

## INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO

# Informe de Posicionamiento Terapéutico de Brolucizumab (Beovu®) en degeneración macular neovascular asociada a la edad

IPT, 40/2021. V2

Fecha de publicación: 07 de julio de 2022<sup>†</sup>

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 (exudativa), 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, fotopsia y dificultades para adaptarse a la oscuridad) (1).

La DMAE constituye la primera causa de pérdida visual irreversible en los países desarrollados, en personas por encima de los 50 años.

La maculopatía asociada a la edad incluye cambios sin llegar a alterar la función visual y afectando al 10-13% de los individuos mayores de 65 años en Norte América, Europa y Australia. La prevalencia en España de la DMAE es del 3-4% para los sujetos con 65 o más años. La DMAE neovascular corresponde al 10-20 % de todos los casos. Los factores predisponentes incluyen el hábito tabáquico, factores nutricionales y genéticos y enfermedades cardiovasculares.

Se estima que alrededor del 16% de los pacientes con DMAE neovascular desarrollarán ceguera en el plazo de 2 años si no reciben tratamiento, y la mayoría tendrán una visión central deficiente (20/200) en 1 año sin tratamiento (2,3,4).

La enfermedad es bilateral en el 20-42% de los casos y entre el 19 y el 68% de los pacientes con enfermedad unilateral progresará a enfermedad bilateral en el plazo de 5 años (5).

Los métodos diagnósticos más útiles para la DMAE neovascular, además de la medición de la agudeza visual y la oftalmoscopia estereoscópica, son la angiografía con fluoresceína y la tomografía de coherencia óptica (OCT por sus siglas en inglés) (1,2,6). Además, ésta última técnica tiene aplicación también en el seguimiento y la evaluación del resultado del tratamiento.

Junto a las medidas de prevención primaria enfocadas sobre los factores predisponentes anteriormente mencionados, en la actualidad, el estándar de tratamiento para la DMAE neovascular son los fármacos anti-VEGF administrados por vía intravítrea. En España existen dos

medicamentos autorizados para esta indicación, ranibizumab y aflibercept (7,8). Una tercera opción es bevacizumab, aunque no tiene la indicación autorizada (6). 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. Anteriormente a la aparición de estos fármacos, se utilizaba la fotocoagulación y la terapia fotodinámica, que ahora han quedado restringidas a casos en los que no es aconsejable o no hay respuesta a la terapia anti-VEGF (6, 9,10).

En los estudios pivotaes del desarrollo clínico de ranibizumab y aflibercept se utilizó un régimen de tratamiento fijo con visitas e inyecciones mensuales. Posteriormente, se empezaron a utilizar dos regímenes de tratamiento flexibles con estos fármacos: uno reactivo (PRN, pro re nata, es decir a demanda) que consiste en un tratamiento inicial de inyecciones mensuales (habitualmente 3) y luego un seguimiento a intervalos fijos y con inyecciones dependiendo de los resultados de la OCT en cada visita; el otro régimen (tratar y extender) es proactivo, y consiste en unas dosis de tratamiento fijas mensuales hasta que se presente la remisión de la enfermedad (ausencia de líquido en la OCT, ausencia de nuevas hemorragias en el examen clínico o dos OCT sin cambios en el volumen de la retina asociado con ausencia de variación en la agudeza visual), posteriormente se extiende en 2 semanas el intervalo de la terapia hasta un máximo de 10 a 12 semanas sin que se presente actividad neovascular. Cada vez hay más tendencia a usar el esquema proactivo (11,12).

Los parámetros de respuesta clínica relevantes se relacionan principalmente con la agudeza visual y en segundo lugar con los cambios anatómicos de actividad de la enfermedad (espesor de la zona central de la retina, área de neovascularización coroidea, fluidos a nivel de la retina).

Se considera que un cambio de al menos 5 letras en la mejor agudeza visual corregida (BCVA por sus siglas en inglés) es clínicamente significativo (9,13).

## **BROLUCIZUMAB (BEOVU®)**

Brolucizumab es un medicamento autorizado para el tratamiento de la (DMAE) neovascular (exudativa).

Es una solución inyectable disponible en jeringa precargada. La dosis es de 6 mg de brolucizumab (en 0,05 mL de solución) mediante inyección intravítrea cada 4 semanas para las 3 primeras dosis y a partir de ese momento se individualizará el tratamiento cada 8-12 semanas o lo que el médico determine dependiendo de la actividad de la enfermedad, recomendándose realizar una primera evaluación de la misma a las 16 semanas de iniciado el tratamiento (13,14).

### **Farmacología**

Brolucizumab es un fragmento de anticuerpo monoclonal humanizado de cadena única (scFv) que se une con una alta afinidad a las isoformas VEGF-A evitando que se unan a los receptores VEGFR-1 y VEGFR-2 y por tanto, inhibiendo la proliferación celular del endotelio vascular que da lugar a una reducción en la neovascularización patológica y en la permeabilidad vascular, y en consecuencia mejorando la función visual (13,14).

### **Eficacia (13,15)**

En el desarrollo clínico de brolucizumab en DMAE neovascular se incluyen 7 estudios clínicos. El programa de fase III se basa en dos estudios pivotaes multicéntricos, aleatorizados, doble ciego y con comparador activo (aflibercept 2 mg), el RTH258-C001 (estudio HAWK) y el RTH258-C002 (estudio HARRIER), que evalúan la eficacia y seguridad de dos dosis de brolucizumab (3 y 6 mg).

Estudio RTH258-C001 (HAWK) y estudio RTH258-C002 (HARRIER)

Son estudios aleatorizados, multicéntricos, doble ciego, en los que se compara aflibercept (2 mg 3 veces a intervalos de 4 semanas

<sup>†</sup> Fecha de adopción de la fase I del informe por el GCPT: 22 de septiembre de 2020.

seguido de inyecciones cada 8 semanas) con brolicizumab (3 ó 6 mg 3 veces a intervalos de 4 semanas seguido de inyecciones cada 12 semanas o cada 8 semanas si hay actividad de la enfermedad para el estudio HAWK, y la misma pauta para el estudio HARRIER pero sólo con la dosis de 6 mg de brolicizumab) mediante administración intravítrea durante 96 semanas para evaluar la eficacia y la seguridad, con el objetivo de demostrar la no inferioridad en el análisis completo (AC) y en segundo lugar en el análisis por protocolo (APP). Aunque los estudios tienen diseño doble ciego, al igual que otros estudios de características similares, el médico encargado de la inyección del tratamiento, no formó parte del ciego.

Los pacientes con brolicizumab que entraban en el régimen de cada 8 semanas quedaban excluidos para volver a la opción “extendida” (cada 12 semanas).

En función de los resultados del estudio HARRIER se hizo una enmienda al plan de análisis estadístico del estudio HAWK incluyendo la hipótesis de superioridad de brolicizumab vs aflibercept en relación al espesor del subcampo central (CST por sus siglas en inglés), los fluidos a nivel de la retina y la actividad de la enfermedad.

