

Brolucizumab

en patologías maculares

▼BEOVU® (Novartis)

Carlos Fernández Moriano

Editor científico y coordinador de Panorama Actual del Medicamento. Email: cfmoriano@redfarma.org

Resumen

Se trata de un fragmento de anticuerpo monoclonal humanizado, de cadena única, que se une con alta afinidad a las isoformas del VEGF-A ($VEGF_{165}'$, $VEGF_{110}$ y $VEGF_{121}$) e impide su unión a sus receptores VEGFR-1 y VEGFR-2. Así, brolucizumab inhibe la proliferación de células endoteliales, reduciendo la neovascularización patológica y disminuyendo la permeabilidad vascular: en consecuencia, reduce el edema retiniano y mejora la función visual. El medicamento ha sido autorizado para su administración intravítreo en el tratamiento de la degeneración macular asociada a la edad (DMAE) neovascular y de la alteración visual debida al edema macular diabético.

En dos ensayos pivotales de fase 3 y doble ciego ha probado su no inferioridad frente a aflibercept en pacientes con DMAE neovascular: la diferencia media en la mejor agudeza visual corregida a la semana 48 fue similar entre ambos brazos (-0,2 y -0,7 letras), confirmándose una respuesta clínicamente relevante (mejora de ≥ 15 letras) en una proporción de pacientes comparable (29-34% vs. 25-29% con aflibercept). Las variables secundarias, incluidas las referentes a parámetros anatómicos y de calidad de vida, confirman la eficacia de brolucizumab, que se mantiene al menos 2 años. De forma similar, en pacientes con edema macular diabético aleatorizados en otros dos estudios pivotales, se puso de manifiesto el beneficio del tratamiento con del nuevo fármaco sobre la agudeza visual: fue no inferior a aflibercept en términos del cambio medio de la mejor agudeza visual corregida a la semana 52 (diferencia de entre -1,3 y +1,2 letras); tenían una mejora de agudeza visual de ≥ 15 letras el 36-47% de los pacientes tratados (vs. 37-40% con aflibercept), y el efecto sobre la retinopatía diabética en ambos brazos era parejo. Por otra parte, el per-

Fernández Moriano C. Brolucizumab (Beovu®) en patologías maculares. Panorama Actual Med. 2022; 46(454): 627-636

fil de seguridad de brolucizumab es globalmente benigno y parecido al de otros anti-VEGF: sobresalen las reacciones adversas asociadas a la propia técnica de administración, en su mayoría leves y transitorias; se notifican casos graves en < 1% de los pacientes. Las reacciones adversas más frecuentes son de tipo ocular, tales como: reducción de la agudeza visual, cataratas o hemorragia conjuntival. La inmunogenicidad del fármaco no parece afectar a su eficacia clínica, pero se asocia con eventos de inflamación ocular, por lo que se debe seguir investigando.

A falta de comparaciones directas con ranibizumab (y bevacizumab), todo apunta a que brolucizumab puede ser similar a los demás agentes anti-VEGF, no incorporando ninguna innovación en cuanto a mecanismo de acción. Sin embargo, la tecnología más avanzada respecto a otros fármacos del grupo permite un distanciamiento en el tiempo entre dosis de hasta 3 meses en pacientes sin actividad de la enfermedad, frente a intervalos que no suelen superar las 6-8 semanas con otros fármacos del grupo. Esta ventaja posológica puede ser el factor más relevante a su favor, con potencial para favorecer la adherencia terapéutica y aliviar la carga asistencial. A priori, podría posicionarse como una alternativa más a aflibercept y ranibizumab (y bevacizumab), pero las incertidumbres sobre la evidencia han conducido a su no financiación por el Ministerio de Sanidad y limitan por ahora su consideración al mismo nivel de preferencia, por lo que no supone una modificación sustancial de la terapéutica estándar. Se debe aún aclarar, por ejemplo, si es eficaz y seguro en pacientes que han fracasado a otros fármacos del grupo (solo se ha evaluado en pacientes naïve) y sus resultados clínicos en la pauta de "tratar y extender" comúnmente usada en la práctica clínica.

Aspectos fisiopatológicos

DEGENERACIÓN MACULAR ASOCIADA A LA EDAD

La **degeneración macular asociada a la edad** (DMAE) es una enfermedad crónica que afecta la mácula, que es la zona central de la retina que tiene un mayor poder de discriminación de la visión o agudeza visual¹ (**Figura 1**). Produce una alteración degenerativa progresiva en esa zona conducente a la pérdida de visión central (los pacientes pueden llegar a disponer de menos de un 10% de agudeza visual), pero no de la periférica ni de la percepción de colores, de ahí que la DMAE no llegue a producir una ceguera completa (o rara vez), pero impide realizar muchas de las actividades cotidianas, tales como leer o simplemente reconocer la cara de las personas. Se define generalmente a la enfermedad como un estado degenerativo que se produce en personas mayores de 50 años, sin que exista una causa aparente para la misma.

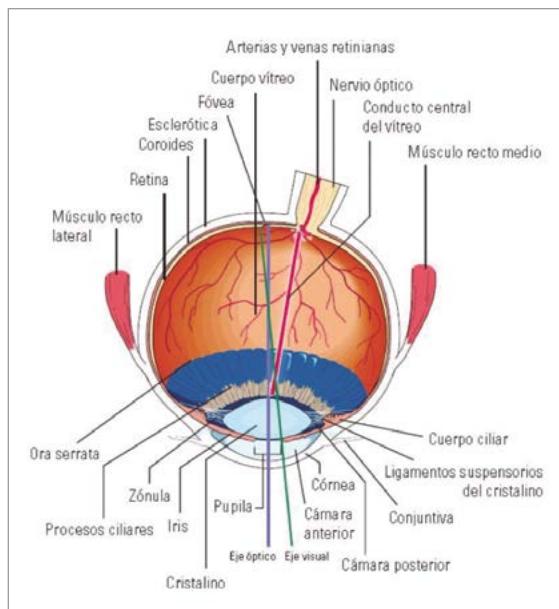
Aunque generalmente es de tipo bilateral (afecta a ambos ojos), la degeneración macular asociada a la edad afecta normalmente antes a un ojo que al otro. Tiene dos etapas: a) una temprana caracterizada por depósitos lipídicos (llamados drusas) y cambios pigmentarios a nivel de la retina; y b) una etapa tardía, con dos subtipos que determinan los fenotipos principales de la enfermedad, descritos a continuación. Según su aspecto, se distingue entre: la denominada **degeneración macular seca** o atrofia geográfica de la mácula, caracterizada por la pérdida completa del epitelio pigmentario retiniano en áreas deter-

