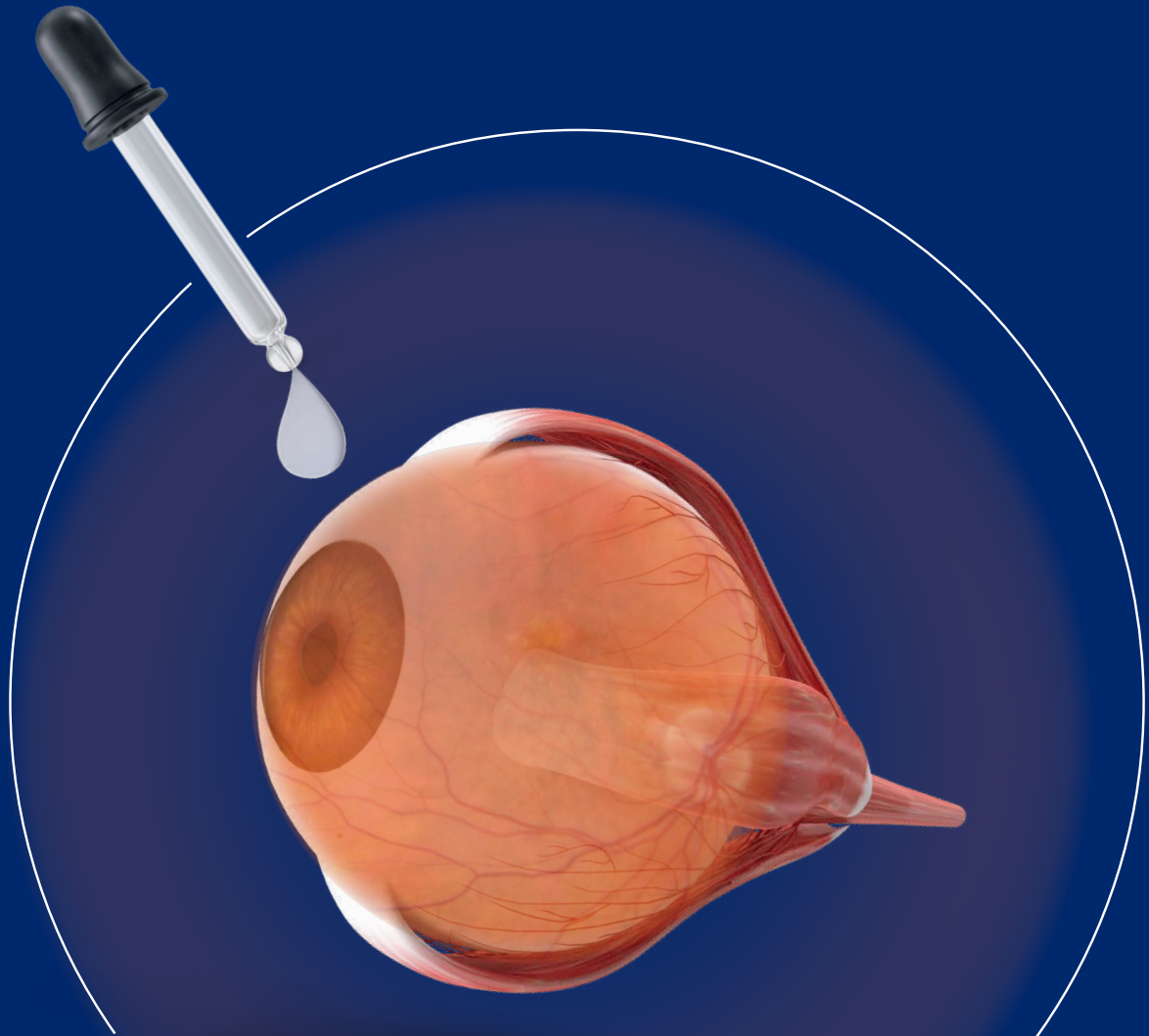




SOCIEDAD DE OFTALMOLOGÍA
CASTELLANO LEONESA



PROTOCOLO DE TRATAMIENTO DE DMAE NEOVASCULAR CON BROLUCIZUMAB

Aprobado por comité de expertos en Retina de la Sociedad de Oftalmología de Castilla y León (SOFCAL) en reunión en Zamora, 4 de noviembre de 2022. Aprobado Junta Directiva SOFCAL en Burgos 3 de noviembre de 2023.

Disponible en:
www.sofcale.org

Directores:

Dra. María Isabel López Gálvez. Jefe de Unidad Retina Vítreo. Hospital Clínico Universitario de Valladolid.

Dr. Jesús Alberto Piñuel González. Unidad Retina Vítreo. Complejo Asistencial Universitario de Palencia.

Dra. Rosa Sanabria Ruiz-Colmenares. Jefe de Servicio. Complejo Asistencial Universitario de Palencia.

Dr. Salvatore Di Lauro. Unidad de Retina-Vítreo. Hospital Clínico Universitario de Valladolid.

Dra. Amacia Mateos. Unidad de Retina-Vítreo. Complejo Asistencial Universitario de León.

Dra. Isabel Gómez Ledesma. Unidad de Retina-Vítreo. Complejo Asistencial Universitario de Salamanca.

Autores:

Dra. Rosa Coco Martín. Instituto de Oftalmología Aplicada (IOBA) Valladolid.

Dra. María Rosa Sanabria Ruiz Colmenares. Complejo Asistencial Universitario de Palencia.

Dra. Elena Vallejo Vicente. Hospital Río Hortega Valladolid.

Dr. Yago Varela Conde. Centro Médico Recoletas Benavente.

Dra. Ainhoa Sanz Aguado. Hospital Comarcal de Miranda de Ebro.

Dra. Tullia Curto. Hospital Santos Reyes. Aranda de Duero.

Dr. Félix Manco Lavado. Complejo Asistencial de Ávila.

Dra. Cecilia Diez Montero. Instituto de Oftalmología Aplicada (IOBA) Valladolid.

Dra. José Miguel Anglés Deza. Hospital Universitario Río Hortega de Valladolid.

Dra. Lourdes Macías Molinero. Hospital Universitario de Burgos.

Dra. Esther Ortega Alonso. Hospital Universitario de Burgos.

Dra. Nuria Gajate Paniagua. Hospital Universitario de Burgos.

Dra. José Manuel Alonso Maroto. Hospital Comarcal Miranda de Ebro.

Dra. Lina Trujillo Guzmán. ICO Barcelona.

Dr. José Manuel López López. Hospital Río Hortega. Valladolid.

Dra. Patricia Ibáñez Ayuso. Complejo Asistencial Universitario de Palencia.

Dra. Nuria Álvarez Íscar. Complejo Asistencial Universitario de Palencia.

Dr. Santiago García de Arriba. Complejo Asistencial Universitario de Palencia.

Dr. Gregorio García Llanes. Complejo Asistencial Universitario de Palencia.

Dra. María Ángeles Alcalaya Learra. Complejo Asistencial Universitario de Palencia.

Dr. Jesús Alberto Piñuel González. Complejo Asistencial Universitario de Palencia.

Dr. Alejandro Antón Benito. Complejo Asistencial de Segovia.

Dr. Celestino Bailez Fidalgo. Hospital del Bierzo.

Dra. Sonia Cecilia Labrador Velandia. Complejo Asistencial Universitario de León.

Dr. José Manuel Bejarano Redondo. Complejo Asistencial de Soria.

Dr. Abel Ángel Rojo Aragües. Complejo Asistencial Universitario de Soria.

Dra. Eugenia Frances Caballero. Complejo Asistencial de Soria.

Dra. Amancia Mateos Hernández. Complejo Asistencial Universitario de León.

Dr. José Ignacio Alonso de la Fuente. Hospital Clínico Universitario de Valladolid.

Dr. María Isabel López-Gálvez. Hospital Clínico Universitario de Valladolid.

Dra. Lucía Manzanas Leal. Hospital Clínico Universitario de Valladolid.

Dr. Salvatore di Lauro. Hospital Clínico Universitario de Valladolid.
Dra. Sara Crespo Millas. Instituto de OftalmoBiología Aplicada (IOBA) Valladolid.
Dr. Ciro García Álvarez. Hospital Clínico Universitario de Valladolid.
Dr. Ismael Miranda Anta. Complejo Asistencial de Ávila.
Dra. Aida Estévez Colmenero. Centro Médico San Juan de la Cruz. Málaga.
Dr. Álvaro Casado Blanco. Complejo Asistencial Universitario de Salamanca.
Dra. M^ª Isabel Gómez Ledesma. Complejo Asistencial Universitario de Salamanca.
Dra. Inés Franco Suarez Bárcena. Complejo Asistencial Universitario de Salamanca.
Dra. Alberto Bermúdez Cortés. Complejo Asistencial Universitario de Salamanca.
Dra. Paloma Carbonell Ruiz. Complejo Asistencial Universitario de Salamanca.
Dra. Rebeca Lorenzo Perez. Complejo Asistencial Universitario de Salamanca.
Dra. María Isabel González Camell. Clínica González Camell. Valladolid.
Dra. Silvia Jimenez Prada de Miguel. Hospital Río Hortega. Valladolid.
Dr. Saul Villoria Díaz. Hospital Universitario Punta de Europa.
Dra. Marina Gonzalez de Frutos. Complejo Asistencial Universitario de Palencia.
Dra. María Inés Llorente González. Complejo Asistencial de Zamora.
Dra. Alexia Merino Iglesias. Complejo Asistencial de Zamora.
Dr. Juan Carlos González Romero. Complejo Asistencial de Zamora.

Título: Protocolo de tratamiento de DMAE Neovascular con Brolucizumab
Autor (Entidad): Asociación Castellano Leonesa de Oftalmología (SOFCAL)
Editor invitado: Junta Directiva de la SOFCAL y Junta Permanente SOFCAL

ISBN: 978-84-09-55920-6

Se recomienda que cada oftalmólogo valide este protocolo en su centro de trabajo:

Fecha validación:

Firma dirección:

Fecha revisión:



SOCIEDAD DE OFTALMOLOGÍA
CASTELLANO LEONESA

PROTOCOLO DE TRATAMIENTO DE **DMAE NEOVASCULAR** CON **BROLUCIZUMAB**

ÍNDICE

01	INTRODUCCIÓN.	06
02	RECOMENDACIONES DE USO DE BROLUCIZUMAB PARA EXPERTOS/ ESPECIALISTAS EN RETINA.	08
03	PAUTA DE ACTUACIÓN PARA OFTALMÓLOGOS EN CASO DE INFLAMACIÓN INTRAOCULAR EN PACIENTES EN TRATAMIENTO INTRAVÍTREO CON BROLUCIZUMAB.	12
04	ANEXO 1: INFORMACIÓN AL MÉDICO DE ATENCIÓN PRIMARIA SOBRE PACIENTES TRATADOS POR DEGENERACIÓN MACULAR ASOCIADA A LA EDAD EXUDATIVA CON BROLUCIZUMAB INTRAVÍTREO (BEOVUE®).	19
05	ANEXO 2: INFORMACIÓN AL PACIENTE TRATADO POR DEGENERACIÓN MACULAR ASOCIADA A LA EDAD EXUDATIVA CON BROLUCIZUMAB INTRAVÍTREO.	21
06	ANEXO 3: CONSENTIMIENTO INFORMADO ESPECÍFICO TRATAMIENTO DE PACIENTES CON BROLUCIZUMAB.	23
07	ANEXO 4: INFORME PARA SOLICITUD DE APROBACIÓN DEL MEDICAMENTO POR LAS FARMACIAS DE CADA HOSPITAL EN DMAE.	26
08	ANEXO 5: INFORME PARA PETICIÓN INDIVIDUALIZADA DEL MEDICAMENTO EN DMAE AL SERVICIO DE FARMACIA.	35
09	FICHA TÉCNICA BROLUCIZUMAB	41
10	BIBLIOGRAFÍA	58



01

INTRODUCCIÓN

La Degeneración Macular Asociada a la Edad (DMAE) es una de las principales causas de pérdida de visión en la edad adulta y afecta a más de 200 millones de personas en el mundo (1, 2). La DMAE avanzada afecta al 5% de los mayores de 65 años y al 12% de los mayores de 85 años (3-5). Se prevé que, debido al envejecimiento de la población mundial, su prevalencia crecerá de manera exponencial llegando a afectar 288 millones de personas en 2040 (6, 7). Según el Retinal Disease Panel of the National Plan for Eye and Vision Research (8) la DMAE representa el 90% de los casos de ceguera en la población mayor de 65 años (9). La DMAE neovascular representa la forma más común de DMAE avanzada (7) y la aparición de la neovascularización coroidea (NVC) puede resultar en la aparición de hemorragias, fluido intrarretiniano (FIR), fluido subretiniano (FSR) y finalmente fibrosis subretiniana (7). Desde su introducción en la práctica clínica, en 2005 con el pegaptanib sódico (Macugen; Eyetech Pharmaceuticals/Pfizer) y sucesivamente con bevacizumab (Avastin; Roche), ranibizumab (Lucentis; Novartis), y aflibercept (Eylea; Bayer), la terapia intravítrea con fármacos anti-VEGF (vascular endothelial growth factor) ha supuesto un cambio importantísimo en el pronóstico funcional de la DMAE (10). Estos tratamientos han permitido reducir de manera significativa la pérdida de visión asociada a la enfermedad, sin embargo, existen todavía una serie de problemas sin resolver. Por un lado, existe un porcentaje de pacientes que no responden al tratamiento con estos fármacos o lo hacen solo parcialmente. Por el otro, las actuales pautas de tratamiento suponen una enorme sobrecarga asistencial para los Servicios de Oftalmología y limitan la calidad de vida de los pacientes y la continuidad asistencial. En España, el 70% de los intervalos entre visitas al especialista y aproximadamente el 50% de los intervalos entre inyecciones no superan las 8 semanas tras 2 años de seguimiento (11). Esto implica que frecuentemente nos enfrentamos a un infratratamiento que empeora ulteriormente los resultados (12). Las consecuencias socioeconómicas son devastadoras en términos de pérdida de productividad, costes para el sistema sanitario, patología secundaria (p.e. depresión) y costes indirectos para los familiares (13-16). Por todo ello, es necesario el desarrollo de nuevas terapias que permitan obtener un mejor resultado anatómico y funcional, reducir el número de dosis necesarias para el control de la enfermedad y ofrecer una alternativa eficaz a los pacientes no-respondedores a otros medicamentos.

Brolucizumab (también conocido como RTH258 o ESBA1008) es un anticuerpo de cadena sencilla humanizado que inhibe todas las isoformas de VEGF-A. Su peso molecular es de sólo 26 kDa comparado con los 48 kDa de ranibizumab o los 115 kDa de aflibercept (17) y que ha demostrado una exposición 2,2 y 1,7 veces mayor en la retina y el epitelio pigmentario de la retina (EPR) respectivamente con respecto a ranibizumab (18). Gracias a su elevada solubilidad, estabilidad y bajo peso molecular, se puede concentrar hasta 120 mg/ml, lo que se traduce en la posibilidad de administrar 6 mg en una única inyección intravítrea de 0,5 ml (19). Esto permite disponer de una concentración molar muy elevada en el mismo volumen con respecto a los otros anti-VEGF en uso. Estas características conllevan un inicio más precoz y prolongado del efecto terapéutico (17, 19). En base a estas características, brolucizumab es capaz de ejercer un efecto más duradero y potente sobre la neovascularización coroidea asociada a la DMAE con el objetivo de reducir la frecuencia del tratamiento, reduciendo de esta manera la carga que supone la enfermedad para el paciente, su entorno y el sistema de salud (11, 20).

EFFECTOS ADVERSOS: INFLAMACIÓN INTRA-OCULAR (IIO) CON BROLUCIZUMAB

Tras los casos de IIO detectados en los ensayos clínicos pivotaes y tras su comercialización en Estados Unidos (EE.UU.), la American Society of Retinal Specialists (ASRS) presentó en febrero de 2020 una nota de seguridad tras la notificación por parte de los especialistas en retina de algunos casos (14) de vasculitis retiniana (VR), 11 de los cuales presentaban oclusión vascular retiniana (OVR) asociada (26). Posteriormente y con el uso en la práctica clínica, se han repetido notificaciones de efectos adversos similares, con una incidencia de VR y OVR del 0,16% (31). Preocupado por la seguridad del fármaco Novartis puso en marcha un Comité de Revisión de Seguridad (Safety Review Committee [SRC]) formado por expertos, con el objetivo de una revisión post hoc independiente y desenmascarada de los efectos adversos identificados en los ensayos HAWK y HARRIER (26, 31). Las conclusiones del SRC fueron las siguientes:

- o La incidencia de IIO fue del 4,6% (50/1088 pacientes);
- o El 3,3% presentaba Vasculitis Retiniana (VR) (36 de los 50 casos de IIO) y el 2,1% tenía OVR concomitante (23 de los 36 casos con VR);
- o Se observó una pérdida moderada de visión asociada a la IIO en el 0,7%;
- o Se observó una pérdida de visión ≥ 15 letras similar entre el grupo de pacientes tratados con brolucizumab (7,4%) y aflibercept (7,7%) (26);

La posibilidad de aparición de efectos adversos como VR, OVR e IIO se refleja en la ficha técnica del medicamento en la cual se advierte de la necesidad de suspender inmediatamente el tratamiento y proveer al tratamiento adecuado del efecto adverso.

Con posterioridad a los casos identificados en los ensayos clínicos pivotaes y por la ASRS, se han recientemente publicado nuevos estudios con datos de práctica clínica real (Real World Experience – RWE).

De los datos ofrecidos por las bases de datos de EE. UU., Iris y Komodo (32) resalta un porcentaje de efectos adversos inferior al de los ensayos (IIO= 2,4%, VR y/o OVR= 0,6%). Sin embargo, hay que tener en cuenta que no obstante el tamaño muestral sea grande (IRIS, 10.654; Komodo, 11.161), no hay que olvidar ciertas limitaciones como la retrospectividad y el seguimiento limitado a 6 meses.

Otros estudios siguen reportando una incidencia de efectos adversos inferior a la de los ensayos HAWK y HARRIER. En el estudio REBA (33) (observacional retrospectivo, 105 pacientes incluidos, seguimiento de 10,4 meses), la incidencia de efectos adversos fue del 0,95% (1 caso de OVR).

El estudio BRAILLE (34), no se han reportado ningún caso de IIO en los 94 pacientes tratados (74 switch y 20 naïve en régimen Pro Re Nata- [PRN] sin fase de carga). Las mismas estadísticas revelan los resultados del estudio PROBE (35) (27 pacientes naïve en régimen PRN) y BREW (36) (42 pacientes switch en régimen PRN). Sin embargo, otros estudios en población asiática han reportado valores de IIO cercanos al 20% (37).

ETIOLOGÍA DE LA IIO

El origen de estos efectos adversos no está claro, pero existen una serie de factores que soportan una posible causa inmunitaria como su aparición más frecuentemente alrededor de los 20 días tras la última inyección o 166 desde el comienzo del tratamiento (31).

Además, un estudio que analizaba muestras de sangre de pacientes tratados con brolocizumab (https://euretiina.org/resource/abstract_2021_immunologic-features-of-beovu-associated-retinal-vasculitis-retinal-vascular-occlusion/) (38, 39) ha encontrado que los pacientes que habían presentado VR/OVR tenían mayores niveles de anticuerpos antimedicamento (AAM) neutralizantes, linfocitos T con capacidad de activarse tras la exposición a brolocizumab así como mayor agregación de la plaquetas. Estas reacciones adversas podrían deberse a depósitos de inmunocomplejos formados por los AAM.

Factores proinmunogénicos como la raza asiática, el sexo femenino, enfermedades autoinmunes (EAI) podrían considerarse por lo tanto como factores de riesgo para el desarrollo de estos efectos adversos.

CONCLUSIONES

Hasta el momento, los estudios HAWK y HARRIER son la evidencia clínica sobre la eficacia y la seguridad de brolocizumab. La práctica clínica real ofrece evidencia sobre la incidencia y el manejo de los efectos adversos. Estos estudios se ven limitados por tamaños de muestra pequeños y cortos períodos de seguimiento de los estudios de los que se han obtenido.

Según la evidencia clínica, brolocizumab ha demostrado una similar eficacia frente a aflibercept en cuanto al cambio medio de la MAVC y un mejor control anatómico tras 96 semanas, manteniendo un perfil beneficio-riesgo favorable. Un estudio demuestra como la pauta de administración fija de brolocizumab puede ayudar a disminuir la carga asistencial para los centros sanitarios y los pacientes, con un control de la DMAEn sostenido en el tiempo, a la vez que contribuye a la sostenibilidad del sistema sanitario al generar unos menores costes del manejo de la DMAEn (40).

Actualmente se trabaja en llevar a cabo un análisis sistemático enfocado en múltiples frentes en un esfuerzo por comprender mejor la naturaleza de los efectos adversos y su naturaleza inflamatoria tras el tratamiento con brolocizumab y de cómo abordarlos.



02

RECOMENDACIONES DE USO DE BROLUCIZUMAB PARA EXPERTOS/ ESPECIALISTAS EN RETINA.

Tratamiento con brolocizumab. BEOVUE®

A. INDICACIÓN

Ojos con DMAE neovascular.

B. PACIENTES CON RIESGO DE IIO

- Pacientes con antecedente personal de IIO activa previa al tratamiento con Brolocizumab (https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/beovu-epar-product-information_en.pdf)
- Pacientes con antecedente personal de enfermedades autoinmunes: hasta el 58% de los pacientes que han tenido IIO como efecto adverso presentaban el AP de EAI.
- Raza asiática (las series publicadas → IIO > 19%).
- Más frecuencia en mujeres.

C. CONTRAINDICADO

Pacientes con antecedentes de inflamación intraocular u obstrucción vascular retiniana en los últimos 12 meses.

D. NO RECOMENDADO EN PACIENTES

- En pacientes con inflamación intraocular previa
- En pacientes con OVR
- No tratar ojos únicos
- No tratar ambos ojos
- No tratar en ojos con AV alta.
- Pacientes con antecedentes de enfermedades autoinmunes

E. ESTUDIOS AL INICIO DEL TRATAMIENTO. SIGNOS DE ALARMA

- ANTECEDENTES PERSONALES: descartar enfermedad autoinmune.
- ANTECEDENTES OFTALMOLOGICOS: Descartar que el paciente tenga antecedentes de inflamación intraocular u obstrucción vascular en los últimos 12 meses.

EXPLORACIONES

- AV
- TOA
- BPA: Descartar que haya signos de inflamación intraocular en cámara anterior /vítreo
 - o Examen en lámpara de hendidura: descartar células en acuoso: Tyndall acuoso.
 - o Examen en lámpara de hendidura: descartar células en humor vítreo: Tyndall vítreo.
- RETINOGRAFIA DE CAMPO AMPLIO (Aconsejable pero no indispensable. Si no se dispone de la técnica se puede sustituir por una exploración exhaustiva de la periferia de la retina)
 - o Vasculitis.
 - o Vitritis.
 - o Obstrucciones vasculares.
- FONDO DE OJO BAJO MIDRIASIS
 - o Vasculitis.
 - o Vitritis.
 - o Obstrucciones vasculares.

- OCT:
 - o Descartar inflamación vítrea: depósitos inflamatorios en hialoides posterior y MLI.
 - o Valoración de la actividad neovascular.

F. ESTUDIOS DURANTE EL SEGUIMIENTO

50% de las IIO ocurren en los primeros 3 meses tras el tratamiento y el 75% en los primeros 6 meses (70% tras las primeras 4 inyecciones).

Es importante entregar al paciente una guía de recomendaciones y síntomas de alarma, donde se especifique como debe acudir al Servicio de Oftalmología.

