

**INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO
IPT 141-2023/V1/05072023**

Informe de Posicionamiento Terapéutico de Brolucizumab (Beovu®) en Edema Macular Diabético

Fecha de publicación: 05/07/2023

INTRODUCCIÓN

La retinopatía diabética (RD) es la complicación ocular más frecuente y grave de la diabetes mellitus y la principal causa de ceguera en la población activa de los países desarrollados (1-3). El edema macular diabético (EMD) es una complicación importante de la RD y constituye la causa más frecuente de disminución de la agudeza visual en pacientes diabéticos (4).

El EMD tiene una prevalencia elevada y creciente que, de acuerdo con la Federación Internacional de la Diabetes, se sitúa en torno al 11% de la población diabética, pero que a los 20 años de evolución de la enfermedad puede llegar al 29% (5). No obstante, otros estudios muestran prevalencias de un 5,5% aproximadamente (6). La prevalencia de EMD en España se estima alrededor del 2,7% de la población diabética (7). De acuerdo con un estudio prospectivo realizado en España que incluyó a 366 pacientes con diabetes tipo 1 (DM1) y 15.030 con diabetes tipo 2 (DM2), la incidencia anual del EMD fue similar entre los dos grupos (2,68% en DM1 y 2,19% en DM2). La incidencia total a los 9 años fue ligeramente superior en pacientes con DM1 (8,46% versus 6,36%, respectivamente) (8).

El EMD es un engrosamiento de la retina provocado por la exudación y acumulación de fluido extracelular y proteínas en la mácula, concretamente en la capa de Henle y la capa nuclear interna de la retina (4). La hiperglucemia mantenida provoca un aumento en la producción de factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF) por parte de las células gliales, microgliales y neuronales de la retina. La hipoxia sería otro factor implicado en el aumento de la producción de VEGF (9, 10). El VEGF, además de ser una sustancia con capacidades angiogénicas, tiene una importante actividad permeabilizante y actuaría aumentando la permeabilidad de la barrera hematorretiniana (BHR) y facilitando la extravasación de líquido del compartimento intravascular. Los principales factores de riesgo para el desarrollo de EMD son diabetes de larga duración, mal control glucémico, niveles elevados de hemoglobina glicada (HbA1c) e hipertensión arterial.

La clínica del EM es muy variada y depende en gran parte de su localización. Si se trata de un EM localizado y extrafoveal, puede cursar de forma asintomática. En el caso de que el EM afecte al centro de la fovea, provocará una reducción de la agudeza visual, que será mayor o menor en función del espesor retiniano central y del tiempo de evolución del proceso. El síntoma clínico más común del EMD es la visión borrosa. Otros síntomas pueden incluir metamorfopsia (distorsión de la imagen visual), cambios en

la sensibilidad al contraste, fotofobia, cambios en la visión del color y escotomas (un defecto localizado del campo visual) (11).

La clasificación clínica clásica distingue el EM según sea focal o difuso (12). El EM focal se caracteriza por la existencia de un área de engrosamiento bien definida en el polo posterior, mientras que el EM difuso se caracteriza por un engrosamiento extenso con gran hiperpermeabilidad por disrupción generalizada de la BHR. El ETDRS (*Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group*) clasifica el EM en función de si es o no clínicamente significativo (13). Finalmente, la introducción de la tomografía por coherencia óptica (OCT), ha permitido observar nitidamente el grosor del área macular, lo que permite cuantificar el edema existente y su mejoría con los diversos tratamientos efectuados (14). La OCT permite además clasificar el EM atendiendo a la morfología y atendiendo a la existencia o no de tracción epirretiniana (15).

El abordaje del EMD debe ser multidisciplinar. Es preciso insistir en el control de la glucemia, presión arterial, sobrepeso y lípidos. Tradicionalmente se consideraba como tratamiento de elección la fotocoagulación con láser; sin embargo, actualmente el láser ha sido reemplazado en muchos casos por la farmacoterapia. Los fármacos utilizados en la actualidad para el tratamiento del EMD incluyen fármacos antiangiogénicos (antiVEGF) por vía intravítrea (ranibizumab, aflibercept y bevacizumab, este último, sin autorización para esta indicación) y corticoides intravítreos (implante de liberación prolongada de dexametasona o de fluocinolona).

El tratamiento del EMD depende de la localización y extensión del engrosamiento macular. De acuerdo con la última actualización publicada de la guía de práctica clínica de la Sociedad Española de Retina y Vítreo (SERV) (16), la fotocoagulación con láser solo está indicada en monoterapia en aquellos edemas maculares focales bien definidos, sin afectación de la agudeza visual y sin afectación central. Para los pacientes con afectación central y disminución de la agudeza visual, la farmacoterapia intravítrea es la primera opción, siendo de elección los fármacos antiangiogénicos. En los casos refractarios a la terapia antiVEGF, existe controversia entre el cambio a otro antiVEGF o el cambio a un corticoide. El implante de dexametasona se contempla como alternativa a la terapia antiVEGF en pacientes con EMD que no sean candidatos a la misma, o como una opción más en primera línea en el caso de ojos pseudofáquicos (operados de cataratas). El

implante de fluocinolona representa una buena opción para pacientes con EMD con afectación central que sean refractarios a otros tratamientos. Para los pacientes que no puedan ser tratados con inyecciones intravítreas, se puede considerar el tratamiento con láser a criterio del oftalmólogo. Por último, en aquellos casos en los que existe evidencia de tracción macular y disminución de la agudeza visual moderada-severa, debe considerarse la vitrectomía.

En la práctica clínica se utilizan dos tipos de regímenes de tratamiento con los fármacos intravítreos: uno reactivo (PRN, pro re nata, es decir, a demanda), que consiste en un tratamiento inicial de inyecciones mensuales (habitualmente 3 para ranibizumab y 5 para aflibercept) y luego un seguimiento a intervalos fijos, con inyecciones dependiendo de los resultados de la OCT en cada visita; el otro régimen (T&E, tratar y extender) es proactivo y consiste en iniciar con dosis de tratamiento fijas mensuales hasta que se presente la remisión de la enfermedad y estabilización de la agudeza visual, posteriormente se extiende el intervalo de la terapia en 2 semanas para aflibercept y en 4 para ranibizumab. De esta manera se individualiza a los pacientes en función de la respuesta, pero se trata en todas las visitas (16). Cada vez hay más tendencia a usar el esquema proactivo (16, 17). En la tabla 1 del anexo se resumen las principales características de los fármacos antiVEGF utilizados en el tratamiento del EMD y se describen con mayor detalle las pautas posológicas recomendadas.

BROLUCIZUMAB (BEOVU®)

Brolucizumab (Beovu®) está indicado en adultos para el tratamiento de la alteración visual debida al edema macular diabético. Cuenta con otra indicación para el tratamiento en adultos de la degeneración macular asociada a la edad (DMAE) neovascular (exudativa), que no es objeto de este informe.

Se presenta en jeringas precargadas con solución para inyección de 120 mg/ml de brolucizumab. La dosis recomendada para el tratamiento del EMD es de 6 mg de brolucizumab (0,05 ml) 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).

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

Farmacología

Brolucizumab es un fragmento de anticuerpo monoclonal humanizado de cadena única (scFv), con un peso molecular

de aproximadamente 26 kDa. Se une con alta afinidad a las isoformas VEGF-A, impidiendo su unión a los receptores VEGFR-1 y VEGFR-2. De este modo, Brolucizumab suprime la proliferación de las células endoteliales, reduciendo la neovascularización y disminuyendo la permeabilidad vascular.

Eficacia

La eficacia de brolucizumab en el tratamiento del EMD se ha evaluado en dos ensayos clínicos pivotales: el ensayo CRTH258B2301 (en adelante, estudio KESTREL) y el ensayo CRTH258B2302 (en adelante, estudio KITE). Ambos son ensayos de fase III con un diseño similar: multicéntrico, aleatorizado con doble enmascaramiento y controlados con comparador activo (aflibercept 2 mg), con una duración total de 100 semanas. La principal diferencia en el diseño de los estudios fue que el estudio KESTREL incluyó 3 brazos (brolucizumab 3 mg, brolucizumab 6 mg y aflibercept 2 mg) mientras que el estudio KITE solo comparó brolucizumab 6 mg con aflibercept 2 mg.

Se incluyeron pacientes de edad igual o superior a 18 años con diabetes de tipo 1 o 2 y deficiencia visual debida a EMD. Los pacientes debían tener niveles de HbA1c $\leq 10\%$ en el *screening*. La medicación para el manejo de la diabetes debía haberse mantenido estable durante los 3 meses previos a la aleatorización y presentar expectativas de continuar estable durante el estudio. Los pacientes presentaban una puntuación basal de agudeza visual de entre 78 y 23 letras (medida mediante la puntuación de letras ETDRS) y edema macular que afectase al centro de la mácula, con engrosamiento central de la retina $\geq 320 \mu\text{m}$ en SD-OCT. Cuando ambos ojos eran elegibles, se seleccionó para el estudio aquél con peor agudeza visual, salvo que existiesen razones médicas o éticas para seleccionar el otro ojo. Se incluyeron tanto pacientes naïve (sin tratamiento previo para el EMD) como pacientes previamente tratados con corticosteroides en los 6 meses previos o láser en los 3 meses anteriores, pero se excluyeron aquellos previamente tratados con antiVEGF, implantes intravítreos de dexametasona o fluocinolona o fármacos experimentales. Se excluyeron también aquellos pacientes con antecedentes de cirugía vitreoretiniana, afaquia con la ausencia de cápsula posterior o presión arterial no controlada ($\geq 160 \text{ mmHg}$ en valor sistólico o $\geq 100 \text{ mmHg}$ en el diastólico). En total se aleatorizaron 566 pacientes en el estudio KESTREL y 360 en el estudio KITE. Los pacientes tenían entre 23 y 87 años de edad, con una edad media de 63 años.

