

INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO

IPT-359/V1/25042025

# Informe de Posicionamiento Terapéutico de faricimab (Vabysmo®) en el tratamiento de pacientes adultos con alteración visual debida al edema macular secundario a la oclusión de la vena retiniana: oclusión de la rama venosa retiniana (ORVR) u oclusión de la vena central retiniana (OVCR)

Fecha de publicación: 25 de abril de 2025

## Índice

Introducción.....	2
Faricimab (Vabysmo®).....	2
Farmacología.....	3
Eficacia.....	3
Diseño de los estudios BALATON y COMINO.....	3
Resultados del estudio BALATON (parte 1).....	5
Resultados del estudio COMINO (parte 1).....	7
Resultados de la parte 2 de los estudios BALATON y COMINO.....	9
Seguridad.....	9
EA oculares.....	10
EA no oculares.....	11
EA de especial interés.....	12
Inmunogenicidad.....	13
Discusión.....	13
Conclusión.....	16
Grupo de expertos.....	17
Anexo.....	18
Referencias.....	20



## Introducción

La oclusión de la vena retiniana (OVR) es uno de los trastornos vasculares de la retina más comunes y se asocia con grados variables de pérdida de visión (1). Se considera la segunda causa de ceguera en pacientes con trastornos vasculares en la retina, por detrás de la retinopatía diabética (2,3). Los tipos principales de OVR incluyen oclusión de la rama venosa retiniana (ORVR), oclusión de la vena central retiniana (OVCR) y oclusión venosa hemirretiniana (OVHR) (4). Clásicamente, la OVHR se ha considerado una variante de ORVR, aunque su curso clínico está más próximo a la OVCR (5,6).

En 2015, aproximadamente 28,06 millones de adultos estaban afectados por algún tipo de OVR en todo el mundo, de los cuales, 4,67 millones estaban afectados por OVCR y 23,38 millones estaban afectados por ORVR. La prevalencia global estimada aumenta con la edad avanzada, pero no muestra diferencias significativas entre sexos (7).

Los principales factores de riesgo para el desarrollo de OVR son la edad y los trastornos vasculares sistémicos. En aproximadamente la mitad de los casos, la edad de inicio es superior a los 65 años. Las enfermedades sistémicas como hipertensión, hiperlipidemia y diabetes mellitus están asociadas al desarrollo de OVR. El factor de riesgo ocular más común es el glaucoma (8).

La patogenia del edema macular en pacientes con OVR comienza con un aumento de la presión intraluminal dentro de la vena retiniana, causado por una obstrucción vascular, lo que conduce a áreas de perfusión retiniana reducida e isquemia. La isquemia conduce a una regulación positiva y secreción del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) (3,9) y angiopoyetina-2 (Ang-2), ambas citocinas proangiogénicas y de hiperpermeabilidad vascular bien conocidas. La Ang-2 aporta además propiedades proinflamatorias y de desestabilización vascular adicionales (3,10).

La OVR se presenta comúnmente como un descenso abrupto y no doloroso de la visión central debido al edema macular. Con menor frecuencia, los pacientes pueden presentar antecedentes de pérdida transitoria de visión de entre segundos y minutos de duración, con recuperación completa posterior. Estos síntomas pueden recurrir durante varios días o semanas antes de que se produzca la reducción permanente de visión. También se han descrito metamorfopsia y defectos del campo visual (3,11,12).

De acuerdo con las guías de EURETINA (Sociedad Europea de Especialistas de Retina), el estándar de tratamiento actual para el edema macular secundario a OVR es la terapia intravítrea con fármacos antiangiogénicos (anti-VEGF). Los que cuentan con autorización en la UE son ranibizumab, aflibercept 2 mg y faricimab (éste último, también con actividad anti-Ang-2). Bevacizumab también se utiliza habitualmente fuera de indicación. El implante intravítreo de dexametasona se considera en la actualidad una opción de segunda línea, aunque se puede contemplar como primera línea en pacientes con riesgo cardiovascular sistémico. Previamente a la introducción de los fármacos antiangiogénicos, el tratamiento habitual para el edema secundario a OVR era la fotocoagulación con láser; en la actualidad, se considera una opción de segunda línea (6).

## Faricimab (Vabysmo®)

Faricimab (Vabysmo®) está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con alteración visual debida al edema macular secundario a la oclusión de la vena retiniana (oclusión de la rama venosa retiniana [ORVR] u oclusión de la vena central retiniana [OVCR]).

También tiene otras indicaciones que no son objeto de este IPT, para el tratamiento de pacientes adultos con degeneración macular asociada a la edad neovascular y para el tratamiento de pacientes adultos con alteración visual debida a edema macular diabético.

Se presenta en forma de solución inyectable con 120 mg/ml de faricimab o en jeringa precargada con la misma solución. Este medicamento debe ser administrado por un médico cualificado con experiencia en inyecciones intravítreas. Cada

jeringa precargada o vial se debe usar solamente para el tratamiento de un único ojo. La dosis recomendada para el tratamiento de adultos con edema macular secundario a OVR es de 6 mg (0,05 ml de solución) administrada mediante inyección intravítrea cada 4 semanas (mensualmente); se pueden necesitar 3 o más inyecciones mensuales consecutivas. Posteriormente, el tratamiento es individualizado utilizando un enfoque de tratar & extender (T&E). En base al criterio del médico sobre los resultados anatómicos y/o visuales del paciente, el intervalo de administración se puede extender en incrementos de hasta 4 semanas. Si los resultados anatómicos y/o visuales cambian, el intervalo de tratamiento se debe ajustar en consecuencia y se debe implementar una reducción del intervalo si los resultados anatómicos y/o visuales se deterioran. No se han estudiado intervalos de tratamiento inferiores a 4 semanas ni superiores a 4 meses entre inyecciones. Se deben agendar visitas de monitorización entre las administraciones, basadas en el estado del paciente y el criterio del médico, pero no hay requerimiento de seguimiento mensual entre inyecciones.

Faricimab está destinado 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 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

La eficacia y seguridad de faricimab en pacientes con edema macular secundario a OVR fueron evaluadas en dos estudios aleatorizados, multicéntricos, con doble enmascaramiento, controlados con comparador activo (aflibercept) en un diseño de no inferioridad y de 72 semanas de duración:

- Estudio BALATON: en pacientes con ORVR.
- Estudio COMINO: en pacientes con OVCR o OVHR.

### Diseño de los estudios BALATON y COMINO

Ambos estudios siguieron un diseño similar en dos partes (3,13). En la parte 1, los pacientes fueron aleatorizados en proporción 1:1 para recibir faricimab (6 mg) o aflibercept (2 mg) mediante inyección intravítrea en intervalos fijos de 4 semanas hasta la semana 24. Posteriormente, en la parte 2, todos los pacientes pasaron a recibir faricimab con intervalos de tratamiento personalizados. Cada estudio constó de un periodo de cribado de 28 días (días -28 a -1) y un periodo de tratamiento de aproximadamente 68 semanas, seguidos de la visita final en la semana 72. Tanto los investigadores como los pacientes se mantuvieron ciegos al tratamiento asignado en la parte 1 y, en la parte 2, tanto al tratamiento asignado originalmente como al intervalo de tratamiento, para lo que se utilizaron procedimientos simulados de inyección (*sham procedures*) (figura A1).

La aleatorización se estratificó en función de la región (Estados Unidos y Canadá, Asia y resto del mundo) y la agudeza visual mejor corregida (MAVC) basal, medida como puntuación de letras ETDRS (estudio para el tratamiento precoz de la retinopatía diabética), con estratos diferentes en cada estudio:

- Estudio BALATÓN:  $\geq 55$  letras vs.  $\leq 54$  letras.
- Estudio COMINO:  $\leq 34$  letras, 35-54 letras y  $\geq 55$  letras.

Se seleccionó un único ojo por paciente, en caso de que los dos ojos de un mismo paciente fuesen elegibles para el estudio, se seleccionó aquél con peor MAVC en el momento del cribado, salvo que el investigador considerase más apropiado tratar el otro ojo durante el estudio.

Los criterios de inclusión y exclusión de ambos estudios fueron similares, con excepción del tipo de OVR que presentaban los pacientes. En ambos estudios se incluyeron pacientes  $\geq 18$  años con MAVC de entre 73 y 19 letras ETDRS y grosor del subcampo central (GSC)  $\geq 325 \mu\text{m}$  (medido mediante tomografía de coherencia óptica de dominio espectral [SD-OCT] en Spectralis SD-OCT) o  $\geq 315 \mu\text{m}$  (medido en Cirrus o Topcon SD-OCT) en el momento basal.

- En el estudio BALATON, los pacientes debían presentar edema macular con afectación del centro foveal debido a ORVR, diagnosticado no más de 4 meses antes de la visita de selección y confirmado por un centro de lectura central (CRC, por sus siglas en inglés: *Central Reading Centre*) en base a imágenes de tomografía de coherencia óptica de dominio espectral (SD-OCT) o tomografía de coherencia óptica de fuente barrida (SS-OCT). La ORVR se define como evidencia biomicroscópica de OVR en un cuadrante o menos de la retina irrigada por la vena afectada.
- En el estudio COMINO, los pacientes debían presentar edema macular con afectación del centro foveal debido a OVCR u OVHR diagnosticado no más de 4 meses antes de la visita de selección y confirmado por un CRC en base a imágenes de SD-OCT o SS-OCT. La OVCR se define como evidencia de OVR que afecta a la retina completa; la OVHR se define como evidencia de OVR que afecta a 2 cuadrantes de la retina.