minadas, y la **degeneración macular húmeda, exudativa o neovascular**, mucho menos frecuente pero más grave que la forma seca.

En la DMAE neovascular se produce la formación de una red subretiniana de neovascularización coroidea (membranas neovasculares²), que se asocia frecuentemente con hemorragia intraretiniana, edema subretiniano, desprendimiento del epitelio pigmentario e hiperpigmentación. Tales cambios asociados a la edad se median por el depósito de sustancias tóxicas, una respuesta inflamatoria localizada y una liberación del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF). Generalmente, en la DMAE neovascular la lesión acaba contrayéndose y queda una cicatriz sobreelevada claramente definida, con destrucción de la mácula y la correspondiente pérdida de la visión en un corto espacio de tiempo. Otras alteraciones visuales son: metamorfopsia (percepción como ondulaciones de las líneas que son rectas), escotoma (punto negro ciego), fotopsia (visión de luces o destellos) y dificultades para adaptarse a la oscuridad.

La DMAE es la principal causa de pérdida irreversible de la visión en las personas mayores de 50 años en los países occidentales (prácticamente inexistente en personas más jóvenes), aumentando su prevalencia exponencialmente con la edad. Obviamente, esta situación se está agravando debido al envejecimiento progresivo de la población en estos países.

Figura 1. Estructura del ojo. La fóvea constituye la zona central de la mácula lútea.



Aunque la maculopatía sin alteración de la función visual puede afectar a un 10-30% de las personas de más de 65 años, la prevalencia de la DMAE en España es del 3-4% para sujetos de 65 años o más. La DMAE neovascular se corresponde aproximadamente con el 10-20% de los casos (más de 20 millones de personas la padecen en todo el mundo); sin embargo, representa el 90% de los cuadros graves de DMAE: sin tratamiento, se estima que en torno a un 15% de los pacientes con la forma neovascular desarrollará ceguera en el plazo de 2 años, y la mayoría tendrán una visión central deficiente en 1 año. No hay diferencias en la incidencia según el sexo, pero se cree que entre los factores predisponentes para el desarrollo de esta patología se incluyen el hábito tabáquico, factores nutricionales y genéticos y enfermedades cardiovasculares.

1 La mácula proporciona la visión central requerida, entre otras cosas, para conducir un coche, leer la letra pequeña y otros procesos visuales que requieran un elevado grado de precisión.

2 Las membranas neovasculares pueden ser de dos tipos, según su aspecto angiográfico (se suele emplear la angiografía fluoresceínica para el diagnóstico preciso). Se definen como clásicas aquellas claramente delineadas y uniformemente coloreadas por la fluoresceína, y como membranas ocultas aquellas que no se manifiestan de forma clara, ni presentan una forma definida y, además, la tinción por la fluoresceína es irregular. En algunas ocasiones pueden coexistir ambos tipos de membranas.

Cuando la lesión ya se ha instalado en uno de los ojos, la incidencia anual acumulativa de lesiones en el otro ojo es del orden del 15%. De hecho, cuando los oftalmólogos diagnostican la enfermedad en uno de los ojos suelen adiestrar a los pacientes para que sean ellos mismos los que detecten los primeros síntomas que permitan un rápido diagnóstico de afectación bilateral, lo que facilitará el tratamiento precoz. Para ello, es habitual el empleo por los propios pacientes de una rejilla de Amsler, que les permite autoevaluar su capacidad visual en este aspecto. No obstante, la enfermedad es bilateral en el 20-42% de los nuevos diagnósticos; dos tercios de los pacientes con enfermedad unilateral progresan a bilateral en 5 años.

Por el momento, no se dispone de un tratamiento curativo para la DMAE exudativa, y las opciones terapéuticas autorizadas son sintomáticas, debiendo asociarse a las medidas de prevención primaria enfocadas sobre los factores predisponentes anteriormente mencionados.

La **terapia fotodinámica**, procedente de la terapéutica anticancerosa, ha sido aplicada a la DMAE de tipo húmedo con el objetivo destruir las membranas neovasculares, sin afectar a los componentes anatómicos normales de la retina. Para ello se inyectan fármacos fotorreactivos, que son transformados por rayos láser de determinadas longitudes de onda en especies químicas muy agresivas, generalmente radicales libres, capaces de destruir los microvasos de las membranas neovasculares por los que circula, pero sin dañar las estructuras retinianas próximas. En este sentido, **verteporfina** es una derivado benzoporfirínico estrechamente relacionado con el grupo hemo de la hemoglobina, así como de sus precursores y catabolitos fisiológicos. Químicamente constituye un sistema

poliinsaturado, fuertemente resonante, susceptible de captar fotones de determinado nivel energético, procedentes de una luz láser. La energía captada puede ser transferida a una molécula de oxígeno, dando lugar a la formación de radicales libres intensamente reactivos y, por consiguiente, citotóxicos. La terapia fotodinámica con verteporfina provoca un daño selectivo de las células endoteliales, lo que provoca la formación de trombos y la oclusión específica de los vasos neovasculares coroideos de las lesiones subfoveales. Esta terapia permite mantener la agudeza visual en la mayoría de los pacientes con lesiones clásicas de neovascularización coroidea; sin embargo, como otros tratamientos, solo previene, en el mejor de los casos, un ulterior deterioro de la agudeza visual, pero no restaura la visión perdida.

