



Documento de Evaluación de Tecnologías Sanitarias – Informe de Respuesta Rápida N° 838

**Brolucizumab en degeneración macular neo vascular asociada a la edad.**

Evidencia	Beneficio neto	Costo-efectividad e	
<input type="checkbox"/> Alta	<input type="checkbox"/> Mayor	<input type="checkbox"/> Favorable	 <p>La información disponible no permite hacer una recomendación definitiva sobre su incorporación. Para la decisión se deberían valorar otros factores</p>
<input checked="" type="checkbox"/> Moderada*	<input checked="" type="checkbox"/> Considerable <sup>§</sup>	<input checked="" type="checkbox"/> Incierto	
<input type="checkbox"/> Baja	<input type="checkbox"/> Menor	<input type="checkbox"/> No favorable	
<input type="checkbox"/> Muy baja / Nula	<input type="checkbox"/> Marginal/Nulo/Incierto		

\*Se consideró moderada por juzgar a la evidencia como indirecta (desenlaces intermedios versus final).

§Se consideró beneficio considerable debido a que el mecanismo de acción y objetivo terapéutico de la tecnología evaluada se considera similar a los comparadores seleccionados por lo tanto hereda el beneficio de la clase terapéutica respecto al placebo. (Ranibizumab, Aflibercept o bevacizumab en formulación intravítrea)

**Brolucizumab en degeneración macular neo vascular asociada a la edad versus bevacizumab fraccionado/fuera de prospecto.<sup>α</sup>**

Evidencia	Beneficio neto	Costo-efectividad e impacto presupuestario	
<input type="checkbox"/> Alta	<input type="checkbox"/> Mayor	<input type="checkbox"/> Favorable	 <p>La información disponible es contraria a la incorporación de esta tecnología</p>
<input checked="" type="checkbox"/> Moderada*	<input type="checkbox"/> Considerable	<input type="checkbox"/> Incierto	
<input type="checkbox"/> Baja	<input checked="" type="checkbox"/> Menor <sup>§</sup>	<input checked="" type="checkbox"/> No favorable <sup>¶</sup>	
<input type="checkbox"/> Muy baja / Nula	<input type="checkbox"/> Marginal/Nulo/Incierto		

Para ver el detalle sobre las definiciones de los dominios, sus categorías y la ponderación sumaria utilizada ver el Anexo I.

\* Se consideró moderada por juzgar a la evidencia como indirecta (desenlaces intermedios versus final).

§Se consideró beneficio menor dado la mayor tasa significativa de eventos adversos serios.

¶Se consideró no favorable debido al mayor costo de brolucizumab.

<sup>α</sup> Siempre y cuando el fraccionamiento sea realizado respetando las buenas prácticas de fraccionamiento de medicamentos recomendada por la ANMAT y sea realizado en centros de mezclas certificados o farmacias hospitalarias con cabinas de flujo laminar.

## CONCLUSIONES

Evidencia de moderada calidad sugiere que brolocizumab presenta un beneficio considerable en pacientes con degeneración macular neo vascular asociada a la edad en relación a la mejora en la agudeza visual y modificaciones anatómicas (reducción del grosor de la mácula y neo vascularización coroidea) al igual que el ranibizumab o aflibercept. En términos de seguridad la evidencia sugiere que brolocizumab presenta una mayor tasa de eventos adversos serios no oculares (eventos trombo embólicos arteriales: infarto de miocardio no fatal, accidente cerebrovascular no fatal y muerte por causa vascular) y oculares (endofalmitis), aunque los mismos fueron poco frecuentes y de manera no significativa, en comparación con ranibizumab y aflibercept.

Evidencia de moderada calidad sugiere que brolocizumab presenta una eficacia menor que bevacizumab fraccionado/fuera de prospecto en pacientes con degeneración macular neo vascular asociada a la edad, dada la mayor tasa significativa de eventos adversos serios no oculares (eventos trombo embólicos arteriales: infarto de miocardio no fatal, accidente cerebrovascular no fatal y muerte por causa vascular), aunque los mismos fueron poco frecuentes.

La mayoría de las guías de práctica clínica desarrolladas para esta patología identificadas son de fecha de publicación previa a la autorización de comercialización de brolocizumab por las principales aseguradoras europeas y latinoamericanas. Agencias financiadoras públicas de Canadá, Reino Unido y algunas instituciones aseguradoras privadas de Estados Unidos cubren esta tecnología. Algunas evaluaciones de tecnologías sanitarias y económicas europeas (Alemania y EUnetHTA) mostraron que brolocizumab no fue costo efectivo dado que no se pudo demostrar el beneficio agregado de esta tecnología en relación con los comparadores. La agencia canadiense de evaluación de tecnologías sanitarias consideró que se debe realizar una reducción de precio significativa en caso de contarse con bevacizumab fraccionado/fuera de prospecto como opción terapéutica. En otros países, aunque no se encuentra aprobado para esta indicación, el uso de bevacizumab fraccionado/fuera de prospecto es ampliamente utilizado. Los financiadores latinoamericanos relevados no mencionan esta tecnología. No existen evaluaciones económicas que estudien el impacto de esta droga en Argentina, sin embargo, dado el frecuente uso de bevacizumab fraccionado/fuera de prospecto, se debe considerar que el costo de brolocizumab sería considerablemente mayor al mismo.

*Este documento fue realizado por el Departamento de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria (IECS) a pedido de las instituciones públicas, de la seguridad social y privadas de Latinoamérica que forman parte del consorcio de evaluación de tecnologías de IECS. [www.iecs.org.ar/consorcios](http://www.iecs.org.ar/consorcios). Para citar este informe: Luxardo, R; Bardach, A; Alfie, V; Argento, F; Ciapponi, A; García Martí, S; Pichon-Riviere, A; Alcaraz, A; Augustovski, F. **Brolucizumab en degeneración macular neo vascular asociada a la edad**. Documentos de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, Informe de Respuesta Rápida N° 838, Buenos Aires, Argentina. Agosto 2021. ISSN 1668-2793. Disponible en [www.iecs.org.ar](http://www.iecs.org.ar). Agradecimientos: Dra. Carolina Gentile, especialista en Oftalmología.*

## BROLUCIZUMAB IN NEOVASCULAR AGE-RELATED MACULAR DEGENERATION

### CONCLUSIONS

Moderate-quality evidence suggests that brolucizumab has a significant benefit in patients with neovascular age-related macular degeneration in improving visual acuity and anatomical changes (reduction of macular thickness and choroidal neovascularization), similarly to ranibizumab or aflibercept. Regarding safety, evidence suggests that brolucizumab has a higher rate of non-ocular (arterial thrombosis) and ocular (endophthalmitis) serious adverse events, although they were rare and not significant when compared with ranibizumab and aflibercept.

Moderate-quality evidence suggests that brolucizumab is less efficacious than dose-fractionated/off-label bevacizumab in patients with neovascular age-related macular degeneration, in view of its significantly higher rate of non-ocular serious adverse events (arterial thrombosis), although they were rare.

Most clinical practice guidelines identified about this condition were published before brolucizumab obtained its authorization from the main European and Latin American health insurances to become commercially available. Public health agencies from Canada, United Kingdom and some United States private institutions cover this technology. Some European health technology and economic assessments (Germany and EUnetHTA) showed that brolucizumab was not cost-effective because its added benefit could not be demonstrated vs. its comparators. The Canadian agency on health technology assessments considered its price should significantly be reduced if fractionated/off-label bevacizumab were to become a therapeutic alternative. The Latin American health sponsors surveyed do not mention this technology. There are no economic assessments studying the impact of this drug in Argentina, however, in view of the frequent use of fractionated/off-label bevacizumab, it is necessary to take into account that the cost of brolucizumab would be considerably higher.

**To cite this document in English:** Luxardo R, Bardach A, Alfie V, Argento F, Ciapponi A, García Martí S, Pichon-Riviere A, Alcaraz A, Augustovski F. **Brolucizumab in neovascular age-related macular degeneration.** Health Technology Assessment, Rapid Response Report N° 838, Buenos Aires, Argentina. August 2021. ISSN 1668-2793. Available in [www.iecs.org.ar](http://www.iecs.org.ar). Acknowledgment: Carolina Gentile MD, Ophthalmologist.

## 1. Contexto clínico

La degeneración macular asociada a la edad (DMAE) es una de las principales causas de ceguera en el mundo, siendo su prevalencia en adultos mayores de 50 años del 5,6%, seguida de retinopatía diabética (2,5%).<sup>1</sup> En los países de Latinoamérica se calcula una prevalencia en la población general del 10% y se estima que aproximadamente 39 millones de latinoamericanos padecerán alguna forma de DMAE para el 2040.<sup>2</sup>

Se trata de una enfermedad de la retina progresiva, crónica y multifactorial que lleva al deterioro de la visión y ceguera afectando principalmente personas mayores de 60 años. Afecta la mácula (porción central de la retina) resultando en la pérdida de la visión central lo que impediría conducir, leer y realizar actividades habituales de la vida diaria. Progresa desde estadios iniciales a formas tardías y se puede subdividir en dos formas: neo vascular (húmeda) o atrofia geográfica no neo vascular (seca). A pesar de que a solo el 20% de los pacientes se les diagnostica la forma húmeda, esta es la responsable del 90% de los casos de pérdida de la visión y su evolución es más aguda.<sup>3</sup>

La forma neo vascular se caracteriza por el crecimiento de vasos anormales en el espacio subretiniano, generalmente de la circulación coroidea y menos frecuentemente de la circulación retiniana.<sup>4</sup> La neo vascularización coroidea es una forma patológica de angiogénesis lo que resulta en la fuga de fluido que se acumula dentro de la retina, por debajo de la retina o por debajo del epitelio pigmentario de la misma. También se pueden presentar exudados duros, hemorragias y tejido fibroso cicatricial disciforme. Estas lesiones pueden aparecer solamente en un ojo, aunque la enfermedad se encuentre en los dos. El primer síntoma suele ser la visión distorsionada de las líneas rectas o parches oscuros en la visión central (escotomas). Raramente presentan pérdida de la visión periférica.