Los principales criterios de exclusión de ambos estudios fueron:

- Criterios generales:
  - Presión arterial no controlada (sistólica  $>180$  mmHg y/o diastólica  $>110$  mmHg en reposo en el día 1).
  - Accidente cerebrovascular o infarto de miocardio en los 6 meses previos al día 1.
- Criterios oculares en el ojo de estudio:
  - Antecedentes de episodios previos de edema macular debido a OVR o edema macular persistente debido a OVR diagnosticado más de 4 meses antes del cribado.
  - Historial de desprendimiento de retina o agujero macular (estadios 3 o 4).
  - Cualquier tratamiento previo o actual para el edema macular debido a OVR, incluyendo tratamientos anti-VEGF intravítreos.
  - Tratamiento previo con láser macular (focal/rejilla) en el ojo de estudio.
  - Cualquier tratamiento intravítreo previo para otras enfermedades de la retina que pudiera provocar una complicación del edema macular.
  - Cualquier tratamiento previo o actual para edema macular, neovascularización macular, incluyendo edema macular diabético y degeneración macular neovascular asociada a la edad; y anomalías de la interfaz vitreomacular, incluyendo, entre otros, el tratamiento intravítreo con anti-VEGF, esteroides, activador tisular del plasminógeno, ocriplasma, C3F8, inyección de aire o inyección periocular.

Además, fueron excluidos los pacientes que careciesen de función en el ojo no estudiado (MAVC 20/320 o peor o ausencia física del ojo no estudiado), en las visitas de selección y del día 1.

Durante la parte 2, los intervalos de tratamiento de faricimab se ajustaron de acuerdo con el siguiente algoritmo:

- Extensión de 4 semanas del intervalo:
  - Variación del GSC (incremento o disminución)  $\leq 10\%$  sin que se asocie a una pérdida de MAVC  $\geq 10$  letras ETDRS.
- Mantenimiento del intervalo:
  - Disminución del GSC  $> 10\%$ .
  - Disminución del GSC  $\leq 10\%$  asociado a una pérdida de MAVC  $\geq 10$  letras ETDRS.
  - Incremento del GSC  $> 10\%$  y  $< 20\%$  sin que se asocie a una pérdida de MAVC  $\geq 5$  letras ETDRS.
- Reducción de 4 semanas del intervalo:
  - Incremento del GSC  $> 10\%$  y  $\leq 20\%$  asociado a una pérdida de MAVC  $\geq 5$  y  $< 10$  letras ETDRS.
  - Incremento del GSC  $> 20\%$  sin que se asocie a una pérdida de MAVC  $\geq 10$  letras ETDRS.
  - Incremento del GSC  $\leq 10\%$  asociado a una pérdida de MAVC  $\geq 10$  letras.
- Reducción hasta el intervalo posológico inicial, es decir, 1 inyección cada 4 semanas (Q4W):
  - Incremento del GSC  $> 10\%$  asociado a una pérdida de MAVC  $\geq 10$  letras ETDRS.

La variable principal fue el cambio en la MAVC desde el valor basal hasta la semana 24. Se analizaron las siguientes hipótesis en el orden indicado:

1. No inferioridad de faricimab Q4W con respecto a aflibercept Q4W en la semana 24 en la población por intención de tratar (población ITT), con nivel de significación unilateral de 0,02485. El margen de no inferioridad se fijó en 4 letras ETDRS.
2. Superioridad de faricimab Q4W en comparación con aflibercept Q4W en la semana 24 en la población ITT, con nivel de significación bilateral de 0,0497.

Entre las variables secundarias se incluyeron el cambio en la MAVC en tiempos específicos hasta la semana 24 y el logro de resultados de MAVC pre-definidos hasta la semana 24, así como el cambio en el GSC hasta la semana 24, cambio en la puntuación NEI VFQ-25 (*National Eye Institute 25-Item Visual Functioning Questionnaire*) hasta la semana 24, proporción de pacientes con ausencia de edema macular (GSC  $< 325 \mu\text{m}$ ) hasta la semana 24 y proporción de pacientes con ausencia de fluido intraretiniano, subretiniano y ambos hasta la semana 24 (3).

Durante la parte 2 se midió el cambio desde el valor basal y desde la semana 24 en la MAVC promediado durante la semana 64/68/72 y a lo largo del tiempo hasta la semana 72, proporción de pacientes con logros de resultados en MAVC en varios tiempos pre-definidos, proporción de pacientes con intervalos de tratamiento Q4W, Q8W, Q12W o Q16W en la semana 68, cambios desde el valor basal promediado en las semanas 64/68/72 y a lo largo del tiempo hasta la semana 72 en el GSC, cambio desde el valor basal hasta la semana 72 en la puntuación NEI VFQ-25 y proporción de pacientes con ausencia de edema macular, fluido intraretiniano y/o subretiniano hasta la semana 72 (3).

## Resultados del estudio BALATON (parte 1)

En el estudio BALATON se incluyeron 553 pacientes con ORVR, de los cuales, 276 fueron aleatorizados al brazo faricimab Q4W y 277 al brazo aflibercept Q4W.

En la población ITT, las características demográficas basales estuvieron equilibradas entre los brazos de tratamiento (3). La edad media fue de 64,1 años, con la mitad de los pacientes  $< 65$  años (50,1%). El 50,6% eran mujeres, el 62,2% de raza blanca y el 81,0% de etnia no hispánica/latina. El 30,7% procedían de Asia, el 22,8% de Estados Unidos o Canadá y el 46,5% del resto del mundo (mayoritariamente países europeos y de Sudamérica). La MAVC media basal fue de 57,6 letras (57,6

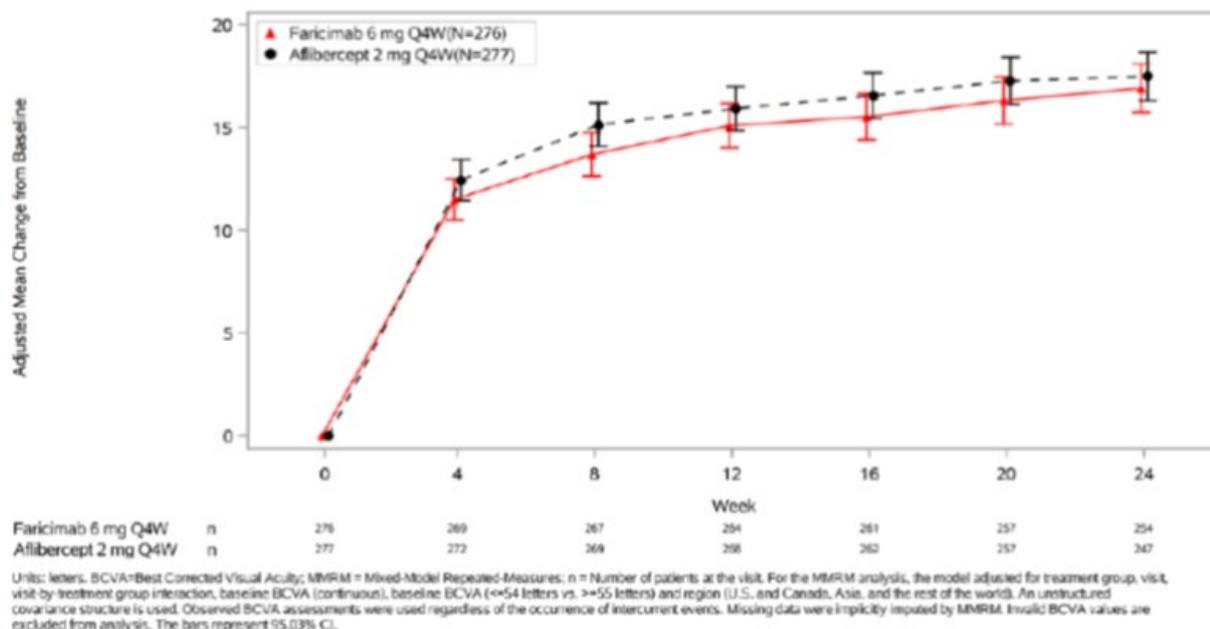
y 57,6 en los brazos faricimab y aflibercept, respectivamente). El GSC medio basal fue de 558,2  $\mu\text{m}$  (558,3  $\mu\text{m}$  y 558,1  $\mu\text{m}$ , respectivamente) (3).

En la semana 24, en la población ITT, el cambio medio ajustado desde el valor basal en la MAVC fue de 16,9 letras en el brazo faricimab y de 17,5 letras en el brazo aflibercept, lo que supone una diferencia de -0,6 letras (IC 95%: -2,2 a 1,1). Dado que el límite inferior del intervalo de confianza no cruza el umbral de -4 letras, el análisis principal demostró la no inferioridad de faricimab a aflibercept en términos de cambio en la MAVC. La hipótesis de superioridad no se cumplió ( $p=0,4978$ ). Los análisis de sensibilidad, incluyendo el análisis en la población PP, mostraron resultados consistentes con el análisis principal.

El cambio en la MAVC desde el valor inicial fue comparable en ambos brazos de tratamiento durante las 24 semanas (figura 1). La proporción de pacientes que ganaron  $\geq 15$  letras ETDRS en la semana 24 fue similar entre los brazos de tratamiento (56,1% y 60,4% en los brazos faricimab y aflibercept, respectivamente), con una diferencia del -4,3% (IC 95%: -12,3 a 3,8). Los resultados de la proporción de pacientes que mejoraron en  $\geq 10$ ,  $\geq 5$  o  $> 0$  letras en la semana 24 también fueron comparables entre los brazos de tratamiento. La proporción de pacientes que evitó la pérdida de  $\geq 15$  letras en la semana 24 fue del 99,6% y 98,6% en los brazos faricimab y aflibercept, respectivamente (diferencia del 1,0%; IC 95%: -0,5 a 2,6); para la proporción de pacientes que evitaron la pérdida  $\geq 10$  o  $\geq 5$  letras también se obtuvieron resultados similares entre brazos de tratamiento (3).

**Figura 1.** Cambio desde el valor basal en la MAVC en el ojo de estudio hasta la semana 24 en la población ITT del estudio BALATON

Protocol: GR41984  
 Clinical Cutoff Date: 06.JUL2022



Al inicio del tratamiento, ningún paciente tenía una MAVC  $\geq 84$  letras (equivalente a 20/20 en el test Snellen). En la semana 24, el 22,9% y el 23,8% de los pacientes de los brazos faricimab y aflibercept, respectivamente, habían alcanzado una MAVC  $\geq 84$  letras. La proporción de pacientes con MAVC  $\leq 38$  letras al inicio del tratamiento fue del 10,9% y 9,7% en los brazos faricimab y aflibercept, respectivamente. A partir de la semana 4 y hasta la semana 24, la proporción de pacientes con MAVC  $\leq 38$  letras se mantuvo  $\leq 4\%$  en ambos brazos de tratamiento (3).

