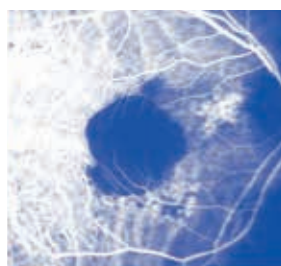
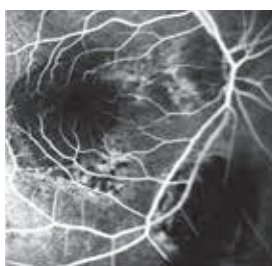
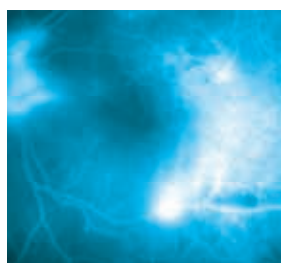
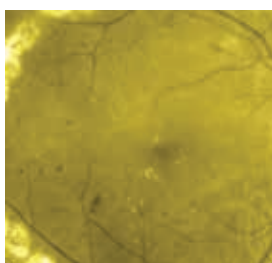


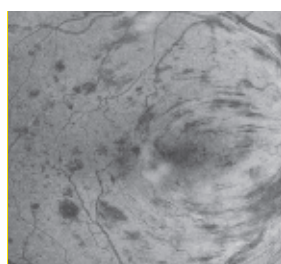
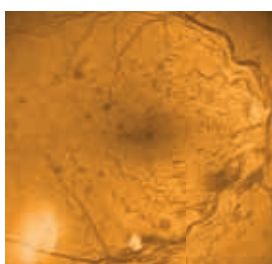
Documento de consenso de un panel de expertos



Tratamiento de la
degeneración macular
asociada a la edad
exudativa con aflibercept



Perspectivas actuales
del uso de aflibercept
intravítreo en el edema
macular diabético



Tratamiento de las
oclusiones venosas
de la retina con
aflibercept

Título:

Documento de consenso de un panel de expertos

Depósito legal: xxxxxx

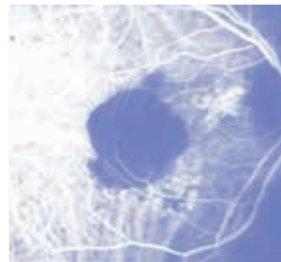
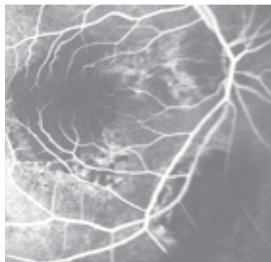
Edición patrocinada por Laboratorios Bayer

© Copyright 2016

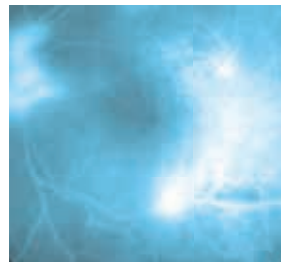
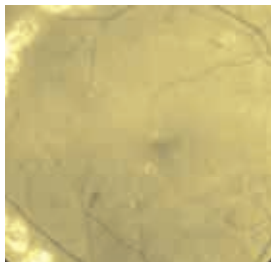
Reservados todos los derechos de la edición. Prohibida la reproducción total o parcial de este material, fotografías y figuras de los contenidos, ya sea mecánicamente, por fotocopia o cualquier otro sistema de reproducción sin autorización expresa del propietario del copyright.

El editor no acepta ninguna responsabilidad u obligación legal derivada de los errores u omisiones que puedan producirse con respecto a la exactitud de la información contenida en esta obra. Asimismo, se supone que el lector posee los conocimientos necesarios para interpretar la información aportada en este texto.

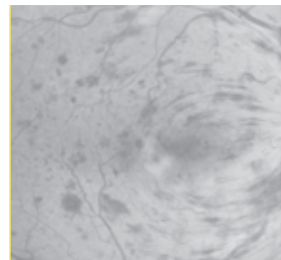
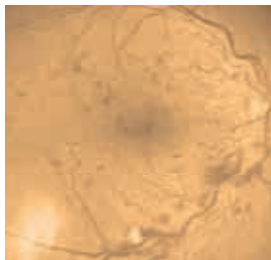
Documento de consenso de un panel de expertos



Tratamiento de la
degeneración macular
asociada a la edad
exudativa con aflibercept



Perspectivas actuales
del uso de aflibercept
intravítreo en el edema
macular diabético



Tratamiento de las
oclusiones venosas
de la retina con
aflibercept

Sumario

TRATAMIENTO DE LA DEGENERACIÓN MACULAR ASOCIADA A LA EDAD EXUDATIVA CON AFLIBERCEPT: CONSENSO DE UN PANEL DE EXPERTOS	3
Índice de autores.....	7
Introducción	9
Implicaciones del tratamiento de la degeneración macular asociada a la edad exudativa en la práctica clínica real	9
Enfoque terapéutico del paciente con degeneración macular asociada a la edad exudativa: regímenes de tratamiento.....	11
Aflibercept: características farmacológicas	13
Manejo de aflibercept en la práctica clínica	16
Enfoque del paciente no respondedor a otras terapias: cambio a aflibercept.....	17
Abordaje terapéutico con aflibercept en patologías especiales.....	17
Datos de seguridad	21
Algoritmo de tratamiento con aflibercept en la degeneración macular asociada a la edad exudativa.....	22
Conclusiones.....	24
Bibliografía.....	25
 PERSPECTIVAS ACTUALES DEL USO DE AFLIBERCEPT INTRAVÍTREO EN EL EDEMA MACULAR DIABÉTICO: CONSENSO DE UN PANEL DE EXPERTOS	 29
Índice de autores.....	32
Introducción	35
Evidencia que apoya el abordaje antifactor de crecimiento endotelial vascular en el tratamiento del edema macular diabético	36
Aflibercept para el edema macular diabético: evidencia actual.....	38
Posicionamiento de aflibercept en la práctica clínica: algoritmo terapéutico del edema macular diabético.....	44
Conclusiones.....	44
Bibliografía.....	45
Protocolo T	46

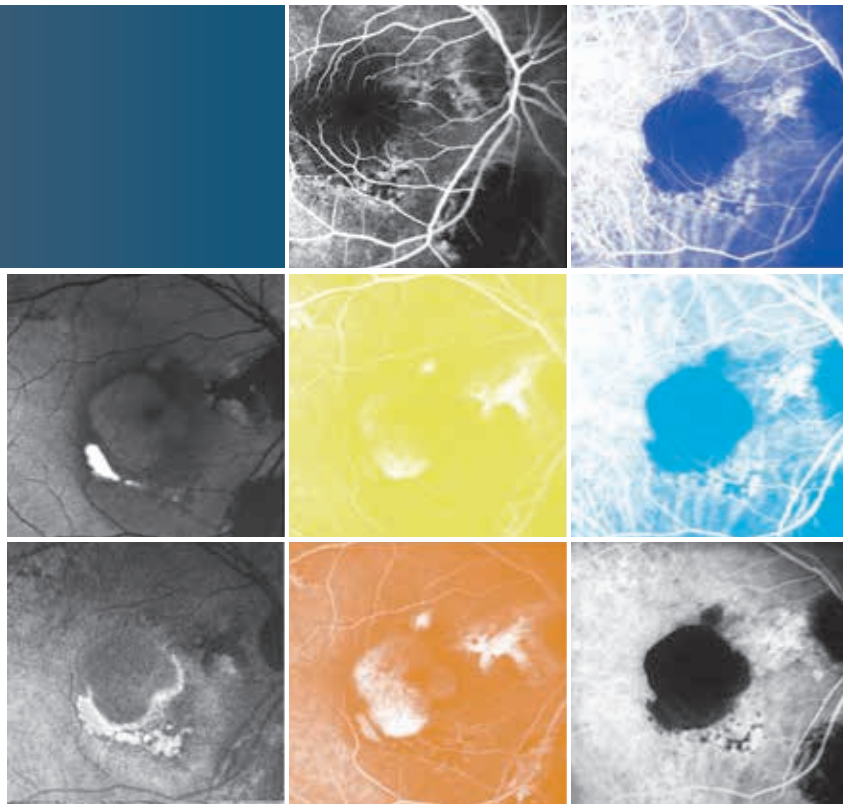
CURRENT PERSPECTIVES ON THE USE OF INTRAVITREAL AFLIBERCEPT FOR DIABETIC MACULAR EDEMA: AN EXPERT PANEL CONSENSUS 47

Introduction	51
Evidence supporting an anti-vascular endothelial GROWTH factor approach in the treatment of diabetic macular edema.....	52
Aflibercept for diabetic macular edema: current evidence	54
Place of aflibercept in clinical practice: treatment algorithm for DME.....	59
Conclusions.....	59
References	61
Protocol T	62

TRATAMIENTO DE LAS OCLUSIONES VENOSAS DE LA RETINA CON AFLIBERCEPT: CONSENSO DE UN PANEL DE EXPERTOS..... 63

Índice de autores.....	67
Introducción	69
Edema macular y factor de crecimiento endotelial vascular	70
Evidencia actual del tratamiento antifactor de crecimiento endotelial vascular con aflibercept en la oclusión de la vena central de la retina	71
Evidencia actual del tratamiento anti-factor de crecimiento endotelial vascular con aflibercept en la oclusión de rama venosa retiniana	76
Efectos adversos oculares y no oculares (sistémicos)	80
Posicionamiento del aflibercept en la práctica clínica	82
Conclusiones.....	82
Bibliografía.....	84

Tratamiento de la degeneración macular asociada a la edad exudativa con aflibercept: consenso de un panel de expertos



Autores:

Alfredo García Layana • Marta S. Figueroa •
Javier Araiz Iribarren • José M. Ruiz Moreno •
Francisco Gómez-Ulla • Luis Arias Barquet

Sumario

ÍNDICE DE AUTORES	7
INTRODUCCIÓN	9
IMPLICACIONES DEL TRATAMIENTO DE LA DEGENERACIÓN MACULAR ASOCIADA A LA EDAD EXUDATIVA EN LA PRÁCTICA CLÍNICA REAL	59
ENFOQUE TERAPÉUTICO DEL PACIENTE CON DEGENERACIÓN MACULAR ASOCIADA A LA EDAD EXUDATIVA: REGÍMENES DE TRATAMIENTO	11
Régimen <i>pro re nata</i>	11
Régimen <i>treat and extend</i>	11
Otros regímenes de tratamiento	11
AFLIBERCEPT: CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS	13
MANEJO DE AFLIBERCEPT EN LA PRÁCTICA CLÍNICA	16
ENFOQUE DEL PACIENTE NO RESPONDEDOR A OTRAS TERAPIAS: CAMBIO A AFLIBERCEPT	17
ABORDAJE TERAPÉUTICO CON AFLIBERCEPT EN PATOLOGÍAS ESPECIALES	17
Vasculopatía polipoidea coroidea	18
Proliferación angiomasosa de la retina	21
DATOS DE SEGURIDAD	21
ALGORITMO DE TRATAMIENTO CON AFLIBERCEPT EN LA DEGENERACIÓN MACULAR ASOCIADA A LA EDAD EXUDATIVA	22
CONCLUSIONES	24
BIBLIOGRAFÍA	25

Índice de autores

Alfredo García Layana

Departamento de Oftalmología. Clínica Universitaria de Navarra. Pamplona, España.
Sociedad Española de Retina y Vítreo.
Red Temática de Investigación Cooperativa Oftared. Instituto de Salud Carlos III. Madrid, España.

Marta S. Figueroa

Vissum Madrid. Departamento de Retina y Vítreo. Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid, España.
Sociedad Española de Retina y Vítreo.
Red Temática de Investigación Cooperativa Oftared. Instituto de Salud Carlos III. Madrid, España.

Javier Araiz Iribarren

Servicio de Oftalmología. Hospital San Eloy. Barakaldo, Bizkaia, España.
Sociedad Española de Retina y Vítreo.
Red Temática de Investigación Cooperativa Oftared. Instituto de Salud Carlos III. Madrid, España.

José M. Ruiz Moreno

Universidad de Castilla-La Mancha. Instituto Europeo de la Retina – Clínica Baviera. España.
Sociedad Española de Retina y Vítreo.
Red Temática de Investigación Cooperativa Oftared. Instituto de Salud Carlos III. Madrid, España.

Francisco Gómez-Ulla

Instituto Oftalmológico Gómez-Ulla. Santiago de Compostela, A Coruña, España.
Sociedad Española de Retina y Vítreo.
Red Temática de Investigación Cooperativa Oftared. Instituto de Salud Carlos III. Madrid, España.

Luis Arias Barquet

Servicio de Oftalmología. Hospital Universitari de Bellvitge. L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona, España.
Sociedad Española de Retina y Vítreo.
Red Temática de Investigación Cooperativa Oftared. Instituto de Salud Carlos III. Madrid, España.

Tratamiento de la degeneración macular asociada a la edad exudativa con aflibercept: consenso de un panel de expertos

Alfredo García Layana, Marta S. Figueroa, Javier Araiz Iribarren, José M. Ruiz Moreno, Francisco Gómez-Ulla, Luis Arias Barquet

INTRODUCCIÓN

La degeneración macular asociada a la edad (DMAE) neovascular (exudativa o húmeda), caracterizada por neovascularización coroidea, es una patología grave cuya principal consecuencia es la pérdida de visión central, lo cual tiene un efecto significativo en múltiples áreas físicas, emocionales y sociales del paciente¹⁻³. Las proteínas del factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF) se han identificado como los principales mediadores patogénicos de la DMAE exudativa, al inducir la formación de neovasos sanguíneos⁴⁻⁷. Aflibercept es el tratamiento angiogénico más reciente, con notables ventajas respecto a opciones anteriores, ranibizumab y bevacizumab, ya que se une a múltiples miembros de la familia VEGF, con alta afinidad para las isoformas VEGF-A y el factor de crecimiento placentario (PlGF)⁸⁻¹⁰. Dichas isoformas desempeñan un papel clave en el desarrollo de la neovascularización coroidea asociada a la DMAE exudativa^{11,12}. Además, la semivida intravítrea más prolongada de aflibercept en comparación con ranibizumab se puede traducir en una menor carga de tratamiento en términos de inyecciones, controles y visitas médicas. Aflibercept se encuentra aprobado por la Agencia Europea del Medicamento para el tratamiento de la DMAE exudativa, la oclusión de vena central de la retina y el edema macular diabético, si bien en el momento de la redacción de esta mono-

grafía para esta última indicación todavía se halla en proceso de aprobación de coste/reembolso en nuestro país.

El presente documento, consensuado por un panel de expertos, tiene como objetivo contribuir a definir el posicionamiento actual de aflibercept en el tratamiento de pacientes con DMAE exudativa en la práctica clínica habitual e incluye, asimismo, a los pacientes con falta de respuesta a otros tratamientos y el abordaje de poblaciones especiales. La presentación de un algoritmo de tratamiento de la DMAE exudativa con aflibercept contribuirá a ayudar al clínico en la toma de decisiones para obtener los mejores resultados visuales, individualizar el tratamiento y evitar el sobretratamiento en el curso de la enfermedad.

IMPLICACIONES DEL TRATAMIENTO DE LA DEGENERACIÓN MACULAR ASOCIADA A LA EDAD EXUDATIVA EN LA PRÁCTICA CLÍNICA REAL

La DMAE es la principal causa de ceguera entre las personas mayores en el mundo occidental¹³⁻¹⁵. Aunque se han identificado varios factores de riesgo, su evolución natural continúa sin conocerse bien¹⁵. En varios ensayos clínicos se ha demostrado que la inyección intravítrea de fármacos que inhiben el VEGF produce mejorías significativas de la

agudeza visual (AV) en pacientes con DMAE exudativa¹⁶⁻¹⁹. Sin embargo, los resultados obtenidos en estudios observacionales en la práctica clínica real indican que, aunque se consiguen mejoras iniciales tras la fase de carga, en la fase de mantenimiento no se mantienen las mejorías visuales alcanzadas.

En el estudio del Grupo Lumiere realizado en Francia, la ganancia media (desviación estándar [DE]) en AV a los 12 meses fue de 3,2 (14,8) letras ETDRS²⁰. Menos del 40 % de los pacientes recibió el tratamiento recomendado de tres inyecciones mensuales iniciales. Además, el 50 % tuvieron que esperar más de ocho días para el tratamiento anti-VEGF inicial y el número promedio de inyecciones fue de 5,1 durante el período de 12 meses.

El análisis conjunto retrospectivo de cuatro registros europeos de Alemania, Holanda, Bélgica y Suecia, en el marco del programa LUMINOUS, ha demostrado que la mejoría media en letras ETDRS a 12 meses fue de 0, 5,6, 2,5 y 1, con un promedio de 4,3, 5,5, 5,0 y 4,7 inyecciones, respectivamente²¹.

En el estudio multinacional AURA, los pacientes recibieron una media de 5 inyecciones en el primer año y de 2,2 en el segundo, y los cambios en la AV fueron de +2,4 y +0,6 en el primer y segundo año, respectivamente²². En otro estudio multinacional (estudio EPICOHORT) llevado a cabo en Europa se han descrito mejorías de la AV de 1,5 letras a un año y de -1,3 a dos años²³. Se han descrito resultados visuales similares en estudios observacionales del Reino Unido, Portugal, Italia, Dinamarca y Australia²⁴⁻²⁸.

En otro estudio en Alemania, no solo el número de inyecciones a los 15 meses fue bajo (4,5), sino que la mitad de los pacientes solo recibieron las tres dosis de carga iniciales²⁹.

En España, un trabajo ha evaluado el grado de adherencia a las recomendaciones de la Sociedad Española de Retina y Vítreo (SERV) para el manejo de la DMAE por parte de los especialistas retinó-

logos españoles³⁰. En este estudio observacional, retrospectivo y multicéntrico participaron 346 pacientes. El cumplimiento de la guía de la SERV fue alto en cuanto al diagnóstico (96,8 %), de nivel medio para el tratamiento inicial (84,4 %) y de cumplimiento bajo para el seguimiento y el retratamiento (46,9 %). En el primer año, las visitas de seguimiento se realizaron cada dos meses o con más frecuencia en el 66,2 % de los pacientes. En el segundo año, el seguimiento fue incluso menos frecuente: cada tres meses o más en el 70,2 % de los pacientes (datos no publicados).

En otro estudio realizado en 12 centros en toda España, en el que participaron 208 pacientes con un seguimiento de 24 meses, se ha demostrado que el número promedio de visitas de seguimiento fue de 9 (5,4 y 3,6 durante el primer y segundo año, respectivamente), el número medio de inyecciones fue de 6,1 (4,5 y 1,6 durante el primer y segundo año, respectivamente) y la ganancia media (DE) en AV fue de 2,4 (16,6) letras a los 12 meses y de 3,1 (19,6) a los 24 meses³¹.

El tratamiento con inyecciones intravítreas de fármacos anti-VEGF en la práctica clínica real consigue la estabilización de la AV, pero sin alcanzar las mejorías descritas a largo plazo en los ensayos clínicos. Si bien después de la fase de carga con tres inyecciones mensuales de antiangiogénicos se produce una mejora importante de la AV, con niveles similares a los descritos en los ensayos clínicos pivotaes, durante la fase de mantenimiento de la enfermedad las mejorías alcanzadas no se mantienen. Ello podría ser debido a un tratamiento reactivo con insuficiente número de visitas y de inyecciones durante esta fase de mantenimiento. Para conservar las mejorías visuales alcanzadas durante la fase de carga a lo largo del seguimiento en los pacientes con DMAE con tratamientos reactivos, es necesario un seguimiento estricto para tratar los signos de reactivación en cuanto aparezcan. Si el tratamiento se demora, se produce una pérdida de visión, que en la mayor parte de los casos no se consigue recuperar. Otra alternativa son los tratamientos proactivos.

ENFOQUE TERAPÉUTICO DEL PACIENTE CON DEGENERACIÓN MACULAR ASOCIADA A LA EDAD EXUDATIVA: REGÍMENES DE TRATAMIENTO

Desde la instauración de la administración intra-vítrea de factores anti-VEGF como tratamiento de primera elección para la DMAE exudativa, la proporción de ceguera legal secundaria a esta enfermedad se ha reducido de manera significativa. Basados en los estudios MARINA¹⁶ y ANCHOR³², se estableció el régimen fijo como tratamiento de elección. Sin embargo, la elevada carga asistencial y económica asociada a un régimen fijo, unida a la posibilidad de aplicar tratamientos innecesarios a algunas personas, han obligado a buscar otras pautas de tratamiento dirigidas a mantener la eficacia reduciendo el número de inyecciones y visitas.

En la actualidad los regímenes más habituales de tratamiento de la DMAE exudativa con fármacos anti-VEGF son la pauta *pro re nata* (PRN, a demanda o a discreción) y un régimen extendido de mantenimiento conocido como *treat and extend* (inyectar y extender o tratar y extender). Ambas pautas tienen en común una fase inicial de carga de tres inyecciones mensuales.

Régimen *pro re nata*

La pauta PRN fue evaluada inicialmente en el ensayo SUSTAIN³³ y posteriormente en otros ensayos clínicos^{18,34-36}. Después de una fase inicial de carga, los pacientes se observan mensualmente y se tratan de acuerdo con criterios de pérdida de AV y hallazgos en el área macular por examen biomicroscópico y tomografía de coherencia óptica (OCT) (*treat and observe*, observar y tratar). A menos que exista una pérdida de AV, hemorragias o incremento del grosor macular, los enfermos no se tratan y se evalúan nuevamente a las cuatro semanas. Así pues, el régimen PRN es un tratamiento individualizado reactivo en el que las personas con DMAE exudativa reciben tratamiento cuando hay signos de actividad neovascular. Como aspectos negativos hay que considerar que con este régimen se

trata la enfermedad con retraso (se atiende al paciente cuando la enfermedad empeora). Además, dado que es necesario un seguimiento mensual para determinar la necesidad o no de tratamiento, la pauta PRN no puede reducir la carga asistencial, aunque sí el número de inyecciones.

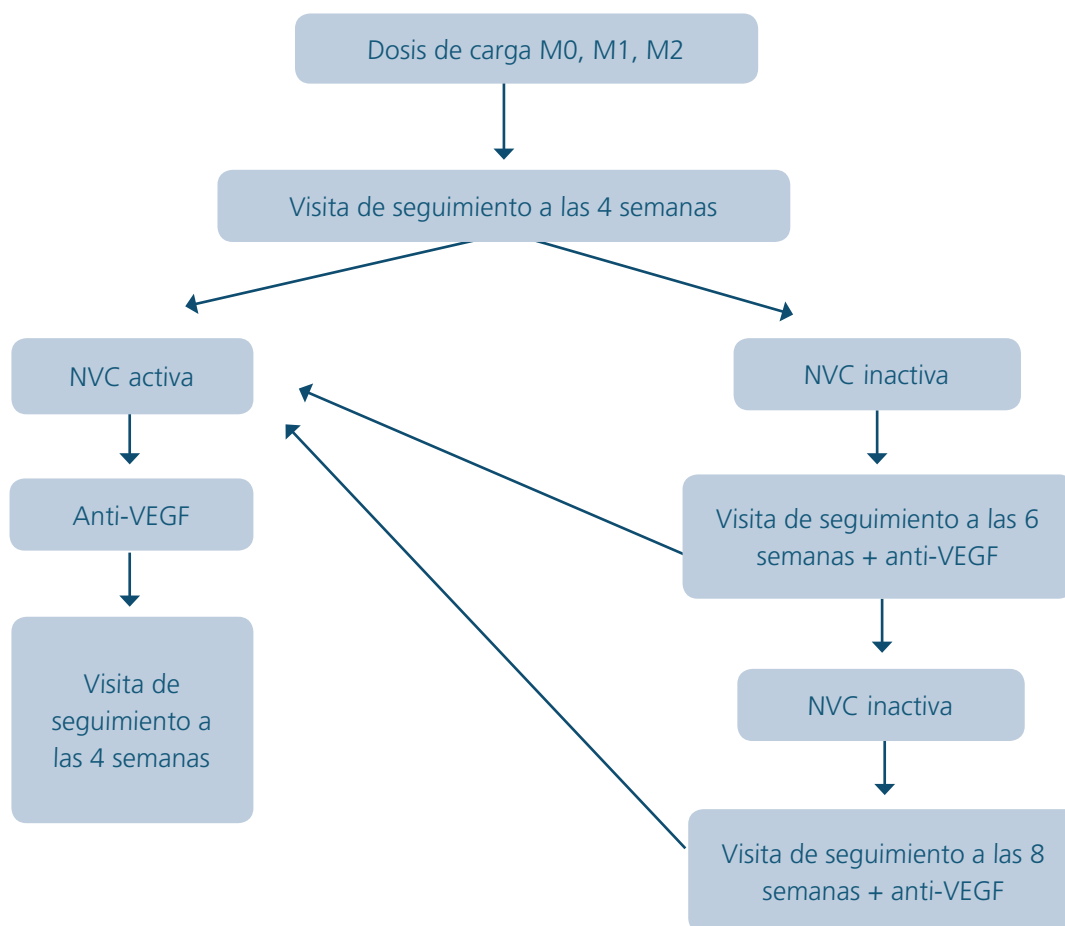
Régimen *treat and extend*

La pauta *treat and extend*³⁷⁻⁴¹ implica un tratamiento continuado pero a intervalos de tratamiento y seguimiento superiores a un mes. Los pacientes son tratados mensualmente hasta que no se observan signos de actividad según criterios de AV, biomicroscopía y OCT. Una vez alcanzada la estabilidad, los intervalos de seguimiento se alargan de manera secuencial en dos semanas mientras no haya signos de exudación o recidiva. Los enfermos reciben tratamiento cada vez que son evaluados independientemente de la evolución de la enfermedad y se utilizan los signos de actividad neovascular para acortar o alargar los períodos de seguimiento (figura 1). Si se detectan signos de actividad, se acortan los intervalos de visitas y tratamiento a cuatro semanas hasta evidenciar signos de estabilidad de la enfermedad. Esta estrategia terapéutica individualizada puede ser considerada como proactiva. Dado que la DMAE neovascular es una enfermedad crónica, su tratamiento debe ser asumido como crónico. La filosofía de esta pauta es disminuir las recidivas con menos inyecciones y un menor número de visitas. Por otra parte, existe el riesgo potencial de que algunos pacientes reciban tratamientos innecesarios^{42,43}.

Otros regímenes de tratamiento

En el régimen *wait and extend* (esperar y extender)⁴⁴, después de una dosis inicial de carga, en la fase de mantenimiento se aplica un régimen flexible de tratamientos de acuerdo con la evolución de la enfermedad. Los controles de seguimiento se alargan hasta un máximo de ocho semanas en ausencia de actividad neovascular. En el supuesto de apreciar una neovascularización activa, los pacientes son tratados y examinados cada cuatro semanas hasta alcanzar criterios de esta-

Figura 1. Algoritmo de tratamiento según la pauta de inyectar y extender (*treat and extend*). Grupta et al.³⁹



NVC: neovascularización coroidea; VEGF: factor de crecimiento del endotelio vascular.

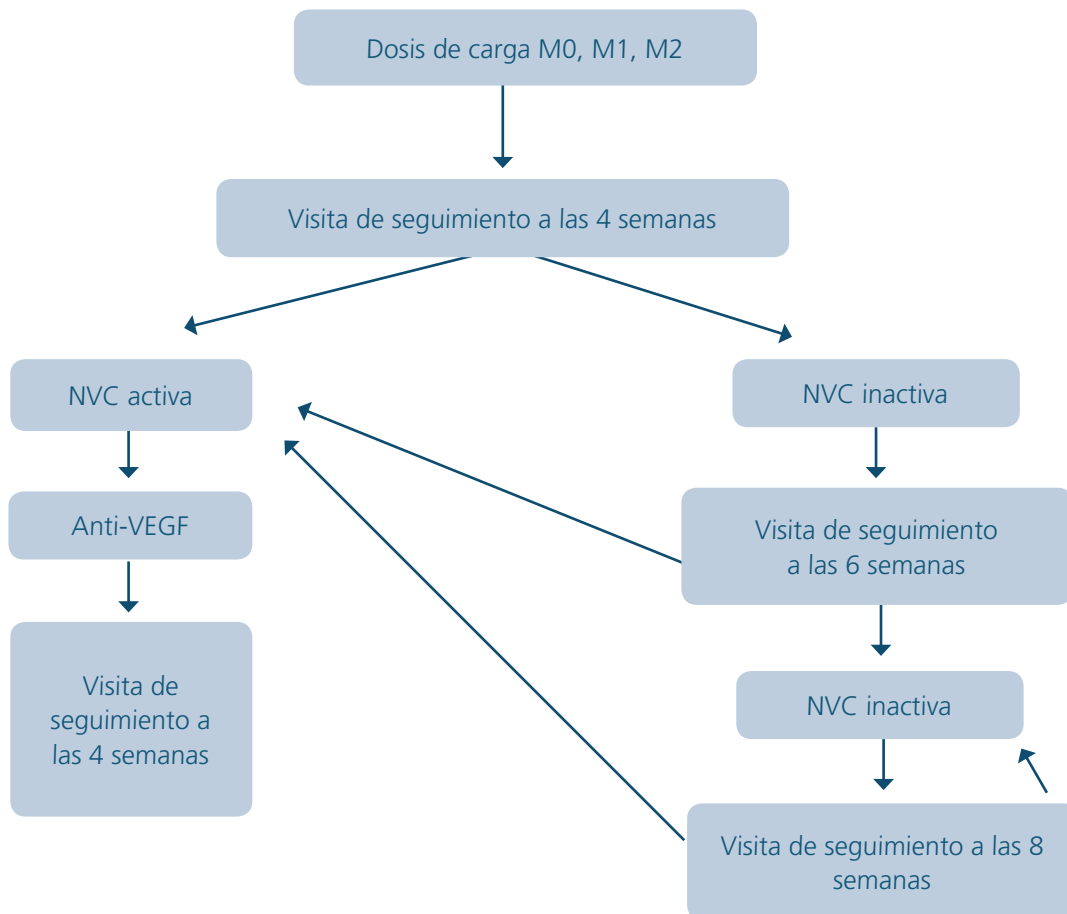
bilidad (figura 2). Aunque los resultados de esta pauta terapéutica son prometedores en cuanto a la reducción tanto del número de inyecciones como de visitas de seguimiento, existe el riesgo de dejar al enfermo sin cobertura terapéutica por espacio de hasta 3-4 meses. Alargar los períodos de seguimiento sin tratamiento podría retrasar la detección de reactivación de la enfermedad, con la consecuente pérdida de AV.

El *quarterly capped PRN* (a demanda cubierto trimestralmente)⁴⁵ es una variante del régimen PRN. Después de una fase de carga, todos los pacientes son explorados mensualmente y al menos tratados cada tres meses durante el tiempo de no actividad neovascular. En el supuesto de observar lesiones ac-

tivas, se instaura una nueva fase de carga e inyecciones mensuales hasta constatar ausencia de actividad neovascular.

El régimen FUSION⁴⁶ incluye tres escalones: 1) una dosis de carga de tres inyecciones, que se pueden reducir a dos si no se observan lesiones activas después de la primera visita de seguimiento. A continuación, se establece un régimen PRN a demanda. Finalmente, y una vez que no haya actividad neovascular, los pacientes reciben una inyección adicional seguida de dos tandas de inyecciones fijas bimestrales con seguimientos cada cuatro semanas, y posteriormente dos inyecciones trimestrales con seguimientos cada seis semanas.

Figura 2. Algoritmo de tratamiento según la pauta de inyectar y extender (*treat and extend*). Gupta et al.³⁹



NVC: neovascularización coroidea; VEGF: factor de crecimiento del endotelio vascular.

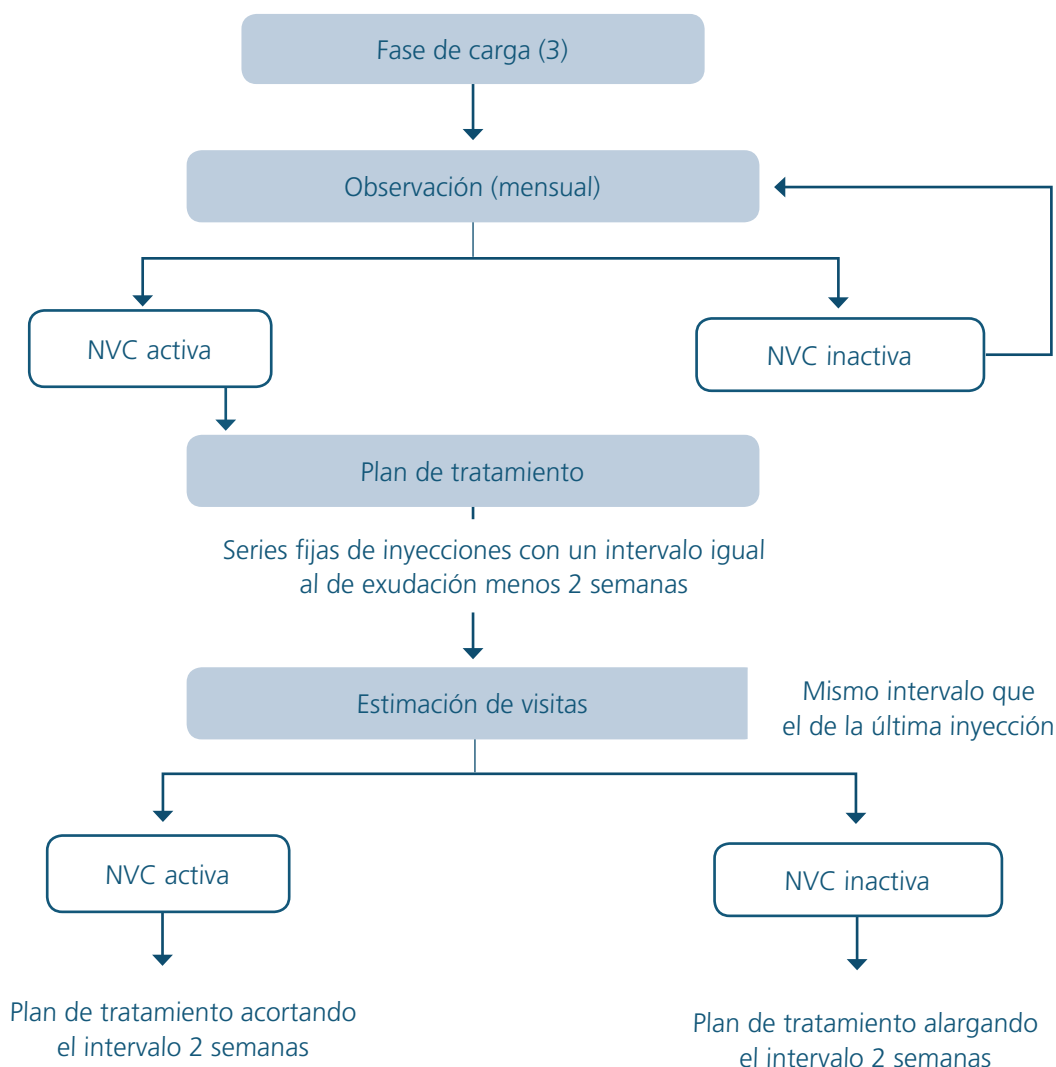
El régimen *observe and plan* (observar y planificar)^{47,48} está orientado a evaluar de manera individual las necesidades terapéuticas después de una fase de carga, conocer cuál es el intervalo óptimo de tratamiento para cada persona y así aplicar un régimen fijo de tratamiento individualizado. Después de completar una fase de carga de tres inyecciones, los pacientes son evaluados mensualmente. De este modo se determina el espacio de tiempo en el que aparece la recidiva y se establece el intervalo de tratamiento (dos semanas menor al intervalo de recurrencia). Los controles sucesivos permiten evaluar la eficacia del tratamiento y ajustar los intervalos de seguimiento y tratamiento de manera individualizada (figura 3).

A pesar de que hay varios ensayos clínicos en curso, con excepción de los regímenes fijos y PRN, ningún otro tratamiento individualizado ha sido estudiado en el marco de un estudio prospectivo aleatorizado y multicéntrico. Así pues, las decisiones clínicas a la hora de valorar la estrategia terapéutica más adecuada para cada paciente deben apoyarse en los datos disponibles hasta el momento presente.