Las dosis para estos estudios se seleccionaron a partir de los resultados de los estudios de fase I (SEE) y fase II (OSPREY), en los que se evidenció que las dosis por debajo de 3 mg tenían una eficacia inferior a ranibizumab 0,5 mg al mes de tratamiento.

Se incluyeron un total de 1078 pacientes en el estudio HAWK y 739 en el estudio HARRIER para el análisis completo de datos.

Los criterios de inclusión principales fueron:

- edad  $\geq$  50 años
- consentimiento informado por escrito
- lesiones activas de neovascularización coroidea secundaria a la DMAE que afectan al subcampo central en el ojo del estudio en el período de “screening”
- un área total de neovascularización coroidea de más del 50% del área total de lesiones en el ojo del estudio en el período de “screening”
- fluidos a nivel de la retina o subretina que afectan al subcampo central del ojo del estudio en el período de “screening”
- BCVA entre 78 y 23 letras inclusive en el ojo del estudio en el período de screening y basal, utilizando la prueba ETDRS (Early Treatment Diabetic Retinopathy Study).

Los criterios de exclusión principales fueron:

- infección periocular o intraocular activa o inflamación intraocular activa en cualquiera de los ojos en el período basal
- subcampo central del ojo del estudio afectado por fibrosis o por atrofia geográfica o un área total de fibrosis > 50% de la lesión total en el ojo del estudio en el período de “screening”
- sangre a nivel de la subretina que afecta al punto central de la fovea y/o a >50% de la lesión del ojo del estudio en el período de “screening”
- cualquier tratamiento autorizado o en investigación para la DMAE neovascular en el ojo del estudio en cualquier momento
- Desgarros del epitelio pigmentario de la retina en el ojo del estudio en los períodos de “screening” o basal o hemorragia vítrea actual o historia de hemorragia vítrea en el ojo del estudio en las 4 semanas previas al período basal
- mujeres embarazadas o en período de lactancia o con potencial para ello

La variable principal de los estudios fue el cambio de la BCVA desde el período basal hasta la semana 48. La variable secundaria principal fue el cambio de la BCVA desde el período basal hasta el

período de la semana 36 a la 48. Otras variables fueron la proporción de sujetos que se encontraban recibiendo una inyección cada 12 semanas en el grupo de 6 mg de brolicizumab hasta la semana 48, la proporción de sujetos que no requirieron la pauta cada 8 semanas en la semana 16 o la semana 20 en el grupo de 6 mg de brolicizumab, el cambio de la BCVA en la semana 96, el análisis de respondedores en la agudeza visual y los parámetros anatómicos de actividad de la enfermedad como el CST, el área de neovascularización coroidea y los fluidos a nivel de la retina.

El límite para considerar la no inferioridad en la variable principal fue de 4 letras, teniendo en cuenta un valor alfa del 0,05 y un poder estadístico del 90%.

La valoración de la actividad de la enfermedad se llevó a cabo en las semanas 16, 20, 32, 44, 56, 68, 80 y 92. Los criterios de valoración para la semana 16 fueron diferentes que para el resto de semanas.

En cuanto a los datos basales, el área de neovascularización coroidea era superior en el estudio HAWK (4,5 mm<sup>2</sup> versus 2,8 mm<sup>2</sup> en el estudio HARRIER), pero estaba equilibrada entre los grupos de tratamiento en cada uno de los estudios. La mayoría de los pacientes tenían un tiempo desde el diagnóstico inferior a 3 meses.

Los resultados de la variable primaria muestran la no inferioridad de los grupos de brolicizumab frente a aflibercept en ambos estudios tanto para el AC como en el APP. Como se muestra en la tabla 1 para el AC la diferencia media de mínimos cuadrados entre brolicizumab y aflibercept fue de -0,6 y -0,2 para las dosis de 3 y 6 mg respectivamente en el estudio HAWK y de -0,7 en el estudio HARRIER (dosis 6 mg) siendo el valor de p significativo para el límite de no inferioridad.

**Tabla 1. Resultados de la variable primaria en el AC de los estudios HAWK Y HARRIER**

	HAWK			HARRIER	
	Brolucizumab 3 mg (N=358)	Brolucizumab 6 mg (N=360)	Aflibercept 2 mg (N=360)	Brolucizumab 6 mg (N=370)	Aflibercept 2 mg (N=369)
Cambio BCVA en la semana 48					
Letras, diferencia media (EE) mínimos cuadrados	6,1 (0,69)	6,6 (0,71)	6,8 (0,71)	6,9 (0,61)	7,6 (0,61)
Diferencia media (EE) mínimos cuadrados brolicizumab-aflibercept	-0,6 (0,98)	-0,2 (1,00)	-	-0,7 (0,86)	-
Interv confianza 95%	-2,5 a -1,3	-2,1 a -1,8	-	-2,4 a 1,0	-
Valor de p para el límite de no inferioridad	0,0003	<0,0001		<0,0001	

EE: error estándar

Estos resultados fueron consistentes con los obtenidos para la variable secundaria principal, que también demostró la no inferioridad entre los grupos de brolicizumab y aflibercept como se muestra en la tabla 2. Para el estudio HAWK la diferencia media de mínimos cuadrados fue de -0,5 letras para la dosis de brolicizumab de 3 mg (límite inferior IC 95%=-2,4, p=0,0001) y de 0 letras para la de 6 mg (límite inferior IC 95%=-1,9, p<0,0001). Para el estudio HARRIER la diferencia entre los grupos de tratamiento fue de -1,2 letras (límite inferior IC 95%=-2,8, p=0,0003).

**Tabla 2. Resultados de la variable secundaria principal en el AC de los estudios HAWK Y HARRIER**

Variables	HAWK			HARRIER	
	Brolucizumab 3 mg (N= 358)	Brolucizumab 6 mg (N= 360)	Aflibercept 2 mg (N= 360)	Brolucizumab 6 mg (N= 370)	Aflibercept 2 mg (N= 369)
<b>Variable secundaria principal</b>					
Cambio medio BCVA desde p. basal al periodo semanas 36-48					
Letras, diferencia MC (EE)	6,2 (0,67)	6,7 (0,68)	6,7 (0,68)	6,5 (0,58)	7,7 (0,58)
Diferencia MC (brolucizumab-aflibercept)					
Diferencia (EE)	-0,5 (0,95)	-0,0 (0,96)	-	-1,2 (0,82)	-
IC 95% diferencia entre tratamientos	-2,4 a 1,3	-1,9 a 1,9	-	-2,8 a 0,5	-
p no inferioridad (margen: 4 letras)	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001

MC: mínimos cuadrados. EE: error estándar. IC: intervalo de confianza

Las dos siguientes variables secundarias más relevantes estaban diseñadas para valorar el régimen de cada 12 semanas tras la fase inicial de 3 inyecciones mensuales.

En torno a la mitad de los pacientes (49,4% y 55,6% para las dosis de 3 y 6 mg respectivamente en el estudio HAWK y 51% para la dosis de 6 mg en el estudio HARRIER) fueron capaces de mantener el régimen de cada 12 semanas tras la fase inicial de tratamiento hasta la semana 48 con las dos dosis (3 y 6 mg) de brolucizumab.