Actualmente, el estándar de tratamiento frente a la DMAE neovascular está constituido por los **fármacos anti-VEGF administrados por vía intravítreo**, quedando la fotocoagulación y la terapia fotodinámica restringidas a casos en los que no es aconsejable o no hay respuesta a estos tratamientos. Se dispone en España de dos fármacos autorizados para esta indicación –ranibizumab y afibbercept– que inhiben las vías de activación del VEGF, evitan el crecimiento de las lesiones neovasculares y mejoran el edema a nivel de la retina.

Ranibizumab fue el primero en autorizarse (2007). Es el resultado de la inserción de determinadas regiones de un anticuerpo monoclonal murino anti-VEGF-A, parcialmente modificada para incrementar la afinidad hacia VEGF-A, a una inmunoglobulina humana de tipo IgG₁. Está farmacológicamente relacionado con **bevacizumab**³, un anticuerpo monoclonal frente a VEGF que por el momento solo tiene indicaciones antitumorales, pero que también

se considera una alternativa off label de tratamiento intravítreo en la DMAE. Se une con elevada afinidad a todas las isoformas del VEGF-A, bloqueando la unión de éste a sus receptores biológicos, VEGFR-1(Flt-1) y VEGFR-2(KDR), presentes a la superficie de las células endoteliales vasculares. La activación de los VEGFR se asocia con actividades biológicas que favorecen la proliferación y la supervivencia de las células endoteliales vasculares, siendo un elemento clave en los procesos de vascularización y neovascularización. Por tanto, se comprende que la inhibición mediada por ranibizumab tenga un efecto anti-proliferativo de los nuevos vasos. Este fármaco probó su eficacia y seguridad frente a la terapia fotodinámica y frente a placebo en pacientes con DMAE sus ensayos pre-autorización.

Por su parte, **afibbercept** es una proteína de fusión recombinante que consta de porciones de los dominios extracelulares de los receptores 1 y 2 del VEGF humano fusionados con la porción Fc de la IgG₁ humana. El fármaco actúa como un receptor anzuelo soluble que se une al VEGF-A y al factor de crecimiento placentario (PIGF)⁴ con mayor afinidad que sus receptores naturales, por lo que es capaz de inhibir la unión y activación de estos receptores habituales para el VEGF. Autorizado en 2012, este fármaco demostró su no inferioridad frente a ranibizumab en términos de agudeza visual como variable principal.

Pese a que en el desarrollo de los estudios pivotales pre-autorización de ambos fármacos anti-VEGF se usó un régimen de tratamiento fijo con inyecciones mensuales, después se comenzaron a valorar y emplear otras pautas flexibles: **régimen reactivo o a demanda**, que consiste en un tratamiento inicial de inyecciones mensuales y un seguimiento posterior a intervalos fijos, con inyecciones o no

3 En los últimos años se han llevado a cabo estudios comparativos con ranibizumab, que han aportado una evidencia de buen nivel que indica que bevacizumab proporcionaría un beneficio en la función visual comparable a ranibizumab. No obstante, los datos de seguridad no serían del todo concluyentes, pudiendo haber un mayor riesgo de efectos adversos oculares y no oculares con bevacizumab.

4 El PIGF es, como el VEGF, un factor angiogénico que pueden actuar como un potente factor mitógeno, quimiotáctico y de permeabilización vascular para las células endoteliales. Se une solamente a VEGFR-1, presente en la superficie de los leucocitos. El PIGF puede actuar sinergicamente con el VEGF-A en la activación excesiva de sus receptores, y contribuir a una neovascularización patológica y una permeabilidad vascular excesiva; se sabe que también favorece la infiltración leucocitaria y la inflamación vascular.

dependiendo de los resultados clínicos de cada visita (evaluado por tomografía de coherencia óptica); y un **régimen proactivo** de tratar y extender, consistente en dosis mensuales de tratamiento hasta remisión de la enfermedad, espaciando posteriormente el intervalo de las dosis en 2 semanas, hasta un máximo de 10-12 semanas sin que se presente actividad neovascular. Esta última pauta tiene cada vez mayor aceptación por permitir reducir el número y el riesgo asociado a las inyecciones intravítreas.

Cabe destacar, por último, que los parámetros de respuesta clínica más relevantes en la DMAE neovascular se asocian esencialmente con la agudeza visual y, en menor medida, con los cambios anatómicos de actividad de la enfermedad (espesor de la zona central de la retina, área de neovascularización coroidea, fluidos a nivel de la retina). Se considerará remisión de la enfermedad cuando hay ausencia de líquido en la tomografía de coherencia óptica, ausencia de nuevas hemorragias en el examen clínico o dos evaluaciones por tomografía de

coherencia óptica sin cambios en el volumen de la retina asociado con ausencia de variación en la agudeza visual (AEMPS, 2021).

EDEMA MACULAR DIABÉTICO

El **edema macular diabético** (EMD) se caracteriza por la acumulación de líquido exudativo en la mácula, que aparece como manifestación frecuente de la retinopatía diabética, siendo la principal causa de pérdida de visión en pacientes con dicha retinopatía. El deterioro clínico de la visión se produce cuando el área de hinchazón involucra el centro de la mácula (la fóvea). Los procesos fisiopatológicos en este caso comienzan con la hiperglucemia crónica y la interacción entre el VEGF y otros mediadores inflamatorios. Los pacientes con retinopatía diabética pueden desarrollar EMD en cualquier etapa de la progresión de su patología. Se estima que el EMD tiene una prevalencia de entre 4,2-7,9% en pacientes con diabetes mellitus tipo 1

y de entre 1,4-12,8% en pacientes con diabetes tipo 2.