AFLIBERCEPT: CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Aflibercept (VEGF *trap-eye*) es una proteína de fusión recombinante obtenida mediante ingeniería biológica, en la que se han incorporado los dominios

Figura 3. Pauta de tratamiento según la pauta de observar y planificar (*observe and plan*). Mantel et al.⁴⁷



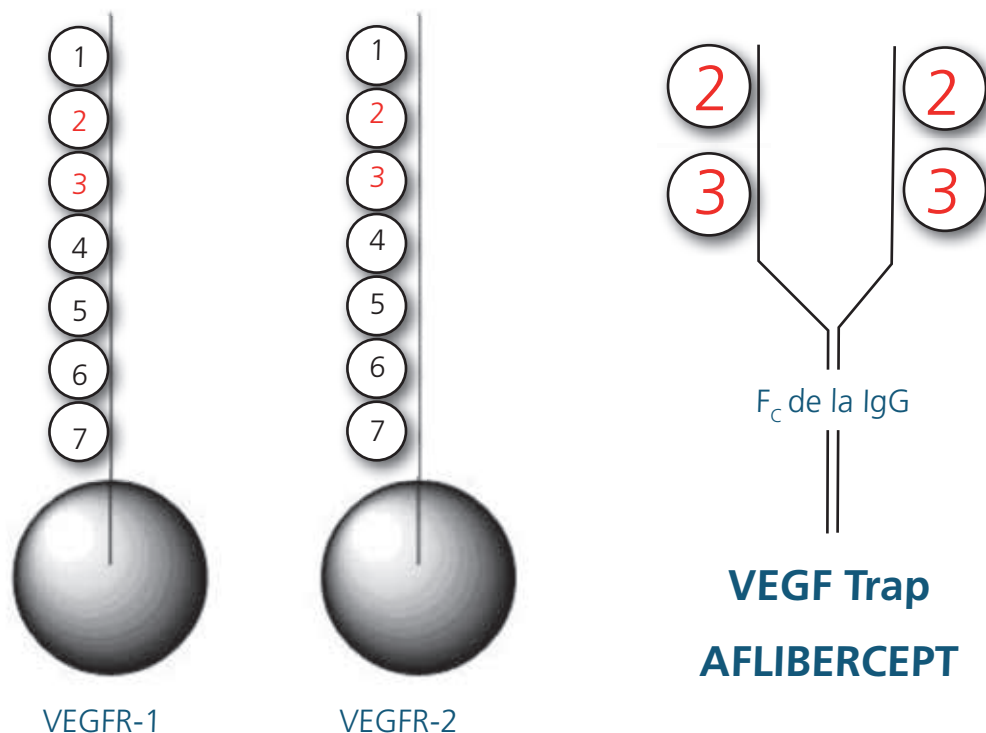
NVC: neovascularización coroidea.

extracelulares (epítopos) de los receptores 1 y 2 del VEGF humano, fusionados con el fragmento Fc de una molécula de inmunoglobulina G (IgG) y formulada como una solución osmótica para administración intravítrea. Para su desarrollo se utiliza la tecnología *traps*, en la que se fusionan partes de dos receptores junto con una región constante de IgG para crear un receptor señuelo (o anzuelo) soluble que tiene mayor afinidad de unión por sus ligandos afines que por los propios receptores individuales. Aflibercept se produce en células K1 de ovario de hámster chino mediante

una técnica de ADN recombinante⁴⁹. Consiste en una glucoproteína dimérica de 97 kDa y con glicosilación, que constituye un 15 % adicional de la masa molecular total, con un peso molecular total de 115 kDa (figura 4).

Aflibercept tiene una afinidad significativamente mayor por VEGF-A en comparación con otros anticuerpos monoclonales anti-VEGF. Asimismo, presenta una afinidad para el ligando VEGF incluso mayor que la de los receptores del VEGF naturales, uniéndose al VEGF

Figura 4. Estructura molecular de aflibercept



IgG: inmunoglobulina G; VEGFR: receptor del factor de crecimiento del endotelio vascular.

en proporción 1:1⁵⁰. Además de unirse a todas las isoformas del VEGF-A, lo hace también al VEGF-B y al PlGF y, por consiguiente, bloquea de manera eficaz la unión y activación por parte del VEGF de estos receptores⁴. La unión de aflibercept con las isoformas de VEGF y PlGF forma complejos estables, que a diferencia de los anticuerpos anti-VEGF (bevacizumab) no se eliminan fácilmente^{4,50,51}. Los inmunocomplejos multiméricos relacionados con los anticuerpos anti-VEGF se eliminan de la circulación con rapidez, depositándose en los tejidos (daño renal) o induciendo agregación plaquetaria.

Cuando aflibercept se administra por vía intravítrea, el compuesto se distribuye rápidamente a la retina y se absorbe lentamente hacia la circulación sistémica, con una $C_{\max}$ media de fármaco libre de 0,02 µg/ml (intervalo 0-0,054 µg/ml) tras la inyección intravítrea de 2 mg, en el plazo de uno a tres días, de modo que

los niveles son indetectables poco más o menos a las dos semanas después de la administración. Por otra parte, la concentración plasmática máxima media es aproximadamente de 50 a 500 veces menor que la concentración de aflibercept necesaria para inhibir en un 50 % la actividad biológica del VEGF sistémico en los modelos animales⁵². En un estudio en voluntarios sanos, tras la administración intravítrea de 2 mg, la $C_{\max}$ media era más de 100 veces inferior a la concentración de aflibercept necesaria para unirse al VEGF sistémico a niveles equivalentes a la mitad de los máximos (2,91 µg/ml). Por ello, es altamente improbable que se produzcan efectos farmacodinámicos sistémicos, como cambios en la presión arterial^{51,53}.

Dado que aflibercept es un fármaco de tipo proteico, no se han realizado estudios de su metabolismo. Como sucede con otras proteínas de gran tamaño,

es de esperar que tanto la forma libre como la inactiva unida al VEGF se eliminen mediante catabolismo proteolítico.

MANEJO DE AFLIBERCEPT EN LA PRÁCTICA CLÍNICA

Tras la publicación de los resultados de los estudios VIEW 1 y 2¹⁹, y de acuerdo con la ficha técnica de aflibercept⁵⁰, el tratamiento de la DMAE exudativa con este fármaco debe iniciarse con una fase de carga de tres inyecciones mensuales consecutivas. Probablemente algunos pacientes podrían responder bien con un inicio bimestral, pero no hay datos para poder afirmarlo y, por lo tanto, no puede recomendarse esta pauta de inicio. En este proceso y dado que la inyección se realiza de manera programada, se pueden evitar las visitas médicas y las pruebas complementarias como la OCT. Una anamnesis dirigida permite detectar un empeoramiento importante y descartar un sangrado masivo o un desgarro en el epitelio pigmentario de la retina (EPR).

Una vez finalizada la fase de carga, el paciente puede ser controlado con inyecciones bimestrales, ya que, aunque los cambios en el grosor central de la retina en el grupo de 2 mg cada ocho semanas de los estudios VIEW¹⁹ pueden sugerir que la supresión anatómica no es continua con esta dosificación bimestral, los resultados de AV indican que una gran mayoría de los casos pueden ser tratados de manera eficaz cada ocho semanas, ya que más del 90 % de los pacientes en este grupo no perdieron visión. No hay evidencia de que estas fluctuaciones en la OCT se traduzcan negativamente en la AV¹⁹.

Aun cuando en la ficha técnica se resalta que no se obtiene mayor eficacia cuando aflibercept se dosifica cada cuatro semanas en comparación con cada ocho semanas, en el estudio VIEW aflibercept mensual proporcionó ganancias visuales mayores (9,3 frente a 8,4 letras ETDRS)⁵⁴. Muchos estudios sugieren una eficacia anatómica superior de aflibercept en comparación con ranibizumab y bevacizumab⁵⁴.

Después de 12 meses, los intervalos de tratamiento/controles se pueden aumentar, siempre y cuando la membrana neovascular (MNV) no muestre actividad⁵⁵. En ojos con clara actividad de la MNV como desprendimientos de EPR o líquido intrarretiniano se debe mantener la inyección bimestral o incluso volver a un régimen de inyección mensual⁵⁴.

A partir de los doce meses se puede iniciar una pauta de «tratamiento y extensión» en aquellos casos con retina «seca» (tratamiento proactivo) de manera similar a la pauta planteada en el estudio LUCAS⁵⁶, y alargar el período dos semanas cada vez, hasta un máximo de tres meses como intervalo máximo. No hay datos publicados de extensión a un intervalo de tiempo superior, por lo que en el momento actual la extensión máxima recomendada es de tres meses. Por el contrario, ante una MNV activa conviene tratar y acortar dos semanas el seguimiento, hasta conseguir nuevamente la retina «seca». De esta manera se puede establecer el período individual de tiempo para cada paciente sin actividad neovascular y establecer un régimen de tratamiento fijo para cada intervalo particular.

En cuanto a la cuestión de cuándo dejar de tratar, ante un enfermo con pérdida progresiva de visión y empeoramiento anatómico en la OCT a pesar del tratamiento intravítreo, deberemos cambiar de antiangiogénico después de tres o seis inyecciones consecutivas. Si a pesar de ello la situación de empeoramiento persiste, se puede acortar el intervalo entre inyecciones hasta 15 días, y si aun así continúa la evolución negativa habría que abandonar el tratamiento y calificar al paciente como «no respondedor». En el otro extremo, ante un enfermo con buena evolución y retina estable en un tratamiento extendido a tres meses durante largo tiempo, sin reactivación de la MNV, no existen datos publicados referentes a la supresión del tratamiento. La valoración del estado funcional del otro ojo, la disponibilidad del paciente y el consenso con él serán datos que tener en cuenta por el retinólogo para tomar la decisión de suspender el tratamiento intravítreo.

ENFOQUE DEL PACIENTE NO RESPONDEDOR A OTRAS TERAPIAS: CAMBIO A AFLIBERCEPT

La utilización de los anti-VEGF en pacientes con DMAE exudativa ha revolucionado su tratamiento. Sin embargo, a pesar de una buena respuesta inicial, algunos casos presentan resistencia, con pérdida de visión y desarrollo de exudación recurrente, definida como presencia de fluido durante al menos tres meses tras tratamientos mensuales de bevacizumab o ranibizumab⁵⁷. Se diferencian dos tipos de pacientes no respondedores: los refractarios y los que presentan una recidiva. Los primeros muestran líquido intrarretiniano o subretiniano persistente, a pesar del tratamiento con inyecciones intravítreas mensuales. Los segundos presentan una buena respuesta, pero es preciso repetir las dosis para mantener el efecto (en ocasiones mensualmente durante períodos prolongados)⁵⁸.

El mecanismo por el cual se produce esta resistencia es desconocido, pero existen varias teorías que explican por qué se conseguiría un mejor resultado anatómico y visual tras el cambio o *switching* del fármaco inyectado⁵⁷⁻⁵⁹. La resistencia puede ser debida al desarrollo de tolerancia o taquifilaxia, que se manifiesta como una reducción de la respuesta en los sucesivos tratamientos debida a la respuesta inmune. Asimismo, el bloqueo crónico del VEGF ocasionaría una alteración en la producción del VEGF por los macrófagos del tejido neovascular coroideo. Por ello, algunos casos presentan mejor respuesta al tratamiento tras cambiar el anti-VEGF, y se ha observado que hasta un 81 % de los pacientes responden favorablemente tras el *switching*⁶⁰. Por otra parte, se ha especulado que quizás la neovascularización coroidea se vuelve madura, lo que propiciaría la falta de respuesta a la terapia con los anti-VEGF convencionales.

Aflibercept produciría menor inmunogenicidad inicial, ya que sería desconocido para el sistema inmune en pacientes resistentes, a diferencia de ranibizumab y bevacizumab, que ya han sido utilizados, por lo que podría presentar ventajas en

estos casos⁵⁹. Debido a su mecanismo de acción con mayor afinidad que ranibizumab y bevacizumab para bloquear los dominios VEGF-A, VEGF-B y PlGF, y su vida media de 18 días superior a ranibizumab⁵⁸, puede ser más eficaz en los casos de complejos vasculares maduros⁵⁷. Por ello, aflibercept podría mejorar la eficacia en pacientes con respuestas subóptimas con otros anti-VEGF^{58,61}.

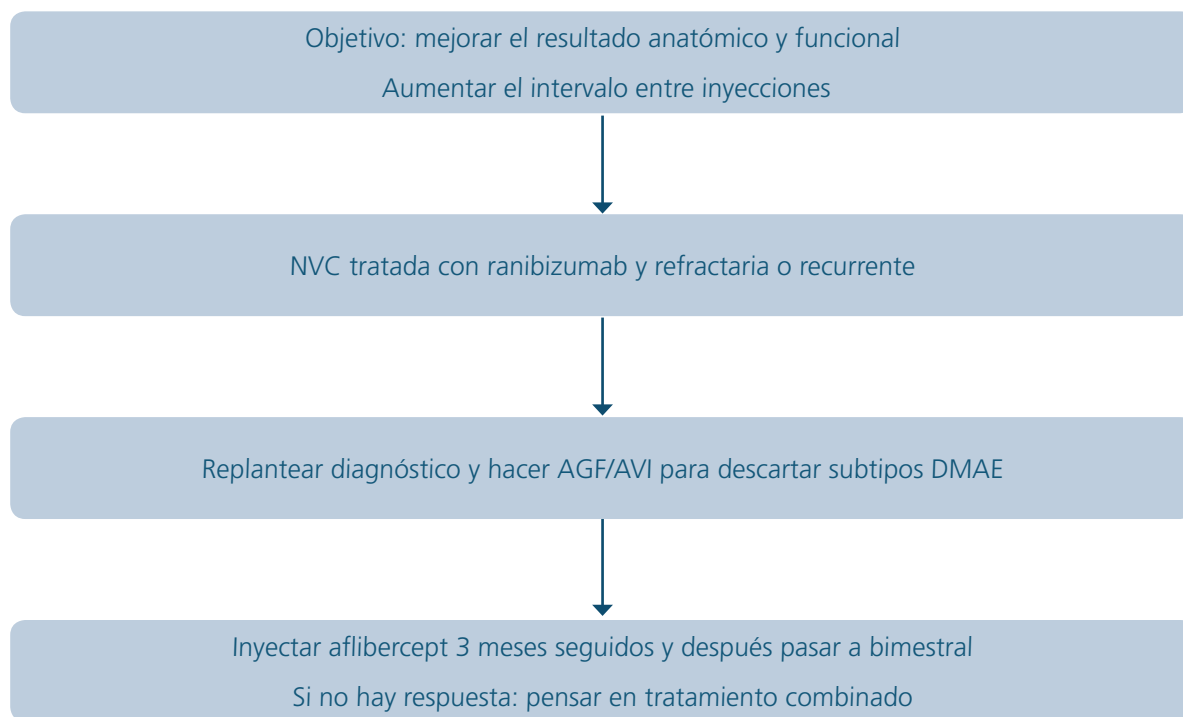
Las indicaciones para el cambio de terapia con aflibercept (figura 5) están encaminadas a lograr un mejor resultado anatómico y mejorar la AV, y por otra parte a aumentar el intervalo entre inyecciones⁵⁸. Varios estudios han analizado los resultados del cambio de tratamiento en pacientes resistentes, tanto refractarios como recurrentes, y han visto que estos presentan una mejoría anatómica con estabilidad en la AV^{62,63}, lo que permite un pequeño aumento en el intervalo entre inyecciones⁵⁸. Asimismo, se ha observado un importante efecto en la reducción de los desprendimientos del EPR⁶³. Sin embargo, a pesar de la mejoría anatómica, tanto del líquido subretiniano como del intrarretiniano⁵⁸, la AV no cambia significativamente en la mayoría de los casos, habiéndose asociado al desarrollo de cicatrización subretiniana y pérdida de fotorreceptores⁵⁷.

Por lo tanto, el cambio de terapia utilizando aflibercept en pacientes con DMAE exudativa no respondedores o resistentes a otros fármacos anti-VEGF logra una mejoría del aspecto anatómico, incluso en desprendimientos del EPR crónicos, por lo que es recomendable realizar el cambio en ellos⁶³ (figuras 6-8). Además de los resultados anatómicos, el cambio a aflibercept logra mantener la AV con un incremento en el intervalo entre tratamientos. Sin embargo, es necesario realizar ensayos clínicos aleatorizados para disponer de un mayor grado de evidencia en cuanto a cuándo y cómo se debería realizar el *switching*.

ABORDAJE TERAPÉUTICO CON AFLIBERCEPT EN PATOLOGÍAS ESPECIALES

Datos recientes indican que aflibercept es eficaz para el tratamiento de lesiones tipo vasculopatía

Figura 5. Algoritmo de cambio de tratamiento de otro antiangiogénico a aflibercept



AGF: angiografía fluoresceínica; AVI: angiografía con verde indocianina; DMAE: degeneración macular asociada a la edad; NVC: neovascularización coroidea.

polipoidea coroidea (*polypoidal choroidal vasculopathy*, PCV) y proliferación angiomatosa de la retina (*retinal angiomatous proliferation*, RAP). Las lesiones tipo PCV y RAP constituyen unos subtipos de DMAE con unas características clínicas específicas. En general, la respuesta al tratamiento con inyecciones intravítreas de ranibizumab y bevacizumab no suele ser tan satisfactoria como en los pacientes con DMAE. Aunque en ambas patologías, PCV y RAP, aflibercept ha demostrado su eficacia en pacientes tanto *naïve* como refractarios a otros fármacos antiangiogénicos, se precisan ensayos clínicos prospectivos, con un mayor número de pacientes y seguimiento más prolongado, para validar los resultados preliminares alentadores resumidos a continuación.

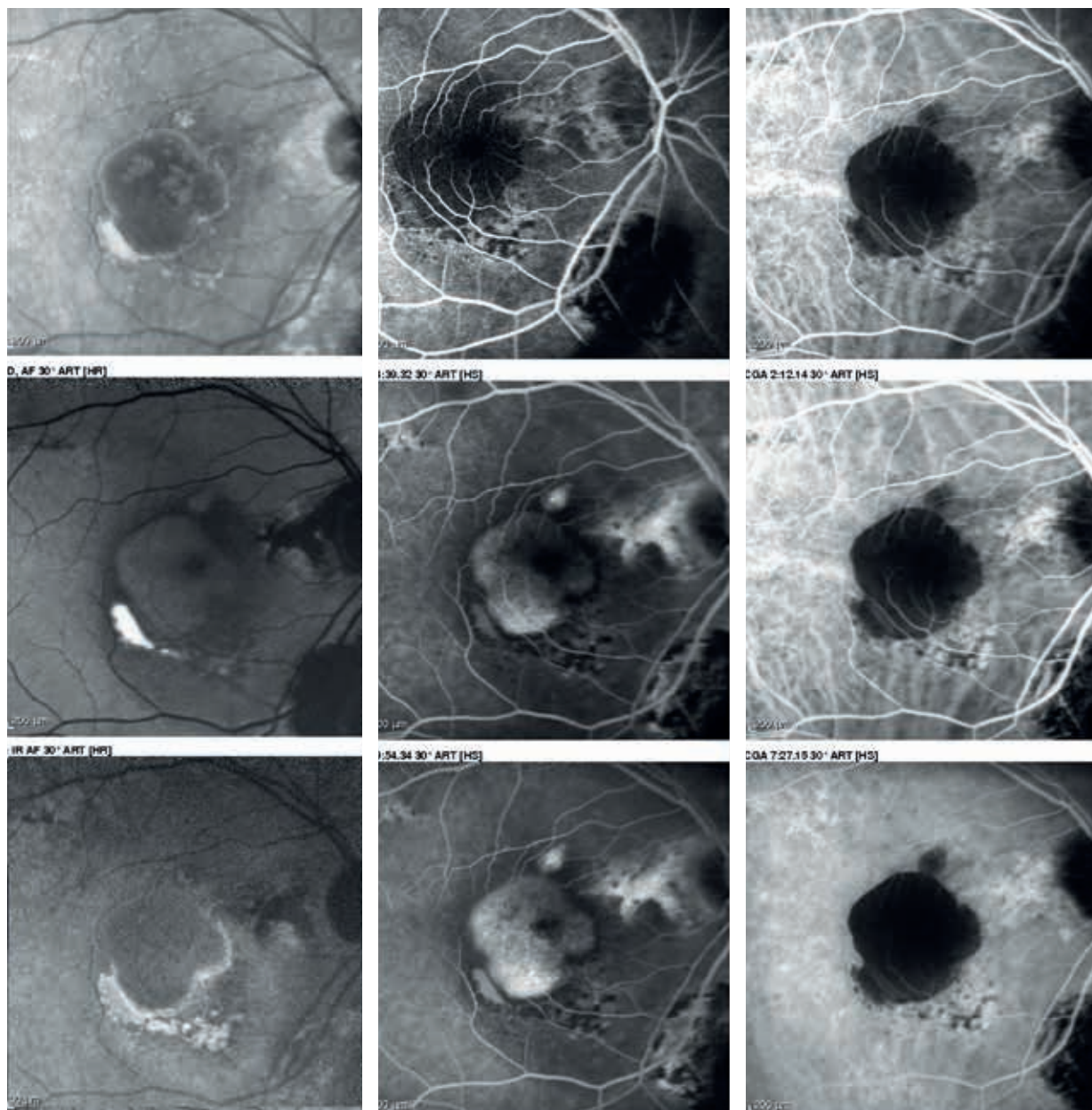
Vasculopatía polipoidea coroidea

Yonekawa⁶⁴ ha publicado un caso de una paciente con PCV refractaria al tratamiento con ranibi-

zumab, bevacizumab y terapia fotodinámica, que respondió de modo favorable al tratamiento con aflibercept. Tras tres inyecciones, la AV mejoró de 20/100 a 20/40 y se observó una desaparición del líquido subretiniano en la OCT. La paciente fue tratada con un régimen de inyecciones fijas de aflibercept cada dos meses y tras un seguimiento de diez meses permaneció estable sin evidencia de signos de reactivación de la enfermedad.

Kawashima et al.⁶⁵ han comparado la eficacia de aflibercept en 15 pacientes con DMAE y en 26 con PCV refractarios a tratamiento con ranibizumab. A los seis meses de empezar el tratamiento con aflibercept los pacientes con PCV ganaron 1 línea de AV, mientras que no hubo ningún cambio significativo en aquellos con DMAE. Asimismo, se observó una retina significativamente más seca sin presencia de líquido en la OCT en los pacientes con PCV en

Figura 6. Paciente de 74 años con degeneración macular asociada a la edad húmeda y desprendimiento del epitelio pigmentario, que se mantiene sin cambios después de cinco inyecciones de bevacizumab (uso compasivo)



Su agudeza visual es de 20/40.

A la izquierda y de arriba abajo se muestran imágenes de la retina mediante autofluorescencia tomadas con infrarrojo, luz azul y cerca del infrarrojo. Se aprecian las zonas de atrofia del epitelio pigmentario de la retina y de exudados duros en la imagen del medio y las áreas de hiperpigmentación en la inferior. En el centro, tiempos angiográficos con fluoresceína y, a la derecha, con verde de indocianina. Se aprecia el desprendimiento del epitelio pigmentario y las áreas de difusión.

Figura 7. Tomografía de coherencia óptica del mismo día que la figura 1 que muestra el desprendimiento del epitelio pigmentario y una zona en su interior hiperrefringente

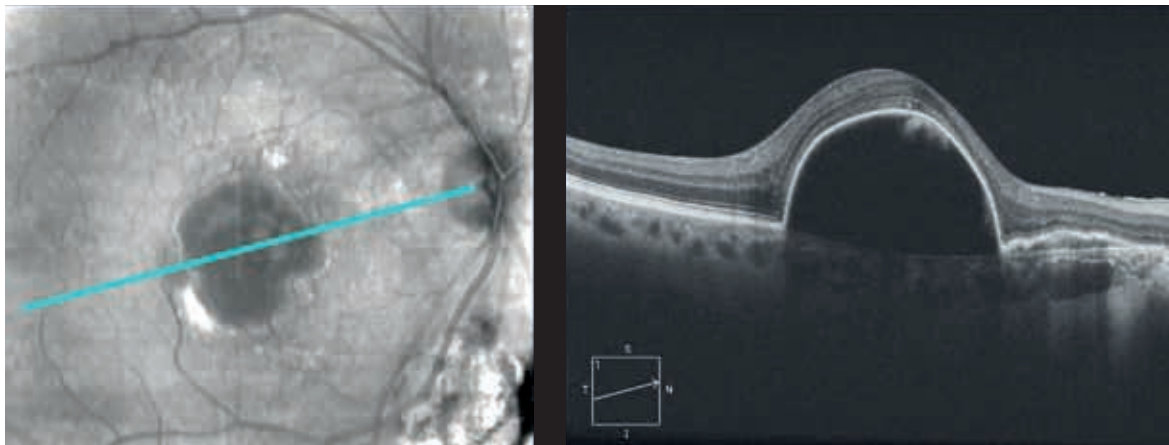
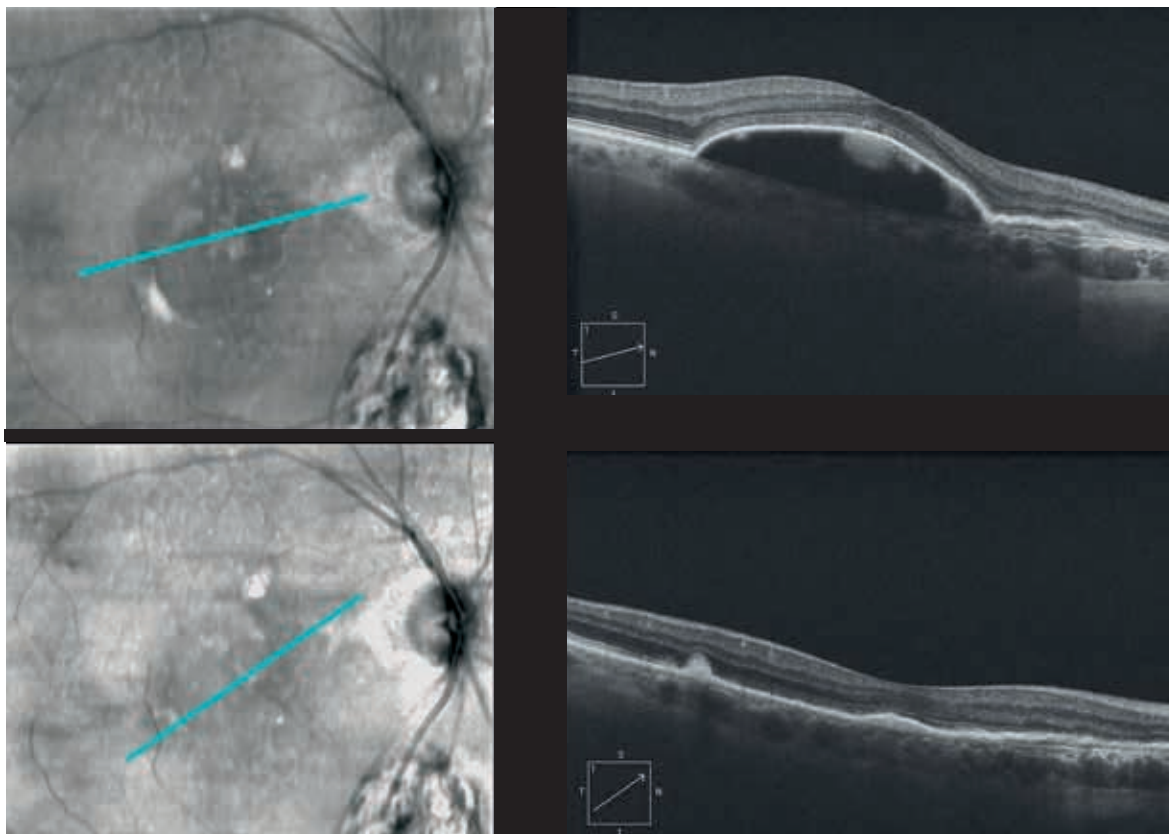


Figura 8. Tomografía de coherencia óptica a los 15 días de la primera inyección con aflibercept (arriba) y al mes de la segunda inyección (abajo) donde se demuestra el aplanamiento completo del desprendimiento del epitelio pigmentario y una mejoría de la visión a 20/25



comparación con aquellos con DMAE (80,8 % frente a 46,7 %, $P = 0,024$). No se encontraron diferencias entre genotipos (ARMS2 y CFH) y la respuesta al tratamiento.

En otro estudio, Ijiri y Sugiyama⁶⁶ evaluaron la respuesta inicial a aflibercept en 33 pacientes con PCV sin tratamiento previo. A los tres meses, la AV media aumentó 8,9 letras ETDRS. Además, se apreció una mácula seca por OCT en el 97 % de los casos y una desaparición completa de los pólipos coroideos en la angiografía con verde de indocianina en el 48 % de los casos. En un estudio similar, Inoue et al.⁶⁷ presentaron los resultados en 16 pacientes con PCV también sin tratamiento previo. A los seis meses de iniciar las inyecciones intravítreas de aflibercept, se apreció una mejoría significativa de la AV ($P = 0,041$). Asimismo, se observó una disminución significativa del grosor foveal ($P < 0,001$) y del grosor coroideo ($P = 0,011$). Los pólipos desaparecieron en el 75 % de los casos y el líquido subretiniano en el 93,3 %. De los nueve pacientes que presentaban desprendimiento del EPR, dicho desprendimiento se resolvió completamente en cinco (56 %) y mejoró parcialmente en tres (33,3 %).

Miura et al.⁶⁸ han publicado un artículo en el que se demuestra la eficacia de aflibercept en diez pacientes con PCV que habían desarrollado taquifilaxia a ranibizumab. Estos habían respondido inicialmente al tratamiento con ranibizumab, pero tras una media de 11,3 inyecciones se observó una falta de respuesta al fármaco intravítreo. Al cambiar el tratamiento a aflibercept se volvió a observar una respuesta positiva, con una disminución significativa del grosor foveal a las cuatro y a las doce semanas ($P = 0,005$).

Saito et al.⁶⁹ han estudiado 43 casos de PCV refractarios a ranibizumab y tratados con aflibercept. Todos los pacientes habían seguido un régimen de tratamiento PRN durante doce meses tras una dosis de carga de tres inyecciones mensuales consecutivas de ranibizumab. A los tres meses de cambiar el tratamiento a aflibercept, la AV media mejoró significativamente ($P = 0,0074$) y los pólipos desaparecieron en el 50 % de los casos.

Proliferación angiomatosa de la retina

Tsaousis et al.⁷⁰ han publicado una serie de doce pacientes con lesiones tipo RAP sin tratamiento previo que recibieron tres inyecciones mensuales de aflibercept. La AV mejoró en diez de ellos (83,3 %) y el grosor foveal disminuyó en todos los casos. Actualmente, en España se está llevando a cabo un ensayo clínico, fase IV, prospectivo y multicéntrico, en pacientes con lesiones tipo RAP *naïve* con el objetivo de evaluar la eficacia y seguridad de aflibercept en un régimen de *treat and extend* (estudio AFLIRAP, Núm EudraCT: 2014-000300-10).

DATOS DE SEGURIDAD

Los datos de seguridad aportados por los estudios de fase III VIEW 1 y VIEW 2^{19,55} indican que, en general, aflibercept fue bien tolerado en todos los grupos de dosis hasta la semana 96, con un perfil de efectos adversos durante el tratamiento tanto oculares como no oculares incluidos en los acontecimientos adversos graves similar a ranibizumab¹⁹. Las reacciones adversas más frecuentes (al menos en un 5 % de los pacientes tratados con aflibercept) fueron hemorragia conjuntival (26,7 %), dolor ocular (10,3 %), desprendimiento vítreo (8,4 %), catarata (7,9 %), partículas flotantes en el vítreo (7,5 %) y aumento de la presión intraocular (PIO) (7,2 %). Los acontecimientos adversos graves relacionados con la inyección fueron raros e incluyeron trastornos oculares, endoftalmitis, complicaciones del procedimiento y aumento de la PIO.

Tras el uso intravítreo de inhibidores VEGF existe un riesgo teórico de acontecimientos tromboembólicos arteriales. Durante las 92 semanas de duración de los ensayos VIEW 1 y VIEW 2, la incidencia observada de acontecimientos tromboembólicos arteriales, según criterios del Antiplatelet Trialists' Collaboration que incluyen infarto de miocardio no mortal, ictus no mortal o muerte vascular (incluidas muertes por causa desconocida)⁷¹, fue del 3,3 % (60 de 1824) en el grupo de tratamiento con aflibercept (combinando los pacientes que recibieron las diferentes dosis) y del 3,2 % (19 de 595) en los tratados con ranibizumab.

Respecto a la inmunogenicidad, la incidencia previa de inmunorreactividad a aflibercept intravítreo fue del 1 % al 3 % entre los grupos de tratamiento, y tras 52 semanas de administración de aflibercept se detectaron anticuerpos frente a este en un porcentaje similar (1 % al 3 %) en todos los grupos de tratamiento, incluido el grupo de ranibizumab. Asimismo, solo la muestra de un individuo mostró actividad neutralizante. No se observaron diferencias en la eficacia o seguridad entre los pacientes con o sin resultados de reactividad antifármaco. Los resultados indican que la mayoría de las respuestas positivas en los ensayos VIEW 1 y VIEW 2¹⁹ se debieron a inmunorreactividad preexistente no inducida por el fármaco, y no a una respuesta inmunitaria a la administración intravítrea de aflibercept.

Los datos de un reciente metaanálisis en red, con la inclusión de 11 ensayos y un total de 8341 pacientes con DMAE, demostraban que los efectos adversos graves y los eventos trombóticos de todos los tratamientos anti-VEGF (ranibizumab 0,3 y 0,5 mg, bevacizumab 1,5 mg y aflibercept 0,5 y 2 mg) fueron significativamente más frecuentes en comparación con placebo, pero las diferencias entre tratamientos fueron difíciles de evaluar⁷².

ALGORITMO DE TRATAMIENTO CON AFLIBERCEPT EN LA DEGENERACIÓN MACULAR ASOCIADA A LA EDAD EXUDATIVA

Los resultados de los estudios VIEW 1 y VIEW 2^{19,55} permiten plantear una pauta de tratamiento con dosis fijas de aflibercept que suponen una menor carga asistencial y unos buenos resultados funcionales. Para ello se comienza con una fase de carga de tres inyecciones, para posteriormente seguir con dosis fijas cada dos meses durante el primer año. Ya que las dosis se van a administrar independientemente del estado anatómico y visual del paciente, las exploraciones complementarias como toma de la AV y la OCT no son imprescindibles en todas las visitas⁷³. Por tanto, las pautas fijas bimestrales suponen una reducción notable de la sobrecarga asistencial no solo por disminuir el número

de inyecciones y visitas, sino también por reducir las exploraciones complementarias. Sin embargo, hay que recordar que la exploración periódica con OCT, no solo del ojo afecto sino especialmente del ojo contralateral, puede ayudar a detectar la aparición de la enfermedad y a administrar un tratamiento precoz incluso antes de la disminución de la AV. La ficha técnica de aflibercept^{50,71} aprobada en la Unión Europea permite pasar a un tratamiento personalizado en el segundo año, que se ajustaría al protocolo *treat and extend*. De esa manera los pacientes con máculas secas en la OCT tras el primer año de pauta bimestral podrían alargar el período entre inyección e inyección hasta los tres meses. En este segundo año son obligatorias las exploraciones de AV, OCT y fondo de ojo en todas las visitas, ya que la aparición de signos clásicos de reactivación obligaría a acortar el tiempo entre inyecciones. Esto supone una mayor carga asistencial, pero ayuda a reducir el sobretratamiento durante el segundo año.