En general, en los estudios KESTREL y KITE, los brazos de tratamiento estaban bien balanceados en cuanto a los principales datos demográficos. La raza de los participantes se clasificó predominantemente como “blanca” y la etnia como “no hispana o latina”. La edad media osciló entre los 62,4 y los 64,4 años. La proporción de hombres (62,5-65,5%) fue ligeramente superior a la de mujeres (34,5-37,5%). La mayoría de los pacientes presentaban DM2 ($>91\%$ de los pacientes); en el grupo de pacientes tratados con brolucizumab 6 mg, la proporción de pacientes con

DM1 fue superior (8,4%) a esta proporción entre el grupo de pacientes tratados con brolicizumab 3 mg (5,3%) y aflibercept (3,5%). La mayor parte de los pacientes (>77%) fueron diagnosticados con EMD dentro de los 12 meses previos al estudio, con una pequeña diferencia en los diagnosticados dentro de los 3 meses previos en el estudio KESTREL (63,5% para brolicizumab 6 mg frente a 58,8% para aflibercept). La proporción de pacientes con valores basales de MAVC (mejor agudeza visual corregida) >65 letras (57,9-62,2%) fue ligeramente superior a la de pacientes con MAVC ≤65 letras en los tres brazos de tratamiento. El engrosamiento del subcampo central (CSFT) medio fue similar entre los grupos de tratamiento (456,0-479,9 μm). El porcentaje de pacientes con HbA1c <7,5% fue menor en el grupo brolicizumab 6mg (40,4% en KESTREL y 45,8% en KITE) respecto al grupo aflibercept (57,2% en KESTREL y 53% en KITE).

Los pacientes asignados a los brazos de brolicizumab recibieron dosis de carga cada 6 semanas durante las 5 primeras dosis. A partir de ese momento, los pacientes recibieron dosis de mantenimiento cada 8 o 12 semanas en función del estado de actividad de la enfermedad. Los pacientes asignados a los brazos de aflibercept recibieron 5 dosis de carga mensuales, seguidas de dosis de mantenimiento cada 8 semanas. Para mantener el enmascaramiento, en cada visita de protocolo los pacientes recibieron inyecciones con el fármaco asignado o inyecciones simuladas, excepto en las semanas 20, 28 y 100, en las que no había programado tratamiento en ninguno de los brazos. Cada lugar de investigación contaba con personal cegado y no cegado. El personal no cegado no llevó a cabo ninguna evaluación de agudeza visual, examen oftalmológico (a excepción de la evaluación de seguridad post-inyección), evaluación de la actividad de la enfermedad, evaluación de parámetros de seguridad ni administró cuestionarios VFQ-25. El investigador encargado de administrar la inyección no estaba cegado al tratamiento.

El objetivo principal de los estudios KESTREL y KITE fue demostrar la no inferioridad de brolicizumab frente a aflibercept tras el primer año de tratamiento. La variable principal fue el cambio desde el nivel basal en la Mejor Agudeza Visual Corregida (MAVC), medida mediante la puntuación de letras del ETDRS en la semana 52 de tratamiento. Se fijó un margen de no inferioridad de 4 letras ETDRS. La primera variable secundaria clave fue el cambio desde el nivel basal en la MAVC promediada durante el periodo desde la semana 40 hasta la semana 52 (semanas 40, 44, 48 y 52). Otras variables secundarias estudiadas fueron:

- Proporción de pacientes que recibían dosis de mantenimiento cada 12 semanas en las semanas 52 y 100 de tratamiento.
- Proporción de pacientes que recibían dosis de mantenimiento cada 12 semanas en las semanas 52 y 100 de tratamiento de entre aquellos pacientes que fueron candidatos para este régimen de mantenimiento a partir de la semana 36.

- Cambio desde el valor basal en la MAVC y en parámetros derivados de SD-OCT, fotografía de fondo de ojo y angiografía con fluoresceína.
- Cambio en la puntuación DRSS (gravedad de la retinopatía diabética) por ETDRS en la semana 100. Esta variable se analizó mediante un análisis conjunto (pre-especificado en el plan de análisis estadístico) de los datos de los estudios KESTREL y KITE, dado que los estudios individuales no contaban con poder estadístico suficiente para demostrar la no inferioridad en esta variable.
- Cambio desde el nivel basal en los resultados reportados por los pacientes (VFQ-25) en la semana 100.

Los resultados de la variable principal demostraron la no inferioridad de brolicizumab 6 mg a aflibercept 2 mg, con una mejora en la MAVC de 9,2 letras en el estudio KESTREL y 10,6 letras en el estudio KITE con brolicizumab, frente a 10,5 y 9,4 letras con aflibercept, respectivamente, con un p-valor <0,001 en ambos estudios. No se alcanzó la no inferioridad con la dosis de 3 mg de brolicizumab. En las figuras 1 y 2 se muestra el cambio desde el nivel basal en la MAVC en cada una de las visitas de seguimiento hasta la semana 52 para los estudios KESTREL y KITE, respectivamente. Los resultados de la variable principal y la primera variable secundaria se muestran en las tablas 1 y 2 para los estudios KESTREL y KITE, respectivamente. En la tabla 2 del anexo se resumen los resultados de la variable primaria y las variables secundarias de los estudios KESTREL y KITE, respectivamente.

Figura 1: cambio medio desde el nivel basal en agudeza visual hasta la semana 52 en el estudio KESTREL

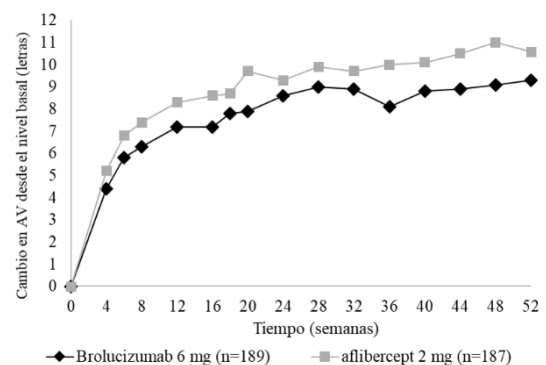


Figura 2: cambio medio desde el nivel basal en agudeza visual hasta la semana 52 en el estudio KITE

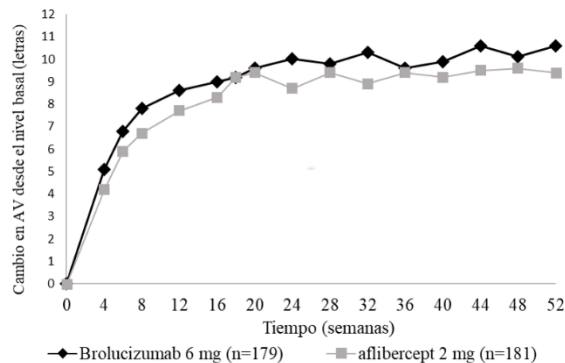


Tabla 1: resultados de agudeza visual en la semana 52 de tratamiento en el estudio KESTREL

	Brolucizumab 6 mg (N=189)	Aflibercept 2 mg (N=187)
Cambio desde el nivel basal en MAVC en la semana 52. Media LS (SE)	9,2 (0,57)	10,5 (0,57)
Diferencia brolucizumab–aflibercept (IC 95%)	-1,3 (-2,9; 0,3); p < 0,001 ^a	
Cambio desde el nivel basal en MAVC promediado en el periodo de la semana 40 a la 52. Media LS (SE)	9 (0,53)	10,5 (0,53)
Diferencia brolucizumab–aflibercept (IC 95%)	-1,5 (-3,0; 0,0); p < 0,001 ^a	
MAVC: mejor agudeza visual corregida. Media LS: Media de mínimos cuadrados (<i>least square</i>). SE: Error estándar (<i>standard error</i>) ^a Valor de p correspondiente a la hipótesis de no inferioridad con un margen de no inferioridad de 4 letras.		

Tabla 2: resultados de agudeza visual en la semana 52 de tratamiento en el estudio KITE

	Brolucizumab 6 mg (N=179)	Aflibercept 2 mg (N=181)
Cambio desde el nivel basal en MAVC en la semana 52. Media LS (SE)	10,6 (0,66)	9,4 (0,66)
Diferencia brolucizumab–aflibercept (IC 95%)	1,2 (-0,6; 3,1); p < 0,001 ^a	
Cambio desde el nivel basal en MAVC promediado en el periodo de la semana 40 a la 52. Media LS (SE)	10,3 (0,62)	9,4 (0,62)
Diferencia brolucizumab–aflibercept (IC 95%)	0,9 (-0,9; 2,6); p < 0,001 ^a	
MAVC: mejor agudeza visual corregida. Media LS: Media de mínimos cuadrados (<i>least square</i>). SE: Error estándar (<i>standard error</i>) ^a Valor de p correspondiente a la hipótesis de no inferioridad con un margen de no inferioridad de 4 letras.		

En el estudio KESTREL, el 55,1% (IC95%: 46,9 a 62,5) de los pacientes del brazo brolucizumab 6 mg y el 47,4% (IC95%: 39,3 a 55,1) de los pacientes del brazo brolucizumab 3 mg mantenían un régimen de dosificación cada 12 semanas en la semana 52 del estudio. El resto de los pacientes requirieron dosis cada 8 semanas. Los

pacientes que tuvieron que mantener un régimen de dosificación cada 8 semanas se identificaron en su mayoría en las visitas de la semana 32 y 36 (33 y 27 pacientes, respectivamente, de los 71 identificados en el brazo brolucizumab 6 mg; y 40 y 32 pacientes, respectivamente, de los 82 identificados en el brazo brolucizumab 3 mg). De los 98 pacientes que cumplieron las condiciones para recibir las dosis de mantenimiento cada 12 semanas desde la semana 36 en el brazo brolucizumab 6 mg, el 87,6% (IC95%: 78,8 a 93,0) continuaban en este régimen en la semana 52. De los 82 pacientes del brazo brolucizumab 3 mg que fueron candidatos para el régimen de mantenimiento cada 12 semanas desde la semana 36 de tratamiento, el 87,0% (IC95%: 77,2 a 92,8) continuaban en este régimen en la semana 52. En el estudio KITE, el 50,3% (IC95%: 42,5 a 57,7) de los pacientes del brazo brolucizumab 6 mg mantenían un régimen de dosificación cada 12 semanas en la semana 52. De los 83 pacientes que requirieron dosis cada 8 semanas, 44 y 35 fueron identificados en las visitas de la semana 32 y 36, respectivamente. De los 87 pacientes que recibieron dosis cada 12 semanas desde la semana 36, el 95,1% (IC95%: 87,4 a 98,1) continuaban con este régimen en la semana 52.

En ambos estudios se llevó a cabo un análisis jerarquizado de las hipótesis a evaluar; dado que no se alcanzó la no inferioridad de la dosis de 3 mg de brolucizumab frente a aflibercept 2 mg, no se llevó a cabo la evaluación del resto de variables secundarias del estudio KESTREL.