El diagnóstico se realiza mediante fondo de ojo utilizando lámpara de hendidura y oftalmoscopia binocular indirecta encontrándose la presencia de hemorragia subretiniana o la membrana subretiniana de color gris. La tomografía de coherencia óptica (OCT) identifica la presencia de fluido subretiniano o edema de la retina y el uso de retinofluoresceinografía demuestra la fuga de contraste a través de los vasos coroideales o de la retina.<sup>5</sup>

La neo vascularización coroidea se controla mediante un balance entre las sustancias que promueven o inhiben el desarrollo de vasos. El factor de crecimiento endotelial (VEGF) es el principal contribuyente a la misma, la cual se puede retrasar mediante la inhibición de la unión del VEGF a su receptor. Los anticuerpos neutralizantes de VEGF reducen la fuga de fluido por la vascularización coroidea, inhibiendo su crecimiento e incluso llevando a la regresión de la misma.<sup>3</sup> Dentro de las isoformas de VEGF, VEGF subtipo A es la más fuertemente asociada a la angiogénesis y es el blanco de la mayoría de los tratamientos hoy en día. El advenimiento de anticuerpos anti-VEGF mejoró los resultados en agudeza visual y el pronóstico de estos pacientes.

En la actualidad, el tratamiento de primera línea lo constituyen los fármacos inhibidores del angiogénesis: ranibizumab, aflibercept y bevacizumab, prefiriéndose uno por sobre el otro según la disponibilidad y/o el precio en cada país.

Ranibizumab es el fragmento Fab de anticuerpo dirigido contra el factor de crecimiento derivado del endotelio con gran afinidad por el VEGF-A.<sup>6</sup> Se recomienda una dosis de 0,5mg mensual por tres meses continuando luego, en base a la actividad de la enfermedad, con mensuales o según necesidad de acuerdo con el criterio médico.<sup>7</sup>

El aflibercept es una proteína de fusión recombinante humana de los dominios de los receptores de VEGF humano 1 y 2 y la región Fc de las IgG humana de unión de todas las isoformas de VEGF-A. Es un bloqueante potente y específico de VEGF subtipo A y del factor de crecimiento placentario.<sup>8</sup> La dosis recomendada es 2 mg (0,05 ml) administrados por inyección intravítrea cada 4 semanas (mensuales) para los primeros 3 meses, seguido por 2 mg (0,05 ml) mediante inyección intravítrea una vez cada 8 semanas (2 meses).<sup>9</sup>

El bevacizumab es un anticuerpo monoclonal completo (porción Fc y Fab) dirigido contra el factor de crecimiento derivado del endotelio (FCEV), capaz de unirse a todas sus isoformas, inhibiendo parcialmente la angiogénesis. Fue desarrollado para el tratamiento de diversos tumores como pulmón, colon y riñón, y su uso fuera de prospecto (*off label*) fraccionado para DMAE se encuentra extendido mundialmente desde el primer reporte de su utilización en 2005.<sup>10</sup> En Argentina existe además un producto biosimilar de bevacizumab en solución para inyección intravítrea que no requiere fraccionamiento.<sup>11</sup> Se utiliza en forma intravítrea con el mismo esquema. La dosis recomendada es de 1.25mg administrado en forma de inyección intravítrea, con un intervalo inter-dosis mínimo de cuatro semanas. Como esquema habitual se inicia con una inyección mensual durante tres meses, continuando luego, en base a la actividad de la enfermedad, con mensuales o según necesidad de acuerdo con el criterio médico. En relación al marco regulatorio, bevacizumab, no cuenta con aprobación por la Administración de Drogas y Medicamentos de Estados Unidos (FDA, su sigla del inglés *Food and Drug Administration*), ni la Agencia Europea de Medicamentos (EMA, su sigla del inglés *European Medicine Agency*). En Argentina, la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) autorizó la comercialización de Avastín® (bevacizumab 100mg/4ml), Bevax® (biosimilar de bevacizumab 100mg/4ml) los cuales no están aprobados para uso ocular y Lumiere® (biosimilar de bevacizumab 5mg/0,2ml) aprobado para uso intravítreo.<sup>11</sup> La Comisión Nacional de Evaluación de Tecnologías de Salud (CONETEC) publicó en el 2019 un informe de evaluación de tecnología sanitaria sobre bevacizumab en DMAE en la que concluye que no está demostrado que exista mayor riesgo de endoftalmitis asociado al uso de bevacizumab fraccionado. Este riesgo potencial de endoftalmitis puede ser mitigado con métodos de fraccionamiento adecuado y que en el caso de que se opte por utilizar el mismo como uso fuera de prospecto deberá observarse que su fraccionamiento sea realizado respetando las buenas prácticas de fraccionamiento de medicamentos recomendada por la ANMAT y sea realizado en centros de mezclas certificados o farmacias hospitalarias con cabinas de flujo laminar.<sup>12</sup>

Para estas drogas se utilizan diversos regímenes para tratar y extender el manejo de las enfermedades retinianas. El esquema pro re nata (PRN) o a demanda, que consiste en la aplicación de una inyección por mes durante tres meses, con visitas mensuales y posteriormente se hace seguimiento mediante OCT y toma de agudeza visual, estableciendo la necesidad de aplicar terapia antiangiogénica intravítrea, en caso de recurrencia de la enfermedad. El esquema de “tratar y extender” consiste en

aplicar dosis de tratamiento fijas hasta que se presenta la remisión de la enfermedad. Se aplica una inyección por mes durante tres meses y luego el control se extiende en dos semanas luego de cada visita de control. En cada visita se realiza monitoreo de la actividad realizando, independientemente del resultado, una nueva aplicación.<sup>13</sup>

El control de la respuesta al tratamiento con anti-VEGF se realiza mediante el monitoreo de la agudeza visual y documentación de los cambios anatómicos.<sup>5,14</sup> El monitoreo de agudeza visual se realiza mediante la escala de estudio de tratamiento temprano de la retinopatía diabética (ETDRS, su sigla del inglés *Early treatment diabetic retinopathy study*). Esta escala logarítmica de letras utiliza optotipos estandarizados y el resultado se consigna en el mayor número de letras acertadas de cada ojo por separado, habiendo habitualmente en la cartilla de ETDRS 5 letras por cada fila. La mejor AV en su equivalente Snellen es 20/10.<sup>15</sup> Se considera que una modificación de 5 letras o más desde el inicio es una “buena” respuesta al tratamiento con anti-VEGF dependiendo del resultado inicial.<sup>5</sup> Habitualmente como resultado de eficacia de los ECAs se considera una respuesta significativa a la modificación en  $\geq 15$  letras en comparación con el basal.<sup>5</sup>

Se postula al brolocizumab en el tratamiento de la degeneración macular neo vascular asociada a edad como alternativa a los otros anti-VEGF dado su similar eficacia y esquema de tratamiento más espaciado.

## 2. Tecnología

Brolucizumab es un fragmento variable humanizado de cadena única inhibidor de factor de crecimiento endotelial A. Un fragmento variable de cadena única es un agente de unión autónomo que compromete sólo los dominios variables del anticuerpo monoclonal responsables de unirse a su receptor. Al ser un fragmento de cadena único es pequeño (peso molecular 26 kDa) y le falta la porción cristizable de su dominio proveyéndole la probable ventaja de mayor biodisponibilidad e inmunogenicidad reducida. Se encuentra indicado como primera línea en el tratamiento de la degeneración macular neo vascular asociada a la edad.

La dosis es 6mg una vez al mes durante tres meses y luego 6mg cada 12 semanas. Se encuentra aprobada por la FDA desde 2019 y la EMA en 2020.<sup>16,17</sup> En Argentina se encuentra autorizado por ANMAT desde julio 2020, incorporándolo al Registro de Especialidades Médicas (REM) con n° 59.233, mientras que su comercialización se encuentra autorizada desde febrero 2021.<sup>18</sup>

## 3. Objetivo

El objetivo del presente informe es evaluar la evidencia disponible acerca de la eficacia, seguridad y aspectos relacionados a las políticas de cobertura del uso de brolocizumab en pacientes con degeneración macular neo vascular asociada a la edad.

## 4. Métodos

Se realizó una búsqueda en las principales bases de datos bibliográficas, en buscadores genéricos de internet, y financiadores de salud. Se priorizó la inclusión de revisiones sistemáticas (RS), ensayos clínicos controlados aleatorizados (ECAs), evaluaciones de tecnologías sanitarias (ETS), evaluaciones económicas, guías de práctica clínica (GPC) y políticas de cobertura de diferentes sistemas de salud.

En PubMed se utilizó la estrategia de búsqueda que se detalla en el Anexo I.

En CRD (del inglés *Centre for Reviews and Dissemination- University of York*), en *Tripdatabase*, en los sitios web de financiadores de salud y de sociedades científicas, así como en los buscadores genéricos de internet se buscó con el nombre de la tecnología y sus sinónimos y/o la patología.

La evaluación y selección de los estudios identificados en la búsqueda bibliográfica fue realizada sobre la base de los criterios presentados en la Tabla 1. Se presenta en la Figura 1 del Anexo I el diagrama de flujo de los estudios identificados y seleccionados.

La metodología utilizada en la matriz de valoración y sección de conclusiones se describe también en el Anexo I.

**Tabla 1. Criterios de inclusión. Pregunta PICO.**

<b>Población</b>	Degeneración macular neo vascular asociada a la edad.
<b>Intervención</b>	Brolucizumab
<b>Comparador</b>	Ranibizumab. Aflibercept. Bevacizumab en su forma intravítrea y en el uso fraccionado/fuera de prospecto
<b>Resultados (en orden decreciente de importancia)</b>	Eficacia: Agudeza visual (según la escala Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Score –ETDRS, proporción de pacientes que obtuvieron 15 o más letras en ETDRS score, proporción de pacientes que perdieron 15 letras o más en el ETDRS score), cambios anatómicos en retina (cambios en el espesor, IRF/SRF). Calidad de vida. Seguridad: Eventos adversos, eventos adversos serios, muerte.
<b>Diseño</b>	Revisiones sistemáticas y meta-análisis, ensayos clínicos controlados aleatorizados, informes de evaluación de tecnologías, evaluaciones económicas, guías de práctica clínica, políticas de cobertura.

