiadas. Los datos de seguridad del brazo faricimab ITP aglutinan a pacientes que recibieron inyecciones cada 4, 8, 12 y 16 semanas; aunque la mayoría de los pacientes recibían inyecciones cada 16 semanas, una proporción significativa recibió inyecciones cada 4 u 8 semanas; sería interesante conocer en qué medida estos pacientes contribuyeron a aumentar la proporción de EA oculares reportados en este brazo de tratamiento, ya que podría suponer un criterio diferencial a la

hora de establecer una preferencia por el uso de otros tratamientos en aquellos pacientes que requieran de inyecciones más frecuentemente. La incidencia de EA no oculares fue similar entre los brazos de tratamiento.

A diferencia de otros fármacos anti-VEGF, faricimab presenta una acción inhibitoria dual, actuando no solo frente a VEGF-A, sino inhibiendo también la vía de la Ang-2²⁰. No obstante, los datos actuales no demuestran que este mecanismo de acción dual suponga una ventaja en términos de eficacia o de reducción de la carga de tratamiento con respecto a otros fármacos anti-VEGF.

Conclusión

Faricimab ha demostrado no ser inferior a aflibercept en términos de mejora de la agudeza visual, tanto en pacientes adultos con DMAEn naïve al tratamiento para la DMAEn como en pacientes adultos con EMD naïve y pretratados. Como limitaciones, cabe destacar que no se dispone de evidencia en pacientes con mal control de la diabetes, antecedentes de ictus e IAM reciente y HTA no controlada. Hasta el momento, el mecanismo de acción dual de faricimab no ha demostrado una ventaja adicional frente a otros fármacos ya disponibles. Por otra parte, en DMAEn, el perfil de seguridad de faricimab fue comparable a aflibercept, mientras que en EMD la incidencia de EA oculares graves fue superior con faricimab, aunque la incidencia fue, en general, baja. Por último, aún se desconoce la seguridad de faricimab a largo plazo y sería conveniente disponer de mayor evidencia de faricimab en pacientes con DMAEn previamente tratados con otro antiVEGF.

De acuerdo con los resultados expuestos, faricimab puede considerarse una alternativa terapéutica al resto de tratamientos anti-VEGF actualmente disponibles, para el tratamiento de pacientes adultos con DMAEn o con deficiencia visual debida a EMD, teniendo en cuenta las incertidumbres previamente mencionadas en materia de seguridad y la mayor experiencia de uso disponible con otros fármacos anti-VEGF.

Grupo de expertos

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

Todos los expertos han realizado una declaración de conflictos de interés.

El Laboratorio Titular, la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH), la Sociedad Española de Farmacología Clínica (SEFC), la Sociedad Española de Oftalmología (SEO), la Sociedad Española de Retina y Vítreo (SERV), la Sociedad Española de Diabetes (SED), la Alianza General de Pacientes (AGP), la Asociación Mácula-Retina, la Federación Española de Diabetes (FEDE), el Foro Español de Pacientes (FEP), la Plataforma de Organizaciones de Pacientes (POP) han tenido oportunidad de enviar comentarios al documento.

Anexo

Figura 1. Características diferenciales comparadas con otras alternativas similares.