Los resultados de otras variables secundarias también estuvieron alineados con los de la variable principal. Por ejemplo, el análisis de respondedores (proporción de pacientes con una mejoría de al menos 15 letras desde el período basal o con una BCVA > 84 letras en la semana 48), y otras variables como se muestra en las tablas 3 y 4.

**Tabla 3. Resultados de algunas variables secundarias relacionadas con la BCVA hasta la semana 48 en el AC del estudio HAWK**

Secondary BCVA Endpoint	BRO Dose	BRO LS Mean	AFL 2 mg LS Mean	Difference	95% CI for Difference	p-value (2-sided)
Average change from Baseline over the period Week 4 through Week 48	3 mg	5.9	6.3	-0.4	(-1.9, 1.1)	0.6275
	6 mg	6.3	6.3	0.0	(-1.5, 1.6)	0.9647
Average change from Baseline over the period Week 12 through Week 48	3 mg	6.1	6.5	-0.4	(-2.0, 1.2)	0.6185
	6 mg	6.6	6.6	0.1	(-1.6, 1.8)	0.9235
">= 15 letters gain from Baseline or BCVA of >=84 letters at Week 48"	3 mg	25.2	25.5	-0.2	(-6.8, 6.1)	0.9480
	6 mg	33.6	25.4	8.2	(2.2, 15.0)	0.0136
">=15 letters loss from Baseline at Week 48"	3 mg	5.9	5.6	0.3	(-3.2, 3.9)	0.8583
	6 mg	6.4	5.5	0.9	(-2.7, 4.3)	0.6198
"BCVA >= 73 letters at Week 48"	3 mg	48.5	52.0	-3.5	(-9.5, 2.3)	0.2455
	6 mg	49.5	51.9	-2.4	(-8.6, 3.6)	0.4442

BRO = Brolucizumab; AFL = Aflibercept.

ANOVA (for continuous variables) and logistic regression (for categorical variables) models with Baseline BCVA categories (<=55, 56-70, >=71 letters), age categories (<75, >=75 years) and treatment as fixed effect factors are used.

BCVA assessments after start of alternative anti-VEGF treatment in the study eye are censored and imputed by the last value prior to start of this alternative treatment.

**Tabla 4. Resultados de algunas variables secundarias relacionadas con la BCVA hasta la semana 48 en el AC del estudio HARRIER**

Secondary BCVA Endpoint	Brolucizumab 6 mg Mean	Aflibercept 2 mg Mean	Difference	95% CI for Difference	p-value (2-sided)
Average change from Baseline over the period Week 4 through Week 48	5.8	6.9	-1.1	(-2.4, 0.3)	0.1191
Average change from Baseline over the period Week 12 through Week 48	6.1	7.2	-1.1	(-2.5, 0.4)	0.1429
>=15 letters gain from Baseline or BCVA of >=84 letters at Week 48	29.3	29.9	-0.6	(-7.1, 5.8)	0.8600
>=15 letters loss from Baseline at Week 48	3.8	4.8	-1.0	(-3.9, 2.2)	0.5079
BCVA >=73 letters at Week 48	50.7	50.3	0.4	(-5.4, 6.1)	0.8922

ANOVA (for continuous variables) and logistic regression (for categorical variables) models with Baseline BCVA categories (<=55, 56-70, >=71 letters), age categories (<75, >=75 years) and treatment as fixed effect factors are used. 95% CI for the treatment difference estimated using bootstrap method.

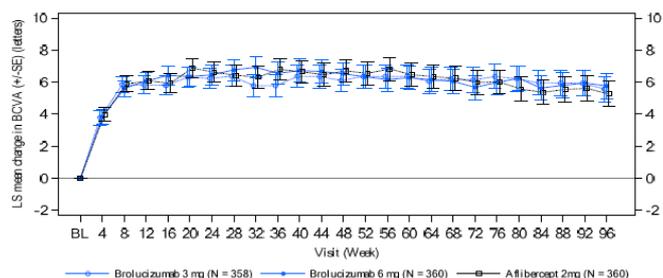
BCVA assessments after start of alternative anti-VEGF treatment in the study eye are censored and imputed by the last value prior to start of this alternative treatment.

En cuanto al mantenimiento del efecto en la semana 96, éste ha podido ser evidenciado tanto por variables funcionales (la BCVA) como anatómicas (el CST, el área de neovascularización coroidea y los fluidos a nivel de la retina), con resultados positivos. La presencia de

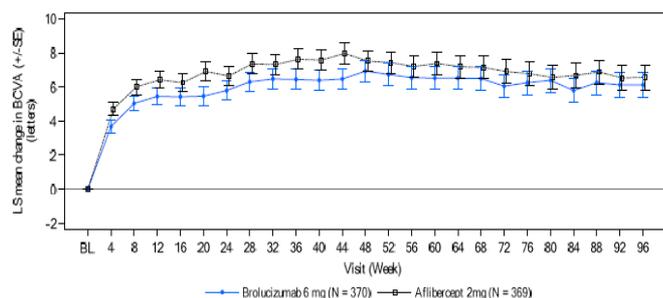
actividad de la enfermedad (funcional y anatómica) desde la semana 16 a la 96 se detectó en el 5%, 5,1% y 8,6% de los pacientes que recibieron brolucizumab 3 mg y 6 mg y aflibercept.

En el estudio HAWK, el cambio medio (IC 95%) en la BCVA desde el período basal hasta la semana 96 en el AC fue de 5,4 (3,7-7), 5,6 (4-7,3) y 5,6 (4-7,1) letras para brolucizumab 3 mg, brolucizumab 6 mg y aflibercept respectivamente. En el estudio HARRIER, los resultados fueron de 6,1 (4,7-7,6) y 6,6 (5,1-8,1) letras para brolucizumab 6 mg y aflibercept respectivamente. Los datos se muestran en las figuras 1 y 2.

**Figura 1. Cambio BCVA hasta la semana 96 en el estudio HAWK**



**Figura 2. Cambio BCVA hasta la semana 96 en el estudio HARRIER**

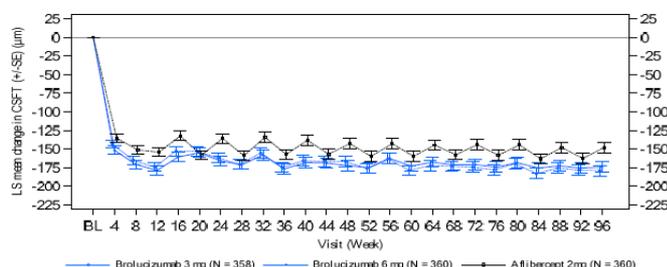


El análisis de otras variables secundarias relacionadas con parámetros anatómicos y calidad de vida propocionan resultados consistentes y de soporte a la hipótesis de los estudios, reforzando el objetivo de eficacia de brolucizumab (3 mg y 6 mg).