## 5. Resultados

Se incluyeron dos ECAs, una RS, dos estudios observacionales, una GPC, una evaluación económica, cuatro evaluaciones de tecnologías sanitarias y 15 informes de políticas de cobertura de brolucizumab en degeneración macular neo vascular asociada a la edad.

Las definiciones de los desenlaces y las escalas utilizadas en los estudios se describen en el Anexo IV.

### **5.1 Eficacia y seguridad**

Ye y col. publicaron en 2020 una revisión sistemática con metaanálisis en red bayesiano cuyo objetivo fue evaluar la eficacia y seguridad de los regímenes de tratamiento con anti-VEGF en DMAE neovascular.<sup>19</sup> Incluyó la evaluación de 15 regímenes diferentes de tratamiento para seis anti-VEGF (pegaptinib, ranibizumab, aflibercept, bevacizumab fraccionado, conbercept y brolicizumab) en los siguientes esquemas de tratamiento: cada seis semanas, mensual, bimensual, trimestral, pro re nata (PRN) y/o tratar y extender (TE) según corresponda en pacientes  $\geq 50$  años con DMAE neovascular que no habían recibido tratamiento previo y cuya mejor agudeza visual corregida determinada por ETDRS era mejor que 20/500 (equivalente Snellen) al ingreso. Los principales resultados de eficacia y seguridad evaluados fueron: ganancia en  $\geq 15$  letras y la incidencia de eventos tromboembólicos arteriales (infarto agudo de miocardio no fatal, accidente cerebrovascular no fatal, muerte de causa vascular y muerte por cualquier causa) desde el inicio hasta los 12 meses de tratamiento. Como resultados de eficacia secundarios evaluaron: modificación en la mejor agudeza visual corregida y modificaciones en medidas anatómicas (reducción del grosor de la mácula y neo vascularización coroidea). Como resultados de seguridad secundarios evaluaron la incidencia de eventos adversos serios oculares (endofalmitis, cataratas traumáticas, desprendimiento de retina y hemorragia vítrea). Se incluyeron 29 ECAs con 13,596 pacientes (mediana de pacientes por ECA: 159). Media de edad 74 años, 56% mujeres. Mediana de mejor agudeza visual corregida al ingreso: 56,7 letras (IQR: 52,5-60,6 letras). De las 153 posibles comparaciones entre los tratamientos incluidos, 24 fueron directas. En el meta análisis en red, ranibizumab con régimen TE, brolicizumab trimestral y bevacizumab régimen TE, en este orden, presentaron la mayor proporción de pacientes con ganancia de  $\geq 15$  letras en comparación con el resto de los regímenes evaluados, siendo estas comparaciones, en su mayoría, estadísticamente significativas. No se evidenció una diferencia de tasa de efectividad estadísticamente significativa para estos tres regímenes comparados entre sí (ranibizumab TE, brolicizumab trimestral y bevacizumab TE). El ranking de tratamientos para el resultado principal de ganancia en  $\geq 15$  letras fue primero para ranibizumab en régimen tratar y extender (86,7%), seguido de brolicizumab trimestral (79,5%) y bevacizumab tratar y extender (77,4%). El esquema de brolicizumab trimestral se ubicó en primer lugar en el ranking de mayor eficacia en la reducción del grosor de la mácula (75,1%) presentando únicamente significancia estadística en comparación con conbercept PRN. En relación a la seguridad, bevacizumab TE tuvo una incidencia significativamente menor de eventos tromboembólicos arteriales en comparación con brolicizumab trimestral (OR: 0,14; IC95%: 0,02 a 0,93), siendo también menor, aunque no de manera significativa, en comparación con ranibizumab TE (OR: 0,29; IC95%: 0,08 a 1,07). Brolicizumab presentó mayor incidencia de tromboembolismo arterial en comparación con ranibizumab TE, aunque no de manera significativa (OR: 2,16; IC95%: 0,52 a 8,90). El ranking de tratamientos con menor a mayor seguridad para incidencia de eventos tromboembólicos fue brolicizumab trimestral (12,7%) seguido de aflibercept bimensual (23,9%) y bevacizumab mensual (39,7%), siendo el más seguro bevacizumab tratar y extender (87,5%). El ranking de tratamientos con menor a mayor seguridad en incidencia de eventos oculares serios fue brolicizumab trimestral (10,4%) seguido de aflibercept bimensual (23,7%) y brolicizumab bimensual (30,1%), sin embargo, no se observaron diferencias significativas entre los diferentes regímenes.

Dugel y col. publicaron en 2020 los resultados de los ECAs HAWK y HARRIER a las 96 semanas de tratamiento (*HAWK*: NCT02307682 y *HARRIER*: NCT02434328).<sup>20</sup> El objetivo principal fue demostrar la no inferioridad de brolocizumab administrado cada ocho o 12 semanas en comparación con aflibercept administrado cada ocho semanas. Los pacientes elegibles fueron  $\geq 50$  años con degeneración macular neovascular asociada a la edad, sin haber recibido tratamiento previo con otros anti-VEGF y con los siguientes signos de actividad: alteración en el grosor de la mácula, neovascularización coroidal con compromiso de  $> 50\%$  del área, presencia de fluido intraretinal (FIR) y/o fluido subretinal (FSR) determinado por OCT, mejor agudeza visual corregida entre 23 y 78 letras determinado por ETDRS (equivalente al test de Snellen: 20/32 a 20/400) y no debían presentar fibrosis o atrofia geográfica. La aleatorización fue 1:1:1 (*HAWK*) a brolocizumab 3mg, brolocizumab 6mg o aflibercept 2mg y 1:1 (*HARRIER*) brolocizumab 6mg o aflibercept 2mg. Luego de las primeras tres dosis iniciales de carga (a las cero, cuatro y ocho semanas) brolocizumab fue aplicado cada 12 semanas, a menos que se detectara actividad de la enfermedad, en cuyo caso se aplicaba cada ocho semanas hasta el fin del estudio. Aflibercept, luego de la dosis de carga, se aplicó cada ocho semanas. El resultado primario fue la media de modificación en la mejor agudeza visual corregida desde el inicio hasta la semana 96. Los resultados secundarios fueron modificación de la mejor agudeza visual corregida desde el inicio promediado durante el periodo de la semana 84 a la semana 96, estado de tratamiento cada 12 semanas y evaluar el valor predictivo de continuar el esquema cada 12 semanas sin necesidad de reducirlo a una aplicación cada ocho semanas. Resultados adicionales fueron: pérdida o ganancia de  $\geq 15$  letras en visión, modificación en el grosor de la mácula, presencia de FIR/FSR y fluido sub-epitelial pigmentario de la retina. Se evaluaron 1078 pacientes en *HAWK* y 739 pacientes en *HARRIER*. La media de mejor agudeza visual por la escala considerada fue 60,6 (*HAWK*) y 61,2 (*HARRIER*) y aproximadamente del 25% al 28% de los ojos evaluados presento  $\geq 71$  letras al inicio. En ambos ECAs, brolocizumab demostró no inferioridad en la mejor agudeza visual corregida versus aflibercept para cantidad letras ganadas (*HAWK*: media de mínimos cuadrados (LSDM) +5,6, +5,9 y +5,3 letras para brolocizumab 3mg, 6mg y aflibercept respectivamente; *HARRIER*: LSDM: +6,1 y +6,6 letras para brolocizumab y aflibercept respectivamente). Se observó una mayor reducción significativa del grosor de la mácula con brolocizumab en comparación con aflibercept (*HAWK*: brolocizumab 3mg versus aflibercept: LSM -179,7 versus -148,8  $\mu\text{m}$ ; IC95%: -50,5 a -11,3;  $p < 0,01$ ; brolocizumab 6mg versus aflibercept: LSM -174,8 versus -148,7  $\mu\text{m}$ ; IC95%: -46,2 a -5,9  $\mu\text{m}$ ;  $p = 0,011$ ; *HARRIER*: LSM: -197,7 versus -155,1  $\mu\text{m}$ ; IC95%: -62 a -23,3  $\mu\text{m}$ ;  $p < 0,01$  para brolocizumab y aflibercept respectivamente). FIR y FSR estuvo presente en menos ojos tratados con brolocizumab en comparación con aflibercept (*HAWK*: 31%;  $p = 0,03$ ; 24%;  $p < 0,01$  y 37% para brolocizumab 3mg, 6mg y aflibercept respectivamente; *HARRIER*: 24% versus 39%;  $p < 0,01$  para brolocizumab y aflibercept respectivamente). No hubo diferencias significativas en la aparición de fluido sub-epitelial pigmentario de la retina. La probabilidad de mantener el tratamiento cada 12 semanas luego de la dosis de carga a la semana 92 fue 39,7% y 45,4% para brolocizumab 3mg y 6mg respectivamente (*HAWK*) y 38,6% para brolocizumab 6mg (*HARRIER*). En aquellos ojos que se encontraban en tratamiento cada 12 semanas para la semana 44, la probabilidad de permanecer en un esquema cada 12 semanas hasta la semana 92 fue del 80,5% y 81,5% (*HAWK* brolocizumab 3 y 6 mg respectivamente) y 75,4% (*HARRIER*). En relación a seguridad, la incidencia de inflamación intraocular (iritis y uveítis) fue mayor con brolocizumab 6mg (*HAWK*: 4,7%

versus 0,6%; brolucizumab y aflibercept respectivamente). En general se observó un número bajo de eventos adversos serios (endoftalmitis y complicaciones vasculares de la arteria retiniana) de los cuales se presentaron en mayor proporción con brolucizumab en comparación con aflibercept. La proporción de pacientes con al menos un evento serio según los estudios fue en HAWK: 2% (n 7), 3,3% (n 12) y 1,4% (n 5) para brolucizumab 3 y 6mg y aflibercept 2mg respectivamente y en HARRIER: 3,5% (n 13) versus 1,6% (n 6) para brolucizumab 6mg versus aflibercept 2mg. No hubo diferencias significativas en la proporción de ojos que perdió la visión en  $\geq 15$  letras o más a la semana 96.