En el estudio KITE, se observó una reducción estadísticamente significativa en el engrosamiento del subcampo central (CSFT, por sus siglas en inglés: *Central Subfield Thickness*) en el grupo brolucizumab 6 mg con respecto al grupo aflibercept de -29,4 μm (IC95%: -48,6 a -10,2; p=0,001) en el periodo de la semana 40 a la semana 52. También se evaluó la hipótesis de superioridad de brolucizumab 6 mg a aflibercept para la principal variable secundaria (cambio en MAVC promediado en el periodo de la semana 40 a la semana 52), sin que se alcanzase la significación estadística (p=0,164; evaluada a un nivel de significación unilateral de 0,025).

Debido al diseño jerarquizado del estudio KITE, dado que no se alcanzó la hipótesis de superioridad de brolucizumab 6 mg frente a aflibercept para la primera variable secundaria, el resto de hipótesis se evaluaron únicamente de forma numérica. La proporción de pacientes que mejoraron la MAVC en ≥ 5 , ≥ 10 y ≥ 15 letras ETDRS fue similar entre los brazos brolucizumab 6 mg y aflibercept para ambos estudios. Lo mismo ocurrió con la proporción de pacientes que empeoraron la MAVC en ≥ 5 , ≥ 10 y ≥ 15 letras ETDRS en el estudio KITE. En cambio, en el estudio KESTREL, 1 paciente del grupo aflibercept empeoró la MAVC en ≥ 15 letras vs. ningún paciente del grupo brolucizumab (diferencia de proporciones de -0,7; IC95%: -2,7 a -0,6). En cuanto a los resultados anatómicos, en el estudio KESTREL, no se encontraron diferencias entre los grupos de tratamiento en el CSFT. La proporción de pacientes con fluido subretiniano y/o intrarretiniano en la semana 52 fue del 60,4% en el brazo Brolucizumab 6 mg y del 73,5% en el brazo aflibercept (diferencia de -13,2%;

IC95%: -23,2 a -3,8). En el estudio KITE, la proporción de pacientes con fluido intrarretiniano y/o subretiniano en la semana 52 fue del 54,2% en el brazo brolocizumab y del 72,9% en el brazo aflibercept (diferencia de -18,4%; IC95% de -28,4 a -8,3). En el estudio KESTREL, la mejora en la puntuación VFQ-25 fue comparable entre los grupos de tratamiento tanto en la semana 28 como en la semana 52. En el estudio KITE, no se encontraron diferencias en la mejora de la puntuación VFQ-25 entre los grupos de tratamiento en la semana 28; pero en la semana 52 se observó una mejora en el brazo brolocizumab con respecto al brazo aflibercept (diferencia media de mínimos cuadrados de 2,5; IC95%: 0,2 a 4,8).

Análisis de subgrupos preespecificados

En ambos estudios se llevaron a cabo análisis de subgrupos pre-especificados en función de la categoría de edad (<65 o ≥65 años), sexo, tipo de diabetes, niveles basales de HbA1c (<7,5 o ≥7,5), categoría de MAVC basal (≤65 o >65 letras), tiempo transcurrido desde el primer diagnóstico de EMD (≤3, >3, <12 y ≥12 meses), tipo de EMD (focal o difuso), CSTF basal (<450, ≥450, <650 y ≥650 μm), presencia o ausencia de fluido intrarretiniano, presencia o ausencia de fluido subretiniano y etnia (japonesa o no japonesa).

En el análisis de subgrupos para la variable principal, las diferencias medias de mínimos cuadrados para el cambio en la MAVC fueron en general consistentes con las estimadas para la población general en ambos estudios. En el estudio KESTREL, estas diferencias mostraron una tendencia numérica que favorecía ligeramente a aflibercept en todos los subgrupos, especialmente en el subgrupo de pacientes con edad igual o mayor a 65 años (-3,3; IC95%: -5,5 a -1,2) y con MAVC basal ≤65 letras (-3,8; IC95%: -7,2 a -0,3). En contraste, en el estudio KITE, esta tendencia numérica favorecía ligeramente a brolocizumab en todos los subgrupos excepto en el subgrupo de pacientes con diagnóstico de EMD de más de 12 meses y en los pacientes con CSFT basal ≥650 μm. Las figuras 1 y 2 del anexo recogen los *forest-plot* de los análisis de subgrupos de los estudios KESTREL y KITE, respectivamente.

Para evaluar el beneficio potencial de brolocizumab sobre la retinopatía diabética subyacente en un grupo más numeroso de pacientes con EMD, se llevó a cabo un análisis pre-especificado con los datos agrupados de los dos estudios para la variable secundaria de mejora ≥2 puntos desde el nivel basal en la puntuación DRSS en la semana 52 de tratamiento. Este análisis demostró la no inferioridad de brolocizumab 6 mg frente a aflibercept 2 mg. La proporción de pacientes con una mejora de 2 o más puntos en la puntuación DRSS fue de 28,9% en el brazo brolocizumab y del 24,9% en el brazo aflibercept, con una diferencia del 4% (IC95%: -0,6 a 8,6; p<0,001). El margen de no inferioridad especificado es del -10% para la diferencia de proporciones, por lo que el resultado es significativo.

Por petición del CHMP, se llevaron a cabo análisis adicionales a las 100 semanas de tratamiento. Se trata de análisis *post-hoc* llevados a cabo solamente con el estudio KITE. El cambio medio en la MAVC en la semana 100 de

tratamiento fue de 10,9 letras en el brazo brolocizumab 6 mg y de 8,4 letras en el brazo aflibercept 2 mg, con una diferencia media de mínimos cuadrados de 2,6 letras a favor de brolocizumab (IC95%: 0,2 a 4,9). El 69,6% de los pacientes que fueron elegibles para mantener un régimen de dosificación cada 12 semanas a partir de la semana 32 o 36, fueron capaces de mantenerse en regímenes de dosificación cada 12 o 16 semanas hasta la semana 100 de tratamiento. Si tenemos en cuenta a toda la población de pacientes aleatorizados y asignados a brolocizumab en el estudio KITE que completaron el tratamiento (141 de 179, 78,8%), en la semana 100 de evaluación, el 52,5% mantenían un régimen de dosificación cada 8 semanas, el 22,7% mantenían un régimen de dosificación cada 12 semanas y el 24,8% recibían dosis cada 16 semanas.

Limitaciones, validez y utilidad práctica

En general, el diseño de los estudios de fase 3 es apropiada y la elección de aflibercept como comparador es adecuada, ya que es considerado parte del estándar de tratamiento para el EMD. Los criterios de selección de los pacientes son consistentes con la población diana. Sin embargo, el límite superior del nivel basal de MAVC fue de 78 letras, permitiendo la inclusión de pacientes con discapacidad visual leve y que, por tanto, presentan un menor margen de mejora. Esta subpoblación de pacientes podría atenuar las diferencias entre los tratamientos y favorecer la hipótesis de no inferioridad. De manera general, las características demográficas de los pacientes están bien balanceadas entre los grupos de tratamiento, aunque la proporción de pacientes con MAVC superior a 65 letras fue superior en el brazo brolocizumab (63,7%) que en el brazo aflibercept (49,7%) en el estudio KITE. No obstante, los análisis de subgrupos en base al nivel de agudeza visual basal del estudio KITE produjeron resultados similares a los obtenidos en la población global.

La proporción de pacientes con DM1 es muy limitada (4,9% en el estudio KESTREL y 7,2% en el estudio KITE), pero en los análisis de subgrupos no se encuentran discrepancias en los resultados entre los dos tipos de diabetes. El 29,7% de los pacientes del estudio KESTREL y el 67,8% de los pacientes del estudio KITE procedían de países europeos, lo que parece suficiente para generalizar los resultados a la población europea. Se desconoce la proporción de pacientes previamente tratados con corticosteroides o láser. Los pacientes previamente tratados con antiVEGF o fármacos experimentales y aquellos con cirugía vitreoretiniana previa fueron excluidos de los estudios.

Los pacientes tratados con brolocizumab podían seguir un régimen de dosificación cada 8 o 12 semanas en base a evaluaciones de la actividad de la enfermedad, llevadas a cabo por un investigador cegado. Durante el segundo año de estudio, el investigador, en base a la evaluación de la actividad de la enfermedad, podía extender el régimen de dosificación de los pacientes que recibiesen dosis cada 12 semanas por 4 semanas más. No se han proporcionado criterios definidos para dicha evaluación de la actividad de

la enfermedad; sin embargo, la proporción de pacientes que se mantenían en el régimen de dosificación cada 12 semanas fue similar entre los estudios KESTREL y KITE, lo que sugiere que no existen grandes variaciones entre las evaluaciones de los investigadores. Dado que no se permitió la extensión del régimen de dosificación para los pacientes del grupo aflibercept, a pesar de estar también establecido en su ficha técnica (aunque sólo a partir del primer año de tratamiento) (18), existen algunas limitaciones a la hora de establecer comparaciones que evalúen la carga del tratamiento para los pacientes.

En general, los objetivos del estudio y las variables seleccionadas son aceptables. El cambio medio en la agudeza visual desde el nivel basal es una variable primaria adecuada con relevancia clínica en el EMD. El margen de no inferioridad de 4 letras ETDRS se considera demasiado amplio, sin embargo, el límite inferior del intervalo de confianza no supera el margen de no inferioridad de 3 letras, que se considera aceptable. El análisis de resultados por intención de tratar y por protocolo mostró resultados consistentes, apoyados además por análisis de sensibilidad y por los resultados de la primera variable secundaria clave. La no inferioridad de brolocizumab a aflibercept queda suficientemente demostrada para la dosis de 6 mg, pero no para la dosis de 3 mg, con la que no se alcanzó la significación estadística (19).

Evaluaciones por otros organismos

El *National Institute for Health Care and Excellence* (NICE) ha recomendado el uso de brolocizumab como una opción más de primera línea (al igual que aflibercept y ranibizumab) para el tratamiento de pacientes con deficiencia visual debido a EMD con un grosor de la retina central $\geq 400 \mu\text{m}$ en el momento del inicio del tratamiento (20).

La *Haute Autorité de Santé* (HAS) considera el uso de brolocizumab como una opción más de primera línea (al mismo nivel que aflibercept y ranibizumab) en el tratamiento de la deficiencia visual debida a EMD, en caso de formas difusas o focales próximas al centro de la mácula, en pacientes con agudeza visual igual o inferior a 5/10 y en los que se ha optimizado el manejo de la diabetes. (21).