En la semana 24, el cambio en el GSC fue de  $-311,4 \mu\text{m}$  y  $-304,4 \mu\text{m}$  en los brazos faricimab y aflibercept, respectivamente, con una diferencia de  $-7,0 \mu\text{m}$  (IC 95%:  $-14,1$  a  $0$ ). Este cambio fue comparable entre brazos de tratamiento a lo largo de las 24 semanas. El 95,3% y 93,9% de los pacientes de los brazos faricimab y aflibercept, respectivamente, presentaban ausencia de edema macular en la semana 24; el 72,5% y 66,0%, respectivamente, presentaban ausencia de fluido intraretiniano; el 91,3% y el 90,3% presentaban ausencia de fluido subretiniano y el 66,3% y el 61,0% presentaban ausencia de ambos.

Al inicio del estudio, la puntuación media NEI VFQ-25 era de 80,7 y 80,2 puntos (de un máximo de 100) en los brazos faricimab y aflibercept, respectivamente. En la semana 24, el cambio medio desde el valor basal fue de 5,6 y 5,9 puntos, respectivamente (diferencia ajustada de medias de  $-0,4$  puntos; IC 95%:  $-1,9$  a  $1,1$ ).

Los resultados de la variable principal se analizaron también en varios subgrupos, incluyendo edad ( $<65$  vs.  $\geq 65$  años), región (Estados Unidos y Canadá vs. Asia vs. resto del mundo), género (femenino vs. masculino) y raza (blanco vs. asiático vs. otros), así como MAVC basal ( $\leq 54$  letras vs.  $\geq 55$  letras y  $\leq 23$  letras vs.  $\geq 24$  letras). Los resultados obtenidos en estos subgrupos fueron consistentes con los obtenidos para la población global (3).

## Resultados del estudio COMINO (parte 1)

En el estudio COMINO se incluyeron 729 pacientes con OVCR/OVHR, de los cuales, 366 fueron aleatorizados al brazo faricimab Q4W y 363 al brazo aflibercept Q4W.

En la población ITT, las características demográficas basales estuvieron equilibradas entre los brazos de tratamiento. La edad media fue de 65,1 años, con el 56,1% de los pacientes  $\geq 65$  años. El 53,9% eran hombres, el 68,0% de raza blanca y el 78,1% de etnia no hispánica/latina. El 22,9% procedían de Asia, el 25,8% de Estados Unidos o Canadá y el 51,3% del resto del mundo (mayoritariamente países europeos o de Sudamérica). La MAVC media basal fue de 50,5 letras (50,3 y 50,7 en los brazos faricimab y aflibercept, respectivamente). El GSC medio basal fue de  $711,6 \mu\text{m}$  ( $702,2 \mu\text{m}$  y  $721,1 \mu\text{m}$ , respectivamente). El 82,5% de los pacientes presentaban OVCR y el 17,5% OVHR, con proporciones comparables entre los brazos de tratamiento. Las características oculares basales del ojo de estudio en la población por protocolo (población PP) fueron comparables con las de la población ITT y entre brazos de tratamiento (3).

En la semana 24, en la población ITT, el cambio medio ajustado desde el valor basal en la MAVC fue de 16,9 letras en el brazo faricimab y de 17,3 letras en el brazo aflibercept, lo que supone una diferencia de  $-0,4$  letras (IC 95%:  $-2,5$  a  $1,6$ ). Dado que el límite inferior del intervalo de confianza no cruza el umbral de  $-4$  letras, el análisis principal demostró la no inferioridad de faricimab a aflibercept en términos de cambio en la MAVC. La hipótesis de superioridad no se cumplió. Los análisis de sensibilidad, incluyendo el análisis en la población PP, mostraron resultados consistentes con el análisis principal (3).

El cambio en la MAVC desde el valor inicial fue comparable en ambos brazos de tratamiento durante las 24 semanas (figura 2). La proporción de pacientes que ganaron  $\geq 15$  letras ETDRS en la semana 24 fue similar entre los brazos de tratamiento (56,6% y 58,1% en los brazos faricimab y aflibercept, respectivamente), con una diferencia del  $-1,5\%$  (IC 95%:  $-8,4$  a  $5,3$ ). Los resultados de la proporción de pacientes que mejoraron en  $\geq 10$ ,  $\geq 5$  o  $>0$  letras en la semana 24 también fueron comparables entre los brazos de tratamiento. La proporción de pacientes que evitó la pérdida de  $\geq 15$  letras en la semana 24 fue del 96,2% y 96,7% en los brazos faricimab y aflibercept, respectivamente (diferencia del  $-0,5\%$ ; IC 95%:  $-3,2$  a  $2,2$ ); para la proporción de pacientes que evitaron la pérdida  $\geq 10$  o  $\geq 5$  letras también se obtuvieron resultados similares entre brazos de tratamiento (3).

Al inicio del tratamiento, había un paciente con MAVC de 87 letras que fue aleatorizado por error, pero interrumpió el estudio y no llegó a recibir tratamiento. Ningún otro paciente tenía una MAVC  $\geq 84$  letras (equivalente a 20/20 en el test Snellen) al inicio del estudio. En la semana 24, el 14,5% y el 15,2% de los pacientes de los brazos faricimab y aflibercept, respectivamente, habían alcanzado una MAVC  $\geq 84$  letras. La proporción de pacientes con MAVC  $\leq 38$  letras al inicio del

tratamiento fue del 27,0% y 26,7% en los brazos faricimab y aflibercept, respectivamente. A partir de la semana 4 y hasta la semana 24, la proporción de pacientes con MAVC  $\leq 38$  letras se mantuvo  $\leq 11\%$  en ambos brazos de tratamiento.

En la semana 24, el cambio en el GSC fue de  $-461,6 \mu\text{m}$  y  $-448,8 \mu\text{m}$  en los brazos faricimab y aflibercept, respectivamente, con una diferencia de  $-12,8 \mu\text{m}$  (IC 95%:  $-26,7$  a  $1,0$ ). Este cambio fue comparable entre brazos de tratamiento a lo largo de las 24 semanas. El 93,7% y 92,0% de los pacientes de los brazos faricimab y aflibercept, respectivamente, presentaban ausencia de edema macular en la semana 24; el 76,2% y 70,8%, respectivamente, presentaban ausencia de fluido intraretiniano; el 96,4% y el 93,4% presentaban ausencia de fluido subretiniano y el 75,1% y el 68,6% presentaban ausencia de ambos.

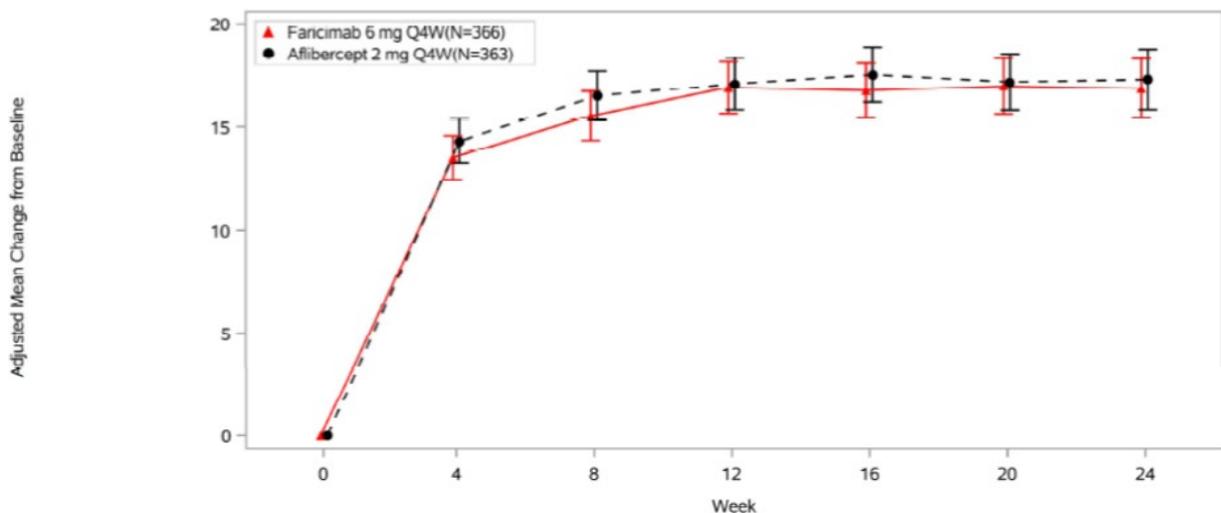
Al inicio del estudio, la puntuación media NEI VFQ-25 era de 76,6 y 76,9 puntos (de un máximo de 100) en los brazos faricimab y aflibercept, respectivamente. En la semana 24, el cambio medio desde el valor basal fue de 6,9 y 8,1 puntos, respectivamente (diferencia ajustada de medias de  $-1,2$  puntos; IC 95%:  $-2,7$  a  $0,3$ ).

Los resultados de la variable principal (cambio en la MAVC desde el valor basal) se analizaron también en varios subgrupos, incluyendo edad ( $<65$  vs.  $\geq 65$  años), región (Estados Unidos y Canadá vs. Asia vs. resto del mundo), género (femenino vs. masculino) y raza (blanco vs. asiático vs. otros), así como MAVC basal ( $\leq 34$  letras vs. 35-54 letras vs.  $\geq 55$  letras y  $\leq 23$  letras vs.  $\geq 24$  letras) y subtipo de OVR (OVCR vs. OVHR). En general, los resultados obtenidos en estos subgrupos fueron consistentes con los obtenidos para la población global, si bien se detecta una posible interacción entre los subgrupos en función del tipo de OVR ( $p=0,0596$ , cálculo propio), mostrando una tendencia a un mayor efecto de aflibercept en el subgrupo de OVHR ( $n=119$ ; 60 vs. 59), con una diferencia ajustada de medias de  $-3,8$  (IC 95%:  $-7,3$  a  $-0,4$ ) que en el subgrupo de OVCR ( $n=549$ ; 279 vs. 270), con una diferencia ajustada de medias de  $0,2$  (IC 95%:  $-2,1$  a  $2,6$ ). Se debe tener en cuenta de que, aunque en el subgrupo de OVHR los resultados de faricimab fueron menos favorables que los de aflibercept, se observó un beneficio clínicamente relevante en ambos grupos de tratamiento, con una mejora de 18,5 letras (IC 95%: 16,0 a 20,9) en el brazo faricimab y de 22,3 letras (IC 95%: 19,9 a 24,7) en el brazo aflibercept. Por otro lado, no se ha encontrado plausibilidad fisiológica que explique una respuesta diferente en este subgrupo de pacientes, por lo que estos resultados podrían ser debidos al azar (3).