Características diferenciales comparadas con otras alternativas similares				
Nombre	Faricimab	Ranibizumab	Aflibercept	Brolucizumab
Presentación	Solución inyectable de faricimab 120 mg/ml.	Solución de ranibizumab 10 mg/ml en vial de 0,23 ml o en jeringa precargada de 0,165 ml.	Solución de aflibercept de 40 mg/ml en vial de 100 µL o jeringa precargada de 90 µL.	Solución de brolucizumab 120 mg/ml en vial o jeringa precargada de 0,165 ml
Posología	<p>6 mg (0,05 ml) por vía intravítrea. El tratamiento se inicia con inyecciones mensuales para las 4 primeras dosis. Posteriormente se recomienda una evaluación de la actividad de la enfermedad basada en resultados visuales y/o anatómicos, ajustando los intervalos de tratamiento del siguiente modo:</p> <p>Para DMAEn: en pacientes sin actividad de la enfermedad, se debe considerar la administración de faricimab cada 4 meses. En pacientes con actividad de la enfermedad, se debe considerar el tratamiento cada 2 o 3 meses. Los datos de seguridad para intervalos de tratamiento iguales o inferiores a 2 meses son limitados.</p>	<p>Ambas indicaciones: 0,5 mg (0,05 ml) administrados mediante inyección intravítrea.</p> <p>El tratamiento se inicia con una inyección al mes hasta alcanzar la agudeza visual máxima y/o no haya signos de actividad de la enfermedad. Pueden ser necesarias 3 o más inyecciones mensuales consecutivas. A partir de ese momento, los intervalos de monitorización y tratamiento se deben determinar según criterio médico y en base a la actividad de la enfermedad. El intervalo entre dos dosis inyectadas en el mismo ojo debe ser como mínimo de 4 semanas.</p>	<p>2 mg (0,05 ml) por vía intravítrea.</p> <p>DMAEn: El tratamiento se inicia con una inyección mensual para las tres primeras dosis. Después, el intervalo de tratamiento se amplía a 2 meses. En función de los resultados visuales y/o anatómicos, el intervalo puede extenderse siguiendo una pauta T&E, sin que se hayan estudiado intervalos superiores a 4 meses ni inferiores a 4 semanas.</p> <p>EMD: El tratamiento se inicia con una inyección mensual para las 5 primeras dosis, seguidas de una inyección cada 2 meses. En función de los resultados visuales y/o anatómicos, el intervalo entre tratamientos puede ampliarse siguiendo una pauta T&E. El intervalo entre dosis no debe ser inferior a un mes y existen datos limitados para intervalos de tratamiento superiores a 4 meses.</p>	<p>6 mg (0,05 ml) por vía intravítrea.</p> <p>El tratamiento se inicia con una inyección mensual para las 3 primeras dosis (DMAEn) o con una inyección cada 6 semanas para las 5 primeras dosis (EMD).</p> <p>Posteriormente, para ambas indicaciones, el médico puede individualizar los intervalos de tratamiento en base a la actividad de la enfermedad. En pacientes sin actividad de la enfermedad, se debe considerar el tratamiento cada 3 meses. En pacientes con actividad de la enfermedad, se debe considerar el tratamiento cada 2 meses.</p>

	<p>Para EMD: el tratamiento es individualizado utilizando un enfoque de T&E. El intervalo se puede extender hasta 4 meses, en incrementos de hasta 4 semanas. No se han estudiado intervalos de tratamiento inferiores a 4 semanas entre inyecciones.</p>			
<p>Indicación aprobada en FT o no</p>	<p>Tratamiento de pacientes adultos con:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Degeneración macular asociada a la edad neovascular. - Alteración visual debida a edema macular diabético. 	<p>Tratamiento de pacientes adultos con:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Degeneración macular asociada a la edad neovascular. - Alteración visual debida a edema macular diabético. 	<p>Tratamiento de pacientes adultos con:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Degeneración macular asociada a la edad neovascular. - Alteración visual debida a edema macular diabético. 	<p>Tratamiento de pacientes adultos con:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Degeneración macular asociada a la edad neovascular. - Alteración visual debida a edema macular diabético.
<p>Efectos adversos</p>	<p>Las reacciones adversas más frecuentes fueron cataratas (11%), hemorragia conjuntival (7%), aumento de la presión intraocular (4%), partículas flotantes en el vítreo (4%), dolor ocular (3%) y desgarro del epitelio pigmentario de la retina (solo en DMAEn) (3%).</p>	<p>Las reacciones adversas oculares más frecuentes son: dolor ocular (17,6%), hiperemia ocular (3,9%), aumento de la presión intraocular (29,4%), vitritis, desprendimiento de vítreo (3,9%), hemorragia retiniana (3,9%), alteración visual (2%), partículas flotantes en el vítreo (15,7%), hemorragia conjuntival (25,5%), irritación ocular (2%), sensación de cuerpo extraño en los ojos (5,9%), aumento de lagrimeo (7,8%), blefaritis (2%), ojo seco y prurito ocular (3,9%).</p>	<p>Las reacciones adversas observadas más frecuentemente fueron hemorragia conjuntival (25%), hemorragia retiniana (11%), agudeza visual reducida (11%), dolor ocular (10%), catarata (8%), aumento de la presión intraocular (8%), desprendimiento de vítreo (7%) y partículas flotantes en el vítreo (7%).</p> <p>Se produjeron reacciones adversas oculares graves relacionadas con el procedimiento de inyección en menos de 1 de cada 1900 inyecciones, que incluyeron ceguera, endoftalmitis, desprendimiento de retina, catarata traumática, catarata, hemorragia vítrea, desprendimiento de vítreo y aumento de la presión intraocular.</p>	<p>La reacción adversa notificada con mayor frecuencia fue hemorragia conjuntival (5,7%). Las reacciones adversas más graves fueron oclusión arterial retiniana (0,5%) y endoftalmitis (0,3%).</p>