Seguridad

El análisis de la seguridad de brolocizumab en el tratamiento del EMD está basado en los dos ensayos de fase III previamente descritos (KESTREL y KITE). En total, los dos estudios implicaron a 926 pacientes, de los cuales 368 recibieron brolocizumab 6 mg, 368 recibieron aflibercept 2 mg y 190 recibieron brolocizumab 3 mg. El diseño similar de estos ensayos permitió agrupar los datos de seguridad en tres bases de datos, dos para la fase de carga (S-db 1 y 2) y uno para la fase de mantenimiento (S-db 3):

- **S-db 1:** incluye los datos de los estudios KESTREL y KITE hasta la semana 28 de tratamiento, momento en el que los pacientes del brazo brolocizumab habían recibido las 5 dosis de carga y los pacientes del brazo aflibercept habían recibido las 5 dosis de carga y la primera dosis de mantenimiento, habiendo transcurrido, en ambos brazos, 4 meses desde la última inyección.
- **S-db 2:** incluye los datos de seguridad de ambos estudios de los pacientes del brazo brolocizumab hasta la semana 28 y los del brazo aflibercept hasta la semana 20, cuando los pacientes de ambos brazos han recibido únicamente las 5 dosis de carga y habiendo transcurrido en ambos brazos 4 meses desde la última inyección.
- **S-db 3:** incluye los datos de seguridad de ambos estudios hasta la semana 52 de tratamiento.

La mayor parte de los pacientes (>87%) continuaban en el estudio en la semana 52, con tasas similares en ambos brazos. Debido al diferente régimen de dosificación entre aflibercept y brolocizumab, en la semana 52 de tratamiento, el número medio de administraciones era ligeramente superior en el brazo aflibercept (8,5 vs. 6,9 en brolocizumab 6 mg y 6,8 en brolocizumab 3 mg). El motivo de interrupción del tratamiento más frecuentemente reportado fue por decisión del paciente (4,1% para brolocizumab 6 mg; 3,7% para brolocizumab 3 mg y 2,4% para aflibercept).

No se ha llevado a cabo ningún análisis específico para evaluar la relación entre la dosis de brolocizumab y la incidencia de efectos adversos (EA). De manera general, en la semana 52 de tratamiento, la incidencia de EA oculares en el ojo de estudio fue superior en todos los brazos de tratamiento en el estudio KESTREL (40,2% en el grupo brolocizumab 6 mg; 42,6% en brolocizumab 3 mg y 39,0% en el grupo aflibercept) que en el estudio KITE (29,6% en el brazo brolocizumab 6 mg y 28,7% en el brazo aflibercept). Dado que los datos de seguridad de brolocizumab 6 mg y aflibercept se obtienen de la agrupación de ambos estudios y los de brolocizumab 3 mg proceden únicamente del estudio KESTREL, las comparaciones de las frecuencias de EA entre brolocizumab de 3 y 6 mg deben ser interpretadas con precaución. En el estudio KESTREL, la incidencia global de EA y EA graves oculares y no oculares, así como los EA que llevaron a la interrupción del estudio o tratamiento fue comparable entre los brazos de 3 y 6 mg de brolocizumab.

Durante las primeras 52 semanas de tratamiento, se produjeron 13 muertes entre los estudios KESTREL y KITE: 8 fallecimientos entre los participantes tratados con brolocizumab 6 mg (2,2%), 4 fallecimientos con aflibercept 2 mg (1,1%), y 1 fallecimiento con brolocizumab 3 mg (0,5%). Ninguna de ellas se consideró relacionada con el tratamiento.

Existen dos estudios más en marcha: el estudio KINGLET (de dos brazos, aleatorizado, doble ciego y multicéntrico, de un año de duración, para evaluar la eficacia y seguridad de brolocizumab frente a aflibercept en pacientes chinos adultos con EMD) y el estudio KINGFISHER (de dos brazos, aleatorizado, doble ciego y multicéntrico, de un año

de duración, para evaluar la eficacia y seguridad de brolucizumab cada 4 semanas frente a aflibercept cada 4 semanas en pacientes adultos con EMD). Hasta la fecha del corte de seguridad (15 de enero de 2021), la revisión de los EA graves de estos estudios no ha permitido identificar ninguna nueva señal de seguridad para brolucizumab.

Efectos adversos oculares

La incidencia de EA oculares fue similar entre grupos en los periodos de carga y mantenimiento (en la fase de carga: 24,2% para brolucizumab 6 mg vs. 25% para aflibercept en la semana 28 y 21,2% en la semana 20; y en la fase de mantenimiento: 35,1% para brolucizumab 6 mg vs. 34% para aflibercept). El EA más frecuentemente reportado en ambos periodos fue la hemorragia conjuntival, con tasas similares entre los brazos de tratamiento (en la fase de carga: 4,6% para brolucizumab 6 mg vs. 5,7% en aflibercept en la semana 28 y 4,9% en la semana 20; y en la fase de mantenimiento: 5,7% para brolucizumab 6 mg y 6,5% para aflibercept). Otros EA frecuentes fueron partículas flotantes en el vítreo, dolor ocular, desprendimiento de vítreo y visión borrosa, todos ellos sin diferencias significativas entre los grupos de tratamiento.

Se reportaron más casos de inflamación intraocular en el grupo brolucizumab en ambos periodos, con una diferencia del riesgo en la semana 52 del 1,6% (IC95%: -0,83% a 4,76%). La mayor parte de los casos se reportaron en fases tempranas tras el inicio del tratamiento y la gravedad fue, en la mayoría de los casos, de leve a moderada.

En ambos periodos se reportaron proporciones similares de EA oculares graves entre grupos (en la fase de carga: 1,1% para brolucizumab 6 mg vs 0,8% para aflibercept en la semana 28 y 0,5% en la semana 20; y en la fase de mantenimiento: 1,6% en brolucizumab 6 mg vs. 1,9% en aflibercept). Los EA oculares graves reportados con mayor frecuencia fueron la vasculitis retiniana y la endoftalmitis. La endoftalmitis se reportó en proporciones similares entre los grupos de tratamiento en la semana 52. La vasculitis retiniana grave fue más frecuente en los brazos de tratamiento con brolucizumab: 3 casos en brolucizumab 3 mg y ninguno en los brazos brolucizumab 6 mg y aflibercept. También se reportó 1 caso de oclusión vascular retiniana grave en el brazo brolucizumab 6 mg, que se asoció con una pérdida de visión significativa. Este paciente presentaba trastornos vasculares retinianos en su historial médico, lo que pudo haber contribuido al evento de oclusión arterial retiniana central. El investigador consideró el caso como no relacionado con la medicación o el procedimiento de inyección.

Efectos adversos no oculares

La incidencia de efectos adversos no oculares fue similar en ambos periodos y entre los grupos de tratamiento (en la fase de carga: 49,5% en brolucizumab 6 mg vs. 51,1% en aflibercept; y en la fase de mantenimiento: 64,1% en brolucizumab 6 mg vs. 67,7% en aflibercept).

Los EA más frecuentes se clasificaron como “infecciones e infestaciones” mayor aún en el caso de brolucizumab 3 mg, siendo la nasofaringitis la más común, también en mayor

proporción en el grupo de brolucizumab 3 mg, no pareciendo estar relacionada con la dosis sino con un efecto del estudio. La hipertensión también se reportó con frecuencia y en proporciones similares entre los brazos de tratamiento.

Con respecto a los EA graves no oculares, se reportaron en proporciones similares entre grupos en ambos periodos (en la fase de carga: 10,3% en brolucizumab 6 mg vs. 12,5% en aflibercept y en la fase de mantenimiento: 17,7% en brolucizumab 6 mg vs. 20,1% en aflibercept). El EA grave no ocular más frecuente en el grupo brolucizumab 6 mg fue el infarto de miocardio (en la semana 52, 0,8% con brolucizumab 6 mg, 0,5% con brolucizumab 3 mg y 0,3% con aflibercept).

Efectos adversos de especial interés

- *Endoftalmitis*: Los casos de endoftalmitis ocurrieron durante las primeras 28 semanas de tratamiento. Se detectaron en el 0,3% de los pacientes del brazo brolucizumab 6 mg y el 0,5% de los pacientes del brazo aflibercept 2 mg, con una diferencia de riesgo (brolucizumab – aflibercept) del -0,3% (IC95%: -7,62% a +7,08%). En el brazo brolucizumab 3 mg se detectó un caso de endoftalmitis durante las 28 primeras semanas y otro entre la semana 28 y la 52 (1,1%).

- *Inflamación intraocular*: Se clasificaron como inflamación intraocular los eventos de uveítis, iridociclitis, vasculitis retiniana, iritis e inflamación ocular. En la semana 52 de tratamiento, la proporción de pacientes que sufrieron al menos un evento de inflamación intraocular fue superior en el grupo brolucizumab 6 mg (2,7%) que en el grupo aflibercept (1,1%). La diferencia de riesgo es del 1,6% (IC95%: -0,83% a +4,76%). La proporción de pacientes con inflamación intraocular en el grupo brolucizumab 3 mg fue del 4,7%. Con respecto a la vasculitis retiniana, en la base de datos de seguridad de 52 semanas (S-db 3) hubo un paciente con al menos un evento de vasculitis retiniana en el grupo combinado de brolucizumab 6 mg (0,3%; IC95%: 0,01% a 1,50%) frente a ningún paciente en el grupo combinado de aflibercept 2 mg, con una diferencia de riesgo (brolucizumab 6mg – aflibercept 2 mg) de 0,3 (IC95%: -7,08% a +7,62%). En el brazo brolucizumab 3 mg en el estudio KESTREL un total de 3 pacientes (1,6%) sufrieron al menos un evento de vasculitis retiniana hasta la semana 52 del estudio.

- *Oclusión vascular retiniana*: En la semana 52, 2 pacientes (0,5%) del grupo brolucizumab 6 mg habían sufrido oclusión vascular retiniana frente a 1 paciente (0,3%) del grupo aflibercept (diferencia de riesgo del 0,3%; IC95%: -7,08% a 7,62%). En el grupo brolucizumab 3 mg, la proporción de pacientes que sufrieron oclusión vascular retiniana fue del 1,1% (2 pacientes).