**Figura 2.** Cambio desde el valor basal en la MAVC en el ojo de estudio hasta la semana 24 en la población ITT del estudio COMINO

Protocol: GR41986

Clinical Cutoff Date: 09AUG2022



Faricimab 6 mg Q4W n 366 356 360 349 347 347 340  
 Aflibercept 2 mg Q4W n 363 363 368 367 337 333 331

Units: letters. BCVA=Best Corrected Visual Acuity; MMRM = Mixed-Model Repeated-Measures; n = Number of patients at the visit. For the MMRM analysis, the model adjusted for treatment group, visit, visit-by-treatment group interaction, baseline BCVA (continuous), baseline BCVA ( $\leq 34$  letters, 35-54 letters, and  $\geq 55$  letters) and region (U.S. and Canada, Asia, and the rest of the world). An unstructured covariance structure is used. Observed BCVA assessments were used regardless of the occurrence of intercurrent events. Missing data were implicitly imputed by MMRM. Invalid BCVA values are excluded from analysis. The bars represent 95.03% CI.

## Resultados de la parte 2 de los estudios BALATON y COMINO

Las mejoras en la MAVC alcanzadas en la semana 24 se mantuvieron hasta la semana 72 en ambos estudios, tiempo durante el cual todos los pacientes recibieron faricimab en un régimen individualizado de T&E. Durante la parte 2 del estudio BALATON, en las semanas 64/68/72, el cambio medio ajustado desde el valor basal en la MAVC fue de 18,1 y 18,8 letras en los grupos faricimab-faricimab y aflibercept-faricimab, respectivamente. En el estudio COMINO, el cambio medio ajustado desde el valor basal en la MAVC en las semanas 64/68/72 fue de 16,9 y 17,1 letras, respectivamente.

La proporción de pacientes que mejoraron la MAVC en  $\geq 15$  letras en las semanas 64/68/72 fue del 61,5% y 65,8% en el estudio BALATON y del 57,6 y 59,5% en el estudio COMINO en los grupos faricimab-faricimab y aflibercept-faricimab, respectivamente. La proporción de pacientes que evitaron la pérdida de  $\geq 15$  letras fue del 98,9% y el 98,2% en el estudio BALATON y del 93,7% y 95,6% en el estudio COMINO.

En la tabla 1 se recoge la proporción de pacientes que, en la semana 68, recibían tratamiento con faricimab en intervalos de cada 4 (Q4W), 8 (Q8W), 12 (Q12W) o 16 (Q16W) semanas. En la semana 68, aproximadamente el 60% de los pacientes del estudio BALATON y el 48% de los pacientes del estudio COMINO recibían tratamiento con faricimab en intervalos Q12W o Q16W.

**Tabla 1.** Proporción de pacientes que mantenían intervalos de tratamiento cada 4, 8, 12 o 16 semanas en la semana 68 de los estudios BALATON y COMINO (población ITT)

Intervalo de tratamiento	BALATON		COMINO	
	Faricimab Q4W a Faricimab PTI (N=248)	Aflibercept Q4W a Faricimab PTI (N=244)	Faricimab Q4W a Faricimab PTI (N=330)	Aflibercept Q4W a Faricimab PTI (N=315)
Q4W	56 (22,6%)	61 (25,0%)	114 (34,5%)	102 (32,4%)
Q8W	33 (13,3%)	44 (18,0%)	66 (20,0%)	55 (17,5%)
Q12W	29 (11,7%)	23 (9,4%)	28 (8,5%)	35 (11,1%)
Q16W	130 (52,4%)	116 (47,5%)	122 (37,0%)	123 (39,0%)

**Q4W/Q8W/Q12W/Q16W:** cada 4/8/12/16 semanas; **PTI:** intervalos de tratamiento personalizados (por sus siglas en inglés: *Personalized Treatment Intervals*).

De forma general, los cambios observados durante la parte 1 de los estudios en las variables de GSC y ausencia de fluido intrarretiniano y subretiniano se mantuvieron a lo largo de la parte 2. Lo mismo ocurrió con los resultados reportados por el paciente mediante la puntuación NEI VFQ-25 (3).

## Seguridad

Los datos de seguridad del tratamiento con faricimab en pacientes con OVR están basados en los resultados de los estudios BALATON y COMINO, que incluyeron en total 1282 pacientes (553 en BALATON y 729 en COMINO). La mayoría de los pacientes recibieron al menos una dosis del tratamiento en estudio. Tres pacientes de cada estudio no llegaron a recibir tratamiento y fueron excluidos de la población de seguridad.

Debido al diseño de los estudios, durante la parte 1, la exposición fue similar en ambos brazos de tratamiento y en ambos estudios: mediana de la duración de la exposición de 20,1 semanas en ambos estudios y media del número de administraciones de 5,8 y 5,7 en los estudios BALATON y COMINO, respectivamente.

Antes de la semana 24, el 2,0% de los pacientes tratados con faricimab y el 1,7% de los tratados con aflibercept recibió al menos un tratamiento anti-VEGF en el otro ojo, siendo los más comunes aflibercept y ranibizumab (3).

En la parte 2 de los estudios, un total de 1238 pacientes recibieron al menos una dosis de faricimab (629 pacientes en el grupo faricimab-faricimab y 609 pacientes en el grupo aflibercept-faricimab). La media del número de administraciones fue similar en ambos grupos: 5,3 y 5,2, respectivamente. En los estudios separados, la media del número de inyecciones de faricimab administradas durante la parte 2 también fue comparable: 4,8 y 4,9, respectivamente, en el estudio BALATON y 5,6 y 5,5, respectivamente, en el estudio COMINO.

En la parte 1 de los estudios, presentaron al menos un efecto adverso (EA) el 45,3% de los pacientes aleatorizados a faricimab y el 46,7% de los asignados a aflibercept del estudio BALATON y el 47,7% y 55,4%, respectivamente, del estudio COMINO. Presentaron al menos un EA grave el 4,3% y el 6,2% de los pacientes del estudio BALATON y el 8,8% y 9,1% de los pacientes del estudio COMINO. Interrumpieron el tratamiento debido a EA el 0,4% de los pacientes del estudio BALATON (un paciente de cada brazo de tratamiento) y el 0,8% de los pacientes del estudio COMINO (tres pacientes de cada brazo de tratamiento).

Durante la parte 2, en la población agrupada de ambos estudios, presentaron al menos un EA el 66,6% y 64,7% de los pacientes de los grupos faricimab-faricimab y aflibercept-faricimab, respectivamente. Presentaron al menos un EA grave el 13,4% y 12,6% de los pacientes, respectivamente. El 1,3% y 1,6% de los pacientes interrumpieron el tratamiento debido a EA.

En total, a lo largo de los estudios BALATON y COMINO, fallecieron 7 pacientes (1,1%) en el grupo faricimab-faricimab y 5 (0,8%) en el grupo aflibercept-faricimab. Ninguno de los fallecimientos se consideró relacionado con el tratamiento de estudio. Las causas de muerte fueron:

- Grupo faricimab durante la parte 1: accidente cerebrovascular y neumonía (1 paciente cada uno).
- Grupo aflibercept durante la parte 1: infarto de miocardio (2 pacientes).
- Grupo faricimab-faricimab durante la parte 2 de ambos estudios: infarto de miocardio (1 paciente), disección aórtica (1 paciente), COVID-19 (1 paciente) y muerte no explicada (2 pacientes).
- Grupo aflibercept-faricimab durante la parte 2 de ambos estudios: insuficiencia cardíaca, enfermedad arterial coronaria y muerte no explicada (1 paciente cada uno).

## EA oculares

Las tasas de EA oculares observados hasta la semana 24 fueron similares entre los brazos de tratamiento de faricimab y aflibercept. Presentaron al menos un EA ocular el 16,3% y 20,4% de los pacientes aleatorizados a faricimab y aflibercept, respectivamente, del estudio BALATON; y el 23,0% y 27,7% de los pacientes del estudio COMINO. Presentaron al menos un EA ocular grave el 1,1% y 0,7% de los pacientes del estudio BALATON y el 2,5% y 3,3% de los pacientes del estudio COMINO. No hubo pacientes que interrumpiesen el tratamiento debido a EA oculares en el estudio BALATON; en el estudio COMINO, interrumpieron el tratamiento debido a EA oculares 3 pacientes del grupo faricimab y 2 del grupo aflibercept.

En la población agrupada de ambos estudios, los EA oculares más frecuentes en el ojo de estudio hasta la semana 24 fueron hemorragia conjuntival (2,8% y 3,8% de los pacientes de los brazos faricimab y aflibercept, respectivamente), incremento de la presión intraocular (PIO) (1,4% y 3,1%), desprendimiento de vítreo (2,3% y 1,7%) y ojo seco (1,6% y 2,4%). Los EA oculares graves más frecuentes fueron isquemia retiniana (3 pacientes en faricimab y 2 en aflibercept), edema macular cistoide (2 pacientes en cada grupo de tratamiento), OVR (2 pacientes en cada grupo de tratamiento), oclusión arterial retiniana (2 pacientes en faricimab y 1 en aflibercept) y uveítis (2 pacientes en faricimab).