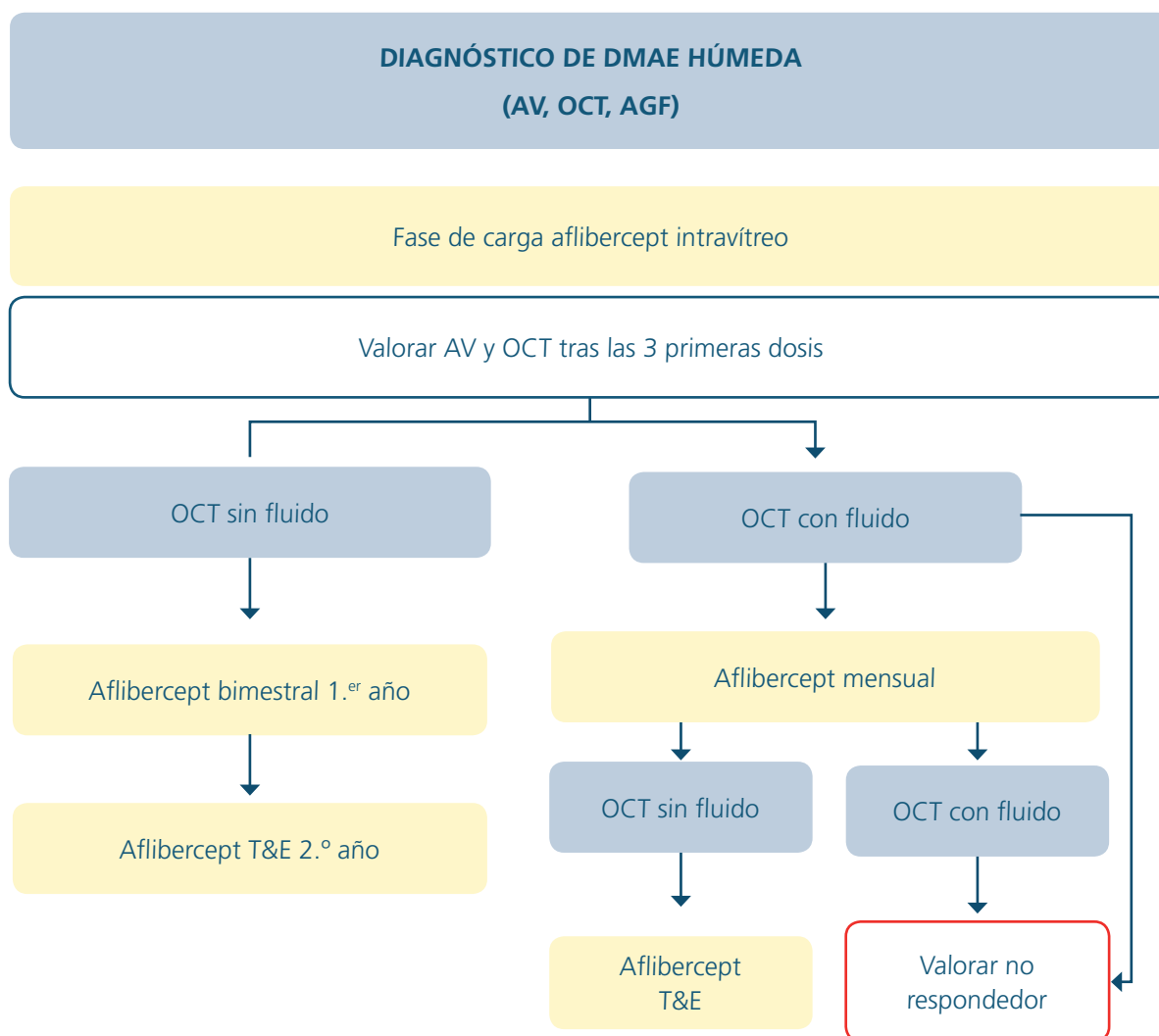
Sin embargo, ciertos subanálisis de los estudios VIEW 1 y VIEW 2⁷⁴ demuestran que hay un subgrupo de pacientes que se podría beneficiar de un retratamiento con una periodicidad mayor durante el primer año. Se trata de aquellos en los que tras la fase de carga sigue existiendo líquido en la OCT. En este subanálisis, los que continuaron con aflibercept mensual consiguieron una AV mejor que los pacientes que se trataron de forma mensual con ranibizumab o cada dos meses con aflibercept. Esto obligaría a realizar una revisión al mes de finalizar la fase de carga para comprobar la AV y la OCT. Si la OCT muestra ausencia de líquido, el enfermo puede citarse un mes más tarde y seguir con la pauta fija de inyecciones bimestrales. Esta situación se da en el 80 % de los casos. Si la OCT muestra la presencia de líquido (20 % restante de los casos), el paciente obtendrá mejores resultados visuales si se mantiene con dosis mensuales de aflibercept hasta conseguir que la mácula esté seca, momento en el cual se podrá comenzar a realizar una pauta *treat and extend*. Si la OCT tras la fase de carga muestra poca mejoría respecto a la situación basal, nos podemos plantear estar ante un mal

respondedor. En las visitas bimestrales es posible que la OCT muestre algo de líquido pero que este no se asocie a disminución de la AV respecto a la visita anterior. Los picos de sierra en el gráfico del grosor macular de los estudios VIEW muestran que estos aumentos ligeros del grosor macular son bien tolerados durante períodos cortos de tiempo sin tener repercusión sobre la AV, y que por tanto una pauta fija bimestral seguirá siendo una buena opción pese a la existencia de cierta cantidad de

líquido en la OCT. Este tratamiento personalizado desde el primer año supone una mayor carga asistencial, pero tiene la ventaja potencial de mejorar los resultados visuales en un 20 % de los pacientes. Además, como todas las pautas personalizadas, son más difíciles y complejas de llevar a cabo.

De acuerdo con estas consideraciones se ha elaborado un algoritmo de tratamiento representado en la figura 9.

Figura 9. Algoritmo de tratamiento con aflibercept en la degeneración macular asociada a la edad húmeda



AGF: angiografía fluoresceínica; AV: agudeza visual; DMAE: degeneración macular asociada a la edad; OCT: tomografía de coherencia óptica; T&E: *Treat and Extend*.

CONCLUSIONES

Aflibercept tiene una afinidad significativamente mayor por VEGF-A en comparación con otros anticuerpos monoclonales anti-VEGF. Además de unirse a todas las isoformas del VEGF-A, también bloquea otros factores proangiogénicos como el VEGF-B y el PlGF. Aflibercept consigue mejorías visuales en pacientes con DMAE húmeda similares a las obtenidas con ranibizumab mensual, con un régimen de tratamiento bimestral tras la fase de carga, lo que se traduce en una menor sobrecarga asistencial. Hay un subgrupo de pacientes que presentan persistencia de líquido tras la fase de carga que se podrían beneficiar de un tratamiento personalizado proactivo desde el primer

año. En el segundo año de tratamiento las pautas de *treat and extend* pueden permitir alargar aún más el tiempo entre inyecciones. Hay datos preliminares que sugieren que el cambio a aflibercept en pacientes no respondedores a otros antiangiogénicos o con formas especiales como la coroidopatía polipoidea o la RAP puede proporcionar también una buena respuesta a aflibercept. Hasta la fecha el perfil de seguridad de aflibercept parece excelente y similar al de otros fármacos antiangiogénicos.

Agradecimientos

A la Dra. Marta Pulido y María Gil Martínez, por su colaboración en la redacción del manuscrito.

BIBLIOGRAFÍA

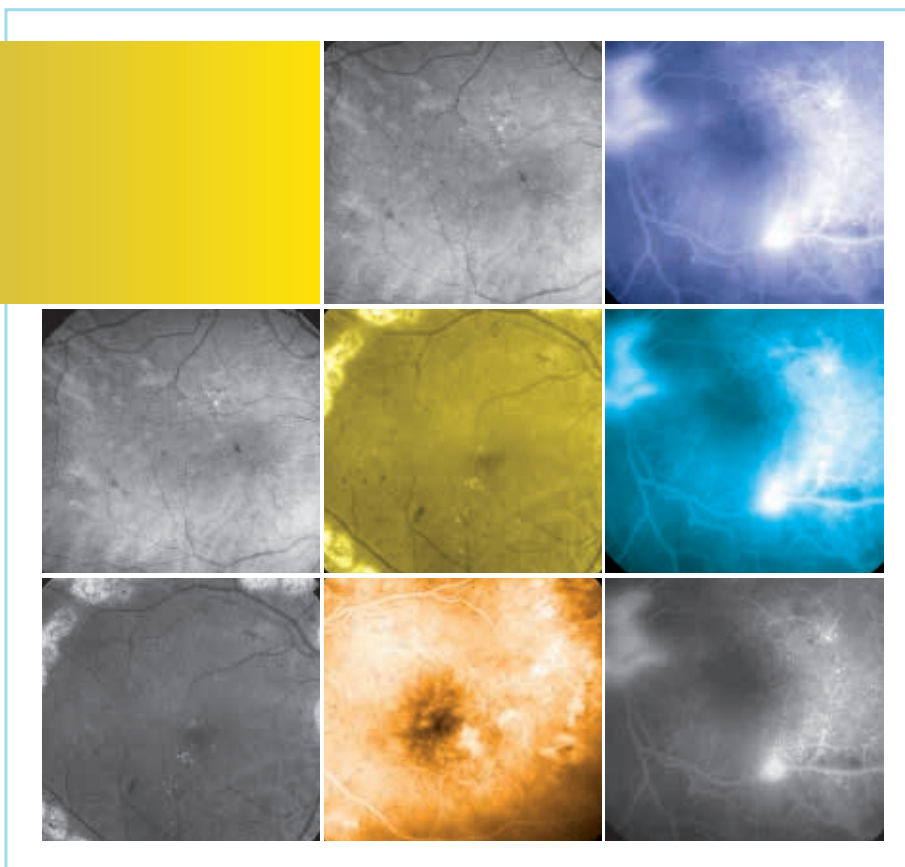
1. Bressler NM. Age-related macular degeneration is the leading cause of blindness. *JAMA* 2004;291:1900-1.
2. Noble J, Chaudhary V. Age-related macular degeneration. *CMAJ* 2010;182:1759.
3. Jonas JB. Global prevalence of age-related macular degeneration. *Lancet Glob Health* 2014;2:e65-6.
4. Stewart MW. Pharmacokinetics, pharmacodynamics and pre-clinical characteristics of ophthalmic drugs that bind VEGF. *Expert Rev Clin Pharmacol* 2014;7:167-80.
5. Penn JS, Madan A, Caldwell RB, Bartoli M, Caldwell RW, Hartnett ME. Vascular endothelial growth factor in eye disease. *Prog Retin Eye Res* 2008;27:331-71.
6. Gómez-Ulla de Irazazábal F, Figueroa MS. DMAE húmeda. Una enfermedad crónica. Madrid: Grupo Acción Médica; 2012.
7. Zampros I, Praidou A, Brazitikos P, Ekonomidis P, Androudi S. Antivascular endothelial growth factor agents for neovascular age-related macular degeneration. *J Ophthalmol* 2012;2012:319728.
8. Semeraro F, Morescalchi F, Duse S, Parmeggiani F, Gambicorti E, Costagliola C. Aflibercept in wet AMD: specific role and optimal use. *Drug Des Devel Ther* 2013;7:711-22.
9. Stewart MW. Aflibercept (VEGF Trap-Eye) for the treatment of exudative age-related macular degeneration. *Expert Rev Clin Pharmacol* 2013;6:103-13.
10. Xu D, Kaiser D. Intravitreal aflibercept for neovascular age-related macular degeneration. *Immunotherapy* 2013;5:121-30.
11. Miller JW, Le Couter J, Strauss EC, Ferrara N. Vascular endothelial growth factor A in intraocular vascular disease. *Ophthalmology* 2013;120:106-14.
12. Sheibani N. Placental growth factor inhibition for choroidal neovascularization. *J Ophthalmic Vis Res* 2013;8:1-3.
13. Klein R, Klein BE, Tomany SC, Moss SE. Ten-year incidence of age related maculopathy and smoking and drinking: The Beaver Dam Eye Study. *Am J Epidemiol* 2002;156:589-98.
14. Foundations for a Canadian vision health strategy: Towards preventing avoidable blindness and promoting vision health. Disponible en: www.visionhealth.ca/projects/documents/Foundations-For-A-Canadian-Vision-Health-Strategy.pdf. Acceso: 26 de agosto de 2010.
15. Ambati J, Ambati BK, Yoo SH, Ianchulev S, Adamis AP. Age-related macular degeneration: Etiology, pathogenesis, and therapeutic strategies. *Surv Ophthalmol* 2003;48:257-93.
16. Rosenfeld PJ, Brown DM, Heier JS, Boyer DS, Kaiser PK, Chung CY, et al. Ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med* 2006;355:1419-31.
17. Kaiser PK, Brown DM, Zhang K, Hudson HL, Holz FG, Shapiro H, et al. Ranibizumab for predominantly classic neovascular age-related macular degeneration: subgroup analysis of first-year ANCHOR results. *Am J Ophthalmol* 2007;144:850-7.
18. Martin DF, Maguire MG, Fine SL, Ying GS, Jaffe GJ, Grunwald JE, et al.; Comparison of Age-related Macular Degeneration treatments Trials (CATT) Research Group. Ranibizumab and bevacizumab for treatment of neovascular age-related macular degeneration: two-year results. *Ophthalmology* 2012;119:1388-98.
19. Heier JS, Brown DM, Chong V, Korobelnik JF, Kaiser PK, Nguyen QD, et al. Intravitreal aflibercept (VEGF trap-eye) in wet age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2012;119:2537-48.
20. Cohen SY, Mimoun G, Oubraham H, Zourdani A, Malbrel CH, Queré S, et al. Changes in visual acuity in patients with wet age-related macular degeneration treated with intravitreal ranibizumab in daily clinical practice. The Lumiere Study. *Retina* 2013;33:474-81.
21. Holz FG, Bandello F, Gillies M, Mitchell P, Osborne A, Sheidow T, et al. Safety of ranibizumab in routine clinical practice: 1-year retrospective pooled analysis of four European neovascular AMD registries within the LUMINOUS programme. *Br J Ophthalmol* 2013;97:1161-7.
22. Holz FG, Tadayoni R, Beatty S, Berger A, Cereda MG, Cortez R, et al. Multi-country real-life experience of anti-vascular endothelial growth factor therapy for wet age-related macular degeneration. *Br J Ophthalmol* 2015;99:220-6.
23. Pagliarini S, Beatty S, Lipkova B, Perez-Salvador E, Reynders S, Gekkieva M, et al. Observational study of ranibizumab 0.5 mg in patients with neovascular age-related macular degeneration in routine clinical practice: The EPICOHORT Study. *J Ophthalmol* 2014;2014:857148.
24. Writing Committee for the UK Age-Related Macular Degeneration EMR Users Group. The Neovascular Age-Related Macular Degeneration Database: Multicentre Study. Report 1. *Ophthalmology* 2014;121:1092-101.
25. Marquesa IP, Fonseca P, Cachulua ML, Piresa I, Figueira J, Faria de Abreu JR, et al. Treatment of exudative age-

- related macular degeneration with intravitreal ranibizumab in clinical practice: a 3-year follow-up. *Ophthalmologica* 2013;229:158-67.
26. Gabai A, Daniele Veritti D, Lanzetta P. One-year outcome of ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration: a thorough analysis in a real-world clinical setting. *Eur J Ophthalmol* 2014;24:396-401.
 27. Rasmussen A, Bloch SB, Fuchs J, Hansen LH, Larsen M, Lacour M, et al. A 4-year longitudinal study of 555 patients treated with ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2013;120:2630-6.
 28. Zhu M, Chew JK, Broadhead GK, Luo Y, Joachim N, Hong T, et al. Intravitreal ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration in clinical practice: five-year treatment outcomes. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2014 Sep 10.
 29. Wolf A, Kampik A. Efficacy of treatment with ranibizumab in patients with wet age-related macular degeneration in routine clinical care: data from the COMPASS health services research. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2014;252:647-55.
 30. Donate López J, Font Ramos B, Roura Oliver M. Adherencia a las recomendaciones de la SERV para el manejo de pacientes con DMAE. *Actas del 17º Congreso de la Sociedad Española de Retina y Vítreo*. Madrid, 8-9 de marzo de 2013.
 31. Casaroli-Marano R, Gallego-Pinazo R, Fernández-Blanco CT, Figueroa MS, Pina Marín B, Fernández-Baca Vaca G, et al. Age-related macular degeneration: clinical findings following treatment with antiangiogenic drugs. *J Ophthalmol* 2014;2014:346360.
 32. Brown DM, Michels M, Kaiser PK, Heier JS, Sy JP, Ianchulev T. Ranibizumab versus verteporfin photodynamic therapy for neovascular age-related macular degeneration: Two-year results of the ANCHOR study. *Ophthalmology* 2009;116:57-65.e5.
 33. Holz FG, Amoaku W, Donate J, Guymer RH, Kellner U, Schlingemann RO, et al. Safety and efficacy of a flexible dosing regimen of ranibizumab in neovascular age-related macular degeneration: the SUSTAIN study. *Ophthalmology* 2011;118:663-71.
 34. Schmidt-Erfurth U, Eldem B, Guymer R, Korobelnik JF, Schlingemann RO, Axer-Siegel R, et al. Efficacy and safety of monthly versus quarterly ranibizumab treatment in neovascular age-related macular degeneration: the EXCITE study. *Ophthalmology* 2011;118:831-9.
 35. Lalwani GA, Rosenfeld PJ, Fung AE, Dubovy SR, Michels S, Feuer W, et al. A variable-dosing regimen with intravitreal ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration: year 2 of the PrONTO Study. *Am J Ophthalmol* 2009;148:43-58.e1.
 36. CATT Research Group, Martin DF, Maguire MG, Ying GS, Grunwald JE, Fine SL, Jaffe GJ. Ranibizumab and bevacizumab for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med* 2011;364:1897-908.
 37. Engelbert M, Zweifel SA, Freund KB. "Treat and extend" dosing of intravitreal antivascular endothelial growth factor therapy for type 3 neovascularization/retinal angiomatous proliferation. *Retina* 2009;29:1424-31.
 38. Engelbert M, Zweifel SA, Freund KB. Long term follow up for type 1 (subretinal pigment epithelium) neovascularization using a modified "Treat and Extend" dosing regimen of antivascular endothelial growth factor therapy. *Retina* 2010;30:1368-75.
 39. Gupta OP, Shienbaum G, Patel AH, Fecarotta C, Kaiser RS, Regillo CD. A treat and extend regimen using ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration clinical and economic impact. *Ophthalmology* 2010;117:2134-40.
 40. Oubraham H, Cohen SY, Samimi S, Marotte D, Bouzaher I, Bonicel P, et al. Inject and extend dosing versus dosing as needed: a comparative retrospective study of ranibizumab in exudative age-related macular degeneration. *Retina* 2011;31:26-30.
 41. Toalster N, Russell M, Ng P. A 12-month prospective trial of inject and extend regimen for ranibizumab treatment of age-related macular degeneration. *Retina* 2013;33:1351-8.
 42. Mitchell P, Korobelnik JF, Lanzetta P, Holz FG, Prunte C, Schmidt-Erfurth U, et al. Ranibizumab (Lucentis) in neovascular age-related macular degeneration: evidence from clinical trials. *Br J Ophthalmol* 2010;94:2-13.
 43. Freund KB, Mrejen S, Gallego-Pinazo R. An update on the pharmacotherapy of neovascular age-related macular degeneration. *Expert Opin Pharmacother* 2013;14:1017-28.
 44. Arias L, Roman I, Masuet-Aumatell C, Rubio MJ, Caminal JM, Catala J, et al. One-year results of a flexible regimen with Ranibizumab Therapy in Macular Degeneration relationship with the number of injections. *Retina* 2011;31:1261-7.
 45. Lala C, Framme C, Wolf-Schnurrbusch UEK, Wolf S. Three year results of visual outcome with disease

- activity-guided ranibizumab algorithm for the treatment of exudative age-related macular degeneration. *Acta Ophthalmol* 2013;91:526-30.
46. Monés J, Biarnes M, Trindade F, Casaroli-Marano R. FUSION: ranibizumab in treatment-naïve patients with exudative age-related macular degeneration and relatively good baseline visual acuity. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2012;250:1737-44.
47. Mantel I, Niderprim SA, Gianniou C, Deli A, Ambresin A. Reducing the clinical burden of ranibizumab treatment for neovascular age-related macular degeneration using an individual planned regimen. *Br J Ophthalmol* 2014;98:1192-6.
48. Gianniou C, Dirani A, Ferrini W, Marchionno L, Decugis D, Deli A, et al. Two-year outcome of an observe-and-plan regimen for neovascular age-related macular degeneration: how to alleviate the clinical burden with maintained functional results. *Eye (Lond)* 2014 Nov 7.
49. EYLEA (aflibercept). Solución inyectable. Monografía del product. Sant Joan Despí, Barcelona: Bayer Hispania, S.L.; 2014.
50. Ficha técnica EYLEA®. Disponible en: <http://www.aemps.gob.es>. Acceso: enero de 2015.
51. Stewart MW, Rosenfeld PJ. Predicted biological activity of intravitreal VEGF trap. *Br J Ophthalmol* 2008;92:667-8.
52. Sophie R, Akhtar A, Sepah YJ, Ibrahim M, Bittencourt M, Do DV, et al. Aflibercept: a potent vascular endothelial growth factor antagonist for neovascular age-related macular degeneration and other retinal vascular diseases. *Biol Ther* 2012;2:3.
53. Thai HT, Veyrat-Follet C, Vivier N, Dubruc C, Sanderink G, Mentré F, et al. A mechanism-based model for the population pharmacokinetics of free and bound aflibercept in healthy subjects. *Br J Clin Pharmacol* 2011;72:402-14.
54. Schmidt-Erfurth U, Chong V, Loewenstein A, Larsen M, Souied E, Schlingemann R, et al. Guidelines for the management of neovascular age-related macular degeneration by the European Society of Retina Specialists (EURETINA). *Br J Ophthalmol* 2014;98:1144-67.
55. Schmidt-Erfurth U, Kaiser PK, Korobelnik JF, Brown DM, Chong V, Nguyen QD, et al. Intravitreal aflibercept injection for neovascular age-related macular degeneration: ninety-six-week results of the VIEW studies. *Ophthalmology* 2014;121:193-201.
56. Martin DF. Synopsis of comparison studies: CATT, IVAN, MANTA, GEFAL. Paper presented at: 2013 Annual Meeting of the American Academy of Ophthalmology; November 16-19, 2013; New Orleans, LA.
57. Bakall B, Folk JC, Boldt HC, Sohn EH, Stone EM, Russell SR, et al. Aflibercept therapy for exudative age-related macular degeneration resistant to bevacizumab and ranibizumab. *Am J Ophthalmol* 2013;156:15-22.e1.
58. Yonekawa Y, Andreoli C, Miller JB, Loewenstein JI, Sobrin L, Elliott D, et al. Conversion to aflibercept for chronic refractory or recurrent neovascular age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol* 2013;156:29-35.e2.
59. Ho VY, Yeh S, Olsen TW, Bergstrom CS, Yan J, Cribbs BE, et al. Short-term outcomes of aflibercept for neovascular age-related macular degeneration in eyes previously treated with other vascular endothelial growth factor inhibitors. *Am J Ophthalmol* 2013;156:23-8.e2.
60. Gasperini JL, Fawzi AA, Khondkaryan A, Lam L, Chong LP, Elliott D, et al. Bevacizumab and ranibizumab tachyphylaxis in the treatment of choroidal neovascularisation. *Br J Ophthalmol* 2012;96:14-20.
61. Singh RP, Srivastava S, Ehlers JP, Bedi R, Schachat AP, Kaiser PK. A single-arm, investigator-initiated study of the efficacy, safety and tolerability of intravitreal aflibercept injection in subjects with exudative age-related macular degeneration, previously treated with ranibizumab or bevacizumab: 6-month interim analysis. *Br J Ophthalmol* 2014;98(Suppl 1):i22-7.
62. Schachat AP. Switching anti-vascular endothelial growth factor therapy for neovascular age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol* 2013;156:1-2.e1.
63. Fassnacht-Riederle H, Becker M, Graf N, Michels S. Effect of aflibercept in insufficient responders to prior anti-VEGF therapy in neovascular AMD. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2014;252:1705-9.
64. Yonekawa Y. Aflibercept for the treatment of refractory polypoidal choroidal vasculopathy. *Can J Ophthalmol* 2013;48:e59-60.
65. Kawashima Y, Oishi A, Tsujikawa A, Yamashiro K, Miyake M, Ueda-Arakawa N, et al. Effects of aflibercept for ranibizumab-resistant neovascular age-related macular degeneration and polypoidal choroidal vasculopathy. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2014 Nov 13.
66. Ijiri S, Sugiyama K. Short-term efficacy of intravitreal aflibercept for patients with treatment-naïve polypoidal

- choroidal vasculopathy. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 2014 Jul 13.
67. Inoue M, Arakawa A, Yamane S, Kadonosono K. Short-term efficacy of intravitreal aflibercept in treatment-naïve patients with polypoidal choroidal vasculopathy. Retina 2014;34:2178-84.
68. Miura M, Iwasaki T, Goto H. Intravitreal aflibercept for polypoidal choroidal vasculopathy after developing ranibizumab tachyphylaxis. Clin Ophthalmol 2013;7:1591-5.
69. Saito M, Kano M, Itagaki K, Oguchi Y, Sekiryu T. Switching to intravitreal aflibercept injection for polypoidal choroidal vasculopathy refractory to ranibizumab. Retina 2014;34:2192-201.
70. Tsaousis KT, Konidaris VE, Banerjee S, Empeslidis T. Intravitreal aflibercept treatment of retinal angiomatous proliferation: a pilot study and short-term efficacy. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 2014 Oct 22.
71. Ficha técnica o resumen de las características del producto. Disponible en: http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2012/20121122124535/anx_124535_es.pdf
72. Schmid MK, Bachmann LM, Fäs L, Kessels AG, Job OM, Thiel MA. Efficacy and adverse events of aflibercept, ranibizumab and bevacizumab in age-related macular degeneration: a trade-off analysis. Br J Ophthalmol 2015;99:141-6.
73. García-Layana A, Arias L, Figueroa MS, Araiz J, Ruiz-Moreno JM, García-Arum J, et al. A Delphi study to detect deficiencies and propose actions in real life treatment of neovascular age-related macular degeneration. J Ophthalmol 2014;2014:595132.
74. Jaffe G. The Effect of Early, Persistent Fluid on Subsequent Visual Acuity in the VIEW 1 and VIEW 2 Studies of Neovascular AMD. Toronto: ASRS 2013 Annual Meeting.

Perspectivas actuales del uso de aflibercept intravítreo en el edema macular diabético: consenso de un panel de expertos



Autores:

Neil Bressler • Borja Corcóstegui Guraya

Peter K. Kaiser • Anat Loewenstein

José María Ruiz-Moreno • Patricia Udaondo Mirete

Sumario

ÍNDICE DE AUTORES	32
INTRODUCCIÓN	35
EVIDENCIA QUE APOYA EL ABORDAJE ANTIFACTOR DE CRECIMIENTO ENDOTELIAL VASCULAR EN EL TRATAMIENTO DEL EDEMA MACULAR DIABÉTICO	36
AFLIBERCEPT PARA EL EDEMA MACULAR DIABÉTICO: EVIDENCIA ACTUAL	38
COMPARACIÓN DE AFLIBERCEPT CON BEVACIZUMAB Y RANIBIZUMAB	41
El ensayo clínico Protocolo T	41
Otros estudios	42
SEGURIDAD	43
Acontecimientos adversos oculares	43
Acontecimientos adversos no oculares (sistémicos)	43
POSICIONAMIENTO DE AFLIBERCEPT EN LA PRÁCTICA CLÍNICA: ALGORITMO TERAPÉUTICO DEL EDEMA MACULAR DIABÉTICO	44
CONCLUSIONES	44
BIBLIOGRAFÍA	45
PROTOCOLO T	46

Índice de autores

NEIL BRESSLER

Chief of the Retina Division. Wilmer Eye Institute. Johns Hopkins. Baltimore, MD, USA

Dr. Bressler graduated from the Johns Hopkins University School of Medicine in 1982 and completed an ophthalmology residency at Harvard Medical School's Massachusetts Eye and Ear Infirmary in 1986. He joined the Wilmer Eye Institute (Ophthalmology Dept.) faculty at Johns Hopkins in 1988, where he currently is Chief of the Retina Division with 19 full-time clinical faculty in retina. He has an endowed chair as the James P. Gills Professor of Ophthalmology. Dr. Bressler has authored over 330 peer-reviewed publications and recently served as Chair of the NIH-sponsored Diabetic Retinopathy Clinical Research Network. He currently chairs the National Eye Institute's Data and Safety Monitoring Committee for intramural clinical trials. He was elected as the Macula Society's President, one of the three major retina societies in the United States, from 2013-2014. He also was Chair of the FDA Ophthalmic Devices Panel and has been Editor-in-Chief of *JAMA Ophthalmology* and on The JAMA Network Editorial Board of *JAMA* since 2013. Outside of medicine, as the Vice-Chair of the Board of Trustees for the Interlochen Center for the Arts, he shares responsibility for an entity which engages and inspires people worldwide through excellence in educational, artistic and cultural programmes in the arts.

BORJA CORCÓSTEGUI GURAYA

Founder and Medical Director. Instituto de Microcirugía Ocular. Barcelona, Spain

Professor of ophthalmology and department head at Hospital Vall d'Hebron, of the Autonomous University of Barcelona, since 1990. He is Founder of Instituto de Microcirugía Ocular (IMO) in Barcelona, current Medical Director and current IMO Research Foundation Board member. He is also President and Founding Member of the ESASO Foundation and the Scientific Council of the Scientific Council of European School for Advanced Studies in Ophthalmology (ESASO) in Lugano, Switzerland, and Vice-President of the humanitarian foundation Eyes of the World. Member of several associations dedicated to the subspecialty of the retina, Prof. Corcóstegui received 24 honours and awards. He has participated in more than 60 peer-reviewed articles, 21 chapters of books and is the co-writer of three books. Director of 18 international meetings and lecturer in over 520 conventions and reports.

PETER K. KAISER

Cole Eye Institute. Cleveland, OH, USA

Dr. Peter K. Kaiser has been a staff member of the vitreoretinal faculty of the Cole Eye Institute at Cleveland Clinic since 1997, where he is the Chaney Family Endowed Chair in Ophthalmology Research and Professor

of Ophthalmology. He is the Founding Director of the Digital Optical Coherence Tomography Reading Center at the Cole Eye Institute.

Dr. Kaiser graduated *magna cum laude* from Harvard Medical School in Boston, Massachusetts. He completed an internship in internal medicine at Massachusetts General Hospital, an ophthalmology residency at the Massachusetts Eye and Ear Infirmary, and a retinal fellowship at Bascom Palmer Eye Institute in Miami, Florida.

Actively involved in retinal clinical research, Dr. Kaiser is study chairman of eight major, multicenter, international clinical trials, and is principal investigator in numerous other trials. He also serves on various scientific advisory boards.

Dr. Kaiser has authored several ophthalmology texts, and over 400 book chapters, original reports, electronic publications, and abstracts. He is editor-in-chief of *Retinal Physician* and serves on the editorial boards of *American Journal of Ophthalmology*, *Retina*, *Retina Today*, and *Ocular Surgery News*.

Dr. Kaiser has been recognized by the American Academy of Ophthalmology and American Society of Retina Specialists with Achievement and Senior Achievement Awards, and is listed in the «Best Doctors in America» list.

ANAT LOEWENSTEIN

Professor and Director of the Ophthalmology Dept. Tel Aviv Medical Center. Israel

Anat Loewenstein is Professor of Ophthalmology and Director of the Department of Ophthalmology, Tel Aviv Medical Center, Incumbent of the Sydney A. Fox Chair in Ophthalmology and Vice-Dean at the Sackler Faculty of Medicine, Tel Aviv University, Israel. She has a special interest in age-related macular degeneration, especially early detection and treatment modalities, retinal vein occlusion, diabetic retinopathy and drugs toxicity to the retina. Professor Loewenstein is a board member in the Euretina, the international representative at the ASRS, as well as a member of SOE, AAO, ARVO, and Club Jules Gonin. With more than 200 presentations and 280 publications in medical journals and books, she frequently lectures as an invited professor to international meetings. She is Editor of the journal *Case Reports in Ophthalmology* and on the Editorial Boards of the journals *Retina*, *Graefes Archives of Clinical and Experimental Ophthalmology* and *European Journal of Ophthalmology*.

JOSÉ MARÍA RUIZ-MORENO

Professor of Ophthalmology. University of Castilla-La Mancha. Spain

José María Ruiz-Moreno is an Ophthalmology Professor at the University of Castilla-La Mancha, Director of the PhD International School of the University of Castilla-La Mancha, Medical Director of the European Institute for

Retina Baviera, and Chairman of the Clinical Unit Retina Albacete (UCRA), Spain. Dr. Ruiz-Moreno received his MD and PhD degrees from the University of Zaragoza. He is currently President of the Spanish Society of Retina and Vitreous (SERV). His clinical work includes medical and surgical retina with a specific focus on age-related macular degeneration, macular edema and macular surgery. His research interests include treatment of AMD by antiangiogenic drugs, treatment of macular edema and diagnostic imaging of macular pathology as angio-OCT and SS-OCT. He is principal investigator of several clinical trials using antiangiogenic agents for age-related macular degeneration, diabetic macular edema and macular edema from other aetiologies. Dr. Ruiz-Moreno has published many papers (169) in peer-reviewed journals with impact factor, is co-editor of 10 international books, author of 61 chapters in international books and is a member of numerous international ophthalmological societies, including the American Academy of Ophthalmology, Euretina, European Association for Vision and Eye Research, SERV and SEO.

PATRICIA UDAONDO MIRETE

Patricia Udaondo is the co-founding Director and Head of the retina division of Aiken Ophthalmological Clinic in Valencia, Spain, and is on staff in the medical-surgical retina division at University and Polytechnic Hospital, La Fe, Valencia. She has been Professor of Ophthalmic Nursing and worked as an Associate Professor at the University CEU Cardenal Herrera Oria, Valencia. She received her Bachelor of Medicine and Surgery from the University Miguel Hernández de Elche, Alicante, Spain, and received the highest honours from the Hospital General Universitario de Valencia, where she specialized in ophthalmology.

Professor Udaondo has been an invited speaker at numerous national and international conferences and has been both an author and reviewer for several notable ophthalmic journals. Her main areas of interest are retinal disorders and ophthalmic surgery. She remains dedicated to investigating methods to prevent or control the progression of various eye diseases, including macular degeneration, ocular vascular diseases, vitreoretinal traction syndrome and the ocular manifestations of diabetes.

Perspectivas actuales del uso de aflibercept intravítreo en el edema macular diabético: consenso de un panel de expertos

Neil Bressler, Borja Corcóstegui, Peter K. Kaiser, Anat Loewenstein, José María Ruiz-Moreno y Patricia Udaondo Mirete

INTRODUCCIÓN

La diabetes mellitus es la enfermedad metabólica más frecuente a escala mundial. La Federación Internacional de Diabetes (International Federation of Diabetes [IFD]), en la última edición del 2013, confirma el aumento arrollador en la incidencia de diabetes en todo el mundo, con una estimación de 382 millones de personas afectadas¹. Si los patrones demográficos continúan, más de 592 millones de personas padecerán diabetes en menos de 25 años. La carga abrumadora de la enfermedad muestra tendencias especialmente preocupantes en la gente joven de países de ingresos medios y bajos, donde están viviendo cuatro de cada cinco diabéticos¹⁻⁴. Según estimaciones de la Organización Mundial de la Salud (OMS), el número de personas con diabetes en el mundo en desarrollo aumentará más de 2,5 veces, de 84 millones en 1995 a 228 millones en 2025⁵. Además, con una estimación de 175 millones de casos sin diagnosticar, un gran número de personas con diabetes desconocen la progresión de su enfermedad hacia las complicaciones de esta.

La retinopatía diabética (RD) es la complicación más común de la diabetes y se debe a la alteración progresiva de los vasos de la retina. La prevalencia de la RD aumenta con la duración de la diabetes, con una tasa global de hasta un 30 % y una prevalencia de RD con amenaza de la visión del 10 % de la población

de diabéticos^{6,7}. El edema macular diabético (EMD) asociado a la RD es una causa destacada de pérdida de visión y el motivo principal de ceguera entre los adultos en edad laboral en los países desarrollados, y afecta aproximadamente al 7,5 % de diabéticos^{8,9}, con la consiguiente disminución de la calidad de vida, consumo significativo de los recursos de salud y alta carga económica^{10,11}. La incidencia a 10 años del EMD varía entre el 20 y el 40 % en función, por un lado, de la edad del paciente y, por otro lado, del tipo, duración y control glucémico de la diabetes¹². Dado que la prevalencia de la diabetes ya ha alcanzado proporciones de epidemia y se proyecta que aumente aún más, se prevé que la discapacidad visual debida al EMD continuará siendo un problema relevante de salud y que aumentará exponencialmente en el futuro¹³.

La patogenia del EMD es multifactorial y no se ha dilucidado por completo. La rotura de la barrera hematorretiniana, con aumento de la permeabilidad vascular causante del engrosamiento de la retina, se ha identificado como un evento que define el proceso de la enfermedad. Los causantes subyacentes de la rotura de la barrera hematorretiniana son múltiples, y destacan la hiperglucemia mantenida y la hipoxia, que conducirían a la elevación de múltiples factores de crecimiento, factores proinflamatorios y sobreproducción de productos finales de la glucosilación avanzada^{14,15}. Entre los factores de crecimiento, destaca el factor de crecimiento

endotelial vascular (que suele denominarse VEGF por su denominación en inglés: *vascular endothelial growth factor*), que se ha identificado como un factor clave de la permeabilidad vascular que contribuye a la neovascularización y a la disfunción de la barrera hematorretiniana¹⁶. El VEGF aumenta la permeabilidad de los vasos retinianos patológicos, lo que determina una extravasación de líquido en la retina, con un aumento del espesor central de ésta, responsable en parte de la disminución de la agudeza visual (AV) central.

Los miembros de la familia VEGF de los mamíferos y sus receptores incluyen cinco proteínas diferentes: VEGF-A, VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D y el factor de crecimiento placentario (que suele denominarse PlGF por su denominación en inglés: *placental growth factor*). En el ojo, VEGF-A, VEGF-B y PlGF son los más relevantes. Se han identificado diferentes isoformas del VEGF-A, y la isoforma 165 es la de mayor expresión en humanos. Los factores proangiogénicos VEGF-A y PlGF son potentes factores mitógenos, quimiotácticos y de aumento de la permeabilidad vascular de las células endoteliales¹⁷. Tanto el VEGF como el PlGF son proteínas señalizadoras que, una vez unidas a su receptor específico, lo activan, de modo que se inicia la sucesión de eventos que conducen a la vasculogénesis y angiogénesis. El VEGF-A actúa sobre dos receptores tirosina cinasa transmembrana, presentes en el endotelio vascular: receptor VEGF 1 y 2 (VEGFR-1 y VEGFR-2), mientras que el VEGF-B y el PlGF se unen solamente al VEGFR-1¹⁸. El PlGF se une al VEGFR-1 y actúa sinérgicamente con el VEGF-A para promover la angiogénesis y la permeabilidad vascular¹⁹. Existe una interacción considerable entre el VEGF-A y el PlGF en la unión con el VEGFR-1. Se han propuesto diferentes mecanismos para dicha interacción, incluyendo la activación del VEGFR-1 mediante la formación de heterodímeros con el PlGF y el VEGF-A, o el desplazamiento del VEGF-A respecto al VEGFR-1 por parte del PlGF, lo que permite que el VEGF-A esté disponible para activar el VEGFR-2. Alternativamente, el PlGF puede estimular la angiogénesis al transmitir señales intracelulares a través del VEGFR-1. El VEGF-B tiene efectos antiapoptóticos, y se ha observado que el tratamiento anti-VEGF-B inhibe la angiogénesis patológica al suprimir la supervivencia de los vasos sanguíneos²⁰.