El porcentaje de pacientes que presentaron otros EA de especial interés como hipertensión, hemorragia no ocular, desprendimiento de retina, desgarro de retina o tromboembolismo venoso fue similar entre los grupos brolucizumab 6 mg y aflibercept en la semana 52 de

tratamiento. La proporción de pacientes con eventos de tromboembolismo arterial ocular fue superior en el grupo brolocizumab 6 mg (0,8% vs. 0,3% en aflibercept). Se produjeron eventos de tromboembolismo arterial no ocular en el 3,3% de los pacientes del grupo brolocizumab 6 mg, frente al 2,4% de los pacientes del grupo aflibercept. La proporción de pacientes que sufrieron un incremento transitorio de la presión intraocular también fue superior en el grupo brolocizumab 6 mg (1,9%) que en el grupo aflibercept (0,8%).

Inmunogenicidad

Se ha reportado una incidencia superior de EA de especial interés en pacientes con anticuerpos anti-fármaco (ADA) y anticuerpos neutralizantes (nAb). Sin embargo, la detección de estos anticuerpos no se puede utilizar como predictor para la ocurrencia de estos EA, ya que la mayoría de los pacientes con anticuerpos positivos no experimentaron ningún EA ocular de especial interés.

Experiencia post-autorización

Brolocizumab ha sido comercializado desde el 7 de octubre de 2019 con la indicación de degeneración macular neovascular asociada a la edad y el 28 de marzo de 2022 obtuvo la autorización de la Comisión Europea para la indicación en adultos para el tratamiento de la alteración visual debida a EMD. Se estima que la exposición post-comercialización es de aproximadamente 31.000 años-paciente. Durante el análisis de los datos de seguridad post-comercialización no se han detectado señales de seguridad diferentes a las previamente descritas. En febrero de 2020, en Estados Unidos se detectó un incremento de la incidencia y gravedad de eventos de oclusión vascular retiniana. Desde entonces se han incluido advertencias en la ficha técnica con información sobre los síntomas de estos EA, así como los factores de riesgo identificados mediante estudios retrospectivos de la experiencia de uso en la práctica clínica real. Por último, en octubre de 2021 se acordó con la EMA una comunicación directa a los profesionales sanitarios con recomendaciones actualizadas para minimizar estos riesgos (22); esta comunicación no fue distribuida a nivel nacional debido a que la alerta de seguridad ya estaba incluida en la información del producto cuando se inició la comercialización en España.

Valoración del beneficio clínico

Brolocizumab 6 mg ha demostrado un perfil de eficacia similar al de su comparador: aflibercept. Aflibercept es considerado un tratamiento estándar en pacientes con EMD y, por tanto, un comparador adecuado. Brolocizumab alcanzó la hipótesis de no inferioridad en el cambio de la MAVC desde el valor basal hasta la semana 52 frente a aflibercept, con más del 50% de los pacientes mantenidos en un intervalo de tratamiento cada 12 semanas. La hipótesis de no inferioridad se alcanzó ampliamente con la variable principal y la primera variable secundaria en la semana 52. Además, los resultados fueron consistentes tanto en el análisis por intención de tratar como en el análisis por protocolo. Los resultados en los parámetros

anatómicos y de calidad de vida apoyan la evidencia del beneficio de brolocizumab 6 mg en pacientes con EMD.

DISCUSIÓN

Las terapias antiVEGF son el tratamiento estándar para los pacientes con afectación visual debida a EMD. Sin embargo, el método de administración intravítreo supone una carga importante para los pacientes y para el sistema sanitario (23, 24). Por ello, existe una necesidad de nuevos tratamientos con efectos de mayor duración. Además, existen pacientes que no responden de manera adecuada y la eficacia de un fármaco antiVEGF puede reducirse con el tiempo, pudiendo requerir un cambio a otro antiVEGF.

Los fármacos antiVEGF que se utilizan actualmente en el tratamiento del EMD son ranibizumab, aflibercept y bevacizumab, este último, sin autorización para esta indicación (en la tabla 1 del anexo se resumen las principales características de estos fármacos). El implante intravítreo de dexametasona también se considera una opción de primera línea en el caso de ojos pseudofáquicos, mientras que el implante de fluocinolona está indicado en el deterioro visual asociado al EMD crónico, cuando la respuesta a las terapias disponibles se considera insuficiente (16).

Ranibizumab demostró su eficacia en tres ensayos aleatorizados y controlados de al menos 12 meses de duración: RESOLVE, RESTORE y RETAIN. El estudio RESOLVE fue un ensayo en fase II de 12 meses de duración en el que se comparó la eficacia de ranibizumab frente a tratamiento simulado. El ensayo RESTORE, de fase III, incluyó tres brazos de tratamiento: ranibizumab, fotocoagulación con láser y la combinación de ambos. En este ensayo, se demostró la superioridad de ranibizumab a la fotocoagulación con láser en términos de mejora de la agudeza visual en pacientes con EMD (con una diferencia de mínimos cuadrados en el cambio promedio de la MAVC en el mes 12 de 6,2; $p < 0,0001$). No se encontró ningún beneficio adicional por el uso de terapia combinada con láser frente al uso de ranibizumab en monoterapia (25). El estudio RETAIN (prospectivo, randomizado, multicéntrico y controlado), comparó la seguridad y eficacia de la pauta T&E frente a la pauta PRN con ranibizumab. A 2 años, este estudio demostró la no inferioridad de la pauta T&E a la pauta PRN, con el beneficio adicional de una reducción importante en el número de visitas (40%) (26). No existen comparaciones directas entre ranibizumab y brolocizumab.

La eficacia y seguridad de aflibercept en el tratamiento del EMD se evaluaron en dos ensayos clínicos multicéntricos, aleatorizados, doble ciego y controlados con comparador activo (láser): VIVID^{DME} y VISTA^{DME}. En ambos ensayos se compararon las pautas de aflibercept 2 mg cada 4 semanas, aflibercept 2 mg cada 8 semanas (tras la fase de carga de 5 inyecciones mensuales) y fotocoagulación con láser. Tanto la pauta de dosificación cada 4 semanas como la pauta cada 8 semanas demostraron significación estadística y fueron superiores a la fotocoagulación con láser en términos de cambio medio en la MAVC en la

semana 52, con valores similares entre ambas pautas. Este beneficio se mantuvo hasta la semana 100. Para la pauta de dosificación cada 8 semanas, la diferencia media en los resultados de agudeza visual a las 52 semanas con respecto al láser fue de 10,45 y 9,85 para los estudios VISTA^{DME} y VIVID^{DME}, respectivamente ($p < 0,0001$) (18). Adicionalmente, el estudio VIOLET, prospectivo, randomizado y de fase IIb, comparó la pauta de tratamiento fija cada 8 semanas con las pautas T&E y PRN. Ambas pautas se mostraron no inferiores a la pauta de tratamiento fija. No se encontraron diferencias clínicamente relevantes en términos de cambio medio en la MAVC entre las pautas flexibles (T&E y PRN) y la pauta fija, pero se observó una reducción en la carga de tratamiento para la pauta T&E (menor número de inyecciones y de visitas) (27).

Bevacizumab es un antiVEGF autorizado para el tratamiento por vía intravenosa de varios tumores, pero se utiliza ampliamente por vía intravítrea, fuera de indicación, para el tratamiento del EMD. En un ensayo prospectivo, aleatorizado y controlado se evaluó la eficacia de bevacizumab intravítreo en comparación con la fotocoagulación con láser para el tratamiento del EMD. Tras dos años de tratamiento, los pacientes del brazo bevacizumab habían incrementado su puntuación de MAVC en una mediana de 9 letras frente a una mediana de 2,5 letras en el brazo de pacientes tratados con láser ($p = 0,005$), con un incremento medio de la puntuación de 8,6 letras para bevacizumab frente a una pérdida media de 0,5 letras para el láser (28).

Un estudio prospectivo randomizado comparó la eficacia de bevacizumab, ranibizumab y aflibercept en el tratamiento del EMD. Aflibercept se mostró superior a sus comparadores en los ojos con peor agudeza visual tras 1 año de seguimiento (29). Tras 2 años de seguimiento, aflibercept continuaba mostrándose superior a bevacizumab, pero no a ranibizumab (30). En los pacientes con mejor agudeza visual basal, los tres fármacos mostraban resultados similares. Estos resultados fueron confirmados por un metaanálisis en red que incluyó 24 estudios, concluyendo que existe evidencia, de certeza moderada, de que aflibercept confiere una ventaja en la mejora de la función visual sobre ranibizumab y bevacizumab en pacientes con EMD tras un año de tratamiento, pero no necesariamente en el segundo año frente a ranibizumab (11).

Por su parte, brolucizumab ha demostrado ser no inferior a aflibercept con su dosis de 6 mg, con una diferencia media en la MAVC de -1,3 letras para el estudio KESTREL y 1,2 letras para el estudio KITE ($p < 0,001$) tras 52 semanas de tratamiento. Este efecto se mantuvo al menos hasta la semana 100 de tratamiento (2 años aproximadamente). Estos resultados se vieron apoyados por una reducción estadísticamente significativa del engrosamiento del subcampo central en los pacientes tratados con brolucizumab 6 mg con respecto a los tratados con aflibercept, con una diferencia de -29,4 μm a favor de brolucizumab ($p = 0,001$). No obstante, los mejores

resultados en términos anatómicos no se vieron reflejados en una superioridad en términos de agudeza visual.

En líneas generales, el desarrollo clínico y el diseño de los estudios pivotaes fue adecuado, incluyendo el uso de la inyección simulada para mantener el enmascaramiento. Aflibercept es un tratamiento estándar para el EMD y además existen estudios que indican que podría ser más eficaz que el resto de alternativas antiangiogénicas disponibles. Por tanto, la elección del comparador es adecuada.

Una limitación de los estudios pivotaes es que se permitió ajustar el régimen según la actividad de la enfermedad para brolucizumab, pero no para aflibercept, por lo que existen algunas limitaciones a la hora de establecer comparaciones que evalúen la carga del tratamiento para los pacientes. Por otra parte, los pacientes con brolucizumab que entraron en el régimen de cada 8 semanas no podían volver a re-extender el tratamiento a cada 12 semanas, lo cual no es representativo de la práctica clínica real. Los tratamientos personalizados como T&E y PRN permiten reducir el número de inyecciones y, por tanto, el riesgo asociado a las inyecciones intravítreas; dichos regímenes de tratamiento no se han investigado en los estudios pivotaes. Durante el segundo año se evaluó un régimen más personalizado, permitiendo la extensión del periodo posológico de 12 a 16 semanas a partir de la semana 72. Sin embargo, el corto periodo de evaluación (los pacientes en el régimen cada 16 semanas sólo recibieron un ciclo de tratamiento después de la semana 72) no permite investigar adecuadamente la idoneidad de este régimen de tratamiento (19). En definitiva, aunque el diseño del ensayo con pautas posológicas fijas es adecuado para optimizar la eficacia del comparador y evaluar la eficacia de brolucizumab de forma más conservadora, hubiese sido deseable la inclusión de una fase de estudio, o de un estudio adicional, que investigase pautas más flexibles de tratamiento como T&E, utilizada ampliamente en la práctica clínica.