**“Revisar mensualmente durante los 6 primeros meses.
Después de 6 meses revisar con cada inyección o ante síntomas de alarma.”**

FASE DE CARGA

- BPA EN MIDRIASIS: Descartar que haya signos de inflamación intraocular en cámara anterior /vítreo
- RETINOGRAFIA DE CAMPO AMPLIO
- FONDO DE OJO BAJO MIDRIASIS

REVISIONES QUE NO VAN ASOCIADAS A INYECCIÓN LOS SEIS PRIMEROS MESES

- BPA: Descartar que haya signos de inflamación intraocular en cámara anterior /vítreo
- RETINOGRAFIA DE CAMPO AMPLIO
- FONDO DE OJO BAJO MIDRIASIS

REVISIONES QUE PRECISEN INYECCIÓN TRAS LA FASE DE CARGA

- AV
- TOA
- BPA: Descartar que haya signos de inflamación intraocular en cámara anterior /vítreo
- RETINOGRAFÍA DE CAMPO AMPLIO
- FONDO DE OJO BAJO MIDRIASIS

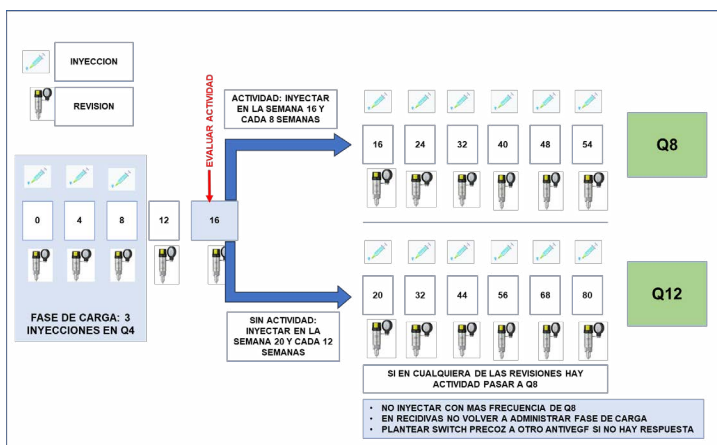
G. TRATAMIENTO

PAUTA INICIAL DE LA FICHA TÉCNICA

- Dosis de carga cada 4 semanas con revisión para descartar inflamación (semana 0, semana 4, semana 8).
- Revisión de la semana 12 (tras 3ª IIV): No tratamiento.
- Revisión semana 16: DECISIÓN de tratamiento:
 - o Actividad neovascular: IIV y programar inyecciones cada 8 semanas.
 - o No actividad neovascular: no tratamiento y revisión y tratamiento en 4 semanas. Mantener el tratamiento cada 3 meses si no hay recurrencia.

» Se recomienda no pautar brolucizumab en intervalos inferiores a 8 semanas tras la fase de carga inicial. No pautar nuevas fases de carga si presenta recidiva.

» Plantear switch precoz a otro Anti-Vegf si no hay respuesta.





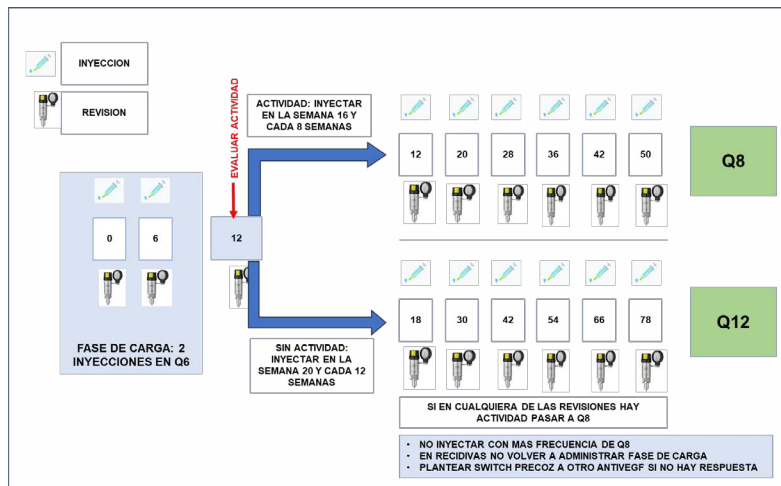
PAUTA RECIENTE DE LA FICHA TÉCNICA

Muy recientemente se han introducido cambios en la ficha técnica de brolocizumab, de manera que es posible comenzar el tratamiento no con la fase de carga tradicional sino DEL SIGUIENTE modo:

“Como alternativa, se pueden administrar 6 mg de brolocizumab (0,05 ml de solución) cada 6 semanas para las 2 primeras dosis. Se recomienda una evaluación de la actividad de la enfermedad a las 12 semanas (3 meses) después de iniciar el tratamiento. Se puede administrar una tercera dosis en base a la actividad de la enfermedad valorada mediante la agudeza visual y/o parámetros anatómicos en la semana 12”.

En relación a la terapia de mantenimiento:

Después de la última dosis de carga, el médico puede individualizar los intervalos de tratamiento en base a la actividad de la enfermedad valorada mediante la agudeza visual y/o parámetros anatómicos. En pacientes sin actividad de la enfermedad, se debe considerar el tratamiento cada 12 semanas (3 meses). En pacientes con actividad de la enfermedad, se debe considerar el tratamiento cada 8 semanas (2 meses)



PAUTA RECOMENDADA POR SOFCALE PARA TRATAMIENTO DE DMAE CON BROLUCIZUMAB
(REUNION RETICAL 17 NOVIEMBRE 2023):

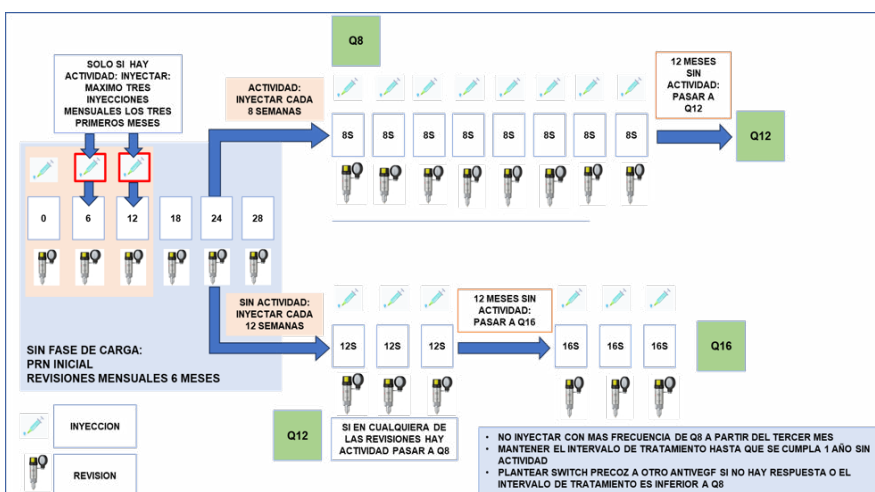
PRN: TRATAMIENTO INICIAL A DEMANDA SIN DOSIS DE CARGA

- No se encuentra en su ficha técnica actual
- Acordada para minimizar complicaciones de Inflamación Intraocular
- La utilización de una fase de carga en Q6 en el edema macular diabético se asocia a una tasa inferior de IIO.

- Sin Dosis de carga: inyectar la primera inyección a la semana 0, y revisar al paciente mensualmente los seis primeros meses descartando inflamación intraocular.
- Inyectar sólo si hay actividad o líquido retiniano/subretiniano:
 - o Hasta un máximo de tres inyecciones mensuales (los tres primeros meses) si hay actividad y no hay signos de inflamación intraocular
 - o A partir de la semana 8 (tercer mes o tercera inyección si ha sido precisa) no inyectar con una frecuencia inferior a dos meses o 8 semanas
- DECISION de tratamiento:
 - o Actividad neovascular: IIV y programar inyecciones cada 8 semanas.
 - o No actividad neovascular: no tratamiento y revisión y tratamiento en 4 semanas. Mantener el tratamiento cada 3 meses si no hay recurrencia.

> Se recomienda no pautar brolucizumab en intervalos inferiores a 8 semanas tras la fase inicial de tres meses. No pautar nuevas fases de carga si presenta recidiva.

> Plantear switch precoz a otro Anti-Vegf si no hay respuesta o si la pauta de tratamiento para mantener la retina “seca” es inferior a 8 semanas.





03

PAUTA DE ACTUACIÓN PARA OFTALMÓLOGOS EN CASO DE INFLAMACIÓN INTRAOCULAR EN PACIENTES EN TRATAMIENTO INTRAVÍTREO CON BROLUCIZUMAB

La mayoría de los casos reportados son de naturaleza leve- moderada (>90%) y la mayoría se resuelven sin secuelas (aprox. 85%). El 50% de las complicaciones ocurrieron durante los tres primeros meses y el 70% en las cuatro primeras inyecciones.

SÍNTOMAS DE ALARMA SI EL PACIENTE ESTÁ EN TRATAMIENTO CON BROLUCIZUMAB INTRAVÍTREO:

- o Pérdida de Agudeza Visual.
 - o Aumento de la sensibilidad a la luz.
 - o Dolor ocular de más de dos días de evolución.
 - o Sensación de pesadez de más de dos días de evolución.
 - o Molestias oculares persistentes de más de dos días de evolución.
 - o Aparición de moscas volantes (miodesopsias).
- » Suspender inmediatamente el tratamiento con brolocizumab
- » Descartar endoftalmítis infecciosa: la endoftalmítis infecciosa se presenta a los 3-4 días de la inyección mientras que el episodio de IIO se presenta entre el día 20-26 de la inyección.

⇒ Realizar exploración oftalmológica completa:

- AV
- TOA
- BPA: Descartar que haya signos de inflamación intraocular en cámara anterior /vítreo
 - o Examen en lámpara de hendidura: descartar células en acuoso: Tyndall acuoso.
 - o Examen en lámpara de hendidura: descartar células en humor vítreo: Tyndall vítreo.
- RETINOGRAFÍA DE CAMPO AMPLIO
 - o Vasculitis.
 - o Vitritis.
 - o Obstrucciones vasculares.
- FONDO DE OJO BAJO MIDRIASIS
 - o Vasculitis.
 - o Vitritis.
 - o Obstrucciones vasculares.
- OCT:
 - o Descartar inflamación vítrea: depósitos inflamatorios en hialoides posterior y MLI.
 - o Valoración de la actividad neovascular.
- OCT-A y AFG:
 - o Si se sospecha oclusión vascular retiniana.

⇒ Iniciar tratamiento precoz por el Oftalmólogo general, según “resumen breve de tratamiento” o siguiendo el “protocolo de tratamiento SOFCALE de inflamación intraocular en pacientes tratados con brolocizumab” y remitir urgente a Unidad de Retina una vez indicado e iniciado el tratamiento inicial.

RESUMEN BREVE DE TRATAMIENTO:

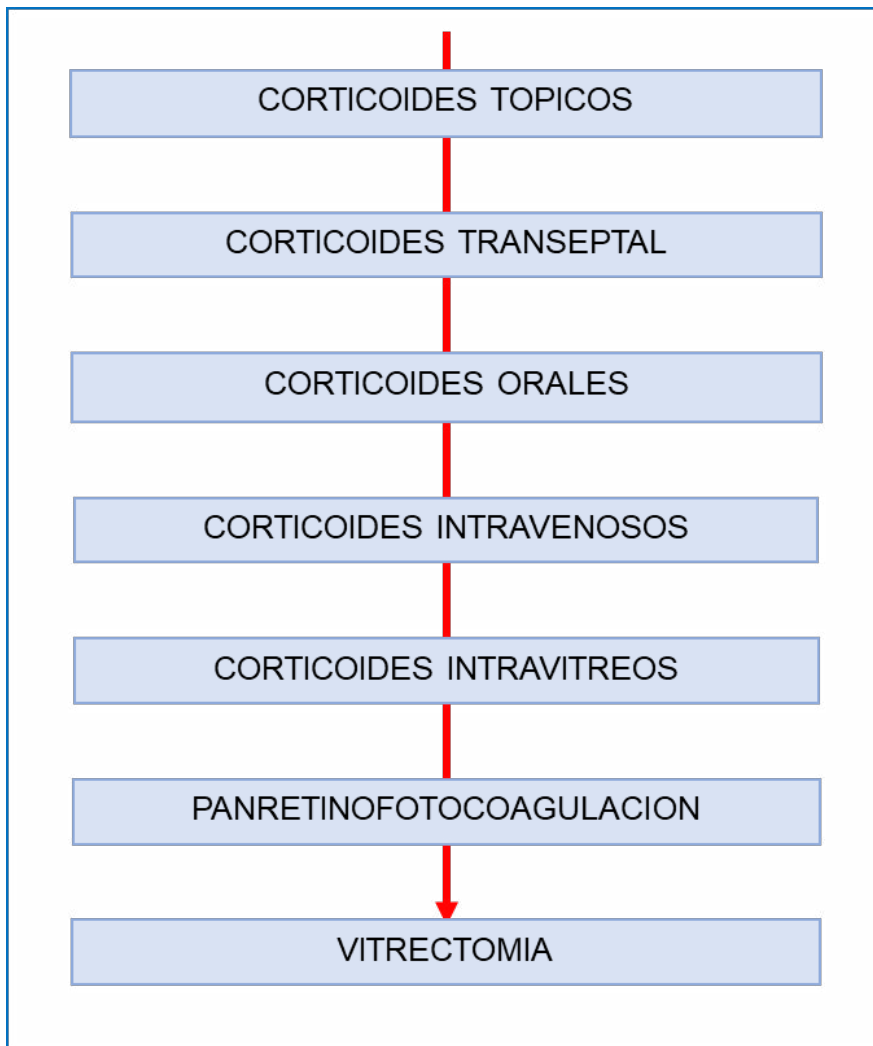
Se han descrito casos de efectos adversos graves. El inicio del tratamiento debe ser PRECOZ e INTENSIVO, con MONITORIZACIÓN DIARIA, AUMENTANDO LA AGRESIVIDAD DEL TRATAMIENTO SI EL CASO ES REFRACTARIO O HAY EMPEORAMIENTO, para ello añadiremos fármacos del siguiente escalón de tratamiento o cambiaremos la vía de administración.

La patogenia de la IIO en el tratamiento con brolocizumab, hace que LOS CORTICOIDES SEAN LOS FÁRMACOS DE PRIMERA ELECCIÓN y se ha demostrado su utilidad en el tratamiento de estas complicaciones.

- o Leve (reacción sólo en CA): corticoides tópicos (dexametasona o prednisolona cada 1-2h).

- o Moderada (vitritis): prednisolona tópica cada 1-2h + corticoide transeptal.
- o Severa (vitritis severa): asociar corticoides orales (PRD 1mg/kg/día).
- o Si vasculitis: corticoides intravenosos. Si refractario: Ozurdex.
- o Si OVR: corticoides intravenosos. Si refractario: Ozurdex.
- o Si NVR → PRFC: En casos refractarios: VPP.

SECUENCIA DE TRATAMIENTO EN FUNCIÓN DE LA COMPLEJIDAD DE LA COMPLICACIÓN O DE LA FALTA DE RESPUESTA

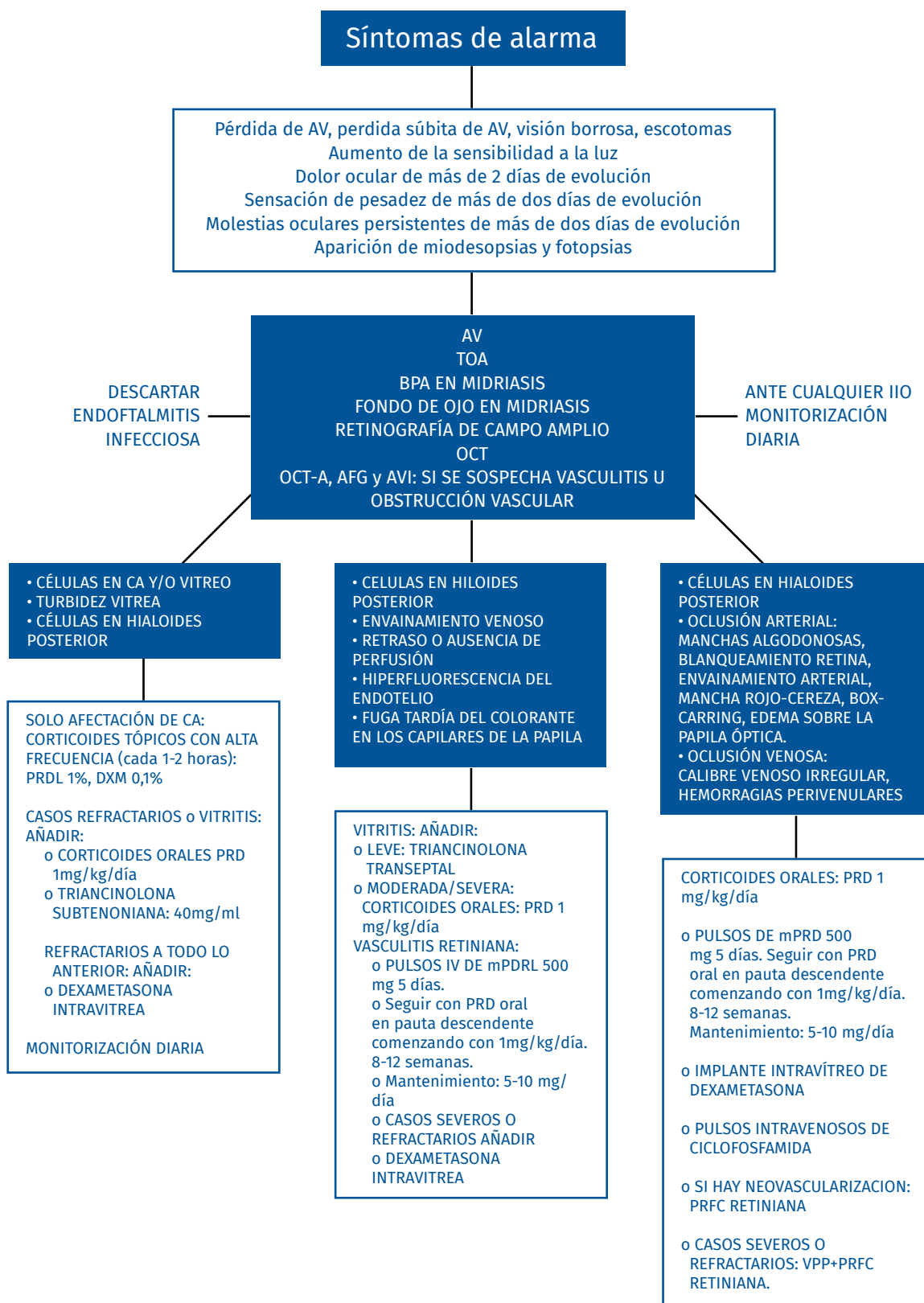




ESQUEMA SIMPLIFICADO DE TRATAMIENTO

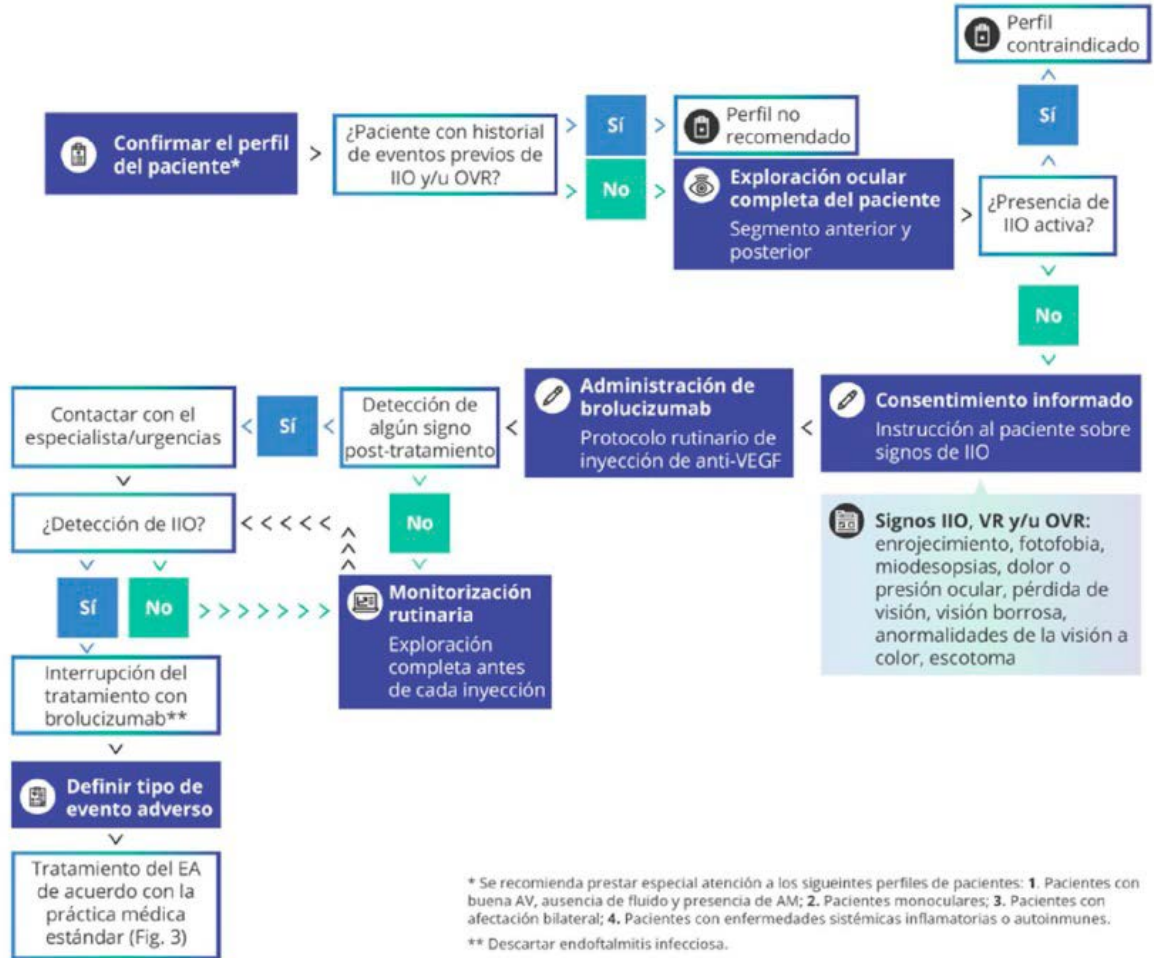


PROTOCOLO SOFCALE DE TRATAMIENTO EN PACIENTES CON INFLAMACIÓN INTRAOCULAR TRATADOS CON BROLUCIZUMAB INTRAVÍTREO





ESQUEMA SIMPLIFICADO DE TRATAMIENTO



A. Fonollosa, R. Gallego-Pinazo, L. Sararols, A. Adán, M. López-Gálvez, M.S. Figueroa. Guía de recomendaciones para el manejo de brodalumab. Guidance on brodalumab management recommendations. Archivos de la Sociedad Española de Oftalmología. Available online 14 May 2022