		<p>Las reacciones adversas no oculares más frecuentes son cefalea, nasofaringitis y artralgia.</p> <p>Las reacciones adversas de mayor gravedad incluyen endoftalmitis, ceguera, desprendimiento de retina, desgarro retiniano y catarata traumática iatrogénica.</p>		
--	--	---	--	--

Figura 1. Evolución de la agudeza visual en los pacientes tratados con faricimab y aflibercept en el estudio TENAYA, desde el inicio del estudio hasta la semana 60.

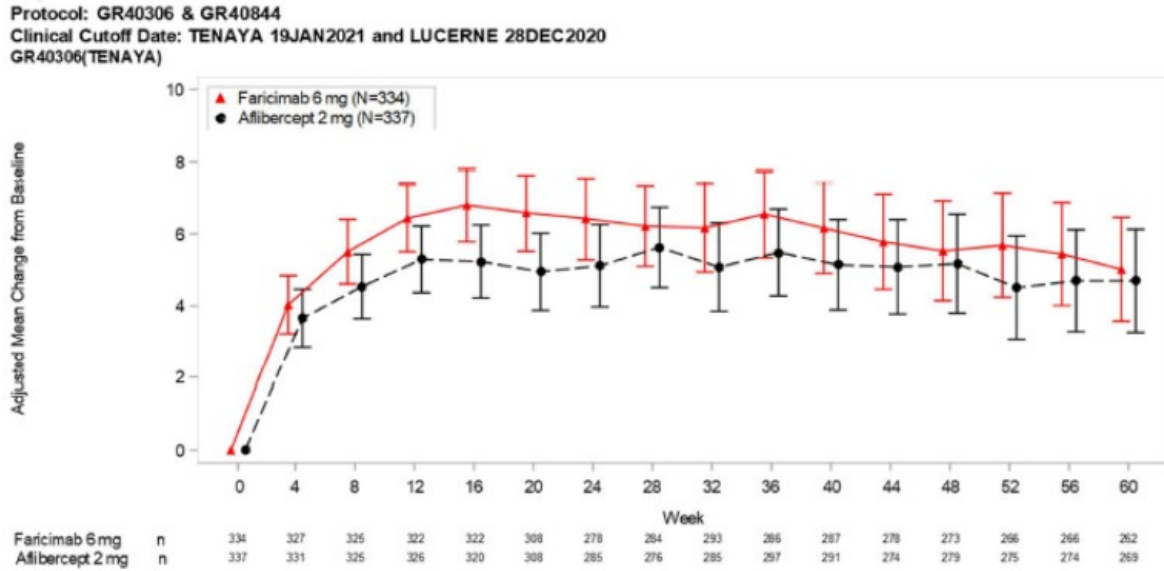
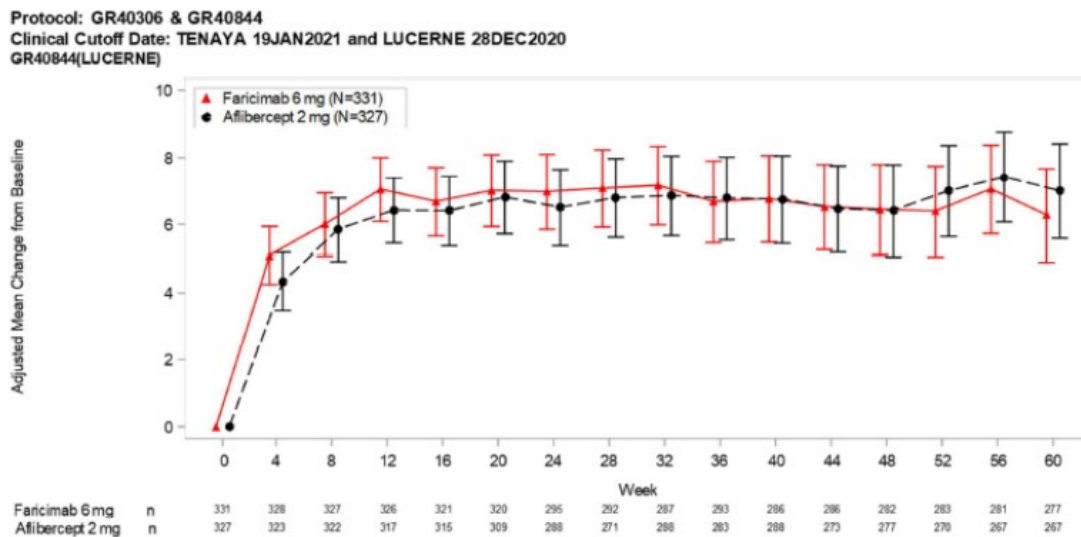