Dugel y col. publicaron en 2019 dos ECAs (*HAWK*: NCT02307682 y *HARRIER*: NCT02434328) cuyo objetivo principal fue demostrar la no inferioridad de brolucizumab comparación con aflibercept con resultados evaluados hasta las 48 semanas. Luego de las primera tres dosis iniciales de carga, brolucizumab fue aplicado cada 12 semanas, a menos que se detectara actividad de la enfermedad, en cuyo caso se aplicó cada ocho semanas hasta el fin del estudio. Aflibercept se aplicó sistemáticamente cada ocho semanas. Se evaluaron 1082 pacientes en HAWK y 743 pacientes en HARRIER. En ambos ECAs, brolucizumab demostró no inferioridad en la mejor agudeza visual corregida versus aflibercept para cantidad letras ganadas (*HAWK*: Aflibercept 2mg: +6,8 letras; Brolucizumab 3mg: +6,1 letras; LSDM: -0,6; IC95%: -2,5 a 1,3;  $p < 0,01$ . Brolucizumab 6mg; 6,6 letras; LSDM: -0,2; IC95%: -2,1 a 1,8;  $p < 0,01$ ), (*HARRIER*: Aflibercept + 7,6 letras versus brolucizumab +6,9 letras; LSDM: -0,7; IC95%: -2,4 a 1;  $p < 0,01$ ). La proporción de ojos que ganaron  $\geq 15$  letras de visión desde el inicio a la semana 48 fue: *HAWK*: 25,2% y 33,6% (brolucizumab 3mg y 6mg respectivamente) versus 25,4% (aflibercept 2mg). *HARRIER*: 29,3% brolucizumab 6mg versus 29,9% aflibercept. La probabilidad de mantenerse en un esquema de brolucizumab cada 12 semanas durante las 48 semanas luego de la dosis de carga fue: *HAWK*: 49,4% (IC95: 43,9%-54,6%) y 55,6% (IC95%: 50,2% a 60,8%) para 3mg y 6mg respectivamente; y *HARRIER*: 51% (45,7% A 56,1%). Esta probabilidad aumentó al considerar la condición de que el ojo tratado con brolucizumab no mostrara signos de actividad de la enfermedad durante las primeras 12 semanas de tratamiento. A las 16 semanas menos ojos tratados con brolucizumab 6mg presentaron signos de enfermedad activa en comparación con aflibercept. (*HAWK*: 24% versus 34,5%; IC95% para diferencia de tratamiento: -17,1 a -3,5%;  $p < 0,01$ ; y *HARRIER*: 22,7% versus 32,2%; IC95%: -15,8 a -3,1%;  $p < 0,01$ ). También se observó una mayor reducción en el grosor de la mácula en ojos tratados con brolucizumab 6mg en comparación con aflibercept a las 16 semanas observándose resultados significativos y similares a las 48 semanas (*HAWK*: LSM: -172,8  $\mu\text{m}$  versus -143,7  $\mu\text{m}$ ; IC95%: -47,6 a -10,4;  $p < 0,01$ ; y *HARRIER*: LSM: -193,8 versus -143,9  $\mu\text{m}$ ; IC95%: -68,9 a -30,9;  $p < 0,01$ ). FIR y FSR estuvo presente en menos ojos tratados con brolucizumab a las 16 semanas y 48 semanas (*HAWK*: 3mg: 34,1 % versus 44,7%; IC95%: -17,4 a -3,3%;  $p < 0,01$  6mg: 31,2% versus 44,6%; IC95%: -20,7% a -6,1%;  $p < 0,01$  y *HARRIER*: 25,8% versus 43,9%; IC95%: -24,9 a -11,8%;  $p < 0,01$ ). Resultados similares se observaron para la presencia de fluido sub-epitelial pigmentario de la retina a favor de brolucizumab 6mg a las 48 semanas (*HAWK*: 13,5% versus 21,6%; IC95%: -13,6% a -2,7%;  $p < 0,01$  y *HARRIER*: 12,9% versus 22%; IC95%: -13,8 a -3,9%;  $p < 0,01$ ). En relación a la seguridad el número de eventos adversos en general a lo largo de los dos ECAs fueron bajos para ambas ramas de tratamiento. Numéricamente en proporción los eventos adversos fueron más frecuentes en los pacientes que recibieron brolucizumab no pudiendo establecerse significancia estadística.

Enríquez y col. publicaron en 2021 un estudio retrospectivo no controlado cuyo objetivo fue evaluar la experiencia en vida real del uso de brolocizumab en pacientes con DMAE neo vascular tratados durante octubre 2019 a abril 2020.<sup>21</sup> Durante este período se incluyeron 172 ojos que recibieron brolocizumab 6mg (52,2% mujeres y edad  $80 \pm 8$  años) de los cuales el 96,5% habían recibido previamente tratamiento con un anti-VEGF diferente a brolocizumab y el 4,1% (n 7) de ellos había presentado al menos un evento de inflamación ocular previo. El 60,1% de los ojos fueron tratados con una sola aplicación de brolocizumab, el 32% con dos aplicaciones y el 7% con tres aplicaciones. No se encontraron modificaciones significativas en relación la agudeza visual desde el basal hasta el final del estudio (MD: 0,8; IC95%: -2,7 a 4,3; p: 0,65). Se observó, en comparación con el basal ( $296,7 \pm 88 \mu\text{m}$ ), una disminución significativa del grosor de la mácula al final del estudio ( $269,8 \pm 66,5 \mu\text{m}$ ; MD: 26,9  $\mu\text{m}$ ; IC95%: 9 a 44,7  $\mu\text{m}$ ; p < 0,01). En el 65,7% de los ojos se observó fluido sub, intra o sub/intra retiniano en la OCT, de los cuales en el 44,2% se observó resolución completa del mismo luego de la primera aplicación de brolocizumab, adicionándose el 5,3% luego de la segunda aplicación. Sin embargo, el 50,4% no mostró resolución al final del estudio. En relación a seguridad el 8,1% (n 14) de los ojos tratados presentó inflamación intraocular asociada a la aplicación de brolocizumab. No se encontró historia de inflamación previa asociada a la aplicación de otro anti-VEGF. En el 71,4% de los casos el evento fue leve, 21,4% moderado y en un ojo fue severa. La presencia de inflamación intraocular no produjo cambios en la agudeza visual. Se observó un mayor riesgo en mujeres (RR: 1,27; IC95%: 0,44 a 3,61) y asociado a la aplicación bilateral simultanea de brolocizumab (RR: 1,72; IC95%: 0,6-4,85). En solo un ojo se observó endoftalmitis.

Sharma y col. publicaron en 2020 estudio retrospectivo no controlado cuyo objetivo fue evaluar la experiencia en vida real del uso de brolocizumab en pacientes con DMAE neo vascular.<sup>22</sup> Incluyó 42 ojos que recibieron al menos una aplicación de brolocizumab 6mg, edad  $79,2 \pm 7$  años y 57,2% mujeres. El tiempo de seguimiento fue  $7,2 \pm 3,6$  semanas. No se encontraron modificaciones significativas en relación la agudeza visual desde la medición basal hasta el final del estudio. Se observó, en comparación con el basal, una disminución significativa del grosor de la mácula al final del estudio ( $314 \pm 94 \mu\text{m}$  versus  $263 \pm 51 \mu\text{m}$ ; IC95%: 18 a 83  $\mu\text{m}$ ; p < 0,01). También se evidenció la presencia de fluido sub retiniano en el 90,4% de los ojos al inicio del estudio, el cual resolvió completamente en el 39,4% de los ojos y se redujo en el 44,7%. La presencia de fluido intra retiniano mejoró completamente en el 36,8% de los ojos, se redujo en el 42,1% y se mantuvo en el 21%. No se reportaron eventos adversos oculares y no oculares en ninguno de los pacientes.

## 5.2 Evaluaciones de tecnologías sanitarias

El Instituto Nacional de Salud y Cuidados de Excelencia del Reino Unido (NICE, su sigla del inglés *National Institute for Health and Clinical Excellence*) en su evaluación publicada en 2021 sobre brolocizumab para tratamiento de degeneración macular neo vascular asociada a la edad recomienda el uso de esta tecnología como opción de tratamiento en adultos sólo si el ojo a tratar presenta una mejor agudeza visual corregida entre 6/12 y 6/96, no hay daño estructural permanente de la fovea central, el tamaño de la lesión es  $\leq$  a 12 áreas de disco en la mayor dimensión lineal y se presume progresión de enfermedad.<sup>23</sup> En el caso que el paciente sea elegible también para aflibercept o ranibizumab, debe elegirse la opción menos costosa. Basan esta recomendación en que brolocizumab

provee beneficios y riesgos similares a los comparadores habituales (aflibercept y ranibizumab) y el costo es similar o menor a ellos.

El Instituto para la Calidad y Eficiencia en Cuidados en Salud de Alemania (IQWiG, sus siglas del alemán, *Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen*) realizó en marzo 2020 una evaluación del beneficio en la que no recomienda el uso de brolocizumab para esta patología dado que no se pudo demostrar el beneficio agregado de esta tecnología en relación con los comparadores (aflibercept y ranibizumab), ya que las dosis utilizadas de los mismos en los estudios disponibles no corresponden a las habituales de la práctica médica.<sup>24</sup>

La agencia de drogas y tecnología en salud de Canadá (CADTH, su sigla en inglés *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*) publicó en 2020 una recomendación de reembolso de brolocizumab para tratamiento de DMAE neo vascular con las siguientes condiciones: pacientes con presencia de DMAE neo vascular moderada a severa y sin haber recibido tratamiento previo.<sup>25</sup> En el análisis de costo efectividad informa que se requiere una reducción de 85% del precio para que brolocizumab se considere rentable en comparación con el bevacizumab. No se requeriría reducción de precio para brolocizumab si bevacizumab no se encontrara disponible.<sup>26</sup>

La red europea de evaluación de tecnologías sanitarias (EUnetHTA, su sigla en inglés *European network for health technology assessment*) publica en marzo 2020 una ETS sobre brolocizumab para tratamiento de DMAE neo vascular.<sup>27</sup> Informa que debido al diseño de los ECAs que utilizaron aflibercept como comparador no se puede realizar una conclusión sobre la carga de tratamiento (carga relacionada al número de inyecciones) entre estas dos drogas (media de inyecciones a las 96 semanas: HAWK: brolocizumab 10,2 inyecciones versus 11,3 inyecciones de aflibercept; HARRIER: brolocizumab 10,9 versus 12,1 inyecciones de aflibercept). Por lo tanto, no se puede anticipar una ventaja de brolocizumab dado que no se utilizó el esquema de dosis habitual de la práctica médica. Además, se observó que hubo una modificación similar en el puntaje obtenido en la escala de calidad de vida (VFQ-25) tanto para brolocizumab 6mg y aflibercept 2mg en ambos ECAs. En relación a los efectos adversos refiere que dada la mayor incidencia de efectos adversos asociados con brolocizumab es necesario un monitoreo cercano post comercialización. En el meta análisis indirecto realizado por los autores no se encontraron diferencias con ranibizumab en modificación de la mejor agudeza visual corregida. La falta de evidencia directa e indirecta con bevacizumab no permitió realizar una conclusión.