TRATAMIENTO IIO EN PACIENTES TRATADOS CON BROLUCIZUMAB

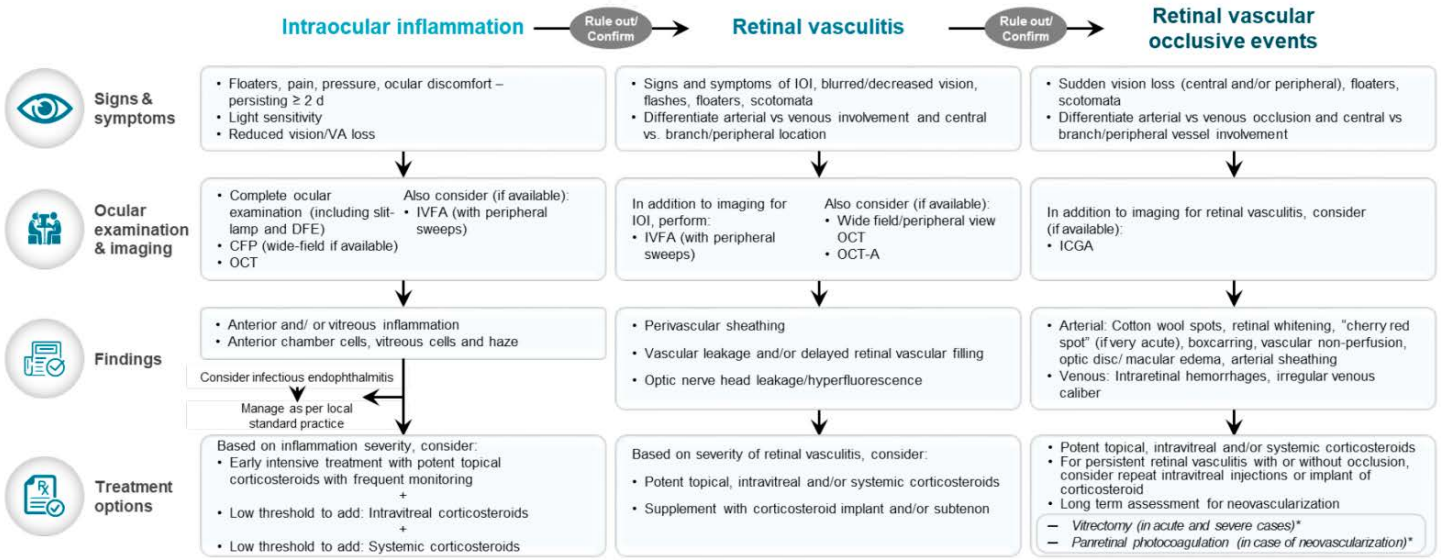
INFLAMACIÓN INTRAOCULAR	VASCULITIS RETINIANA	OCLUSIÓN VASCULAR RETINIANA
PRUEBAS DIAGNÓSTICAS: <ul style="list-style-type: none"> ❖ Fundoscopia con lámpara de hendidura ❖ Fotografía a color de fondo de ojo ❖ OCT 	PRUEBAS DIAGNÓSTICAS: <ul style="list-style-type: none"> ❖ Fundoscopia ❖ AF campo amplio ❖ OCT campo amplio ❖ AVI* ❖ OCT-A* 	PRUEBAS DIAGNÓSTICAS: <ul style="list-style-type: none"> ❖ Fundoscopia ❖ AF campo amplio ❖ OCT campo amplio ❖ AVI* ❖ OCT-A*
SIGNOS: <ul style="list-style-type: none"> ❖ Inflamación anterior o posterior ❖ Células en el humor acuoso ❖ Turbidez vítrea ❖ Células en la hialoides posterior 	SIGNOS: <ul style="list-style-type: none"> ❖ Células en la hialoides posterior ❖ Envainamiento perivascular ❖ Retraso o ausencia de perfusión ❖ Hiperfluorescencia del endotelio ❖ Fuga tardía del colorante en los capilares de la papila óptica 	SIGNOS: <ul style="list-style-type: none"> ❖ Células en la hialoides posterior ❖ <i>Arterial:</i> manchas algodinosas, blanqueamiento de la retina, envainamiento arterial, mancha rojo cereza, <i>box-carring</i>, edema sobre la papila óptica ❖ <i>Venosa:</i> calibres venosos irregulares, hemorragias perivenulares
TRATAMIENTO: <ul style="list-style-type: none"> ❖ CS tópicos, alta frecuencia (PRDL, 1%; DXM, 0,1%) ❖ Casos refractarios: complementar con CS orales o inyecciones subtenonianas (TACA, 40 mg/mL) 	TRATAMIENTO: <ul style="list-style-type: none"> ❖ Vitritis: CS orales (PRD, 1 mg/kg; dosis máxima, 30 mg/día) ❖ VR: Pulsos IV mPRDL (250-500 mg; 3-5 días) + pauta descendente (PRD 30 mg/día; 8-12 semanas) ❖ Pauta de mantenimiento (0,1 mg/kg; 5-10 mg/día) <p style="border: 1px dashed gray; padding: 5px; text-align: center;">Casos severos o refractarios: implante intravítreo DXM</p>	TRATAMIENTO: <ul style="list-style-type: none"> ❖ CS orales (PRD, 1 mg/kg; dosis máxima, 30 mg/día) ❖ Pulsos IV mPRDL (500 mg; 3-5 días) + pauta descendente (PRD 30 mg/día; 8-12 semanas) ❖ Implante intravítreo DXM ❖ Pulsos IV ciclofosfamida <p style="border: 1px dashed gray; padding: 5px; text-align: center;">Casos severos o refractarios: vitrectomía + FPR Neovascularización secundaria: FPR</p>

* La AVI y la OCT-A pueden ser utilizadas a discreción del especialista.

Cuadro resumen de signos y tratamientos de los eventos adversos asociados con IIO (EAAI). Los corticosteroides son la opción terapéutica de primera línea para el tratamiento de la IIO. Según la gravedad de la inflamación, su evolución y la localización, los médicos deben establecer la vía de administración, la dosis y la posología del tratamiento.

AF: angiografía fluoresceínica; AVI: angiografía con verde de indocianina; CS: corticosteroides; DXM: dexametasona; FPR: fotocoagulación panretiniana; IIO: inflamación intraocular; IV: intravenoso; mPRDL: metilprednisolona; OCT: tomografía de coherencia óptica; OCT-A: angio-OCT; OVR: oclusión vascular retiniana; PRD: prednisona; PRDL: prednisolona; TACA: acetónido de triamcinolona; VR: vasculitis retiniana.

A. Fonollosa, R. Gallego-Pinazo, L. Sararols, A. Adán, M. López-Gálvez, M.S. Figueroa. Guía de recomendaciones para el manejo de brolucizumab. *Guidance on brolucizumab management recommendations*. Archivos de la Sociedad Española de Oftalmología. Available online 14 May 2022



Baumal CR, et al. Expert Ophthalmol Retina. 2020

04

ANEXO 1

INFORMACIÓN AL MÉDICO DE ATENCIÓN PRIMARIA SOBRE PACIENTES TRATADOS POR DEGENERACIÓN MACULAR ASOCIADA A LA EDAD EXUDATIVA CON BROLUCIZUMAB INTRAVÍTREO (BEOVUE®)

Los fármacos intravítreos (anti-Vegf), como conocéis, están ampliamente implantados en el tratamiento de múltiples enfermedades retinianas: DMAE, neovascularización miópica, edema macular diabético y obstrucciones venosas por citar algunas de las más frecuentes. Su introducción como tratamiento para estas patologías ha supuesto un cambio radical en el pronóstico de las mismas y está ayudando a preservar la visión de nuestros pacientes y su independencia.

Brolucizumab es un fármaco indicado para el tratamiento de la Degeneración Macular Asociada a la Edad Exudativa, aprobado para este uso por la FDA en Estados Unidos, por la EMA en Europa y por la AEMPS en España. Es un fármaco de introducción reciente, pero con amplia experiencia clínica y con múltiples estudios que respaldan su uso.

Todos los fármacos que se administran por esta vía para el tratamiento de estas enfermedades están sujetos a la aparición de efectos secundarios comunes: infecciones (endoftalmitis), inflamaciones intraoculares, desprendimiento de retina, catarata, glaucoma y neuropatía óptica isquémica y otras.

En el caso de brolucizumab al tratarse de un fármaco más potente el oftalmólogo pretende una mejor resolución de la DMAE y mantener unos periodos de tratamiento más largo. La aparición de la terapia intravítrea está suponiendo una elevada carga asistencial en los servicios de oftalmología y además una elevada carga para los pacientes, sus familias y acompañantes ya que estos tratamientos suponen innumerables visitas a la consulta de oftalmología. Brolucizumab intenta prolongar los periodos de tratamiento manteniendo la eficacia. También puede que el oftalmólogo haya cambiado de fármaco ante una falta de respuesta adecuada aprovechando la potencia de brolucizumab. Seguramente debido a su mayor potencia se han comunicado hasta un 4% de casos de inflamación en el interior del ojo y entre un 1 y 3% de casos graves que cursan con inflamación de los vasos intraoculares (vasculitis) y de obstrucción de los vasos retinianos. Aunque todavía son pocos los pacientes en nuestro medio que reciben este tratamiento, hemos considerado de suma importancia informarte para que conozcas los riesgos propios de este tratamiento.

Si surge alguna de estas complicaciones es de gran importancia que al paciente se le realice un diagnóstico y tratamiento precoz adecuado. Con este fin procedemos a indicarte cuales son los síntomas de alarma y que es lo que debes hacer si un paciente en tratamiento con brolucizumab presenta alguno de ellos.

SÍNTOMAS DE ALARMA SI EL PACIENTE ESTÁ EN TRATAMIENTO CON BROLUCIZUMAB INTRAVÍTREO:

- Pérdida de Agudeza Visual
- Aumento de la sensibilidad a la luz
- Dolor ocular de más de 2 días de evolución
- Sensación de pesadez de más de dos días de evolución
- Molestias oculares persistentes de más de dos días de evolución
- Aparición de moscas volantes (miodesopsias)

“La mayoría de las veces no se van a corresponder con una complicación del tratamiento, por lo que debemos tranquilizar al paciente hasta que sea valorado por el oftalmólogo”.



INFORMACIÓN AL MÉDICO DE ATENCIÓN PRIMARIA SOBRE PACIENTES TRATADOS POR DEGENERACIÓN MACULAR ASOCIADA A LA EDAD EXUDATIVA CON BROLUCIZUMAB INTRAVÍTREO (BEOVUE®)

Deberás enviar al paciente a un servicio que disponga de urgencias oftalmológicas. Aunque el paciente debe ser valorado de forma precoz por un oftalmólogo, la mayoría de los hospitales de nuestra región sólo dispone de urgencias presenciales de lunes a sábado en horario de mañana. Aunque el caso puede ser urgente, es conveniente que acuda en ese horario para que sea valorado por un oftalmólogo de forma presencial. Esa pequeña demora si el paciente comienza a notar síntomas por la tarde o por la noche no va a influir en un diagnóstico y tratamiento precoz correcto. Por eso te recomendamos que difieras su derivación a las urgencias oftalmológicas de lunes a sábado en horario de mañana. Ante cualquier duda ponte en contacto telefónico con el oftalmólogo de guardia.

En urgencias le atenderá un oftalmólogo general que le diagnosticará si el caso no reviste importancia, o que iniciará tratamiento en caso de que sea necesario. Este le remitirá a un oftalmólogo de la unidad de retina para optimizar aún más el diagnóstico y tratamiento.

¡Te damos las gracias por tu colaboración!

Disponible en:

www.sofcale.org

05

ANEXO 2**INFORMACIÓN AL PACIENTE TRATADO POR DEGENERACIÓN MACULAR ASOCIADA A LA EDAD EXUDATIVA CON BROLUCIZUMAB INTRAVÍTREO****Lea detenidamente estas recomendaciones.**

Está usted siendo tratado con un fármaco indicado para el tratamiento de su Degeneración Macular Asociada a la Edad Exudativa, aprobado para este uso por la FDA en Estados Unidos, por la EMA en Europa y por la AEMPS en España. Es un fármaco de introducción reciente, pero con amplia experiencia clínica y con múltiples estudios que respaldan su uso.

Todos los fármacos que se administran por esta vía para el tratamiento de su enfermedad están sujetos a la aparición de efectos secundarios comunes: infecciones (endoftalmitis), inflamaciones intraoculares, desprendimiento de retina, catarata, glaucoma y neuropatía óptica isquémica y otras.

En el caso de brolucizumab al tratarse de un fármaco más potente su oftalmólogo pretende una mejor resolución de su enfermedad y mantener unos periodos de tratamiento más largos. También puede que su oftalmólogo haya cambiado de fármaco ante una falta de respuesta adecuada aprovechando la potencia de brolucizumab. Seguramente debido a su mayor potencia se han comunicado hasta un 4% de casos de inflamación en el interior del ojo y entre un 1 y 3% de casos de inflamación de los vasos intraoculares (vasculitis) y de obstrucción de los vasos retinianos.

Si surge alguna de estas complicaciones es de gran importancia que a usted se le realice por parte de un oftalmólogo un diagnóstico y tratamiento precoz adecuado. Con este fin procedemos a indicarle cuales son los síntomas de alarma y que es lo que usted debe hacer si presenta alguno de ellos.

Igualmente debe usted contarle a su oftalmólogo, si no lo ha hecho con anterioridad, si ha tenido alguna enfermedad inflamatoria ocular o si padece alguna enfermedad autoinmune. Esto es de suma importancia para que el oftalmólogo valore sus riesgos personalizados.

SÍNTOMAS DE ALARMA QUE USTED PUEDE NOTAR SI ESTÁ EN TRATAMIENTO CON BROLUCIZUMAB:

- Pérdida de Agudeza Visual
- Aumento de la sensibilidad a la luz
- Dolor ocular de más de dos días de evolución
- Sensación de pesadez de más de dos días de evolución
- Molestias oculares persistentes de más de dos días de evolución
- Aparición de moscas volantes

“Aunque le describimos estos síntomas, la mayoría de las veces no se van a corresponder con una complicación de su tratamiento, por lo que debe usted estar tranquilo hasta que sea valorado por el oftalmólogo”.



QUÉ DEBO HACER SI PRESENTO CUALQUIERA DE ESTOS SÍNTOMAS OCULARES Y ESTOY EN TRATAMIENTO INTRAVÍTREO CON BROLUCIZUMAB:

Deberá usted acudir a un servicio que disponga de urgencias oftalmológicas. Aunque usted debe ser valorado de forma precoz por un oftalmólogo, la mayoría de los hospitales de nuestra región sólo dispone de urgencias presenciales de lunes a sábado en horario de mañana. Su caso puede ser urgente, pero es conveniente que acuda en ese horario para que sea valorado por un oftalmólogo de forma presencial. Esa pequeña demora si usted comienza a notar síntomas por la tarde o por la noche no va a influir en un diagnóstico y tratamiento precoz correcto. Por eso le recomendamos que acuda a las urgencias oftalmológicas de lunes a sábado en horario de mañana.

En urgencias le atenderá un oftalmólogo general que le diagnosticará si su caso no reviste importancia, o que iniciará tratamiento en caso de que sea necesario. Este le remitirá a un oftalmólogo de la unidad de retina para optimizar aún más el diagnóstico y tratamiento.

Disponible en:


www.sofcale.org



06

ANEXO 3

CONSENTIMIENTO INFORMADO BROLUCIZUMAB

	SERVICIO DE OFTALMOLOGÍA CONSENTIMIENTO INFORMADO Tratamiento antiangiogénico intravítreo con brolucizumab	
PACIENTE: D.N.I.:	Fecha de actualización: noviembre 2022. Informe favorable del Comité de Expertos en Retina de la Sociedad de Oftalmología de Castilla y León: SOFCALE	

¿QUÉ ES LA DEGENERACIÓN MACULAR EXUDATIVA?

La degeneración macular exudativa es una alteración de la retina provocada por el crecimiento de vasos anormales (neovasos) entre sus capas, que exudan componentes de la sangre. En poco tiempo pueden provocar la pérdida de la visión central. Con frecuencia afecta a los dos ojos. Afecta con más frecuencia a pacientes de edad avanzada.

¿QUE ES EL EDEMA MACULAR DIABÉTICO?

El edema macular diabético aparece en el contexto de la retinopatía diabética y consiste en el engrosamiento de la retina por salida de líquido desde los vasos retinianos dañados por la diabetes. Este engrosamiento de la retina conduce a un deterioro progresivo de la visión. **Un buen control de la enfermedad es imprescindible para combatir el edema macular diabético.**

¿PARA QUÉ SIRVEN LAS INYECCIONES INTRAVITREAS Y QUÉ FÁRMACOS SE INYECTAN?

El objetivo es bloquear la evolución de los neovasos o la aparición de edema mediante la administración dentro de la cavidad vítreo del ojo, de fármacos inhibidores del factor de crecimiento vascular (VEGF). Existen cuatro fármacos inhibidores del VEGF en este momento se están usando en la degeneración macular exudativa/edema macular diabético/oclusión venosa o neovascularización miopía: Lucentis®, Aflibercept®, Avastin® (fuera de indicación) y Brolucizumab®. Los cuatro productos tienen mecanismos de acción similares y presentan un índice de seguridad ocular contrastado. En el caso del brolucizumab se pretende el tratamiento de casos resistentes a otros AntiVEGF y la prolongación del periodo de tratamiento a tres o más meses. En algunos casos y dependiendo de la evolución se pueden combinar o usar alternativamente. El tratamiento pretende detener la pérdida visual provocada por los neovasos: en un 60% se consigue y en un 30% hay una mejoría al año. A pesar de la estabilización o mejora de la enfermedad en la mayoría de los casos hay recidivas que hacen preciso más inyecciones. Al cabo de los años pueden añadirse también fenómenos de atrofia (desgaste) que pueden producir un deterioro de la visión y que no tiene tratamiento.

¿CÓMO SE REALIZA LA INYECCIÓN INTRAVÍTREA?

En un área quirúrgica o sala de curas, con un procedimiento estéril con anestesia tópica (gotas) y una aguja muy fina, se inyecta una pequeña cantidad de AntiVEGF dentro del ojo. Es poco doloroso y el paciente se va a casa sin precisar más tratamiento. Habitualmente y como a tratamiento de ataque, se ponen 3 inyecciones separadas por un mes y después, en función de la respuesta, se harán otras inyecciones. Al inicio del tratamiento no se puede saber cuántas inyecciones se necesitarán, aunque la media está en unas 7-8 el primer año. Tampoco se sabe cuánto tiempo necesitará las inyecciones, pero lo más frecuente es que sean años. Lo determinará la respuesta al tratamiento y la evolución de su enfermedad.



¿QUÉ RIESGOS TIENE Y QUÉ PUEDO ESPERAR DEL TRATAMIENTO CON BROLUCIZUMAB?

Las complicaciones comunes a otros anti angiogénicos son: infecciones (endofalmitis), inflamaciones intraoculares, desprendimiento de retina, catarata, glaucoma y neuropatía óptica isquémica. En el caso del brolucizumab, al tratarse de un fármaco potencialmente más potente, son más frecuentes episodios de inflamación intraocular en un 4% de los casos y dentro es este porcentaje son más frecuentes los casos de embolia retiniana y vasculitis en el 1-3%. Cualquiera de ellas puede provocar la pérdida parcial o total de la visión. Si aparecen algunos síntomas de alarma que su médico le explicará, tendrá que ponerse en contacto de forma urgente con el servicio de oftalmología (servicio de urgencias presenciales de lunes a sábado en horario de mañana y localizado las 24 horas del día). Síntomas de alarma: dolor, visión borrosa o disminuida respecto a la de antes del tratamiento, sensibilidad a la luz, ojo rojo que aumenta pasados los primeros días. También se pueden presentar en pacientes con antecedentes de enfermedad cardiovascular episodios isquémicos, aunque la evidencia científica no indica que estos sean superiores a la población control, pero cualquier síntoma de malestar general ha de ser consultado.

CONTRAINDICADO EN EL PRIMER TRIMESTRE DE EMBARAZO, HIPERSENSIBILIDAD AL PRINCIPIO ACTIVO O SUS EXCIPIENTES, INFECCIONES OCULARES Y PERIOCULARES Y EN PACIENTES CON INFLAMACIÓN INTRAOCULAR ACTIVA.

RIESGOS PERSONALIZADOS:

DECLARACIÓN DE CONSENTIMIENTO DEL PACIENTE:

Expreso mi conformidad a la explicación recibida, la he comprendido y doy mi consentimiento para que se lleve a cabo el proceso arriba indicado y he recibido una copia de este consentimiento.

Si usted desea más información de la que aquí se recoge, no dude en pedirla. Lo atenderemos gustosamente y le daremos todo tipo de aclaraciones. No es ninguna molestia para nosotros.

No obstante, esta conformidad podrá ser anulada durante el proceso.

En prueba de lo cual firmo.

	Palencia, a día
	Firma

MÉDICO INFORMADOR:

Declaro haber informado correctamente al enfermo.

Dr.	PONER SELLO
Nº de COLEGIADO	Firma:

REPRESENTANTE LEGAL O TUTOR: por incompetencia o incapacidad del enfermo declaro haber sido informado correctamente y consiento la intervención.

Nombre	DNI
	Firma:

OBSERVACIONES DEL PACIENTE / FAMILIAR / REPRESENTANTE LEGAL:

Expreso mi **NO CONSENTIMIENTO** a que se me realice dicha intervención.

Nombre	DNI
Fecha	Firma:

TESTIGO DEL NO CONSENTIMIENTO, en su caso:

Nombre	DNI
Fecha	Firma:

ANULACIÓN DEL CONSENTIMIENTO: Deseo revocar el consentimiento dado previamente.

Nombre	DNI
Fecha	Firma:



07

ANEXO 4:

MODELO DE SOLICITUD DE NUEVOS MEDICAMENTOS EN EL FORMULARIO OFICIAL DEL COMPLEJO ASISTENCIAL CORRESPONDIENTE.

NOMBRE GENÉRICO DEL MEDICAMENTO: Brolucizumab 120 mg/ml solución inyectable en jeringa precargada.

DOSIS:

La dosis recomendada es 6 mg de brolucizumab (0,05 ml de solución) administrada en forma de inyección intravítrea cada 4 semanas (mensual) para las 3 primeras dosis. Después, el médico puede individualizar los intervalos de tratamiento en base a la actividad de la enfermedad valorada mediante la agudeza visual y/o parámetros anatómicos. Se recomienda una evaluación de la actividad de la enfermedad a las 16 semanas (4 meses) después de iniciar el tratamiento. En pacientes sin actividad de la enfermedad, se debe considerar el tratamiento cada 12 semanas (3 meses). En pacientes con actividad de la enfermedad, se debe considerar el tratamiento cada 8 semanas (2 meses).(Según FT).

FORMA FARMACÉUTICA: Beovu® 120 mg/ml solución inyectable en jeringa precargada.

VÍA: Beovu es únicamente para vía intravítrea.

1. JUSTIFICACIÓN DE USO EN SU UNIDAD O DEPARTAMENTO

1.1. ¿En qué situaciones lo utilizaría?

Beovu® (brolucizumab) fue autorizado por la Comisión Europea el pasado 18 de febrero de 2020, con la siguiente indicación: “tratamiento en adultos de la degeneración macular asociada a la edad (DMAE) neovascular (exudativa)” (Beovu® Ficha Técnica, 2020).

1.2 ¿Hay alternativa en el formulario terapéutico del hospital? Sí

Según la Sociedad Española de Retina y Vítreo, el tratamiento de elección para la DMAE neovascular es el tratamiento antiangiogénico. Los fármacos antiangiogénicos con indicación aprobada para el tratamiento de la DMAE neovascular son ranibizumab y aflibercept.

En el caso de ranibizumab el tratamiento se inicia con una inyección al mes hasta alcanzar la agudeza visual máxima y/o no haya signos de actividad de la enfermedad, es decir ningún cambio en la agudeza visual ni en otros signos y síntomas de la enfermedad bajo tratamiento continuado. En pacientes con DMAE exudativa inicialmente pueden ser necesarias tres o más inyecciones consecutivas administradas mensualmente (Ficha Técnica de ranibizumab). 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. Si se está tratando a los pacientes de acuerdo a un régimen de tratar y extender, una vez se ha alcanzado la agudeza visual máxima y/o no hay signos de actividad de la enfermedad, los intervalos de tratamiento se pueden espaciar de forma gradual hasta que vuelvan a aparecer signos de actividad de la enfermedad o alteración visual. En el caso de la DMAE exudativa el intervalo de tratamiento no debe espaciarse en más de dos semanas cada vez (Ficha Técnica de ranibizumab).

En el caso de aflibercept, 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 (Ficha Técnica de aflibercept).