Figura 2. Evolución de la agudeza visual en los pacientes tratados con faricimab y aflibercept en el estudio LUCERNE, desde el inicio del estudio hasta la semana 60.



Referencias

1. Mitchell P, Liew G, Gopinath B, Wong TY. Age-related macular degeneration. *Lancet*. 2018; 392(10153):1147-1159.
2. García Lozano I, López García S, Elosua de Juan I. Actualización en el manejo de la degeneración macular asociada a la edad. *Rev Esp Geriatr Gerontol*. 2012; 47(5):214-219.
3. Casaroli-Marano R, Roura M; Grupo de Estudio Optimal. Disponibilidad de recursos para pacientes con degeneración macular asociada a la edad de tipo húmedo. *Arch Soc Esp Ophthalmol*. 2013; 88(8):307-312.
4. Spanish Eyes Epidemiological (SEE) Study Group. Prevalence of age-related macular degeneration in Spain. *Br J Ophthalmol*. 2011; 95(7):931-936.
5. Ciulla TA, Amador AG, Zinman B. Diabetic retinopathy and diabetic macular edema: pathophysiology, screening, and novel therapies. *Diabetes Care*. 2003; 26:2653-2664.
6. Virgili_G, Parravano_M, Evans_JR, Gordon_I, Lucenteforte_E. Anti-vascular endothelial growth factor for diabetic macular oedema: a network meta-analysis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2018, Issue 10. Art. No.: CD007419.
7. Li JQ, Welchowski T, Schmid M, Letow J, Wolpers C, Pascual-Camps I, et al. Prevalence, incidence and future projection of diabetic eye disease in Europe: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Epidemiol*. 2020; 35:11-23.
8. Nguyen QD, Shah SM, Van Anden E, Sung JU, Vitale S, Campochiaro PA. Supplemental oxygen improves diabetic macular edema: a pilot study. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2004; 45:617-624.
9. Derevanik NL, Vinos SA, Xiao WH, Mori K, Turon T, Hudish T, et al. Quantitative assessment of the integrity of the blood-retinal barrier in mice. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2002; 43:2462-2467.
10. Andonegui Navarro J, Jiménez Lasanta L. Edema macular diabético. *An Sist Sanit Navar*. 2008; 31 Suppl 3:35-44.
11. Ficha técnica de Lucentis® (ranibizumab). Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/ft/106374004/FT_106374004.pdf
12. Ficha técnica de Eylea® (aflibercept). Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/ft/112797001/FT_112797001.pdf
13. Ficha técnica de Beovu® (brolucizumab). Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/ft/1191417/FT_1191417.pdf
14. Schmidt-Erfurth U, Chong V, Loewenstein A, Larsen M, Souied E, Schlingemann R, et al. Guidelines for the management of neovascular age-related macular degeneration by the European Society of Retina Specialists (EURETINA). *Br J Ophthalmol*. 2014; 98(9):1144-1167.
15. Manejo de las complicaciones oculares de la diabetes. Retinopatía Diabética y Edema Macular. "Guías de Práctica Clínica de la SERV". Disponible en www.serv.es.
16. Freund KB, Korobelnik JF, Devenyi R, Framme C, Galic J, Herbert E, et al. TREAT-AND-EXTEND REGIMENS WITH ANTI-VEGF AGENTS IN RETINAL DISEASES: A Literature Review and Consensus Recommendations. *Retina*. 2015; 35:1489-1506.
17. 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. *Lancet*. 2022;399(10326):729-740.
18. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). European Public Assessment Report (EPAR) for Vabysmo® (faricimab). EMA/687844/2022. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/vabysmo-epar-public-assessment-report_en.pdf