### **5.3 Costos de la tecnología**

El costo aproximado de brolocizumab es de ARS 72.841,08 (pesos argentinos, junio 2021) equivalentes a USD 766,90 (dólares estadounidenses, Junio/2021) al mes.<sup>28,29</sup> El costo aproximado de ranibizumab es de ARS 170.233,69 (pesos argentinos, Junio/2021) equivalentes a USD 1792,31 (dólares estadounidenses, Junio/2021) al mes.<sup>29,30</sup> El costo aproximado de aflibercept es de ARS 161.133,37 (pesos argentinos, Junio/2021) equivalentes a USD 1696,49 (dólares estadounidenses, Junio/2021) al mes.<sup>29,31</sup> El costo aproximado de bevacizumab (preparado intravítreo) es de ARS 52.861,81 (pesos argentinos, Junio 2021) equivalentes a USD 556,55 (dólares estadounidenses, Junio/2021) al mes.<sup>29,32</sup> El costo aproximado de bevacizumab fraccionado es de ARS 3181,47 (pesos argentinos, Junio/2021) equivalentes a USD 33,49 55 (dólares estadounidenses, Junio 2021) sin tener en cuenta los costos de

fraccionamiento (costo de una ampolla de 100mg/4ml ARS 95.444,22 la cual se puede fraccionar en 30 dosis).<sup>12,29,33</sup>

Yu y col. publicaron en 2021 un análisis de costo efectividad de brolocizumab versus aflibercept y ranibizumab en DMAE neo vascular en Estados Unidos.<sup>34</sup> Concluyen que brolocizumab fue menos costoso y más rentable que aflibercept y ranibizumab dado que brolocizumab produce la mayor mejora en al menos 15 letras y requiere menos dosis iniciales y anuales.<sup>34</sup> La variable más influyente parecería ser el menor número de dosis por año. Mencionan como limitaciones del análisis que el esquema de dosis utilizado no refleja el tratamiento en la práctica habitual y tampoco se contemplaron los costos derivados de los efectos adversos.

#### **5.4 Guías de práctica clínica y políticas de cobertura**

A continuación, se detalla el contenido de las políticas de cobertura, guías de práctica clínica y recomendaciones de sociedades científicas de diferentes países de Latinoamérica y el mundo. Para favorecer la comparación, se muestran sintéticamente en la Tabla 2.

En el Anexo II se muestra un ejemplo de política de cobertura basado en la información relevada en este documento que podría servir de insumo en caso de que su institución decidiera brindar cobertura a esta tecnología.

La Academia Americana de Oftalmología dentro de las recomendaciones para tratamiento y seguimiento en pacientes con DMAE neo vascular menciona el uso de brolocizumab en dosis de 6mg.<sup>35</sup> La Sociedad Argentina de Retina y Vítreo publicó en 2021 una guía consensuada sobre diagnóstico y tratamiento de la DMAE en la que menciona el uso de brolocizumab concluyendo que las ganancias de agudezas visuales obtenidas a la semana 48 se mantuvieron hasta la semana 96 y que luego de la dosis de carga menos pacientes presentaron actividad de la enfermedad. Así mismo los resultados anatómicos fueron superiores. En relación a la seguridad menciona que brolocizumab presenta un perfil de seguridad aceptable, aunque requiere atención sobre la reacción inflamatoria intraocular.<sup>36</sup>

El resto de las guías desarrolladas para esta patología son de publicación previa a autorización de comercialización por las principales aseguradoras. Respecto a las decisiones de cobertura de los financiadores privados estadounidenses consultados y Canadá, todos cubren el uso de brolicizumab para esta patología.<sup>37-41</sup> Australia ofrece cobertura de brolicizumab como segunda opción luego de no haber presentado respuesta con anti-VEGF de primera línea (ranibizumab o aflibercept).<sup>42</sup> Francia y Alemania no ofrecen cobertura a esta tecnología dada la insuficiente información disponible acerca de su beneficio por sobre los anti-VEGF ya autorizados para su comercialización.<sup>43,44</sup>

**Tabla 2: Resumen de las políticas de cobertura y recomendaciones relevadas.**

	Financiado r o Institución	País	Año	DMAE neovascular
Políticas de Cobertura	<b>ARGENTINA</b>			
	Superintendencia de Servicios de Salud (PMO/SUR) (#) <sup>45</sup>	Argentina	2014	No*
	<b>OTROS PAÍSES DE LATINOAMÉRICA</b>			
	Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologías no SUS	Brasil	2021	NM
	Agência Nacional de Saúde Suplementar	Brasil	2021	NM
	Garantías Explícitas en Salud (#)	Chile	2021	NM*
	POS (#)	Colombia	2021	NM*
	Cuadro Básico y Catálogo de Medicamentos CSG (#)	México	2021	NM*
	Fondo Nacional de Recursos (#)	Uruguay	2021	NM*
	<b>OTROS PAÍSES</b>			
	Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) <sup>43</sup>	Alemania	2020	No
	Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC) (#) <sup>42</sup>	Australia	2021	Sí
	Provincial Funding Summary <sup>46</sup>	Canadá	2020	Sí
	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) <sup>37</sup>	Canadá	2020	Sí
	Haute Autorité de Santé (HAS) <sup>44</sup>	Francia	2020	No
	Centers for Medicare and Medicaid Services (CMS) <sup>38</sup>	EE.UU.	2021	Sí
	Aetna <sup>47</sup>	EE.UU.	2019	Sí
	Anthem <sup>40</sup>	EE.UU.	2019	Sí
	Cigna <sup>39</sup>	EE.UU.	2019	Sí
	National Institute for Health and Care Excellence (NICE) <sup>23</sup>	Reino Unido	2021	No
Guías de práctica	Academia Americana de Oftalmología <sup>35</sup>	EE.UU.	2020	Sí
	Sociedad Argentina de Retina y Vítreo <sup>36</sup>	Argentina	2021	Sí

Fuente: Elaboración propia en base a las políticas de cobertura y recomendaciones relevadas. En aquellas celdas donde dice NM es porque la política relevada no hacía mención a la tecnología evaluada o no especifica la indicación para su utilización. En el caso de los listados positivos (#), se coloca "NM\*" en color rojo.

**Financiamiento:** esta evaluación fue realizada gracias a los aportes de entidades públicas, organizaciones no gubernamentales y empresas de medicina prepaga para el desarrollo de documentos de Evaluación de Tecnologías Sanitarias.

**Conflicto de interés:** los autores han indicado que no tienen conflicto de interés en relación a los contenidos de este documento.

**Informe de Respuesta Rápida:** este modelo de informe constituye una respuesta rápida a una solicitud de información. La búsqueda de información se focaliza principalmente en fuentes secundarias (evaluaciones de tecnologías sanitarias, revisiones sistemáticas y meta-análisis, guías de práctica clínica, políticas de cobertura) y los principales estudios originales. No implica necesariamente una revisión exhaustiva del tema, ni una búsqueda sistemática de estudios primarios, ni la elaboración propia de datos. Esta evaluación fue realizada en base a la mejor evidencia disponible al momento de su elaboración. No reemplaza la responsabilidad individual de los profesionales de la salud en tomar las decisiones apropiadas a las circunstancias del paciente individual, en consulta con el mismo paciente o sus familiares y responsables de su cuidado. Este documento fue realizado a pedido de las instituciones sanitarias de Latinoamérica que forman parte del consorcio de evaluación de tecnologías de IECS.

**Proceso de Consulta Pública.** Con el objeto de que todos los actores relevantes puedan tener la posibilidad de contribuir, hay diferentes instancias de consulta pública: 1) Primera instancia: equipo IECS publica el inicio de cada documento en la web para que cualquiera envíe información durante nueve días corridos. 2) Segunda instancia: los actores involucrados tienen la posibilidad de realizar comentarios breves que consideren muy relevantes sobre la versión borrador preliminar durante un periodo de embargo de cinco días hábiles. Estos comentarios pueden ser publicados junto a la versión preliminar en un anexo. 3) Tercera instancia: los documentos se publican en forma preliminar abierta durante 90 días corridos, para que cualquier persona u organización pueda realizar comentarios o aportar información. Además, el equipo IECS identifica para cada tecnología una serie de organizaciones con mayor relación con la tecnología o problema de salud evaluado, a las que invita a participar activamente. Entre estas se encuentran sociedades científicas, sociedades de pacientes y la industria productora de la tecnología: Sociedad Argentina de Oftalmología, Asociación de Investigación en Visión y Oftalmología – AIVO, Consejo Argentino de Oftalmología – CAO, Asociación Civil Ayuda al Paciente Crítico – APAC, Novartis. Los aportes son evaluados y tenidos en cuenta para la elaboración de cada documento. El documento de ETS final es de exclusiva responsabilidad de los autores y del equipo de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, quien incorporará eventuales modificaciones luego del proceso de consulta pública en el caso de considerarlo adecuado. La versión final del documento no implica que los actores invitados hayan realizado aportes o estén de acuerdo con el mismo. Para este documento se ha invitado a participar a Dra. Caroline Gentile, especialista en Oftalmología.