Durante la parte 2 de los estudios, el 32,8% y el 32,7% de los pacientes de los grupos faricimab-faricimab y aflibercept-faricimab, respectivamente, presentaron al menos un EA ocular en el ojo de estudio. Presentaron EA oculares graves el 4,8% y 2,5% de los pacientes, respectivamente. Interrumpieron el tratamiento debido a EA oculares el 0,8% y 0,7% de los pacientes, respectivamente.

En la población agrupada de ambos estudios, los EA oculares más frecuentes durante la parte 2 fueron: incremento de la PIO (4,8% y 3,8% en los grupos faricimab-faricimab y aflibercept-faricimab, respectivamente), cataratas (3,7% y 4,1%), edema macular (3,2% y 3,1%), hemorragia conjuntival (3,3% y 2,8%), OVR (3,2% y 2,6%), desprendimiento de vítreo (2,1% y 3,8%), edema macular cistoide (3,3% y 2,0%), membrana epirretiniana (1,0% y 3,0%) y cuerpos flotantes en el vítreo (0,2% y 2,6%). Los EA oculares graves más frecuentes fueron OVR (5 pacientes en el grupo faricimab-faricimab y 3 en el grupo aflibercept-faricimab), edema macular cistoide (5 y 1 pacientes, respectivamente), edema macular (4 y 0 pacientes), isquemia retiniana (1 y 2 pacientes), neovascularización retiniana (2 y 1 pacientes), cataratas (0 y 2 pacientes), isquemia macular (2 y 0 pacientes) y oclusión arterial retiniana (0 y 2 pacientes).

Se observó una incidencia superior de EA oculares en pacientes tratados con el intervalo de tratamiento Q4W en comparación con el intervalo Q16W. Esto podría ser debido no solo al mayor número de inyecciones, sino también a un peor estado de la enfermedad en aquellos pacientes que requieren inyecciones más frecuentes:

- En el estudio BALATON, en el grupo faricimab-faricimab, el 35,7% y el 26,2% de los pacientes tratados con intervalos Q4W y Q16W, respectivamente, presentaron EA oculares. En el brazo aflibercept-faricimab, estas tasas fueron del 34,4% y 22,4%, respectivamente. Las tasas más altas de EA oculares con el intervalo de tratamiento Q4W fueron debidas principalmente al empeoramiento de la enfermedad del edema macular cistoide, la oclusión de la vena retiniana y complicaciones de la enfermedad (por ejemplo, glaucoma, hemorragia retiniana o isquemia retiniana).
- En el estudio COMINO, en el grupo faricimab-faricimab, el 48,2% y 27,9% de los pacientes tratados con intervalos de Q4W y Q16W de faricimab presentaron EA oculares. En el brazo aflibercept-faricimab, estas tasas fueron del 39,6% y 29,3%, respectivamente. Las tasas más altas de EA oculares con el intervalo Q4W fueron debidas fundamentalmente al empeoramiento de la enfermedad del edema macular cistoide, OVR, edema macular y complicaciones de la enfermedad (por ejemplo, glaucoma o membrana epirretiniana). Se reportaron 3 casos de iritis con la pauta posológica de faricimab Q4W, sin que se pudiese establecer una relación clara entre el tiempo de inyección y el inicio del evento; con la pauta posológica de faricimab Q16W se reportó un caso de iritis.

Los grupos de pacientes tratados con intervalos Q8W y Q12W son demasiado reducidos para sacar conclusiones fiables (3).

En ambos estudios se observó un aumento de la incidencia de EA y EA graves en la parte 2 en comparación con la parte 1. No obstante, el tratamiento con faricimab continuó siendo bien tolerado, con una baja frecuencia de EA que resultaron en la interrupción del tratamiento. Las tasas de EA observadas con faricimab en la población de OVR son consistentes con las reportadas en otros estudios de fase 3 (para edema macular diabético y degeneración macular neovascular asociada a la edad) (3).

## EA no oculares

En la parte 1, presentaron al menos un EA no ocular el 32,6% y 35,4% de los pacientes de los grupos faricimab y aflibercept, respectivamente, del estudio BALATON; y el 33,2% y 37,1% de los pacientes del estudio COMINO. Presentaron al menos un EA no ocular grave el 3,3% y el 5,8% de los pacientes del estudio BALATON y el 6,0% y 6,4% de los pacientes del estudio COMINO. Interrumpieron el tratamiento debido a EA no oculares un paciente de cada brazo de tratamiento en el estudio BALATON y un paciente del grupo aflibercept en el estudio COMINO.

En la parte 2, el 52,0% y 49,3% de los pacientes de los grupos faricimab-faricimab y aflibercept-faricimab presentaron al menos un EA no ocular en la población agrupada de ambos estudios. El 8,7% y el 10,5% presentaron al menos un EA no ocular grave. El 0,5% y 1,0% de los pacientes interrumpieron el tratamiento debido a EA no oculares.

En general, la incidencia de EA no oculares estuvo equilibrada entre los brazos de tratamiento. En el estudio BALATON los eventos de hipertensión se notificaron más frecuentemente en el brazo faricimab (20 vs. 4 pacientes en la parte 1 y 14 vs. 8 pacientes en la parte 2). En total, de entre todos los pacientes tratados con faricimab hasta la semana 72, se notificaron 43 eventos de hipertensión en 40 pacientes. La mayor parte de estos eventos fueron leves (25/43) o moderados (17/43) y ninguno se consideró relacionado con el tratamiento o requirió un cambio de tratamiento.

Se produjo un infarto de miocardio no fatal en 2 pacientes del grupo faricimab y 4 del grupo aflibercept durante la parte 1 de los estudios. Ninguno de estos casos se consideró relacionado con el tratamiento. Durante la parte 2, 4 pacientes del grupo faricimab-faricimab y 4 del grupo aflibercept-faricimab presentaron un infarto de miocardio no fatal, ninguno de estos casos se consideró relacionado con el tratamiento.

Se notificó un accidente cerebrovascular no fatal en 5 pacientes del grupo faricimab y 4 del grupo aflibercept durante la parte 1 de los estudios. Dos de estos eventos se consideraron sospechosos de estar relacionados con el tratamiento con faricimab: infarto cerebral y accidente cerebrovascular (1 paciente cada uno). Durante la parte 2, hubo 3 pacientes del grupo faricimab-faricimab y 8 del grupo aflibercept-faricimab que presentaron un accidente cerebrovascular no mortal.

## EA de especial interés

Se consideraron EA de especial interés los asociados con inflamación intraocular grave, así como los EA oculares que requiriesen intervención médica o quirúrgica para prevenir la pérdida permanente de visión o eventos asociados con una pérdida de MAVC  $\geq 30$  letras durante más de 1 hora (13).

En la parte 1 de los estudios BALATON y COMINO, presentaron al menos un EA de especial interés el 1,4% (n=9) y 2,2% (n=14) de los pacientes de los brazos faricimab y aflibercept, respectivamente. La mayor parte de estos se produjeron en el estudio COMINO (8 pacientes en el grupo faricimab y 12 en el grupo aflibercept). Los EA que provocaron una reducción de la MAVC  $\geq 30$  letras durante más de 1h con mayor frecuencia fueron: edema macular cistoide (2 pacientes) y OVR (2 pacientes).

En la parte 2, la mayor parte de los EA de especial interés ocurrieron en el estudio COMINO, en su mayoría asociados al empeoramiento de la enfermedad y que se resolvieron o estaban resolviéndose al final del estudio. En total, 16 (2,5%) y 8 (1,3%) pacientes de los grupos faricimab-faricimab y aflibercept-faricimab, respectivamente, presentaron un EA ocular de especial interés que produjo una reducción  $\geq 30$  letras en la MAVC durante más de una hora. La mayoría se resolvieron o se estaban resolviendo al final del estudio. Seis pacientes del grupo faricimab-faricimab y 1 del grupo aflibercept-faricimab presentaron un EA ocular de especial interés que requirió cirugía o intervención médica para evitar la pérdida permanente de visión; de estos, 4 se habían resuelto al final del estudio.

En el estudio BALATON, la incidencia de eventos de inflamación intraocular fue baja (2 pacientes en el grupo faricimab-faricimab y 3 en aflibercept-faricimab). Ninguno de estos eventos se consideró grave y ninguno se asoció a una pérdida sostenida de visión de 15 o 30 letras. No se produjeron eventos de endoftalmítis en el ojo de estudio en ninguno de los brazos de tratamiento. En el estudio COMINO, la incidencia de eventos de inflamación intraocular fue más alta en el brazo faricimab, tanto durante la parte 1 (8 pacientes en faricimab y 4 en aflibercept), como durante la parte 2 (10 pacientes en faricimab-faricimab y 5 en aflibercept-faricimab). La mayor parte de los casos fueron de leves a moderados y no afectaron a los resultados de agudeza visual. Un paciente presentó un evento de inflamación intraocular (vitritis) asociado a una pérdida de visión  $\geq 15$  letras en el brazo faricimab-faricimab y otro paciente del brazo aflibercept-faricimab presentó una pérdida de visión  $\geq 15$  letras asociada a un evento de iridociclítis).

## Inmunogenicidad

En los estudios BALATON y COMINO, la incidencia de anticuerpos anti-fármaco (ADA, por sus siglas en inglés: Anti-Drug Antibodies) fue baja (11,7% y 16,5%, respectivamente). No se observó ninguna influencia de la presencia de ADA con la exposición sistémica o la eficacia. En el estudio COMINO, se observó una mayor incidencia de inflamación intraocular en pacientes ADA-positivo con respecto a los ADA-negativo. La relevancia clínica de los anticuerpos anti-faricimab en la seguridad global se considera aún incierta debido a la baja incidencia de inflamación intraocular y de la presencia de ADA.

## Discusión

La OVR se considera la segunda causa de ceguera en pacientes con enfermedad vascular, sólo superada por la retinopatía diabética (2,3). Actualmente, el tratamiento de elección son los fármacos anti-VEGF administrados por vía intravítrea. En nuestro entorno tienen autorización de comercialización para esta indicación ranibizumab, aflibercept 2 mg y faricimab (éste último, también con actividad anti-Ang-2), aunque bevacizumab también se utiliza habitualmente fuera de indicación. La terapia con láser y los corticosteroides intravítreos (en particular los implantes) también se utilizan en algunos casos. En la actualidad, se consideran una opción de segunda línea, aunque los implantes de corticosteroides se pueden contemplar también como primera línea en pacientes con riesgo cardiovascular sistémico (6). La tabla A1 (anexo) resume las características diferenciales de los fármacos antiangiogénicos.