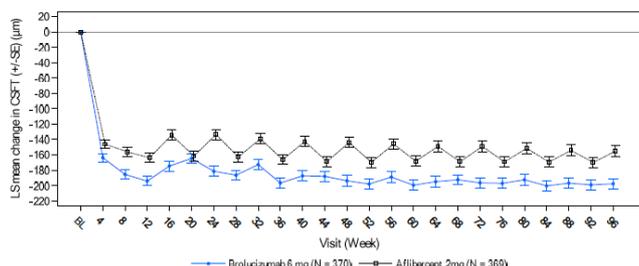
Los resultados en los parámetros anatómicos (cambios en el CST, tamaño de la lesión de neovascularización corooidal y proporción de sujetos con presencia de fluidos por debajo del epitelio pigmentario de la retina) en la semana 48 también respaldan la respuesta similar de brolucizumab frente a aflibercept en las variables anteriormente mencionadas, con una diferencia estadísticamente significativa a favor de brolucizumab en el estudio HAWK. Por ejemplo, el cambio medio desde el período basal hasta la semana 48 del tamaño de la lesión de neovascularización corooidal, en el estudio HAWK fue de -3,9 mm<sup>2</sup> y -4,0 mm<sup>2</sup> en el grupo de brolucizumab 3 mg y 6 mg respectivamente, y -3,5 mm<sup>2</sup> en el grupo de aflibercept 2 mg. En el estudio HARRIER, dicho cambio fue de -2,3 mm<sup>2</sup> en el grupo de brolucizumab 6 mg y -2,5 mm<sup>2</sup> en el grupo de aflibercept 2 mg.

Como se muestra en las figuras 3 y 4, la reducción en el CST observada en la semana 48 se mantiene hasta la semana 96.

**Figura 3. Valor medio del cambio en el CST por visitas hasta la semana 96 en el estudio HAWK**



**Figura 4. Valor medio del cambio en el CST por visitas hasta la semana 96 en el estudio HARRIER**



El uso de tratamiento anti-VEGF de rescate fue motivo de retirada y se consideró fracaso terapéutico. Tuvo lugar en el 2-3% de los sujetos, aunque no hay datos tras la semana 48 de tratamiento.

En relación a los anticuerpos frente a brolucizumab, no se produjo una reducción en la eficacia en el cambio medio de la BCVA desde el período basal hasta la semana 96 en los pacientes con anticuerpos neutralizantes.

#### Estudio CRTH258A2301E1 y estudio C-13-001

Son dos estudios adicionales a los pivotaes.

El estudio CRTH258A2301E1 es una extensión del ensayo HAWK de 24 semanas de duración, multicéntrico y doble ciego con dos grupos de tratamiento (brolucizumab 6 mg y aflibercept 2 mg). El objetivo era obtener datos de eficacia y seguridad del producto de brolucizumab destinado a ser comercializado. Participaron 150 pacientes y los datos obtenidos sugerían una estabilización de los resultados tanto para la BCVA como para el CST.

En el estudio C-13-001 se incluyeron 52 pacientes en 4 grupos (inyección de 120 mg/ml, perfusión de 120 mg/mL, inyección de 60 mg/ml y perfusión de 60 mg/mL) durante 2 meses de tratamiento. La hipótesis de eficacia primaria era que el índice de respondedores debía ser mayor del 15%, y dicho objetivo se cumplió en los 4 grupos. Por tanto, los resultados de este estudio también respaldarían los datos de eficacia obtenidos en los ensayos pivotaes.

#### **Seguridad (13,15)**

La seguridad se valoró en los 2 estudios pivotaes, HAWK y HARRIER, con datos adicionales de 3 estudios fase II (C-12-006, C-13-001 y RTH258-E003) y 1 estudio fase I (C-10-083).

El análisis de seguridad incluyó a todos los pacientes que habían recibido al menos una inyección intravítrea.

Se analizaron dos bases de datos, una constituida por los estudios con una duración de al menos 12 semanas y un grupo de tratamiento con brolucizumab 6 mg/50 µL 3 administraciones cada 4 semanas durante las primeras 12 semanas (base de datos del tratamiento inicial mensual), y otra constituida por los estudios con una duración de al menos 96 semanas y un grupo de tratamiento con brolucizumab 6

mg/50 µL 3 administraciones cada 4 semanas durante las primeras 12 semanas seguido de administraciones cada 8/12 semanas (base de datos del tratamiento a largo plazo).

En la base de datos del tratamiento inicial se incluyeron 4 estudios: RTH258-E003, C-12-006, RTH258-C001 y RTH258-C002) y se recogieron datos de 1956 pacientes (383 con brolucizumab 3mg; 799 con brolucizumab 6mg; 774 con aflibercept 2mg). En la base de datos del tratamiento a largo plazo se incluyeron los 2 estudios pivotaes fase III (RTH258-C001 y RTH258-C002) y se recogieron datos de 1817 pacientes (358 con brolucizumab 3mg; 730 con brolucizumab 6mg; 729 con aflibercept 2mg).

Una cuarta parte de los pacientes presentaban enfermedad bilateral, en línea con los datos de la literatura. También se recogieron datos de la extensión de 24 semanas del estudio RTH258-C001 con la formulación de brolucizumab que se iba a usar en la comercialización. Se obtuvieron datos de 150 pacientes (62 del grupo inicial de brolucizumab 3 mg, 45 del grupo inicial de brolucizumab 6 mg y 43 de aflibercept 2 mg). No se hallaron diferencias de seguridad respecto a la encontrada en los estudios pivotaes, excepto la confirmación de que la inflamación intraocular también podía ocurrir 2 años después de iniciar el tratamiento.

Existen datos muy limitados de seguridad más allá de los 2 años de tratamiento.

En cuanto a los efectos adversos, la incidencia en la población de la base de datos del tratamiento inicial fue similar para brolucizumab 6 mg (48,8%) y aflibercept 2 mg (47,3%). Los efectos adversos graves que motivaron una suspensión permanente del fármaco en estudio o una retirada permanente del estudio tuvieron lugar en < 1% de los pacientes en todos los grupos de tratamiento.

En la población de la base de datos del tratamiento a largo plazo, la incidencia de muertes, efectos adversos graves y efectos adversos que motivaron una retirada permanente del fármaco experimental o del estudio fue similar en todos los grupos de tratamiento.