Si se observa un deterioro de los resultados visuales y/o anatómicos, se debe reducir el intervalo entre dosis consecuentemente (Ficha Técnica de aflibercept).

1.3 ¿Cuáles son las razones por las que se considera superior a los ya existentes?

Ventajas organizativas: Pauta de administración ventajosa

Mantenimiento en un intervalo de dosificación cada 12 semanas en un porcentaje elevado de pacientes se obtuvieron mejorías de la agudeza visual, con un 56% y un 51% de los pacientes tratados con brolucizumab 6 mg cada 12 semanas en la semana 48 (Dugel PU y cols. 2020 – 48s, Valverde A y cols. 2018) y, un 45,4% y un 38,6% en la semana 96 (Dugel PU y cols. 2021 – 96s) en los estudios HAWK y HARRIER, respectivamente. Entre los pacientes que durante el primer intervalo de 12 semanas fueron identificados como elegibles para el régimen de 12 semanas, el 85% y el 82% de ellos se mantuvieron en dicho intervalo de 12 semanas de dosificación hasta la semana 48. (Dugel PU y cols. 2020 – 48s, Calvo P y cols. 2019). Entre los pacientes que en la semana 48 eran tratados cada 12 semanas, más del 75% permanecieron en el mismo intervalo de administración hasta la semana 96. (Dugel PU y cols. 2021 – 96s, Fernandez- Vigo JI y cols. 2019).

Elevado valor predictivo de permanecer en el intervalo de dosificación cada 12 semanas: La eficacia clínica a nivel anatómico (p. e. resolución de fluido, disminución del subcampo central de la retina) proporciona un mejor control de la enfermedad, permitiendo que el fármaco se pueda utilizar en un intervalo de cada 12 semanas.

Más del 80% de los pacientes tratados con brolucizumab 6 mg que completaron con éxito el primer intervalo cada 12 semanas, permanecieron en un intervalo cada 12 semanas hasta la semana 48 (Dugel PU y cols. 2020 – 48s, Calvo P y cols. 2019).

Más del 75% de los pacientes tratados con brolucizumab 6 mg que completaron con éxito la semana 48 en un intervalo cada 12 semanas, continuaron en el intervalo cada 12 semanas hasta la semana 96 (Dugel PU 2020 y cols. 2020, Fernandez-Vigo JI y cols. 2019).

Ventajas de eficacia clínica:

1. Actividad de la enfermedad: Menor proporción de pacientes con actividad de la enfermedad.

La actividad de la enfermedad se evaluó en función de los cambios en la agudeza visual y/o de parámetros anatómicos como el GSC y/o la presencia de FIR/FSR y fluido sub-EPR. La actividad de la enfermedad se evaluó a lo largo de los estudios.

La diferencia porcentual de pacientes con actividad de la enfermedad en la semana 16 fue estadísticamente significativa con brolucizumab frente a aflibercept (24% vs 35% en HAWK, $p=0,001$; 23% vs 32% en HARRIER, $p=0,002$) (Dugel PU y cols. 2020 – 48s, Pina B y cols. 2019).

La actividad de la enfermedad fue mayor en los pacientes tratados con aflibercept que en los tratados con brolucizumab 6 mg (HAWK/HARRIER: aflibercept = 22,2% / 19,6% vs brolucizumab 6 mg = 13,6% / 15,7%) en todas las evaluaciones de actividad de la enfermedad de la semana 16 hasta la 96 (Singh RP y cols. 2020).

Los pacientes tratados con brolucizumab 6 mg (cada 12/8 semanas) tienen menor riesgo de presentar actividad de la enfermedad que los tratados con aflibercept, y por lo tanto, un mejor control de la enfermedad (Singh RP y cols. 2020).

2. Resultados anatómicos: Mejores resultados anatómicos implicados en la actividad de la enfermedad.

Existen tres marcadores clave en el tratamiento de la DMAE neovascular en la práctica clínica: la actividad de la enfermedad, el grosor del subcampo central de la retina (GSC) y el fluido subretiniano (FSR), intraretiniano (FIR) y sub-epitelio pigmentario de la retina (sub-EPR).

El fluido es un signo distintivo de actividad de la enfermedad porque la definición de actividad de la enfermedad en DMAE se basa generalmente en tres parámetros tal y como se establece en las guías (Ruiz-Moreno JM y cols. 2014):

- Pérdida de ≥ 5 letras en agudeza visual (AV)
- Evidencia de nueva hemorragia macular
- Presencia de FIR y/o FSR según lo observado mediante tomografía de coherencia óptica (OCT).

La actividad de la enfermedad se puede diagnosticar más rápidamente a través de un análisis de fluido mediante OCT comparado con los indicadores basados en AV (Arnold J y cols. 2016, Schmidt-Erfurth U y cols. 2014, Wykoff CC y cols. 2018).



Actualmente, las normas de buena práctica clínica indican que el fluido observado en cualquier espacio de la retina por OCT es indicativo de enfermedad activa que requiere tratamiento anti-VEGF adicional (Arnold J y cols. 2016, Schmidt-Erfurth U y cols. 2014, Wykoff CC y cols. 2018). 8

Información Técnica de brolocizumab

La detección y el tratamiento tempranos de la actividad de la enfermedad en DMAEn pueden optimizar los resultados visuales de los pacientes (Arnold J y cols. 2016, Schmidt-Erfurth U y cols. 2014, Wykoff CC y cols. 2018).

Los parámetros anatómicos de actividad de la enfermedad disminuyeron más con brolocizumab que con aflibercept en las semanas 48 (Dugel PU y cols. 2020 - 48s, Valverde A y cols. 2018) y 96 (Dugel PU y cols. 2021 - 96s, Fernandez-Vigo JI y cols. 2019).

En pacientes tratados con brolocizumab se observaron reducciones en el grosor del subcampo central y en la presencia de fluido intra- o subretiniano (FIR/FSR) o de fluido por debajo del epitelio pigmentario de la retina (sub-EPR) desde las 4 semanas tras iniciar el tratamiento, y hasta las semanas 48 y 96:

3. Mayores reducciones del grosor del subcampo central de la retina.

En la semana 16, la reducción en GSC fue estadísticamente significativa con brolocizumab frente a aflibercept en ambos estudios (HAWK: -161 vs -134 micras; HARRIER: -174 vs -134 micras). Esta disminución con respecto al valor inicial en GSC también fue estadísticamente significativa en la semana 48 (HAWK: -173 vs -144 micras; HARRIER: -194 vs -144 micras) (Dugel PU y cols. 2020 - 48s, Valverde A y cols. 2018), y se mantuvo hasta el final de cada estudio en la semana 96 (HAWK: -175 vs -149 micras; HARRIER: -198 vs -155 micras) (Dugel PU y cols. 2021 - 96s, Fernandez-Vigo JI y cols. 2019).

4. Menores fluctuaciones del grosor del subcampo central de la retina (GSC) y su correlación con la función visual.

En la publicación principal de los estudios HAWK y HARRIER (Dugel PU y cols. 2020), el gráfico que muestra el cambio medio del GSC en el tiempo, desde el inicio, observado mediante OCT, es menos variable para brolocizumab comparado con el perfil de dientes de sierra observado con aflibercept (Sharma A y cols. 2020). Esta diferencia se mantuvo a las 96s (Fernandez-Vigo JI y cols. 2019)

En un análisis post-hoc de los datos de los estudios HAWK y HARRIER se exploró la asociación entre los resultados del cuestionario de función visual VFQ-25 y la variabilidad o fluctuaciones en el GSC de la retina, para entender mejor la variabilidad del GSC como potencial biomarcador predictivo para el efecto del tratamiento anti-VEGF en la DMAEn. Este análisis muestra la asociación entre los resultados anatómicos y los resultados de función visual informados por los pacientes. El mejor control de las fluctuaciones en el GSC se asoció con mejores resultados del cuestionario VFQ-25, específicamente de las sub-escalas que reflejan actividades importantes de la vida diaria (Dugel PU y cols. ARVO 2020).

5. Menor número de pacientes con fluido intrarretiniano (FIR) y/o subretiniano (FSR) y sub-epitelio pigmentario de la retina (sub-EPR).

En la semana 16, la diferencia porcentual de pacientes con FIR y/o FSR fue estadísticamente significativa con brolocizumab frente a aflibercept en ambos estudios (HAWK: 34% vs 52%; HARRIER: 29% vs 45%). Esta diferencia también fue estadísticamente significativa en la semana 48 (HAWK: 31% vs 45%; HARRIER: 26% vs 44%) (Dugel PU y cols. 2020 - 48s, Valverde A y cols. 2018) y se mantuvo hasta el final de cada estudio en la semana 96 (HAWK: 24% vs 37%; HARRIER: 24% vs 39%) (Dugel PU y cols. 2021 - 96s, Fernandez-Vigo JI y cols. 2019).

En la semana 16, la diferencia porcentual de pacientes con fluido sub-EPR fue estadísticamente significativa con brolocizumab frente a aflibercept en ambos estudios (HAWK: 19% vs 27%; HARRIER: 16% vs 24%). Esta diferencia también fue estadísticamente significativa en la semana 48 (HAWK: 14% vs 22%; HARRIER: 13% vs 22%) (Dugel PU y cols. 2020 - 48s, Valverde A y cols. 2018), y se mantuvo hasta el final de cada estudio en la semana 96 (HAWK: 11% vs 15%; HARRIER: 17% vs 22%) (Dugel PU y cols. 2021 - 96s, Fernandez-Vigo JI y cols. 2019).

Al analizar 19.034 pruebas de OCT de los estudios HAWK y HARRIER mediante técnicas de deep learning, brolocizumab consiguió una resolución del fluido neovascular perdurable, y en todos los compartimentos, ya observable después de una única inyección. Mientras que el fluido superficial (FIR) se resolvió de manera más rápida y de forma parecida con ambos fármacos, brolocizumab administrado cada 12s/8s, fue superior de forma consistente en reducir el volumen de fluido más profundo (FSR, y desprendimiento del epitelio pigmentario) asociado con la actividad neovascular (Schmidt-Erfurth U y cols. 2020).

6. Mayor eficacia en mantener la resolución de fluido.

El porcentaje de pacientes con resolución completa de fluido (ausencia de FSR, FIR y sub-EPR en pacientes con al menos un fluido presente en la visita basal fue superior con brolucizumab a las semanas 16, 48 y 96 (Singh RP y cols. 2019, Fernández-Vigo I y cols. 2019). El porcentaje de pacientes con visitas consecutivas libres de fluido (ausencia simultánea de FIR y FSR) hasta la semana 96 fue mayor con brolucizumab que con aflibercept (Fernández-Vigo I. y cols. 2019)

El porcentaje de pacientes que nunca estuvo libre de fluido (presencia de FIR y/o FSR en todas las visitas) hasta la semana 48 y la semana 96 fue menor con brolucizumab (Fernández-Vigo I. y cols. 2019).

7. Rapidez de acción.

pacientes tratados con brolucizumab lograron una resolución de fluido inicial más rápidamente que los tratados con aflibercept (Rey A y cols. 2019, Souied y cols. 2019).

Al analizar 19.034 pruebas de OCT de los estudios HAWK y HARRIER mediante técnicas de deep learning, brolucizumab consiguió una resolución del fluido neovascular perdurable, y en todos los compartimentos, ya observable después de una única inyección (Schmidt-Erfurth U y cols. 2020).

8. Mayor eficacia en el subtipo de DMAE en vasculopatía coroidea polipoidea.

En una cohorte de 89 pacientes japoneses diagnosticados de vasculopatía coroidea polipoidea del estudio HAWK, con brolucizumab se observaron unas ganancias de MAVC consistentes y sólidas a lo largo de 96 semanas y estas fueron comparables con el tratamiento con aflibercept; con la mayoría de los pacientes con brolucizumab 6 mg mantenidos en el intervalo de dosificación de cada 12 semanas después de la carga. Menos pacientes tratados con brolucizumab 6 mg tuvieron presencia de FIR, FSR y sub-EPR en comparación con los pacientes tratados con aflibercept 2 mg. (Ogura y cols. 2021)

9. Penetración efectiva en las capas de la retina y mayor efecto sobre el fluido subretiniano y sub-EPR.

Brolucizumab es un inhibidor del VEGF-A diseñado específicamente para uso oftalmológico. Al ser un fragmento de anticuerpo de cadena sencilla, es el más pequeño de los anticuerpos anti-VEGF, con un peso molecular de solo de 26 kDa, comparado con 48 kDa en el caso de ranibizumab y 115 kDa en el caso de aflibercept. Esto permite una dosis con mayor concentración molar y puede facilitar la penetración efectiva en el tejido, lo que conjuntamente proporciona el potencial para una eficacia duradera. (Escher D y cols. 2015, Gaudreault J y cols. 2012, Tietz J y cols. 2015, Dugel PU y cols. 2017, Holz FG y cols. 2016)

Las proporciones de pacientes con fluido intraretiniano y/o subretiniano en la semana 96 fueron del 24% con brolucizumab 6 mg (P = 0,0002) frente al 37% en el caso de aflibercept en HAWK; y del 24% con brolucizumab (P < 0.0001) frente al 39% para aflibercept en HARRIER. El fluido Sub-EPR estuvo presente en el 11% con brolucizumab 6 mg (P = 0,1213) frente al 15% con aflibercept en HAWK, y al 17% para brolucizumab (P = 0,0371), frente al 22% para aflibercept en HARRIER (Dugel PU y cols. 2021 – 96s, Fernandez-Vigo JI y cols. 2019).

Al analizar 19.034 pruebas de OCT de los estudios HAWK y HARRIER mediante técnicas de deep learning, se observó que mientras que el fluido superficial (FIR) se resolvió de manera más rápida y de forma parecida con ambos fármacos, brolucizumab administrado cada 12s/8s, fue superior de forma consistente en reducir el volumen de fluido más profundo (FSR, y desprendimiento del epitelio pigmentario) asociado con la actividad neovascular (Schmidt-Erfurth U y cols. 2020).

10. Eliminación sistémica más rápida.

Tras la administración intravítrea de 6 mg de brolucizumab por ojo a pacientes con DMAE neovascular, la C_{máx} plasmática media de brolucizumab libre fue de 49,0 ng/ml (intervalo de 8,97 a 548 ng/ml), valor que se alcanzó en 1 día (Ficha Técnica de brolucizumab).

Después de las inyecciones intravítreas, la vida media sistémica aparente de eliminación de brolucizumab fue de 4,4 días. En la mayoría de los pacientes, las concentraciones fueron generalmente cercanas o inferiores al límite de cuantificación (<0,5 ng/ml) unas 4 semanas después de la administración. Con la administración intravítrea cada 4 semanas no se observó acumulación sérica de Brolucizumab (Ficha Técnica de brolucizumab).

El menor peso molecular de brolucizumab (26 kDa) contribuye a un aclaramiento sistémico rápido, que se traduce en una baja carga sistémica y un menor riesgo de efectos adversos sistémicos (Escher D y cols. 2015).



Datos de los estudios de toxicología realizados en primates muestran que brolocizumab puede ser administrado de forma segura a animales a dosis tan elevadas como de 6000 µg/ojo y produce una exposición 4 veces menor que la de los fármacos anti-VEGF existentes (Gaudreault J y cols. 2012). En primates: se distribuye fácilmente a la retina y al epitelio pigmentario de la retina/coroides, con una concentración máxima en la retina central y el EPR/coroides del 42% y 18% del observado en el vítreo, respectivamente. La exposición sistémica fue muy baja, con concentraciones séricas máximas >6000 veces menores a las observadas en el vítreo (Nimz EL y cols. 2016).

1.4 ¿Se puede retirar alguno de los medicamentos similares existentes?

Sustituiría parcialmente los fármacos antiVEGF utilizados en DMAEh.

Sustituiría los tratamientos antiVEGF de aquellos pacientes refractarios al tratamiento, con una pauta de administración de 8 o menos semanas.

Algunos subgrupos de pacientes se beneficiarán del nuevo fármaco mientras que otros seguirán con el tratamiento hasta ahora habitual.

Algunos subgrupos de pacientes se pueden beneficiar del fármaco de nuevo, por necesidad de reducción urgente de fluido en EPR

2.FARMACOLOGÍA: Indicar brevemente las características farmacodinámicas y farmacocinéticas más relevantes del medicamento relacionadas con lo especificado en el apartado 1.3.

Farmacodinamia:

Grupo farmacoterapéutico: Oftalmológicos, agentes antineovascularización, código ATC:S01LA06

Mecanismo de acción

Brolucizumab es un fragmento de anticuerpo monoclonal humanizado de cadena única (scFv) con un peso molecular de ~26 kDa.

El aumento de los niveles de señalización a través de la vía del factor de crecimiento endotelial vascular A (VEGF-A) se asocia con angiogénesis ocular patológica y edema retiniano. Brolucizumab se une con alta afinidad a las isoformas del VEGF-A (p. ej. VEGF110, VEGF121 y VEGF165) impidiendo, por tanto, la unión del VEGF-A a sus receptores VEGFR-1 y VEGFR-2

Al inhibir la unión de VEGF-A, brolucizumab suprime la proliferación de células endoteliales, reduciendo así la neovascularización patológica y disminuyendo la permeabilidad vascular.

Efectos farmacodinámicos

DMAE exudativa

En los estudios HAWK y HARRIER, las guías de decisiones terapéuticas en las evaluaciones de la actividad de la enfermedad, incluían parámetros anatómicos relacionados con la extravasación de sangre y fluido que caracterizan la neovascularización coroidea (NVC). En pacientes tratados con Beovu se observaron reducciones en el grosor del subcampo central (GSC) y en la presencia de fluido intra- o subretiniano (FIR/FSR) o de fluido por debajo del epitelio pigmentario de la retina (sub-EPR) desde las 4 semanas tras iniciar el tratamiento, y hasta las semanas 48 y 96.

En la semana 16, la reducción en GSC fue estadísticamente significativa con Beovu frente a aflibercept en ambos estudios (HAWK: -161 vs -134 micras; HARRIER: -174 vs -134 micras). Esta disminución con respecto al valor inicial en GSC también fue estadísticamente significativa en la semana 48 (HAWK: -173 vs -144 micras; HARRIER: -194 vs -144 micras), y se mantuvo hasta el final de cada estudio en la semana 96 (HAWK: -175 vs -149 micras; HARRIER: -198 vs -155 micras).

En la semana 16, la diferencia porcentual de pacientes con fluido FIR y/o FSR fue estadísticamente significativa con Beovu frente a aflibercept en ambos estudios (HAWK: 34% vs 52%; HARRIER: 29% vs 45%). Esta diferencia también fue estadísticamente significativa en la semana 48 (HAWK: 31% vs 45%; HARRIER: 26% vs 44%), y se mantuvo hasta el final de cada estudio en la semana 96 (HAWK: 24% vs 37%; HARRIER: 24% vs 39%).

En la semana 16, la diferencia porcentual de pacientes con fluido sub-EPR fue estadísticamente significativa con Beovu frente a aflibercept en ambos estudios (HAWK: 19% vs 27%; HARRIER: 16% vs 24%). Esta diferencia también fue estadísticamente significativa en la semana 48 (HAWK: 14% vs 22%; HARRIER: 13% vs 22%), y se mantuvo hasta el final de cada estudio en la semana 96 (HAWK: 11% vs 15%; HARRIER: 17% vs 22%).

En estos estudios, los pacientes tratados con Beovu mostraron reducciones en el tamaño de la lesión de NVC desde las 12 semanas, y en las semanas 48 y 96 después del inicio del tratamiento.

3. EFICACIA COMPARATIVA FRENTE A MEDICAMENTOS SIMILARES

La seguridad y eficacia de brolucizumab se evaluaron en dos ensayos (HAWK y HARRIER) fase III, aleatorizados, multicéntricos, doble ciego y controlados con comparador activo en pacientes con DMAE neovascular (exudativa). En estos estudios se trataron un total de 1.817 pacientes durante dos años (1.088 con brolucizumab y 729 con el comparador aflibercept).

En los estudios, la variable principal de eficacia fue el cambio en la mejor agudeza visual corregida (MAVC) desde el inicio hasta la semana 48, medido según la puntuación de letras del estudio sobre el tratamiento precoz de la retinopatía diabética (ETDRS) con el objetivo principal de demostrar la no inferioridad de brolucizumab en comparación con aflibercept. En ambos estudios, brolucizumab (administrado en un régimen de cada 12 semanas o cada 8 semanas) demostró una eficacia no inferior a aflibercept 2 mg (administrado cada 8 semanas) (Dugel PU y cols. 2020 – 48s, Valverde A y cols. 2018). Las mejorías de la agudeza visual observadas en el primer año se mantuvieron en el segundo año (Dugel PU y cols. 2021 – 96s, Fernandez-Vigo JI y cols. 2019).

Además, como variables secundarias el estudio evaluó:

Cambio medio en la MAVC desde la basal para el período entre las semanas 36-48.

El porcentaje de pacientes de pacientes que se mantuvieron en un intervalo exclusivo de cada 12 semanas, después de la fase de carga hasta la semana 48 y el valor predictivo del primer intervalo cada 12 semanas para determinar con éxito el mantenimiento del intervalo cada 12 semanas hasta la semana 48, lo que resulta interesante para la organización en las consultas de oftalmología.

El estado de actividad de la enfermedad a la semana 16.

El cambio en el grosor del subcampo central (GSC) de la retina desde la basal en las semanas 16 y 48.

También se evaluó el porcentaje de pacientes con resolución de distintos tipos de fluido: fluido intraretiniano (FIR) y/o fluido subretiniano (FSR), y fluido sub-epitelio pigmentario de la retina (sup-EPR) desde la basal a la semana 16 y la semana 48, observándose superioridad frente al comparador activo, lo que se relaciona con la actividad de la enfermedad/control de la enfermedad y genera una serie de ventajas.