Otro aspecto a considerar de los estudios pivotaes es que, aunque se permitió la inclusión de pacientes previamente tratados con corticosteroides o láser, se excluyó a aquellos pacientes previamente tratados con otras terapias antiVEGF. El cambio de una terapia antiVEGF a otra se considera en la práctica clínica para los pacientes en los que se reduce el beneficio terapéutico con el tiempo. Se desconoce si la respuesta obtenida para brolucizumab en los estudios pivotaes se alcanzaría en este subgrupo de pacientes.

En general, la aproximación a la evaluación de seguridad en el desarrollo clínico es aceptable. La mayoría de las reacciones adversas estuvieron relacionadas con el procedimiento de administración, de manera similar a lo descrito para el resto de fármacos antiVEGF de administración intravítrea. El EA más frecuente fue la hemorragia conjuntival, con tasas similares a las reportadas en el brazo aflibercept. Dado que ambos brazos de tratamiento recibieron el mismo número de inyecciones (con un mayor número de inyecciones simuladas en el brazo brolucizumab), aquellos EA que sean causados

únicamente por el procedimiento de inyección deben ser comparables.

El perfil de seguridad de brolocizumab 6 mg en pacientes con EMD parece similar al identificado previamente en la población con DMAE. En líneas generales, la incidencia de efectos adversos fue similar para los grupos de tratamiento, sin embargo, la incidencia de inflamación intraocular, incluyendo vasculitis retiniana, fue superior en el grupo brolocizumab, con una diferencia del riesgo de 1,6% (IC95%: -0,83 a 4,76%) entre brolocizumab 6 mg y aflibercept 2 mg.

Se han reportado 4 casos de oclusión vascular retiniana en los grupos de pacientes tratados brolocizumab frente a 1 caso en el grupo aflibercept. Este riesgo, considerado una emergencia oftalmológica, no está incluido en la información de producto de otros fármacos antiVEGF. Este efecto adverso ya fue identificado con anterioridad, durante los estudios para la indicación de brolocizumab en DMAE y en febrero de 2020, se reportó un aumento de la incidencia y gravedad en base a los datos post-autorización de Estados Unidos. Los resultados del estudio MERLIN, llevado a cabo en pacientes con DMAE, indican que el riesgo de oclusión vascular retiniana y de otros efectos adversos como la inflamación intraocular se incrementa cuando se utiliza una pauta de administración de brolocizumab cada 4 semanas tras las dosis de carga iniciales (31). Por ello, la ficha técnica de brolocizumab recoge la advertencia de que el intervalo entre dos dosis durante la fase de mantenimiento no debe ser inferior a 8 semanas (32).

Con respecto al perfil de seguridad sistémico, tanto la hipertensión, como la hemorragia no ocular y el tromboembolismo arterial o venoso son riesgos conocidos del tratamiento antiVEGF cuando se administra por vía intravenosa. No se han encontrado diferencias significativas entre los grupos de pacientes tratados con brolocizumab o aflibercept por vía intravítrea. Considerando la baja exposición sistémica, no se ha establecido ninguna relación causal entre estos eventos y el uso de brolocizumab, si bien estos efectos se han incluido en la información del producto como riesgos potenciales (32).

En resumen, brolocizumab 6 mg ha demostrado ser no inferior en eficacia a aflibercept en el tratamiento del EMD en términos de mejora de la agudeza visual. Su perfil de seguridad parece similar al de aflibercept, excepto por la mayor frecuencia de inflamación intraocular y oclusión vascular retiniana. No existen comparaciones directas ni indirectas con ranibizumab o bevacizumab, si bien aflibercept cuenta con estudios que lo sitúan como la opción más eficaz en el tratamiento de la deficiencia visual debida a EMD y, por tanto, constituye un comparador adecuado.

CONCLUSIÓN

Brolocizumab, en su dosis de 6 mg, ha demostrado su no inferioridad a aflibercept en términos de mejora de la

agudeza visual en pacientes con EMD. Con respecto a la pauta de administración, los estudios muestran que aproximadamente la mitad de los pacientes son candidatos a extender la pauta posológica a una dosis cada 12 semanas y que la mayor parte de estos pacientes pueden ser identificados durante las primeras 36 semanas. Sin embargo, no se dispone de estudios en EMD que confirmen la eficacia de brolocizumab comparada con estrategias de tratamiento más flexibles como las pautas PRN o T&E, utilizadas actualmente en la práctica clínica. También sería conveniente disponer de estudios que evaluaran la eficacia de brolocizumab en pacientes previamente tratados con otro antiVEGF.

A pesar de haber mostrado una eficacia similar a aflibercept, los datos indican un riesgo mayor de inflamación intraocular con brolocizumab que con aflibercept. Esto se ha detectado tanto en pacientes con EMD como en pacientes con DMAE. Además, tanto en los ensayos clínicos en pacientes con DMAE como en los datos post-comercialización se han detectado eventos de oclusión vascular en la retina, que también han sido reportados en los ensayos clínicos llevados a cabo con la población más joven de pacientes con EMD. Estas limitaciones no permiten considerar brolocizumab al mismo nivel que otras opciones actualmente disponibles para pacientes con EMD que presentan mayor experiencia de uso, como aflibercept o ranibizumab.

CONSIDERACIONES FINALES DEL GC REVALMED SNS

La Dirección General de Cartera Común de Servicios del SNS y Farmacia (DGCCSSNSYF) ha emitido resolución de financiación para la indicación de BEOVU® (brolocizumab), para el tratamiento en adultos de “la alteración visual debida al edema macular diabético (EMD)”.

La elección entre BEOVU® (brolocizumab) y las alternativas existentes deberá tener en cuenta los aspectos indicados en la conclusión de este IPT.

REFERENCIAS

1. Frank RN. Diabetic retinopathy. *N Engl J Med.* 2004; 350:48-58.
2. Klein R, Klein BE, Moss SE, Davis MD, DeMets DL. The Wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy. IV. Diabetic macular edema. *Ophthalmology.* 1984; 91:1464-1474.
3. Tranos PG, Wickremasinghe SS, Stangos NT, Topouzis F, Tsinopoulos I, Pavesio CE. Macular edema. *Surv Ophthalmol.* 2004; 49:470-490.
4. Ciulla TA, Amador AG, Zinman B. Diabetic retinopathy and diabetic macular edema: pathophysiology, screening, and novel therapies. *Diabetes Care.* 2003; 26:2653-2664.
5. Flaxman SR, Bourne RRA, Resnikoff S, Ackland P, Braithwaite T, Cicinelli MV, et al. Vision Loss Expert Group of the Global Burden of Disease Study. Global causes of blindness and distance vision impairment 1990-2020: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Glob Health.* 2017; 5:e1221-e1234.
6. Im JHB, Jin YP, Chow R, Yan P. Prevalence of diabetic macular edema based on optical coherence tomography in people with diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Surv Ophthalmol.* 2022; 67:1244-1251.
7. Li JQ, Welchowski T, Schmid M, Letow J, Wolpers C, Pascual-Camps I, et al. Prevalence, incidence and future projection of diabetic eye disease in Europe: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Epidemiol.* 2020; 35:11-23.
8. Romero-Aroca P, Navarro-Gil R, Valls-Mateu A, Sagarra-Alamo R, Moreno-Ribas A, Soler N. Differences in incidence of diabetic retinopathy between type 1 and 2 diabetes mellitus: a nine-year follow-up study. *Br J Ophthalmol.* 2017; 101:1346-1351.
9. Nguyen QD, Shah SM, Van Anden E, Sung JU, Vitale S, Campochiaro PA. Supplemental oxygen improves diabetic macular edema: a pilot study. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2004; 45:617-624.
10. Derevanik NL, Vinore SA, Xiao WH, Mori K, Turon T, Hudish T, et al. Quantitative assessment of the integrity of the blood-retinal barrier in mice. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2002; 43:2462-2467.
11. Virgili_G, Parravano_M, Evans_JR, Gordon_I, Lucenteforte_E. Anti-vascular endothelial growth factor for diabetic macular oedema: a network meta-analysis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2018, Issue 10. Art. No.: CD007419.
12. Browning DJ, Altaweel MM, Bressler NM, Bressler SB, Scott IU, Diabetic Retinopathy Clinical Research Network. Diabetic macular edema: what is focal and what is diffuse? *Am J Ophthalmol.* 2008; 146:649-655.
13. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. Grading diabetic retinopathy from stereoscopic color fundus photographs--an extension of the modified Airlie House classification. ETDRS report number 10. *Ophthalmology.* 1991; 98(5 Suppl):786-806.
14. Otani T, Kishi S, Maruyama Y. Patterns of diabetic macular edema with optical coherence tomography. *Am J Ophthalmol.* 1999; 127:688-693.
15. Panozzo G, Parolini B, Gusson E, Mercanti A, Pinackatt S, Bertoldo G, et al. Diabetic macular edema: an OCT-based classification. *Semin Ophthalmol.* 2004; 19:13-20.
16. Manejo de las complicaciones oculares de la diabetes. Retinopatía Diabética y Edema Macular. "Guías de Práctica Clínica de la SERV". Disponible en www.serv.es.
17. Freund KB, Korobelnik JF, Devenyi R, Framme C, Galic J, Herbert E, et al. TREAT-AND-EXTEND REGIMENS WITH ANTI-VEGF AGENTS IN RETINAL DISEASES: A Literature Review and Consensus Recommendations. *Retina.* 2015; 35:1489-1506.
18. Ficha Técnica de Lucentis®. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/106374003/FT_106374003.html.
19. European Public Assessment Report (EPAR) de Beovu® (EMA/23630/2020). Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/beovu-h-c-004913-ii-0010-epar-assessment-report-variation_en.pdf.
20. Brolocizumab for treating diabetic macular oedema. Technology appraisal guidance [TA820] 2022. Disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta820/chapter/1-Recommendations>.
21. Haute Autorité de Santé (HAS). Beovu (brolocizumab). Avis sur les médicaments. 2022. Disponible en: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3375404/fr/beovu-brolocizumab.
22. Direct Healthcare Professional Communication. Beovu® (brolocizumab): Updated recommendations to minimise the known risk of intraocular inflammation, including retinal vasculitis and/or retinal vascular occlusion. Oct, 2021. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/dhpc/direct-healthcare-professional-communication-dhpc-beovu-r-brolocizumab-updated-recommendations/retinal-vascular-occlusion_en.pdf.
23. García-Layana A, García-Arumí J, Figueroa MS, Arias Barquet L, Ruíz-Moreno JM, Monclús-Arbona L, et al. Management of Wet Age-Related Macular Degeneration in Spain: Challenges for Treat and Extend Implementation in Routine Clinical Practice. *J Ophthalmol.* 2019; 2019:9821509.
24. Gallego-Pinazo R, Pina-Marin B, Comellas M, Aceituno S, Gómez-Baldó L, Blanch C, et al. Patient and retina specialists' preferences in neovascular age-related macular degeneration treatment. A discrete choice experiment. *PLoS One.* 2021; 16:e0261955.
25. Prunte C, Fajnkuchen F, Mahmood S, Ricci F, Hatz K, Studnička J, et al. Ranibizumab 0.5 mg treat-and-extend regimen for diabetic macular oedema: the RETAIN study. *Br J Ophthalmol.* 2016; 100:787-795.
26. Ficha Técnica de Eylea®. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/112797001/FT_112797001.html.