Las opciones de tratamiento actuales para pacientes con discapacidad visual secundaria a EMD son las inyecciones intravítreas de los dos anti-VEGF previamente citados (ranibizumab y afibercept), la fotocoagulación con láser o la administración o implantación intravítrea de corticoides.

En líneas generales, los tratamientos anti-VEGF por vía intravítrea constituyen una carga importante para los pacientes por las complicaciones de su vía de administración y las frecuentes dosis, en intervalos que no superan las 6-8 semanas en la mayoría de casos; además, su eficacia puede reducirse con el tiempo (hace necesario el cambio a otro agente anti-VEGF) o ser insuficiente en algunos pacientes. Todo lleva en muchos casos al incumplimiento terapéutico, y explica la existencia de la necesidad de desarrollar terapias alternativas con una efectividad más robusta y prolongada.

Acción y mecanismo

Brolucizumab es un fragmento de anticuerpo monoclonal humanizado, de cadena única, que se une con alta afinidad a las isoformas del VEGF-A (la predominante VEGF₁₆₅ y las más cortas VEGF₁₁₀ y VEGF₁₂₁) e impide su unión a sus receptores VEGFR-1 y VEGFR-2. Así, brolucizumab inhibe la proliferación de células endoteliales, reduciendo la neovascularización patológica y disminuyendo la permeabilidad vascular: en consecuencia, reduce el edema retiniano y mejora –o, al menos, mantiene– la función visual. El medicamento ha sido autorizado para su administración intravítrea en el tratamiento de la degeneración macular asociada a la edad neovascular y de la alteración visual debida al edema macular diabético.

Según se ha indicado anteriormente, el aumento de los niveles de señalización a través de la vía del VEGF-A favorece la proliferación y supervivencia de células endoteliales vasculares, se asocia con angiogénesis ocular patológica y edema retiniano. Con un mecanismo muy similar al de ranibizumab, se comprende que el bloqueo que ejerce brolucizumab sobre la vía de señalización de VEGF, bloqueando su unión a sus receptores biológicos presentes a la superficie de las células, reduzca los procesos de vascularización y neovascularización mediados por VEGF.

Se ha probado en estudios bioquímicos e *in vitro* que el fármaco se une a las 3 isoformas de VEGF que representan las principales formas solubles biológicamente activas, y que la inhibición de la proliferación de células endoteliales que

media es dosis-dependiente, con una potencia similar a la de ranibizumab.

Por otra parte, los estudios clínicos han permitido demostrar que la administración de brolucizumab en pacientes con DMAE exudativa induce reducciones en el grosor del subcampo central y en la presencia de fluido intra o subretiniano, y hace disminuir el fluido por debajo del epitelio pigmentario de la retina desde las 4 semanas tras iniciar el tratamiento y durante al menos 2 años. La magnitud de esos efectos beneficiosos con brolucizumab sobre la neovascularización coroidea fue significativamente superior a la registrada con afibercept, desde la semana 12 de tratamiento y hasta la 96. Hallazgos similares reportaron los estudios con pacientes con edema macular diabético.

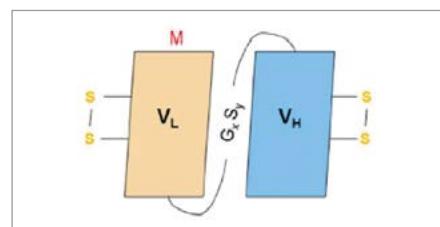
Aspectos moleculares

Brolucizumab es un fragmento de anticuerpo monoclonal humanizado de cadena única (scFv) producido en células de *Escherichia coli* mediante tecnología de ADN recombinante, que consiste en un fragmento de cadena ligera y un fragmento de cadena pesada que pertenecen a los subtipos kappa y VH3, respectivamente. Ambos fragmentos están unidos por un enlace flexible de glicina-serina (**Figura 2**).

El fármaco tiene como fórmula molecular la de C₁₁₆H₁₇₆N₃₁₀O₃₇₂S₈ y un peso molecular aproximado de ~26 kDa. Su menor tamaño molecular en comparación con los anticuerpos monoclonales completos o con otros fragmentos de los mismos de mayor tamaño permite la administración de una dosis molar mayor en el volumen limitado del cuerpo vítreo, lo cual puede permitir una mejor penetración

tisular a la retina y la prolongación del efecto terapéutico.

Figura 2. Representación de la estructura de cadena única de brolucizumab. Tomado de (EMA, 2019).



Eficacia y seguridad clínicas

La eficacia y seguridad clínicas de brolucizumab por vía intravítreo a la dosis autorizada en **DMAE neovascular** han sido adecuadamente contrastadas en dos ensayos pivotales de fase 3 (estudios HAWK y HARRIER), multinacionales y multicéntricos (casi 400 hospitales), de no-inferioridad y con similar diseño: doble ciego⁵ y controlados con el uso de afibercept como comparador activo. En conjunto, estos estudios han aleatorizado a un total de 1.817 pacientes con DMAE exudativa que fueron tratados durante 96 semanas (1.088 con brolucizumab y 729 con afibercept).

Entre los principales criterios de inclusión sobresalen: edad > 50 años (la media fue de 76 años, rango 50-97), presencia de lesiones activas de neovascularización coroidal que afectan al subcampo central en el ojo del estudio, área total de neovascularización coroidea de > 50% del área total de lesiones (la media basal osciló entre 2,8 y 4,5 mm², bien equilibrada entre los brazos de cada estudio), y una mejor agudeza visual corregida –MAVC– basal entre 78 y 23 letras inclusive en el ojo de estudio. En cambio, se excluyeron pacientes con

infección o inflamación intraocular en cualquiera de los ojos, afectación por fibrosis o atrofia del subcampo central del ojo, presencia de sangre en la fóvea, hemorragia vítreo actual o reciente, desgarro de la retina o antecedentes de otro tratamiento autorizado o en investigación frente a la DMAE. La mayoría de los pacientes tenía un tiempo desde el diagnóstico de < 3 meses.