Autor y año. HAWK, RTH258-C001 (CRTH258A2301)- NCT02307682 Dugel PU y cols. 2020. HAWK and HARRIER: phase 3, multicenter, randomized, double-masked trials of brolucizumab for neovascular age-related macular degeneration. Ophthalmology.			
Diseño del estudio			
Randomizado	<input checked="" type="checkbox"/> Sí	<input type="checkbox"/> No	<p>Características basales de los pacientes:</p> <ul style="list-style-type: none"> Fueron balanceadas entre los brazos de tratamiento. Edad media: 76.5 años (60.9% ≥75 años). Mujeres: 56.5% Pacientes con DMAE unilateral (75%) y lesiones de NVC ocultas (57.7%) MAVC media (DS), letras: 60.6 (13.72) GCR, media (DS), µm: 462.53 (160.14) Presencia de fluido, n (%) <ul style="list-style-type: none"> Subretiniano: 739 (68.3) Intraretiniano: 584 (54) Sub-EPR: 473 (43.7) <p>Los ensayos HAWK y HARRIER siguieron principalmente el mismo diseño de estudio. Ambos estudios incluyeron visitas de cribaje (2–14 días antes del inicio del estudio) y visitas de inicio (Día 0), seguidas de visitas de seguimiento mensuales posteriores al inicio del estudio desde la semana 4 hasta la semana 96. Se administraron 3 inyecciones mensuales los 3 primeros meses (fase de carga), en todos los brazos de ambos ensayos. Todos los pacientes de los brazos de brolucizumab fueron asignados a una pauta de c12s y solo se reasignaron a una pauta de c8s si se detectaba la actividad de la enfermedad mediante evaluaciones de la misma.</p>
Abierto	<input type="checkbox"/> Sí	<input checked="" type="checkbox"/> No	
Frente a placebo	<input type="checkbox"/> Sí	<input checked="" type="checkbox"/> No	
Análisis por ITT	<input type="checkbox"/> Sí	<input type="checkbox"/> No	
<p>Tratamiento del grupo activo</p> <ul style="list-style-type: none"> Brolucizumab 3 mg/50 µL: 3 x c4s carga, c12s/c8s (n=360) Brolucizumab 6 mg/50 µL: 3 x c4s carga, c12s/c8s (n=361) 			<p>Tratamiento del grupo control</p> <ul style="list-style-type: none"> Aflibercept 2 mg/50 µL: 3 x c4s carga, c8s (n=361)
			<p>Número de pacientes: 1.082</p> <p>% Pérdidas: 3 pacientes con aflibercept (0.3%) – antes de la semana 48 por falta de eficacia.</p> <p>Duración del estudio: 96 semanas (2 años)</p>



Resultados de eficacia y seguridad				
Variables evaluadas en el estudio (indicar)	Resultado grupo TRATAMIENTO	Resultado grupo CONTROL	Diferencia Absoluta	p
Variable principal de eficacia <ul style="list-style-type: none"> • Demostrar la no inferioridad de brolocizumab frente a aflibercept con respecto al cambio en la MAVC desde el inicio hasta la semana 48. (estimación media, mínimos cuadrados) 	Brolocizumab 3 mg: 6.1 letras (IC 95%, 4,8–7,5) Brolocizumab 6mg: 6.6 letras (IC 95%, 5,2–8,0)	Aflibercept 2 mg: 6.8 letras (IC 95%, 5,4–8,2)	-0.6 (0.98) (Brolu 3mg) / -0.2 (1.00) (Brolu 6 mg)	p<0,0001, margen de no inferioridad de 4 letras
Otras variables de eficacia <ul style="list-style-type: none"> • Demostrar la no inferioridad de brolocizumab frente a aflibercept con respecto al cambio medio en la MAVC desde el inicio comparado con la media del periodo de la semana 36 a la 48. 	Brolocizumab 3 mg: 6.2 letras (IC 95%, 4,9–7,5) Brolocizumab 6 mg: 6.7 letras (IC 95%, 5,4–8,0)	Aflibercept 2 mg: 6.7 letras (IC 95%, 5,4–8,1)	-0.5 (0.95) (Brolu 3 mg) / 0.0 (0.96) (Brolu 6 mg)	p<0,0001, margen de no inferioridad de 4 letras
Otras variables de eficacia <ul style="list-style-type: none"> • Estimar la proporción de pacientes que se mantienen en régimen de c12s hasta la semana 48 en los brazos de tratamiento con brolocizumab. 	Brolocizumab 3 mg: 49.4% (IC 95% 43.9-54.6) Brolocizumab 6 mg: 55.6% (IC 95%; 50.2-60.8)	NA	NA	NA
Variable principal de seguridad <ul style="list-style-type: none"> • Evaluar la seguridad y la tolerabilidad de brolocizumab en relación con aflibercept. • (Nº de pacientes con ≥1 EA (efecto adverso) en el ojo en estudio, con sospecha de relación con el fármaco) 	Brolocizumab 3mg: 23 pacientes (6.4%) Brolocizumab 6 mg: 28 pacientes (7.8%)	Aflibercept 2 mg: 11 pacientes (3.1%)	NA	NA
Otras complicaciones / Reacciones Adversas Inflamación intraocular	Brolocizumab 3mg: 17 pacientes (4.7%) Brolocizumab 6 mg: 21 pacientes (5.8%)	Aflibercept 2mg: 2 pacientes (0.6%)	NA	NA

Endoftalmitis	Brolocizumab 3mg: 4 pacientes (1.1%) Brolocizumab 6 mg: 4 pacientes (1.1%)	Aflibercept 2mg: 0 pacientes. En los ensayos pivotales la incidencia fue de un 1% (Heier JS y cols., 2012)	NA	NA
Desprendimientos del EPR en ojo de estudio	Brolocizumab 3mg: 5 pacientes (1.4%) Brolocizumab 6 mg: 12 pacientes (3.3%)	Aflibercept 2mg: 4 pacientes (1.1%).	NA	NA
Interrupción prematura del tratamiento por ≥1 EA	Brolocizumab 3mg: 17 pacientes (4.7%) Brolocizumab 6 mg: 16 pacientes (4.4%)	Aflibercept 2mg: 22 pacientes (6.1%).	NA	NA
Muerte	Brolocizumab 3mg: 9 pacientes (2.5%) Brolocizumab 6 mg: 8 pacientes (2.2%)	Aflibercept 2mg: 12 pacientes (3.3%).	NA	NA
Aplicabilidad / Relevancia de los resultados				
<input type="checkbox"/> ¿Es el control la mejor alternativa terapéutica disponible? <input type="checkbox"/> ¿Son adecuadas las dosis, pautas y duración de tratamiento? ¿Para el control, son las que se usan en la práctica clínica? <input type="checkbox"/> ¿Son los pacientes incluidos en el ensayo similares a los de la práctica clínica?		<input type="checkbox"/> ¿Considera clínicamente relevantes las variables medidas? <input type="checkbox"/> ¿La magnitud de los resultados es clínicamente relevante?		

<p>Autor y año. HARRIER, RTH258-C002 (CRTH258A2302)- NCT02434328 Dugel PU y cols. 2020. HAWK and HARRIER: phase 3, multicenter, randomized, double-masked trials of brolucizumab for neovascular age-related macular degeneration. Ophthalmology.</p>				
Diseño del estudio				
Randomizado <input checked="" type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No Abierto <input type="checkbox"/> Sí <input checked="" type="checkbox"/> No Frente a placebo <input type="checkbox"/> Sí <input checked="" type="checkbox"/> No Análisis por ITT <input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No	Características basales de los pacientes: <ul style="list-style-type: none"> Fueron balanceadas entre los brazos de tratamiento. Edad media: 75.1 años (56.4% ≥75 años). Mujeres: 57.1% Pacientes con DMAE unilateral (70.8%) y lesiones de NVC ocultas (50.3%) MAVC media (DS), letras: 61.2 (12.76) GCR, media (DS), μm: 469.5 (161.3) Presencia de fluido, n (%) <ul style="list-style-type: none"> Subretiniano: 519 (69.9) Intraretiniano: 288 (38.8) Sub-EPR: 252 (34) <p>Los ensayos HAWK y HARRIER siguieron principalmente el mismo diseño de estudio. Ambos estudios incluyeron visitas de cribaje (2–14 días antes del inicio del estudio) y visitas de inicio (Día 0), seguidas de visitas de seguimiento mensuales posteriores al inicio del estudio desde la semana 4 hasta la semana 96. Se administraron 3 inyecciones mensuales los 3 primeros meses (fase de carga), en todos los brazos de ambos ensayos. Todos los pacientes fueron asignados a una pauta de c12s y solo se reasignaron a una pauta de c8s si se detectaba la actividad de la enfermedad mediante evaluaciones de la misma.</p>	Número de pacientes: 743 % Pérdidas: 3 pacientes (0.4%)- antes de la semana 48 por falta de eficacia (1 con brolucizumab y 2 con aflibercept). Duración del estudio: 96 semanas (2 años)		
Tratamiento del grupo activo <ul style="list-style-type: none"> Brolucizumab 6 mg/50 μL: 3 x c4s carga, c12s/c8s (n=370) 		Tratamiento del grupo control <ul style="list-style-type: none"> Aflibercept 2 mg/50 μL: 3 x c4s carga, c8s (n=369) 		
Resultados de eficacia y seguridad				
Variables evaluadas en el estudio (indicar)	Resultado grupo TRATAMIENTO	Resultado grupo CONTROL	Diferencia Absoluta	p

Variable principal de eficacia <ul style="list-style-type: none"> Demostrar la no inferioridad de brolucizumab frente a aflibercept con respecto al cambio en la MAVC desde el inicio hasta la semana 48. (estimación media, mínimos cuadrados) 	Brolucizumab 6mg: 6.9 letras (IC 95%, 5,7–8,1)	Aflibercept 2 mg: 7.6 letras (IC 95%, 6,4–8,8)	-0.7 (0.86)	p=0,0001, margen de no inferioridad de 4 letras
Otras variables de eficacia <ul style="list-style-type: none"> Demostrar la no inferioridad de brolucizumab frente a aflibercept con respecto al cambio medio en la MAVC desde el inicio comparado con la media del periodo de la semana 36 a la 48. 	Brolucizumab 6 mg: 6.6 letras (IC 95%, 5,4–7,7)	Aflibercept 2 mg: 7.7 letras (IC 95%, 6,6–8,9)	-1.2 (0.82)	p<0,001, margen de no inferioridad de 4 letras
Otras variables de eficacia <ul style="list-style-type: none"> Estimar la proporción de pacientes que se mantienen en régimen de c12s hasta la semana 48 en los brazos de tratamiento con brolucizumab. 	Brolucizumab 6 mg: 51% (IC 95%; 45.7-56.1)	NA	NA	NA
Variable principal de seguridad <ul style="list-style-type: none"> Evaluar la seguridad y la tolerabilidad de brolucizumab en relación con aflibercept. (Nº de pacientes con ≥1 EA (efecto adverso) en el ojo en estudio, con sospecha de relación con el fármaco) 	Brolucizumab 6 mg: 26 pacientes (7%)	Aflibercept 2 mg: 24 pacientes (6.5%)	NA	NA
Otras complicaciones / Reacciones Adversas	Brolucizumab 6 mg: 11 pacientes (3%)	Aflibercept 2mg: 5 pacientes (1.4%)	NA	NA
Inflamación intraocular				
Endoftalmitis	Brolucizumab 6 mg: 1 paciente	Aflibercept 2mg: 1 paciente	NA	NA
Interrupción prematura del tratamiento por ≥1 EA	Brolucizumab 6 mg: 20 pacientes (5.4%)	Aflibercept 2mg: 9 pacientes (2.4%)	NA	NA
Muerte	Brolucizumab 6 mg: 4 pacientes (1.1%)	Aflibercept 2mg: 7 pacientes (1.9%).	NA	NA



4. ESTUDIO FARMACOECONÓMICO BÁSICO

Dos estudios publicados recientemente han mostrado que brolocizumab, utilizando el régimen de tratamiento de los ensayos pivotaes HAWK y HARRIER, comparado con los dos anti-VEGF con indicación para la DMAE neovascular (DMAEn) y ya comercializados, resulta ser coste efectivo para el abordaje de la DMAEn. En ambas publicaciones, el tratamiento con brolocizumab frente a aflibercept reduce los costes del tratamiento generando más años de vida ajustados por calidad (AVAC). Además, dada su posología, permite reducir la carga asistencial por el menor número anual de inyecciones en la fase de mantenimiento. (Yu JS y cols. 2021 y Ferrante N y cols. 2022)

En el modelo italiano -considerando el análisis desde la perspectiva del Sistema Nacional de Salud (costes del fármaco, costes de administración, manejo de eventos adversos y costes de monitorización)- brolocizumab resulta ser dominante frente aflibercept, tanto en el caso base como para los escenarios de sensibilidad. (Ferrante N y cols. 2022)

En ambos casos, se han considerado los PVL de los fármacos analizados, aprobados en ambos países.

Referencias:

1º Autor	CITA BIBLIOGRÁFICA
Yu JS, Carlton R	Yu JS, Carlton R, Agashivala N, Hassan T, Wykoff CC. Brolocizumab vs aflibercept and ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration: a cost-effectiveness analysis. J Manag Care Spec Pharm. 2021 Jun;27(6):743-752. doi: 10.18553/jmcp.2021.27.6.743. Adjunto.
Ferrante N	Ferrante N, Ritrovato D, Bitonti R, Furneri G. Cost-effectiveness analysis of brolocizumab versus aflibercept for the treatment of neovascular age-related macular degeneration (nAMD) in Italy. BMC Health Serv Res. 2022 Apr 29;22(1):573. doi: 10.1186/s12913-022-07972-w. https://bmchealthservres.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12913-022-07972-w

MÉDICOS SOLICITANTES:

Dr.

Dr.

Dr.

Dr.

FECHA:

08

ANEXO 5

MODELO DE PETICIÓN INDIVIDUALIZADA DE CAMBIO A BROLUCIZUMAB AL SERVICIO DE FARMACIA DE CADA HOSPITAL

AA: DR/DRA JEFE DE SERVICIO DE FARMACIA DEL COMPLEJO ASISTENCIAL
.....

DE: DR.

MOTIVO: CAMBIO DE TRATAMIENTO A BEOVU EN PACIENTE NO RESPONDEDOR O MAL RESPONDEDOR A OTRAS ALTERNATIVAS DE ANTIANGIOGÉNICO

INFORME PACIENTE

ETIQUETA IDENTIFICATIVA

Paciente con DMAE neovascular con mala respuesta al tratamiento de Antiangiogénico actual.

La actividad de la enfermedad se evalúa en función de los cambios en la agudeza visual y/o de parámetros anatómicos como el GSC y/o la presencia de FIR/FSR y fluido sub-EPR.

El paciente es:

El paciente ha recibido previamente inyecciones de Intravítreas.

En este paciente debería ser considerado el cambio a Beovu, ya que este perfil de paciente tiene una DMAE neovascular (exudativa) y continuará requiriendo inyecciones intravítreas durante largo período de tiempo.

Como justificación del cambio de _____ () a Brolucizumab (BEOVU) se adjunta la siguiente documentación:

DESCRIPCIÓN DEL MEDICAMENTO

Nombre genérico: Beovu 120 mg/ml solución inyectable en jeringa precargada

Nombre comercial: BEOVU®

Laboratorio: Novartis Europharm Limited Vista Building
Elm Park, Merrion Road Dublín 4 Irlanda

Grupo terapéutico: Oftalmológicos, agentes antineovascularización.

Código ATC: S01LA06

Posología: La dosis recomendada es 6 mg de brolucizumab (0,05 ml de solución) administrada en forma de inyección intravítrea cada 4 semanas (mensual) para las 3 primeras dosis. Después, el médico puede individualizar los intervalos de tratamiento en base a la actividad de la enfermedad valorada mediante la agudeza visual y/o parámetros anatómicos. Se recomienda una evaluación de la actividad de la enfermedad a las 16 semanas (4 meses) después de iniciar el tratamiento. En pacientes sin actividad de la enfermedad, se debe considerar el tratamiento cada 12 semanas (3 meses). En pacientes con actividad de la enfermedad, se debe considerar el tratamiento cada 8 semanas (2 meses).

Duración de tratamiento:

Vía de administración: Administración intravítrea

Tipo de dispensación: Uso hospitalario

Conservación: Conservar en nevera (entre 2 °C y 8 °C). No congelar.

Conservar la jeringa precargada en su blíster sellado y en el embalaje exterior para protegerla de la luz. Antes de usar, el blíster sin abrir se puede conservar a temperatura ambiente (por debajo de 25 °C) durante un máximo de 24 horas.

Indicaciones clínicas aprobadas en España: Beovu® (brolucizumab) fue autorizado por la Comisión Europea el pasado 18 de febrero de 2020, con la siguiente indicación: “tratamiento en adultos de la degeneración macular asociada a la edad (DMAE) neovascular (exudativa)” (Beovu® Ficha Técnica, 2020).



ALTERNATIVAS TERAPÉUTICAS EN LA INDICACIÓN (O INDICACIONES) PARA LAS QUE SE SOLICITA EL FÁRMACO:

En el caso de ranibizumab el tratamiento se inicia con una inyección al mes hasta alcanzar la agudeza visual máxima y/o no haya signos de actividad de la enfermedad, es decir ningún cambio en la agudeza visual ni en otros signos y síntomas de la enfermedad bajo tratamiento continuado. En pacientes con DMAE exudativa inicialmente pueden ser necesarias tres o más inyecciones consecutivas administradas mensualmente (Ficha Técnica de ranibizumab).

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. Si se está tratando a los pacientes de acuerdo a un régimen de tratar y extender, una vez se ha alcanzado la agudeza visual máxima y/o no hay signos de actividad de la enfermedad, los intervalos de tratamiento se pueden espaciar de forma gradual hasta que vuelvan a aparecer signos de actividad de la enfermedad o alteración visual. En el caso de la DMAE exudativa el intervalo de tratamiento no debe espaciarse en más de dos semanas cada vez (Ficha Técnica de ranibizumab).

En el caso de aflibercept, 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 (Ficha Técnica de aflibercept).

Si se observa un deterioro de los resultados visuales y/o anatómicos, se debe reducir el intervalo entre dosis consecuentemente (Ficha Técnica de aflibercept).

JUSTIFICACIÓN SOLICITUD:

Ventajas organizativas: Pauta de administración ventajosa.

Mantenimiento en un intervalo de dosificación cada 12 semanas en un porcentaje elevado de pacientes. Se obtuvieron mejorías de la agudeza visual, con un 56% y un 51% de los pacientes tratados con brolucizumab 6 mg cada 12 semanas en la semana 48 (Dugel PU y cols. 2020 – 48s, Valverde A y cols. 2018) y, un 45,4% y un 38,6% en la semana 96 (Dugel PU y cols. 2021 – 96s) en los estudios HAWK y HARRIER, respectivamente.

Menor actividad de la enfermedad: menor proporción de pacientes con actividad de la enfermedad.

La actividad de la enfermedad se evaluó en función de los cambios en la agudeza visual y/o de parámetros anatómicos como el GSC y/o la presencia de FIR/FSR y fluido sub-EPR. La actividad de la enfermedad se evaluó a lo largo de los estudios.

La diferencia porcentual de pacientes con actividad de la enfermedad en la semana 16 fue estadísticamente significativa con brolucizumab frente a aflibercept (24% vs 35% en HAWK, $p=0,001$; 23% vs 32% en HARRIER, $p=0,002$) (Dugel PU y cols. 2020 – 48s, Pina B y cols. 2019).

La actividad de la enfermedad fue mayor en los pacientes tratados con aflibercept que en los tratados con brolucizumab 6 mg (HAWK/HARRIER: aflibercept = 22,2% / 19,6% vs brolucizumab 6 mg = 13,6% / 15,7%) en todas las evaluaciones de actividad de la enfermedad de la semana 16 hasta la 96 (Singh RP y cols. 2020).

Los pacientes tratados con brolucizumab 6 mg (cada 12/8 semanas) tienen menor riesgo de presentar actividad de la enfermedad que los tratados con aflibercept, y por lo tanto, un mejor control de la enfermedad (Singh RP y cols. 2020).

Mayor eficacia en mantener la resolución de fluido.

El porcentaje de pacientes con resolución completa de fluido (ausencia de FSR, FIR y sub-EPR en pacientes con al menos un fluido presente en la visita basal fue superior con brolucizumab a las semanas 16, 48 y 96 (Singh RP y cols. 2019, Fernández-Vigo I y cols. 2019).

El porcentaje de pacientes con visitas consecutivas libres de fluido (ausencia simultánea de FIR y FSR) hasta la semana 96 fue mayor con brolucizumab que con aflibercept (Fernández-Vigo I. y cols. 2019)

El porcentaje de pacientes que nunca estuvo libre de fluido (presencia de FIR y/o FSR en todas las visitas) hasta la semana 48 y la semana 96 fue menor con brolucizumab (Fernández-Vigo I. y cols. 2019).

7. Rapidez de acción

Los pacientes tratados con brolucizumab lograron una resolución de fluido inicial más rápidamente que los tratados con aflibercept (Rey A y cols. 2019, Souied y cols. 2019).

Al analizar 19.034 pruebas de OCT de los estudios HAWK y HARRIER mediante técnicas de deep learning, brolucizumab consiguió una resolución del fluido neovascular perdurable, y en todos los compartimentos, ya observable después de una única inyección (Schmidt-Erfurth U y cols. 2020).

JUSTIFICACIÓN ECONÓMICA

Dos estudios publicados recientemente han mostrado que brolocizumab, utilizando el régimen de tratamiento de los ensayos pivotaes HAWK y HARRIER, comparado con los dos anti-VEGF con indicación para la DMAE neovascular (DMAEn) y ya comercializados, resulta ser coste efectivo para el abordaje de la DMAEn. En ambas publicaciones, el tratamiento con brolocizumab frente a aflibercept reduce los costes del tratamiento generando más años de vida ajustados por calidad (AVAC). Además, dada su posología, permite reducir la carga asistencial por el menor número anual de inyecciones en la fase de mantenimiento. (Yu JS y cols. 2021 y Ferrante N y cols. 2022)

PACIENTES QUE SE BENEFICIARÍAN DE LA TERAPIA CON EL FÁRMACO:

Pacientes que presenten DMAE neovascular (exudativa).

RECOMENDACIÓN DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO DEL FÁRMACO:

Tratamientos antiVEGF de pacientes con DMAE exudativa. Pacientes Refractarios a otros tratamientos AntiVEGF, o con una pauta de administración de 8 semanas o menos. Subgrupos de pacientes se pueden beneficiar del fármaco de nuevo, por necesidad de reducción urgente de fluido en EPR.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Arnold J, Markey CM, Kurstjens NP y Guymer RH. The role of sub-retinal fluid in determining treatment outcomes in patients with neovascular age-related macular degeneration - a phase IV randomised clinical trial with ranibizumab: the FLUID study. *BMC Ophthalmology*. 2016;16:31; Accesible en: <http://dx.doi.org/10.1186/s12886-016-0207-3>

Aziz AA, Khanani AM, London N, Hagen MM, Danzig CJ, Kulkarni AD, Sheth VS, Jhaveri CD, Eichenbaum DA, Singer M. Real World Efficacy and Safety of Brolocizumab in Neovascular AMD: The REBEL Study. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci*. 2021;62(8):451. Accesible en: <https://iovs.arvojournals.org/article.aspx?articleid=2772808&resultClick=1>

Bilgic A, Kodjikian L, March de Ribot F, Vasavada V, Gonzalez-Cortes JH, Abukashabah A, Sudhalkar A, Mathis T. Real-World Experience with Brolocizumab in Wet Age-Related Macular Degeneration: The REBA Study. *J Clin Med*. 2021 Jun 23;10(13):2758. doi: 10.3390/jcm10132758. PMID: 34201729; Accesible en: <https://doi.org/10.3390/jcm10132758>

Brown MM, Brown GC, Sharma S, Stein JD, Roth Z, Campanella J, Beauchamp P. The burden of age-related macular degeneration: a value-based analysis. *Curr Opin Ophthalmol* 2006; 17, 257-66. Accesible en: https://journals.lww.com/co-ophthalmology/Fulltext/2006/06000/The_burden_of_age_related_macular_degeneration__a.8.aspx

Bulirsch LM, Saßmannshausen M, Nadal J, Liegl R, Thiele S, Holz FG. Short-term real-world outcomes following intravitreal brolocizumab for neovascular AMD: SHIFT study. *Br J Ophthalmol*. 2021 Apr 12;bjophthalmol-2020-318672. doi: 10.1136/bjophthalmol-2020-318672. Epub ahead of print. Accesible en: <https://bjo.bmj.com/content/early/2021/06/08/bjophthalmol-2020-318672.long>

Calvo P, Dugel PU, Lang GE y cols. Predictibilidad del intervalo de tratamiento de 12 semanas con brolocizumab a la semana 48: pacientes de HAWK y HARRIER. Póster presentado en: Reunión Anual de la Sociedad Española de Retina y Vítreo (SERV), Madrid, España, 8-9 de marzo de 2019.

