
FÁRMACOS UTILIZADOS PARA DMAE NEOVASCULAR

Brolucizumab

Dr. Martín Charles

Codirector de Charles Centro Oftalmológico, Buenos Aires, Argentina.

El brolucizumab es una terapia anti-VEGF de última generación para el tratamiento de la DMAE neovascular, que es un innovador fragmento de anticuerpo de cadena simple humanizado (scFc)¹⁻². Es el primero en su tipo para uso oftálmico, diseñado para lograr una mejor concentración del fármaco con una sola inyección, una rápida penetración en los tejidos y un efecto duradero en general.

Tiene un peso molecular de 26 kDA, lo cual permite inyectar entre un 11.2-13.3 más molécula por inyección que aflibercept, que fue su comparador. La droga fue aprobada por FDA en octubre de 2019¹ y por nuestra entidad regulatoria ANMAT en junio de 2020 y se encuentra comercialmente disponible desde febrero de 2021. Su nombre comercial es VSIQQ® y pertenece al laboratorio Novartis (Basilea, Suiza).

También fue aprobada por distintas entidades regulatorias en todo el mundo, como la Agencia Europea de Medicamentos (febrero 2020) y agencias similares en el Reino Unido y en Australia, entre otras. Los estudios pivotaes llamados Hawk y Harrier (H&H) demostraron la eficacia de la droga, con agudezas visuales no inferiores a aflibercept, con un margen de 4 letras y resultados anatómicos comprobados por OCT donde se evidenció un mayor secado de la retina en todas las visitas, aun inyectando menos³.

Durabilidad

Más de un 50% de los pacientes tratados con brolucizumab lograron mantenerse en tratamiento con intervalos de cada 12 semanas durante el primer año de tratamiento, y de estos pacientes

más del 80% se mantuvo en el mismo intervalo (Q12W) durante el segundo año de tratamiento³.

El comparador fue aflibercept en dosis fijas cada 8 semanas. Si bien los estudios H&H mostraron buena durabilidad de la droga, actualmente está en marcha el estudio “Talon” donde se compara aflibercept versus brolucizumab en modalidad T&E luego de la dosis de carga.

Seguridad

Brolucizumab exhibió un perfil de seguridad general bien tolerado y comparable con los otros anti VEGFs. Los estudios pivotaes mostraron los siguientes índices de inflamación intraocular³:

- 4% inflamación
- 3% inflamación más vasculitis
- 2% inflamación más vasculitis más oclusión vascular
- 1% pérdida de 15 letras o más

Brolucizumab presentó igual proporción de pérdida visual que aflibercept. Se evidenció que no todos los pacientes que presentaron un cuadro de inflamación perdieron visión, sino que algunos hasta ganaron AV a pesar de haber cursado un cuadro inflamatorio⁴. Igualmente, acorde a recientes publicaciones, el aspecto de la vasculitis debe ser considerado por el médico tratante y estar expectante para actuar ante su aparición⁴⁻⁸.

Conclusiones

Resultados visuales y anatómicos

Las ganancias de agudezas visuales obtenidas por brolucizumab a la semana 48 se mantuvieron

hasta la semana 96. Luego de la dosis de carga menos pacientes con brolocizumab presentaron actividad de la enfermedad. Los resultados anatómicos evidenciados por OCT fueron superiores también demostrando un rápido “secado” de la retina y logrando un mejor control de líquido a lo largo de los 2 años de tratamiento.

Potencial durabilidad

Quedó demostrado que más de un 50 % de los pacientes logró mantenerse en dosis de cada 12 semanas luego de la dosis de carga. Con el estudio Talon (T&E) se evaluará una mejor durabilidad de la droga.

Seguridad

Brolucizumab presenta un perfil de seguridad aceptable, aunque requiere atención sobre reacción inflamatoria intraocular.

Potencial de eficacia

Posiblemente se requiera de un menor número de inyecciones para controlar la enfermedad, algo que se deberá confirmar en futuros estudios.

Referencias

1. Markham A. Brolucizumab: first approval. *Drugs* 2019; 79: 1997-2000. doi:10.1007/s40265-019-01231-9
2. Nguyen QD, Das A, Do DV *et al.* Brolucizumab: evolution through preclinical and clinical studies and the implications for the management

of neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2020; 127: 963-976. doi:10.1016/j.ophtha.2019.12.031

3. Dugel PU, Koh A, Ogura Y *et al.* HAWK and HARRIER: phase 3, multicenter, randomized, double-masked trials of brolocizumab for neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2020; 127: 72-84. doi:10.1016/j.ophtha.2019.04.017

4. Dugel PU, Singh RP, Koh A *et al.* HAWK and HARRIER: ninety-six-week outcomes from the phase 3 trials of brolocizumab for neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2021; 128: 89-99. doi:10.1016/j.ophtha.2020.06.028

5. Bauman CR, Spaide RF, Vajzovic L *et al.* Retinal vasculitis and intraocular inflammation after intravitreal injection of brolocizumab. *Ophthalmology* 2020; 127: 1345-1359. doi:10.1016/j.ophtha.2020.04.017

6. Bauman CR, Bodaghi B, Singer M *et al.* Expert opinion on management of intraocular inflammation, retinal vasculitis, and vascular occlusion after brolocizumab treatment. *Ophthalmol Retina* 2021; 5: 519-527. doi:10.1016/j.oret.2020.09.020

7. Monés J, Srivastava SK, Jaffe GJ *et al.* Risk of inflammation, retinal vasculitis, and retinal occlusion-related events with brolocizumab: post hoc review of HAWK and HARRIER. *Ophthalmology* 2021; 128: 1050-1059. doi:10.1016/j.ophtha.2020.11.011

8. Sharma A, Kumar N, Parachuri N *et al.* Brolocizumab-related retinal vasculitis: emerging disconnect between clinical trials and real world. *Eye (Lond)* 2021; 35: 1292-1294. doi:10.1038/s41433-020-01227-w