Tanto faricimab como ranibizumab y aflibercept 2 mg cuentan con una indicación idéntica en sus respectivas fichas técnicas: el tratamiento de pacientes adultos con alteración visual debida al edema macular secundario a la OVR (ORVR u OVCR).

La seguridad y eficacia de ranibizumab en pacientes con alteración visual debida al edema macular secundario a OVR se han evaluado en los ensayos BRAVO y CRUISE, ambos aleatorizados, doble ciego y controlados con placebo (tratamiento simulado), que reclutaron sujetos con ORVR (n=397) y OVCR (n=392), respectivamente. Después de 6 meses, los pacientes de los grupos control pasaron a recibir ranibizumab. Ambos estudios demostraron superioridad del tratamiento con ranibizumab (0,5 mg) con respecto al tratamiento simulado, con cambios en la MAVC desde el valor basal de 18,3 (desviación estándar [DE]=13,2) vs. 7,3 letras (DE=13,0), respectivamente, en el estudio BRAVO y de 14,9 (DE=13,2) vs. 0,8 (DE=16,2) letras en el estudio CRUISE. En ambos estudios, la mejora de la visión se acompañó de una reducción continua y significativa del edema macular medido según el grosor central de la retina. En los pacientes con OVCR, los sujetos tratados con tratamiento simulado en los primeros 6 meses que posteriormente recibieron ranibizumab, no alcanzaron ganancias comparables en agudeza visual en el mes 24 (~6 letras) en comparación con los sujetos tratados con ranibizumab desde el inicio del ensayo (~12 letras). Por otro lado, el estudio BRIGHTER consistió en un ensayo aleatorizado de 3 grupos, que comparó ranibizumab 0,5 mg administrado en monoterapia o en combinación con fotocoagulación con láser frente a la fotocoagulación con láser sola. Después de 6 meses, los sujetos en el grupo del láser podían recibir ranibizumab 0,5 mg. En este ensayo, la combinación de ranibizumab y terapia láser demostró no inferioridad a ranibizumab en monoterapia, con resultados similares (cambio en la MAVC desde el valor basal de 14,8 letras en ambos grupos) y superiores a los obtenidos en los pacientes tratados únicamente con láser hasta el mes 6 (cambio en la MAVC desde el valor basal de 6 letras). En el mes 24, los cambios en la MAVC desde el valor basal en estos grupos de tratamiento fueron de 17,3 (DE=12,61), 15,5 (DE=13,91) y 11,6 letras (DE=16,09), respectivamente (14).

La eficacia y seguridad de aflibercept en pacientes con alteración visual debida al edema macular secundario a OVCR se evaluaron en dos ensayos clínicos aleatorizados, multicéntricos, doble ciego y controlados con tratamiento simulado (COPERNICUS y GALILEO), con un total de 358 pacientes tratados y evaluables en cuanto a eficacia (217 con aflibercept). En ambos estudios, los pacientes fueron asignados en proporción 3:2 a aflibercept 2 mg Q4W o inyecciones simuladas Q4W hasta un total de 6 inyecciones. Después de 6 inyecciones, todos los pacientes recibieron tratamiento con aflibercept en intervalos determinados por criterios pre-definidos, excepto los pacientes del grupo control del estudio

GALILEO, que continuaron recibiendo tratamiento simulado hasta la semana 52. A partir de ese momento, los pacientes de este grupo podían también recibir aflibercept en intervalos determinados por criterios pre-definidos. La variable principal fue el porcentaje de pacientes que ganaron al menos 15 letras en la MAVC en la semana 24, en comparación con el valor basal. El cambio desde el valor basal hasta la semana 24 en la MAVC se midió como una variable secundaria. A las 24 semanas, el 56% y 60% de los pacientes tratados con aflibercept en los estudios COPERNICUS y GALILEO, respectivamente, habían ganado  $\geq 15$  letras en la MAVC, frente al 12% y 22% de los pacientes de los grupos control, lo que indica diferencias del 44,8% (IC 95%: 33,0 A 56,6;  $p < 0,0001$ ) y 38,3% (IC 95%: 24,4 a 52,1;  $p < 0,0001$ ) en los estudios COPERNICUS y GALILEO, respectivamente. El cambio medio en la MAVC en la semana 24 fue de 17,3 y 18,0 letras en los pacientes tratados con aflibercept frente a -4,0 y 3,3 letras en los pacientes de los grupos control. En la semana 100 del estudio COPERNICUS, el cambio en la MAVC desde el valor basal fue de 13,0 letras en el grupo aflibercept y 1,5 letras en el grupo control; en la semana 76 del estudio GALILEO, el cambio en la MAVC fue de 13,7 letras en el grupo aflibercept y 6,2 letras en el grupo control. Esto evidencia la importancia del tratamiento temprano en los pacientes con OVCR (15).

La eficacia y seguridad de aflibercept en el tratamiento de adultos con alteración visual debida al edema macular secundario a ORVR se evaluaron en el estudio VIBRANT, aleatorizado, multicéntrico, doble ciego, controlado con tratamiento activo y que incluyó un total de 181 pacientes, de los cuales, 91 fueron tratados con aflibercept y los 90 restantes fueron tratados con fotocoagulación con láser. De acuerdo con criterios previamente establecidos, a partir de la semana 24, los pacientes del grupo control podían recibir tratamiento de rescate con aflibercept administrado cada 4 semanas durante 3 meses y, a continuación, cada 8 semanas. Este estudio utilizó la misma variable principal que los estudios COPERNICUS y GALILEO y, como en ellos, el cambio en la MAVC desde el valor basal hasta la semana 24 se midió como una variable secundaria. La proporción de pacientes que mejoraron  $\geq 15$  letras en la semana 24 fue del 52,7% y 26,7% en los grupos aflibercept y control, respectivamente, con una diferencia del 26,6% (IC 95%: 13,4 a 40,1;  $p = 0,0003$ ). El cambio en la MAVC hasta la semana 24 fue de 17,0 y 6,9 letras en los pacientes de los grupos aflibercept y control, respectivamente; en la semana 52, este cambio fue de 17,1 y 12,2 letras, respectivamente (15).

Aunque bevacizumab no cuenta con una indicación autorizada para el tratamiento del edema macular secundario a OVR, en ocasiones se ha utilizado en la práctica clínica para tratar esta condición. El estudio MARVEL fue un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, de no inferioridad que comparó ranibizumab 0,5 mg y bevacizumab 1,25 mg en 75 pacientes con edema macular secundario a ORVR. En la semana 24, el cambio en la MAVC desde el valor basal fue de 18 y 15,6 letras en los grupos ranibizumab y bevacizumab, respectivamente, con una diferencia entre grupos de tratamiento de -2,5 letras (IC 95%: -8,0 a +5,0;  $p = 0,74$ ). A pesar de que el estudio MARVEL utilizó un margen de no inferioridad menos restrictivo (-5 letras) que el considerado en la mayoría de estudios (-4 letras), sus resultados no demostraron la no inferioridad de bevacizumab en comparación con ranibizumab en términos de agudeza visual (16).

El estudio SCORE2 fue un ensayo clínico multicéntrico, aleatorizado y de no inferioridad que comparó la eficacia de bevacizumab 1,25 mg con la de aflibercept 2 mg. Incluyó 362 pacientes con edema macular secundario a OVCR u ORVR, tanto naïve como previamente tratados (33,4% con anti-VEGF y 7,7% con esteroides intravítreos). Los pacientes recibieron 6 inyecciones mensuales del tratamiento asignado durante los primeros 6 meses (24 semanas), posteriormente, fueron tratados siguiendo un esquema T&E, y se llevó a cabo un seguimiento hasta los 12 meses. Utilizando un margen de no inferioridad de 5 letras y un intervalo de confianza unilateral del 97,5%, este estudio demostró la no inferioridad de bevacizumab a aflibercept a las 24 semanas de tratamiento, con una diferencia media en la agudeza visual, medida en puntuación E-ETDRS, de -0,14 (IC 97,5% unilateral de -3,07 a  $\infty$ ;  $p = 0,001$ ). El análisis se llevó a cabo en la población ITT y se llevó a cabo un análisis de sensibilidad utilizando un método de imputación múltiple para los datos faltantes que mostró consistencia con el resultado del análisis principal. Al tratarse de un estudio de no inferioridad, hubiese sido deseable también contar con un análisis en la población PP (*per protocol*), aún así, los resultados del análisis principal, los análisis de sensibilidad y los resultados de las variables secundarias, son consistentes y parecen lo suficientemente robustos como para concluir la no inferioridad de bevacizumab a aflibercept en términos de agudeza visual (6,17).

Los estudios BALATON y COMINO han demostrado la no inferioridad de faricimab (6 mg) frente a aflibercept (2 mg) en pacientes adultos con edema macular secundario a ORVR, OVCR o OVHR. En la semana 24, la diferencia en la MAVC entre los brazos de tratamiento fue de -0,6 letras (IC 95%: -2,2 a 1,1) en el estudio BALATON y de -0,4 letras (IC 95%: -2,5 a 1,6) en el estudio COMINO. Los resultados de los análisis de sensibilidad (incluyendo el análisis en la población PP) son consistentes con los del análisis principal. Lo mismo ocurre con los resultados de las múltiples variables secundarias analizadas, que muestran resultados similares entre ambos brazos de tratamiento.

Los resultados de la parte 2 de ambos estudios muestran que las mejoras en agudeza visual obtenidas durante la parte 1 pueden mantenerse con menor frecuencia de inyecciones de faricimab. La mayor parte de los pacientes fueron tratados con intervalos cada 12 o 16 semanas durante la parte 2 de los estudios (81,5% y 74,0% de los pacientes de los estudios BALATON y COMINO, respectivamente); solo el 1,2% y 2,5% de los pacientes de los estudios BALATON y COMINO continuaron recibiendo inyecciones cada 4 semanas después de la semana 24. Dado que durante la parte 2 todos los pacientes recibieron tratamiento con faricimab, no existen datos que permitan comparar faricimab y aflibercept en términos de número de inyecciones requeridas para mantener los resultados de agudeza visual. En general, no existen estudios que comparen la frecuencia de inyecciones requeridas por los distintos fármacos anti-VEGF disponibles durante el tratamiento individualizado.