Los efectos adversos notificados se clasifican en oculares y no oculares. En relación a los oculares:

-En la población de la base de datos del tratamiento inicial: el 27,9% de los pacientes con brolucizumab 3 mg, el 23,4% con brolucizumab 6 mg y el 20% en aflibercept 2 mg presentaron trastornos oculares, de los cuales el más frecuente fue la hemorragia conjuntival (5,7% brolucizumab 3 mg, 4% brolucizumab 6 mg y 3,1% aflibercept 2 mg), que está asociada al tratamiento con fármacos anti-VEGF por vía intravítrea (16). El investigador relacionó dichos efectos con el tratamiento el 5,2%, 3,1% y 2,1% para brolucizumab 3 mg, brolucizumab 6 mg y aflibercept 2 mg respectivamente. El 15,9% de los pacientes con brolucizumab 3 mg, 11,6% con brolucizumab 6 mg y 8,5% con aflibercept 2 mg tuvieron al menos 1 efecto adverso que el investigador relacionó con el fármaco en estudio y/o el procedimiento de administración del tratamiento, de los cuales la mayoría se asociaban al procedimiento de administración (13,6% brolucizumab 3 mg, 9,1% brolucizumab 6 mg y 6,7% aflibercept 2 mg). Un total de 14 sujetos experimentaron al menos 1 efecto adverso grave con una proporción similar en todos los grupos ( $\leq 1\%$ ); el más frecuente fue endoftalmitis (0,8% en brolucizumab 3 mg) seguido de trombosis/oclusión arterial de la retina (RAO por sus siglas en inglés) (0,3% en brolucizumab 6 mg).

-En la población de la base de datos del tratamiento a largo plazo: el 57,0% de los pacientes con brolucizumab 3 mg, el 50,5% con brolucizumab 6 mg y el 48,0% en aflibercept 2 mg presentaron trastornos oculares, de los cuales el más frecuente fue la agudeza visual reducida y el segundo la hemorragia conjuntival, con una incidencia similar entre los grupos de tratamiento. Sin embargo, los efectos adversos oculares fueron algo más frecuentes para brolucizumab 3 mg en comparación con la dosis de 6 mg. La

proporción de sujetos con efectos adversos oculares que el investigador relacionaba con el fármaco en estudio y/o el procedimiento de administración del tratamiento era similar para brolocizumab 6 mg (23,2%) y para aflibercept 2 mg (22,1%) y algo superior para brolocizumab 3 mg (27,1%), de los cuales la mayoría se asociaban al procedimiento de administración (18,9% brolocizumab 6 mg, 18,7% aflibercept 2 mg y 22,6% brolocizumab 3 mg). El efecto adverso ocular que se notificó con más frecuencia como relacionado con el fármaco en estudio por el investigador fue el desgarro del epitelio pigmentario de la retina, con una incidencia similar entre los grupos (0,8% brolocizumab 3 mg, 1,1% brolocizumab 6 mg y 1% aflibercept 2 mg). La proporción de pacientes que experimentó al menos 1 efecto adverso grave fue superior en el grupo de brolocizumab 6 mg (3,4%) en comparación con el grupo de aflibercept (1,5%) y el de brolocizumab 3 mg (1,7%); el efecto más frecuente fue la endoftalmítis (<1%) seguido de la uveítis, la RAO, el desprendimiento de retina y la agudeza visual reducida (todos ellos menos la RAO están asociados al tratamiento con fármacos anti-VEGF por vía intravítrea) (16).

En relación a los efectos adversos no oculares:

-En la población de la base de datos del tratamiento inicial: el 35,0% de los pacientes con brolocizumab 3 mg, el 28,7% con brolocizumab 6 mg y el 30,9% con aflibercept presentaron al menos un efecto adverso no ocular. El problema más frecuente fueron las infecciones e infestaciones (11,7% brolocizumab 3mg, 9% brolocizumab 6 mg y 11% aflibercept). En el 0,3% de los sujetos con brolocizumab 3 mg, en el 0,5% con brolocizumab 6 mg y 0% con aflibercept se presentaron efectos adversos con posible relación con el tratamiento o el procedimiento de administración (isquemia miocárdica, cefalea, rash, hipertensión). La proporción de sujetos que experimentó al menos 1 efecto adverso grave fue similar en los 3 grupos de tratamiento; el efecto más frecuente fue la neumonía.

-En la base de datos del tratamiento a largo plazo: una proporción similar de pacientes presentaron al menos un efecto adverso no ocular (77,4% con brolocizumab 6 mg y 78,1% con aflibercept). El efecto más frecuente fue la nasofaringitis con una incidencia similar en los dos grupos. Los efectos con posible relación al tratamiento se reportaron en el 0,8% de los pacientes con brolocizumab 6 mg y el 0,5% de los de aflibercept (aumento de la gamma glutamil transferasa, cefalea, mareo, ataque isquémico transitorio, hipertensión). En el grupo de brolocizumab 3 mg el porcentaje fue de 1,7% (enfermedad arterial coronaria, extrasístoles ventriculares, colitis isquémica, aumento de la urea en sangre, aumento de los valores de la relación nitrógeno ureico en sangre/creatinina, infarto cerebral, accidente cerebrovascular). La proporción de sujetos que experimentó al menos 1 efecto adverso grave fue similar en los 3 grupos de tratamiento; los trastornos más frecuentes fueron los cardíacos seguidos de infecciones e infestaciones, y el efecto más frecuente fue la neumonía.

Con respecto a las muertes, en la población de la base de datos del tratamiento inicial, no hubo casos para el grupo de brolocizumab 3 mg y se registraron un 0,4% y un 0,3% respectivamente para brolocizumab 6 mg y aflibercept; una de estas muertes (por isquemia miocárdica) del grupo de brolocizumab 6 mg se consideró relacionada con el tratamiento por parte del investigador, ya que no se pudo asociar con otras causas. En la población de la base de datos del tratamiento a largo plazo, se produjeron 1,6%, 2,6% y 2,5% casos de muerte con brolocizumab 6 mg, aflibercept y brolocizumab 3 mg respectivamente. El trastorno más frecuente fue el cardíaco, especialmente el paro cardíaco; una de las muertes (por evento de accidente cerebrovascular) en el grupo de brolocizumab 3 mg fue considerada relacionada con el tratamiento por el investigador. En total, se registraron 4 casos fatales de eventos tromboembólicos arteriales en los grupos de brolocizumab, para los que no puede

descartarse alguna causalidad con el tratamiento, aunque los datos farmacocinéticos y farmacodinámicos no apuntan en la misma línea.

Los efectos adversos englobados como inflamación intraocular han presentado una incidencia más alta en los grupos de brolocizumab en comparación con el de aflibercept (el porcentaje de pacientes con al menos un evento de inflamación intraocular fue del 4,4% para brolocizumab frente al 0,8% para aflibercept). Los datos de brolocizumab 3 mg son similares que para brolocizumab 6 mg. Los eventos más frecuentes fueron uveítis, iritis y vitritis; la mayoría fueron leves o moderados y se resolvieron sin secuelas.

También presentaron una incidencia más alta en los grupos de brolocizumab los eventos tromboembólicos arteriales oculares y la RAO.

Al igual que ya ocurre para otras terapias anti-VEGF por vía intravítrea (ranibizumab y aflibercept), no se puede excluir un papel causal de brolocizumab en la incidencia de eventos tromboembólicos arteriales. Se ha incluido una advertencia en la información de producto en relación a la falta de datos sobre la exposición sistémica en el caso de tratamiento bilateral y al potencial riesgo asociado (16).