## Informe de Respuesta Rápida N° 838

### ***Brolucizumab en degeneración macular neo vascular asociada a la edad***

Fecha de realización: Agosto de

2021 ISSN 1668-2793

Si Ud. desea contactarnos por sugerencias, correcciones y/o modificaciones, puede comunicarse al Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria a través de los siguientes medios: Tel./Fax: (+54-11) 4777-8767. Mail: [info@iecs.org.ar](mailto:info@iecs.org.ar) Formulario de contacto web: <http://www.iecs.org.ar/contacto/>

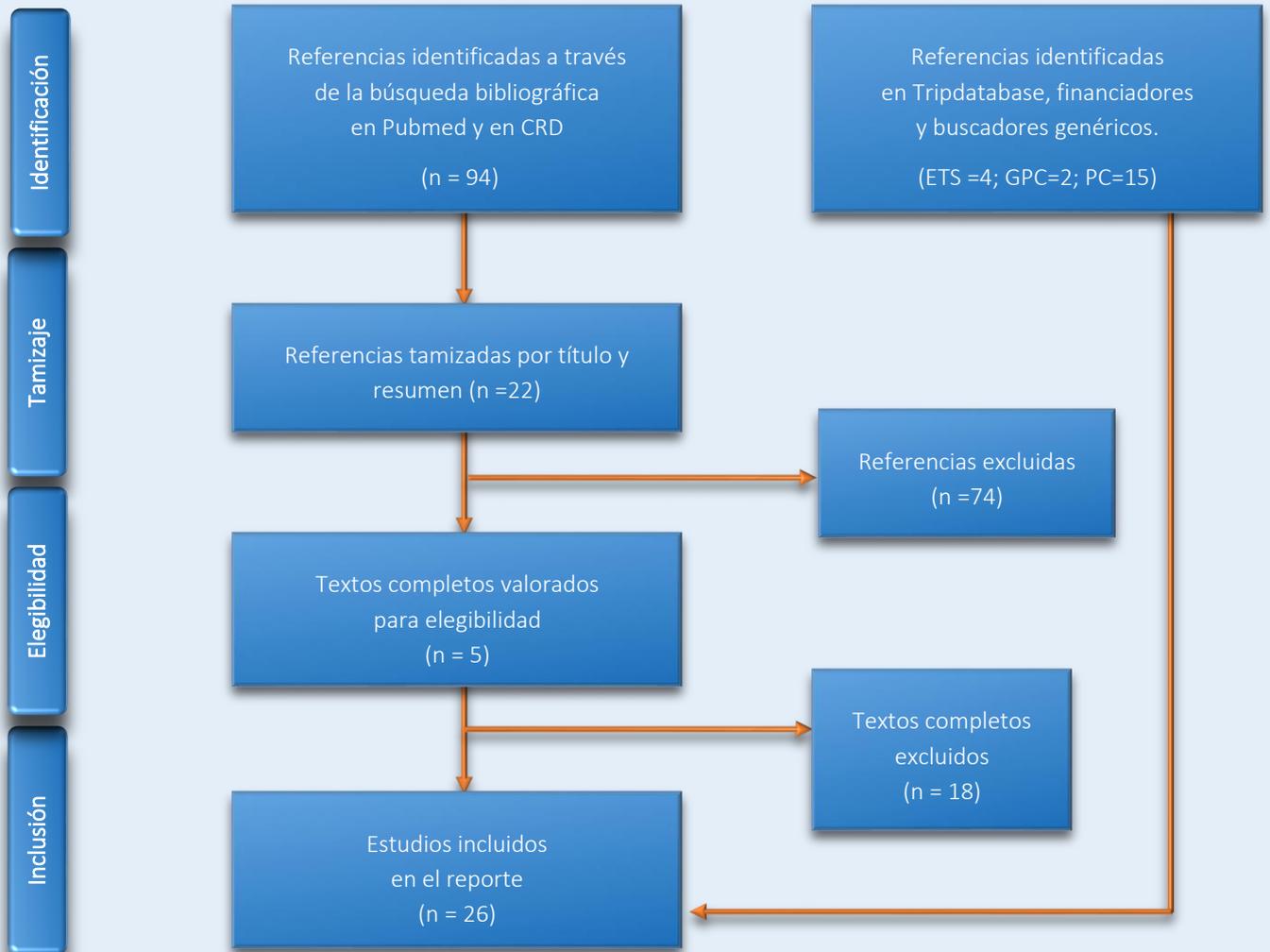
**IECS** – Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria. Derechos reservados. Este documento puede ser utilizado libremente sólo con fines académicos. Su reproducción por o para organizaciones comerciales solo puede realizarse con la autorización expresa y por escrito del Instituto.

## Anexo I. METODOLOGÍA

La fecha de búsqueda de información fue hasta el 14 de junio de 2021. Para la búsqueda en Pubmed se utilizó la siguiente estrategia de búsqueda:

(Macular degeneration [Mesh] OR Macular Degenera\*[tiab] OR Maculopath\*[tiab] OR Macular Dystroph\*[tiab] OR Macular Edema [tiab] OR Macular Vitelliform[tiab] OR Vitelliform Macular[tiab]) AND (Brolucizumab[Supplementary Concept] OR Brolucizumab[tiab] OR Beouv[tiab])

**Figura 1. Diagrama de flujo de los estudios identificados y seleccionados.**



ETS, Evaluaciones de tecnologías sanitarias. GPC, Guías de práctica clínica. PC, políticas de cobertura.

Las conclusiones de este documento se acompañan de una matriz que categoriza los resultados finales en tres dominios:

1. **Calidad de la evidencia**, basada en la clasificación de GRADE (su sigla del inglés, *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*)
2. **Beneficio neto** (resultante del beneficio y los efectos adversos), basado en el sistema de clasificación de IQWiG (del alemán, *Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen*)
3. **Costo-efectividad e impacto presupuestario**, basado en una clasificación desarrollada por IECS.

Las definiciones utilizadas en cada dominio pueden visualizarse en la Tabla 2.

La ponderación de los tres dominios en una única escala de colores fue realizada a través de una metodología de consenso; y se representa en la siguiente escala:



Otros factores a valorar para la toma de decisión: se hace referencia a otros tópicos no considerados en la matriz que pueden influenciar el proceso de decisión para la incorporación de la nueva tecnología. Estos valores son diferentes entre distintas instituciones. Algunos de los factores que suelen ser identificados como prioritarios para la incorporación de nuevas tecnologías son los siguientes:

- Carga de enfermedad elevada atribuible a la patología para la que se aplica la tecnología
- Equidad
- Intervenciones preventivas
- Requerimientos organizacionales y capacidad para alcanzar a toda la población objetivo
- Aspectos socio culturales
- Tecnologías que aplican a enfermedades huérfanas o poco prevalentes
- Población destinataria pediátrica o mujeres embarazadas

**Tabla 3 . Matriz de Valoración de Resultados. Dimensiones cardinales incorporadas (A, B, C), y definición de cada estrato**

A) Calidad de la evidencia	
Alta	Es muy improbable que futuras investigaciones cambien la estimación del efecto.
Moderada	Es probable que futuras investigaciones puedan cambiar la estimación del efecto.
Baja	Es muy probable que futuras investigaciones cambien la estimación del efecto.
Muy baja - Nula	Cualquier estimación del efecto es incierta.

La clasificación de la calidad de la evidencia está basada en GRADE (*Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, et al. BMJ: British Medical Journal. 2008;336(7650):924-926*). La valoración de la calidad de la evidencia se realiza para la estimación central del beneficio neto. Diversos factores son tenidos en cuenta para valorar esta dimensión. En ocasiones, si existe un nivel de incertidumbre importante sobre esta estimación (como intervalo de confianza amplio) o dudas sobre la significancia clínica del beneficio neto, esto podría afectar la estimación de la calidad de la evidencia. A modo de ejemplo, si la estimación central, basada en estudios de alta calidad, muestra un beneficio neto clasificado como “Mayor” pero el IC 95% incluye una estimación del beneficio dentro del rango de “Considerable”, esto podría hacer bajar la Calidad de evidencia de “Alta” a “Moderada”.

B) Beneficio neto	
Mayor	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Sobrevida (RR <math>\leq 0,85</math>) ó</li> <li>▪ Síntomas serios (o severos o complicaciones tardías) y eventos adversos serios/ Calidad de vida (RR <math>\leq 0,75</math>)</li> </ul>
Considerable	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Sobrevida (RR <math>&gt; 0,85</math> y <math>\leq 0,95</math>)</li> <li>▪ Síntomas serios (o severos o complicaciones tardías) y eventos adversos serios/ Calidad de vida (RR <math>&gt; 0,75</math> y <math>\leq 0,90</math>)</li> <li>▪ Síntomas no serios (o no severos o complicaciones tardías) y eventos adversos no serios (RR <math>\leq 0,80</math>)</li> </ul>
Menor	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Sobrevida (RR <math>&gt; 0,95</math> y <math>&lt; 1</math>)</li> <li>▪ Síntomas serios (o severos o complicaciones tardías) y eventos adversos serios/ Calidad de vida (RR <math>&gt; 0,90</math> y <math>&lt; 1</math>)</li> <li>▪ Síntomas no serios (o no severos o complicaciones tardías) y eventos adversos no serios (RR <math>&gt; 0,80</math> y <math>\leq 0,90</math>)</li> <li>▪ Otros beneficios relevantes para el paciente o el sistema de salud (ejemplos: facilidad de aplicación, comodidad del tratamiento, duración del tratamiento, menor impacto organizacional, menores días de internación)</li> </ul>
Marginal - Nulo - Incierto - Negativo	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Los beneficios son insignificantes ó no hay beneficio ó el mismo es incierto ó hay perjuicio.</li> </ul>

El beneficio neto es la resultante de los beneficios menos los daños atribuibles a la intervención.