El VEGF-A es el motor principal en la angiogénesis y el aumento de la permeabilidad vascular características de la RD y del EMD. Múltiples mecanismos moleculares participan en la patogenia de la RD; sin embargo, la vía final común implica la hipoxia retiniana y sobreexpresión de la expresión del VEGF. Por lo tanto, la inhibición del VEGF ha constituido una atractiva intervención farmacológica para la terapia antiangiogénica dirigida²¹. Asimismo, numerosas citocinas y quimiocinas participan en la patogénesis del EMD²².

EVIDENCIA QUE APOYA EL ABORDAJE ANTIFACTOR DE CRECIMIENTO ENDOTELIAL VASCULAR EN EL TRATAMIENTO DEL EDEMA MACULAR DIABÉTICO

Nuevas terapias anti-VEGF intravítreas que incluyen aflibercept, bevacizumab, pegaptanib y ranibizumab han mejorado sustancialmente el pronóstico de las enfermedades oculares potencialmente graves, tales como la neovascularización coroidea, la degeneración macular asociada a la edad exudativa, el EMD y el edema macular secundario de la oclusión venosa de la retina. Los fármacos anti-VEGF disponibles, el mecanismo de acción y sus indicaciones se resumen en la tabla 1. Los diversos fármacos difieren en las dianas terapéuticas, de modo que ranibizumab y bevacizumab tienen como blanco únicamente las isoformas del VEGF-A, mientras que aflibercept es una proteína de fusión que actúa como un receptor señuelo inhibiendo el PlGF y todas las isoformas del VEGF-A y del VEGF-B^{23,24}.

El efecto beneficioso de los compuestos anti-VEGF en pacientes con EMD se ha demostrado en ensayos clínicos multicéntricos con nivel 1 de evidencia científica. El tratamiento anti-VEGF ha superado al tratamiento con láser y actualmente es la terapia de primera línea para el EMD que afecta al centro de la mácula^{21,25}.

En un ensayo doble ciego de fase 2, los sujetos con EMD asignados al grupo de pegaptanib en comparación con inyección simulada mostraron resultados de AV significativamente mejores, así como disminución del espesor central de la retina, y fueron menos propensos a necesitar terapia adicional con fotocoagula-

Tabla 1. Fármacos antifactor de crecimiento endotelial vascular disponibles, mecanismo de acción e indicaciones

Fármaco anti-VEGF	Tipo	Mecanismo	Indicación (ocular) aprobada por la FDA de Estados Unidos	Indicación (ocular) aprobada por la EMA
Aflibercept (EYLEA®, Regeneron Pharmaceuticals Inc., Tarrytown, Nueva York, NY, y Bayer HealthCare Pharmaceuticals, Berlín, Alemania)	Proteína humana de fusión recombinante; combinación con el segundo dominio Ig de unión del VEGFR-1 y con el tercer dominio del VEGFR-2 con la Fc de la IgG	Receptor señuelo soluble con alta afinidad para unirse a las moléculas VEGF, VEGF-A, VEGF-B y PlGF	DMAE exudativa; edema macular por oclusión de venas retinianas; EMD: tratamiento de la retinopatía diabética en pacientes con EMD	DMAE exudativa, EMD; edema macular causado por oclusión de la vena central de la retina o por una de sus ramas. Actualmente aprobada por la EMA NVCM, aunque en España está pendiente de precio y reembolso
Pegaptanib (Macugen®, Eyetech Pharmaceuticals, Melville, NY/Pfizer, Nueva York, NY)	Aptámero anti-VEGF pegilado	Inhibidor competitivo de la isoforma VEGF-A 165 en el lugar de unión de la heparina	DMAE exudativa	DMAE exudativa
Bevacizumab (Avastin®, Genentech, San Francisco, CA)	Anticuerpo monoclonal humanizado recombinante IgG1	Bloquea el receptor en el lugar de unión de las isoformas del VEGF-A	DMAE exudativa; EMD; edema macular secundario a oclusiones de las venas de la retina; RD en pacientes con EMD	Uso fuera de indicación en cualquier patología retiniana
Ranibizumab (Lucentis™, Genentech, San Francisco, CA)	Fragmento de anticuerpo monoclonal humanizado que incluye en segmento Fc	Neutraliza todas las formas del VEGF-A	DMAE exudativa; edema macular por oclusión de la vena central retiniana; EMD	DMAE exudativa; EMD; edema macular causado por oclusión de la vena central de la retina o por una de sus ramas; neovascularización coroidea por miopía patológica

DMAE: degeneración macular asociada a la edad; EMA: European Medicines Agency (Agencia Europea de Medicamentos); EMD: edema macular diabético; Fc: porción constante; FDA: Food and Drug Administration; Ig: inmunoglobulina; PlGF: *placental growth factor* (factor de crecimiento placentario); RD: retinopatía diabética; VEGF: *vascular endothelial growth factor* (factor de crecimiento endotelial vascular); VEGFR-1: *vascular endothelial growth factor receptor 1* (receptor 1 del factor de crecimiento endotelial vascular); VEGFR-2: *vascular endothelial growth factor receptor 2* (receptor 2 del factor de crecimiento endotelial vascular).

ción en las evaluaciones finales a la semana 36²⁶. Se ha completado un ensayo de fase 3, pero los resultados todavía no se han publicado²⁷.

En un estudio prospectivo, aleatorizado y enmascarado, de dos grupos y de dos años de duración llevado a cabo en un solo centro (estudio BOLT)^{28,29}, que comparaba las inyecciones intravítreas repetidas de bevacizumab y la fotocoagulación con láser en pacientes con EMD persistente, los resultados de la variable principal (diferencia en letras ETDRS de la mejor AV corregida [MAVC] entre los grupos de bevacizumab y láser), tanto a uno como a dos años, fueron significativamente mejores en el grupo de bevacizumab. Asimismo, las disminuciones del espesor central macular fueron significativamente mayores en el grupo de bevacizumab.

Los estudios de intervención de fase 3 (RISE/RIDE y RESTORE)³⁰⁻³³ han evaluado la eficacia de ranibizumab en pacientes con EMD. Los estudios RISE y RIDE³⁰, dos ensayos aleatorizados, multicéntricos, doble ciego y de fase 3 (inyecciones intravítreas de 0,3 mg de ranibizumab, 0,5 mg de ranibizumab e inyecciones simuladas [*sham*]), han demostrado que ranibizumab mejoraba la visión y el edema macular en pacientes con EMD y reducía el riesgo de pérdida de visión adicional. Los resultados del estudio RISE mostraban que un 18,1 % de pacientes del grupo simulado ganó ≥ 15 letras ETDRS frente al 44,8 y 39,2 % en los grupos de tratamiento de 0,3 y 0,5 mg de ranibizumab, respectivamente. En el estudio RIDE, un 12,3 % de los pacientes con inyecciones simuladas ganó ≥ 15 letras ETDRS frente al 33,6 y 45,7 % en los grupos de 0,3 y 0,5 mg de ranibizumab, respectivamente. Las diferencias

entre los grupos de inyecciones intravítreas simuladas y de ranibizumab eran estadísticamente significativas. Las mejorías alcanzadas en la MAVC y disminuciones del espesor de la retina se mantuvieron durante 36 meses³¹. El promedio de ganancia en la AV observado en los pacientes del grupo de inyecciones simuladas después del cruce a tratamiento activo con 0,5 mg de ranibizumab durante un año fue inferior al registrado en los pacientes tratados inicialmente con el fármaco anti-VEGF³¹. Hay que señalar que, del análisis de los datos obtenidos, se observa que no hay diferencias entre la dosis de ranibizumab de 0,3 mg del estudio RISE y la dosis de ranibizumab de 0,5 mg de estudio RIDE^{30,31}.

En el estudio RESTORE³², un ensayo aleatorizado, doble ciego, multicéntrico y controlado con láser, los pacientes fueron asignados al azar a tratamiento con ranibizumab + láser simulado, ranibizumab + láser o inyecciones simuladas + láser. El tratamiento con ranibizumab en monoterapia o combinado con láser fue significativamente superior a la monoterapia con láser en el promedio del cambio en el número de letras correspondiente a la MAVC desde el mes 1 al mes 12 en comparación con la situación basal (+6,1 y +5,9 frente a +0,8). Al cabo de 12 meses, un mayor porcentaje de pacientes mostraba ≥ 15 letras en la MAVC con ranibizumab (22,6 %) y ranibizumab + láser (22,9 %) frente a láser (8,2 %), y la media del espesor central de la retina había disminuido significativamente en comparación con la situación basal en los grupos de ranibizumab y ranibizumab + láser frente a láser. En el estudio de extensión de este ensayo clínico³³, los pacientes recibieron tratamiento individualizado de ranibizumab en el mes 12, el cual estuvo guiado por criterios de la MAVC y progresión de la enfermedad a discreción del investigador. El tratamiento concomitante con láser también estuvo permitido. Ranibizumab fue eficaz en la mejoría y el mantenimiento de la MAVC y los resultados del espesor del subcampo central de la retina con un número progresivamente decreciente de inyecciones durante tres años de dosificación individualizada³³. Recientemente, se han presentado los resultados del seguimiento a cinco años del estudio Protocolo I del Diabetic Retinopathy Clinical Research Network (DRCR.net). En este estudio aleatorizado se evaluaba ranibizumab intravítreo com-

binado con tratamiento láser temprano o diferido en pacientes con EMD. Las ganancias en la AV observada al final del primer año se mantenían a los cinco años. El tratamiento láser temprano no fue superior al diferido a las 24 semanas, pero el tratamiento diferido se asociaba a mayores ganancias de la AV, especialmente en aquellos ojos con peor visión en situación basal. Los cambios en el espesor de la retina fueron similares en ambos grupos (<http://drcrnet.jaeb.org/ViewPage.aspx?PageName=Presentations>).

AFLIBERCEPT PARA EL EDEMA MACULAR DIABÉTICO: EVIDENCIA ACTUAL

Aflibercept es una proteína de fusión recombinante (peso molecular = 115 kDA) desarrollada usando la tecnología de un ligando trampa, que consta de porciones de los dominios extracelulares de los receptores 1 y 2 del VEGF humano, fusionados con la porción constante (Fc) de la inmunoglobulina G1 (IgG1)³⁴ (figura 1). Aflibercept se une a todas las isoformas de VEGF-A, VEGF-B y PlGF, con gran afinidad. De hecho, aflibercept presenta una mayor afinidad de unión para VEGF-A que los VEGFR-1 y VEGFR-2 humanos²³. Aflibercept, a diferencia de ranibizumab o bevacizumab, bloquea la actividad del PlGF y del VEGF-B, lo que confiere beneficios potenciales en el uso de aflibercept en comparación con otros fármacos antiangiogénicos en el EMD. En lo que respecta a las células endoteliales humanas, aflibercept bloquea la activación del VEGFR-1 y VEGFR-2 inducida por el VEGF-A con mayor potencia que bevacizumab y ranibizumab. De acuerdo con el modelo predictivo desarrollado por Stewart y Rosenfeld³⁵, aflibercept presenta actividad intravítrea significativa de unión al VEGF durante 10 a 12 semanas después de una única inyección, con una actividad biológica de 2 mg del compuesto a los 83 días equivalente a la de ranibizumab a los 30 días. La prolongada actividad biológica de aflibercept, en comparación con ranibizumab intravítreo, implica potencialmente el uso de una dosificación menos frecuente de aflibercept³⁵.

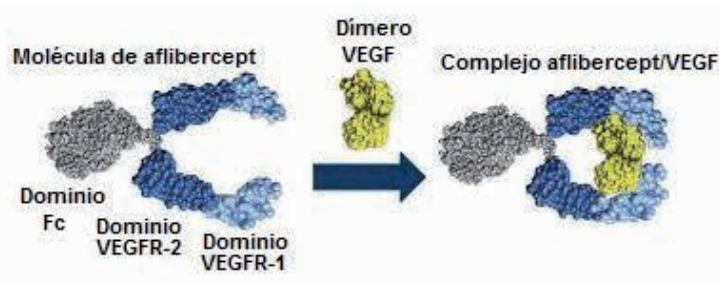
Tras la inyección intravítrea, una fracción de aflibercept se une al VEGF endógeno en el ojo formando un complejo inactivo, aunque aparentemente persiste una fracción de aflibercept libre. En un reciente estu-

dio de la farmacocinética intraocular de aflibercept en pacientes con degeneración macular asociada a la edad exudativa (también llamada neovascular o húmeda), la concentración de aflibercept libre permanecía estable tras la primera inyección y durante el intervalo de tratamiento posterior (período de seis meses), lo que sugiere que los intervalos de tratamiento bimestrales serían suficientes debido a la persistencia de una concentración residual de actividad biológica del fármaco³⁶. Aflibercept se elimina a través de la circulación coroidea y la malla trabecular y es absorbido lentamente desde el ojo hacia la circulación sistémica, en la que generalmente se observa formando un complejo estable inactivo con el VEGF³⁷. Aflibercept presenta una vida media intravítrea de 4,6 días en los ojos de conejo, y se ha estimado una vida media de $\approx$ 7 días en el ojo humano³⁸.

Los estudios pivotaes de fase 3 de aflibercept VISTA-DME y VIVID-DME^{39,40} han demostrado que el uso de este fármaco anti-VEGF determina una mejoría en el pronóstico de los pacientes con EMD, con recuperación y mantenimiento de la función visual en la inmensa mayoría de ellos. Se trata de dos ensayos aleatorizados doble ciego, de diseño similar, en los que se efectuaba una comparación directa entre aflibercept y tratamiento con láser en pacientes con EMD³⁹. Los pacientes que participaron en los estudios (se incluyó un ojo por paciente) fueron asignados al azar, en una proporción 1:1:1, a tratamiento con 2 mg de aflibercept intravítreo: 2 mg cada cuatro semanas (2q4),

2 mg cada ocho semanas (2q8) tras cinco dosis mensuales iniciales o fotocoagulación macular con láser. La variable primaria de eficacia era el cambio en letras EDTRS en la AVMC a la semana 52 (tabla 2). Respecto a dicha variable, las ganancias de letras EDTRS en los grupos de aflibercept 2q4 y 2q8 fueron de $\pm 12,5$ y $\pm 10,7$, respectivamente, en comparación con $\pm 0,2$ letras en el grupo de tratamiento con láser ($p < 0,0001$) en el estudio VISTA-DME y de $\pm 10,5$ y $\pm 10,7$ frente a $\pm 1,2$ letras EDTRS ($p < 0,0001$) en el estudio VIVID-DME. Asimismo, la proporción de ojos con ganancias de ≥ 15 letras EDTRS fue del 41,6 y del 31,1 % frente al 7,8 % ($p < 0,0001$) en el estudio VISTA-DME, y del 32,4 y del 33,3 % frente al 9,1 % ($p < 0,0001$) en el estudio VIVID-DME para los grupos 2q4 y 2q8, respectivamente. Además, las reducciones del espesor macular central eran de 185,9 y 183,1 μm frente a 73,3 μm ($p < 0,0001$) en el estudio VISTA-DME y de 195,0 y 192,4 μm frente a 66,2 μm ($p < 0,0001$) en el estudio VIVID-DME para los grupos 2q4 y 2q8, respectivamente. Cabe destacar que un número significativamente mayor de ojos tratados con aflibercept logró una regresión igual o superior a dos pasos en la puntuación EDTRS de la escala de gravedad de la RD (*Diabetic Retinopathy Severity Score* [DRSS]) (el 33,8 y el 29,1 % frente al 14,3 %, $p < 0,01$, en el estudio VISTA-DME; el 94,1 y el 91,9 % frente al 62,9 %, $p < 0,001$, en el estudio VIVID-DME para los grupos 2q4 y 2q8, respectivamente). Asimismo, los cambios respecto a la situación basal en la puntuación de la subescala de las actividades relativas a la visión de cerca del cuestiona-

Figura 1. Estructura de aflibercept



Fc: porción constante; VEGF: *vascular endothelial growth factor* (factor de crecimiento endotelial vascular); VEGFR-1: *vascular endothelial growth factor receptor 1* (receptor 1 del factor de crecimiento endotelial vascular); VEGFR-2: *vascular endothelial growth factor receptor 2* (receptor 2 del factor de crecimiento endotelial vascular).

Tabla 2. Ensayos clínicos VISTA-DME Y VIVID-DME con comparaciones directas entre inyecciones intravítreas de aflibercept y fotocoagulación con láser^{39,40}

Variables	VISTA				VIVID			
	Control láser (n = 154)	AFL IVT 2q4 (n = 154)	AFL IVT 2q8 (n = 151)	Valor de la p	Control láser (n = 132)	AFL IVT 2q4 (n = 136)	AFL IVT 2q8 (n = 135)	Valor de la p
A la semana 52								
MAVC, cambio medio respecto al basal (letras)	+0,2 ± 12,5	+12,5 ± 9,5	+10,7 ± 8,2	< 0,0001	+1,2 ± 10,6	+10,5 ± 9,5	+10,7 ± 9,3	< 0,0001
Cambios en la visión respecto al basal (%)								
Ganancia de visión								
≥ 10 letras	19,5	64,9	58,3	< 0,0001	25,8	54,4	53,3	< 0,0001
≥ 15 letras	7,8	41,6	31,1	< 0,0001	9,1	32,4	33,3	< 0,0001
Pérdida de visión								
≥ 15 letras	9,1	0,6	0,7		10,6	0,7	0	
≤ 0 letras	57,1	94,2	92,7		62,9	94,1	91,9	
ESC (μm), cambio medio respecto al basal	-73,3 ± 176,7	-185,9 ± 150,7	-183,1 ± 153,5	< 0,0001	-66,2 ± 139,0	-195,0 ± 146,6	-192,4 ± 149,9	< 0,0001
Puntuación DRSS, ≥ 2 niveles mejoría (%)	14,3	33,8	29,1	< 0,01	7,5	33,3	27,7	< 0,001
NEI VFQ-25, cambio medio respecto al basal	5,4	9,0	9,4	0,01	3,5	5,7	5,3	NS
Variables	VISTA				VIVID			
	Control láser (n = 154)	AFL IVT 2q4 (n = 154)	AFL IVT 2q8 (n = 151)	Valor de la p	Control láser (n = 132)	AFL IVT 2q4 (n = 136)	AFL IVT 2q8 (n = 135)	Valor de la p
A la semana 100								
MAVC, cambio medio respecto al basal (letras)	+0,9 ± 13,9	+11,5 ± 13,8	+11,1 ± 10,7	< 0,0001	+0,7 ± 11,8	+11,4 ± 11,2	+9,4 ± 10,5	< 0,0001
Cambios en la visión respecto al basal (%)								
Ganancia de visión								
≥ 15 letras	13,0	38,3	33,1	< 0,0001	12,1	38,2	31,1	< 0,0001
≥ 10 letras	27,9	63,6	59,6	< 0,0001	25,0	58,1	49,6	< 0,0001
≥ 5 letras	40,3	81,2	78,1	< 0,0001	38,6	79,4	71,9	< 0,0001
≥ 0 letras	54,5	90,3	89,4	< 0,0001	56,1	92,6	83,0	
Pérdida de visión								
≥ 5 letras	31,8	5,8	4,6	< 0,0001	30,3	3,7	10,4	< 0,0001
≥ 10 letras	19,5	3,9	1,3	< 0,0001	18,9	2,9	3,7	< 0,0001
≥ 15 letras	9,7	3,2	0,7	0,022	12,9	2,2	1,5	0,0008
ESC (μm), cambio medio respecto al basal	-83,9 ± 179,3	-191,4 ± 180,0	-191,1 ± 160,7	< 0,0001	-85,7 ± 145,8	-211,8 ± 150,9	-195,8 ± 141,7	< 0,0001
Puntuación DRSS, ≥ 2 niveles mejoría (%)	15,6	37,0	37,1	< 0,0001	8,2	29,3	32,6	0,0004
NEI VFQ-25, cambio medio respecto al basal	8,1	10,9	12,8	0,0072	4,8	8,2	7,0	NS

2q4: 2 mg cada cuatro semanas; 2q8: 2 mg cada ocho semanas; DRSS: *Diabetic Retinopathy Severity Score* (puntuación de gravedad de la retinopatía diabética); ESC: espesor del subcampo central; MAVC: mejor agudeza visual corregida; NEI VFQ-25: *National Eye Institute Visual Function Questionnaire-25* (visión cercana); NS: no significativo.

rio NEI VFQ-25 (*National Eye Institute Visual Function Questionnaire-25*) fueron significativamente mayores en el grupo de aflibercept que en el grupo de tratamiento con láser en el estudio VISTA-DME.

Los mismos hallazgos persistían en la evaluación a la semana 100⁴⁰. La ganancia media en letras EDTRS de la AVMC a la semana 100 con los tratamientos de aflibercept 2q4 y 2q8 y fotocoagulación con láser era de $\pm 11,5$, $\pm 11,1$ y $\pm 0,9$ ($p < 0,0001$), respectivamente, en el estudio VISTA-DME y $\pm 11,4$, $\pm 9,4$ y $\pm 0,7$ ($p < 0,0001$) en el estudio VIVID-DME. Asimismo, en ambos estudios, el porcentaje de ojos con ganancias de ≥ 15 letras EDTRS fue significativamente superior ($p < 0,0001$) en los grupos de aflibercept 2q4 (38,3 y 38,2 %) y 2q8 (33,1 y 31,1 %) frente al grupo control con láser (13,0 y 12,1 %). Desde el punto de vista anatómico, las reducciones del espesor macular central fueron estadísticamente significativas en favor del tratamiento con aflibercept. Por otra parte, se observó una regresión igual o superior a dos pasos en la escala DRSS en el 37,0 y el 37,1 % de ojos tratados con aflibercept 2q4 y 2q8 del estudio VISTA-DME y en el 29,5 y el 32,6 % del estudio VIVID-DME en comparación con el 15,6 y el 8,2 % de los grupos tratados con láser en dichos estudios ($p < 0,0001$ y $p \leq 0,004$, respectivamente). Es decir, en el EMD a las 100 semanas, la pauta 2q8 de aflibercept intravítreo mostraba una eficacia comparable a la pauta 2q4, y mantenía el mismo resultado que en la semana 52 en ganancia de letras y en la proporción de ojos con ganancias de ≥ 15 letras, con la ventaja añadida de una reducción importante en el número de inyecciones intravítreas.

Los resultados finales de estos dos ensayos clínicos aleatorizados demuestran que la administración intravítrea de 2 mg de aflibercept cada cuatro u ocho semanas tras cinco dosis mensuales iniciales mejora de manera significativa los resultados de la visión, disminuye la pérdida de visión grave y mejora la gravedad de la RD en comparación con la fotocoagulación con láser. Por ello, la administración intravítrea de aflibercept cada ocho semanas (tras cinco dosis mensuales) es una opción terapéutica que puede reducir sustancialmente el número de inyecciones y visitas y, por consiguiente, la carga asistencial del oftalmólogo en la práctica clíni-

ca⁴¹. Ello supone un notable beneficio para pacientes y médicos, así como para el sistema sanitario, por la disminución de costes asociada a un menor número de inyecciones. Por otra parte, hasta un tercio de los ojos tratados con aflibercept mostraba una regresión igual o superior a dos pasos en la escala de gravedad de la RD (DRSS) a las 100 semanas, lo que debe considerarse no tan solo un gran logro desde el punto de vista funcional, sino también un dato diferenciador respecto al resto de fármacos anti-VEGF.

Comparación de aflibercept con bevacizumab y ranibizumab

El ensayo clínico Protocolo T*

Recientemente han sido publicados los resultados del Protocolo T a dos años. Los resultados en agudeza visual siguen siendo favorables a aflibercept, sobre todo en el subgrupo con peores agudezas visuales basales (ETDRS < 69 o 20/50 o peor en la escala de Snellen). Aunque las diferencias no son estadísticamente significativas al comparar aflibercept con ranibizumab ni ranibizumab con bevacizumab, sí lo son al comparar aflibercept con bevacizumab ($p = 0,02$); el subgrupo tratado con aflibercept consigue una ganancia de 18,3 letras comparado con 16,1 de ranibizumab y 13,3 de bevacizumab. En relación con el porcentaje de pacientes que ganaron más de 10 o 15 letras, los resultados fueron los siguientes: ganancia ≥ 10 letras en un 76 %, 66 % y 71 % para aflibercept, bevacizumab y ranibizumab respectivamente; los únicos resultados estadísticamente significativos se obtuvieron al comparar el subgrupo de aflibercept con bevacizumab, a pesar de que el grupo de aflibercept recogió el mayor porcentaje de pacientes en ganar al menos 2 líneas de visión. Una ganancia ≥ 15 letras la alcanzó el 58 % de los pacientes tratados con aflibercept, el 52 % de los tratados con bevacizumab y el 55 % de los tratados con ranibizumab (aunque las diferencias no fueron estadísticamente significativas).

En cuanto al efecto de los 3 fármacos en la resolución del edema macular y la necesidad de al menos un tratamiento adicional con láser durante los 2 años de seguimiento, los resultados demostraron que aflibercept fue el grupo con el menor porcentaje de pacientes que

recibieron láser, 41 %, frente al 64 % de bevacizumab y el 52 % del grupo de ranibizumab; las diferencias fueron estadísticamente significativas a favor de aflibercept frente a ranibizumab ($p = 0,04$) y bevacizumab ($p < 0,001$), y también al comparar ranibizumab con el grupo de bevacizumab ($p = 0,01$). A nivel anatómico, al comparar la reducción del espesor macular central (EMC) medido por tomografía de coherencia óptica (OCT) por debajo de 250 micras con los tres fármacos, el estudio demostró de nuevo la superioridad de aflibercept, principalmente en el subgrupo con peor agudeza visual basal, con un 75 % de los pacientes con EMC < 250 micras en comparación con el 46 % del grupo tratado con bevacizumab y el 66 % del grupo de ranibizumab; estas diferencias fueron estadísticamente significativas entre aflibercept frente a bevacizumab y ranibizumab frente a bevacizumab.

Finalmente, en términos de seguridad, no hay diferencias entre los fármacos en cuanto a acontecimientos adversos oculares ni sistémicos en general, pero sí se observan diferencias estadísticamente significativas entre los fármacos al definir los eventos vasculares según Antiplatelet Trialists' Collaboration (APTC) registrándose hasta un 12 % de acontecimientos adversos vasculares en el grupo tratado con ranibizumab frente al 8 % del grupo de bevacizumab y el 5 % de los pacientes tratados con aflibercept ($p = 0,047$ global).

Como conclusión, el Protocolo T aporta más evidencia en relación con la eficacia y la seguridad de aflibercept para el tratamiento de pacientes con EMD.

Otros estudios

En un metaanálisis en red llevado a cabo para evaluar comparaciones indirectas entre 2 mg de aflibercept intravítreo cada ocho semanas (2q8) tras cinco dosis mensuales iniciales frente a 0,5 mg de ranibizumab intravítreo en pauta según necesidad (*pro re nata*), se demostró un aumento de la MAVC de 4,67 letras en la comparación mixta de tratamientos con un modelo de efectos fijos y de 4,82 letras en el análisis indirecto por el método de Bucher, a los 12 meses, en favor de aflibercept en comparación con ranibizumab⁴⁴. En esta misma revisión sistemática, AFL-IVT 2q8 dobló la pro-

porción de pacientes con ganancia ≥ 10 letras ETDRS a los 12 meses en comparación con los implantes de dexametasona de 0,7 mg (RR = 2,10 [IC 95 %: 1,29-3,40]) en el modelo de efectos fijos⁴⁴.

En un estudio reciente diseñado para evaluar la sensibilidad de la retina en 46 pacientes con EMD tratados con aflibercept intravítreo (2 mg cada cuatro semanas [2q4], 2 mg cada ocho semanas después de tres dosis iniciales mensuales [2q8] o 2 mg según necesidad después de tres dosis mensuales iniciales, durante 52 semanas) o con terapia de láser, la sensibilidad retiniana se midió en uno (central), cinco (uno central y cuatro internos) y ocho (cuatro internos y cuatro externos) subcampos de la OCT. En el grupo de terapia láser la sensibilidad de la retina en la semana 52 era comparable con la basal en el subcampo OCT central, pero había disminuido en los cinco y ocho subcampos; en comparación con el tratamiento con láser, la sensibilidad retiniana había aumentado de manera significativa con el tratamiento intravítreo de aflibercept (2q8) y en el análisis de las pautas de aflibercept agrupadas en los cinco y ocho subcampos de la OCT a la semana 52 ($p < 0,05$). El tratamiento con inyecciones intravítreas de aflibercept mejoró la MAVC, en tanto que el láser podía causar un deterioro de la función macular no detectable con el examen de la MAVC⁴⁵.

En otro estudio prospectivo de intervención en una serie de casos, los pacientes con EMD y persistencia de líquido retiniano, a pesar de haber recibido tratamiento estándar (cada cuatro o seis semanas) con inyecciones intravítreas de 0,3 mg ranibizumab o 1,25 mg de bevacizumab, cambiaron a tratamiento con 2 mg de aflibercept intravítreo⁴⁶. Se recogieron datos de AV, de espesor central macular y área de máximo edema en la OCT de dominio espectral. Al cabo de un mes tras la primera inyección de aflibercept, el 79 % (11 de 14) de los ojos mostraba una mejoría anatómica, con una disminución del 23 % en la media del espesor del campo central de la fóvea, de 421 a 325 μm ($p < 0,01$). Este estudio demuestra una respuesta anatómica positiva al tratamiento con 2 mg de aflibercept intravítreo en la mayoría de pacientes con EMD y persistencia de líquido retiniano en la OCT espectral a pesar de tratamiento regular con inyecciones intravítreas de 0,3 mg de ranibizumab o 1,25 mg de bevacizumab⁴⁶.

Seguridad

Acontecimientos adversos oculares

El tratamiento con aflibercept intravítreo generalmente es bien tolerado por los pacientes con EMD. En el análisis integrado de seguridad de los ensayos VISTA-DME y VIVID-DME^{39,40}, los acontecimientos adversos oculares más frecuentes fueron dolor ocular, hemorragia subconjuntival, flóculos vítreos, aumento de la presión intraocular, cataratas y ojo seco. Los casos graves de hemorragia vítrea, cataratas, queratitis punteada, desprendimiento de retina, aumento de la presión intraocular o lesión en el lugar de la inyección se registraron en < 1 % de ojos tratados con aflibercept en pautas de 2q4 o 2q8. Respecto a otros acontecimientos adversos oculares graves, ningún paciente tratado con aflibercept experimentó RD, degeneración macular, neovascularización de la retina, exudados o hemorragia retiniana, en tanto que cada uno de estos acontecimientos adversos se presentó en 0,3-1 % de los pacientes que recibieron tratamiento con láser³⁹. El perfil de acontecimientos adversos oculares en el ensayo clínico Protocolo T fue similar⁴². En los ojos tratados con aflibercept, bevacizumab o ranibizumab, el aumento de la presión intraocular ocurrió en el 14, el 9 y el 11 % de los casos, respectivamente; la hemorragia vítrea en el 2, el 4 y el 3 %; la catarata relacionada con la inyección en < 1, < 1 y 0 % y el desprendimiento de retina en el 0 % y < 1 %. No hubo diferencias entre los grupos de estudio. Tampoco se registró ningún caso de endoftalmitis en el ojo de estudio en los ensayos clínicos VISTA-DME, VIVID-DME y Protocolo T^{39,40,42}.

En el estudio VISTA-DME, la inflamación intraocular se observó en un 0,2, un 0,1 y un 0,5 % de las inyecciones en los grupos de aflibercept 2q4, 2q8 y tratamiento con láser, respectivamente, y en el estudio VIVID-DME en el 0,2, el 0,4 y el 0,7 % de las inyecciones³⁹. Los casos de inflamación intraocular en el grupo de tratamiento con láser ocurrieron antes de la inyección simulada³⁹. En dos estudios tras la comercialización de aflibercept^{47,48}, la inflamación intraocular apareció en 28 de 5905 inyecciones de aflibercept (0,47 %)⁴⁷ y en 20 de 5356 inyecciones de aflibercept (0,37 %)⁴⁸, con buena respuesta al tratamiento tópico con corticoi-

des. La incidencia de inflamación ocular con ranibizumab en los estudios RISE y RIDE fue del 0,8 %³⁰ y de un 1,2 % en el estudio de extensión del RESTORE³³. Respecto a la inflamación ocular, en el ensayo clínico Protocolo T⁴² no hubo diferencia entre aflibercept, bevacizumab y ranibizumab durante los 12 meses de tratamiento de este estudio, y se registró en < 1 % de los ojos de estudio en cada grupo de tratamiento.

Acontecimientos adversos no oculares (sistémicos)

En los análisis de seguridad de los estudios VISTA-DME y VIVID-DME³⁹, los acontecimientos sistémicos comunicados con más frecuencia fueron: hipertensión (el 18,6 % en el grupo 2q4 y el 16,4 % en el grupo 2q8 frente al 17,8 % en el grupo de tratamiento con láser); nasofaringitis (el 12,7 y el 10,8 % frente al 11,5 %); cefalea (el 5,5 y el 2,8 % frente al 5,2 %); anemia (el 5,2 y el 4,5 % frente al 2,4 %); edema periférico (el 5,2 y el 3,8 % frente al 2,8 %); tos (el 5,2 y el 3,5 % frente al 3,5 %) e infección de orina (el 4,5 y el 6,3 % frente al 4,5 %). Se documentaron acontecimientos adversos vasculares, definidos según los criterios Antiplatelet Trialists' Collaboration (APTC), en un 3,1 % de pacientes tratados con aflibercept 2q4, en un 3,5 % de los tratados con aflibercept 2q8 y en un 2,8 % del grupo de tratamiento con láser, que incluyeron infarto de miocardio no fatal (el 1,4 y el 1,0 % frente al 1,7 %), accidente vascular cerebral no fatal (el 1,0 y el 1,7 % frente al 0,7 %) y muerte de causa vascular (el 0,7 % en cada grupo)³⁹.

En el estudio Protocolo T, los acontecimientos vasculares definidos por los APTC se presentaron en un 3 % de pacientes tratados con aflibercept, en un 4 % de pacientes tratados con bevacizumab y en un 5 % de pacientes tratados con ranibizumab, con un porcentaje de infarto agudo de miocardio no fatal del 2, el 0,5 y el 1 %, respectivamente, de accidente vascular cerebral no fatal del 0, el 2 y el 2 %, y de muerte de causa vascular o de causa desconocida del 1, el 2 y el 1 % de los casos⁴². En un análisis *post hoc*, los pacientes que recibieron ranibizumab presentaban una probabilidad significativamente mayor ($p < 0,05$) que los pacientes que recibieron aflibercept o bevacizumab de sufrir cualquier acontecimiento cardiovascular (el 26 % frente al 19 %

el 16 %) o cualquier acontecimiento cardiovascular excluyendo la hipertensión (el 17 % frente al 9 y el 9 %).

POSICIONAMIENTO DE AFLIBERCEPT EN LA PRÁCTICA CLÍNICA: ALGORITMO TERAPÉUTICO DEL EDEMA MACULAR DIABÉTICO

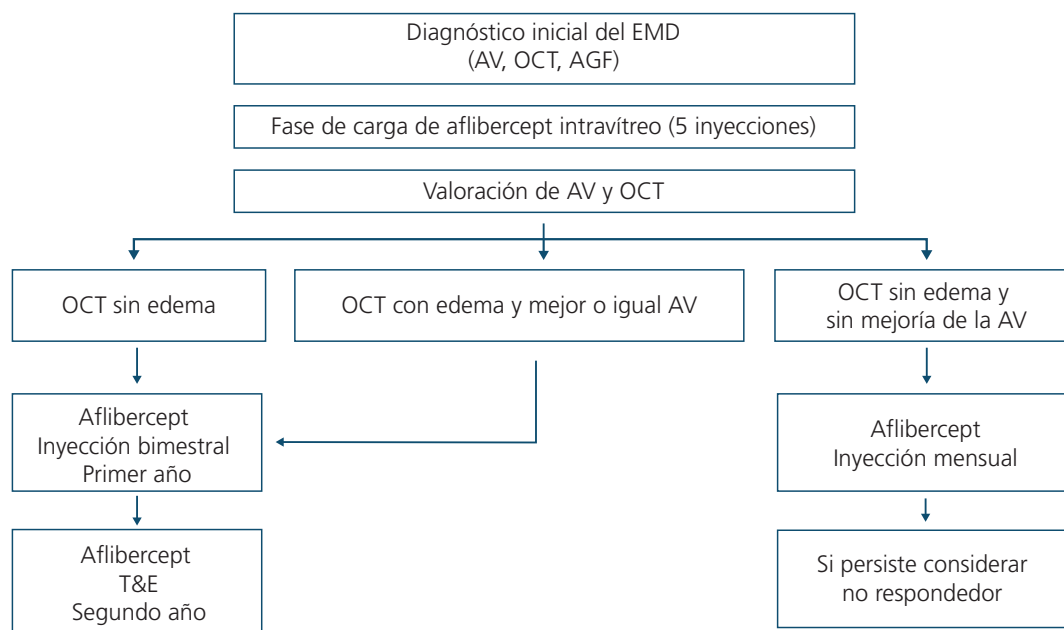
Manejo de aflibercept en la práctica clínica (figura 2).