La terapia anti-VEGF también puede predisponer a eventos tromboembólicos venosos, hipertensión y hemorragia no ocular, pero se necesitan más datos para confirmarlo debido a la baja exposición sistémica (16).

Se puede asumir que brolocizumab tiene un potencial inmunogénico, como se ha indicado en la información del producto, dado que se detectó una correlación entre el estatus de los anticuerpos frente al fármaco y la presencia de inflamación intraocular. Se hará seguimiento postcomercialización de la potencial inmunogenicidad (13).

Es importante destacar que recientemente, tras la comercialización del producto, se han comunicado algunos casos relacionados con pérdida significativa de visión, vasculitis a nivel de la retina y RAO, con o sin la presencia de inflamación intraocular, que están siendo revisados.

## DISCUSIÓN

Brolocizumab es un medicamento autorizado para el tratamiento de la DMAE neovascular (exudativa) en adultos.

El tratamiento estándar de la DMAE neovascular son los fármacos anti-VEGF: ranibizumab, aflibercept y bevacizumab (sin autorización para esta indicación) (6,16,17).

Ranibizumab fue el primer anti-VEGF en autorizarse para la DMAE neovascular (2007) y para su registro se presentaron dos ensayos pivotaes fase III (ANCHOR y MARINA), en los que se demostró su eficacia y seguridad frente a la terapia fotodinámica en el ANCHOR y frente a ningún tratamiento activo (inyección simulada) en el MARINA, siendo la variable principal la agudeza visual. De acuerdo a su ficha técnica, el tratamiento se inicia con una inyección al mes (3 ó más) hasta alcanzar la agudeza visual máxima y/o no haya 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 anatómicos. Posteriormente al desarrollo clínico, se han realizado más estudios, algunos de ellos centrados en los nuevos regímenes más flexibles de tratamiento, donde el régimen de "tratar y extender" parece ser el más eficaz y conveniente (11, 17).

Aflibercept se autorizó en 2012 en base a dos estudios pivotaes fase III (VIEW 1 y 2) en los que se demostró su no inferioridad frente a ranibizumab con la agudeza visual 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 “tratar y extender”, aumentando los intervalos entre inyecciones en incrementos de 2 o 4 semanas para mantener unos resultados visuales y/o anatómicos estables. También se confirmó en estudios posteriores la mejor conveniencia del régimen de “tratar y extender” (11,17).

Bevacizumab se autorizó en el año 2005 y en la actualidad tiene varias indicaciones oncológicas. Desde hace algo más de 10 años se utiliza por vía intravítrea para la DMAE neovascular fuera de las indicaciones aprobadas en la ficha técnica. En los últimos años se han llevado a cabo estudios con nivel de evidencia 1, por ejemplo, los ensayos CATT e IVAN, comparativos con ranibizumab, en los que bevacizumab proporcionaría un beneficio en la función visual comparable a ranibizumab. Los datos de seguridad no serían del todo concluyentes (por la falta de poder estadístico), pero habría un mayor riesgo de efectos adversos oculares y no oculares para bevacizumab (6). Por otra parte, también se han publicado recientemente dos revisiones sistemáticas; en una de ellas se concluye que bevacizumab es similar a ranibizumab en cuanto a resultados relacionados con la función visual y al número de efectos adversos, y en la otra se concluye que no existen diferencias en los resultados relacionados con la función visual entre bevacizumab y ranibizumab o ranibizumab y aflibercept. El nivel de evidencia de estas revisiones es de baja calidad al menos en lo referente a los detalles de la metodología (18-21).

En cuanto a brolocizumab, en los dos estudios pivotaes se demostró su no inferioridad tanto a la dosis de 3mg como de 6 mg frente a aflibercept 2 mg en el tratamiento de la DMAE neovascular, cumpliéndose el objetivo para la variable primaria tanto en el AC como en el APP. Estos resultados fueron confirmados por la variable secundaria principal y por otras variables secundarias relacionadas con parámetros anatómicos y de calidad de vida. Por otro lado, también se demostró que el efecto logrado en la semana 48 de tratamiento se mantenía hasta los 2 años (13,15).

En líneas generales, el desarrollo clínico y el diseño de los estudios pivotaes fue adecuado, incluyendo el uso de la inyección simulada mensual para las visitas sin tratamiento para mantener el diseño ciego, pero no está exento de algunas limitaciones (13).

Respecto al comparador, se eligió aflibercept, uno de los tratamientos estándares para esta enfermedad. Brolocizumab ha demostrado su eficacia mediante la no inferioridad frente a aflibercept en los dos ensayos pivotaes. Al tener sólo una comparación directa frente a ranibizumab en un estudio en fase 1/2 (22), no podemos concluir que brolocizumab sea no inferior al mismo, como sí ha demostrado con aflibercept. En cualquier caso, aflibercept es un tratamiento estándar y por tanto un comparador adecuado (13,15).

Las diferencias de los resultados entre las dos dosis de brolocizumab fueron pequeñas y sin significación clínica para la variable primaria y la mayoría de las secundarias, sin embargo, la mayor proporción de pacientes que permanecieron en el régimen de cada 12 semanas supuso la mayor ventaja para la dosis de 6 mg.

Una limitación de los estudios pivotaes es que se permitió ajuste del régimen según la actividad de la enfermedad para brolocizumab y no se permitió para aflibercept. Por otra parte, los pacientes con brolocizumab que entraron en el régimen de cada 8 semanas no podían volver a cada 12 semanas, lo cual no es representativo de la práctica clínica real. Los tratamientos personalizados, especialmente “tratar y extender” permiten reducir el número de inyecciones y, por tanto, el riesgo asociado a las inyecciones intravítreas; dichos regímenes de tratamiento no se han investigado en los estudios pivotaes, lo que puede dificultar el manejo óptimo del paciente. En la actualidad, ranibizumab y aflibercept sí utilizan regímenes flexibles de tratamiento como “tratar y extender”. Hay un estudio fase IIIb en el que también se investiga este régimen con brolocizumab (13).

Otro aspecto respecto al régimen de tratamiento es que los criterios de actividad de la enfermedad en la semana 16 fueron diferentes a los de las siguientes visitas (20, 32, 44, 56, 68, 80 y 92) y más estrictos que en la vida real. No hubo posibilidad de evaluar la extensión o reextensión del intervalo entre inyecciones, y se generan incertidumbres sobre la generalización del régimen de cada 12 semanas. En la ficha técnica de brolocizumab, se ha indicado que los pacientes que presenten signos de actividad de la enfermedad en la semana 16 deben ser tratados directamente con un régimen de cada 8 semanas, salvo que se considere que el paciente no se está beneficiando del tratamiento y que debe suspenderse, y los que no presenten signos de actividad deben ser tratados cada 12 semanas (13,15).