La clasificación fue realizada por IECS en base la metodología propuesta por el Institute for Quality and Efficiency in Health Care (*IQWiG Methods Resources. IQWiG General Methods. Cologne, Germany. 2015. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmedhealth/PMH0082853/>*). Estas estimaciones del beneficio son orientativas y son interpretadas en el contexto de otros factores como el beneficio neto medido en términos absolutos, relevancia clínica de los mismos o historia natural de la condición. Por ejemplo, un RR o HR para mortalidad  $< 0,85$  pero que implica una diferencia en sobrevida menor a tres meses podría ser interpretado como un beneficio neto “Considerable” o “Menor” en lugar de “Mayor”.

(continuación). Tabla 3. Matriz de Valoración de Resultados. Dimensiones cardinales incorporadas, y definición de cada estrato

### C) Costo-efectividad e impacto presupuestario

Favorable	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Existe evidencia de adecuada calidad que muestra que es costo-ahorrativo en Argentina ó</li> <li>▪ Existe evidencia de adecuada calidad que muestra que es costo-efectivo* en Argentina y no representa un alto impacto presupuestario<sup>§</sup> ó</li> <li>▪ Cumple simultáneamente las siguientes cuatro condiciones: 1) el costo incremental respecto a su comparador no es elevado<sup>¥</sup>, 2) la población afectada es pequeña<sup>£</sup>, 3) la relación entre el tamaño del beneficio neto y el costo sugiere que podría ser costo-efectivo, y 4) no representa un alto impacto presupuestario<sup>§</sup>.</li> </ul>
Incierto	No cumple criterios para Favorable o para No favorable (esto incluye intervenciones costo-efectivas con impacto presupuestario elevado).
No favorable	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Existe evidencia de adecuada calidad que muestra que no es costo-efectivo en Argentina ó</li> <li>▪ Si bien no existe evidencia de adecuada calidad sobre su costo-efectividad en Argentina, hay suficientes elementos para pensar que NO sería costo-efectivo (por ejemplo el costo es alto en relación a su comparador y la relación entre el costo de la intervención y el tamaño del beneficio neto es claramente desfavorable –por ejemplo mayor a 3 PIB por año de vida o AVAC (año de vida ajustado por calidad); hay evidencia de que no es costo-efectivo en otros países; o fue explícitamente excluido de la cobertura de otros sistemas de salud por su impacto presupuestario y/o falta de costo-efectividad)</li> </ul>

\***Costo-efectivo:** se considera que una tecnología es costo-efectiva para Argentina si existen estudios realizados para el país considerados de buena calidad que estimen valores igual o menor a 1 producto bruto interno (PBI) per cápita por año ganado o AVAC.

<sup>§</sup>**Alto impacto presupuestario:** el impacto presupuestario anual esperado de incorporar la nueva tecnología es superior a 15 gastos anuales en salud per cápita cada 100.000 personas (representa un aumento en el gasto en salud superior al 0,015%).

<sup>¥</sup>**Elevado costo incremental respecto a su comparador:** superior a un gasto anual per cápita en salud en Argentina, o superior a un 25% del monto anual que se considera como catastrófico para un hogar (según definición OMS, que considera gasto catastrófico a un gasto mayor al 40% de los gastos no básicos de un hogar).

<sup>£</sup>**Población afectada pequeña:** hasta 15 casos cada 100.000 habitantes.

Este documento fue realizado en base a la plantilla versión 02/2020. Para más información ver: [www.iecs.org.ar/metodosETS](http://www.iecs.org.ar/metodosETS)

## ANEXO II. EJEMPLO DE POLÍTICA DE COBERTURA: Brolucizumab en degeneración macular neo vascular asociada a la edad.

*Si su institución quisiera brindar cobertura a esta tecnología, este ejemplo que surge luego de analizar las principales políticas de cobertura identificadas en la confección de este documento, podría servir como insumo para la definición de la misma.*



### SEXO, GRUPO ETARIO, PATOLOGÍA, SUBTIPO/ESTADIO

Pacientes adultos con degeneración macular neo vascular asociada a la edad sin daño permanente estructural en la fóvea central.



### DOSIS, TIEMPO, CRITERIOS DE MANTENIMIENTO Y DE SUSPENSIÓN

Brolucizumab 6 mg inyección intravítrea cada 4 semanas los primeros tres meses, luego una inyección cada 12 semanas.

Seguimiento según evolución de la enfermedad y/o criterio de médico especialista.

La aplicación debe ser realizada por médicos especialistas en oftalmología entrenados en la práctica.

Controles mensuales con evaluación de agudeza visual y actividad de la enfermedad (fondo de ojo, imágenes)



### REQUISITOS PARA EVALUAR LA COBERTURA

Diagnóstico de degeneración macular neo vascular asociada a la edad, sin daño estructural permanente en la fóvea central certificado por médico especialista en oftalmología.

### Anexo III. CONSULTA PÚBLICA – PERÍODO DE EMBARGO. Comentario de actores relevantes sobre el documento preliminar.

Los actores relevantes involucrados con la tecnología en estudio han sido invitados, durante un breve período previo a su publicación, a leer el documento y a hacer comentarios sobre el mismo. Abajo se adjuntan dichos comentarios, que son responsabilidad exclusiva de quien los realiza. IECS evalúa los comentarios recibidos, y en caso de detectar algún error importante o considerarlo adecuado, edita o corrige el documento antes de publicar la versión para consulta pública. IECS se reserva el derecho de no publicar comentarios ofensivos, inadecuados o no pertinentes.



#### Comentario emitido por Productor de la tecnología Novartis Argentina S.A.

En el análisis, brolocizumab en DMRE versus ranibizumab, aflibercept o bevacizumab intravítreo, la evidencia debería ser considerada alta, quedó demostrado en dos estudios de fase III aleatorizados, multicéntricos, doble ciego, comparativos con un tratamiento activo, que se ajusta a la práctica clínica (extensión del intervalo de tratamiento), evidencia de nivel 1. Brolocizumab respecto de aflibercept, mostró similar ganancia de agudeza visual con mayor secado de la retina y con una intervención menos frecuente. Brolocizumab presenta un perfil beneficio-riesgo global favorable. Se plantea que la costo-efectividad e impacto presupuestario es incierto, hay suficientes elementos para considerar que brolocizumab es costo-efectivo, costo a la mitad que el de sus comparadores. La comparación con una molécula con ausencia de evidencia valorable (bevacizumab=lumiere), es análisis de costo y no costo-efectividad. Los análisis económicos de países europeos mencionados (Alemania, España, Francia) poseen precios en paridad con ranibizumab y aflibercept. Diferente de la realidad argentina, donde el precio se ajusta al contexto macroeconómico nacional, trayendo innovación con sustentabilidad al Sistema de Salud. NICE recomienda el uso de brolocizumab debido a que tiene costos y beneficios para la salud similares a aflibercept y ranibizumab, demostrado en los ensayos clínicos y en un metaanálisis en red. Durante la consulta pública, se presentó como evidencia el modelo de impacto presupuestario realizado a PAMI que muestra cómo la introducción de brolocizumab es costo-ahorrativa en esta Institución, que concentra 60% del mercado argentino de aVEGF. El escenario de brolocizumab en DMRE vs bevacizumab fraccionado/fuera de prospecto, NO es un análisis apropiado por el uso off label de bevacizumab fraccionado. El fraccionamiento es una práctica NO APROBADA localmente. La comparación de costo y seguridad con bevacizumab fraccionado implica la promoción de una actividad NO APROBADA.



#### Comentario emitido por Sociedad Argentina de Oftalmología.

El Brolocizumab constituye una nueva molécula para la inyección intravítrea en el tratamiento de la DMREh. En sus Estudios Clínicos de Fase 3 (HAWK y HARRIER) ha logrado demostrar: -un aumento significativo de la AV en los pacientes tratados: 30% ganaron al menos 15 letras en la semana 48. -una reducción del fluido intra y subretinal (secado de la retina) observado en el SD-OCT en un 30% menos de los pacientes, ya desde la semana 16 del tratamiento, en comparación con el Aflibercept. -una menor cantidad de inyecciones, dado su indicación trimestral (cada 12 semanas) luego de sus 3 dosis de carga mensuales. Esto se observó en el 56 % en el HAWK y en el 51 % en el HARRIER) hasta la semana 48. Con

respecto a su costo competitivo actual en el mercado y a la menor cantidad de inyecciones durante el tratamiento (trimestrales), esta nueva molécula permite bajar la carga anual logrando una mayor y mejor adherencia del paciente en esta enfermedad multifactorial y crónica.

Anexo IV. Tabla de equivalencias entre score de letras, logMAR y Snellen.<sup>15</sup>

Score de Letras	Valor de LogMAR	Equivalencia de Snellen
5	1.6	20/800
10	1.5	20/640
15	1.4	20/500
20	1.3	20/400
25	1.2	20/320
30	1.1	20/250
35	1.0	20/200
40	0.9	20/160
45	0.8	20/125
50	0.7	20/100
55	0.6	20/80
60	0.5	20/63
65	0.4	20/50
70	0.3	20/40
75	0.2	20/32
80	0.1	20/25
85	0.0	20/20
90	-0.1	20/15
95	-0.2	20/12