El tratamiento con brolucizumab en un régimen de dosis cada 12 o cada 8 semanas probó en ambos estudios la no inferioridad frente al uso de afibercept cada 8 semanas en términos del cambio de la MAVC⁶ desde el inicio del estudio y hasta la semana 48 (variable principal); el límite de significación se estableció en un cambio de 4 letras, ya que se considera que un cambio de ≥ 5 letras es clínicamente significativo. Además, esta no inferioridad frente a afibercept se respalda por los resultados de las variables secundarias, entre las que se consideraron: el cambio de la MAVC desde hasta el periodo entre las semanas 36-48 y hasta la semana 96, la proporción de sujetos respondedores⁷ en agudeza visual o bien en la pauta

trimestral hasta la semana 48. Las mejorías de la agudeza visual observadas en el primer año se mantuvieron en el segundo año.

Los principales resultados de los estudios pivotales se resumen en la **Tabla 1** (Dugel et al., 2021), referidos solamente a la dosis autorizada de 6 mg/mes de brolucizumab (ajustable tras los 3 primeros meses), si bien el estudio HAWK incluyó un también un brazo con la de 3 mg. Las 3 primeras dosis se separaron entre sí 4 semanas, siguiéndose el tratamiento desde entonces en intervalos de 12 semanas (cada 8 semanas si hay actividad de la enfermedad, según cambios en la agudeza visual y/o de parámetros anatómicos). En torno a la mitad de los pacientes (51-56%) en ambos estudios fueron capaces de mantener el régimen de una dosis trimestral hasta la semana 48 por mostrar mejorías de la agudeza visual. En la semana 96, un 39-45% de los pacientes tratados en ese régimen mantenían el beneficio.

Cabe destacar que el análisis por subgrupos fue consistente con los resultados de la población general: no se apreciaron diferencias significativas

5 Igual que en otros estudios similares, el médico encargado de la inyección del tratamiento no formó parte del ciego.

6 La agudeza visual (MAVC) se midió según la puntuación de letras del estudio sobre el tratamiento precoz de la retinopatía diabética (ETDRS).

7 Se consideró como respuesta clínica una mejoría de ≥ 15 letras desde el período basal o con una MAVC > 84 letras en la semana 48.

en función de los factores evaluados, tales como edad, sexo, raza, agudeza visual basal, grosor retiniano inicial, tipo o tamaño de la lesión, o presencia o no de fluidos. Solo un 2-3% de

los pacientes tuvo que recibir tratamiento de rescate con otro fármaco anti-VEGF, lo que se consideró fracaso terapéutico y fue motivo de retirada de los estudios.

Tabla 1. Principales resultados de eficacia clínica de brolucizumab en los estudios pivotales con pacientes con DMAE exudativa.

ESTUDIO	HAWK (N= 1.078)			HARRIER (N= 739)		
Brazo de tratamiento	Brolucizumab 6 mg (n= 360)	Aflibercept* 2 mg (n= 360)	Diferencia entre brazos (IC_{95%})	Brolucizumab 6 mg (n= 370)	Aflibercept* 2 mg (n= 369)	Diferencia entre brazos (IC_{95%})
VARIABLE PRIMARIA						
Cambio medio en la MAVC desde el inicio hasta la semana 48 (error estándar)	6,6 (0,71)	6,8 (0,71)	-0,2 (-2,1; 1,8) p< 0,0001	6,9 (0,61)	7,6 (0,61)	-0,7 (2,4; 1,0) p< 0,0001
VARIABLES SECUNDARIAS						
Cambio medio en la MAVC desde el inicio hasta el periodo entre las semanas 36 y 48 (error estándar)	6,7 (0,68)	6,7 (0,68)	0,0 (-1,9; 1,9) p< 0,0001	6,5 (0,58)	7,7 (0,58)	-1,2 (-2,8; 0,4) p= 0,0003
Cambio medio en la MAVC desde el inicio hasta la semana 96 (error estándar)	5,9 (0,78)	5,3 (0,78)	+0,5 (- 1,6; 2,7)	6,1 (0,73)	6,6 (0,73)	-0,4 (-2,5; 1,6)
Proporción de pacientes con una ganancia de ≥ 15 letras de visión a la semana 48	33,6%	25,4%	+8,2 (2,2; 15,0)	29,3%	29,9%	-0,6 (-7,1; 5,8)
Proporción de pacientes con una ganancia de ≥ 15 letras de visión a la semana 96	34,2%	27,0%	+7,2 (1,4; 13,8)	29,1%	31,5%	-2,4 (-8,8; 4,1)
Proporción de pacientes con pérdida de agudeza visual de ≥ 15 letras a la semana 48	6,4%	5,5%	+0,9 (-2,7; 4,3)	3,8%	4,8%	-1,0 (-3,9; 2,2)
Proporción de pacientes con pérdida de agudeza visual de ≥ 15 letras a la semana 96	8,1%	7,4%	+0,7 (-3,6; 4,6)	7,1%	7,5%	-0,4 (-3,8; 3,3)

* El tratamiento con aflibercept siguió el siguiente régimen posológico: 2 mg/4 semanas durante 3 meses, seguido de inyecciones cada 8 semanas.

Los resultados en los parámetros anatómicos en la semana 48 (por ejemplo, tamaño de la lesión de neovascularización coroidal o presencia de fluidos bajo el epitelio pigmentario de la retina) también apuntan a una respuesta similar o incluso mejor de brolucizumab frente a aflibercept. Adicionalmente, en ambos estudios, el nuevo fármaco indujo aumentos clínicamente significativos en los resultados comunicados por el paciente mediante el cuestionario de función visual del Instituto Oftalmológico Nacional (NEI VFQ-25), similares a los publicados en otros estudios y correspondientes con una ganancia de 15 letras en la MAVC.