CONCLUSIONES

En pacientes con EMD que afecta al centro de la mácula parece que existe una respuesta diferente a los fármacos anti-VEGF. Aflibercept tiene una afinidad significativamente mayor por el VEGF-A, principal factor de crecimiento relacionado con la permeabilidad y la angiogénesis. Asimismo, aflibercept se une a todas las isoformas del VEGF-A, así como a otros factores proangiogénicos, como el VEGF-B y el PlGF, que desempeñan un papel clave en la angiogénesis patológica y que no son bloqueados por otros fármacos. Los datos de los

estudios pivotaes de fase 3 VISTA-DME y VIVID-DME indican que aflibercept, con la pauta de tratamiento bimensual tras una fase de carga, logra mejoras de la AV en pacientes con EMD similar a las obtenidas con ranibizumab mensual, lo que determina una menor carga de trabajo para el sistema sanitario. No obstante, en el estudio Protocolo T (diseñado y desarrollado por DRCR.net), donde se comparaba la eficacia y seguridad del uso intravítreo de aflibercept (2 mg), bevacizumab (1,25 mg) y ranibizumab (0,3 mg) administrados de acuerdo con un protocolo de dosificación según necesidad de tratamiento en 660 pacientes con EMD reclutados en 89 centros médicos de Estados Unidos, se concluía que el efecto de los tres antiangiogénicos dependía de la AV inicial y del grosor basal de la retina. En este sentido, la eficacia de aflibercept en la mejoría de la AV resultaba superior a la de los otros fármacos, con diferencias estadísticamente significativas en pacientes con peores AV iniciales o mayores grosores basales de la retina. Por esta razón, aflibercept se presenta como una excelente opción terapéutica para el manejo de los pacientes con EMD.

Figura 2. Algoritmo de tratamiento del edema macular diabético (EMD)



AGF: angiografía fluoresceínica; AV: agudeza visual; OCT: tomografía de coherencia óptica; T&E: treat and extend.

BIBLIOGRAFÍA

1. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas. Sixth edition, 2013. Disponible en: URL: https://www.idf.org/sites/default/files/EN_6E_Atlas_Full_0.pdf.
2. Boyle JP, Honeycutt AA, Narayan KM, Hoerger TJ, Geiss LS, Chen H, et al. Projection of diabetes burden through 2050: impact of changing demography and disease prevalence in the U.S. *Diabetes Care* 2001;24:1936-40.
3. Green A, Christian Hirsch N, Pramming SK. The changing world demography of type 2 diabetes. *Diabetes Metab Res Rev* 2003;19:3-7.
4. Wild S, Roglic G, Green A, Sicree R, King H. Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care* 2004;27:1047-53.
5. World Health Organization. The global burden of chronic diseases. Disponible en: URL: http://www.who.int/nutrition/topics/2_background/en/.
6. Abbate M, Cravedi P, Iliev I, Remuzzi G, Ruggenti P. Prevention and treatment of diabetic retinopathy: evidence from clinical trials and perspectives. *Curr Diabetes Rev* 2011;7:190-200.
7. Klein BE. Overview of epidemiologic studies of diabetic retinopathy. *Ophthalmic Epidemiol* 2007;14:179-83.
8. Frank RN. Diabetic retinopathy. *N Engl J Med* 2004;350:48-58.
9. Williams R, Airey M, Baxter H, Forrester J, Kennedy-Martin T, Girach A. Epidemiology of diabetic retinopathy and macular oedema: a systematic review. *Eye (Lond)* 2004;18:963-83.
10. Chen E, Looman M, Laouri M, Gallagher M, Van Nuys K, Lakdawalla D, et al. Burden of illness of diabetic macular edema: literature review. *Curr Med Res Opin* 2010;26:1587-97.
11. Gonder JR, Walker VM, Barbeau M, Zaour N, Zachau BH, Hartje JR, et al. Costs and quality of life in diabetic macular edema: Canadian Burden of Diabetic Macular Edema Observational Study (C-REALITY). *J Ophthalmol* 2014; 2014:939315. doi: 10.1155/2014/939315.
12. Klein R, Klein BE, Moss SE, Cruickshanks KJ. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy. XV. The long-term incidence of macular edema. *Ophthalmology* 1995;102:7-16.
13. Shaw JE, Sicree RA, Zimmet PZ. Global estimates of the prevalence of diabetes for 2010 and 2030. *Diabetes Res Clin Pract* 2010;87:4-14.
14. Das A, McGuire PG, Rangesamy S. Diabetic macular edema: pathophysiology and novel therapeutic targets. *Ophthalmology* 2015;122:1375-94.
15. Virgili G, Parravano M, Menchini F, Evans JR. Anti-vascular endothelial growth factor for diabetic macular oedema. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;10:CD007419.
16. Stewart MW. The expanding role of vascular endothelial growth factor inhibitors in ophthalmology. *Mayo Clin Proc* 2012;87:77-88.
17. Bhisitkul RB. Vascular endothelial growth factor biology: clinical implications for ocular treatments. *Br J Ophthalmol* 2006;90:1542-7.
18. Olson AK, Dimberg A, Kreuger J, Claesson-Welsh L. VEGF receptor signaling – in control of vascular function. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2006;7:359-71.
19. Rakic JM, Lambert V, Devy L, Luttun A, Carmeliet P, Claes C, et al. Placental growth factor, a member of the VEGF family, contributes to the development of choroidal neovascularization. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2003;44:3186-93.
20. Li X, Lee C, Tang Z, Zhang F, Arjunan P, Li Y, et al. VEGF-B: a survival, or an angiogenic factor? *Cell Adh Migr* 2009;3:322-7.
21. Stewart MW. Anti-VEGF therapy for diabetic macular edema. *Curr Diab Rep* 2014;14:510.
22. Das A, McGuire PG, Rangesamy S. Diabetic macular edema: pathophysiology and novel therapeutic targets. *Ophthalmology* 2015;122:1375-95.
23. Holash J, Davis S, Papadopoulos N, Croll SD, Ho L, Russell M, et al. VEGF-Trap: a VEGF blocker with potent antitumor effects. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2002;99:11393-8.
24. Papadopoulos N, Martin J, Ruan Q, Rafique A, Rosconi MP, Shi E, et al. Binding and neutralization of vascular endothelial growth factor (VEGF) and related ligands by VEGF Trap, ranibizumab and bevacizumab. *Angiogenesis* 2012;15:171-85.
25. Colucciello M. Current intravitreal pharmacologic therapies for diabetic macular edema. *Postgrad Med* 2015;127:640-53.
26. Cunningham ET Jr, Adamis AP, Altaweel M, Aiello LP, Bressler NM, D'Amico DJ, et al. A phase II randomized double-masked trial of pegaptanib, an anti-vascular endothelial growth factor aptamer, for diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2005;112:1747-57.
27. A phase 3 study to compare the efficacy and safety of 0.3 mg pegaptanib sodium to sham injections in subjects with diabetic macular edema. NCT01100307. Disponible en: URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01100307>.
28. Michaelides M, Kaines A, Hamilton RD, Fraser-Bell S, Rajendram R, Quhill F, et al. A prospective randomized trial of intravitreal bevacizumab or laser therapy in the management of diabetic macular edema (BOLT study) 12-month data: report 2. *Ophthalmology* 2010;117:1078-86.e2.
29. 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;139:972-9.
30. Nguyen QD, Brown DM, Marcus DM, Boyer DS, Patel S, Feiner L, et al. Ranibizumab for diabetic macular edema: results from 2 phase III randomized trials: RISE and RIDE. *Ophthalmology* 2012;119:789-801.

31. Brown DM, Nguyen QD, Marcus DM, Boyer DS, Patel S, Feiner L, et al. Long-term outcomes of ranibizumab therapy for diabetic macular edema: the 36-month results from two phase III trials: RISE and RIDE. *Ophthalmology* 2013;120:2013-22.
32. Mitchell P, Bandello F, Schmidt-Erfurth U, Lang GE, Massin P, Schlingemann RO, et al. The RESTORE study: ranibizumab monotherapy or combined with laser versus laser monotherapy for diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2011;118:615-25.
33. Schmidt-Erfurth U, Lang GE, Holz FG, Schlingemann RO, Lanzetta P, Massin P, et al. Three-year outcomes of individualized ranibizumab treatment in patients with diabetic macular edema: the RESTORE extension study. *Ophthalmology* 2014;121:1045-53.
34. Holash J, Davis S, Papadopoulos N, Croll SD, Ho L, Russell M, et al. VEGF-Trap: a VEGF blocker with potent antitumor effects. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2002;99:11393-8.
35. Stewart MW, Rosenfeld PJ. Predicted biological activity of intravitreal VEGF Trap. *Br J Ophthalmol* 2008;92:667-8.
36. Celik N, Scheuerle A, Auffarth GU, Kopitz J, Dithmar S. Intraocular pharmacokinetics of aflibercept and vascular endothelial growth factor-A. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2015;56:5574-8.
37. Keating GM. Aflibercept: a review of its use in diabetic macular oedema. *Drugs* 2015;75:1153-60.
38. Stewart MW. What are the half-lives of ranibizumab and aflibercept (VEGF Trap-eye) in human eyes? Calculations with a mathematical model. *Eye Rep* 2011;1:e5.
39. Korobelnik JF, Do DV, Schmidt-Erfurth U, Boyer DS, Holz FG, Heier JS, et al. Intravitreal aflibercept for diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2014;121:2247-54.
40. Brown DM, Schmidt-Erfurth U, Do DV, Holz FG, Boyer DS, Midena E, et al. Intravitreal aflibercept for diabetic macular edema: 100-week results from the VISTA and VIVID studies. *Ophthalmology* 2015;122:2044-52.
41. Ruiz-Moreno JM. Nuevas perspectivas en el abordaje del edema macular diabético. Tratamiento con aflibercept. *Arch Soc Esp Oftalmol* 2015;90(Supl 1):S24-8.
42. The Diabetic Retinopathy Clinical Research Network. Aflibercept, bevacizumab, or ranibizumab for diabetic macular edema. *N Engl J Med* 2015;372:1193-203.
43. Heier JS, Bressler NM, Avery RL, Bakri SJ, Boyer DS, Brown DM, et al. Comparison of aflibercept, bevacizumab, and ranibizumab for treatment of diabetic macular edema: extrapolation of data to clinical practice. *JAMA Ophthalmol* 2015;29:1-6.
44. Korobelnik JF, Kleijnen J, Lang SH, Birnie R, Leadley RM, Misso K, et al. Systematic review and mixed treatment comparison of intravitreal aflibercept with other therapies for diabetic macular edema (DME). *BMC Ophthalmology* 2015;15:52. doi: 10.1186/s12886-015-0035-x.
45. González VH, Boyer DS, Schmidt-Erfurth U, Heier JS, Gordon C, Benz MS, et al. Microperimetric assessment of retinal sensitivity in eyes with diabetic macular edema from a phase 2 study of intravitreal aflibercept. *Retina* 2015;35:687-94.
46. Wood EH, Karth PA, Moshfeghi DM, Leng T. Short-term outcomes of aflibercept therapy for diabetic macular edema in patients with incomplete response to ranibizumab and/or bevacizumab. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina* 2015;46:950-4.
47. Fine HF, Roth DB, Shah SP, Haque T, Wheatley HM. Frequency and characteristics of intraocular inflammation after aflibercept injection. *Retina* 2015;35:681-6.
48. Goldberg RA, Shah CP, Wiegand TW, Heier JS. Noninfectious inflammation after intravitreal injection of aflibercept: clinical characteristics and visual outcomes. *Am J Ophthalmol* 2014;158:733-37.e1.

*PROTOCOLO T

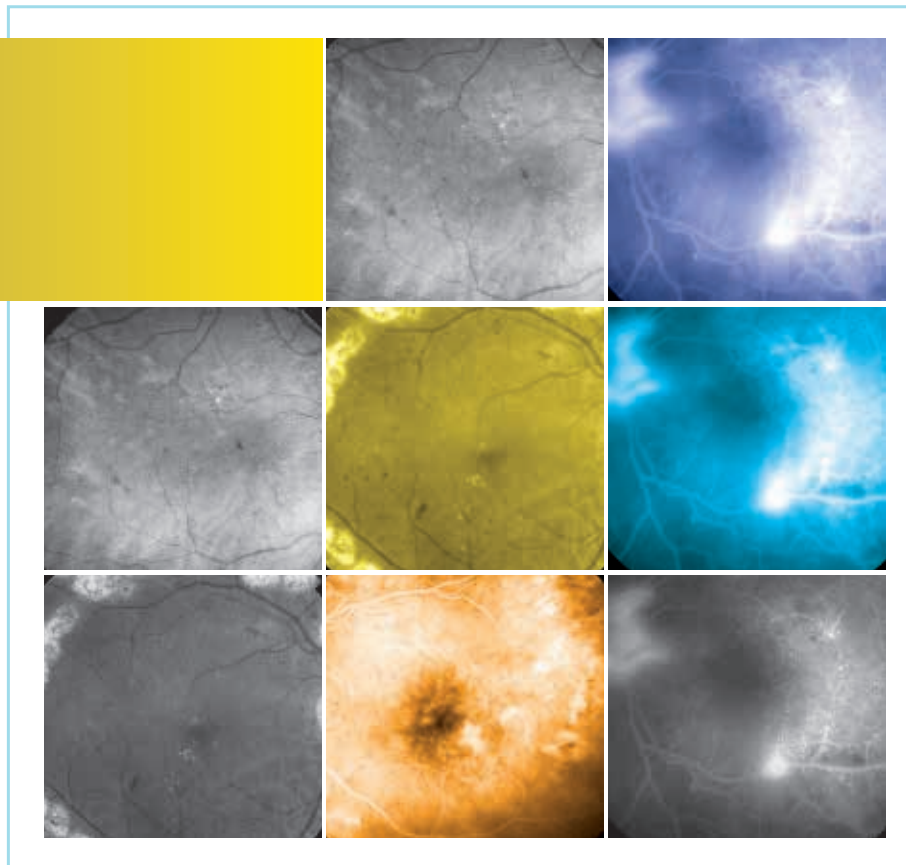
Ranibizumab dosing:

- Since this is a study that was supported by the National Institutes of Health in the USA, the ranibizumab dosing was 0.3 mg according to the FDA label, which is different from the Spanish approved dosing. The recommended and approved dose by the EMA in Europe is 0.5 mg.

Aflibercept dosing:

- The aflibercept dosing scheme used in this study differs from that approved in Europe by the EMA, reflected in the European SmPC, where Eylea treatment is initiated with one injection per month for five consecutive doses, followed by one injection every two months. There is no requirement for monitoring between injections. After the first 12 months of treatment with Eylea, the treatment interval may be extended based on visual and anatomic outcomes. The schedule for monitoring should be determined by the treating physician.

Current perspectives on the use of intravitreal aflibercept for diabetic macular edema: an expert panel consensus



Faculty:

Neil Bressler • Borja Corcóstegui Guraya

Peter K. Kaiser • Anat Loewenstein

José María Ruiz-Moreno • Patricia Udaondo Mirete

Index

INTRODUCTION	51
EVIDENCE SUPPORTING AN ANTI-VASCULAR ENDOTHELIAL GROWTH FACTOR APPROACH IN THE TREATMENT OF DIABETIC MACULAR EDEMA	52
AFLIBERCEPT FOR DIABETIC MACULAR EDEMA: CURRENT EVIDENCE.....	54
COMPARISON OF AFLIBERCEPT WITH BEVACIZUMAB AND RANIBIZUMAB	57
The Protocol T clinical trial	57
Other studies	57
SAFETY.....	58
Ocular adverse events.....	58
Non-ocular (systemic) adverse events	59
PLACE OF AFLIBERCEPT IN CLINICAL PRACTICE: TREATMENT ALGORITHM FOR DME.....	59
CONCLUSIONS	59
REFERENCES	61
PROTOCOL T	62

Perspectives on the use of intravitreal aflibercept for diabetic macular edema: an expert panel consensus

Neil Bressler, Borja Corcóstegui Guraya, Peter K. Kaiser, Anat Loewenstein, José María Ruiz-Moreno and Patricia Udaondo Mirete

INTRODUCTION

Diabetes mellitus is the most common metabolic disease worldwide. The 2013 edition of the International Federation of Diabetes reported on the dramatic increase in the incidence of diabetes worldwide, with 382 million being estimated to have diabetes.¹ If current demographic patterns continue, more than 592 million people will be affected with diabetes in less than 25 years. The overwhelming burden of the disease shows particularly disturbing trends in young people from low and middle-income countries, where four out of five people with diabetes are living.¹⁻⁴ According to estimates of the World Health Organization, the number of people with diabetes in the developing world will increase by more than 2.5-fold, from 84 million in 1995 to 228 million in 2025.⁵ Moreover, with an estimated 175 million cases currently undiagnosed, a large number of people with diabetes are unknowingly progressing towards complications.

Diabetic retinopathy (DR) is the most common complication of diabetes and is caused by progressive damage to retinal blood vessels. The prevalence of DR increases with the duration of diabetes, with an overall rate of about 30% and a prevalence of vision-threatening of 10% in people with diabetes.^{6,7} Diabetic macular edema (DME) associated with

DR is a major cause of vision loss and the leading cause of blindness among working-age adults in developed countries, affecting approximately 7.5% of diabetics,^{8,9} with a consequent reduction in quality of life, significant consumption of health care resources, and high economic burden.^{10,11} The 10-year incidence of DME varies between 20% and 40% depending upon, on the one hand, on the patient's age and on the other, on the type, duration, and glycemic control of diabetes.¹² Given that the prevalence of diabetes has already reached epidemic proportions and is projected to increase further, it is expected that visual impairment due to DME will continue to be a large health care problem, and that it will exponentially increase in the future.¹³

The pathogenesis of DME is multifactorial and has not been fully elucidated. The breakdown of the blood-retinal barrier, with increased vascular permeability leading to swelling of the retina has been recognized as a defining event in the disease process. The causes underlying the breakdown of the blood-retinal barrier are multiple, including sustained hyperglycemia and hypoxia, leading to an increase of multiple growth factors, pro-inflammatory factors, and overproduction of advanced glycation end (AGE) products.^{14,15} Among growth factors, the vascular endothelial growth factor (VEGF) has been identified as a key vascular permeability factor that contributes to neovascularization and

blood-retinal barrier dysfunction.¹⁶ VEGF increases permeability of the pathologic retinal vessels, leading to extravasation of fluid into the retina, resulting in an increase in central retinal thickness, responsible in part for the decrease in central visual acuity (VA).

In mammals, members of the VEGF family and their receptors comprise five different proteins: VEGF-A, VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D, and the placental growth factor (PlGF). VEGF-A, VEGF-B, and PlGF are the most relevant for ocular disease. Different isoforms of VEGF-A have been identified, with isoform 165 having the highest expression in humans. Pro-angiogenic VEGF-A and PlGF are potent mitogenic, chemotactic, and vascular permeability factors for endothelial cells.¹⁷ Both VEGF and PlGF are signaling proteins that after binding to specific receptors, initiate a cascade of events leading to vasculogenesis and angiogenesis. VEGF-A binds to two transmembrane tyrosine kinase receptors on the vascular endothelium: VEGF receptor 1 and 2 (VEGFR-1 and VEGFR-2), whereas VEGF-B and PlGF bind only to VEGFR-1.¹⁸ PlGF binds to VEGFR-1 and acts synergically with VEGF-A in promoting angiogenesis and vascular permeability.¹⁹ There is considerable interplay between VEGF-A and PlGF binding to VEGFR-1. Different mechanisms for this interaction have been proposed, including activation of VEGFR-1 through the formation of heterodimers with PlGF and VEGF-A, or displacement of VEGF-A that is bound to VEGFR-1 by PlGF, thereby making VEGF-A available to activate VEGFR-2. Alternatively, PlGF might stimulate angiogenesis by transmitting intracellular signals through VEGFR-1. VEGF-B has anti-apoptotic effects and it has been shown that anti-VEGF-B treatment inhibits pathologic angiogenesis via suppressing blood vessel survival.²⁰

VEGF-A is a major driver of angiogenesis and increased vascular permeability seen in DR and DME. Multiple molecular mechanisms are involved in the pathogenesis of DR; however, a final common pathway involves retinal hypoxia and upregulation of VEGF expression. Therefore, inhibition of VEGF has been an attractive pharmacological intervention for target-based anti-angiogenic therapy.²¹ Multiple cytokines and chemokines are involved in the pathogenesis of DME.²²

EVIDENCE SUPPORTING AN ANTI-VASCULAR ENDOTHELIAL GROWTH FACTOR APPROACH IN THE TREATMENT OF DIABETIC MACULAR EDEMA

Novel intravitreal anti-VEGF therapies that include aflibercept, bevacizumab, pegaptanib, and ranibizumab have substantially improved the prognosis of potentially severe ocular diseases, such as choroidal neovascularization, exudative age-related macular degeneration, DME, and macular edema secondary to retinal vein occlusion. The available anti-VEGF agents, mechanism of action, and indications are summarized in Table 1. The various drugs differ in targets with ranibizumab and bevacizumab targeting only VEGF-A isoforms, whereas aflibercept is a soluble decoy receptor fusion protein that inhibits PlGF in addition to all isoforms of VEGF-A and VEGF-B.^{23,24}

Level I evidence from large, multicenter clinical trials has established the beneficial effect of anti-VEGF agents in patients with DME. Anti-VEGF treatment has superseded macular laser treatment and is now the first-line therapy for DME involving the central macula.^{21,25}

In a double-masked phase 2 trial, subjects with DME assigned to pegaptanib arm as compared to sham injection had significantly better VA outcomes, decreases in central retinal thickness, and were less likely to need additional therapy with photocoagulation at final assessments on week 36.²⁶ A phase 3 trial has been completed but results remain unpublished.²⁷

In a prospective, randomized, masked, 2-year, 2-arm clinical trial (BOLT study)^{28,29} comparing repeated intravitreal bevacizumab and macular laser therapy in patients with persistent clinically significant DME, results of the primary endpoint (the difference in ETDRS best-corrected visual acuity [BCVA] between the bevacizumab and laser arms) both 1-year and 2-years were significantly better in the bevacizumab group. Also, reductions in central macular thickness (CMT) were significantly higher in the bevacizumab arm.

Interventional and phase 3 studies (RISE/RIDE and RESTORE)³⁰⁻³³ have assessed the efficacy of ranibizumab

Table 1. Available anti-vascular endothelial growth factor drugs, mechanisms of action, and indications

Anti-VEGF agent	Type	Mechanism	USA FDA-approved indication (ocular)	EMA approved indication (ocular)
Aflibercept (EYLEA®; Regeneron Pharmaceuticals Inc., Tarrytown, New York, NY, and Bayer Healthcare Pharmaceuticals, Berlin, Germany)	Human recombinant fusion protein; combination of the second Ig domain of VEGFR-1 and the third Ig binding domain of VEGFR-2 with the constant Fc portion of the IgG	Soluble decoy receptor with high affinity for binding to VEGF molecules VEGF-A, VEGF-B and PlGF	Exudative ARMD; macular edema following retinal vein occlusion; DME: indications and usage, DR in patients with DME	Exudative ARMD; DME; macular edema caused by central retinal vein occlusion or branch retinal vein occlusion
Pegaptanib (Macugen®; Eyetech Pharmaceuticals, Melville, NY/Pfizer, New York, NY)	Pegylated anti-VEGF aptamer	Competitive inhibitor of VEGF-A 165 isoform at the heparin binding site	Exudative ARMD	Exudative ARMD
Bevacizumab (Avastin®; Genentech, San Francisco, CA)	Recombinant humanized IgG1 monoclonal antibody	Binds to the receptor binding site for all isoforms of VEGF-A	Exudative ARMD; DME; macular edema secondary to retinal vein occlusions; DR in patients with DME	Use off-label for DME
Ranibizumab (Lucentis™; Genentech, San Francisco, CA)	Recombinant humanized monoclonal antigen-binding fragment	Neutralizes all forms of VEGF-A	Exudative ARMD; macular edema following retinal vein occlusion; DME	Exudative ARMD; DME; macular edema caused by occlusion of the veins behind the retina; choroidal neovascularization caused by pathologic myopia

ARMD: age-related macular degeneration; DME: diabetic macular edema; DR: diabetic retinopathy; EMA: European Medicines Agency; FDA: Food and Drug Administration; PlGF: placental growth factor; VEGF: vascular endothelial growth factor; VEGFR-1: vascular endothelial growth factor receptor 1; VEGFR-2: vascular endothelial growth factor receptor 2.

in patients with DME. The RISE and RIDE studies,³⁰ two randomized multicenter and double-masked phase 3 trials (intravitreal injections of ranibizumab 0.3 mg, ranibizumab 0.5 mg, and sham injections) have shown that ranibizumab improved vision and macular edema in patients with DME and reduced the risk of further visual loss. The results of the RISE study showed that 18.1% of patients in the sham group gained ≥ 15 ETDRS letters vs. 44.8% and 39.2% in the 0.3 and 0.5 ranibizumab arms, respectively. In the RIDE study, 12.3% of patients treated with sham injections gained ≥ 15 ETDRS letters vs. 33.6% and 45.7% in 0.3 and 0.5 ranibizumab arms, respectively. Differences between intravitreal sham injections and the ranibizumab groups were statistically significant. Improvements achieved in BCVA and reductions in retinal thickness were maintained to 36 months.³¹ Average VA gains seen in the sham group after crossover to 1 year of

treatment with ranibizumab 0.5 mg were lower than those seen in patients initially treated with the active anti-VEGF drug.³¹ It should be noted that according to analysis of data, there were no differences between the 0.3 mg dose of ranibizumab of the RISE study and the 0.5 mg dose of ranibizumab of the RIDE study.^{30,31}

In the RESTORE study,³² a randomized, double-masked, multicenter, laser-controlled phase 3 trial, patients were randomized to ranibizumab + sham laser, ranibizumab + laser, or sham injections + laser. Treatment with ranibizumab alone or combined with laser was significantly superior to laser monotherapy in improving mean average change in BCVA letter score from baseline to month 1 through 12 (+6.1 and +5.9 vs. +0.8). At month 12, a significantly greater proportion of patients had a BCVA letter score ≥ 15 with ranibizumab (22.6%) and ranibizumab + laser (22.9%) vs. laser

(8.2%), and the mean CRT was significantly reduced from baseline with ranibizumab and ranibizumab + laser as compared to the group of laser therapy. In the extension study of this clinical trial,³³ patients received individualized ranibizumab treatment as of month 12 guided by BCVA and disease progression criteria at the investigators' discretion. Concomitant laser treatment was also allowed. Ranibizumab was effective in improving and maintaining BCVA and central retinal subfield thickness outcomes with a progressively declining number of injections over 3 years of individualized dosing.³³ The 5-year follow-up of the Diabetic Clinical Research Network (DRCR.net) Protocol I has been recently presented. In this randomized study evaluating ranibizumab plus prompt versus deferred laser for DME, gains in VA at 1 year were maintained at 5 years. Adding laser at initiation of ranibizumab was no better than deferring laser at least 24 weeks, but deferring laser was associated with more VA gains especially in eyes with worse VA at baseline. Changes in CRT were similar in both groups (see presentation at: <http://drcrnet.jaeb.org/ViewPage.aspx?PageName=Presentations>).

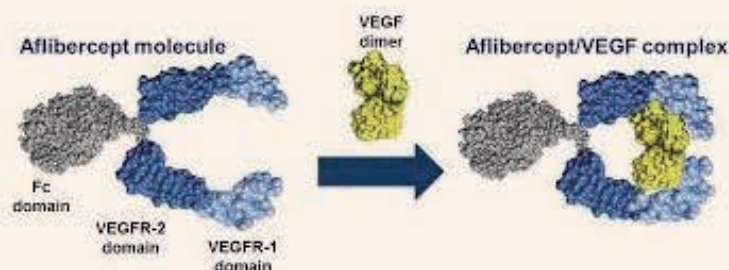
AFLIBERCEPT FOR DIABETIC MACULAR EDEMA: CURRENT EVIDENCE

Aflibercept is a fusion protein (total molecular weight = 115 kDa) developed using 'trap technology' in which key extracellular binding domains of VEGF receptor (VEGFR)-1 and -2 are combined with the constant (Fc)

segment of a human immunoglobulin G1 backbone³⁴ (Figure 1). Aflibercept binds all isoforms of VEGF-A, VEGF-B and PlGF with high affinity. In fact, aflibercept has greater affinity for VEGF-A than human VEGFR-1 and VEGFR-2.²³ Aflibercept, but not ranibizumab or bevacizumab, blocks PlGF and VEGF-B activity, which may account for the potential benefits in the use of aflibercept compared with other antiangiogenic drugs in DME. In human endothelial cells, aflibercept blocks the VEGF-A-induced activation of VEGFR-1 and VEGFR-2 with greater potency than bevacizumab and ranibizumab. According to a predictive model developed by Stewart et al.,³⁵ aflibercept is active in the eye for 10 to 12 weeks after a single intravitreal injection, with the binding activity of 2 mg VEGF Trap-Eye at 83 days estimated to be comparable to that of 0.5 mg ranibizumab at 30 days. The prolonged biological activity of aflibercept compared with intravitreal ranibizumab suggests the potential for less frequent dosing of aflibercept.³⁵

Following intravitreal injection, a fraction of the aflibercept binds with endogenous VEGF in the eye to form an inactive complex, although a fraction apparently remains unbound. In a recent intraocular pharmacokinetic study in treatment-naïve patients with exudative age-related macular degeneration (also called neovascular or wet AMD), the concentration of unbound aflibercept remained stable after the first injection during further treatment (6-month period), suggesting that bimonthly treatment intervals would be

Figure 1. Structure of aflibercept



Fc: constant portion; VEGF: vascular endothelial growth factor; VEGFR-1: vascular endothelial growth factor receptor 1; VEGFR-2: vascular endothelial growth factor receptor 2.

sufficient due to a detectable remaining biologic active concentration of the drug.³⁶ Aflibercept is eliminated from the eye via the choroid and trabecular meshwork and slowly absorbed into the systemic circulation, where it is predominantly found as a stable inactive complex with VEGF.³⁷ Aflibercept had a mean intravitreal half-life of 4.6 days in rabbit eyes and has been estimated to have a half-life of ≈ 7 days in human eyes.³⁸

The phase 3 clinical trials of aflibercept, VISTA-DME and VIVID-DME,^{39,40} have shown that the use of this anti-VEGF agent causes an overwhelming improvement in the prognosis of patients with DME, with recovery and maintenance of visual function in a large majority of patients. VISTA-DME and VIVID-DME were two similarly designed, double-masked, randomized trials, in which a head-to-head comparison between aflibercept and laser in patients with DME was performed.^{39,40} Patients (1 eye per patient was enrolled) were randomized 1:1:1 to 2 mg intravitreal aflibercept injection 2 mg every 4 weeks (2q4), 2 mg every 8 weeks (2q8) after 5 initial monthly doses, or macular laser photocoagulation. The primary efficacy endpoint was the change from baseline in BCVA in EDTRS letters at week 52 (Table 2). With regard to this variable, gains in EDTRS letters in the groups of 2q4 and 2q8 aflibercept were +12.5 and +10.7, respectively, as compared to +0.2 letters in the laser treatment group ($P < 0.0001$) in VISTA-DME study, and of +10.5 and +10.7 versus 1.2 EDTRS letters ($P < 0.0001$) in VIVID-DME study. Moreover, the proportion of patients with gains of ≥ 15 EDTRS letters was 41.6% and 31.1% *versus* 7.8% ($P < 0.0001$) in VISTA-DME study, and 32.4% and 33.3% *versus* 9.1% ($P < 0.0001$) in VIVID-DME study, for the 2q4 and 2q8 groups respectively. Also, reductions in central macular thickness were 185.9 and 181.3 *versus* 73.3 μm ($P < 0.0001$) in VISTA-DME study, and 195.0 and 192.4 *versus* 66.2 μm ($P < 0.0001$) in VIVID-DME study, for the 2q4 and 2q8 groups respectively. It should be noted that a significantly higher number of eyes treated with aflibercept achieved a regression equal or greater than 2 steps in the Diabetic Retinopathy Severity Score (DRSS) (33.8% and 29.1% *versus* 14.3%, $P < 0.01$) in VISTA-DME study; 94.1% and 91.9% *versus* 62.9%, $P < 0.001$) in VIVID-DME study, for the 2q4 and 2q8 groups respectively). In addition, changes in the near

activities subscale score of the National Eye Institute Visual Function Questionnaire-25 (NEI VFQ-25) as compared with baseline were significantly greater in the aflibercept group than in laser treatment group in VISTA-DME study.

The same findings were sustained through week 100.⁴⁰ The mean gains of EDTRS letters at week 100 with 2q4 and 2q8 aflibercept treatments and laser photocoagulation were +11.5, +11.1, and +0.9 ($P < 0.0001$), respectively, in VISTA-DME study, and +11.4, +9.4, and +0.7 ($P < 0.0001$) in VIVID-DME study. In both studies, the percentages of eyes with gains ≥ 15 EDTRS letters was significantly higher ($P < 0.0001$) in the groups of aflibercept 2q4 (38.3% and 38.2%) and 2q8 (33.1% and 31.1%) as compared to the control group with laser (13.0% and 12.1%). From an anatomic point of view, reductions of central macular thickness were statistically significant in favor of treatment with aflibercept. Improvement equal or greater than 2 steps in the DRSS scale was observed in 37.0% and 37.1% of eyes treated with aflibercept 2q4 and 2q8 in VISTA-DME study, and in 29.5% and 32.6% in VIVID-DME study as compared to 15.6% and 8.2% in the groups treated with laser in these studies ($P < 0.0001$ and $P \leq 0.004$, respectively). Thus, in DME at 100 weeks, the 2q8 schedule of intravitreal aflibercept had comparable efficacy to the 2q4 schedule, maintaining the same results in letters gain and in the proportion of eyes gaining ≥ 15 letters than at week 52, but with an additional advantage of an important reduction in the number of intravitreal injections.