**BIBLIOGRAFÍA**

1. Bourne RRA, Steinmetz JD, Saylan M, et al. Causes of blindness and vision impairment in 2020 and trends over 30 years, and prevalence of avoidable blindness in relation to VISION 2020: The Right to Sight: An analysis for the Global Burden of Disease Study. *Lancet Glob Heal.* 2020;9(2):e144-e160. doi:10.1016/S2214-109X(20)30489-7
2. Wong WL, Su X, Li X, et al. Global prevalence of age-related macular degeneration and disease burden projection for 2020 and 2040: A systematic review and meta-analysis. *Lancet Glob Heal.* 2014;2(2):e106-e116. doi:10.1016/S2214-109X(13)70145-1
3. Nguyen QD, Das A, Do D V., et al. Brolucizumab: Evolution through Preclinical and Clinical Studies and the Implications for the Management of Neovascular Age-Related Macular Degeneration. *Ophthalmology.* 2020;127(7):963-976. doi:10.1016/j.ophtha.2019.12.031
4. Gass JDM, Agarwal A, Lavina AM, Tawansky KA. Focal Inner Retinal Hemorrhages in Patients with Drusen. *Retina.* 2003;23(6):741-751. doi:10.1097/00006982-200312000-00001
5. Amoaku WM, Chakravarthy U, Gale R, et al. Defining response to anti-VEGF therapies in neovascular AMD. Published online 2015. doi:10.1038/eye.2015.48
6. Chang J-H, Garg NK, Lunde E, Han K-Y, Jain S, Azar DT. Corneal Neovascularization: An Anti-VEGF Therapy Review. Published online 2012. doi:10.1016/j.survophthal.2012.01.007
7. Food and Drug Administration. FDA. Lucentis. Published 2006. Accessed June 21, 2021. [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2014/125156s105lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2014/125156s105lbl.pdf)
8. The National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Aflibercept. Published 2013. Accessed June 21, 2021. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta294/resources/aflibercept-solution-for-injection-for-treating-wet-agerelated-macular-degeneration-pdf-82600733390533>
9. Food and Drug Administration. FDA. Eylea. Published 2011. Accessed June 21, 2021. [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2019/125387s061lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2019/125387s061lbl.pdf)
10. Centro de información de medicamentos. Facultad de ciencias químicas. Universidad Nacional de Córdoba. Ranibizumab y Bevacizumab en la degeneración macular asociada a la edad. Published 2010. Accessed June 21, 2021. <http://cime.fcq.unc.edu.ar/wp-content/uploads/sites/15/2016/06/Boletin-52-10.pdf>
11. Administracion Nacional de Medicamentos Alimentos y Tecnologia Medica. ANMAT. Lumiere. Published 2018. Accessed June 21, 2021. [http://www.anmat.gov.ar/boletin\\_anmat/Abril\\_2018/Dispo\\_3156-18.pdf](http://www.anmat.gov.ar/boletin_anmat/Abril_2018/Dispo_3156-18.pdf)
12. Comisión Nacional de Evaluación de Tecnologías de Salud.CONETEC. Bevacizumab en degeneración macular asociada a la edad. Published 2019. Accessed June 21, 2021. [https://www.argentina.gob.ar/sites/default/files/02-informe-bevacizumab\\_0.pdf](https://www.argentina.gob.ar/sites/default/files/02-informe-bevacizumab_0.pdf)
13. Sánchez JG, Ocampo HH, Rodr\iguez FJ, Grisales MA, Caballero CA, Ruiz ÁJ. Terapias anti-VEGF en el tratamiento de enfermedades de la retina: Recomendaciones para la práctica en Colombia. *Rev Soc Colomb Oftalmol.* 2018;51(1):46-62. <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=7025781>
14. The Royal College of Ophthalmologists 2013. Age-Related Macular Degeneration : Guidelines

- for Management. *R Coll Ophthalmol*. 2014;(September 2013):1-145.
15. Beck RW, Moke PS, Turpin AH, et al. A computerized method of visual acuity testing: Adaptation of the early treatment of diabetic retinopathy study testing protocol. *Am J Ophthalmol*. 2003;135(2):194-205. doi:10.1016/S0002-9394(02)01825-1
  16. Food and Drug Administration. FDA. Drug Approval Package: BEOVU (brolucizumab-dbl). Published 2019. Accessed June 10, 2021. [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/nda/2019/761125\\_Orig1\\_toc.cfm](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2019/761125_Orig1_toc.cfm)
  17. Beovu | European Medicines Agency. Accessed June 6, 2021. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/beovu>
  18. Administracion Nacional de Medicamentos Alimentos y Tecnologia Medica. ANMAT. Brolucizumab. Published 2020. Accessed June 21, 2021. [http://www.anmat.gov.ar/boletin\\_anmat/Mayo\\_2020/Dispo\\_3285-20.pdf](http://www.anmat.gov.ar/boletin_anmat/Mayo_2020/Dispo_3285-20.pdf)
  19. Ye L, Jiaqi Z, Jianchao W, et al. Comparative efficacy and safety of anti-vascular endothelial growth factor regimens for neovascular age-related macular degeneration: systematic review and Bayesian network meta-analysis. 11:1-15. doi:10.1177/2040622320953349
  20. Dugel PU, Singh RP, Koh A, 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.optha.2020.06.028
  21. Enríquez AB, Baumal CR, Crane AM, et al. Early Experience with Brolucizumab Treatment of Neovascular Age-Related Macular Degeneration. *JAMA Ophthalmol*. 2021;139(4):441-448. doi:10.1001/jamaophthalmol.2020.7085
  22. Sharma A, Kumar N, Parachuri N, et al. Brolucizumab—early real-world experience: BREW study. *Eye*. 2021;35(4):1045-1047. doi:10.1038/s41433-020-1111-x
  23. The National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Brolucizumab for wet age-related macular degeneration. *Prescriber*. 2021;31(9):33-35. doi:10.1002/psb.1867
  24. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Brolucizumab (neovascular age-related macular degeneration). 2020;(July):14.
  25. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. (CADTH). Brolucizumab. Published 2020. Accessed June 21, 2021. [https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/SR0632\\_Beovu - CDEC Final Recommendation – May 25%2C 2020\\_for posting.pdf](https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/SR0632_Beovu_-_CDEC_Final_Recommendation_-_May_25%2C_2020_for_posting.pdf)
  26. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. (CADTH). Brolucizumab. Pharmacoeconomic report. Published 2020. Accessed June 21, 2021. <https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/pharmacoeconomic/sr0632-beovu-pharmacoeconomic-review-report.pdf>
  27. European network for Health Technology Assessment. EUnetHTA. Relative Effectiveness Assessment of pharmaceutical technologies. Brolucizumab for the treatment of adults with neovascular (wet) age-related macular degeneration (AMD). Published online 2020:124. <https://eunetha.eu/ptja09/>
  28. Kairos. Precios de “VSIQQ” (Lab. NOVARTIS) - Kairos Web Argentina. Accessed June 21, 2021. <https://ar.kairosweb.com/precio/producto-vsiqq-28644/>

29. Banco Central de la República Argentina. BCRA. Cotizaciones por fecha. Junio 2021. Accessed June 21, 2021. [http://www.bcra.gov.ar/PublicacionesEstadisticas/Cotizaciones\\_por\\_fecha.asp](http://www.bcra.gov.ar/PublicacionesEstadisticas/Cotizaciones_por_fecha.asp)
30. Kairos. Precios de “LUCENTIS” (Lab. NOVARTIS) - Kairos Web Argentina. Accessed June 21, 2021. <https://ar.kairosweb.com/precio/producto-lucentis-18944/>
31. Kairos. Precios de “EYLIA” (Lab. BAYER) - Kairos Web Argentina. Accessed June 21, 2021. <https://ar.kairosweb.com/precio/producto-eylia-23942/>
32. Kairos. Precios de “LUMIERE” (Lab. ELEA) - Kairos Web Argentina. Accessed June 21, 2021. <https://ar.kairosweb.com/precio/producto-lumiere-27079/>
33. Kairos. Precios de “AVASTIN” (Lab. ROCHE) - Kairos Web Argentina. Accessed June 21, 2021. <https://ar.kairosweb.com/precio/producto-avastin-17258/>
34. Yu JS, Carlton R, Agashivala N, Hassan T. Brolucizumab vs aflibercept and ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration : a cost-effectiveness analysis. *J Manag Care Spec Pharm.* 2021;27(6):743-752.
35. Flaxel CJ, Adelman RA, Bailey ST, et al. Age-Related Macular Degeneration Preferred Practice Pattern®. *Ophthalmology.* 2020;127(1):P1-P65. doi:10.1016/j.opthta.2019.09.024
36. Sociedad argentina de retina y vitreo. Guía consensuada sobre diagnóstico y tratamiento de la degeneración macular asociada a la edad. Published online 2021.
37. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. (CADTH). brolucizumab. Reimbursement. Published 2019. Accessed June 21, 2021. <https://www.cadth.ca/brolucizumab>
38. Centers for Medicare and Medicaid services. CMS. Local Coverage Article : Billing and Coding : Ranibizumab , Aflibercept and Brolucizumab-dbll.
39. CIGNA. brolucizumab ophthalmic | Cigna. Accessed June 15, 2021. <https://www.cigna.com/individuals-families/health-wellness/hw/medications/brolucizumab-ophthalmic-d09392a1>
40. Policy Coverage Criteria. Blue Cross. Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) Receptor Inhibitors for Ocular Disorders. Published online 2021.
41. United Healthcare. Ophthalmologic Policy : Vascular Endothelial Growth Factor ( Vegf ) Inhibitors. Published online 2018:1-40.
42. PHARMACEUTICAL BENEFITS ADVISORY COMMITTEE (PBAC). PBS-Brolucizumab. Accessed June 6, 2021. <https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/pbac-outcomes/2021-03/march-2021-pbac-web-outcomes.pdf>
43. Federal Joint Committee. G-BA. Resolution of the Federal Joint Committee (G-BA) on an Amendment of the Pharmaceuticals Directive (AM-RL): Annex XII-Benefit Assessment of Medicinal Products with New Active Ingredients According to Section 35a SGB V Brolucizumab (Neovascular Age-related. 2020;2009(49):1-5. <https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/beovu-epar-product->
44. Haute Autorité de Santé. HAS. Brolucizumab. Accessed June 15, 2021. [https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-18376\\_BEOVU\\_PIC\\_INS\\_AvisDef\\_CT18376.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-18376_BEOVU_PIC_INS_AvisDef_CT18376.pdf)
45. Ministerio de Salud de La Nación Argentina.Superintendencia de Servicios de Salud. Texto

actualizado | Argentina.gob.ar. Published 2014. Accessed June 21, 2021.  
<https://www.argentina.gob.ar/normativa/nacional/resolución-1048-2014-231401/actualizacion>

46. Provincial Funding Summary. brolocizumab | CADTH.ca. Accessed June 15, 2021.  
<https://www.cadth.ca/brolucizumab>

47. Aetna. Vascular Endothelial Growth Factor Inhibitors for Ocular Indications - Medical Clinical Policy Bulletins | Aetna. Accessed June 21, 2021.  
[http://www.aetna.com/cpb/medical/data/700\\_799/0701.html](http://www.aetna.com/cpb/medical/data/700_799/0701.html)