19. 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. *Lancet*. 2022;399(10326):741-755.
20. Ficha técnica de Vabysmo® (faricimab). Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/ft/1221683001/FT_1221683001.pdf
21. Canada's Drug and Health Technology Agency (CADTH). Faricimab for the treatment of Neovascular (wet) age-related macular degeneration. 2022. Disponible en: <https://www.cadth.ca/search?s=faricimab>
22. Canada's Drug and Health Technology Agency (CADTH). Faricimab for the treatment of diabetic macular edema. 2023. Disponible en: <https://www.cadth.ca/search?s=faricimab>
23. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Faricimab for treating wet age-related macular degeneration. 2022 Disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta800/resources/faricimab-for-treating-wet-agerelated-macular-degeneration-pdf-82613243170501>
24. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Faricimab for treating diabetic macular oedema. 2022. Disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta799/resources/faricimab-for-treating-diabetic-macular-oedema-pdf-82611625700293>
25. The independent Institute for Quality and Efficiency in Health Care (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, IQWiG). Faricimab (neovascular age-related macular degeneration). 2023. Disponible en: <https://www.iqwig.de/en/projects/a22-110.html>
26. The independent Institute for Quality and Efficiency in Health Care (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, IQWiG). Faricimab (visual impairment due to diabetic macular edema). 2023. Disponible en <https://www.iqwig.de/en/projects/a22-109.html>
27. Haute Autorité de Santé (HAS). VABYSMO (faricimab) – Dégénérescence maculaire liée à l'âge néovasculaire (DMLAn). AVIS SUR LES MÉDICAMENTS. 2023. Disponible en: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3413296/fr/vabysmo-faricimab-degenerescence-maculaire-liee-a-l-age-neovasculaire-dmlan
28. Haute Autorité de Santé (HAS). VABYSMO (faricimab) – Œdème maculaire diabétique (OMD). AVIS SUR LES MÉDICAMENTS. 2023. Disponible en: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3413299/fr/vabysmo-faricimab-oedeme-maculaire-diabetique-omd
29. Pina Marín B, Gajate Paniagua NM, Gómez-Baldó L, Gallego-Pinazo R. Burden of disease assessment in patients with neovascular age-related macular degeneration in Spain: Results of the AMD-MANAGE study. *Eur J Ophthalmol*. 2022;32(1):385-394.
30. Leung EH, Oh DJ, Alderson SE, Bracy J, McLeod M, Perez LI, Bottini A, Chin Yee D, Mukkamala K. Initial Real-World Experience with Faricimab in Treatment-Resistant Neovascular Age-Related Macular Degeneration. *Clin Ophthalmol*. 2023 May 5;17:1287-1293.
31. 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):3425-3448.
32. Diabetic Retinopathy Clinical Research Network, Wells JA, Glassman AR, Ayala AR, Jampol LM, Aiello LP, et al. Aflibercept, bevacizumab, or ranibizumab for diabetic macular edema. *N Engl J Med*. 2015; 372:1193-1203.
33. Wells JA, Glassman AR, Ayala AR, Jampol LM, Bressler NM, Bressler SB, et al. Aflibercept, Bevacizumab, or Ranibizumab for Diabetic Macular Edema: Two-Year Results from a Comparative Effectiveness Randomized Clinical Trial. *Ophthalmology*. 2016; 123:1351-1359.
34. Virgili_G, Parravano_M, Evans_JR, Gordon_I, Lucenteforte_E. Anti-vascular endothelial growth factor for diabetic macular oedema: a network meta-analysis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2018, Issue 10. Art. No.: CD007419.
35. Rush RB, Rush SW. Faricimab for Treatment-Resistant Diabetic Macular Edema. *Clin Ophthalmol*. 2022; 16:2797-2801.