Final results of these two randomized studies demonstrate that 2 mg intravitreal aflibercept every 4 or 8 weeks after five initial monthly doses, significantly improves visual results, decreases severe visual loss, and improves the severity of DR as compared to laser photocoagulation. Accordingly, intravitreal aflibercept every 8 weeks (after five monthly doses) is a therapeutic option that can substantially reduce the number of injections and visits, and therefore the ophthalmologist's daily workload.⁴¹ This represents a remarkable benefit for patients and physicians, as well as for the health care system, reducing the cost of medication by administering a lower frequency of

Table 2. VISTA-DME and VIVID-DME clinical trials with head-to-head comparison between intravitreal aflibercept injection (IAI) and laser photocoagulation^{39,40}

Variables	VISTA				VIVID			
	Laser control (n = 154)	IAI 2q4 (n = 154)	IAI 2q8 (n = 151)	P value	Laser control (n = 132)	IAI 2q4 (n = 136)	IAI 2q8 (n = 135)	P value
At week 52								
BCVA, mean change from baseline, letters	+0.2 ± 12.5	+12.5 ± 9.5	+10.7 ± 8.2	< 0.0001	+1.2 ± 10.6	+10.5 ± 9.5	+10.7 ± 9.3	< 0.0001
Vision changes from baseline, %								
Vision gain								
≥ 10 letters	19.5	64.9	58.3	< 0.0001	25.8	54.4	53.3	< 0.0001
≥ 15 letters	7.8	41.6	31.1	< 0.0001	9.1	32.4	33.3	< 0.0001
Vision loss								
≥ 15 letters	9.1	0.6	0.7		10.6	0.7	0	
≤ 0 letters	57.1	94.2	92.7		62.9	94.1	91.9	
CST, μm, mean change from baseline	-73.3 ± 176.7	-185.9 ± 150.7	-183.1 ± 153.5	< 0.0001	-66.2 ± 139.0	-195.0 ± 146.6	-192.4 ± 149.9	< 0.0001
DRSS score, ≥ 2-step improvement, %	14.3	33.8	29.1	< 0.01	7.5	33.3	27.7	< 0.001
NEI VFQ-25 mean change from baseline	5.4	9.0	9.4	0.01	3.5	5.7	5.3	NS
Variables	VISTA				VIVID			
	Laser control (n = 154)	IAI 2q4 (n = 154)	IAI 2q8 (n = 151)	P value	Laser control (n = 132)	IAI 2q4 (n = 136)	IAI 2q8 (n = 135)	P value
At week 100								
BCVA, mean change from baseline, letters	+0.9 ± 13.9	+11.5 ± 13.8	+11.1 ± 10.7	< 0.0001	+0.7 ± 11.8	+11.4 ± 11.2	+9.4 ± 10.5	< 0.0001
Vision changes from baseline, %								
Vision gain								
≥ 15 letters	13.0	38.3	33.1	< 0.0001	12.1	38.2	31.1	< 0.0001
≥ 10 letters	27.9	63.6	59.6	< 0.0001	25.0	58.1	49.6	< 0.0001
≥ 5 letters	40.3	81.2	78.1	< 0.0001	38.6	79.4	71.9	< 0.0001
≥ 0 letters	54.5	90.3	89.4	< 0.0001	56.1	92.6	83.0	
Vision loss								
≥ 5 letters	31.8	5.8	4.6	< 0.0001	30.3	3.7	10.4	< 0.0001
≥ 10 letters	19.5	3.9	1.3	< 0.0001	18.9	2.9	3.7	< 0.0001
≥ 15 letters	9.7	3.2	0.7	0.022	12.9	2.2	1.5	0.0008
CST, μm, mean change from baseline	-83.9 ± 179.3	-191.4 ± 180.0	-191.1 ± 160.7	< 0.0001	-85.7 ± 145.8	-211.8 ± 150.9	-195.8 ± 141.7	< 0.0001
DRSS score, ≥ 2-step improvement, %	15.6	37.0	37.1	< 0.0001	8.2	29.3	32.6	0.0004
NEI VFQ-25 mean change from baseline	8.1	10.9	12.8	0.0072	4.8	8.2	7.0	NS

2q4: 2 mg every 4 weeks; 2q8: 2 mg every 8 weeks; BCVA: best corrected visual acuity; CST: central subfield thickness; DRSS: Diabetic Retinopathy Severity Score; IVA: intravitreal aflibercept; NEI VFQ-25: National Eye Institute Visual Function Questionnaire-25 (near vision); NS: not significant.

injections. On the other hand, up to one third of eyes treated with aflibercept showed a regression equal or greater than 2 steps in the severity scale DRSS at 100 weeks, which should be considered not only a great achievement from a functional perspective, but also a differential feature as compared to the remaining anti-VEGF drugs.

Comparison of aflibercept with bevacizumab and ranibizumab

The Protocol T clinical trial

Results at 2 years of the Protocol T study have been recently reported. Results of VA continue to be favorable to aflibercept, particularly in the subgroup of patients with worse VA at baseline (< 69 letters ETDRS, or 20/50 or worse Snellen); differences were statistically significant for the comparison between aflibercept and bevacizumab ($P = 0.02$), although there were no significant differences between aflibercept and ranibizumab or between ranibizumab and bevacizumab. The subgroup of patients treated with aflibercept showed a mean gain of 18.3 letters as compared with 16.1 letters for ranibizumab and 13.3 for bevacizumab (results are only statistically significant in the comparison aflibercept versus bevacizumab; $P = 0.02$). In relation to the percentage of patients with gains of > 10 or > 15 ETDRS letters, results were as follows: gains ≥ 10 letters in 76%, 66%, and 71% for aflibercept, bevacizumab, and ranibizumab, respectively; statistically significant differences were only found for the comparison of aflibercept and bevacizumab despite the fact that there were a higher percentage of patients with less than 2 lines gain in the aflibercept group. Gains of ≥ 15 letters were observed in 58% of patients treated with aflibercept, 52% of those treated with bevacizumab, and 55% of those treated with ranibizumab (although this differences were not statistically significant).

In relation to resolution of macular edema and the need of at least one additional treatment with laser photocoagulation during the 2-year follow-up period, aflibercept was the group with the lowest

percentage of patients treated with laser, 41% versus 64% in the bevacizumab group and 52% in the ranibizumab group; differences were statistically significant in favor of aflibercept in the comparisons with ranibizumab ($P = 0.04$) and bevacizumab ($P < 0.001$), and ranibizumab versus bevacizumab was also significant ($P = 0.01$). Regarding anatomic results assessed by reduction of central macular thickness $< 250 \mu\text{m}$ measured by optical coherence tomography (OCT), aflibercept was also superior to the other two drugs, mainly in the subgroup with worst VA at baseline, with a percentage of 75% of patients with central macular thickness $< 250 \mu\text{m}$ as compared with 66% in the group treated with ranibizumab and 46% in the group treated with bevacizumab; these differences were statistically significant between aflibercept and bevacizumab, and between ranibizumab and bevacizumab but not for aflibercept and ranibizumab.

Finally, in terms of safety, in general, differences among the three drugs in the occurrence of ocular and systemic adverse events were not observed, but significant differences were found when vascular events were defined by the Antiplatelet Trialists' Collaboration (APTC) criteria, with up to 12% of vascular events in the group treated with ranibizumab versus 8% in the bevacizumab group and 5% in patients treated with aflibercept (overall $P = 0.047$).

In conclusion, the Protocol T provides further evidence of the efficacy and safety of aflibercept in the treatment of patients with DME.

Other studies

In a network meta-analysis carried out to assess indirect comparisons of intravitreal aflibercept 2 mg every 8 months (2q8) after five initial monthly doses versus intravitreal ranibizumab 0.5 mg as needed (*pro re nata*, PRN), there was an increase of 12-month BCVA by 4.67 letters and 4.82 letters in the fixed-effect mixed treatment comparison model and in the Bucher indirect analysis model, respectively, in favor of aflibercept as compared to ranibizumab.⁴⁴ IVT-AFL 2q8 doubled the proportion of patients gaining ≥ 10

Early Treatment Diabetic Retinopathy Study letters at 12 months compared with dexamethasone 0.7 mg implants (RR = 2.10 [95% CI: 1.29-3.40]) in the fixed-effect model.⁴⁴

In a recent study designed to evaluate retinal sensitivity in 46 patients with DME who received intravitreal aflibercept injection (2 mg every 4 weeks [2q4], 2 mg every 8 weeks after 3 monthly doses [2q8], or 2 mg as needed after 3 monthly doses for 52 weeks) or laser therapy, retinal sensitivity was measured in one (central), five (one central and four inner), and eight (four inner and four outer) OCT subfields. Retinal sensitivity of laser patients at week 52 was comparable with baseline in the central OCT subfield but decreased in the five and eight OCT subfields. Compared with laser, retinal sensitivity significantly increased with intravitreal aflibercept in the 2q8 and pooled intravitreal aflibercept groups in the five and eight OCT subfields at week 52 ($P < 0.05$). Intravitreal aflibercept injection improved BCVA and retinal sensitivity, whereas laser may cause a deterioration of macular function that is not detectable with BCVA testing.⁴⁵

In another prospective, interventional case series, DME patients with persistent retinal fluid despite regular (every 4 to 6 weeks) intravitreal injection with ranibizumab 0.3 mg, and/or bevacizumab 1.25 mg were switched to intravitreal aflibercept 2 mg.⁴⁶ Collected data included visual acuity, CST, and the area of greatest thickness on spectral-domain OCT. At 1 month after the first aflibercept intravitreal injection, 79% (11 of 14 eyes) showed anatomic improvement with a 23% decrease in average CST from 421 μ m to 325 μ m ($P < 0.01$). This study reported a positive anatomic response to intravitreal aflibercept 2 mg in the majority of patients with DME with persistent fluid on SD-OCT despite regular ranibizumab 0.3 mg and/or bevacizumab 1.25 mg intravitreal injections.⁴⁶

Safety

Ocular adverse events

Intravitreal aflibercept is generally well tolerated in patients with DME. In the integrated safety analysis

of VISTA-DME and VIVID-DME trials,^{39,40} ocular adverse events occurring most commonly were eye pain, subconjunctival hemorrhage, vitreous floaters, increased ocular pressure, cataracts, and dry eye. Serious vitreous hemorrhage, cataract, punctate keratitis, retinal detachment, increased intraocular pressure or injection-site injury each occurred in $< 1\%$ of eyes treated with 2q4 or 2q8 aflibercept. In relation to other ocular serious adverse events, no aflibercept recipients experienced diabetic retinopathy, macular degeneration, retinal neovascularization, retinal exudates, retinal hemorrhage or retinal neovascularization, whereas each of these serious ocular adverse events occurred in 0.3-1.0% of laser therapy recipients.³⁹ A similar ocular adverse event profile was seen in the Protocol T clinical trial.⁴² In eyes treated with aflibercept, bevacizumab, or ranibizumab increased intraocular pressure occurred 14%, 9%, and 11% respectively; vitreous hemorrhage in 2%, 4%, and 3%; injection-related cataract in $< 1\%$, $< 1\%$, and 0%; and retinal detachment in 0%, $< 1\%$, and $< 1\%$, respectively. Differences between the study groups were not found. No cases of endophthalmitis in the study eye occurred in the VISTA-DME, VIVID-DME, and Protocol T clinical trials.^{39,40,42}

In the VISTA-DME study, intraocular inflammation was reported in 0.2%, 0.1%, and 0.5% of injections in the groups of 2q4, 2q8, and laser therapy, respectively, and in 0.2%, 0.4%, and 0.7% of injections in the VIVID-DME study.³⁹ The cases of ocular inflammation in the laser group occurred before the administration of sham injections.³⁹ In two post-marketing studies,^{47,48} intraocular inflammation has been reported in 28 cases of 5905 aflibercept injections (0.47%) and in 20 of 5356 aflibercept injections (0.37%), with good response to topical corticosteroid treatment. The incidence of ocular inflammation with ranibizumab in the RISE and RIDE studies was 0.8%,³⁰ and 1.2% in the extension study of RESTORE.³³ With regard to ocular inflammation, in the Protocol T study,⁴² no differences between aflibercept, bevacizumab, and ranibizumab during the 12 months of treatment were observed, with a rate of ocular inflammation $< 1\%$ in the study eyes in each treatment group.

Non-ocular (systemic) adverse events

In the safety analysis of the VISTA-DME and VIVID-DME,³⁹ the most commonly reported systemic events were: hypertension (18.6% in the 2q4 group and 16.4% in the 2q8 group vs. 17.8% in the laser group); nasopharyngitis (12.7% and 10.8% vs. 11.5%); headache (5.5% and 2.8% vs. 5.2%); anemia (5.2% and 4.5% vs. 2.4%); peripheral edema (5.2% and 3.8% vs. 2.8%); cough (5.2% and 3.5% vs. 3.5%); and urinary tract infection (4.5% and 6.3% vs. 4.5%). Vascular adverse events defined using the Antiplatelet Trialists' Collaboration (APTC) criteria were observed in 3.1% of patients treated with 2q4 aflibercept, 3.5% in those treated with 2q8, and 2.8% in the laser therapy group, including non-fatal myocardial infarction (1.4% and 1.0% vs. 1.7%), non-fatal stroke (1.0% and 1.7% vs. 0.7%), and vascular death (0.7% in each group).³⁹

In the Protocol T clinical trial,⁴² APTC-defined vascular events occurred in 3% of aflibercept-treated patients, 4% of bevacizumab-treated patients, and 5% of

ranibizumab-treated patients, with nonfatal myocardial infarction occurring in 2%, 0.5% and 1%, respectively, nonfatal stroke occurring in 0%, 2% and 2%, and death from potential vascular cause or unknown cause occurring in 1%, 2% and 1%. In a post hoc analysis, ranibizumab recipients were significantly more likely ($P < 0.05$) than aflibercept or bevacizumab recipients to experience any cardiovascular event (26% vs. 19% and 16%) or any cardiovascular event excluding hypertension (17% vs. 9% and 9%).

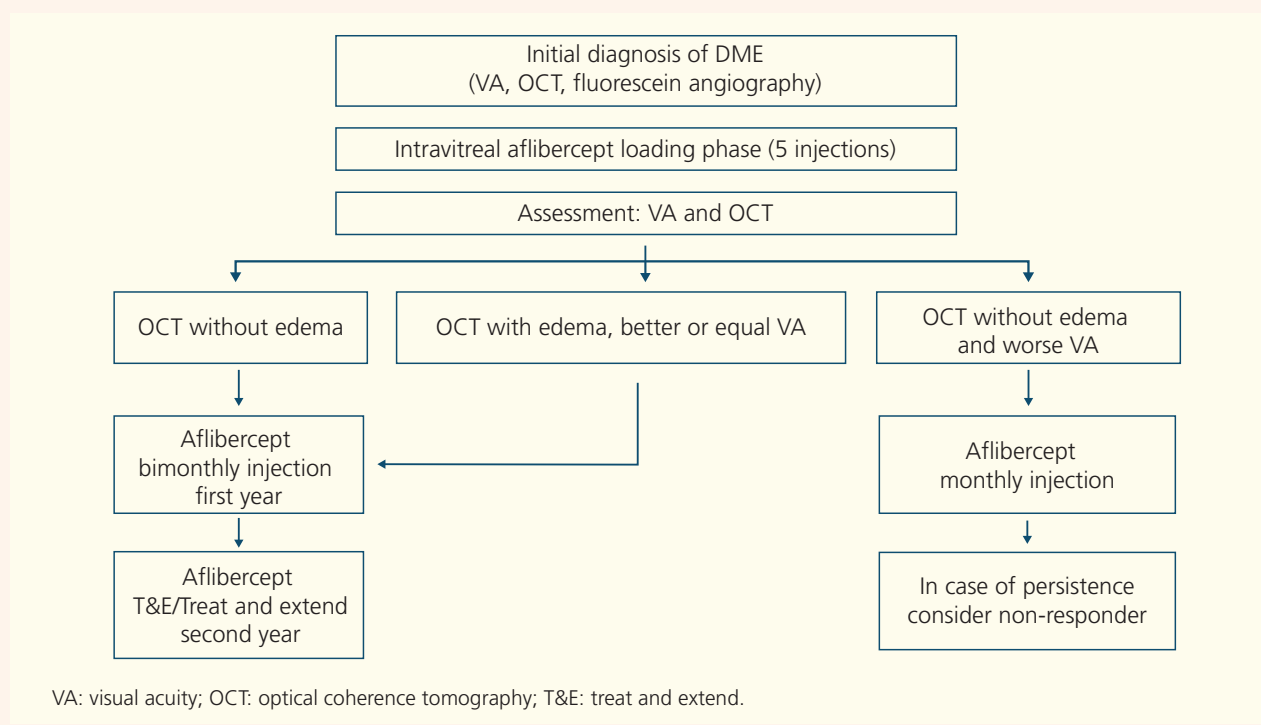
PLACE OF AFLIBERCEPT IN CLINICAL PRACTICE: TREATMENT ALGORITHM FOR DME

An algorithm for the use of aflibercept in clinical practice is shown in Figure 2.

CONCLUSIONS

There appears to be a different response to treatment with the various anti-VEGF agents in patients with

Figure 2. Treatment algorithm of diabetic macular edema (DME)



center-involving DME. Aflibercept has a significantly higher affinity to VEGF-A, the main growth factor related to permeability and angiogenesis. In addition, aflibercept binds to all VEGF-A isoforms, as well as other proangiogenic factors, such as VEGF-B and PIGF that play a key role in pathologic angiogenesis, which are not blocked by the other drugs. Data from the pivotal phase 3 VISTA-DME and VIVID-DME studies indicate that with a bimonthly treatment schedule after the loading phase, aflibercept achieves improvements in VA in patients with DME similar to those obtained with monthly ranibizumab, which results in a lower workload for the health care system. However, in Protocol T, designed and developed by

the DRCR.net, in which the efficacy and safety of intravitreal aflibercept (2 mg), bevacizumab (1.25 mg), and ranibizumab (0.3 mg) administered using an as needed dosing protocol for the treatment of DME in 660 patients recruited in 89 medical centers in the United States, it was concluded that the effect of all three antiangiogenic agents depended on the initial VA and baseline retinal thickness. In this respect, the efficacy of aflibercept for improving VA was superior to that of the other drugs, with statistically significant differences in patients with worse initial VA or thicker baseline retinas. For this reason, aflibercept appears as an excellent therapeutic option in the management of patients with DME.

REFERENCES

1. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas. Sixth edition, 2013. Available at: https://www.idf.org/sites/default/files/EN_6E_Atlas_Full_0.pdf
2. Boyle JP, Honeycutt AA, Narayan KM, Hoerger TJ, Geiss LS, Chen H, et al. Projection of diabetes burden through 2050: impact of changing demography and disease prevalence in the U.S. *Diabetes Care* 2001;24:1936-40.
3. Green A, Christian Hirsch N, Pramming SK. The changing world demography of type 2 diabetes. *Diabetes Metab Res Rev* 2003;19:3-7.
4. Wild S, Roglic G, Green A, Sicree R, King H. Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care* 2004;27:1047-53.
5. World Health Organization. The global burden of chronic diseases. Available at: http://www.who.int/nutrition/topics/2_background/en/
6. Abbate M, Cravedi P, Iliev I, Remuzzi G, Ruggerenti P. Prevention and treatment of diabetic retinopathy: evidence from clinical trials and perspectives. *Curr Diabetes Rev* 2011;7:190-200.
7. Klein BE. Overview of epidemiologic studies of diabetic retinopathy. *Ophthalmic Epidemiol* 2007;14:179-83.
8. Frank RN. Diabetic retinopathy. *N Engl J Med* 2004;350:48-58.
9. Williams R, Airey M, Baxter H, Forrester J, Kennedy-Martin T, Girach A. Epidemiology of diabetic retinopathy and macular oedema: a systematic review. *Eye (Lond)* 2004;18:963-83.
10. Chen E, Looman M, Laouri M, Gallagher M, Van Nuys K, Lakdawalla D, et al. Burden of illness of diabetic macular edema: literature review. *Curr Med Res Opin* 2010;26:1587-97.
11. Gonder JR, Walker VM, Barbeau M, Zaour N, Zachau BH, Hartje JR, et al. Costs and quality of life in diabetic macular edema: Canadian Burden of Diabetic Macular Edema Observational Study (C-REALITY). *J Ophthalmol* 2014; 2014:939315. doi: 10.1155/2014/939315.
12. Klein R, Klein BE, Moss SE, Cruickshanks KJ. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy. XV. The long-term incidence of macular edema. *Ophthalmology* 1995;102:7-16.
13. Shaw JE, Sicree RA, Zimmet PZ. Global estimates of the prevalence of diabetes for 2010 and 2030. *Diabetes Res Clin Pract* 2010;87:4-14.
14. Das A, McGuire PG, Ranganamy S. Diabetic macular edema: pathophysiology and novel therapeutic targets. *Ophthalmology* 2015;122:1375-94.
15. Virgili G, Parravano M, Menchini F, Evans JR. Anti-vascular endothelial growth factor for diabetic macular oedema. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014 Oct 24;10:CD007419.
16. Stewart MW. The expanding role of vascular endothelial growth factor inhibitors in ophthalmology. *Mayo Clin Proc* 2012;87:77-88.
17. Bhisitkul RB. Vascular endothelial growth factor biology: clinical implications for ocular treatments. *Br J Ophthalmol* 2006;90:1542-7.
18. Olson AK, Dimberg A, Kreuger J, Claesson-Welsh L. VEGF receptor signaling – in control of vascular function. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2006;7:359-71.
19. Rakic JM, Lambert V, Devy L, Luttun A, Carmeliet P, Claes C, et al. Placental growth factor, a member of the VEGF family, contributes to the development of choroidal neovascularization. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2003;44:3186-93.
20. Li X, Lee C, Tang Z, Zhang F, Arjunan P, Li Y, et al. VEGF-B: a survival, or an angiogenic factor? *Cell Adh Migr* 2009;3:322-7.
21. Stewart MW. Anti-VEGF therapy for diabetic macular edema. *Curr Diab ReP* 2014;14:510..
22. Das A, McGuire PG, Ranganamy S. Diabetic macular edema: pathophysiology and novel therapeutic targets. *Ophthalmology* 2015;122:1375-95.
23. Holash J, Davis S, Papadopoulos N, Croll SD, Ho L, Russell M, et al. VEGF-Trap: a VEGF blocker with potent antitumor effects. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2002;99:11393-8.
24. Papadopoulos N, Martin J, Ruan Q, Rafique A, Rosconi MP, Shi E, et al. Binding and neutralization of vascular endothelial growth factor (VEGF) and related ligands by VEGF Trap, ranibizumab and bevacizumab. *Angiogenesis* 2012;15:171-85.
25. Colucciello M. Current intravitreal pharmacologic therapies for diabetic macular edema. *Postgrad Med* 2015;127:640-53.
26. Cunningham ET Jr, Adamis AP, Altaweel M, Aiello LP, Bressler NM, D'Amico DJ, et al. A phase II randomized double-masked trial of pegaptanib, an anti-vascular endothelial growth factor aptamer, for diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2005;112:1747-57.
27. A Phase 3 Study To Compare The Efficacy And Safety Of 0.3 MG Pegaptanib Sodium To Sham Injections In Subjects With Diabetic Macular Edema. NCT01100307. Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01100307>
28. Michaelides M, Kaines A, Hamilton RD, Fraser-Bell S, Rajendram R, Quhill F, et al. A prospective randomized trial of intravitreal bevacizumab or laser therapy in the management of diabetic macular edema (BOLT study) 12-month data: report 2. *Ophthalmology* 2010;117:1078-1086.e2.
29. 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;139:972-9.
30. Nguyen QD, Brown DM, Marcus DM, Boyer DS, Patel S, Feiner L, et al. Ranibizumab for diabetic macular edema: results from 2 phase III randomized trials: RISE and RIDE. *Ophthalmology* 2012;119:789-801.

31. Brown DM, Nguyen QD, Marcus DM, Boyer DS, Patel S, Feiner L, et al. Long-term outcomes of ranibizumab therapy for diabetic macular edema: the 36-month results from two phase III trials: RISE and RIDE. *Ophthalmology* 2013;120:2013-22.
32. Mitchell P, Bandello F, Schmidt-Erfurth U, Lang GE, Massin P, Schlingemann RO, et al. The RESTORE study: ranibizumab monotherapy or combined with laser versus laser monotherapy for diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2011;118:615-25.
33. Schmidt-Erfurth U, Lang GE, Holz FG, Schlingemann RO, Lanzetta P, Massin P, et al. Three-year outcomes of individualized ranibizumab treatment in patients with diabetic macular edema: the RESTORE extension study. *Ophthalmology* 2014;121:1045-53.
34. Holash J, Davis S, Papadopoulos N, Croll SD, Ho L, Russell M, et al. VEGF-Trap: a VEGF blocker with potent antitumor effects. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2002;99:11393-8.
35. Stewart MW, Rosenfeld PJ. Predicted biological activity of intravitreal VEGF Trap. *Br J Ophthalmol* 2008;92:667-8.
36. Celik N, Scheuerle A, Auffarth GU, Kopitz J, Dithmar S. Intraocular pharmacokinetics of aflibercept and vascular endothelial growth factor-A. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2015;56:5574-8.
37. Keating GM. Aflibercept: a review of its use in diabetic macular oedema. *Drugs* 2015;75:1153-60.
38. Stewart MW. What are the half-lives of ranibizumab and aflibercept (VEGF Trap-eye) in human eyes? Calculations with a mathematical model. *Eye ReP* 2011;1:e5.
39. Korobelnik JF, Do DV, Schmidt-Erfurth U, Boyer DS, Holz FG, Heier JS, et al. Intravitreal aflibercept for diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2014;121:2247-54.
40. Brown DM, Schmidt-Erfurth U, Do DV, Holz FG, Boyer DS, Midena E, et al. Intravitreal aflibercept for diabetic macular edema: 100-week results from the VISTA and VIVID studies. *Ophthalmology* 2015;122:2044-52.
41. Ruiz-Moreno JM. Nuevas perspectivas en el abordaje del edema macular diabético. Tratamiento con aflibercept. *Arch Soc Esp Oftalmol* 2015;90 (Supl 1):24-8.
42. The Diabetic Retinopathy Clinical Research Network. Aflibercept, bevacizumab, or ranibizumab for diabetic macular edema. *N Engl J Med* 2015;372:1193-203.
43. Heier JS, Bressler NM, Avery RL, Bakri SJ, Boyer DS, Brown DM, et al. Comparison of aflibercept, bevacizumab, and ranibizumab for treatment of diabetic macular edema: Extrapolation of data to clinical practice. *JAMA Ophthalmol* 2015;29:1-6.
44. Korobelnik JF, Kleijnen J, Lang SH, Birnie R, Leadley RM, Misso K, et al. Systematic review and mixed treatment comparison of intravitreal aflibercept with other therapies for diabetic macular edema (DME). *BMC Ophthalmology* 2015;15:52. doi: 10.1186/s12886-015-0035-x.
45. Gonzalez VH, Boyer DS, Schmidt-Erfurth U, Heier JS, Gordon C, Benz MS, et al. Microperimetric assessment of retinal sensitivity in eyes with diabetic macular edema from a phase 2 study of intravitreal aflibercept. *Retina* 2015;35:687-94.
46. Wood EH, Karth PA, Moshfeghi DM, Leng T. Short-term outcomes of aflibercept therapy for diabetic macular edema in patients with incomplete response to ranibizumab and/or bevacizumab. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina* 2015;46:950-4.
47. Fine HF, Roth DB, Shah SP, Haque T, Wheatley HM. Frequency and characteristics of intraocular inflammation after aflibercept injection. *Retina* 2015;35:681-6.
48. Goldberg RA, Shah CP, Wiegand TW, Heier JS. Noninfectious inflammation after intravitreal injection of aflibercept: clinical characteristics and visual outcomes. *Am J Ophthalmol* 2014;158:733-37.e1.

PROTOCOL T:

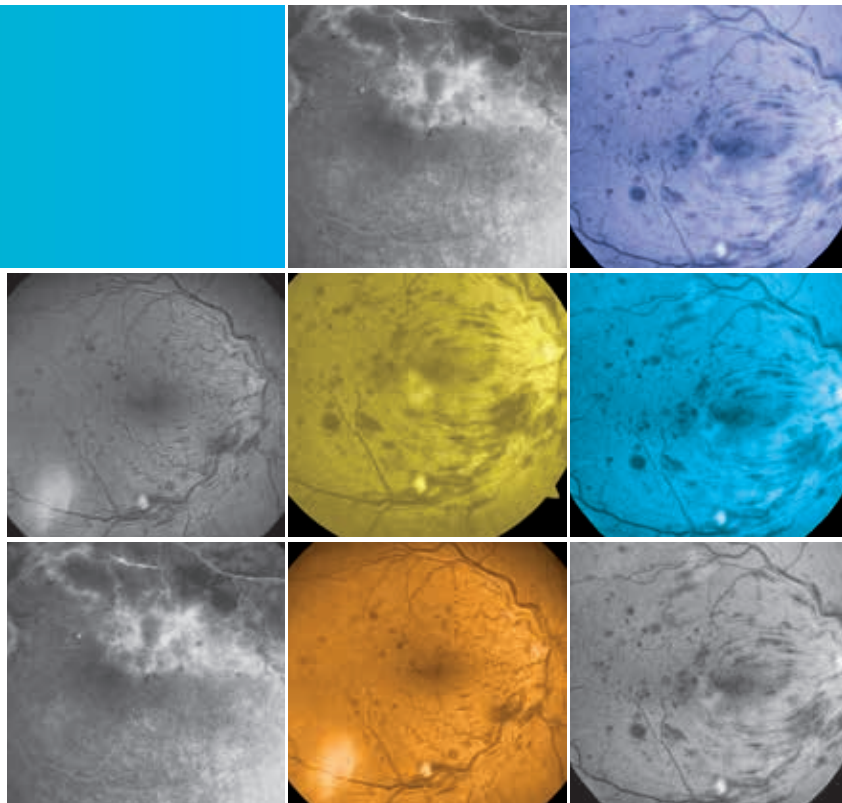
Ranibizumab dosing:

- Since this is a study that was supported by the National Institutes of Health in the USA, the ranibizumab dosing was 0.3 mg according to the FDA label, which is different from the Spanish approved dosing. The recommended and approved dose by the EMA in Europe is 0.5 mg.

Aflibercept dosing:

- The aflibercept dosing scheme used in this study differs from that approved in Europe by the EMA, reflected in the European SmPC, where Eylea treatment is initiated with one injection per month for five consecutive doses, followed by one injection every two months. There is no requirement for monitoring between injections. After the first 12 months of treatment with Eylea, the treatment interval may be extended based on visual and anatomic outcomes. The schedule for monitoring should be determined by the treating physician.

Tratamiento de las oclusiones venosas de la retina con aflibercept: consenso de un panel de expertos



Autores:

Borja Corcóstegui Guraya • José María Ruiz-Moreno
• Patricia Udaondo Mirete

Sumario

ÍNDICE DE AUTORES	67
INTRODUCCIÓN.....	69
EDEMA MACULAR Y FACTOR DE CRECIMIENTO ENDOTELIAL VASCULAR	70
EVIDENCIA ACTUAL DEL TRATAMIENTO ANTIFACTOR DE CRECIMIENTO ENDOTELIAL VASCULAR CON AFLIBERCEPT EN LA OCLUSIÓN DE LA VENA CENTRAL DE LA RETINA	71
EVIDENCIA ACTUAL DEL TRATAMIENTO ANTI-FACTOR DE CRECIMIENTO ENDOTELIAL VASCULAR CON AFLIBERCEPT EN LA OCLUSIÓN DE RAMA VENOSA RETINIANA	76
EFFECTOS ADVERSOS OCULARES Y NO OCULARES (SISTÉMICOS)	80
En el edema macular secundario a oclusión de la vena central de la retina	80
En el edema macular secundario a oclusión de rama venosa retiniana	81
POSICIONAMIENTO DEL AFLIBERCEPT EN LA PRÁCTICA CLÍNICA	82
CONCLUSIONES.....	82
BIBLIOGRAFÍA.....	84

Índice de autores

BORJA CORCÓSTEGUI GURAYA

Founder and Medical Director. Instituto de Microcirugía Ocular. Barcelona, Spain

Professor of ophthalmology and department head at Hospital Vall d'Hebron, of the Autonomous University of Barcelona, since 1990. He is Founder of Instituto de Microcirugía Ocular (IMO) in Barcelona, current Medical Director and current IMO Research Foundation Board member. He is also President and Founding Member of the ESASO Foundation and the Scientific Council of the Scientific Council of European School for Advanced Studies in Ophthalmology (ESASO) in Lugano, Switzerland, and Vice-President of the humanitarian foundation Eyes of the World. Member of several associations dedicated to the subspecialty of the retina, Prof. Corcóstegui received 24 honours and awards. He has participated in more than 60 peer reviewed articles, 21 chapters of books and is the co-writer of three books. Director of 18 international meetings and lecturer in over 520 conventions and reports.

JOSÉ MARÍA RUIZ-MORENO

Professor of Ophthalmology. University of Castilla-La Mancha. Spain

José María Ruiz-Moreno is an Ophthalmology Professor at the University of Castilla-La Mancha, Director of the PhD International School of the University of Castilla-La Mancha, Medical Director of the European Institute for Retina Baviera, and Chairman of the Clinical Unit Retina Albacete (UCRA), Spain. Dr. Ruiz-Moreno received his MD and PhD degrees from the University of Zaragoza. He is currently President of the Spanish Society of Retina and Vitreous (SERV). His clinical work includes medical and surgical retina with a specific focus on age-related macular degeneration, macular edema and macular surgery. His research interests include treatment of AMD by antiangiogenic drugs, treatment of macular edema and diagnostic imaging of macular pathology as angio-OCT and SS-OCT. He is principal investigator of several clinical trials using antiangiogenic agents for age-related macular degeneration, diabetic macular edema and macular edema from other aetiologies. Dr. Ruiz-Moreno has published many papers (169) in peer-reviewed journals with impact factor, is co-editor of 10 international books, author of 61 chapters in international books and is a member of numerous international ophthalmological societies, including the American Academy of Ophthalmology, Euretina, European Association for Vision and Eye Research, SERV and SEO.

PATRICIA UDAONDO MIRETE

Patricia Udaondo is the co-founding Director and Head of the retina division of Aiken Ophthalmological Clinic in Valencia, Spain, and is on staff in the medical-surgical retina division at University and Polytechnic Hospital, La Fe, Valencia. She has been Professor of Ophthalmic Nursing and worked as an Associate Professor at the University CEU Cardenal Herrera Oria, Valencia. She received her Bachelor of Medicine and

Surgery from the University Miguel Hernández de Elche, Alicante, Spain, and received the highest honours from the Hospital General Universitario de Valencia, where she specialized in ophthalmology.

Professor Udaondo has been an invited speaker at numerous national and international conferences and has been both an author and reviewer for several notable ophthalmic journals. Her main areas of interest are retinal disorders and ophthalmic surgery. She remains dedicated to investigating methods to prevent or control the progression of various eye diseases, including macular degeneration, ocular vascular diseases, vitreoretinal traction syndrome and the ocular manifestations of diabetes.

Tratamiento de las oclusiones venosas de la retina con aflibercept: consenso de un panel de expertos

Borja Corcóstegui Guraya, José María Ruiz-Moreno, Patricia Udaondo Mirete

INTRODUCCIÓN

Las oclusiones venosas de la retina (OVR) que incluyen la oclusión de la vena central de la retina (OVCR), localizada en el nervio óptico a la altura de la lámina cribosa, y la oclusión de rama venosa retiniana (ORVR), en un cruce arteriovenoso, constituyen una patología vascular retiniana habitual y una causa frecuente de pérdida de visión, especialmente en pacientes de más de 50 años de edad, en los que la prevalencia de ORVR se incrementa sustancialmente¹. Si la oclusión ocurre en la rama superior o inferior de la vena central, se produce oclusión hemicentral de vena retiniana. La ORVR se clasifica en mayor o principal (se ocluye una de las principales venas de la retina) y macular o menor (se ocluye una de las vénulas maculares) dependiendo de la rama venosa afectada. Tanto la OVCR como la ORVR pueden ser isquémicas o no isquémicas en función del alcance de la ausencia de perfusión debida a la oclusión. En la práctica, la ORVR representa la mayoría de las OVR.

Los datos epidemiológicos más recientes referidos a 68 751 sujetos recopilados de 15 estudios poblacionales¹ (EE. UU., Europa, Asia y Australia) cifran una prevalencia de 5,20 por 1000 (intervalo de confianza [IC] del 95 %: 4,40-5,99) para cualquier forma de OVR, y del 4,42 por 1000 (IC del 95 %: 3,65-5,19) para la ORVR y del 0,80 por 1000 (IC 95 % 0,61-0,99) para la

OVCR. Según estos datos, la cifra global estimada de personas afectadas sería 2,5 millones para la OVCR y 13,9 millones para la ORVR¹. La prevalencia de OVCR es menor que la de ORVR en todas las etnias y para todas las edades². Sin embargo, la edad avanzada es un factor de riesgo importante para las OVR. Los datos de prevalencia muestran un aumento significativo de 1,65 por 1000 (IC del 95 %: 0,72-2,58), para una edad de 40-49 años, a 17,29 por 1000 (IC del 95 %: 12,59-22), para edades de 80 años o más¹. La probabilidad acumulada de desarrollar un segundo episodio del mismo tipo de oclusión retiniana o de otro tipo en el mismo ojo es del 0,9 % a los 2 años y del 2,5 % a los 4 años, y en el ojo contralateral, del 7,7 y del 11,9 %, respectivamente².

Se ha descrito un gran número de alteraciones cardiovasculares, trombofílicas, sistémicas y oculares que predisponen al desarrollo de OVR, por lo que resulta difícil determinar los factores específicos de la ORVR, ya que en la mayoría de estudios no están individualizados³. Entre los factores de riesgo clásicos se encuentran la hipertensión, la hiperlipidemia, la diabetes mellitus, el tabaquismo y tener más de 65 años de edad. Con respecto a los factores trombofílicos, se han descrito asociaciones con la hiperhomocisteinemia y los anticuerpos anticardiolipina⁴, estos últimos presentes en el síndrome antifosfolipídico, el lupus eritematoso sistémico y la enfermedad de Behçet. Se ha descrito OVR

en un 6 % de pacientes con enfermedad de Behçet ocular⁵. La OVR también puede aparecer como complicación de una vasculitis local o sistémica, así como por infiltración directa del ojo determinando obstrucción venosa, como en el caso de la sarcoidosis⁶, la tuberculosis ocular⁷ o enfermedades neoplásicas (linfoma no hodgkin)⁸. Asimismo, se ha constatado que la OVCR y la ORVR son más habituales en pacientes con glaucoma de ángulo abierto⁹, y se ha postulado que el incremento de la presión ocular sería favorecedor del estasis venoso³. Finalmente, las patologías que favorecen la hipercoagulabilidad también se han descrito como factores de riesgo de OVR.

Respecto a la fisiopatología de las OVR, la formación de trombos se considera el factor fisiopatológico primario, con la proliferación endotelial y la reacción inflamatoria como efectos secundarios^{10,11}.