Aunque la variable primaria elegida es aceptable, podría haber ciertos sesgos en la valoración de la BCVA al ser fijada en la semana 48, ya que dicha valoración se realizó 1 mes después de la última inyección para los pacientes en régimen de cada 12 semanas, y a los 2 meses para los de régimen de cada 8 semanas, por tanto, era más favorable para los pacientes con brolocizumab ya que a los pacientes con aflibercept no se les permitía el régimen de cada 12 semanas. Sin embargo, la variable secundaria principal (cambio de la BCVA desde el período basal hasta el período de la semana 36 a la 48) podría haber solventado la limitación anterior de la medida en un sólo momento de tiempo favorable al régimen de cada 12 semanas (13).

Otro aspecto a considerar de los estudios pivotaes es que solo se han incluido pacientes *naïve*, al igual que ocurrió en el desarrollo clínico de ranibizumab y aflibercept. El cambio de una terapia anti-VEGF a otra es frecuente en la práctica clínica para los pacientes en los que se reduce el beneficio terapéutico con el tiempo, y se desconoce si la respuesta obtenida para brolocizumab en los estudios pivotaes se alcanzaría en pacientes con la enfermedad más avanzada y/o que hayan recibido tratamiento previo (13).

En general, la aproximación a la evaluación de seguridad en el desarrollo clínico es aceptable. Dada la falta de un grupo placebo por el tipo de enfermedad, no se puede caracterizar de forma óptima el perfil de seguridad. Por otra parte, existen datos muy limitados más allá de los 2 años de tratamiento. La mayoría de reacciones adversas estuvieron relacionadas con el procedimiento de administración, de manera similar a lo descrito para el resto de los fármacos anti-VEGF (13,15).

Aunque en líneas generales la incidencia de efectos adversos fue similar para los grupos de tratamiento, la incidencia de los efectos oculares fue ligeramente superior numéricamente para el grupo de brolocizumab 6 mg que para aflibercept, tanto en la población de la base de datos del tratamiento inicial como en la del largo plazo (25,3% vs 20,8% y 53,4% vs 51,0% respectivamente) (13,15). Hay que tener en cuenta que el hecho de haber administrado aflibercept cada 8 semanas sin posibilidad de extender la pauta podría haber sesgado el resultado de aparición de efectos adversos, sobretudo aquellos relacionados directamente con la administración en sí, pudiendo haber sido menor en el brazo de aflibercept y por tanto haber supuesto mayores diferencias entre grupos.

Los efectos adversos oculares más frecuentes fueron hemorragia conjuntival en la población del tratamiento inicial y agudeza visual reducida en la del tratamiento a largo plazo con incidencia similares entre aflibercept y los grupos de brolocizumab. Estos efectos son conocidos de la terapia anti-VEGF por vía intravítrea. El efecto adverso que presentó mayor diferencia entre brolocizumab (3 mg y 6 mg) y aflibercept fue la inflamación intraocular (4,5% y 4,4% vs 0,8% respectivamente) en la población de tratamiento a largo plazo con una diferencia del riesgo del 3,6% (IC 95% 1,08-6,53) entre brolocizumab 6 mg y aflibercept 2 mg. Esta diferencia podría estar asociada con la inmunogenicidad ya que un mayor número de casos se observó en los

pacientes con anticuerpos. La inflamación intraocular será investigada (de forma específica) tras la comercialización del producto (13,15,16).

También los eventos tromboembólicos arteriales oculares y la RAO se registraron con una incidencia ligeramente superior para brolocizumab (3 y 6 mg) vs aflibercept (1,1% y 1,2% vs 0,4% para los primeros, y 1,1% y 0,8% vs 0,1% para los segundos, respectivamente). Estos efectos adversos no están incluidos en la información de producto de otros fármacos anti-VEGF por vía intravítrea. En el caso de la RAO, muchos de ellos fueron posteriores a eventos inflamatorios oculares. Toda la información relacionada con la inflamación intraocular y los eventos arteriales oculares se ha reflejado claramente en las secciones 4.4 y 4.8 de la ficha técnica de brolocizumab, teniendo en cuenta especialmente que la RAO requiere asistencia médica urgente. No se observaron diferencias entre los tratamientos respecto a la RAO en el ojo no tratado; se desconoce si pudiera existir un papel causal (13,15,16).

No se puede excluir el riesgo de eventos tromboembólicos arteriales asociado a brolocizumab, ya que presenta los mismos índices que aflibercept, para el que no se ha descartado un papel causal y para el que se siguen monitorizando de manera exhaustiva estos eventos a través de los informes periódicos de seguridad (13).

Lo mismo ocurre para los eventos tromboembólicos venosos, la hipertensión y la hemorragia no ocular, también conocidos efectos de la terapia anti-VEGF (13,15,16).

En resumen, el perfil de seguridad de brolocizumab parece similar al de aflibercept, excepto por la mayor frecuencia de inflamación intraocular y eventos oclusivos oculares para brolocizumab. Se han incluido advertencias en la ficha técnica del producto respecto a estos dos efectos adversos y se hará un seguimiento estrecho en la fase de comercialización. Como con otros fármacos anti-VEGF por vía intravítrea, los aspectos más preocupantes para brolocizumab estaban relacionados con su potencial papel causal en efectos adversos sistémicos tales como eventos tromboembólicos arteriales y venosos, hipertensión y hemorragia no ocular. Existe una señal post-comercialización relativa a vasculitis a nivel de la retina y RAO con o sin inflamación intraocular que puede originar una pérdida de visión grave (13,15,16).

Las terapias anti-VEGF son el tratamiento estándar de la enfermedad. Sin embargo, existen áreas de mejora en el manejo de los pacientes: se precisan tratamientos con un efecto de mayor duración, además la eficacia de un anti-VEGF puede reducirse con el tiempo y se requiere un cambio a otro anti-VEGF y, en algunos casos los pacientes no responden de manera adecuada (23).

Por tanto, brolocizumab ha demostrado en los estudios pivotaes fase III, HAWK y HARRIER, que es una alternativa de tratamiento a aflibercept (tratamiento estándar para la DMAE neovascular), combinando una duración de acción prolongada con un régimen de tratamiento individualizado. Respecto a la eficacia, existen algunas incertidumbres, especialmente las relacionadas con la falta de flexibilidad para la terapia con aflibercept, y su aplicabilidad a la práctica real por el régimen de tratamiento utilizado y por tratarse de pacientes *naive*. En relación a la seguridad, a falta de datos futuros que amplíen el conocimiento del perfil, parece que brolocizumab tendría una mayor incidencia de inflamación intraocular y eventos oclusivos oculares.

## CONCLUSIÓN

Los efectos favorables demostrados en los estudios pivotaes (no inferioridad frente a aflibercept) proporcionan evidencia sobre la eficacia de brolocizumab, tanto en la función visual (-0,2 y -0,7 con  $p < 0,0001$  (no inferioridad) en HAWK y HARRIER respectivamente) como en los parámetros anatómicos, en los pacientes en tratamiento con DMAE neovascular. Como en los estudios se incluyeron pacientes no tratados previamente y con diagnóstico reciente, existe

incertidumbre respecto a la extrapolación de los resultados si se tratara de población con una enfermedad más evolucionada o que haya recibido (y fracasado) tratamientos previos. Por otra parte, el régimen de tratamiento utilizado en los estudios permitió una mayor flexibilidad de tratamiento en la fase posterior a la terapia inicial para brolocizumab en comparación a la que se permitió para aflibercept. Tampoco está claro si los resultados se podrían extrapolar a pacientes en los que se empleara un régimen de "tratar y extender" que parece ser lo más recomendado por los expertos en la actualidad.