No hubo diferencias sustanciales entre los dos tratamientos evaluados en la puntuación total de este cuestionario y sus subescalas hasta la semana 48.

Por otra parte, la más reciente autorización de la indicación de brolucizumab en pacientes con alteración visual debida a **edema macular diabético** se basó en la evaluación de eficacia y seguridad clínicas en otros dos ensayos pivotales de fase 3 (estudios KESTREL y KITE), de no-inferioridad y similar diseño a los descritos previamente: multicéntricos, doble ciego y controlados con aflibercept. En conjunto, estos estudios aleatorizaron a 926 pacientes

(media de edad de 63 años) que han sido tratados durante 52 semanas (558 con brolucizumab y 368 con aflibercept). Las variables de eficacia fueron similares a las estudiadas en DMAE exudativa, con la diferencia de los puntos temporales.

La **Tabla 2** refleja los principales resultados de eficacia del nuevo fármaco en edema macular diabético (Brown et al., 2022): se obtuvieron mejoras de la agudeza visual en la semana 52 en un 50-55% de los pacientes tratados cada 12 semanas. En ambos estudios, demostró la no inferioridad frente a aflibercept, con resultados consistentes en todos los subgrupos de pacientes

evaluables, independientemente de la edad, el sexo, la agudeza visual basal, el tiempo desde el diagnóstico o parámetros anatómicos, entre otros factores. Cabe destacar que también

se midió la puntuación de gravedad de la retinopatía diabética mediante la puntuación DRSS (*diabetic retinopathy severity score*), en cuyo resultado a la semana 52 –proporción de pacientes

con una mejora de ≥ 2 niveles en esta escala– brolucizumab tampoco fue inferior a aflibercept (29% vs. 25%).

Tabla 2. Principales resultados de eficacia de brolucizumab en los estudios pivotales con pacientes con edema macular diabético.

ESTUDIO	KESTREL (N= 566)			KITE (N= 360)		
	Brolucizumab 6 mg (n= 189)	Aflibercept 2 mg (n= 187)	Diferencia entre brazos (IC _{95%})	Brolucizumab 6 mg (n= 179)	Aflibercept 2 mg (n= 181)	Diferencia entre brazos (IC _{95%})
VARIABLE PRIMARIA						
Cambio medio en la MAVC desde el inicio hasta la semana 52 (error estándar)	9,2 (0,57)	10,5 (0,57)	-1,3 (-2,9; 0,3) p< 0,001	10,6 (0,66)	9,4 (0,66)	+1,2 (-0,6; 3,1) p< 0,001
VARIABLES SECUNDARIAS						
Cambio medio en la MAVC desde el inicio hasta el periodo entre las semanas 40 y 52 (error estándar)	9,0 (0,53)	10,5 (0,53)	-1,5 (-3,0; 0,0) p< 0,001	10,3 (0,61)	9,4 (0,62)	+0,9 (-0,9; 2,6) P< 0,001
Proporción de pacientes con una ganancia de ≥ 15 letras desde el inicio o MAVC ≥ 84 letras a la semana 52	36,0%	40,1%	-4,1 (-13,3; 5,9)	46,8%	37,2%	+9,6 (-0,4; 20,2)

* En estos estudios la pauta de tratamiento con brolucizumab fue distinta: las 5 primeras dosis se administraron cada 6 semanas, y posteriormente cada 12 semanas (con posible ajuste a cada 8 semanas según la actividad de la enfermedad). Aflibercept se administró cada 8 semanas tras las 5 primeras dosis mensuales.

Finalmente, la **seguridad** de brolucizumab en su dosis autorizada se ha caracterizado en 730 pacientes con DMAE neovascular y 368 con edema macular diabético que recibieron al menos una inyección en los ensayos pivotales (aunque no se puede definir completamente por no haber sido comparados frente a placebo); datos que han sido complementados con otros de más de 4 estudios clínicos. El perfil toxicológico de brolucizumab es globalmente benigno, comparable al de otros anti-VEGF⁸. La mayor parte de los efectos adversos, casi siempre leves y transitorios, son atribuibles a la propia administración mediante inyección intravítreo (problemas oculares y palpebrales). La incidencia global de eventos adversos con el nuevo fármaco es muy similar a la de aflibercept (49% vs. 47%), de los cuales

solo en < 1% de los pacientes son graves y motivan una interrupción o retirada del tratamiento.

Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia en pacientes con DMAE tratados a largo plazo fueron de tipo ocular (23% vs. 22% con aflibercept): reducción de la agudeza visual (7,3%), catarata (7%), hemorragia conjuntival (6,3%) y partículas flotantes en el vitreo (5,1%); de ellas, las que revistieron una mayor gravedad fueron la ceguera, la endoftalmitis⁹, oclusión arterial retiniana y desprendimiento de retina, aunque con grado ≥ 3 afectaron a menos del 1% de los pacientes. En pacientes con edema macular diabético, la reacción adversa más frecuente fue la hemorragia conjuntival (5,7%), siendo graves solo algunos casos de oclusión arterial retiniana y

endoftalmitis (≤ 0,5%). Se han descrito también en menor medida efectos adversos no oculares, entre los que destacan las infecciones e infestaciones (0,8%), como la nasofaringitis. En términos de inmunogenicidad, el fármaco induce la generación de anticuerpos neutralizantes anti-fármaco en una proporción no pequeña de pacientes (12-25%), lo que se correlaciona con procesos de inflamación ocular, pero no parece que afecte a su eficacia clínica. Hasta ahora existen datos muy limitados sobre la seguridad de tratamientos de más de 2 años (AEMPS, 2020; AEMPS, 2021).

8 Para este grupo de fármacos de uso por vía intravítreo, los aspectos más preocupantes se relacionan con el potencial riesgo de efectos adversos sistémicos, tales como eventos tromboembólicos arteriales y venosos, hipertensión y hemorragia no ocular. No ha podido concluirse sobre una relación de causalidad con los mismos, pero tampoco descartarlos.