Dugel PU, Koh A, Ogura Y, Jaffe G, Schmidt-Erfurth U, Brown D, Gomes AV, Warburton J, Weichselberger A, Holz FG; HAWK and HARRIER Study Investigators. HAWK and HARRIER: phase 3, multicenter, randomized, double-masked trials of brolocizumab for neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology*



2020;127(1):72-84. Accesible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ophtha.2019.04.017>

Dugel PU, Singh RP, Koh A, Ogura Y, Weissgerber G, Gedif K, Jaffe GJ, Tadayoni R, Schmidt-Erfurth U, Holz FG. HAWK and HARRIER: 96-Week outcomes from the phase 3 trials of brolocizumab for neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2021 Jan;128(1):89-99. Accesible en: <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2020.06.028>

Dugel PU, Jaffe GJ, Sallstig P y cols. Brolocizumab Versus Aflibercept in Participants with Neovascular Age-Related Macular Degeneration: A Randomized Trial. *Ophthalmology*. 2017;124(9):1296-1304. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0161642016324137>

Dugel PU, Khanani AM, Wykoff CC y cols. Association of CST Variability and VFQ-25 Scores in nAMD: 96-Week Pooled Analyses from the HAWK and HARRIER Trials. Abstract presentado en el congreso ARVO de 2020. Virtual. Accesible en: <https://eventpilot.us/web/page.php?page=IntHtml&project=ARVO20&id=336179> 0
Escher D, Schmidt A, Steiner P y cols. Single-chain antibody fragments in ophthalmology. Abstract presentado en el congreso EURETINA de 2015, 17-20 de septiembre, 2015, Niza, Francia.

Enríquez AB, Baumal CR, Crane AM, Witkin AJ, Lally DR, Liang MC, Enríquez JR, Eichenbaum DA. Early Experience With Brolocizumab Treatment of Neovascular Age-Related Macular Degeneration. *JAMA Ophthalmol*. 2021 Apr 1;139(4):441-448. doi: 10.1001/jamaophthalmol.2020.7085. Accesible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7907988/>

Fernández-Vigo JI, Singh RP, Wykoff C y cols. Resultados ampliados a 96 semanas de brolocizumab vs aflibercept en pacientes con degeneración macular asociada a la edad neovascular: Estudios HAWK y HARRIER. Póster presentado en la Reunión Anual de la Sociedad Oftalmológica de Madrid (SOM), Madrid, España, 13 de diciembre de 2019.

Gaudreault J, Gunde T, Floyd HS, y cols. Preclinical Pharmacology and Safety of ESBA1008, a Single-chain Antibody Fragment, Investigated as Potential Treatment for Age Related Macular Degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2012;53(14):3025-3025. Accesible en: <http://iovs.arvojournals.org/article.aspx?articleid=2354604>

Hamou SJ, Raimondo CD, Weber P, Woods BC. A Retrospective Study on the Use of Brolocizumab for the Treatment of NVAMD: A 1-Year Private Practice Experience. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci*. 2021;62(8):286. Accesible en: <https://iovs.arvojournals.org/article.aspx?articleid=2773390&resultClick=1>

Heier JS, Brown DM, Chong V y cols. VIEW 1 and VIEW 2 Study Groups. Intravitreal aflibercept (VEGF trap-eye) in wet age-related macular degeneration. *Ophthalmology*. 2012 Dec;119(12):2537-48. doi: 10.1016/j.ophtha.2012.09.006. Epub 2012 Oct 17. Erratum in: *Ophthalmology*. 2013 Jan;120(1):209-10. Accesible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0161642012008652>

Holz FG, Dugel PU, Weissgerber G y cols. Single-Chain Antibody Fragment VEGF Inhibitor RTH258 for Neovascular Age-Related Macular Degeneration: A Randomized Controlled Study. *Ophthalmology*. 2016;123(5):1080-9. Accesible en: [https://www.aaojournal.org/article/S0161-6420\(15\)01553-5/pdf](https://www.aaojournal.org/article/S0161-6420(15)01553-5/pdf)

Khanani AM, Zarbin MA, Barakat MR, Albin TA, Kaiser PK, B G, Agashivala N, Yu JS, Wykoff CC, MacCumber MW. Safety Outcomes of Brolocizumab in Neovascular Age-Related Macular Degeneration: Results From the IRIS Registry and Komodo Healthcare Map. *JAMA Ophthalmol*. 2021 Nov 24:e214585. doi: 10.1001/jamaophthalmol.2021.4585. Epub ahead of print. Accesible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8613703/>

Li JQ, Welchowski T, Schmid M, Letow J, Wolpers C, Holz F, Finger RP. Retinal Diseases in Europe: Prevalence, incidence and healthcare needs. European Society of Retina Specialists EURETINA. Accesible en: <https://brief.euretina.org/introduction/october-3rd-2017-euretina-brief-special-edition-issue-no-162>

NATIONAL EYE INSTITUTE (NEI). 2018. Facts About Age-Related Macular Degeneration. Accesible en: https://nei.nih.gov/health/maculardegen/armd_facts.

Nimz EL, Van't Land CW, Yáñez JA, Chastain JE. Intraocular and systemic pharmacokinetics of brolucizumab (RTH258) in nonhuman primates. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2016;57(12):4996. Accesible en: <http://iovs.arvojournals.org/article.aspx?articleid=2563162>

Nimz EL, Van't Land CW, Yáñez JA, Chastain JE. Intraocular and systemic pharmacokinetics of brolucizumab (RTH258) in nonhuman primates. Poster presented at ARVO annual meeting; May 1-5, 2016; Seattle, Washington.

Ogura Y, Jaffe GJ, Cheung CMG, Kokame GT, Iida T, Takahashi K, Lee WK, Chang AA, Monés J, D'Souza D, Weissgerber G, Gedif K, Koh A. Efficacy and safety of brolucizumab versus aflibercept in eyes with polypoidal choroidal vasculopathy in Japanese participants of HAWK. *Br J Ophthalmol*. 2021 Jul 22;bjophthalmol-2021-319090. doi: 10.1136/bjophthalmol-2021-319090. Online ahead of print. Accesible en: <https://bjo.bmj.com/content/early/2021/07/29/bjophthalmol-2021-319090.long>

Pina B, Escobar Barranco JJ, Dugel PU y cols. Comparación de la eficacia anatómica de brolucizumab versus aflibercept en pacientes con degeneración macular asociada a la edad neovascular: resultados a las 16 semanas de los estudios HAWK y HARRIER. Póster presentado en: Reunión Anual de la Sociedad Española de Retina y Vítreo (SERV), 8-9 de marzo de 2019, Madrid, España.

Rave V, Sharma K, Wagner A, Kapoor K. Real-world analysis of brolucizumab in neovascular AMD. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci*. 2021;62(8):431. Accesible en: <https://iovs.arvojournals.org/article.aspx?articleid=2772823&resultClick=1>

Rey A, Jürgens I, Souied E y cols. Análisis del tiempo hasta la resolución de fluido con brolucizumab versus aflibercept en pacientes con degeneración macular asociada a la edad neovascular: Datos a 96 semanas de HAWK y HARRIER. Póster presentado en: Societat Catalana d'Oftalmologia (SCOFT), 28 a 30 de noviembre de 2019, Barcelona, España.

Ruiz-Moreno JM, Arias-Barquet L, Armada-Maresca F, Boixadera-Espax A, Garcia-Layana A, Gomez-Ullade-Irazazabal F y cols. Sociedad Española de Retina y Vítreo. Tratamiento de la degeneración macular asociada a la edad (DMAE) exudativa y atrófica. Guías de Práctica Clínica de la SERV. Segunda revisión, enero de 2014. Accesible en: https://www.serv.es/wp-content/descargasWP/documentacionMedica/Guia_SERV_01_segundaRevisio n.pdf

Schmidt-Erfurth U, Chong V, Loewenstein A y cols. European Society of Retina Specialists 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. Accesible en: <http://dx.doi.org/10.1136/bjophthalmol-2014-305702>

Schmidt-Erfurth U, Mulyukov Z, Gerendas BSS y cols. A comparison of the therapeutic response between brolucizumab and aflibercept in the HAWK & HARRIER trials using deep learning-based OCT analysis. Abstract presentado en el congreso ARVO de 2020. Virtual. *Invest Oph Vis Sci* 2020; June, 61, 1159. Accesible en: <https://iovs.arvojournals.org/article.aspx?articleid=2769234>

Sharma A, Kumar N, Parachuri N y cols. Brolucizumab and fluid in neovascular age-related macular degeneration (n-AMD). *Eye* (2020). Accesible en: <https://doi.org/10.1038/s41433-020-0831-2>

Sharma A, Kumar N, Parachuri N, Sadda SR, Corradetti G, Heier J, Chin AT, Boyer D, Dayani P, Arepalli S, Kaiser P. Brolucizumab-early real-world experience: BREW study. *Eye (Lond)*. 2021 Apr;35(4):1045-1047. doi: 10.1038/s41433-020-1111-x. Epub 2020 Jul 24. Erratum in: *Eye (Lond)*. 2020 Dec 15. Accesible en: <https://www.nature.com/articles/s41433-020-01351-7>

Singer M, Albin TA, Seres A, Baumal CR, Parikh S, Gale R, Kaiser PK, Lobach I, Feltgen N, Joshi MR,



Ziemssen F, Bodaghi B. Clinical Characteristics and Outcomes of Eyes with Intraocular Inflammation after Brolicizumab: Post Hoc Analysis of HAWK and HARRIER. *Ophthalmol Retina*. 2021 May 8;S2468-6530(21)00162-7. doi: 10.1016/j.oret.2021.05.003. Epub ahead of print. Accesible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2468653021001627>

Singh RP, Wykoff CC, Tadayoni R y cols. Visual and expanded anatomical outcomes for brolicizumab versus aflibercept in patients with neovascular AMD: 96-week data from HAWK and HARRIER. Abstract presentado en el congreso ARVO de 2019. 3-7 de mayo, Vancouver, Canadá. *Invest Ophth Vis Sci* 2019; July, 60, 5194. Accesible en: <https://iovs.arvojournals.org/article.aspx?articleid=2747004> Singh RP, Hamilton R, Heier JS y cols. Disease Activity Assessments with Brolicizumab vs Aflibercept in Patients with nAMD in HAWK and HARRIER. Abstract presentado en el congreso ARVO de 2020. *Virtual. Invest Oph Vis Sci* 2020; June, 61, 1158. Accesible en: <https://iovs.arvojournals.org/article.aspx?articleid=2766899>

Soubrane G, Cruess A, Lotery A, Pauleikhoff D, Monès J, Xu X, y cols. Burden and Health Care Resource Utilization in Neovascular Age-Related Macular Degeneration: Findings of a Multicountry Study. *Archives of Ophthalmology* 2007; 125, 1249-1254. Accesible en: <https://jamanetwork.com/journals/jamaophthalmology/fullarticle/419858>

Souied E, Regillo C, Brown D y cols. Time to dry analysis of brolicizumab versus aflibercept in patients with neovascular AMD: 96-week data from the HAWK and HARRIER trials. Abstract presentado en el congreso de EURETINA 2019. 5-8 de septiembre, París, Francia.

Tietz J, Spohn G, Schmid G y cols. Affinity and potency of RTH258 (ESBA1008), a novel inhibitor of vascular endothelial growth factor A for the treatment of retinal disorders. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2015;56(7):1501. Accesible en: <http://iovs.arvojournals.org/article.aspx?articleid=2331210>

Valverde A, Jaffe GJ, Koh A y cols. Brolicizumab versus aflibercept en degeneración macular asociada a la edad neovascular: resultados primarios y secundarios a las 48 semanas de los estudios prospectivos de fase III HAWK y HARRIER. Póster presentado en: Reunión Anual de la Sociedad Oftalmológica de Madrid (SOM), Madrid, España, 14 de diciembre de 2018.

Walter SD, Saba NJ. Real-world efficacy and safety of brolicizumab. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci*. 2021;62(8):456. Accesible en: <https://iovs.arvojournals.org/article.aspx?articleid=2774044&resultClick=1> Wykoff CC, Clark WL, Nielsen JS y cols. Optimizing Anti-VEGF Treatment Outcomes for Patients With Neovascular Age-Related Macular Degeneration. *J Manag Care Spec Pharm*. 2018;24(2-a Suppl): S3-S15. <https://www.jmcp.org/doi/full/10.18553/jmcp.2018.24.2-a.s3>

Zhang W, Bansback N, Boonen A, Young A, Singh A, Anis A. Validity of the work productivity and activity impairment questionnaire--general health version in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis research & therapy* 2010; 12, R177-R177. Accesible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2991008/>

Beovu. Ficha Técnica o resumen de las características del producto. Accesible en: Beovu, INN-brolicizumab (europa.eu)

09

FICHA TÉCNICA BROLUCIZUMAB

ADVERTENCIA TRIÁNGULO NEGRO

Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas. Ver la sección 4.8, en la que se incluye información sobre cómo notificarla.

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Beovu 120 mg/ml solución inyectable en jeringa precargada
Beovu 120 mg/ml solución inyectable

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Un ml de solución inyectable contiene 120 mg de brolucizumab*.

* Brolucizumab es un fragmento de anticuerpo monoclonal humanizado de cadena única (scFv) producido en células de *Escherichia coli* mediante tecnología de ADN recombinante.

Beovu 120 mg/ml solución inyectable en jeringa precargada

Una jeringa precargada contiene 19,8 mg de brolucizumab en 0,165 ml de solución. Esto aporta una cantidad utilizable que proporciona una dosis única de 0,05 ml de solución, que contiene 6 mg de brolucizumab.

Beovu 120 mg/ml solución inyectable

Un vial contiene 27,6 mg de brolucizumab en 0,23 ml de solución. Esto aporta una cantidad utilizable que proporciona una dosis única de 0,05 ml de solución, que contiene 6 mg de brolucizumab.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución inyectable (inyectable).

Solución acuosa transparente a ligeramente opalescente, de incolora a amarillo pálido.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Beovu está indicado en adultos para el tratamiento de:

- la degeneración macular asociada a la edad (DMAE) neovascular (exudativa) (ver sección 5.1),
- alteración visual debida al edema macular diabético (EMD) (ver sección 5.1).

4.2. Posología y forma de administración

Beovu debe ser administrado por un oftalmólogo cualificado que tenga experiencia en la administración de inyecciones intravítreas.



Posología

DMAE exudativa

Inicio del tratamiento – carga

La dosis recomendada es 6 mg de brolocizumab (0,05 ml de solución), administrada en forma de inyección intravítrea cada 4 semanas (mensual) para las 3 primeras dosis. Se recomienda una evaluación de la actividad de la enfermedad a las 16 semanas (4 meses) después de iniciar el tratamiento.

Como alternativa, se pueden administrar 6 mg de brolocizumab (0,05 ml de solución) cada 6 semanas para las 2 primeras dosis. Se recomienda una evaluación de la actividad de la enfermedad a las 12 semanas (3 meses) después de iniciar el tratamiento. Se puede administrar una tercera dosis en base a la actividad de la enfermedad valorada mediante la agudeza visual y/o parámetros anatómicos en la semana 12.

Tratamiento de mantenimiento

Después de la última dosis de carga, el médico puede individualizar los intervalos de tratamiento en base a la actividad de la enfermedad valorada mediante la agudeza visual y/o parámetros anatómicos. En pacientes sin actividad de la enfermedad, se debe considerar el tratamiento cada 12 semanas (3 meses). En pacientes con actividad de la enfermedad, se debe considerar el tratamiento cada 8 semanas (2 meses) (ver secciones 4.4 y 5.1).

Se debe interrumpir el tratamiento con Beovu si los parámetros visuales y anatómicos indican que el paciente no se está beneficiando del tratamiento continuado.

EMD

La dosis recomendada es 6 mg de brolocizumab (0,05 ml de solución) administrada en forma de inyección intravítrea cada 6 semanas para las 5 primeras dosis.

Después, el médico puede individualizar los intervalos de tratamiento en base a la actividad de la enfermedad valorada mediante la agudeza visual y/o parámetros anatómicos. En pacientes sin actividad de la enfermedad, se debe considerar el tratamiento cada 12 semanas (3 meses). En pacientes con actividad de la enfermedad, se debe considerar el tratamiento cada 8 semanas (2 meses). Después de 12 meses de tratamiento, en pacientes sin actividad de la enfermedad, se podrían considerar intervalos de tratamiento de hasta 16 semanas (4 meses) (ver secciones 4.4 y 5.1).

Se debe interrumpir el tratamiento con Beovu si los parámetros visuales y anatómicos indican que el paciente no se está beneficiando del tratamiento continuado.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada.

No es necesario ningún ajuste de la dosis en pacientes de 65 años de edad o más (ver sección 5.2).

Insuficiencia renal

No es necesario ningún ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia renal (ver sección 5.2).

Insuficiencia hepática

Brolocizumab no ha sido estudiado en pacientes con insuficiencia hepática. No es necesario ningún ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia hepática (ver sección 5.2).

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de brolucizumab en niños y adolescentes menores de 18 años. No se dispone de datos.

Forma de administración

Beovu es únicamente para vía intravítrea.

Se debe inspeccionar visualmente la solución inyectable antes de la administración (ver sección 6.6).

El procedimiento de inyección intravítrea deberá llevarse a cabo bajo condiciones asépticas, que incluyen el lavado quirúrgico de las manos, el uso de guantes estériles, un campo estéril y un blefarostato estéril para los párpados (o equivalente). En caso necesario, debe estar disponible un equipo de paracentesis estéril. Antes de realizar el procedimiento de inyección intravítrea, se deberá evaluar detalladamente la historia clínica del paciente en cuanto a reacciones de hipersensibilidad (ver sección 4.3). Antes de la inyección se debe administrar una anestesia adecuada y un microbicida tópico de amplio espectro para desinfectar la piel de la zona periocular, párpado y superficie ocular.

La aguja para inyección se deberá introducir 3,5-4,0 mm por detrás del limbo en la cavidad vítrea, evitando el meridiano horizontal y en dirección al centro del globo. Seguidamente se debe liberar lentamente el volumen de inyección de 0,05 ml; las inyecciones siguientes se deben aplicar cada vez en un punto escleral distinto.

Inmediatamente después de la inyección intravítrea, se debe monitorizar a los pacientes a fin de detectar una elevación de la presión intraocular. Una monitorización adecuada puede consistir en la comprobación de la perfusión de la cabeza del nervio óptico o en la realización de una tonometría. En caso necesario, debe estar disponible un equipo de paracentesis estéril.

Tras la inyección intravítrea, se debe instruir a los pacientes sobre la necesidad de notificar inmediatamente cualquier síntoma que sugiera endoftalmitis (p. ej, dolor ocular, enrojecimiento del ojo, fotofobia, visión borrosa).

Jeringa precargada

La jeringa precargada es para un solo uso. Cada jeringa precargada se debe usar exclusivamente para el tratamiento de un solo ojo.

Como la jeringa precargada contiene más volumen (0,165 ml) que el de la dosis recomendada (0,05 ml), se debe expulsar el exceso de volumen de la jeringa precargada antes de la administración.

Si se inyecta todo el volumen de la jeringa precargada puede dar lugar a una sobredosis. Para expulsar las burbujas de aire y el exceso de medicamento, se debe presionar lentamente el émbolo hasta que el borde inferior de la cúpula que forma el extremo del tapón de goma quede alineado con la marca de dosis de 0,05 ml (equivalente a 50 µl, es decir, 6 mg de brolucizumab).

Vial

El vial es para un solo uso. Cada vial debe usarse exclusivamente para el tratamiento de un solo ojo.

Como el vial contiene más volumen (0,23 ml) que el de la dosis recomendada (0,05 ml), se debe expulsar el exceso de volumen del vial antes de la administración.

Si se inyecta todo el volumen del vial puede dar lugar a una sobredosis. Para expulsar las burbujas de aire y el exceso de medicamento, el aire se debe expulsar cuidadosamente de la jeringa y la dosis se debe ajustar con la marca de 0,05 ml (equivalente a 50 µl, es decir, 6 mg de brolucizumab).

Para las instrucciones de preparación del medicamento antes de la administración, ver sección 6.6.



4.3. Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

Pacientes con infecciones oculares o perioculares activas o con sospecha de éstas.

Pacientes con inflamación intraocular activa.

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Trazabilidad

Con objeto de mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, el nombre y el número de lote del medicamento administrado deben estar claramente registrados.

Endoftalmitis, inflamación intraocular, catarata traumática, desprendimiento de retina, , desgarro retiniano, vasculitis retiniana y/u oclusión vascular retiniana

Las inyecciones intravítreas, incluidas las de Beovu, se han asociado a endoftalmitis, inflamación intraocular, catarata traumática, desprendimiento de retina y desgarro retiniano (ver sección 4.8). Siempre que se administre Beovu se deben emplear técnicas de inyección asépticas adecuadas.

Se deberá instruir a los pacientes sobre la necesidad de comunicar inmediatamente cualquier síntoma que sugiera cualquiera de los acontecimientos mencionados anteriormente.

Inflamación intraocular, incluyendo vasculitis retiniana y/u oclusión vascular retiniana

La inflamación intraocular, incluyendo vasculitis retiniana y/u oclusión vascular retiniana, se ha notificado con el uso de Beovu (ver secciones 4.3 y 4.8). Se observó un mayor número de acontecimientos de inflamación intraocular entre los pacientes con anticuerpos emergentes contra el tratamiento. Después de la investigación, se encontró que la vasculitis retiniana y/u oclusión vascular retiniana eran acontecimientos inmunomediados. La inflamación intraocular, incluyendo vasculitis retiniana y/u oclusión vascular retiniana, puede ocurrir después de la primera inyección intravítrea y en cualquier momento del tratamiento. Estos acontecimientos se observaron con mayor frecuencia al inicio del tratamiento.

En base a los estudios clínicos, estos acontecimientos fueron más frecuentes en pacientes femeninas tratadas con Beovu que en pacientes masculinos (p.ej., un 5,3% de mujeres frente a un 3,2% de hombres en HAWK y HARRIER) y en pacientes japoneses.

En pacientes que desarrollen estos acontecimientos, se debe interrumpir el tratamiento con Beovu y los acontecimientos se deben tratar de inmediato. Los pacientes tratados con Beovu con antecedentes médicos de inflamación intraocular y/u oclusión vascular retiniana (dentro de los 12 meses anteriores a la primera inyección de brolicizumab) deben ser estrechamente monitorizados, ya que tienen un mayor riesgo de desarrollar vasculitis retiniana y/u oclusión vascular retiniana.

El intervalo entre dos dosis de Beovu durante el tratamiento de mantenimiento no debe ser inferior a 8 semanas, teniendo en cuenta que se ha notificado una mayor incidencia de inflamación intraocular (incluyendo vasculitis retiniana) y oclusión vascular retiniana en pacientes con DMAE neovascular que recibieron Beovu cada 4 semanas como dosis de mantenimiento en un estudio clínico comparado con pacientes que recibieron Beovu cada 8 o 12 semanas de dosis de mantenimiento en los estudios clínicos pivotaes de fase III.

Aumentos de la presión intraocular

Se han observado aumentos transitorios de la presión intraocular en los 30 minutos siguientes a la inyección intravítrea con inhibidores del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), incluyendo brolucizumab (ver sección 4.8). Es necesario tener especial precaución en los pacientes con glaucoma mal controlado (no inyectar Beovu cuando la presión intraocular sea ≥ 30 mmHg). Tanto la presión intraocular como la perfusión de la cabeza del nervio óptico, se deben monitorizar y tratar adecuadamente.

Tratamiento bilateral

No se ha estudiado la seguridad y eficacia de brolucizumab administrado en ambos ojos simultáneamente.

Inmunogenicidad

Dado que se trata de una proteína terapéutica, existe la posibilidad de inmunogenicidad con brolucizumab (ver sección 4.8). Se debe instruir a los pacientes para que informen a su médico en caso de aparición de síntomas tales como dolor ocular o aumento del malestar en el ojo, empeoramiento del enrojecimiento del ojo, visión borrosa o disminución de la visión, aumento del número de pequeñas manchas en su visión o aumento de la sensibilidad a la luz (ver sección 4.8).

Uso concomitante con otros anti-VEGF

No hay datos disponibles sobre el uso concomitante de Beovu con otros medicamentos anti-VEGF en el mismo ojo. Brolucizumab no se deberá administrar de forma concurrente con otros medicamentos anti-VEGF (sistémicos u oculares).