El perfil de seguridad de faricimab fue, en general, comparable al de aflibercept durante las primeras 24 semanas de tratamiento, sin que se hayan observado diferencias clínicamente relevantes en la incidencia de EA oculares; no existen datos comparativos a más largo plazo. Durante la parte 2 de los estudios, el tratamiento con faricimab en un esquema T&E continuó siendo bien tolerado. Las tasas de EA observadas con faricimab en la población de pacientes adultos con edema macular secundario a OVR son consistentes con las observadas en otros estudios de fase 3 para otras patologías (edema macular diabético y degeneración macular neovascular asociada a la edad) (3).

En general, el diseño de los estudios BALATON y COMINO es adecuado, la población incluida se puede considerar representativa de la población diana. Las variables seleccionadas, así como el tiempo de medida para la variable principal, son similares a las utilizadas en los estudios pivotaes que han permitido la autorización de otros tratamientos para esta patología (ranibizumab y aflibercept).

No se ha estudiado la seguridad y eficacia de faricimab administrado en ambos ojos simultáneamente. Lo mismo ocurre con el resto de las opciones de tratamiento consideradas (ranibizumab, aflibercept y bevacizumab). Dado que los estudios BALATON y COMINO solo incluyeron pacientes que no habían recibido tratamiento previo para el edema macular secundario a OVR, se desconoce la eficacia de faricimab en pacientes que han fracasado tras el tratamiento de otro fármaco anti-VEGF.

No existen comparaciones directas entre faricimab y ranibizumab o bevacizumab, así como tampoco entre aflibercept y ranibizumab. Un metaanálisis reciente comparó la eficacia y seguridad de faricimab con otros tratamientos anti-VEGF, incluyendo ranibizumab y aflibercept, en pacientes con edema macular debido a OVR, edema macular diabético y degeneración macular neovascular asociada a la edad. Este estudio no encontró diferencias significativas entre estos tratamientos en términos de MAVC o incidencia de eventos adversos oculares. De acuerdo con los autores del estudio, faricimab mostró mejores resultados anatómicos en pacientes con edema macular diabético y edema macular secundario a OVR, no obstante, los resultados obtenidos en las comparaciones directas disponibles entre faricimab y aflibercept en OVR (estudios BALATON y COMINO) no apoyan esta afirmación (18). En un análisis exploratorio de los estudios BALATON y COMINO, se observó que en el grupo de pacientes tratados con faricimab había una proporción mayor de pacientes con ausencia de fuga de fluoresceína en la angiografía de la semana 24; no obstante, hay que tener en cuenta que se trata de un análisis no sometido a control de la multiplicidad, en dos estudios que ya contaban con numerosas variables secundarias que tampoco fueron ajustadas por multiplicidad (13).

## Conclusión

Faricimab es un anticuerpo de tipo IgG1 que actúa a través de la inhibición tanto de la Ang-2 como de VEGF-A. Está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con alteración visual debida al edema macular secundario a la oclusión de la vena retiniana (OVR): oclusión de la rama venosa retiniana (ORVR) u oclusión de la vena central retiniana (OVCR).

Actualmente, el estándar de tratamiento para pacientes adultos con alteración visual debida al edema macular secundario a la OVR son los fármacos anti-VEGF administrados por vía intravítrea. En la Unión Europea tienen autorización de comercialización ranibizumab y aflibercept 2 mg, además de faricimab. Por otro lado, aunque no cuenta con indicación autorizada para esta patología, bevacizumab se ha utilizado en la práctica clínica fuera de indicación de forma habitual, contando también con evidencia procedente de ensayos clínicos aleatorizados.

Faricimab ha demostrado ser no inferior a aflibercept en 2 ensayos clínicos aleatorizados: El estudio BALATON (para pacientes con ORVR) y el estudio COMINO (para pacientes con OVCR u OVHR). En la semana 24, la diferencia entre brazos de tratamiento del cambio en la MAVC desde el valor basal fue de -0,6 letras (IC 95%: -2,2 a 1,1) en el estudio BALATON y de -0,4 letras (IC 95%: -2,5 a 1,6) en el estudio COMINO, siendo el margen de no inferioridad acordado de -4 letras. Los resultados de los análisis de sensibilidad (incluyendo el análisis en la población PP) fueron consistentes con los del análisis principal. Lo mismo ocurrió con los resultados de las múltiples variables secundarias analizadas, que mostraron resultados similares entre ambos brazos de tratamiento. La parte 2 de los estudios BALATON y COMINO mostró que las mejoras en agudeza visual obtenidas durante las primeras 24 semanas de tratamiento pueden mantenerse con inyecciones de faricimab más espaciadas: el 81,5% y 74,0% de los pacientes de los estudios BALATON y COMINO, respectivamente, mantenían intervalos de tratamiento cada 12 o 16 semanas.

El perfil de seguridad de faricimab fue, en general, comparable al de aflibercept durante las primeras 24 semanas de tratamiento, no existen datos comparativos a más largo plazo. El perfil de seguridad de faricimab observado en la población de pacientes adultos con edema macular secundario a OVR es consistente con el previamente observado en otros estudios de fase 3 para edema macular diabético y degeneración macular neovascular asociada a la edad.

No existen estudios aleatorizados que comparen la frecuencia o el número de inyecciones requeridas para las distintas opciones de tratamiento disponibles.

En lo que respecta a la eficacia y seguridad comparada, las comparaciones directas e indirectas disponibles sugieren que ranibizumab, aflibercept (2 mg) y faricimab tienen una eficacia similar en términos de mejora de la agudeza visual. Tampoco se han identificado diferencias relevantes en términos de seguridad. Con respecto a bevacizumab, cuenta con una comparación directa que demuestra no inferioridad a aflibercept y otra que no pudo alcanzar la hipótesis de no inferioridad frente a ranibizumab. Es importante tener en cuenta que los datos de los ensayos clínicos publicados para bevacizumab, especialmente en términos de seguridad, son notablemente menos exhaustivos que los disponibles para ranibizumab, aflibercept (2 mg) y faricimab.

Por lo tanto, con los datos disponibles actualmente, faricimab, ranibizumab y aflibercept (2 mg) pueden considerarse alternativas terapéuticas de primera línea para el tratamiento de pacientes adultos con alteración visual debida a edema macular secundario a la OVR (OVCR u ORVR).

## Grupo de expertos

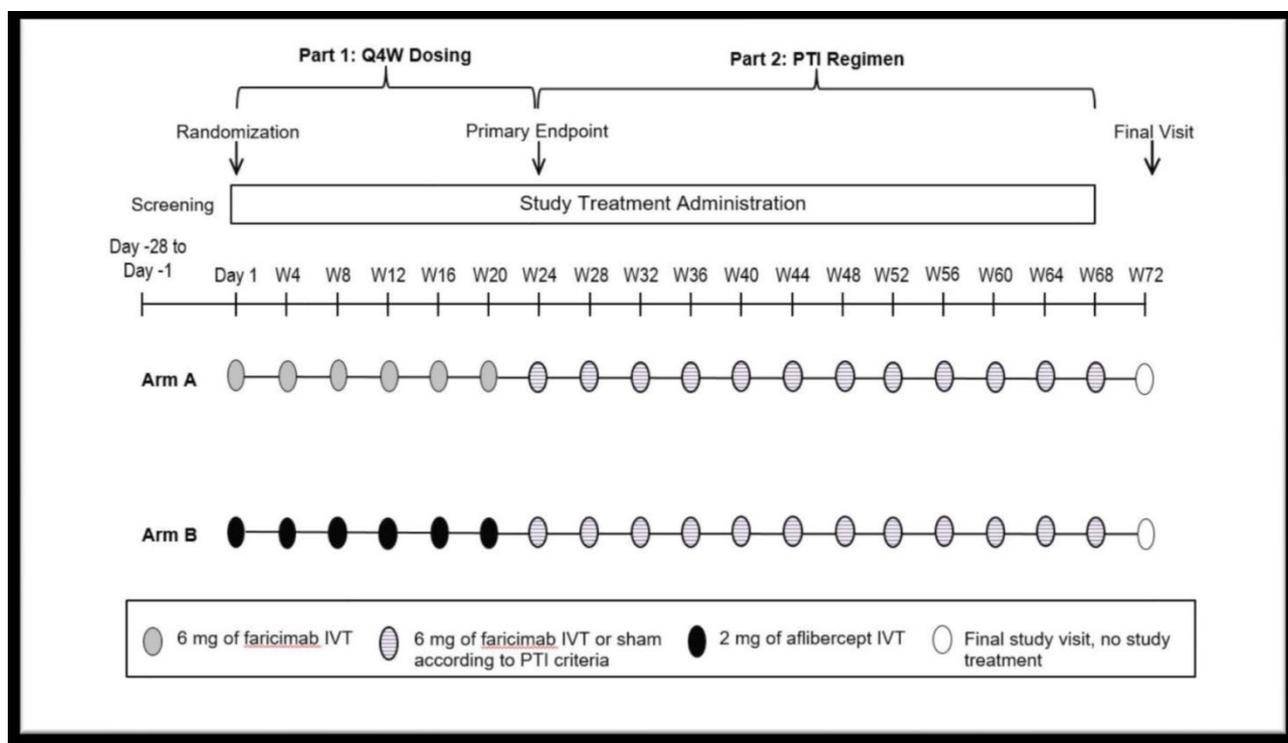
### **Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.**

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

La Dirección General de Cartera Común de Servicios del SNS y Farmacia, las Comunidades Autónomas y Ciudades Autónomas, INGESA, MUFACE, MUGEJU, ISFAS, 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 Trombosis y Hemostasia (SETH), la Alianza General de Pacientes (AGP), el Foro Español de Pacientes (FEP), la Plataforma de Organizaciones de Pacientes (POP) y la Asociación Macula-retina han tenido oportunidad de enviar comentarios al documento.

