

Futuras terapias para la DMAE: el faricimab

Autor:

Dr. Patricio Schlottmann

Director del Departamento de Oftalmología, Organización Médica de Investigación, Buenos Aires, Argentina.

El faricimab es el primer anticuerpo monoclonal biespecífico en investigación para uso en oftalmología y cuenta con una molécula que tiene capacidad de bloquear el VEGF A y la angiopoyetina 2 mediante sus dos porciones Fab^{1,2}.

La vía de la angiopoyetina tiene dos mediadores que interactúan con el receptor Tie2 y la angiopoyetina 1 (Ang1) es un agonista del receptor Tie2 que estimula la maduración y la estabilidad vascular³⁻⁴. La angiopoyetina 2 (Ang2) es un potente antagonista que compite con la Ang1, previniendo la activación del receptor Tie2, lo que lleva a la desestabilización vascular. En condiciones de hipoxia, hiperglucemia e inflamación se produce el *switch* angiogénico. Esta activación produce un aumento de la expresión de Ang2 y VEGF A, mientras que los niveles de Ang1 se mantienen estables. Las células endoteliales se activan con los niveles elevados de Ang2 y aumenta la sensibilidad al VEGF. Esto lleva a un aumento de la permeabilidad y neovascularización³⁻⁴. El faricimab inhibe la cascada dependiente del VEGF A como la vía de la angiopoyetina por inhibición de Ang2. Posee además una porción Fc modificada para evitar la salida a circulación sistémica³.

En los estudios de fase 2 Avenue y Stairway, el faricimab en dosis de 6 mg mostró alta eficacia y durabilidad⁵. Actualmente se encuentran en curso los estudios Tenaya y Lucerne, de fase 3. Los resultados primarios del primer año mostraron ganancias visuales no inferiores al aflibercept -el comparador del estudio- con un secado de retina superior (resultados presentados en el congreso ARVO 2021).

El resultado más significativo de los estudios al año se dieron en la alta durabilidad del faricimab, que logró tratar en forma personalizada cada 16

semanas al 45% de los pacientes, cada 12 semanas al 33% y 34% y cada 8 semanas, al 20% y 22%.

En resumen, el faricimab en dosis de 6 mg cada 12 semanas o más (77% y 79%) mostró la misma agudeza visual y un mayor secado de la retina que el aflibercept usado cada 8 semanas en pacientes con DMAE neovascular. Asimismo, la seguridad no mostró eventos inflamatorios de importancia.

REFERENCIAS

1. Hussain RM, Neiweem AE, Kansara V et al. Tie-2/angiopoietin pathway modulation as a therapeutic strategy for retinal disease. *Expert Opin Investig Drugs* 2019; 28: 861-869. doi:10.1080/13543784.2019.1667333.
2. Sahni J, Patel SS, Dugel PU et al. Simultaneous inhibition of angiopoietin-2 and vascular endothelial growth factor-a with faricimab in diabetic macular edema: BOULEVARD phase 2 randomized trial. *Ophthalmology* 2019; 126: 1155-1170. doi:10.1016/j.ophtha.2019.03.023.
3. Heier JS, Singh RP, Wykoff CC et al. The angiopoietin/tie pathway in retinal vascular diseases: a review. *Retina* 2021; 41: 1-19. doi:10.1097/IAE.0000000000003003.
4. Jousseaume AM, Ricci F, Paris LP et al. Angiopoietin/Tie2 signalling and its role in retinal and choroidal vascular diseases: a review of preclinical data. *Eye (Lond)* 2021; 35: 1305-1316. doi:10.1038/s41433-020-01377-x.
5. Nicolò M, Ferro Desideri L, Vagge A, Traverso CE. Faricimab: an investigational agent targeting the Tie-2/angiopoietin pathway and VEGF-A for the treatment of retinal diseases. *Expert Opin Investig Drugs*. 2021;30(3):193-200. doi:10.1080/13543784.2021.1879791.