27. Garweg JG, Štefanickova J, Hoyng C, Niesen T, Schmelter T, Leal S, et al. Dosing Regimens of Intravitreal Aflibercept for Diabetic Macular Edema Beyond the First Year: VIOLET, a Prospective Randomized Trial. *Adv Ther.* 2022; 39:2701-2716.
28. Rajendram R, Fraser-Bell S, Kaines A, Michaelides M, Hamilton RD, Esposti SD, et al. A 2-year prospective randomized controlled trial of intravitreal bevacizumab or laser therapy (BOLT) in the management of diabetic macular edema: 24-month data: report 3. *Arch Ophthalmol.* 2012; 130:972-979.
29. Diabetic Retinopathy Clinical Research Network, Wells JA, Glassman AR, Ayala AR, Jampol LM, Aiello LP, et al. Aflibercept, bevacizumab, or ranibizumab for diabetic macular edema. *N Engl J Med.* 2015; 372:1193-1203.
30. Wells JA, Glassman AR, Ayala AR, Jampol LM, Bressler NM, Bressler SB, et al. Aflibercept, Bevacizumab, or Ranibizumab for Diabetic Macular Edema: Two-Year Results from a Comparative Effectiveness Randomized Clinical Trial. *Ophthalmology.* 2016; 123:1351-1359.
31. Khanani AM, Brown DM, Jaffe GJ, Wykoff CC, Adiguzel E, Wong R, et al. MERLIN: Phase 3a, Multicenter, Randomized, Double-Masked Trial of Brolucizumab in Participants With nAMD and Persistent Retinal Fluid. *Ophthalmology.* 2022:S0161-6420.
32. Ficha Técnica de Beovu®. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1191417/FT_1191417.html.

GRUPO DE EXPERTOS

(por orden alfabético)

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios

Nodos de la red REvalMed: Nodo de Patología cardiovascular y factores de riesgo CV, Hematología no oncológica y respiratorio. Subnodo de Patología Cardiovascular y Factores de Riesgo CV.

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

El Laboratorio Titular, la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH), la Sociedad Española de Farmacología Clínica (SEFC), la Sociedad Española de Oftalmología (SEO), la Sociedad Española de Retina y Vítreo (SERV), la Alianza General de Pacientes (AGP), la Asociación Mácula-Retina, la Federación Española de Diabetes (FEDE), el Foro Español de Pacientes (FEP) y la Plataforma de Organizaciones de Pacientes (POP) han tenido oportunidad de enviar comentarios al documento, si bien el texto final es el adoptado por el GC REvalMed SNS.

ANEXO

Tabla 1. Características diferenciales comparadas con otras alternativas similares

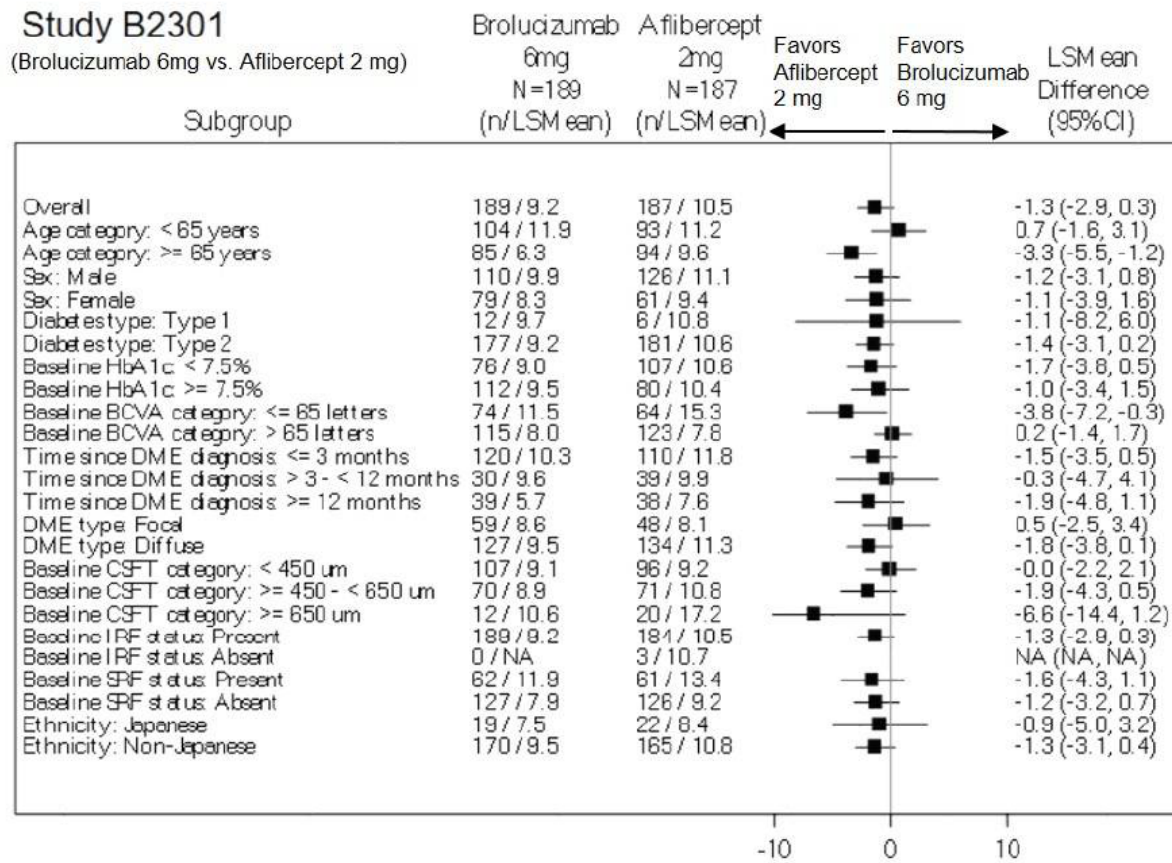
CARACTERÍSTICAS DIFERENCIALES COMPARADAS CON OTRAS ALTERNATIVAS SIMILARES				
Nombre	Brolucizumab	Aflibercept	Ranibizumab	Bevacizumab
Presentación	Solución de brolucizumab 120 mg/ml en vial o jeringa precargada de 0,165 ml	Solución de aflibercept de 40 mg/ml en vial de 100 µL o jeringa precargada de 90 µL	Solución de ranibizumab 10 mg/ml en vial de 0,23 ml o en jeringa precargada de 0,165 ml.	Concentrado para solución de perfusión (25 mg/ml)
Posología	6 mg (0,05 ml) administrados en forma de inyección intravítrea cada 6 semanas para las 5 primeras dosis. Después el médico puede individualizar el tratamiento en base a la actividad de la enfermedad. En pacientes sin actividad de la enfermedad, se debe considerar el tratamiento cada 12 semanas. En pacientes con actividad de la enfermedad, se debe considerar el tratamiento cada 8 semanas.	2 mg (0,05 ml) por vía intravítrea. El tratamiento se inicia con una inyección mensual para las 5 primeras dosis seguida de una inyección cada 2 meses. Tras los primeros 12 meses de tratamiento, en función de la valoración de los resultados visuales y/o anatómicos, el intervalo entre tratamientos puede ampliarse, como en una pauta posológica de “tratar y extender”, donde los intervalos entre tratamientos se suelen aumentar en incrementos de 2 semanas. Existen datos limitados para intervalos de tratamiento superiores a 4 meses. Si se observa un deterioro de los resultados visuales y/o anatómicos, se debe reducir el intervalo entre dosis según corresponda. No se han estudiado intervalos de tratamiento inferiores a 4 semanas entre inyecciones.	0,5 mg (0,05 ml) administrados mediante inyección intravítrea única. El intervalo entre dos dosis inyectadas en el mismo ojo debe ser como mínimo de 4 semanas. 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. Si se trata 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. En el caso del EMD se puede espaciar hasta 1 mes cada vez.	No tiene indicación autorizada para su uso por vía intravítrea. En la práctica clínica se administra en inyecciones individuales de 1,25 mg (0,05 ml) siguiendo una pauta posológica igual a la de ranibizumab (15).
Indicación aprobada en FT o no	Alteración visual debida al edema macular diabético.	Alteración visual debida al EMD.	Tratamiento de la alteración visual debida al EMD.	No
Efectos adversos	La reacción adversa notificada con mayor frecuencia fue hemorragia conjuntival (5,7%). Las reacciones adversas más graves fueron oclusión arterial retiniana (0,5%) y endoftalmitis (0,3%).	Las reacciones adversas observadas más frecuentemente fueron hemorragia conjuntival (25%), hemorragia retiniana (11%), agudeza visual reducida (11%), dolor ocular (10%), catarata (8%), aumento de la presión intraocular (8%), desprendimiento de vítreo (7%) y partículas flotantes en el vítreo (7%). Se produjeron reacciones adversas oculares graves relacionadas con el procedimiento de inyección en menos de 1 de cada 1900 inyecciones, que incluyeron ceguera, endoftalmitis, desprendimiento de retina, catarata traumática, catarata, hemorragia vítrea, desprendimiento de vítreo y aumento de la presión intraocular.	Las reacciones adversas oculares más frecuentes son: dolor ocular (17,6%), hiperemia ocular (3,9%), aumento de la presión intraocular (29,4%), vitritis, desprendimiento de vítreo (3,9%), hemorragia retiniana (3,9%), alteración visual (2%), partículas flotantes en el vítreo (15,7%), hemorragia conjuntival (25,5%), irritación ocular (2%), sensación de cuerpo extraño en los ojos (5,9%), aumento de lagrimeo (7,8%), blefaritis (2%), ojo seco y prurito ocular (3,9%). Las reacciones adversas no oculares más frecuentes son cefalea, nasofaringitis y artralgia. Las reacciones adversas de mayor gravedad incluyen endoftalmitis, ceguera, desprendimiento de retina, desgarro retiniano y catarata traumática iatrogénica.	Los EA más frecuentemente reportados en el estudio BOLT (28) fueron: hemorragia subconjuntival (41,94%) e irritación ocular (16,13%). Otros EA oculares reportados fueron aumento de la presión intraocular (10,8%), reducción transitoria de la visión (10,8%). Se produjo un EA ocular grave (aumento de la presión intraocular).