## Anexo

**Figura A1.** Diseño de los estudios BALATON y COMINO.



**Tabla A1.** Características diferenciales entre los comparadores relevantes.

Nombre	Faricimab	Ranibizumab	Aflibercept	Bevacizumab
<b>Presentación</b>	Solución inyectable de 120 mg/ml de faricimab en vial o jeringa precargada	Solución inyectable de 10 mg/ml de ranibizumab en vial o jeringa precargada	Solución inyectable de 40 mg/ml de aflibercept en vial o jeringa precargada	Concentrado para solución para perfusión de 25 mg/ml de bevacizumab (19)
<b>Posología</b>	Inyección intravítrea de 6 mg de faricimab (0,05 ml). El tratamiento se inicia con una inyección mensual, se pueden necesitar 3 o más inyecciones mensuales consecutivas. Posteriormente, el tratamiento es individualizado utilizando un enfoque de T&E. En base al criterio del médico sobre los resultados anatómicos y/o visuales del paciente, <b>el intervalo de administración se</b>	Inyección intravítrea de 0,5 mg de ranibizumab (0,05 ml). El tratamiento se inicia con una inyección al mes hasta alcanzar la agudeza visual máxima o hasta que 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	Inyección intravítrea de 2 mg de aflibercept (0,05 ml). El tratamiento se administra mensualmente de forma continuada hasta que se observa una agudeza visual máxima y/o no hay signos de actividad de la enfermedad (pueden ser necesarias 3 o más inyecciones mensuales consecutivas). El tratamiento se puede entonces continuar con una pauta de T&E, aumentando gradualmente los	Inyección intravítrea de 1,25 mg de bevacizumab (0,05 ml). En los estudios MARVEL y SCORE2 se utilizó una pauta posológica con inyecciones mensuales durante los 6 primeros meses seguidas de pautas personalizadas mediante T&E o PRN (a demanda) (16,17).

	<p><b>puede extender en incrementos de hasta 4 semanas. No se han estudiado intervalos de tratamiento inferiores a 4 semanas ni superiores a 4 meses entre inyecciones.</b></p>	<p>médico y en base a la actividad de la enfermedad, valorada mediante la agudeza visual y/o parámetros anatómicos).</p>	<p>intervalos para mantener unos resultados visuales y/o anatómicos estables.</p>	
<p><b>Indicación aprobada en FT</b></p>	<p>Tratamiento de pacientes adultos con alteración visual debida al edema macular secundario a la OVR (ORVR u OVCR).</p>	<p>Tratamiento de pacientes adultos con alteración visual debida al edema macular secundario a la OVR (ORVR u OVCR).</p>	<p>Tratamiento de pacientes adultos con alteración visual debida al edema macular secundario a la OVR (ORVR u OVCR)</p>	<p>No tiene indicación autorizada en esta patología.</p>
<p><b>Efectos adversos</b></p>	<p><b>Reacciones adversas oculares más frecuentes:</b> Cataratas, hemorragia conjuntival, desprendimiento de vítreo, aumento de la PIO, partículas flotantes en el vítreo y dolor ocular.</p> <p><b>Reacciones adversas más graves:</b> uveítis, endoftalmitis, vitritis, desgarro retiniano, desprendimiento de la retina regmatógeno y catarata traumática.</p>	<p><b>Reacciones adversas oculares más frecuentes:</b> dolor ocular, hiperemia ocular, aumento de la PIO, vitritis, desprendimiento de vítreo, hemorragia retiniana, alteración visual, partículas flotantes en el vítreo, hemorragia conjuntival, irritación ocular, sensación de cuerpo extraño en los ojos, aumento del lagrimeo, blefaritis, ojo seco y prurito ocular.</p> <p><b>Reacciones adversas más graves:</b> endoftalmitis, ceguera, desprendimiento de retina, desgarro retiniano y catarata traumática iatrogénica.</p>	<p><b>Reacciones adversas más frecuentes:</b> hemorragia conjuntival, hemorragia retiniana, agudeza visual reducida, dolor ocular, catarata, aumento de la presión intraocular, desprendimiento de vítreo y partículas flotantes en el vítreo.</p> <p><b>Reacciones adversas oculares más graves:</b> ceguera, endoftalmitis, desprendimiento de retina, catarata traumática, catarata, hemorragia vítrea, desprendimiento d vítreo y aumento de la presión intraocular.</p>	<p><b>Los datos de seguridad disponibles en los ensayos clínicos publicados son notablemente escasos en comparación con la información disponible para el resto de los fármacos analizados.</b></p> <p><b>Reacciones adversas más frecuentes:</b> Incremento de la PIO, RVO (17).</p>

## Referencias

1. Hayreh SS. Retinal vein occlusion. *Indian J Ophthalmol.* septiembre de 1994;42(3):109-32.
2. Rogers S, McIntosh RL, Cheung N, Lim L, Wang JJ, Mitchell P, et al. The prevalence of retinal vein occlusion: pooled data from population studies from the United States, Europe, Asia, and Australia. *Ophthalmology.* febrero de 2010;117(2):313-319.e1.
3. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). European Public Assessment Report (EPAR) for Vabysmo. International non-proprietary name: faricimab. [Internet]. Report No.: EMA/333706/2024. Disponible en: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/vabysmo-h-c-5642-ii-0005-epar-assessment-report-variation\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/vabysmo-h-c-5642-ii-0005-epar-assessment-report-variation_en.pdf)
4. Rehak M, Wiedemann P. Retinal vein thrombosis: pathogenesis and management. *J Thromb Haemost JTH.* septiembre de 2010;8(9):1886-94.
5. Gómez-Ulla F, Abrales MJ, Basauri E, Fernández M, García-Layana A, Gili Manzanaro P, et al. Guías de práctica clínica de la SERV. Manejo de las oclusiones venosas de la retina. Segunda revisión. Sociedad Española de Retina y Vítreo (SERV); 2015.
6. Schmidt-Erfurth U, Garcia-Arumi J, Gerendas BS, Midena E, Sivaprasad S, Tadayoni R, et al. Guidelines for the Management of Retinal Vein Occlusion by the European Society of Retina Specialists (EURETINA). *Ophthalmol J Int Ophthalmol Int J Ophthalmol Z Augenheilkd.* 2019;242(3):123-62.
7. Song P, Xu Y, Zha M, Zhang Y, Rudan I. Global epidemiology of retinal vein occlusion: a systematic review and meta-analysis of prevalence, incidence, and risk factors. *J Glob Health.* junio de 2019;9(1):010427.
8. Kolar P. Risk factors for central and branch retinal vein occlusion: a meta-analysis of published clinical data. *J Ophthalmol.* 2014;2014:724780.
9. Boyd SR, Zachary I, Chakravarthy U, Allen GJ, Wisdom GB, Cree IA, et al. Correlation of increased vascular endothelial growth factor with neovascularization and permeability in ischemic central vein occlusion. *Arch Ophthalmol Chic Ill 1960.* diciembre de 2002;120(12):1644-50.
10. Hackett SF, Ozaki H, Strauss RW, Wahlin K, Suri C, Maisonpierre P, et al. Angiopoietin 2 expression in the retina: upregulation during physiologic and pathologic neovascularization. *J Cell Physiol.* septiembre de 2000;184(3):275-84.
11. Manabe K, Osaka R, Nakano Y, Takasago Y, Fujita T, Shiragami C, et al. Metamorphopsia associated with central retinal vein occlusion. *PLoS One.* 2017;12(10):e0186737.
12. Achiron A, Lagstein O, Glick M, Gur Z, Bartov E, Burgansky-Eliash Z. Quantifying metamorphopsia in patients with diabetic macular oedema and other macular abnormalities. *Acta Ophthalmol (Copenh).* diciembre de 2015;93(8):e649-653.
13. Tadayoni R, Paris LP, Danzig CJ, Abreu F, Khanani AM, Brittain C, et al. Efficacy and Safety of Faricimab for Macular Edema due to Retinal Vein Occlusion: 24-Week Results from the BALATON and COMINO Trials. *Ophthalmology.* agosto de 2024;131(8):950-60.
14. FICHA TECNICA LUCENTIS 10 MG/ML SOLUCION INYECTABLE EN JERINGA PRECARGADA [Internet]. [citado 18 de febrero de 2025]. Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/106374003/FT\\_106374003.html](https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/106374003/FT_106374003.html)
15. FICHA TECNICA EYLEA 40 MG/ML SOLUCION INYECTABLE EN JERINGA PRECARGADA [Internet]. [citado 18 de febrero de 2025]. Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/112797001/FT\\_112797001.html](https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/112797001/FT_112797001.html)



16. Narayanan R, Panchal B, Das T, Chhablani J, Jalali S, Ali MH, et al. A randomised, double-masked, controlled study of the efficacy and safety of intravitreal bevacizumab versus ranibizumab in the treatment of macular oedema due to branch retinal vein occlusion: MARVEL Report No. 1. *Br J Ophthalmol*. julio de 2015;99(7):954-9.
17. Scott IU, VanVeldhuisen PC, Ip MS, Blodi BA, Oden NL, Awh CC, et al. Effect of Bevacizumab vs Aflibercept on Visual Acuity Among Patients With Macular Edema Due to Central Retinal Vein Occlusion: The SCORE2 Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 23 de mayo de 2017;317(20):2072-87.
18. Nichani PAH, Popovic MM, Mihalache A, Pathak A, Muni RH, Wong DTW, et al. Efficacy and Safety of Intravitreal Faricimab in Neovascular Age-Related Macular Degeneration, Diabetic Macular Edema, and Retinal Vein Occlusion: A Meta-Analysis. *Ophthalmol J Int Ophtalmol Int J Ophthalmol Z Augenheilkd*. 2024;247(5-6):355-72.
19. FICHA TECNICA AVASTIN 25 MG/ML CONCENTRADO PARA SOLUCION PARA PERFUSION [Internet]. [citado 18 de febrero de 2025]. Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/04300001/FT\\_04300001.html](https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/04300001/FT_04300001.html)