Aplazamiento del tratamiento

En tratamientos anti-VEGF intravítreos, la dosis se debe aplazar y el tratamiento no se debe reanudar antes del siguiente tratamiento programado en caso de:

- Una disminución en la mejor agudeza visual corregida (MAVC) de ≥ 30 letras comparado con la última evaluación de la agudeza visual;
- Una rotura retiniana;
- Una hemorragia subretiniana que afecte al centro de la fovea, o, si el tamaño de la hemorragia es $\geq 50\%$ del área total de la lesión;
- Cirugía intraocular realizada en los 28 días previos o prevista durante los 28 días posteriores.

Desgarro del epitelio pigmentario de la retina

Los factores de riesgo asociados con el desarrollo de un desgarro del epitelio pigmentario de la retina tras la terapia con anti-VEGF para la DMAE exudativa, incluyen un desprendimiento del epitelio pigmentario de la retina extenso y/o elevado. Cuando se inicie la terapia con brolucizumab, se debe tener precaución en pacientes con estos factores de riesgo de desarrollar desgarros del epitelio pigmentario de la retina.

Desprendimiento de retina regmatógeno o agujeros maculares

El tratamiento se debe interrumpir en sujetos con desprendimiento de retina regmatógeno o agujeros maculares en estadios 3 o 4.



Efectos sistémicos después del uso intravítreo

Se han notificado acontecimientos adversos sistémicos, incluyendo hemorragias no oculares y acontecimientos tromboembólicos arteriales después de la inyección intravítrea de inhibidores del VEGF y existe un riesgo teórico de que estos puedan relacionarse con la inhibición de VEGF. Los datos sobre seguridad del tratamiento de pacientes con DMAE y EMD con antecedentes de ictus, de ataques isquémicos transitorios o de infarto de miocardio en los últimos 3 meses son limitados. Se debe tener precaución cuando se traten dichos pacientes.

Contenido de sodio

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por dosis; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

Poblaciones con datos limitados

Existe experiencia limitada en el tratamiento con Beovu en pacientes diabéticos con HbA1c superior al 10% o con retinopatía diabética proliferativa. Tampoco existe experiencia en el tratamiento con Beovu en pacientes diabéticos con hipertensión no controlada. El médico debe tener en cuenta esta falta de información al tratar a estos pacientes.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han realizado estudios de interacciones.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil

Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento con brolocizumab y hasta al menos un mes después de la última dosis tras finalizar el tratamiento con brolocizumab.

Embarazo

No hay datos o éstos son limitados relativos al uso de brolocizumab en mujeres embarazadas. Un estudio en monas cinomolgias preñadas no indicó ningún efecto dañino con respecto a la toxicidad reproductiva. Los estudios realizados en animales son insuficientes en relación a la toxicidad reproductiva (ver sección 5.3). Aunque la exposición sistémica tras la administración ocular es muy baja debido a su mecanismo de acción, existe un riesgo potencial para el desarrollo embrionario. Es por ello que no se debe usar brolocizumab durante el embarazo a menos que el beneficio potencial supere al riesgo potencial para el feto.

Lactancia

Se desconoce si brolocizumab se excreta en la leche materna. En un estudio de toxicidad para la reproducción, no se detectó brolocizumab en la leche materna ni en el suero infantil de monos cinomolgos (ver sección 5.3). No se puede excluir el riesgo en recién nacidos/niños lactantes. No se recomienda utilizar brolocizumab durante la lactancia ni se debe iniciar la lactancia durante al menos un mes después de la última dosis tras finalizar el tratamiento con brolocizumab. Se debe decidir si es necesario interrumpir la lactancia o interrumpir el tratamiento con brolocizumab tras considerar el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la madre.

Fertilidad

No se han realizado estudios de la función reproductora o la fertilidad. Se ha demostrado que la inhibición del VEGF afecta el desarrollo folicular, la función del cuerpo lúteo y la fertilidad. Debido al mecanismo de acción de los inhibidores del VEGF, existe un riesgo potencial para la reproducción en la mujer.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de Beovu sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es pequeña debido a las posibles alteraciones visuales transitorias tras la inyección intravítrea y de la exploración oftalmológica asociada. Los pacientes no deben conducir ni utilizar máquinas hasta que su función visual se haya recuperado lo suficiente.

4.8. Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

DMAE exudativa

Para la DMAE exudativa, la población total de seguridad en los dos estudios de fase III estuvo constituida por 1 088 pacientes tratados con brolucizumab. De ellos, 730 fueron tratados con la dosis recomendada de 6 mg.

Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia fueron agudeza visual reducida (7,3%), catarata (7,0%), hemorragia conjuntival (6,3%) y partículas flotantes en el vítreo (5,1%).

Las reacciones adversas más graves fueron ceguera (0,8%), endoftalmitis (0,7%), oclusión arterial retiniana (0,8%) y desprendimiento de retina (0,7%).

EMD

Para el EMD, la población total de seguridad en los dos estudios de fase III estuvo constituida por 558 pacientes tratados con brolucizumab. De ellos, 368 fueron tratados con la dosis recomendada de 6 mg.

Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia fueron catarata (9,0%), hemorragia conjuntival (6,5%) y presión intraocular alta (5,4%).

Las reacciones adversas más graves fueron catarata (9,0%), oclusión vascular retiniana (1,1%), oclusión arterial retiniana (0,8%) y endoftalmitis (0,5%).

Tabla de reacciones adversas

En la Tabla 1 siguiente se resumen las reacciones adversas observadas en ensayos clínicos después de la administración con Beovu.

Las reacciones adversas (tabla 1) se muestran de acuerdo con la clasificación por órganos y sistemas de MedDRA. Dentro de cada sistema de clasificación por órganos y sistemas, las reacciones adversas se clasifican por frecuencia, con las reacciones más frecuentes primero. La categoría de frecuencias para cada reacción adversa se basa de acuerdo con el siguiente criterio: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1\ 000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1\ 000$), muy raras ($< 1/10\ 000$), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Dentro de cada grupo de frecuencia, se presentan en orden decreciente de gravedad.



Clasificación por órganos y sistemas de MedDRA	Categoría de frecuencia
Trastornos del sistema inmunológico	Frecuentes
Hipersensibilidad (incluye urticaria, erupción, prurito, eritema)	
Trastornos oculares	
Agudeza visual reducida	Frecuentes
Hemorragia retiniana	Frecuentes
Uveítis	Frecuentes
Iridociclitis	Frecuentes
Iritis	Frecuentes
Oclusión vascular retiniana	Frecuentes
Hemorragia vítrea	Frecuentes
Desprendimiento de vítreo	Frecuentes
Desgarro retiniano	Frecuentes
Catarata	Frecuentes
Hemorragia conjuntival	Frecuentes
Partículas flotantes en el vítreo	Frecuentes
Dolor ocular	Frecuentes
Presión intraocular elevada	Frecuentes
Conjuntivitis	Frecuentes
Desgarro del epitelio pigmentario retiniano	Frecuentes
Visión borrosa	Frecuentes
Abrasión corneal	Frecuentes
Queratitis punctata	Frecuentes
Ceguera	Poco frecuentes
Endoftalmitis	Poco frecuentes
Desprendimiento de retina	Poco frecuentes
Hiperemia conjuntival	Poco frecuentes
Lagrimo aumentado	Poco frecuentes
Sensación anormal en el ojo	Poco frecuentes
Desprendimiento del epitelio pigmentario retiniano	Poco frecuentes
Vitritis	Poco frecuentes
Inflamación de la cámara anterior	Poco frecuentes
Destellos de la cámara anterior	Poco frecuentes
Edema corneal	Poco frecuentes
Vasculitis retiniana	Poco frecuentes

*La categoría de frecuencia para cada reacción adversa se basa en la tasa de incidencia más conservadora de los estudios de Fase III combinados de DMAEn o EMD.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Inmunogenicidad

Existe la posibilidad de que se produzca una respuesta inmunitaria en los pacientes tratados con Beovu.

DMAE exudativa

Después de administrar Beovu durante 88 semanas, se detectaron anticuerpos emergentes contra el tratamiento de brolucizumab en el 23-25% de los pacientes.

EMD

Después de administrar Beovu durante 96 semanas, se detectaron anticuerpos emergentes contra el tratamiento de brolucizumab en el 16-23% de los pacientes.

Entre los pacientes con DMAE y EMD con anticuerpos emergentes del tratamiento, se observó un mayor número de reacciones adversas de inflamación intraocular. Después de la investigación, se encontró que la vasculitis retiniana y/u oclusión vascular retiniana, habitualmente en presencia de inflamación intraocular, eran reacciones adversas inmunomediadas relacionadas con la exposición a Beovu (ver sección 4.4). Los anticuerpos antibrolucizumab no se relacionaron con un impacto en la eficacia clínica.

Reacciones adversas relacionadas con la clase de producto

Tras el uso intravítreo de inhibidores del VEGF existe un riesgo teórico de acontecimientos tromboembólicos arteriales, incluidos accidente cerebrovascular e infarto de miocardio. Se observó una tasa de incidencia baja de acontecimientos tromboembólicos arteriales en los estudios clínicos con brolucizumab en pacientes con DMAE y EMD. No hubo diferencias notablemente importantes entre los grupos tratados con brolucizumab y el comparador.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación incluido en el Apéndice V.

4.9. Sobredosis

La sobredosificación con un volumen de inyección elevado puede aumentar la presión intraocular. Por lo tanto, en caso de sobredosis se debe monitorizar la presión intraocular e iniciarse el tratamiento adecuado, si el médico responsable del tratamiento lo considera necesario.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Oftalmológicos, agentes antineovascularización, código ATC: S01LA06

Mecanismo de acción

Brolucizumab es un fragmento de anticuerpo monoclonal humanizado de cadena única (scFv) con un peso molecular de ~26 kDa.



El aumento de los niveles de señalización a través de la vía del factor de crecimiento endotelial vascular A (VEGF-A) se asocia con angiogénesis ocular patológica y edema retiniano. Brolucizumab se une con alta afinidad a las isoformas del VEGF-A (p. ej. VEGF110, VEGF121 y VEGF165) impidiendo, por tanto, la unión del VEGF-A a sus receptores VEGFR-1 y VEGFR-2. Al inhibir la unión de VEGF-A, brolucizumab suprime la proliferación de células endoteliales, reduciendo así la neovascularización patológica y disminuyendo la permeabilidad vascular.

Efectos farmacodinámicos

DMAE exudativa

En los estudios HAWK y HARRIER, las guías de decisiones terapéuticas en las evaluaciones de la actividad de la enfermedad, incluían parámetros anatómicos relacionados con la extravasación de sangre y fluido que caracterizan la neovascularización coroidea (NVC). En pacientes tratados con Beovu se observaron reducciones en el grosor del subcampo central (GSC) y en la presencia de fluido intra- o subretiniano (FIR/FSR) o de fluido por debajo del epitelio pigmentario de la retina (sub EPR) desde las 4 semanas tras iniciar el tratamiento, y hasta las semanas 48 y 96.

En la semana 16, la reducción en GSC fue estadísticamente significativa con Beovu frente a aflibercept en ambos estudios (HAWK: -161 vs -134 micras; HARRIER: -174 vs -134 micras). Esta disminución con respecto al valor inicial en GSC también fue estadísticamente significativa en la semana 48 (HAWK: -173 vs -144 micras; HARRIER: -194 vs -144 micras), y se mantuvo hasta el final de cada estudio en la semana 96 (HAWK: -175 vs -149 micras; HARRIER: 198 vs -155 micras).

En la semana 16, la diferencia porcentual de pacientes con fluido FIR y/o FSR fue estadísticamente significativa con Beovu frente a aflibercept en ambos estudios (HAWK: 34% vs 52%; HARRIER: 29% vs 45%). Esta diferencia también fue estadísticamente significativa en la semana 48 (HAWK: 31% vs 45%; HARRIER: 26% vs 44%), y se mantuvo hasta el final de cada estudio en la semana 96 (HAWK: 24% vs 37%; HARRIER: 24% vs 39%).

En la semana 16, la diferencia porcentual de pacientes con fluido sub EPR fue estadísticamente significativa con Beovu frente a aflibercept en ambos estudios (HAWK: 19% vs 27%; HARRIER: 16% vs 24%). Esta diferencia también fue estadísticamente significativa en la semana 48 (HAWK: 14% vs 22%; HARRIER: 13% vs 22%), y se mantuvo hasta el final de cada estudio en la semana 96 (HAWK: 11% vs 15%; HARRIER: 17% vs 22%).

En estos estudios, los pacientes tratados con Beovu mostraron reducciones en el tamaño de la lesión de NVC desde las 12 semanas, y en las semanas 48 y 96 después del inicio del tratamiento.

EMD

En los estudios KESTREL y KITE, las guías de decisiones terapéuticas en las evaluaciones de la actividad de la enfermedad, incluían los parámetros anatómicos relacionados. En pacientes tratados con Beovu se observaron reducciones en GSC y en presencia de FIR/FSR desde las 4 semanas tras iniciar el tratamiento, y hasta la semana 52. Estas reducciones se mantuvieron hasta la semana 100.

Eficacia clínica y seguridad

DMAE exudativa

La seguridad y eficacia de Beovu se evaluaron en dos ensayos (HAWK y HARRIER) fase III aleatorizados, multicéntricos, doble ciego y controlados con comparador activo en pacientes con DMAE neovascular (exudativa). En estos estudios se trataron un total de 1 817 pacientes durante dos años (1 088 con Beovu y 729 con el comparador aflibercept). La edad de los pacientes estuvo comprendida entre 50 y 97 años, con una media de 76 años.

En ambos estudios, después de las tres primeras dosis mensuales (semanas 0, 4 y 8), los pacientes con brolucizumab fueron tratados cada 12 semanas, con la opción de ajustarse a un intervalo de dosificación cada 8 semanas según la actividad de la enfermedad. La actividad de la enfermedad fue evaluada por un médico durante el primer intervalo de 12 semanas (en las semanas 16 y 20) y posteriormente, en cada visita de tratamiento programada cada 12 semanas. Los pacientes que mostraron actividad de la enfermedad (p. ej. disminución de la agudeza visual, aumento del GSC y/o presencia de FIR/FSR o fluido sub-EPR) en cualquiera de estas visitas, se ajustaron a un intervalo de tratamiento de 8 semanas. El comparador aflibercept se administró cada 8 semanas después de las 3 primeras dosis mensuales.

Resultados

En los estudios, la variable primaria de eficacia fue el cambio en la MAVC desde el inicio hasta la semana 52, medido según la puntuación de letras ETDRS con el objetivo principal de demostrar la no inferioridad de Beovu en comparación con aflibercept 2 mg. En ambos estudios, Beovu (administrado en un régimen de cada 12 semanas o cada 8 semanas) demostró una eficacia no inferior a aflibercept 2 mg (administrado cada 8 semanas).

Los resultados de KESTREL y KITE también demostraron la no inferioridad de Beovu frente a aflibercept 2 mg para la variable secundaria clave (cambio promedio desde el inicio en MAVC durante el período de la semana 40 a la semana 52).

Las mejorías de agudeza visual observadas en el primer año se mantuvieron en el segundo año.

En la tabla 3 y en la figura 2 a continuación se muestran los resultados detallados de ambos estudios.



Tabla 3.
Resultados de la agudeza visual en las semanas 52 y 100 en los estudios de fase III KESTREL y KITE.

Resultados de eficacia	Semana	Beovu (n=189)	Aflibercept 2 mg (n=187)	Diferencia (95% IC) brolucizumab – aflibercept	Beovu (n=179)	Aflibercept 2 mg (n=181)	Diferencia (95% IC) brolucizumab – aflibercept
Cambio en la MAVC desde el inicio (medido mediante la puntuación de letras del ETDRS) – LS media (SE)	52	9,2 (0,57)	10,5 (0,57)	-1,3 (2,9; 0,3) P <0,001a	10,6 (0,66)	9,4 (0,66)	1,2 (0,6; 3,1) P <0,001a
	40 52	9,0 (0,53)	10,5 (0,53)	-1,5 (3,0; 0,0) P <0,001a	10,3 (0,62)	9,4 (0,62)	0,9 (0,9; 2,6) P <0,001a
	100	8,8 (0,75)	10,6 (0,75)	-1,7 (3,8; 0,4)	10,9 (0,85)	8,4 (0,85)	2,6 (0,2; 4,9)
Ganancia de al menos 15 letras de MAVC desde el inicio o MAVC ≥84 letras (%)	52	36,0	40,1	-4,1 (13,3; 5,9)	46,8	37,2	9,6 (0,4; 20,2)
	100	39,2	42,2	-3,0 (12,5; 6,3)	50,4	36,9	13,6 (3,3; 23,5)

MAVC: mejor agudeza visual corregida; Las evaluaciones de MAVC después del inicio del tratamiento alternativo del EMD en el ojo del estudio fueron censuradas y reemplazadas por el último valor antes del inicio de este tratamiento alternativo.

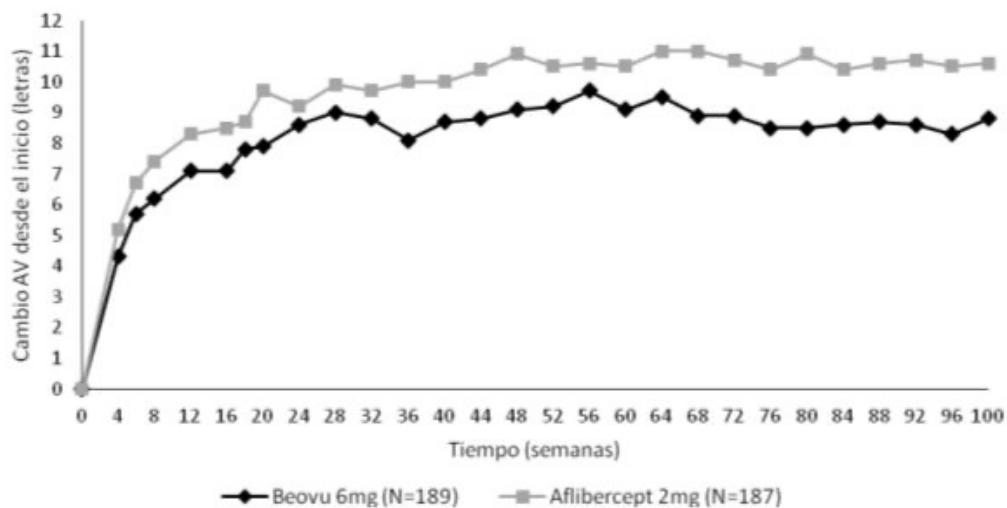
ETDRS: early treatment diabetic retinopathy study (estudio sobre el tratamiento precoz de la retinopatía diabética).

LS: least-square (mínimos cuadrados).

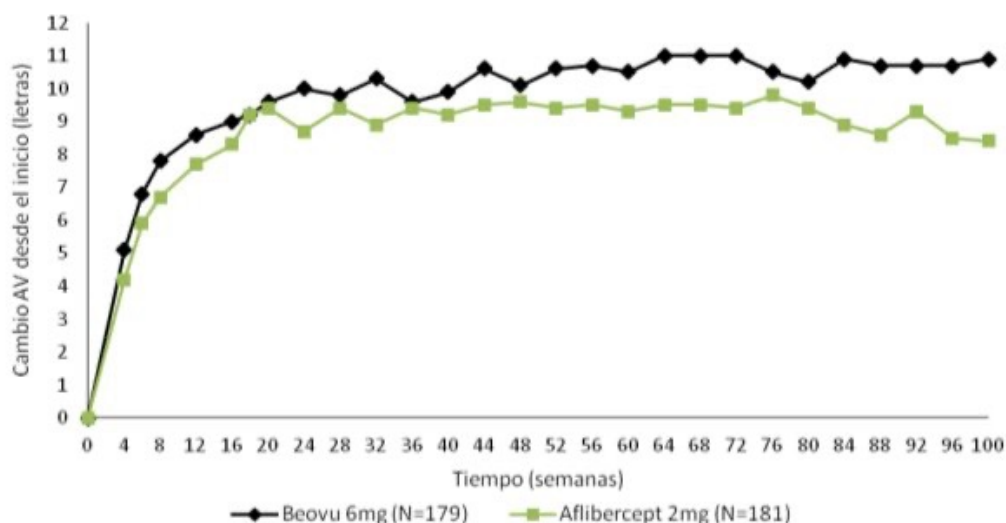
SE: standard error (error estándar).

a Valor de p correspondiente a la hipótesis de no inferioridad con un margen de no inferioridad de 4,0 letras.

Figura 2.
Cambio medio de la agudeza visual desde el inicio hasta la semana 100 para los estudios KESTREL y KITE.



KESTREL



KITE

Se obtuvieron mejorías de la agudeza visual, con un 55% y un 50% de los pacientes tratados con Beovu cada 12 semanas en la semana 52, y el 44% y el 37% de los pacientes tratados con Beovu en intervalos de dosis de cada 12 semanas o cada 12 semanas/16 semanas en la semana 100 en los estudios KESTREL y KITE, respectivamente. Entre los pacientes que durante el primer intervalo de 12 semanas fueron identificados como elegibles para el régimen de 12 semanas, aproximadamente el 70% de ellos se mantuvieron al menos en dicho intervalo de 12 semanas de administración hasta la semana 100 en ambos estudios. En KITE, el 25% de los pacientes fueron tratados con Beovu en un intervalo de cada 16 semanas en la semana 100.

Los efectos del tratamiento en otros subgrupos evaluables (p. e. edad, sexo, HbA1c basal, agudeza visual basal, grosor del subcampo central basal, tipo de lesión del EMD, duración del EMD desde el diagnóstico, estado del líquido retiniano) en cada estudio fueron en general coherentes con los resultados en las poblaciones generales.

En KESTREL y KITE, la actividad de la enfermedad se evaluó a lo largo de los estudios en función de los cambios en la agudeza visual y/o de parámetros anatómicos como el GSC y/o la presencia de FIR/FSR. La reducción del GSC desde el inicio se mantuvo hasta la semana 100. En la semana 100, la proporción de pacientes con FIR/FSR fue menor en los pacientes tratados con Beovu (42% KESTREL y 41% KITE) en comparación con los pacientes tratados con aflibercept 2 mg (54% KESTREL y 57% KITE).

En los estudios KESTREL y KITE se evaluó la puntuación de gravedad de la retinopatía diabética (DRSS – diabetic retinopathy severity score). Al inicio, el 98,1% de los pacientes tanto en KESTREL como en KITE tenían puntuaciones graduables de la DRSS. Según el análisis combinado, Beovu no mostró inferioridad frente a aflibercept 2 mg en la proporción de sujetos con al menos una mejora de 2 niveles en DRSS desde el inicio en la semana 52, utilizando un margen de no inferioridad del 10%. Las proporciones estimadas fueron del 28,9% y el 24,9% en Beovu y aflibercept 2 mg, respectivamente,



lo que resultó en una diferencia de tratamiento del 4,0% (IC del 95%: [-0,6; 8,6]). En la semana 100, la proporción de pacientes con una mejora de ≥ 2 niveles en la puntuación DRSS desde el inicio hasta la semana 100 fue del 32,8% con Beovu y del 29,3% con aflibercept 2 mg en KESTREL y del 35,8% con Beovu y del 31,1% con aflibercept 2 mg en KITE.

Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha eximido al titular de la obligación de presentar los resultados de los ensayos realizados con Beovu en todos los grupos de la población pediátrica en DMAE neovascular y EMD (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica).

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Beovu se administra directamente en el vítreo para ejercer efectos locales en el ojo.

Absorción y distribución

Tras la administración intravítrea de 6 mg de brolocizumab por ojo a pacientes con DMAE neovascular, la $C_{m\acute{a}x}$ plasmática media de brolocizumab libre fue de 49,0 ng/ml (intervalo de 8,97 a 548 ng/ml), valor que se alcanzó en 1 día.

Biotransformación y eliminación

Brolocizumab es un fragmento de anticuerpo monoclonal y no se han realizado estudios de metabolismo. Por ser un fragmento de anticuerpo de cadena única, se espera que el brolocizumab libre se elimine mediante la disposición mediada por la diana de brolocizumab tras su unión al VEGF endógeno libre, eliminación renal pasiva y el metabolismo proteolítico.