En el caso de la OVCR, la arteria y la vena centrales de la retina comparten una vaina adventicia común en su salida de la cabeza del nervio óptico al transcurrir por una apertura de pequeño tamaño en la lámina cribosa. Los vasos se encuentran en un compartimiento estrecho con espacio limitado para su desplazamiento. Esta posición anatómica predispone a la formación de trombos en la vena central de la retina por varios factores, incluyendo enlentecimiento en el flujo sanguíneo, cambios en la pared del vaso y cambios en la sangre¹². Así, los cambios ateroscleróticos en la arteria central de la retina la transforman en una estructura rígida que comprime la vena central adyacente, lo que causa daño endotelial, alteraciones hemodinámicas y formación de trombos. Por otra parte, la OVCR puede estar relacionada con diversos mecanismos, incluyendo compresión de la vena, trastornos hemodinámicos (enlentecimiento en la circulación) y alteraciones en la pared vascular (vasculitis) y en la sangre (deficiencia de factores trombolíticos, estados de hipercoagulabilidad, etc.)¹².

Con respecto a la ORVR, la patogenia se atribuye a una combinación de aplastamiento de la vena bajo la arteria en el cruce arteriovenoso de la retinopatía esclerohipertensiva, cambios degenerativos en las paredes vasculares e hipercoagulabilidad^{3,13}. Como meca-

nismo adicional, se ha sugerido que las arterias ateroscleróticas producirían un aumento de la endotelina 1 que podría difundir a través de la vena adyacente, estimulando la vasoconstricción venosa^{3,14}.

En los pacientes con OVCR, el bloqueo de la circulación venosa principal del ojo determina alteraciones variables en la totalidad de la retina, más graves en la OVCR de tipo isquémico, con pérdida de la visión (aguda o gradual), hemorragias, exudados algodonosos, disminución de la perfusión y edema¹⁵. En los pacientes con ORVR, el bloqueo de una de las ramas principales, secundarias o terciarias de la vena central de la retina produce cambios similares a los observados en la OVCR^{16,17}, aunque afectan solamente a la porción de la retina drenada por la rama venosa ocluida, que pueden ser del 50 % para la rama más proximal y en porcentajes menores para las ramas más distales. De esta forma, las características clínicas iniciales de los pacientes con OVCR y ORVR pueden presentar similitudes, pero la OVCR es siempre más grave que la ORVR. Asimismo, la hipoxia retiniana puede estimular la neovascularización de los segmentos anterior y posterior del ojo, lo que puede dar lugar a complicaciones devastadoras, como la rubeosis, el glaucoma neovascular y el desprendimiento de retina^{18,19}.

La oclusión hemicentral de vena retiniana incluye oclusión de la rama principal superior o inferior de la vena central de la retina en la papila. Clásicamente incluida entre las ORVR, aunque el curso clínico, pronóstico y tratamiento son similares a los de la OVCR²⁰⁻²².

EDEMA MACULAR Y FACTOR DE CRECIMIENTO ENDOTELIAL VASCULAR

El edema macular es la causa más frecuente de pérdida de visión en pacientes con OVR. Como resultado de la trombosis de las venas de la retina, se produce una disminución en la circulación a la altura de los capilares de la mácula, con un aumento en la presión de los capilares retinianos, lo que determina un aumento de la permeabilidad con escape de líquido y sangre a la altura de la retina. La aterosclerosis y la isquemia retiniana pueden producir hipoxia, y el tejido hipóxico ac-

tiva la cascada del factor inducible por la hipoxia $1\alpha^{23}$, lo que activa también una regulación al alza del sistema del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), que, a su vez, aumenta la permeabilidad endotelial y contribuye a la alteración de la barrera hematorretiniana, lo que conduce a la formación de exudado en el espacio extracelular, con lo que se agrava el desarrollo del edema macular. Asimismo, la producción aumentada de VEGF y otras citocinas como resultado de la isquemia retiniana por falta de perfusión de los capilares promueve la formación de nuevos vasos en el iris y ángulo ocular (principalmente en la OVCR) y en la retina (en la ORVR)²⁴. La neovascularización contribuye al deterioro de la visión y al desarrollo de complicaciones más graves. Se ha observado que los niveles aumentados de VEGF y de interleucina 6 se correlacionan positivamente con la gravedad del edema macular en la ORVR y el tamaño del área no perfundida de la retina²⁵. Además, los pacientes con ORVR y los pacientes con OVCR con edema macular presentan niveles aumentados de VEGF, factor de crecimiento placentario (que suele denominarse PlGF por su denominación en inglés: *placental growth factor*) y citocinas inflamatorias; dichos niveles se correlacionan con la gravedad del edema macular^{26,27}.

Tomando como base el protagonismo del papel del VEGF en la patogenia de la OVR, el tratamiento antiangiogénico con fármacos anti-VEGF se ha introducido en la práctica clínica con el fin de disminuir la permeabilidad vascular y el edema, así como el proceso de neovascularización asociado a la isquemia retiniana, previniendo de esta manera nuevas lesiones de la retina y mejorando el pronóstico relativo a la pérdida de visión en estos pacientes. Como consecuencia, el tratamiento con inyecciones intravítreas de fármacos anti-VEGF se ha implantado como una modalidad terapéutica común para mejorar los resultados clínicos en los pacientes con OVR²⁸.

El VEGF-A actúa a través de dos receptores: VEGFR-1 y VEGFR-2, presentes en la superficie de las células endoteliales. Ambos receptores son importantes en relación con las propiedades angiogénicas del VEGF. El VEGFR-1 está involucrado en diferentes actividades del VEGF, incluyendo las propiedades quimiotácticas,

mientras que el VEGFR-2 es el responsable de la mayor parte de la actividad de proliferación endotelial del VEGF. Los miembros de la familia del VEGF y de sus receptores incluyen diferentes proteínas: el VEGF-A, VEGF-B y PlGF son las más relevantes respecto a la angiogénesis ocular²⁹.

El PlGF puede actuar sinérgicamente con el VEGF-A y, además, favorece la infiltración leucocitaria y la inflamación vascular. Compite con la unión del VEGF-A al VEGFR-1 y permite que el VEGF-A se una al VEGFR-2 estimulando la angiogénesis³⁰.

Actualmente, dos fármacos anti-VEGF (ranibizumab y aflibercept) han sido aprobados por la Food and Drug Administration (FDA) y la European Medicines Agency (EMA) para el tratamiento de la OVR, en tanto que otro inhibidor del VEGF (bevacizumab) se usa fuera de indicación en la práctica clínica. Los anticuerpos monoclonales ranibizumab y bevacizumab tienen como diana las múltiples isoformas del VEGF-A, mientras que el aflibercept, a diferencia de los anticuerpos monoclonales, es una proteína de fusión que actúa como un receptor señuelo al inhibir el PlGF y todas las isoformas del VEGF-A y del VEGF-B^{31,32}. Los mecanismos de acción del bevacizumab, ranibizumab y aflibercept, así como sus indicaciones para el tratamiento de la OVR (incluyendo OVCR y ORVR) y otras enfermedades de la retina, se resumen en la tabla 1.

EVIDENCIA ACTUAL DEL TRATAMIENTO ANTIFACTOR DE CRECIMIENTO ENDOTELIAL VASCULAR CON AFLIBERCEPT EN LA OCLUSIÓN DE LA VENA CENTRAL DE LA RETINA

El tratamiento mediante inyecciones intravítreas de fármacos anti-VEGF, basado en el papel del VEGF en la patogenia de la enfermedad, está ampliamente aceptado en el momento actual para los pacientes con edema macular debido a OVCR^{24,33}. Otras opciones previas, como la fotocoagulación con láser tipo rejilla evaluada en el estudio CVOS (Central Vein Occlusion Study), no demostraron ser eficaces en la mejoría de la agudeza visual^{24,34}. Con respecto a la inyección intravítrea de triamcinolona, los efectos beneficiosos ana-

Tabla 1. Fármacos anti-VEGF disponibles para el tratamiento de OVR, mecanismo de acción y otras indicaciones además de OVR

Fármaco anti-VEGF	Tipo	Mecanismo	Indicación (ocular) aprobada por la FDA de EE. UU.	Indicación (ocular) aprobada por la EMA
Bevacizumab (Avastin®; Genentech, San Francisco, EE. UU.)	Anticuerpo monoclonal humanizado recombinante IgG1	Bloquea el receptor en el lugar de unión de las isoformas del VEGF-A	No aprobado para uso ocular	Uso fuera de indicación en oftalmología
Ranibizumab (Lucentis™; Genentech, San Francisco, EE. UU.)	Fragmento de anticuerpo monoclonal humanizado que incluye el segmento porción constante	Neutraliza todas las formas del VEGF-A	DMAE exudativa; edema macular por oclusión de la vena retiniana; EMD; RD en pacientes con EMD	DMAE exudativa; EMD; edema macular causado por oclusión de la vena retiniana; neovascularización coroidea por miopía patológica
Aflibercept (Eylea®; Regeneron Pharmaceuticals Inc., Tarrytown, Nueva York, EE. UU., y Bayer Healthcare Pharmaceuticals, Berlín, Alemania)	Proteína humana de fusión recombinante; combinación con el segundo dominio Ig de unión del VEGFR-1 y con el tercer dominio del VEGFR-2 con la fracción constante de la IgG	Receptor señuelo soluble con alta afinidad para unirse a las moléculas VEGF, VEGF-A y PIGF	DMAE exudativa; edema macular por OVR; EMD y RD en pacientes con EMD	DMAE exudativa, EMD; edema macular causado por oclusión de la vena central de la retina o por una de sus ramas; neovascularización coroidea por miopía patológica

DMAE: degeneración macular asociada a la edad; EMA: European Medicines Agency; EMD: edema macular diabético; FDA: Food and Drug Administration; Ig: inmunoglobulina; OVR: oclusiones venosas de la retina; PIGF: factor de crecimiento placentario; RD: retinopatía diabética; VEGF: factor de crecimiento endotelial vascular; VEGFR-1: receptor 1 del factor de crecimiento endotelial vascular; VEGFR-2: receptor 2 del factor de crecimiento endotelial vascular.

tómicos y funcionales son de corta duración y el tratamiento repetido de las inyecciones no necesariamente mejora la visión³⁵, aunque debemos recordar que es un fármaco fuera de indicación en oftalmología. Por otra parte, los implantes de 0,7 mg de dexametasona frente a las inyecciones simuladas, evaluados conjuntamente para OVCR y ORVR en el estudio GENEVA^{36,37}, pusieron de manifiesto la superioridad de los implantes, con ganancias de ≥ 15 letras del Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS), significativamente superiores en el grupo de tratamiento activo. Este tratamiento está incluido en diversas guías clínicas^{24,38}, donde los fármacos antiangiogénicos desempeñan un papel destacado en el tratamiento del edema macular por OVCR³³.

El aflibercept, perteneciente a la familia de los fármacos antiangiogénicos, ha demostrado su eficacia y seguridad en el tratamiento del edema macular causado por OVCR en ensayos clínicos, aleatorizados, doble cie-

go y controlados de fase 3: los estudios COPERNICUS^{39,40} y GALILEO^{41,42}. De acuerdo con la evidencia proporcionada por los resultados de estos, el aflibercept fue incluido en la guía del National Institute for Health and Care Excellence (NICE) de evaluación tecnológica (TAC 305) en febrero de 2014⁴³.

En el estudio COPERNICUS³⁹ se incluyeron 189 ojos que fueron aleatorizados (3:2) a tratamiento intravítreo con 2 mg de aflibercept cada 4 semanas (2q4) durante 24 semanas ($n = 115$) o inyecciones simuladas ($n = 74$) con un total de 6 dosis mensuales del fármaco activo o inyecciones simuladas. Los criterios de inclusión eran pacientes adultos *naïve* con edema macular secundario a OVCR, con espesor central de la retina $\geq 250 \mu\text{m}$ y mejor agudeza visual corregida (MAVC) (letras ETDRS) de 20/40 a 20/320. La variable primaria de eficacia era la proporción de ojos con una ganancia de ≥ 15 letras de la MAVC a la semana 24 con respecto al valor basal. El cambio en la semana

24 de la MAVC y del espesor macular central respecto al inicio, así como la progresión a neovascularización, eran otras variables secundarias. Entre las semanas 24 y 52 se mantuvo el ciego y todos los pacientes fueron evaluados mensualmente y tratados con aflibercept, según necesidad (PRN), siguiendo criterios predeterminados de retratamiento. Si no tenían criterios de retratamiento, recibían una inyección simulada³⁹. Desde la semana 52 hasta la semana 100, ambos grupos continuaron recibiendo aflibercept a demanda con controles al menos trimestrales⁴⁰.

A la semana 24, un 56,1 % de ojos tratados con aflibercept había ganado ≥ 15 letras en comparación con un 12,3 % en el grupo de inyecciones simuladas ($p < 0,001$) (diferencia del 43,8 %). La ganancia media (desviación media [DE]) en letras en el grupo de aflibercept fue de 17,3 (12,8) frente a una pérdida media de 4,0 (18,0) en el grupo simulado ($p < 0,001$) (diferencia promedio de mínimos cuadrados ajustada: 21,70 [IC del 95 %: 17,36-26,04]). La mejoría de la MAVC en el grupo de aflibercept ya era evidente a la semana 4 (tras la primera inyección) y continuaba hasta la semana 24, y disminuyó en el grupo de inyección simulada. En los análisis de subgrupos por MAVC basal, los porcentajes de ganancias de ≥ 15 letras también fueron superiores para el aflibercept frente al tratamiento simulado, tanto para MAVC $\leq 20/200$ (el 67,9 % frente al 16,7 %) como $> 20/200$ (el 52,3 % frente al 10,9 %). La situación basal de perfusión no afectó a las tasas de respuesta, con un 51,4 % de pacientes que ganaron ≥ 15 letras en el grupo de aflibercept frente a un 4,3 % en el grupo simulado en los ojos no perfundidos y un 58,4 % frente al 16 %, respectivamente, en los ojos perfundidos. El espesor central de la retina también disminuyó significativamente en el grupo de aflibercept (457,2 μm frente a 144,8 μm ; $p < 0,001$), empezando con la primera medida en la semana 4 tras la primera inyección y persistiendo en la semana 24. La progresión hacia cualquier tipo de neovascularización, en la semana 24, se observó en 5 ojos (6,8 %) tratados con inyección simulada y en ninguno en el grupo de aflibercept. Por otra parte, se observó una mejoría clínicamente relevante en la puntuación del cuestionario de función visual (*National Eye Institute Visual Functioning Questionnaire-25* [NEI VFQ-25]) de 7,2 puntos en el

grupo de aflibercept y 0,8 puntos en el grupo de inyecciones simuladas³⁹.

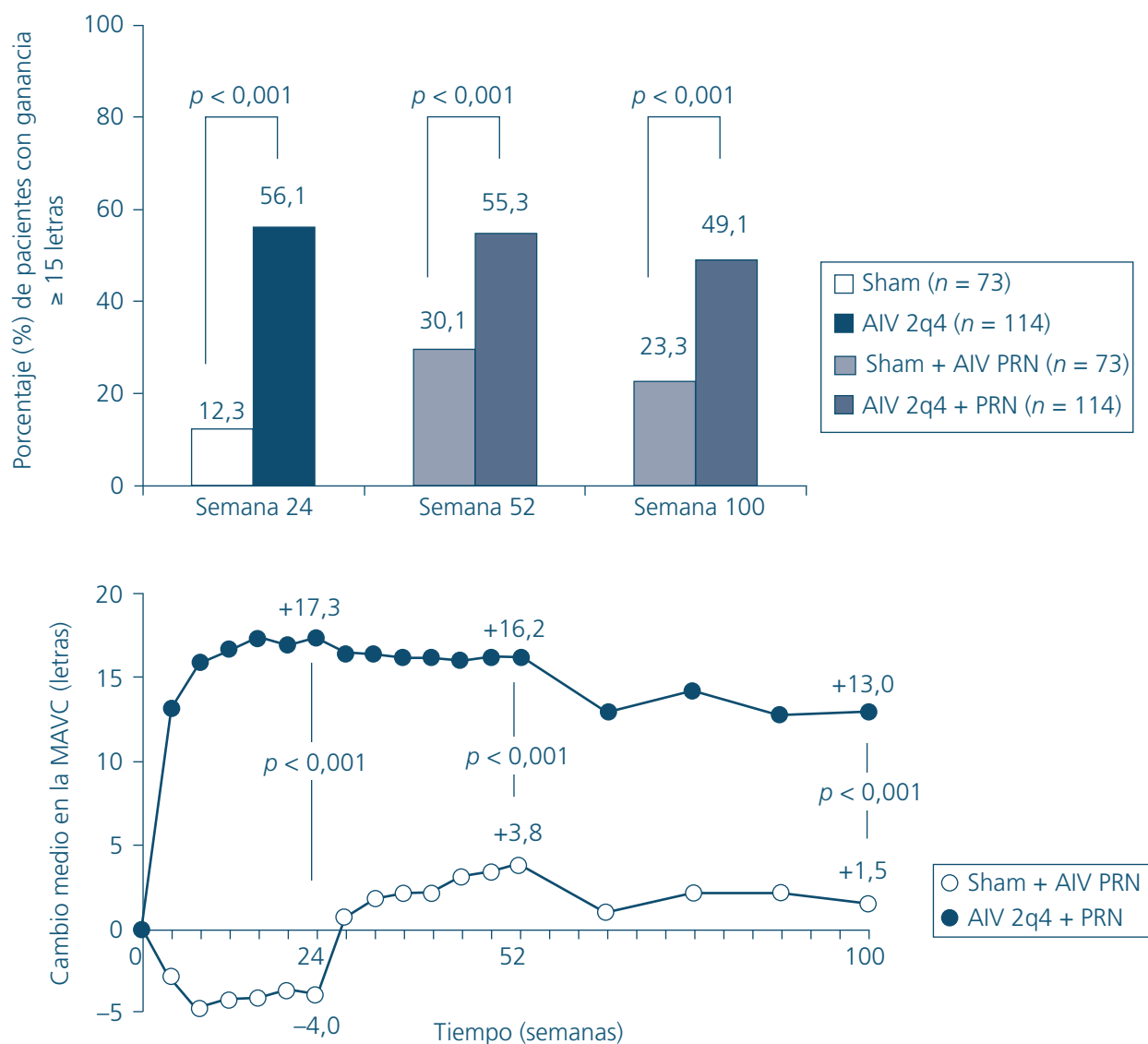
A partir de los 6 meses (de la semana 24 a la semana 52), los pacientes fueron tratados con aflibercept intravítreo (AIV) PRN, tanto los sujetos previamente asignados a aflibercept (AIV 2q4 + PRN) como los asignados a inyecciones simuladas (sham + AIV PRN)^{39,40}. A la semana 52, un 55,3 % de los pacientes del grupo de AIV 2q4 + PRN había ganado ≥ 15 letras ETDRS en comparación con un 30,1 % en el grupo de sham + AIV PRN ($p < 0,001$). El promedio de letras ganado fue de 16,2 frente a 3,8 para los grupos de AIV 2q4 + PRN y sham + AIV PRN, respectivamente ($p < 0,001$). Las ganancias de ≥ 15 letras también fueron superiores para el grupo de AIV 2q4 + PRN respecto al grupo de sham + AIV PRN en pacientes con MAVC basal tanto de $\leq 20/200$ (el 60,7 % frente al 22,2 %) como de $> 20/200$ (el 53,5 % frente al 32,7 %). Asimismo, la disminución del espesor central de la retina se mantuvo a las 52 semanas (413,0 μm para el grupo de AIV 2q4 + PRN frente a 381,8 μm para el grupo de sham + AIV PRN); no obstante, la diferencia entre ambos grupos ya no era significativa. No se observó ningún caso de neovascularización de la semana 24 a la semana 52 en el grupo de AIV 2q4 + PRN, mientras que hubo 5 casos en el grupo de sham + AIV PRN ($p = 0,006$). Respecto al NEI VFQ-25, se constató una mejoría clínicamente relevante: fue de 7,5 y de 5,1 puntos para los grupos de AIV 2q4 + PRN y sham + AIV PRN, respectivamente, y no resultó significativa la diferencia entre ambos grupos (los pacientes del grupo simulado ya recibían aflibercept en la fase PRN [semana 24 a 52]). El número medio de inyecciones fue mayor en el grupo de sham + AIV PRN (3,9 [0,3]) que en el grupo de AIV 2q4 + PRN (2,7 [0,2]).

Los resultados a las 100 semanas⁴⁴ continuaban mostrando diferencias significativas en la ganancia de ≥ 15 letras de la MAVC en favor del aflibercept (el 49,1 % para el grupo de AIV 2q4 + PRN frente al 23,3 % para el de sham + AIV PRN; $p < 0,001$). El cambio medio de la MAVC inicial hasta la semana 100 fue de +13 letras en el grupo de AIV 2q4 + PRN frente a +1,5 letras en el grupo de sham + AIV PRN ($p < 0,0001$). Las diferencias en la disminución del espesor central de la retina también fueron mayores en el grupo de AIV

2q4 + PRN (390 μ m) que en el grupo de sham + AIV PRN (343 μ m), pero las diferencias no resultaron significativas ($p = 0,366$). Entre la semana 52 y la semana 100, 6 pacientes (5,3 %) tratados con AIV 2q4 + PRN presentaron neovascularización frente a 6 pacientes (8,2 %) tratados con sham + AIV PRN. A lo largo del estudio (basal a la semana 100), el 1,8 % del grupo de AIV 2q4 + PRN y el 8,1 % del grupo de sham + AIV PRN recibieron fotocoagulación panretiniana ($p = 0,035$). Los cam-

bios en la puntuación total del NEI VFQ-25 no fueron significativamente diferentes a la semana 100 (6,3 frente a 3,6; $p = 0,262$). Los resultados funcionales y anatómicos del estudio COPENICUS^{39,40,44} a las 24, 52 y 100 semanas se presentan en las figuras 1 y 2. De los resultados del estudio COPENICUS se pueden extraer conclusiones de utilidad para el manejo de los pacientes con edema macular asociado a la oclusión de la vena central de la retina. Los pacientes de ambos grupos ob-

Figura 1. Resultados funcionales del estudio COPENICUS. Pacientes con ganancia de ≥ 15 letras a lo largo del estudio (panel superior) y cambio medio en la MAVC (letras) respecto a la situación basal (panel inferior)



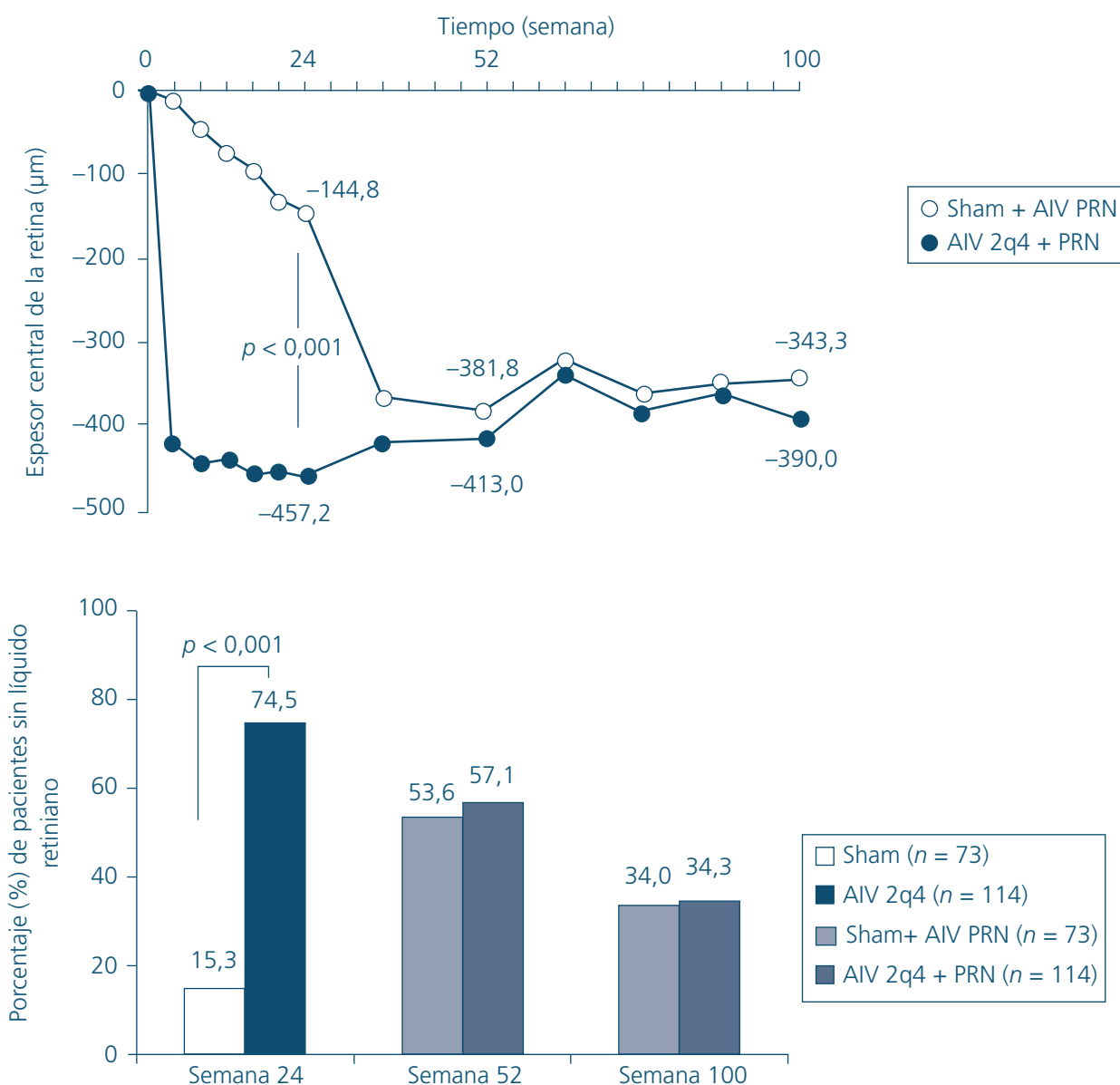
2q4: 2 mg cada cuatro semanas; AIV: aflibercept intravítreo; MAVC: mejor agudeza visual corregida; PRN: según necesidad; Sham: tratamiento simulado.

tuvieron un beneficio del tratamiento aunque este se demorara seis meses aunque el inicio precoz del tratamiento marcó una diferencia en la agudeza visual lo que va a favor del tratamiento temprano de los pacientes.

En el estudio GALILEO^{41,42,45}, con resultados a las 24 semanas, 52 semanas y 18 meses, se evaluaba la eficacia y seguridad del AIV 2q4 frente a inyecciones intraví-

treas simuladas. Un total de 177 pacientes (un ojo por paciente) participaron en este ensayo clínico aleatorizado (3:2), doble ciego y controlado, que se distribuyeron de la siguiente manera: 103 ojos en el grupo de aflibercept y 68 en el grupo de inyección simulada. Recibieron este tratamiento cada 4 semanas durante 6 meses, y los resultados se determinaron a la semana 24. Tras la semana 24, se sometió a los pacientes del grupo de

Figura 2. Resultados anatómicos del estudio COPENICUS. Cambio en el espesor central macular a lo largo del estudio (panel superior) y porcentaje de pacientes con ausencia de líquido retiniano (panel inferior)



2q4: 2 mg cada cuatro semanas; MAVC: mejor agudeza visual corregida; PRN: según necesidad; Sham: tratamiento simulado.

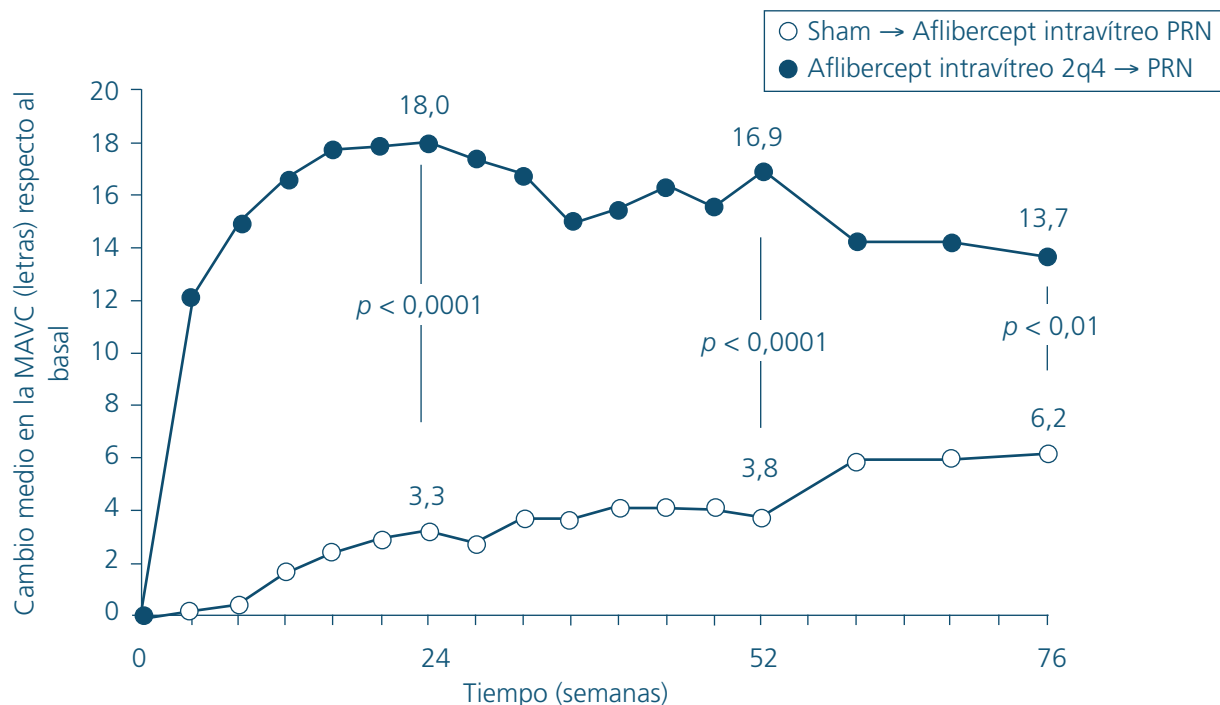
aflibercept a controles mensuales y recibieron tratamiento a demanda si cumplían criterios de retratamiento. Los del grupo simulado continuaron con tratamiento simulado a demanda hasta finalizar las 52 semanas. A partir de este momento, de la semana 52 a la 76, se controló a ambos grupos cada 8 semanas y recibieron aflibercept PRN. Los criterios de inclusión, así como las variables primarias y secundarias, fueron las mismas que para el estudio COPENICUS³⁹. A las 24 semanas, los resultados también fueron notablemente más favorables en el grupo de tratamiento activo frente al grupo de inyecciones simuladas: ganancia de ≥ 15 letras de la MAVC, el 60,2 % frente al 22,1 % ($p < 0,0001$); ganancia media de letras, 18,0 frente a 3,3 ($p < 0,0001$); y disminución media del espesor central de la retina, 448,6 μm frente a 169,3 μm ($p < 0,0001$). La calidad de vida relacionada con la visión se evaluó con el NEI VFQ-25, cuyas puntuaciones también fueron significativas en favor del aflibercept. De la semana 24 a la 52 los pacientes del grupo tratado con aflibercept pasaron a un régimen de tratamiento PRN y, a diferencia del estudio COPENICUS⁴⁰, los pacientes del grupo de inyecciones simuladas continuaron igual sin recibir tratamiento activo. Los criterios de retratamiento eran idénticos a los del estudio COPENICUS⁴⁰, incluyendo un aumento $> 50 \mu\text{m}$ en el espesor central de la retina en la tomografía de coherencia óptica respecto a la menor medida previa, la aparición o persistencia de quistes intrarretinianos o fluido subretiniano o edema difuso persistente $\geq 250 \mu\text{m}$ en el subcampo central, pérdida de visión igual o mayor a 5 letras en comparación con la mejor visión previa registrada tras el inicio del tratamiento independientemente del espesor macular o incremento mayor o igual de 5 letras respecto a la visita anterior que fuera sugestiva de un potencial de mejoría con una nueva dosis. A las 52 semanas⁴² se mantenían los mayores beneficios funcionales y anatómicos del grupo tratado con aflibercept (AIV 2q4 PRN) frente al grupo de inyecciones simuladas: ganancia de ≥ 15 letras de la MAVC, el 60,2 % frente al 32,4 % ($p < 0,0001$); ganancia media de letras, 16,9 frente a 3,8 ($p < 0,0001$); y disminución media del espesor central de la retina de 423,5 μm frente a 219,3 μm ($p < 0,0001$). Al analizar a los pacientes según la perfusión basal de la retina, la administración de AIV 2q4 $\rightarrow$ PRN tuvo un efecto similar entre pacientes perfundidos

y no perfundidos. La puntuación total del NEI VFQ-25 fue estadísticamente significativa en favor del grupo tratado con aflibercept. Durante las 52 semanas de tratamiento, el número medio (desviación media [DE]) de inyecciones fue de 11,8 (2,8) y 10,5 (4,2) en el grupo de aflibercept e inyecciones simuladas, respectivamente. Sin embargo, durante la fase de tratamiento PRN (semana 24 a 52), el 70,3 % de los pacientes del grupo de aflibercept que completó esta fase recibió tres inyecciones o menos de aflibercept (media: 2,5 [1,7]).

Los resultados del estudio GALILEO a los 18 meses⁴⁵ demuestran que las mejorías visuales observadas tras una pauta inicial de dosis fijas mensuales se mantienen cuando se espacian los intervalos de tratamiento basados en la evolución visual y anatómica. La proporción de pacientes con ganancia de ≥ 15 letras de la semana 52 a la semana 76 fue del 57,3 y el 29,4 % para los grupos de AIV 2q4 $\rightarrow$ PRN e inyecciones simuladas (sham $\rightarrow$ PRN), respectivamente ($p < 0,001$). Asimismo, la disminución del espesor macular central fue superior en el grupo de AIV 2q4 $\rightarrow$ PRN, pero las diferencias no resultaron estadísticamente significativas ($-389,4 \mu\text{m}$ frente a $-306,4 \mu\text{m}$; $p = 0,112$). En las 76 semanas de estudio, 8 pacientes (7,8 %) en el grupo de AIV 2q4 $\rightarrow$ PRN y 6 pacientes (8,8 %) en el grupo de sham $\rightarrow$ PRN desarrollaron neovascularización. La puntuación total del NEI VFQ-25 seguía siendo estadísticamente significativa en favor del grupo de AIV 2q4 $\rightarrow$ PRN frente a sham $\rightarrow$ PRN (mejorías de 7,4 frente a 4,9; $p = 0,045$). Los resultados referentes a la visión y los cambios anatómicos a lo largo del estudio GALILEO^{41,42,45} se resumen en las figuras 3 y 4.

En relación a los anti-VEGF en OVCR se realizó un metaanálisis de seis ensayos clínicos aleatorizados y controlados con inyección simulada o no tratamiento incluyendo 937 pacientes. Los resultados mostraron evidencia de alta calidad del efecto beneficioso del tratamiento intravítreo con fármacos anti-VEGF en el edema macular secundario a OVCR, con una probabilidad 2,71 veces mayor de ganancia de ≥ 15 letras de la MAVC (datos metaanálisis de los 6 estudios) y un riesgo 80 % menor de pérdida de 15 letras ETDRS (datos metaanálisis de 5 estudios) a los 6 meses en comparación con las inyecciones simuladas.⁴⁶

Figura 3. Resultados funcionales del estudio GALILEO a las 24, 52 y 76 semanas. Cambio medio en la MAVC (letras) respecto a la situación basal



2q4: 2 mg cada cuatro semanas; MAVC: mejor agudeza visual corregida; PRN: según necesidad; Sham: tratamiento simulado.