No existe comparación directa con ranibizumab ni con bevacizumab.

El mayor problema de los tratamientos anti-VEGF está relacionado con el procedimiento de administración. En el caso de brolocizumab, la seguridad es bastante similar a la de otros fármacos anti-VEGF por vía intravítrea, aunque se ha constatado en los estudios pivotaes y en datos post-comercialización una mayor frecuencia de inflamación intraocular y eventos oclusivos oculares.

Debido a las limitaciones mencionadas anteriormente, especialmente en cuanto a seguridad, existen incertidumbres que no permiten considerar brolocizumab al mismo nivel que otras opciones actualmente disponibles en pacientes con DMAE neovascular. Se precisan más datos de brolocizumab para confirmar la eficacia en otras poblaciones y en otro tipo de régimen, como "tratar y extender", y también para confirmar su perfil de seguridad, especialmente en relación a los eventos oclusivos oculares e inflamación intraocular.

## CONSIDERACIONES FINALES DEL GC REVALMED SNS

*La Dirección General de Cartera Común de Servicios del SNS y Farmacia (DGCCSSNSYF) ha emitido resolución de financiación para el medicamento BEOVU® (brolocizumab) en adultos para el tratamiento de la degeneración macular asociada a la edad (DMAE) neovascular (exudativa).*

*La elección entre BEOVU® (brolocizumab) y las alternativas existentes se deberá basar fundamentalmente en criterios de eficiencia.*

## REFERENCIAS

1. Mitchell P, Liew G, Gopinath B, Wong TY. Age-related macular degeneration. *Lancet* 2018; 392: 1147–59.
2. García Lozano I, López García S, Elojua de Juan, I. Actualización en el manejo de la degeneración macular asociada a la edad. *Rev Esp Geriatr Gerontol.* 2012;47(5): 214–9.
3. Casaroi-Marano RM. Disponibilidad de recursos para pacientes con degeneración macular asociada a la edad de tipo húmedo. *Arch Soc Esp Oftalmol.* 2013. 88(8), 307-12.
4. Spanish Eyes Epidemiological (SEE) Study Group. Prevalence of age-related macular degeneration in Spain. *Br J Ophthalmol.* 2011;95:931–6.
5. Joachim N, Colijn JM, Kifley A, Lee KE, Buitendijk GHS, Klein BEK, et al. Five-year progression of unilateral age-related macular degeneration to bilateral involvement: the Three Continent AMD Consortium report. *Br J Ophthalmol.* 2017; 101(9): 1185–1192. doi:10.1136/bjophthalmol-2016-309729 .
6. 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;98:1144–1167. doi:10.1136/bjophthalmol-2014-305702.



7. Ficha técnica de Eylea®. Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/pdfs/ft/112797002/FT\\_112797002.pdf](https://cima.aemps.es/cima/pdfs/ft/112797002/FT_112797002.pdf)
8. Ficha técnica de Lucentis®. Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/106374004/FT\\_106374004.pdf](https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/106374004/FT_106374004.pdf)
9. Amoaku WM, Chakravarthy U, Gale R, Gavin M, Ghanchi F, Gibson J, et al. Defining response to anti-VEGF therapies in neovascular AMD. *Eye*. 2015;29(6):721.
10. Campochiaro PA, Aiello LP, Rosenfeld PJ. Anti-Vascular Endothelial Growth Factor Agents in the Treatment of Retinal Disease. *Ophthalmology*. 2016;123(10):S78-88.
11. Augsburger M, Sarra GM, Imesch P. Treat and extend versus pro re nata regimens of ranibizumab and aflibercept in neovascular age-related macular degeneration: a comparative study. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2019 Sep;257(9):1889-95. doi: 10.1007/s00417-019-04404-0. Epub 2019 Jun 29.
12. Freund KB, Korobelnik J-F, 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(8):1489-506.
13. Public Assessment Report for Beovu® (Brolucizumab). Disponible en: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/beovu-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/beovu-epar-public-assessment-report_en.pdf) (acceso Febrero 2020)
14. Ficha técnica de Beovu®. Disponible en: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/beovu-epar-product-information\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/beovu-epar-product-information_en.pdf) (acceso Febrero 2020).
15. Dugel PU, Koh A, Ogura Y, Jaffe GJ, Schmidt-Erfurth U, Brown DM, Gomes AV, Warburton J, Weichselberger A, Holz FG et al. HAWK and HARRIER Study Investigators. *Ophthalmology* 2020;127(1): 72-84. doi: 10.1016/j.ophtha.2019.04.017. Epub 2019 Apr 12.
16. Falavarjani KG, Nguyen QD. Adverse events and complications associated with intravitreal injection of anti-VEGF agents: a review of literature. *Eye (Lond)* 2013;27(7):787-94.
17. Tah V, Orlans HO, Hyer J, Casswell E, Din N, SriShanmuganathan V, et al. Anti-VEGF Therapy and the Retina: An Update. *Journal of Ophthalmology*. 2015:1-13.
18. Solomon SD, Lindsley K, Vedula SS, Krzystolik MG, Hawkins BS. Anti-vascular endothelial growth factor for neovascular age-related macular degeneration. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019;3:CD005139.
19. Pham B, Thomas SM, Lillie E, Lee T, Hamid J, Richter T, et al. Anti-vascular endothelial growth factor treatment for retinal conditions: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*. 2019;9(5):e022031.
20. EUnetHTA Joint Action 3 2016-2020. Brolucizumab for the treatment of adults with neovascular (wet) age-related macular degeneration (AMD). Disponible en: <https://eunetha.eu/wp-content/uploads/2020/01/PTJA09-brolucizumab-Project-Plan-final.pdf>
21. Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, et al. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ*. 2017;358:j4008.
22. Holz F, Dugel, PU, Weissgerber G, Hamilton R, Silva R et al. Neovascular Age-Related Macular Degeneration. A Randomized Controlled Study. *Ophthalmology* 2016;123:1080-1089
23. Holz FG, Tadayoni R, Beatty S, Berger A, Cereda MG, Cortez R, et al. Multi-country real-life experience of anti-vascular endothelial growth factor therapy for wet age-related macular degeneration. *British Journal of Ophthalmology*. 2015;99(2):220-6.



## **GRUPO DE EXPERTOS**

(por orden alfabético)

**Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios**

**Comunidad Autónoma de Castilla La Mancha**

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

El Laboratorio Titular, la Sociedad Española de Farmacología Clínica, la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria, la Sociedad Española de Oftalmología el Foro Español de Pacientes, la Alianza Global de Pacientes y la Plataforma de Organizaciones de Pacientes han tenido oportunidad de enviar comentarios al documento, si bien el texto final es el adoptado por el GC REvalMed SNS.