Después de las inyecciones intravítreas, la vida media sistémica aparente de eliminación de brolocizumab fue de $4,3 \pm 1,9$ días. En la mayoría de los pacientes, las concentraciones fueron generalmente cercanas o inferiores al límite de cuantificación ($<0,5$ ng/ml) unas 4 semanas después de la administración. Con la administración intravítrea cada 4 semanas no se observó acumulación sérica de brolocizumab.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

No hubo diferencias relevantes en la farmacocinética sistémica después de la inyección intravítrea en un estudio con 22 pacientes de 65 a 74 años, 18 pacientes de 75 a 84 años y 3 pacientes de ≥ 85 años.

Insuficiencia renal

Se evaluó la farmacocinética sistémica de brolocizumab en pacientes con DMAE neovascular con función renal normal (≥ 90 ml/min [n=21]), con insuficiencia renal leve (60 a <90 ml/min [n=22]) o

moderada (30 a <60 ml/min [n=7]). Aunque los valores medios de aclaramiento sistémico para pacientes con insuficiencia renal leve o moderada fueron generalmente más bajos que el de los pacientes con función renal normal, no se observó un impacto significativo de la insuficiencia renal leve o moderada en la exposición sistémica general a brolucizumab. No se estudiaron pacientes con insuficiencia renal grave (<30 ml/min).

Insuficiencia hepática

No se ha estudiado brolucizumab en pacientes con insuficiencia hepática. La insuficiencia hepática de leve a grave no debería tener ningún impacto en la exposición sistémica general a brolucizumab, puesto que el metabolismo de éste es proteolítico y no depende de la función hepática.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

No se han realizado estudios sobre el potencial mutagénico o carcinogénico de brolucizumab.

En monas cinomolgas preñadas, se administró brolucizumab una vez cada 4 semanas mediante inyección intravítrea a niveles de dosis que resultaron en exposiciones sistémicas máximas 6 veces mayores que las de los humanos a la dosis máxima recomendada (basada en la $C_{m\acute{a}x}$ sérica). No hubo impacto sobre el desarrollo embriofetal, el embarazo o el parto, ni sobre la supervivencia, el crecimiento o el desarrollo posnatal de la descendencia. No obstante, en base a su efecto farmacológico, brolucizumab debe considerarse potencialmente teratogénico y embriofetotóxico.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes.

Citrato de sodio
Sacarosa
Polisorbato 80
Agua para preparaciones inyectables

6.2. Incompatibilidades.

En ausencia de estudios de compatibilidad, este medicamento no debe mezclarse con otros.

6.3. Periodo de validez.

Jeringa precargada: 2 años
Vial: 2 años

6.4. Precauciones especiales de conservación.

Jeringa precargada

Conservar en nevera (entre 2 °C y 8 °C).
No congelar.
Conservar la jeringa precargada en su blíster sellado y en el embalaje exterior para protegerla de la luz.
Antes de usar, el blíster sin abrir se puede conservar a temperatura ambiente (por debajo de 25 °C) durante un máximo de 24 horas.



Vial

Conservar en nevera (entre 2 °C y 8 °C).

No congelar.

Conservar el vial en el embalaje exterior para protegerlo de la luz.

Antes de usar, el vial sin abrir se puede conservar a temperatura ambiente (por debajo de 25 °C) durante un máximo de 24 horas.

6.5. Naturaleza y contenido del envase.

Jeringa precargada

0,165 ml de solución estéril en una jeringa precargada (vidrio tipo I) con un tapón con émbolo de goma de bromobutilo y una cápsula de cierre de la jeringa que consiste en un cierre rígido blanco con precinto de seguridad con un tapón de goma de bromobutilo gris y que incluye un adaptador Luer Lock. La jeringa precargada tiene un émbolo y una aleta de sujeción, y se envasa en un blíster sellado.

Tamaño de envase: 1 jeringa precargada.

Vial

0,230 ml de solución estéril en un vial de vidrio con un tapón de goma sellado con una tapa de aluminio con un disco de plástico de color morado.

Tamaño de envase: 1 vial y 1 aguja roma con filtro (18G x 1½", 1,2 mm x 40 mm, 5 µm).

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones.

Jeringa precargada

La jeringa precargada contiene más cantidad que la dosis recomendada de 6 mg. El volumen extraíble de la jeringa precargada (0,165 ml) no se administrará en su totalidad. El exceso de volumen se debe expulsar antes de la inyección. Si se inyecta todo el volumen de la jeringa precargada puede dar lugar a una sobredosis. Para expulsar las burbujas de aire y el exceso de medicamento, presione lentamente el émbolo hasta que el borde inferior de la cúpula que forma el extremo del tapón de goma quede alineado con la línea negra de dosificación de la jeringa (equivalente a 0,05 ml, es decir, 6 mg de brolocizumab).

Se debe inspeccionar visualmente la solución una vez retirada de la nevera y antes de su administración. Si se ven partículas o turbidez, no se debe usar la jeringa precargada y se deben seguir los procedimientos de reemplazo apropiados.

La jeringa precargada es estéril y para un solo uso. No lo use si el envase o la jeringa precargada están deteriorados o caducados. Las instrucciones detalladas de uso se proporcionan en el prospecto.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

Tamaño de envase: 1 jeringa precargada.

Vial

El vial contiene más cantidad que la dosis recomendada de 6 mg. El volumen extraíble del vial (0,23 ml)

no se administrará en su totalidad. El exceso de volumen se debe expulsar antes de la inyección. Si se inyecta todo el volumen del vial puede dar lugar a una sobredosis. La dosis de inyección se debe ajustar a la marca de dosis de 0,05 ml, es decir, 6 mg de brolucizumab.

Se debe inspeccionar visualmente la solución una vez retirada de la nevera y antes de su administración. Si se ven partículas o turbidez, no se debe usar el vial y se deben seguir los procedimientos de reemplazo apropiados.

El contenido del vial y la aguja con filtro son estériles y para un solo uso. No lo use si el envase, el vial y/o la aguja con filtro están deteriorados o caducados. Las instrucciones detalladas de uso se proporcionan en el prospecto.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Novartis Europharm Limited
 Vista Building
 Elm Park, Merrion Road
 Dublín 4
 Irlanda

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/19/1417/001 002

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

13-febrero-2020

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.



10

BIBLIOGRAFÍA

1. Causes of blindness and vision impairment in 2020 and trends over 30 years, and prevalence of avoidable blindness in relation to VISION 2020: the Right to Sight: an analysis for the Global Burden of Disease Study. *The Lancet Global health*. 2021 Feb;9(2):e144-e60. PubMed PMID: 33275949. Pubmed Central PMCID: PMC7820391. Epub 2020/12/05. eng.
2. Wong WL, Su X, Li X, Cheung CMG, Klein R, Cheng C-Y, et al. Global prevalence of age-related macular degeneration and disease burden projection for 2020 and 2040: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet Global Health*. 2014 2014/02/01/;2(2):e106-e16.
3. Klein R, Meuer SM, Myers CE, Buitendijk GH, Rochtchina E, Choudhury F, et al. Harmonizing the classification of age-related macular degeneration in the three-continent AMD consortium. *Ophthalmic epidemiology*. 2014 Feb;21(1):14-23. PubMed PMID: 24467558. Pubmed Central PMCID: PMC4029416. Epub 2014/01/29. eng.
4. Smith W, Assink J, Klein R, Mitchell P, Klaver CC, Klein BE, et al. Risk factors for age-related macular degeneration: Pooled findings from three continents. *Ophthalmology*. 2001 Apr;108(4):697-704. PubMed PMID: 11297486. Epub 2001/04/12. eng.
5. Owen CG, Jarrar Z, Wormald R, Cook DG, Fletcher AE, Rudnicka AR. The estimated prevalence and incidence of late stage age related macular degeneration in the UK. *The British journal of ophthalmology*. 2012 May;96(5):752-6. PubMed PMID: 22329913. Pubmed Central PMCID: PMC3329633. Epub 2012/02/15. eng.
6. Yang K, Wang F-H, Liang Y-B, Wong T-Y, Wang J-J, Zhan S-Y, et al. ASSOCIATIONS BETWEEN CARDIOVASCULAR RISK FACTORS AND EARLY AGE-RELATED MACULAR DEGENERATION IN A RURAL CHINESE ADULT POPULATION. *Retina (Philadelphia, Pa)*. 2014;34(8):1539-53. PubMed PMID: 00006982-201408000-00005.
7. Thomas CJ, Mirza RG, Gill MK. Age-Related Macular Degeneration. *The Medical clinics of North America*. 2021 May;105(3):473-91. PubMed PMID: 33926642. Epub 2021/05/01. eng.
8. 04-4288. NNPfEaVRNPn. NIH . National Plan for Eye and Vision Research. NIH Publication n. 04-4288.
9. Lombardo M, Serrao S, Lombardo G. Challenges in Age-Related Macular Degeneration: From Risk Factors to Novel Diagnostics and Prevention Strategies. *Frontiers in medicine*. 2022;9:887104. PubMed PMID: 35733877. Pubmed Central PMCID: PMC9207205. Epub 2022/06/24. eng.
10. Samelska K, Kupis M, Izdebska J, Kaminska A, Skopiński P. Novel approach to antiangiogenic factors in age-related macular degeneration therapy. *Central-European journal of immunology*. 2022;47(1):117-23. PubMed PMID: 35600160. Pubmed Central PMCID: PMC9115594. Epub 2022/05/24. eng.
11. Fonollosa A, Gallego-Pinazo R, Sararols L, Adán A, López-Gálvez M, Figueroa MS. Guía de recomendaciones para el manejo de brolicizumab. *Archivos de la Sociedad Espanola de Oftalmologia*.
12. Monés J, Singh RP, Bandello F, Souied E, Liu X, Gale R. Undertreatment of Neovascular Age-Related Macular Degeneration after 10 Years of Anti-Vascular Endothelial Growth Factor Therapy in the Real World: The Need for A Change of Mindset. *Ophthalmologica Journal international d'ophtalmologie International journal of ophthalmology Zeitschrift fur Augenheilkunde*. 2020;243(1):1-8.
13. Moshfeghi AA, Lanitis T, Kropat G, Kuznik A, Gibson A, Feng H, et al. Social Cost of Blindness Due to AMD and Diabetic Retinopathy in the United States in 2020. *Ophthalmic surgery, lasers & imaging retina*. 2020 Apr 1;51(4):S6-S14. PubMed PMID: 32348529. Epub 2020/04/30. eng.
14. Cruess AF, Zlateva G, Xu X, Soubrane G, Pauleikhoff D, Lotery A, et al. Economic burden of bilateral neovascular age-related macular degeneration: multi-country observational study. *PharmacoEconomics*. 2008;26(1):57-73. PubMed PMID: 18088159. Epub 2007/12/20. eng.

15. Casten RJ, Rovner BW, Tasman W. Age-related macular degeneration and depression: a review of recent research. *Current opinion in ophthalmology*. 2004 Jun;15(3):181-3. PubMed PMID: 15118503. Epub 2004/05/01. eng.
16. Brown GC, Brown MM, Sharma S, Stein JD, Roth Z, Campanella J, et al. The burden of age-related macular degeneration: a value-based medicine analysis. *Transactions of the American Ophthalmological Society*. 2005;103:173-84; discussion 84-6. PubMed PMID: 17057801. Pubmed Central PMCID: PMC1447589. Epub 2006/10/24. eng.
17. Holz FG, Dugel PU, Weissgerber G, Hamilton R, Silva R, Bandello F, et al. Single-Chain Antibody Fragment VEGF Inhibitor RTH258 for Neovascular Age-Related Macular Degeneration: A Randomized Controlled Study. *Ophthalmology*. 2016 May;123(5):1080-9. PubMed PMID: 26906165. Epub 2016/02/26. eng.
18. Dugel PU, Koh A, Ogura Y, Jaffe GJ, Schmidt-Erfurth U, Brown DM, et al. HAWK and HARRIER: Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-Masked Trials of Brolucizumab for Neovascular Age-Related Macular Degeneration. *Ophthalmology*. 2020 Jan;127(1):72-84. PubMed PMID: 30986442. Epub 2019/04/16. eng.
19. Tietz J, Spohn G, Schmid G, Konrad J, Jampen S, Maurer P, et al. Affinity and potency of RTH258 (ESBA1008), a novel inhibitor of vascular endothelial growth factor a for the treatment of retinal disorders. *Investigative ophthalmology & visual science*. 2015;56(7):1501-.
20. Nguyen QD, Das A, Do DV, Dugel PU, Gomes A, Holz FG, et al. Brolucizumab: Evolution through Preclinical and Clinical Studies and the Implications for the Management of Neovascular Age-Related Macular Degeneration. *Ophthalmology*. 2020 Jul;127(7):963-76. PubMed PMID: 32107066. Epub 2020/02/29. eng.
21. Singh RP, Jhaveri C, Wykoff CC, Gale RP, Staurenghi G, Iida T, et al. Efficacy Outcomes of Brolucizumab Versus Aflibercept in Neovascular Age-Related Macular Degeneration Patients with Early Residual Fluid. *Ophthalmology retina*. 2022 May;6(5):377-86. PubMed PMID: 34968756. Epub 2021/12/31. eng.
22. Singer M, Khanani AM, Wolf A, Flores R, Chhablani J, B G, et al. Brolucizumab 12- and 16-Week Fixed Dosing Potential in Neovascular AMD: A post hoc Evaluation of Data from the HAWK and HARRIER Trials. *Ophthalmologica Journal international d'ophtalmologie International journal of ophthalmology Zeitschrift fur Augenheilkunde*. 2022;245(4):315-22. PubMed PMID: 35344964. Epub 2022/03/29. eng.
23. Schmidt-Erfurth U, Mulyukov Z, Gerendas BS, Reiter GS, Lorand D, Weissgerber G, et al. Therapeutic response in the HAWK and HARRIER trials using deep learning in retinal fluid volume and compartment analysis. *Eye (London, England)*. 2022 May 6. PubMed PMID: 35523860. Epub 2022/05/07. eng.
24. Regillo C, Singh R, Hamilton R, Gedif K, Best C, Koh A, et al. Fluid control in neovascular age-related macular degeneration with brolucizumab: an analysis of the HAWK and HARRIER phase 3 trials. *Ophthalmologica Journal international d'ophtalmologie International journal of ophthalmology Zeitschrift fur Augenheilkunde*. 2022 Apr 25. PubMed PMID: 35468601. Epub 2022/04/26. eng.
25. Ogura Y, Jaffe GJ, Cheung CMG, Kokame GT, Iida T, Takahashi K, et al. Efficacy and safety of brolucizumab versus aflibercept in eyes with polypoidal choroidal vasculopathy in Japanese participants of HAWK. *The British journal of ophthalmology*. 2022 Jul;106(7):994-9. PubMed PMID: 34301613. Pubmed Central PMCID: PMC9234403. Epub 2021/07/25. eng.
26. Monés J, Srivastava SK, Jaffe GJ, Tadayoni R, Albin TA, Kaiser PK, et al. Risk of Inflammation, Retinal Vasculitis, and Retinal Occlusion-Related Events with Brolucizumab: Post Hoc Review of HAWK and HARRIER. *Ophthalmology*. 2021 Jul;128(7):1050-9. PubMed PMID: 33207259. Epub 2020/11/19. eng.
27. Lally DR, Loewenstein A, Arnold JJ, Yang YC, Gedif K, Best C, et al. Efficacy and safety of brolucizumab versus aflibercept in eyes with early persistent retinal fluid: 96-week outcomes from the HAWK and HARRIER studies. *Eye (London, England)*. 2022 May 21. PubMed PMID: 35597816. Epub 2022/05/22. eng.



- 28.** Jhaveri C, Wykoff CC, Khanani AM, Eandi CM, Chang A, B G, et al. Early Residual Fluid-Free Status and Long-Term BCVA Outcomes: A Treatment Agnostic, Post Hoc Analysis of Pooled HAWK and HARRIER Data. *American journal of ophthalmology*. 2022 Apr;236:12-9. PubMed PMID: 34695400. Epub 2021/10/26. eng.
- 29.** Dugel PU, Jhaveri CD, Chakravarthy U, Wykoff CC, Singh RP, Hamilton R, et al. EFFECT OF RETINAL THICKNESS VARIABILITY ON VISUAL OUTCOMES AND FLUID PERSISTENCE IN NEOVASCULAR AGE-RELATED MACULAR DEGENERATION: A Post Hoc Analysis of the HAWK and HARRIER Studies. *Retina (Philadelphia, Pa)*. 2022 Mar 1;42(3):511-8. PubMed PMID: 34923515. Epub 2021/12/20. eng.
- 30.** Fonollosa A, Gallego-Pinazo R, Sararols L, Adán A, López-Gálvez M, Figueroa MS. Guidance on brolucizumab management recommendations. *Arch Soc Esp Oftalmol (Engl Ed)*. 2022 Jul 23. PubMed PMID: 35882576. Epub 2022/07/27. eng.
- 31.** Singer M, Albin TA, Seres A, Baumal CR, Parikh S, Gale R, et al. Clinical Characteristics and Outcomes of Eyes with Intraocular Inflammation after Brolucizumab: Post Hoc Analysis of HAWK and HARRIER. *Ophthalmology retina*. 2022 Feb;6(2):97-108. PubMed PMID: 33971353. Epub 2021/05/11. eng.
- 32.** Khanani AM, Zarbin MA, Barakat MR, Albin TA, Kaiser PK, B G, et al. Safety Outcomes of Brolucizumab in Neovascular Age-Related Macular Degeneration: Results From the IRIS Registry and Komodo Healthcare Map. *JAMA Ophthalmol*. 2022 Jan 1;140(1):20-8. PubMed PMID: 34817566. Pubmed Central PMCID: PMC8613703 Epub 2021/11/25. eng.
- 33.** Bilgic A, Kodjikian L, March de Ribot F, Vasavada V, Gonzalez-Cortes JH, Abukashabah A, et al. Real-World Experience with Brolucizumab in Wet Age-Related Macular Degeneration: The REBA Study. *Journal of clinical medicine*. 2021 Jun 23;10(13). PubMed PMID: 34201729. Pubmed Central PMCID: PMC8268719. Epub 2021/07/03. eng.
- 34.** Chakraborty D, Maiti A, Sheth JU, Boral S, Mondal S, Nandi K, et al. Brolucizumab in Neovascular Age-Related Macular Degeneration - Indian Real-World Experience: The BRAILLE Study. *Clinical ophthalmology (Auckland, NZ)*. 2021;15:3787-95. PubMed PMID: 34522081. Pubmed Central PMCID: PMC8434835. Epub 2021/09/16. eng.
- 35.** Bilgic A, Kodjikian L, Srivastava S, Dwivedi S, Banker AS, Abukashabah A, et al. Initial Pro Re Nata Brolucizumab for Exudative AMD: The PROBE Study. *Journal of clinical medicine*. 2021 Sep 15;10(18). PubMed PMID: 34575264. Pubmed Central PMCID: PMC8465009. Epub 2021/09/29. eng.
- 36.** Sharma A, Kumar N, Parachuri N, Sadda SR, Corradetti G, Heier J, et al. Brolucizumab-early real-world experience: BREW study. *Eye (London, England)*. 2021 Apr;35(4):1045-7. PubMed PMID: 32709960. Pubmed Central PMCID: PMC8115627 Consultant: Amgen, Allergan, Novartis, Regeneron, Roche/Genentech, 4DMT. Merck, Optos, Centervue, Heidelberg; Research Instruments: Topcon, Nidek, Carl Zeiss Meditec, Optos, Centervue, Heidelberg. JH's disclosures are as follows: Consulting: 4DMT, Adverum, Aerie, Aerpio, Aldeyra, Allegro, Alzheon, Annexon, Apellis, Asclepix, Beaver-Visitec, Galimedix, Genentech, Gyroscope, iRenix, jCyte, Kala, Kanghong, NGM, Notal Vision, Novartis, Ocugenix, Oculis, Ocunexus, Ocular Therapeutix, Palatin, Pfizer, Regeneron, Regenxbio, Santen, Scifluor, Shire, Stealth, Tyrogenex, Voyant; Research: Aerie, Aerpio, Apellis, Genentech, Graybug, Gyroscope, Hemera, Janssen R&D, KalVista, Kanghong, Novartis, Ophthotech, Optovue, Regeneron, Regenxbio, Stealth; Equity: Adverum, Aldeyra, Allegro, Aviceda, Digital Surgery Systems, jCyte, Ocular Therapeutix; DB reports and Consultant: Genentech, Allergan, Roche, Regeneron, Bayer, Novartis. PK reports and Consultant: Allergan, Bayer, Novartis, Kanghong, Kodiak, RegenxBio, Regeneron. The other authors declare that they have no conflict of interest. Epub 2020/07/28. eng.
- 37.** Matsumoto H, Hoshino J, Mukai R, Nakamura K, Akiyama H. Short-term outcomes of intravitreal brolucizumab for treatment-naïve neovascular age-related macular degeneration with type 1 choroidal neovascularization including polypoidal choroidal vasculopathy. *Scientific reports*. 2021 Mar 24;11(1):6759. PubMed PMID: 33762600. Pubmed Central PMCID: PMC7990919. Epub 2021/03/26. eng.
- 38.** Karle AC, Wrobel MB, Koepke S, Gutknecht M, Gottlieb S, Christen B, et al. Anti-brolucizumab immune response as one prerequisite for rare retinal vasculitis/retinal vascular occlusion adverse events. *Science translational medicine*. 2023 Feb;15(681):eabq5241. PubMed PMID: 36724238.

- 39.** Kearns JD, Wassmann P, Olgac U, Fichter M, Christen B, Rubic-Schneider T, et al. A root cause analysis to identify the mechanistic drivers of immunogenicity against the anti-VEGF biotherapeutic brolocizumab. *Science translational medicine*. 2023 Feb;15(681):eabq5068. PubMed PMID: 36724241. Epub 2023/02/02.
- 40.** Cabrera López, J.J. Escobar-Barranco, P. Ventayol, F. Pérez-Alcántara, L. Gómez-Baldó y C. Blanch. Análisis de minimización de costes de brolocizumab en el tratamiento de la degeneración macular asociada a la edad neovascular. *ARCHIVOS DE LA SOCIEDAD ESPAÑOLA DE OFTALMOLOGÍA*. *ar ch s o c e s p o f t a l m o l*. 2022.

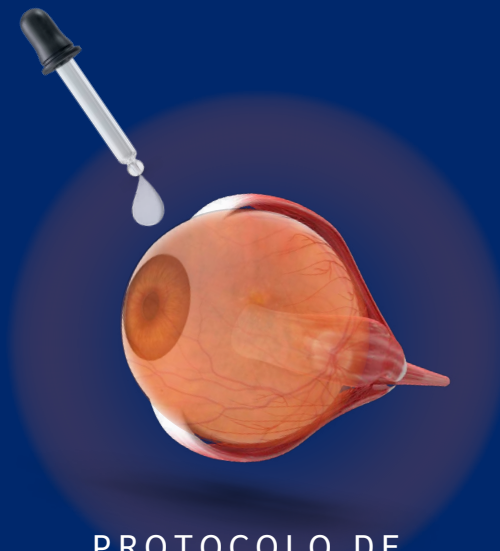


SOCIEDAD DE OFTALMOLOGÍA
CASTELLANO LEONESA

PROTOCOLO DE TRATAMIENTO DE **DMAE NEOVASCULAR** CON **BROLUCIZUMAB**



GUÍAS DE
TRATAMIENTO
DE SOFCALE



PROTOCOLO DE
TRATAMIENTO DE
DMAE NEOVASCULAR
CON BROLUCIZUMAB



SOCIEDAD DE OFTALMOLOGÍA
CASTELLANO LEONESA