Tabla 2. Extracción y expresión de resultados de los estudios KESTREL y KITE.

Extracción de resultados de los estudios KESTREL Y KITE				
Estudio	KESTREL		KITE	
	Brolucizumab 6 mg (N=189)	Aflibercept 2 mg (N=187)	Brolucizumab 6 mg (N=179)	Aflibercept 2 mg (N=181)
Variable				
Cambio en la MAVC desde el inicio (letras ETDRS) en la semana 52. Media LS (SE)	9,2 (0,57)	10,5 (0,57)	10,6 (0,66)	9,4 (0,66)
Diferencia BRO-AFL (IC95%)	-1,3 (-2,9; 0,3); p<0,001 ^a		1,2 (-0,6; 3,1); p<0,001 ^a	
Cambio en la MAVC desde el inicio (letras ETDRS). Promedio de la semana 40 a 52. Media LS (SE)	9 (0,53)	10,5 (0,53)	10,3 (0,62)	9,4 (0,62)
Diferencia BRO-AFL (IC95%)	-1,5 (-3,0; 0,0); p<0,001 ^a		0,9(-0,9; 2,6); p<0,001 ^a	
Proporción de pacientes en régimen q12w en la semana 52 (IC 95%)	55,1% (46,9; 62,5)	–	50,3% (42,5; 57,7)	–
Cambio desde el inicio en CSFT (µm). Promedio de semanas 40 a 52. Media LS (SE)	-159,5 (5,88)	-158,1 (5,91)	-187,1 (6,91)	-157,7 (6,89)
Diferencia BRO-AFL (IC95%)	-1,4 (-17,9; 15,0)		-29,4 (-48,6; -10,2); p=0,001 ^b	
Cambio en la MAVC desde el inicio (letras ETDRS) en la semana 100. Media LS (SE)	–	–	10,9 (0,85)	8,4 (0,85)
Diferencia BRO-AFL (IC95%)	–		2,6 (0,2; 4,9)	
Proporción estimada* de pacientes con fluido subretiniano y/o intrarretiniano	60,4%	73,5%	54,5%	72,9%
Diferencia BRO-AFL (IC95%)	-13,2% (-23,2; -3,8)		-18,4 (-28,5; -8,3)	
Proporción de pacientes con aumento ≥5 letras en la MAVC o puntuación ≥84 letras en la semana 52	75,1%	77,5%	77,7%	79%
Diferencia BRO-AFL (IC95%)	-3,5 ^b (-11,9; 5,3)		0,4 ^c (-7,6; 8,9)	
Proporción de pacientes con aumento ≥10 letras en la MAVC o puntuación ≥84 letras en la semana 52	52,9%	56,7%	61,5%	58,6%
Diferencia BRO-AFL (IC95%)	-5,8 ^b (-14,6; 3,7)		5,4 ^c (-3,9; 14,7)	
Proporción de pacientes con aumento ≥15 letras en la MAVC o puntuación ≥84 letras en la semana 52	37%	39%	46,4%	37,6%
Diferencia BRO-AFL (IC95%)	-4,1 ^b (-13,3; 5,9)		9,6 ^c (-0,4; 20,2)	
Proporción estimada** de pacientes con disminución ≥15 letras en la MAVC en la semana 52	0%	0,7%	1,1%	1,7%
Diferencia BRO-AFL (IC95%)	-0,7% (-2,7; -0,6)		-0,7% ^d (-3,2; 1,6)	
Proporción estimada* de pacientes con disminución ≥15 letras en la MAVC en la semana 100	–	–	2,1%	3,5%
Diferencia BRO-AFL (IC95%)	–		-1,3% (-4,8; 2,0)	
Puntuación VFQ-25 en la semana 28. Media LS	5,9	7,9	5,9	6,1
Diferencia BRO-AFL (IC95%)	-1,9 (-4,2; 0,3)		-0,2 (-2,3; 1,9)	
Puntuación VFQ-25 en la semana 52. Media LS	7,1	8,1	9,1	6,5
Diferencia BRO-AFL (IC95%)	-1,0 (-3,4; 1,4)		2,5 (0,2; 4,8)	

MAVC: Mejor Agudeza Visual Corregida.
LS: Least Square (mínimos cuadrados).
SE: Standard Error (error estándar).
q12w: régimen de dosificación cada 12 semanas.
CSFT: Central Subfield Thickness (grosor del subcampo central)
* Modelo de regresión logística ajustado por estado de fluido basal (intrarretiniano y/o subretiniano), categorías de edad (<65, ≥65 años) y tratamiento.
** Modelo estadístico de regresión logística ajustada por categorías de MAVC basal (≤65, >65), edad (<65, ≥65) y tratamiento como factores de efectos fijos.
^a Valor de p correspondiente a la hipótesis de no inferioridad con un margen de no inferioridad de 4,0 letras.
^b Estimación de la diferencia entre tratamientos usando un modelo de regresión logística ajustada por la puntuación MAVC basal.
^c Modelo estadístico de regresión logística ajustada por categorías de MAVC basal (≤65, >65), edad (<65, ≥65) y tratamiento como factores de efectos fijos.
^d Estimación de la diferencia entre tratamientos usando un modelo de regresión logística ajustado por categorías de MAVC basal (≤65, >65), edad (<65, ≥65) y tratamiento como factores de efectos fijos.

Figura 1: Forest plot de los resultados del test ANOVA para el cambio desde el valor basal en la MAVC en la semana 52 para los subgrupos de interés en el estudio KESTREL.



LS Mean estimate difference for brolucizumab – aflibercept (positive value for estimate favors brolucizumab). n is the number of subjects with data used in the model.

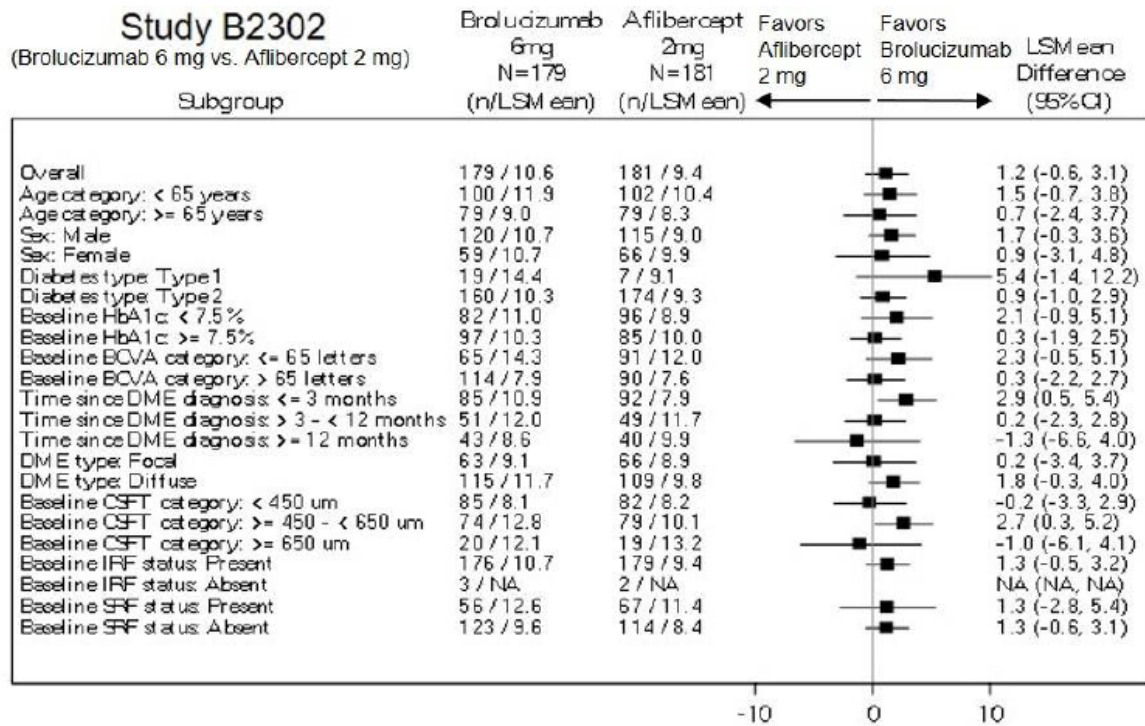
Analyzed using ANOVA which contains baseline BCVA categories (≤65, >65 letters), age categories (<65, ≥65 years) and treatment as fixed effect factors.

For subgroup analyses by baseline BCVA and age categories, the corresponding fixed effect factors are removed from the model.

BCVA assessments after start of alternative DME treatment in the study eye are censored and replaced by the last value prior to start of this alternative treatment.

Source: [Table 14.2-1.1](#), [Table 14.2-1.7](#)

Figura 2: Forest plot de los resultados del test ANOVA para el cambio desde el valor basal en la MAVC en la semana 52 para los subgrupos de interés en el estudio KITE.



LS Mean estimate difference for Brolucizumab – Aflibercept (positive value for estimate favors brolucizumab). n is the number of subjects with data used in the model.

Analyzed using ANOVA which contains baseline BCVA categories (≤65, >65 letters), age categories (<65, ≥65 years) and treatment as fixed effect factors.

For subgroup analyses by baseline BCVA and age categories, the corresponding fixed effect factors are removed from the model.

BCVA assessments after start of alternative DME treatment in the study eye are censored and replaced by the last value prior to start of this alternative treatment.

Source: [Table 14.2-1.1](#), [Table 14.2-1.7](#)