9 Los efectos adversos englobados como inflamación intraocular (uveítis, iritis y vitritis) presentaron una incidencia más alta en los grupos de brolucizumab en comparación con aflibercept (4,4% vs. 0,8%), si bien la mayoría fueron leves o moderados y autolimitados.

Aspectos innovadores

Brolucizumab es un fragmento de anticuerpo monoclonal humanizado, de cadena única, que se une con alta afinidad a las isoformas del VEGF-A (la isoforma predominante VEGF₁₆₅ y las más cortas VEGF₁₁₀ y VEGF₁₂₁) e impide su unión a sus receptores VEGFR-1 y VEGFR-2. Así, inhibe la proliferación de células endoteliales, reduciendo la neovascularización patológica y disminuyendo la permeabilidad vascular: en consecuencia, reduce el edema retiniano y mejora –o, al menos, mantiene– la función visual. El medicamento ha sido autorizado para su administración intravítreo en el tratamiento de la degeneración macular asociada a la edad (DMAE) neovascular y de la alteración visual debida al edema macular diabético.

Su aprobación en DMAE neovascular se sustentó en dos amplios estudios clínicos pivotales con más de 1.800 pacientes y de adecuado diseño (fase 3, multicéntricos, doble ciego y controlado), en los que un tratamiento con el nuevo fármaco probó que no era inferior al uso de afibbercept como comparador activo. Se cumplió el objetivo primario al hallarse una mínima diferencia en la mejor agudeza visual corregida a la semana 48 (diferencia de entre -0,2 a -0,7 letras frente a afibbercept; $p < 0,0001$). Los resultados de las variables secundarias respaldaron a los anteriores: la proporción de pacientes con una mejora visual de ≥ 15 letras a la semana 48 fue similar entre grupos (29–34% con brolucizumab vs. 25–29% con afibbercept) y solo un pequeño número tenía pérdida de agudeza visual en ese momento (4–6% vs. 5%). Además, se confirmó que la eficacia se mantiene al menos hasta los 2 años (diferencia de entre -0,4 y +0,5 letras entre grupos a la semana 96). Las variables relacionadas con parámetros anatómicos y de calidad de vida también dan soporte a la similitud de eficacia de ambos tratamientos, acaso ligeramente favorable a brolucizumab en algunas de ellas.

Para su uso en edema macular diabético, el beneficio clínico de brolucizumab también parece adecuadamente definido, según se probó en otros dos ensayos –de diseño semejante a los de DMAE– que aleatorizaron a más de 900 pacientes. Tras un año de tratamiento, se vio que el cambio medio de la mejor agudeza visual corregida era no inferior en comparación con afibbercept (diferencia de entre -1,3 a +1,2 letras), con una proporción de pacientes respondedores de más de la mitad (50–55%) con la pauta trimestral del nuevo fármaco; a la semana 52 tenían una mejora de agudeza visual de ≥ 15 letras el 36–47% de los pacientes tratados (vs. 37–40% con afibbercept). El efecto sobre la gravedad de la retinopatía diabética fue parejo con ambos tratamientos. De modo interesante, como ocurre en los pacientes con DMAE, la eficacia de brolucizumab se muestra consistente en los distintos subgrupos de pacientes e independiente de factores demográficos o clínicos (como la agudeza visual basal o el tiempo desde el diagnóstico).

Por otra parte, el perfil de seguridad del nuevo fármaco es globalmente benigno y parecido al de otros anti-VEGF: sobresalen las reacciones adversas asociadas a la propia técnica de administración. Con una incidencia de eventos adversos comparable a la de afibbercept (49% vs. 47%), la mayoría son leves y transitorios; se notifican casos graves en < 1% de los pacientes y la tasa de interrupción o retirada del tratamiento también es baja. Sobresalen por su frecuencia las reacciones adversas oculares: reducción de la agudeza visual (7%, mayoritaria en a largo plazo), cataratas (7%), hemorragia conjuntival (6%, más incidente en la fase inicial) y partículas flotantes en el vítreo (5%). La endoftalmitis es quizás la descrita más frecuentemente como grave (< 1%). Por otra parte, la inmunogenicidad del fármaco no parece afectar a su eficacia clínica, si bien la proporción sustancial de pacientes con anticuerpos anti-fármaco

(12–25%) y su asociación con eventos de inflamación ocular (más frecuentes que con afibbercept) hacen conveniente su seguimiento poscomercialización.

En términos comparativos, habiendo demostrado brolucizumab su no inferioridad frente a afibbercept (adequadamente seleccionado como comparador por ser uno de los estándares de tratamiento), faltaría conocer los resultados de una comparación directa con ranibizumab y bevacizumab para afinar en su posicionamiento terapéutico. No obstante, si se revisa la evidencia de comparaciones indirectas –de limitada robustez inherente– entre los agentes anti-VEGF, todo apunta a que pueden tener un perfil beneficio-riesgo similar en pacientes con patología macular. Por ejemplo, recientemente se han publicado dos revisiones sistemáticas de escasa calidad metodológica: una de ellas concluye que bevacizumab es similar a ranibizumab en cuanto al impacto sobre la función visual y al perfil de seguridad, y la otra, que no hay diferencias sustanciales en la eficacia clínica sobre la función visual entre bevacizumab y ranibizumab o ranibizumab y afibbercept (Pham et al., 2019; Solomon et al., 2019).

Las principales limitaciones de la evidencia disponible se refieren a la diferencia en los ajustes posológicos según actividad de la patología en los estudios pivotales, permitidos para brolucizumab y no para afibbercept. No se ha evaluado la pauta de “tratar y extender” que habitualmente se emplea en clínica, lo cual puede dificultar el manejo óptimo del paciente, persistiendo las dudas sobre la pauta más adecuada con el nuevo fármaco. Igualmente, los ensayos pivotales solo incluyeron pacientes no tratados previamente, de modo que no se puede concluir sobre el beneficio-riesgo en pacientes no respondedores a otro agente anti-VEGF (ese cambio de terapia suele ser frecuente), ni tampoco en aquellos con la patología más avanzada. Además, existen datos

clínicos muy limitados sobre su uso durante más de 2 años, por lo que se requieren estudios futuros para esclarecer su potencial terapéutico en una patología crónicamente degenerativa (AEMPS, 2021).

En definitiva, brolucizumab es un nuevo fármaco anti-VEGF que, si bien no incorpora ninguna innovación en cuanto a mecanismo de acción, ha probado un balance beneficio-riesgo positivo, con mejoras de la visión prolongadas en el tiempo en pacientes con DMAE neovascular y edema

macular diabético. Su tecnología más avanzada respecto a otros fármacos del grupo (es un fragmento pequeño de anticuerpo monoclonal) permite un distanciamiento en el tiempo entre dosis de hasta 3 meses en pacientes sin actividad de la enfermedad, frente a intervalos que no solían superar las 6-8 semanas con otros fármacos del grupo. Esta ventaja posológica, quizás el área más susceptible de mejora en el manejo de estos pacientes, puede ser el factor más relevante a su favor, con potencial para favorecer la adherencia terapéutica y aliviar la carga asistencial

y familiar, y mejorar, por tanto, la calidad de vida de los pacientes. A priori, podría posicionarse como una alternativa más a aflibercept y ranibizumab (y bevacizumab), pero las incertidumbres sobre la evidencia han conducido a su no financiación por el Ministerio de Sanidad y limitan por ahora su consideración al mismo nivel de preferencia, por lo que no supone una modificación sustancial de la terapéutica estándar.

Valoración Brolucizumab

▼Beovu® (Novartis)

Grupo Terapéutico (ATC): S01LA06. AGENTES CONTRA TRASTORNOS VASCULARES OCULARES. AGENTES ANTINEOVASCULARIZACIÓN.

Indicaciones autorizadas: tratamiento de la degeneración macular asociada a la edad (DMAE) neovascular (exudativa) y alteración visual debida al edema macular diabético (EMD).

INNOVACIÓN MODERADA (**)

Aporta algunas mejoras, pero no implica cambios sustanciales en la terapéutica estándar.

Fármacos relacionados registrados en España

Fármaco	Medicamento®	Laboratorio	Año
Ranibizumab	Lucentis	Novartis	2007
Aflibercept	Eylea	Bayer	2012
Verteporfina	Visudyne	Rubio	2001

Bibliografía

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Ficha técnica Beovu® (brolucizumab). 2020. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/1191417/FT_1191417.pdf.

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Informe de Posicionamiento Terapéutico de Brolucizumab (Beovu®) en degeneración macular neovascular asociada a la edad. IPT 40/2021. V1. 2021. Disponible en: https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/2021/IPT_40-2021-Beovu.pdf?x45057.

Brown DM, Emanuelli A, Bandello F, Barranco JJE, Figueira J, Souied E et al. KESTREL and KITE: 52-Week Results From Two Phase III Pivotal Trials of Brolucizumab for Diabetic Macular Edema. *Am J Ophthalmol.* 2022; 238: 157-72. DOI: 10.1016/j.ajo.2022.01.004.

Dugel PU, Singh RP, Koh A, Ogura Y, Weissgerber G, Gedif K et al. HAWK and HARRIER: Ninety-Six-Week Outcomes from the Phase 3 Trials of Brolucizumab for Neovascular Age-Related Macular Degeneration. *Ophthalmology.* 2021; 128(1): 89-99. DOI: 10.1016/j.ophtha.2020.06.028.

European Medicines Agency (EMA). Beovu®. European Public Assessment Report (EPAR). 2019. EMA/23630/2020. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/beovu-epar-public-assessment-report_en.pdf.

European Medicines Agency (EMA). Beovu®. European Public Assessment Report (EPAR) - Variation. 2020. EMEA/H/C/004913/II/0010. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/beovu-h-c-004913-ii-0010-epar-assessment-report-variation_en.pdf.

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. *Ophthalmol Retina.* 2022; 6(5): 377-86. DOI: 10.1016/j.oret.2021.12.014.

Solomon SD, Lindsley K, Vedula SS, Krzystolik MG, Hawkins BS. Anti-vascular endothelial growth factor for neovascular age-related macular degeneration. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019;3:CD005139.

Pham B, Thomas SM, Lillie E, Lee T, Hamid J, Richter T et al. Anti-vascular endothelial growth factor treatment for retinal conditions: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open.* 2019;9(5): e022031.

PROGRAMA FORMATIVO 2022

Nueva actividad formativa

Online

CURSO

Formas líquidas de administración oral*

2^a Edición Del 24 oct 2022 al 28 nov 2022

Plazo de inscripción:
abierto hasta el 17 de oct de 2022

OBJETIVO

General: Facilitar a los profesionales farmacéuticos una actualización de sus conocimientos sobre Formulación Magistral de formas líquidas de administración oral.

MATERIAL

Contenidos en formato vídeo y pdf, autoevaluaciones y ejemplos de elaboración de fórmulas magistrales líquidas orales.

PROGRAMA

1. Tipos de formas líquidas orales
2. Ventajas e inconvenientes de su uso
3. Soluciones orales
4. Solventes
5. Otras formas farmacéuticas orales líquidas
6. Vehículos
7. Trucos
8. Resumen

¡Inscríbete!

farmaceuticos.com



Cuota de inscripción: Colegiado: 13€ | No colegiado: 38€

*Solicitada la acreditación a la Comisión de Formación Continuada de las Profesiones Sanitarias de la Comunidad de Madrid con fecha 11/02/2022.



Farmacéuticos

Consejo General de Colegios Farmacéuticos