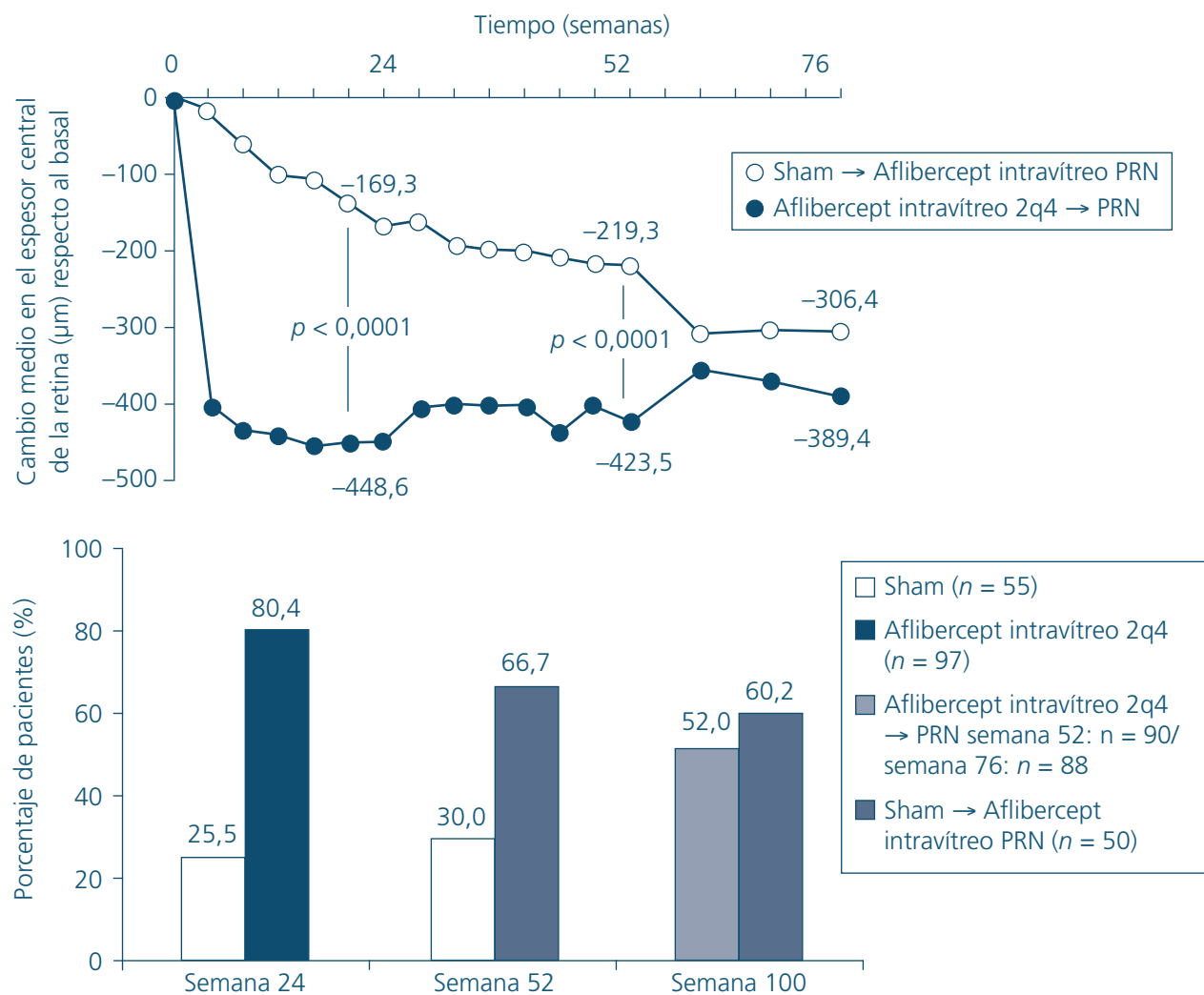
EVIDENCIA ACTUAL DEL TRATAMIENTO ANTIFACTOR DE CRECIMIENTO ENDOTELIAL VASCULAR CON AFLIBERCEPT EN LA OCLUSIÓN DE RAMA VENOSA RETINIANA

El aflibercept ha sido aprobado también por las autoridades regulatorias (FDA y EMA) para el tratamiento del edema macular secundario a ORVR.

Respecto a la ORVR, se realizó el estudio VIBRANT^{47,48}, el primer estudio comparativo de un anti-VEGF frente a un tratamiento de fotocoagulación macular con láser. En pacientes con edema macular secundario a ORVR, el tratamiento con inyecciones intravítreas de 2 mg de aflibercept se comparó con fotocoagulación macular con láser de rejilla en un estudio de fase 3, aleatorizado, doble ciego y con control activo, con resultados a 24 y 52 semanas^{47,48}. La variable principal de eficacia era la proporción de pacientes con ganancia de ≥ 15 letras ETDRS de la MAVC en compa-

ración con la situación basal en la semana 24, y las variables secundarias incluían el cambio en la MAVC y en el espesor central de la retina a la semana 24. Se analizó un ojo por paciente. Los pacientes recibieron una inyección mensual de aflibercept 2q4 ($n = 91$) hasta la semana 20 o fotocoagulación macular con láser de rejilla ($n = 92$) con la posibilidad de un tratamiento de rescate si fuera necesario, entre las semanas 12 y 20. El porcentaje de pacientes con ganancia de ≥ 15 letras ETDRS de la MAVC fue del 52,7 % en el grupo de aflibercept y del 26,7 % en el grupo de láser ($p = 0,0003$), con una ganancia media de 17,0 y 6,9 letras ETDRS en los grupos de aflibercept y láser, respectivamente ($p < 0,0001$). La disminución media del espesor central de la retina fue de 280,5 μm para los pacientes tratados con aflibercept y de 128,0 μm para los tratados con láser ($p < 0,0001$)⁴⁷. Por otra parte, el tratamiento con AIV aumentó la agudeza visual en los subgrupos de pacientes tanto con retinas perfundidas (definidas como < 10 áreas de disco de zona no perfundidas en la angiografía fluoresceínica)

Figura 4. Resultados anatómicos del estudio GALILEO. Cambio en el espesor central macular a lo largo del estudio (panel superior) y porcentaje de pacientes con ausencia de líquido retiniano (panel inferior)



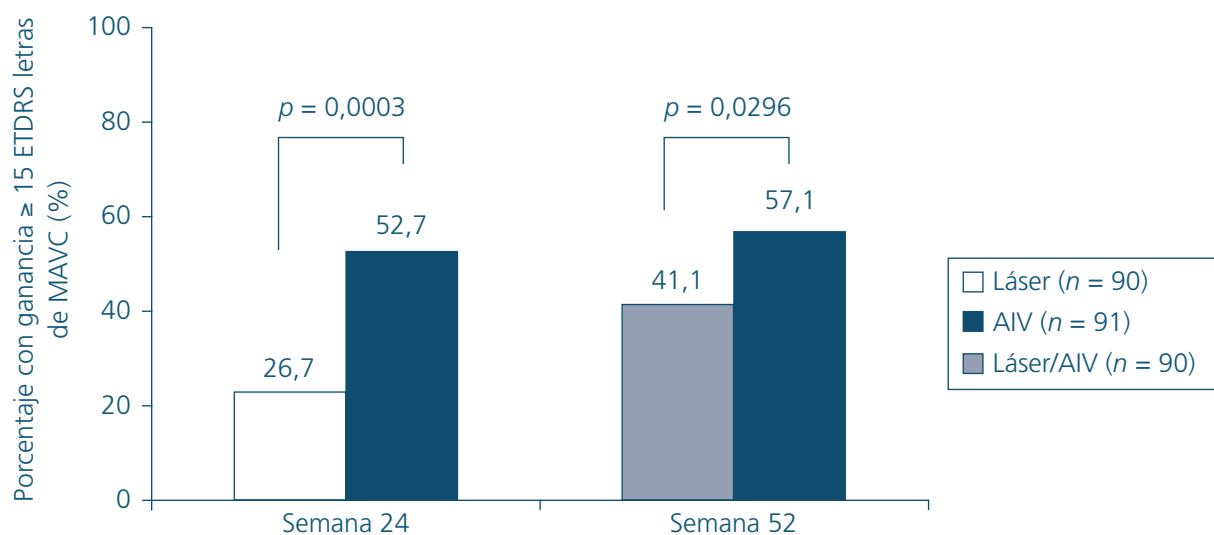
2q4: 2 mg cada cuatro semanas; MAVC: mejor agudeza visual corregida; PRN: según necesidad; Sham: tratamiento simulado.

como en las no perfundidas en situación basal (subgrupo con retinas perfundidas: cambio medio de la MAVC de 14,3 letras frente a 5,7 letras en el grupo de láser [$p < 0,0001$]; retinas no perfundidas: cambio medio de la MAVC de 19,1 letras frente a 11,3 letras [$p = 0,100$]). En el momento basal, el 60,4 y el 68 % de los ojos presentaban retinas perfundidas en el grupo de AIV y láser, respectivamente, pasando a las 24 semanas a ser de un 80,2 y un 67,1 %, respectivamente ($p = 0,049$).

En el estudio a las 52 semanas⁴⁸, los resultados eran exploratorios y los valores de la p se consideraron nomi-

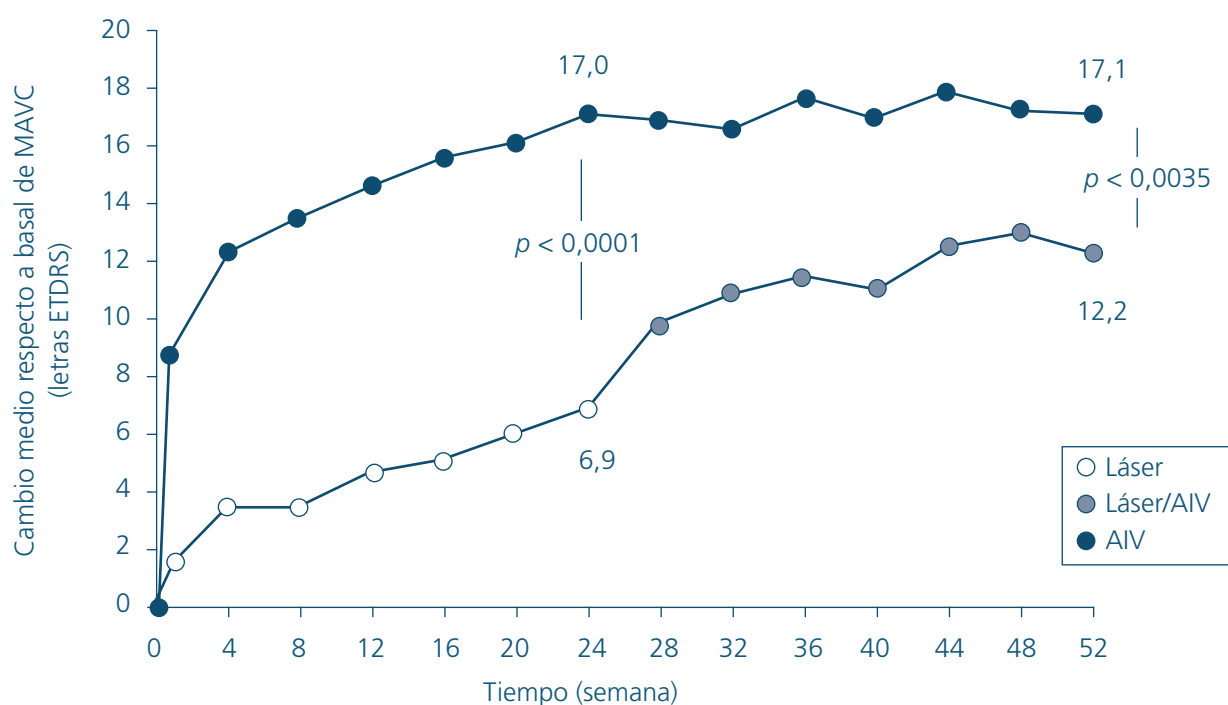
nales. La pauta para los pacientes tratados con aflibercept fue de 1 inyección cada 8 semanas, con rescate de láser en la semana 36 si se precisaba, y para los pacientes tratados con láser, 3 dosis de carga de aflibercept mensuales seguidas de 1 inyección intravítrea cada 8 semanas a partir de la semana 24 (láser/AIV). A las 52 semanas, el porcentaje de pacientes con ganancia de ≥ 15 letras ETDRS de la MAVC fue del 57,1 % en el grupo de aflibercept y del 41,1 % en el grupo de láser/AIV ($p = 0,0296$) (figura 5) con una ganancia media de 17,1 y 12,2 letras ETDRS en los grupos de aflibercept y láser/AIV, respectivamente ($p < 0,0035$) (figura 6). Considerando los subgrupos de ojos en relación con la perfu-

Figura 5. Estudio VIBRANT. Porcentaje de pacientes que mejoran ≥ 15 letras ETDRS desde el valor basal hasta las semanas 24 y 52 con inyecciones de AIV frente a láser y láser/AIV (diferencias significativas a las semanas 24 y 52)



AIV: aflibercept intravítreo; MAVC: mejor agudeza visual corregida; ETDRS: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study.

Figura 6. Estudio VIBRANT. Cambio medio en comparación con la situación basal de la MAVC con el tratamiento de inyecciones de AIV frente a láser y láser/AIV (diferencias significativas a las semanas 24 y 52)



AIV: aflibercept intravítreo; MAVC: mejor agudeza visual corregida; ETDRS: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study.

sión o no en el momento basal, la ganancia en la MAVC fue en el primer caso de 13,7 letras en el grupo de AIV y de 11,9 letras en el grupo de láser/AIV a las 52 semanas, y de 20 letras para AIV y 15,6 para láser/AIV en los ojos no perfundidos. La disminución media del espesor central de la retina fue de 283,9 μm frente a 249,3 μm para los tratados con aflibercept y láser/AIV, respectivamente ($p < 0,0218$) (figura 7). En el grupo de aflibercept, un 10,6 % de los ojos recibió tratamiento con láser de rescate a la semana 36, y en el grupo de láser/AIV un 80,7 % precisó láser de rescate de la semana 24 a la 48. Los datos de este estudio permiten concluir que el tratamiento con 2 mg de aflibercept cada 8 semanas, tras un período inicial de 6 inyecciones cada 4 semanas, mantiene el control del edema macular y los efectos beneficiosos sobre la función visual hasta la semana 52. En el grupo inicialmente tratado con láser, el rescate con AIV a partir de la semana 24 se asociaba con mejoras visuales sustanciales a la semana 52, aunque no lograron alcanzar los mismos resultados⁴⁸.

La posibilidad de espaciar la pauta de inyecciones intravítreas cada 8 semanas tras un período inicial de

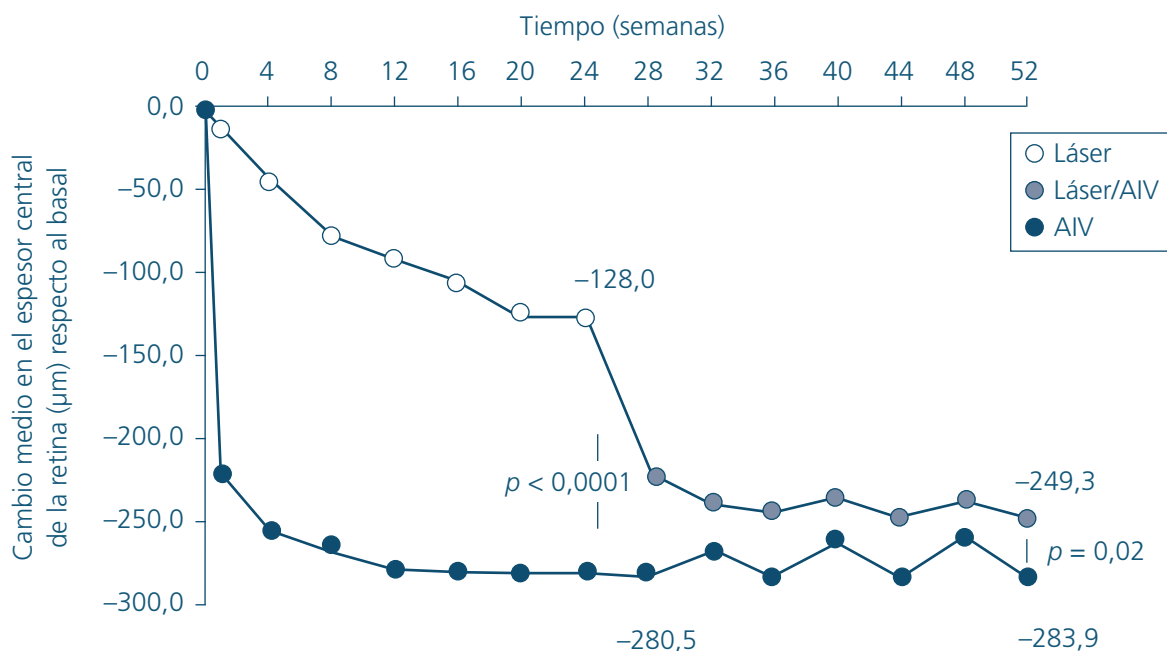
6 inyecciones cada 4 semanas, como se ha visto en el estudio, manteniendo los buenos resultados, representa una notoria ventaja del uso de aflibercept para el tratamiento de las OVR en la práctica diaria, con menos molestias para el paciente, disminución de carga de trabajo para el oftalmólogo y ahorro de costes para del sistema sanitario.

EFFECTOS ADVERSOS OCULARES Y NO OCULARES (SISTÉMICOS)

En el edema macular secundario a oclusión de la vena central de la retina

En el estudio COPERNICUS^{39,40,44}, desde el momento basal hasta la semana 100, el porcentaje de pacientes que presentó **eventos adversos oculares** fue similar en ambos grupos. Considerando desde el momento basal hasta la semana 52, los efectos adversos oculares más frecuentes observados en los grupos de AIV 2q4 + PRN y sham + AIV PRN, respectivamente, fueron disminución de la agudeza visual (el 18,4 y el 21,6 %), hemorragia conjuntival (el 16,7 y el 18,9 %), dolor

Figura 7. Estudio VIBRANT. Disminución en el espesor central macular a lo largo del estudio, con diferencias significativas a las 24 y a las 52 semanas



AIV: aflibercept intravítreo.

ocular (el 15,8 y el 9,5 %) y aumento de la presión intraocular (el 12,3 y el 13,5 %). Entre las semanas 52 y 100, los que aparecieron con una frecuencia ≥ 10 % fueron disminución de la agudeza visual (el 16,7 y el 10,8 %, respectivamente) y edema macular (el 11,4 y el 2,7 %, respectivamente). Respecto a los efectos **adversos oculares graves**, su incidencia fue del 8,8 y del 16,2 %, respectivamente, desde el inicio del estudio hasta la semana 100, la mayoría de ellos relacionados con la enfermedad o con el procedimiento de inyección, sin diferencias clínicamente relevantes entre los dos grupos de estudio en términos de frecuencia o patrón de efectos adversos.

En el estudio GALILEO^{41,42,45} los **efectos adversos oculares** más frecuentes de la semana 0 a la semana 52 fueron el edema macular (el 39,4 % en AIV 2q4 $\rightarrow$ PRN frente al 25 %, respectivamente), hemorragia conjuntival (el 17,3 % frente al 7,4 %) y la hemorragia retiniana (el 15,4 % frente al 11,8 %). Desglosando en las primeras 24 semanas⁴¹, los efectos adversos más frecuentes fueron dolor ocular, aumento de la presión intraocular (el 9,6 y el 5,9 %, respectivamente, y relacionado con el fármaco, el 2,9 y el 1,5 %, respectivamente) y la hemorragia conjuntival. En el período de la semana 52 a la 76⁴⁵, los efectos adversos más frecuentes fueron el edema macular (el 23,1 % frente al 5,8 %), la disminución de la agudeza visual (el 9,9 % frente al 1,9 %), hemorragia conjuntival (el 8,8 % frente al 5,8 %) y hemorragia retiniana (el 8,8 % frente al 5,8 %). Los **efectos adversos oculares graves** fueron poco habituales. Desde el inicio del tratamiento hasta la semana 76, el edema macular (el 3,8 % frente al 2,9 % para AIV 2q4 $\rightarrow$ PRN y sham $\rightarrow$ AIV PRN, respectivamente), la disminución de la agudeza visual (el 1,9 % frente al 1,5 %) y el glaucoma (el 0 % frente al 2,9 %) fueron los más comunes.

Los **eventos sistémicos** comunicados con más frecuencia en el estudio COPERNICUS^{39,40,44} fueron similares en los dos grupos desde el inicio a la semana 100. La hipertensión fue el único evento adverso sistémico que ocurrió en ≥ 10 % de los pacientes (el 19,3 % frente al 16,2 % para AIV 2q4 $\rightarrow$ PRN y sham $\rightarrow$ AIV PRN, respectivamente). También los eventos sistémicos

no oculares considerados graves ocurrieron con una frecuencia similar en ambos grupos, y la neumonía fue el único efecto adverso grave observado en más de un paciente (3 pacientes [5,0 %] en el grupo de sham $\rightarrow$ AIV PRN de la semana 52 a la 100).

En el estudio GALILEO^{41,42,45} los eventos adversos sistémicos se produjeron con una frecuencia similar en ambos grupos. La nasofaringitis fue el efecto más comúnmente observado (el 15,4 % frente al 25 %). Respecto a los efectos sistémicos graves, ocurrieron con una frecuencia similar en ambos grupos.

En el estudio COPERNICUS^{40,44} se documentaron efectos vasculares adversos, definidos según los criterios de la Antiplatelet Trialists' Collaboration (APTC), entre el inicio del estudio y las 100 semanas, en 2 pacientes (1,8 %) del grupo de AIV 2q4 $\rightarrow$ PRN (dos infartos de miocardio no fatales en un mismo paciente y un ictus no fatal en otro paciente) y en 2 pacientes (2,7 %) tratados con inyecciones simuladas (un infarto de miocardio no fatal y una arritmia mortal) en las primeras 24 semanas. Asimismo, 2 pacientes más fallecieron en el grupo de inyecciones simuladas durante el estudio (un caso de arritmia entre la semana 24 y la 52 y un caso de neumonía entre la semana 52 y la 100). No hubo ninguna muerte en el grupo de AIV 2q4 $\rightarrow$ PRN.

En el estudio GALILEO⁴⁵ no se registró ningún fallecimiento ni eventos tromboembólicos definidos por los APTC a lo largo del estudio.

En el edema macular secundario a oclusión de rama venosa retiniana

En el tratamiento del edema macular secundario a ORVR⁴⁸, el efecto adverso ocular más habitual fue la hemorragia conjuntival (el 24,2 % en el grupo de aflibercept y el 15,2 % en el grupo de láser/AIV). Durante las 52 semanas de tratamiento se observó neovascularización retiniana en 4 ojos, todos ellos en el grupo de láser/AIV (3 de ellos antes de la semana 24). No hubo ningún caso de endoftalmitis. Respecto a **eventos adversos oculares graves**, se evidenció un caso de catarata traumática en un paciente del grupo de

AIV. La incidencia de efectos adversos no oculares presentes en más de un 5 % de los pacientes, en los grupos de aflibercept y láser/AIV, fue del 11,0 y el 16,3 % para la hipertensión, del 8,8 y el 8,7 % para la nasofaringitis, del 6,6 y el 2,2 % para la bronquitis y del 3,3 y el 7,6 % para la infección de las vías urinarias. Los **eventos adversos graves** presentes en más de un paciente incluyeron neumonía, insuficiencia renal aguda, hipertensión y deshidratación, y fueron más frecuentes en el grupo de láser/AIV. Un paciente con neumonía falleció y otro sufrió un accidente vascular cerebral no fatal definidos por los APTC. Ambos casos eran pacientes tratados con láser antes de recibir aflibercept. Se comunicó un caso de infarto de miocardio agudo no fatal tras la semana 24 en un paciente del grupo de láser que ya había recibido AIV⁴⁸.

POSICIONAMIENTO DEL AFLIBERCEPT EN LA PRÁCTICA CLÍNICA

Los estudios COPERNICUS^{39,40,44} y GALILEO^{41,42,45} demostraron la eficacia del aflibercept en el tratamiento de la OVCR con un perfil de seguridad favorable con un régimen inicial de seis dosis mensuales seguido de pauta PRN. Los datos de ambos estudios mostraron que el efecto meseta se obtenía alrededor del mes 3, pero con un 15 % aproximadamente de pacientes que seguía mejorando con inyecciones mensuales siguientes. La verificación de la respuesta clínica al tercer mes fue la base para que la EMA estableciera la pauta de revisar la respuesta a los tres meses y, en función de la respuesta, administrar dosis mensuales hasta que el paciente estuviera estable anatómica y funcionalmente en tres revisiones mensuales⁴⁹. De este modo se reduce la probabilidad de infratratarse a pacientes que aún pueden beneficiarse del tratamiento mensual o sobretratarse a quien no precise tantas dosis. Una vez estabilizado el tratamiento, este puede continuarse o interrumpirse a intervalos más prolongados⁴⁹.

El estudio VIBRANT^{47,48} demostró un beneficio clínico del aflibercept en pacientes con ORVR, tanto en mejorías funcionales como anatómicas, ya en el primer mes de tratamiento, y alcanzó al tercer mes la mayoría de su efecto. Los resultados se mantuvieron a un año. El perfil de seguridad era compatible con el ya conoci-

do. La EMA consideró que el régimen de tratamiento del estudio podía someter a los pacientes a más tratamiento del preciso. Por ello, se estableció en la ficha técnica la misma pauta que para la OVCR^{49,50}.

La pauta que se ha de seguir con el aflibercept en el tratamiento de la OVR, tanto OVRC como ORVR, es, por tanto, una posología de tratamiento flexible, incluyendo una pauta de «tratar y extender». Hay que tener presentes las siguientes recomendaciones⁵¹:

- La dosis recomendada de Eylea® es 2 mg de aflibercept.
- El tratamiento se administra mensualmente y de forma continuada hasta que se observa una agudeza visual máxima y/o no hay signos de actividad de la enfermedad. Pueden ser necesarias tres o más inyecciones mensuales consecutivas.
- El tratamiento se puede entonces continuar con una pauta de «tratar y extender», aumentando gradualmente los intervalos para mantener unos resultados visuales y/o anatómicos estables.
- Si se observa un deterioro de los resultados visuales y/o anatómicos, se debe reducir el intervalo entre dosis según corresponda.

Véase el algoritmo de uso de aflibercept en la OVR (figura 8).

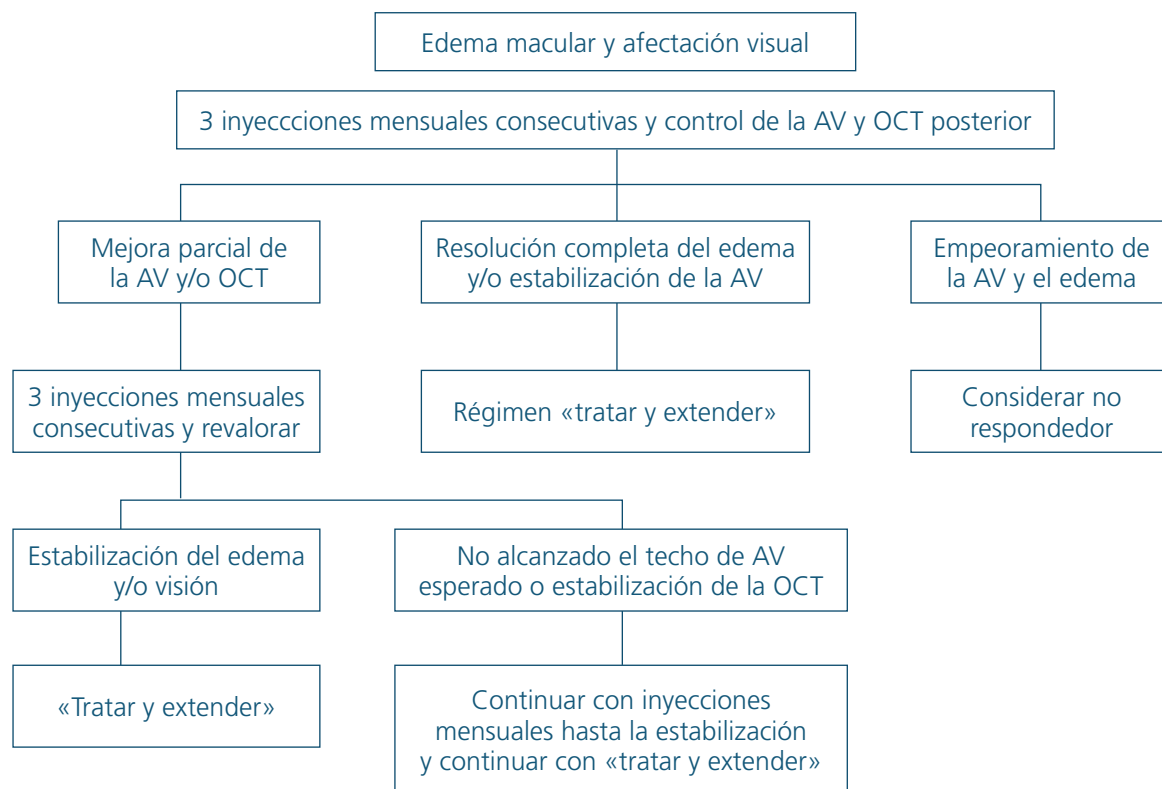
CONCLUSIONES

En pacientes con OVR, el VEGF se encuentra incrementado de forma importante, y es uno de los principales factores contribuyentes en la evolución y persistencia del edema macular.

El aflibercept tiene una afinidad significativamente mayor que otros anti-VEGF por el VEGF-A, principal factor de crecimiento relacionado con la permeabilidad y la angiogénesis³¹. Asimismo, el aflibercept se une a todas las isoformas del VEGF-A, así como a otros factores proangiogénicos, como el VEGF-B y el PlGF, que desempeñan un papel clave en la angiogénesis patológica y que no son bloqueados por otros fármacos.

Los datos de los estudios pivotaes de fase 3 para el tratamiento del edema macular secundario a OVCR (COPERNICUS^{39,40,44} y GALILEO^{41,42,45}) y del edema ma-

Figura 8. Algoritmo del uso de aflibercept en el tratamiento del edema macular secundario a oclusión de rama venosa retiniana (ORVR) u oclusión de la vena central de la retina (OVCR)



AV: agudeza visual; OCT: tomografía de coherencia óptica.

cular secundario a ORVR (VIBRANT^{47,48}) avalan el uso del aflibercept en estas indicaciones. Aflibercept ha demostrado, además, su eficacia tanto en el subgrupo de pacientes con retinas no perfundidas en situación basal, como en las perfundidas.

Desde una perspectiva práctica, la pauta «tratar y extender» tras un período inicial de dosis mensuales es una opción de tratamiento viable con disminución de la carga de monitorización en el tratamiento del edema macular secundario a OVR.

BIBLIOGRAFÍA

1. Rogers S, McIntosh RL, Cheung N, Lim L, Wang JJ, Mitchell P, et al. The prevalence of retinal vein occlusion: pooled data from population studies from the United States, Europe, Asia, and Australia. *Ophthalmology* 2010;117:313-9.e1.
2. Hayreh SS, Zimmerman MB, Podhajsky P. Incidence of various types of retinal vein occlusion and their recurrence and demographic characteristics. *Am J Ophthalmol* 1994;117:429-41.
3. Jaulim A, Ahmed B, Khanam T, Chatziralli IP. Epidemiology, pathogenesis, risk factors, clinical features, diagnosis, and complications. An update of the literature. *Retina* 2013;33:901-10.
4. Janssen MC, Den Heijer M, Cruysberg JR, Wollersheim H, Bredie SJ. Retinal vein occlusion: a form of venous thrombosis or a complication of atherosclerosis? A meta-analysis of thrombophilic factors. *Thromb Haemost* 2005;93:1021-6.
5. Ozdal PC, Ortaç S, Taşkıntuna I, Firat E. Posterior segment involvement in ocular Behçet disease. *Eur J Ophthalmol* 2002;12:424-31.
6. Kimmel AS, McCarthy MJ, Blodi CF, Folk JC. Branch retinal vein occlusion in sarcoidosis. *Am J Ophthalmol* 1989;107:561-2.
7. O'Hearn TM, Fawzi A, Esmaili D, Javaheri M, Rao NA, Lim JJ. Presumed ocular tuberculosis presenting as a branch retinal vein occlusion in the absence of retinal vasculitis or uveitis. *Br J Ophthalmol* 2007;91:981-2.
8. Saatci AO, Düzovalı O, Ozbek Z, Saatci I, Sarıalioglu F. Combined central retinal artery and vein occlusion in a child with systemic non-Hodgkin's lymphoma. *Int Ophthalmol* 1998-1999;22:125-7.
9. Lindblom B. Open angle glaucoma and non-central retinal vein occlusion--the chicken or the egg? *Acta Ophthalmol Scand* 1998;76:329-33.
10. Karia N. Retinal vein occlusion: pathophysiology and treatment options. *Clin Ophthalmol* 2010;4:809-16.
11. London NJ, Brown G. Update and review of central retinal vein occlusion. *Curr Opin Ophthalmol* 2011;22:159-65.
12. Kooragayala LM. Central retinal vein occlusion. Disponible en: URL: <http://emedicine.medscape.com/article/1223746-overview#a5> [último acceso: 20 de febrero de 2016].
13. Rehak J, Rehak M. Branch retinal vein occlusion: pathogenesis, visual prognosis, and treatment modalities. *Curr Eye Res* 2008;33:111-31.
14. Fraenkl SA, Mozaffarieh M, Flammer J. Retinal vein occlusions: the potential impact of a dysregulation of the retinal veins. *EPMA J* 2010;1:253-61.
15. Recupero SM, Perdicchi A, Scuderi GL, Amodeo S, Medori EM, Leonardi A. Visual acuity in central and branch vein retinal occlusion in the presence of macular edema: 1 year of follow-up. *Ann Ophthalmol (Skokie)* 2006;38:107-10.
16. Lang GE, Freissler K. Clinical and fluorescein angiography findings in patients with retinal vein occlusion. A unicenter study of 211 patients. *Klin Monbl Augenheilkd* 1992;201:234-9.
17. Parodi MB, Da Pozzo S, Saviano S, Ravalico G. Branch retinal vein occlusion and macroaneurysms. *Int Ophthalmol* 1997;21:161-4.
18. Singh M, Dhir L, Kon C, Rassam S. Tractional retinal break and rhegmatogenous retinal detachment consequent to branch retinal vein occlusion. *Eye (Lond)* 2006;20:1326-7.
19. Apostolopoulos M, Koutsandrea C, Chatjoulis D, Ladas J, Theodossiadis G. Late complications in branch retinal vein occlusion. *Int Ophthalmol* 1995-1996;19:281-5.
20. Rogers SL, McIntosh RL, Lim L, Mitchell P, Cheung N, Kowalski JW, et al. Natural history of branch retinal vein occlusion: an evidence-based systematic review. *Ophthalmology* 2010;117:1094-101.e5.
21. McIntosh RL, Rogers SL, Lim L, Cheung N, Wang JJ, Mitchell P, et al. Natural history of central retinal vein occlusion: an evidence-based systematic review. *Ophthalmology* 2010;117:1113-23.
22. Laouri M, Chen E, Looman M, Gallagher M. The burden of disease of retinal vein occlusion: review of the literature. *Eye (Lond)* 2011;25:981-8.
23. Ke Q, Costa M. Hypoxia-inducible factor-1 (HIF-1). *Mol Pharmacol* 2006;70:1469-80.
24. The Royal College of Ophthalmologists. Retinal vein occlusion (RVO) guidelines, 2015. Disponible en: URL: <https://www.rcophth.ac.uk/wp-content/uploads/2015/07/Retinal-Vein-Occlusion-RVO-Guidelines-July-2015.pdf> [último acceso: 21 de febrero de 2016].
25. Noma H, Funatsu H, Mimura T, Harino S, Hori S. Vitreous levels of interleukin-6 and vascular endothelial growth factor in macular edema with central retinal vein occlusion. *Ophthalmology* 2009;116:87-93.
26. Noma H, Mimura T, Yasuda K, Shimura M. Role of soluble vascular endothelial growth factor receptor signaling and other factors or cytokines in central retinal

- vein occlusion with macular edema. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2015;56:1122-8.
27. Noma H, Mimura T, Yasuda K, Shimura M. Role of soluble vascular endothelial growth factor receptors-1 and -2, their ligands, and other factors in branch retinal vein occlusion with macular edema. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2014;55:3878-85.
 28. Campa C, Alivernini G, Bolletta E, Parodi MB, Perri P. Anti-VEGF therapy for retinal vein occlusions. *Curr Drug Targets* 2016;17:328-36.
 29. Sarwar S, Bakbak B, Sadiq MA, Sepah YJ, Shah SM, Ibrahim M, et al. Fusion Proteins: aflibercept (VEGF Trap-Eye). *Dev Ophthalmol* 2016;55:282-94.
 30. Cao Y. Positive and negative modulation of angiogenesis by VEGFR1 ligands. *Sci Signal* 2009;(59):1-11.
 31. Holash J, Davis S, Papadopoulos N, Croll SD, Ho L, Russell M, et al. VEGF-Trap: a VEGF blocker with potent antitumor effects. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2002;99:11393-8.
 32. Papadopoulos N, Martin J, Ruan Q, Rafique A, Rosconi MP, Shi E, et al. Binding and neutralization of vascular endothelial growth factor (VEGF) and related ligands by VEGF Trap, ranibizumab and bevacizumab. *Angiogenesis* 2012;15:171-85.
 33. Coscas G, Loewenstein A, Augustin A, Bandello F, Battaglia Parodi M, Lanzetta P, et al. Management of retinal vein occlusion--consensus document. *Ophthalmologica* 2011;226:4-28.
 34. The Central Vein Occlusion Study Group. Evaluation of grid pattern photocoagulation for macular oedema in central vein occlusion. *Ophthalmology* 1995;102:1425-33.
 35. Ip MS, Scott IU, Van Veldhuisen PC, Oden NL, Blodi BA, Fisher M, et al. A randomised trial comparing the efficacy and safety of intravitreal triamcinolone with observation to treat vision loss associated with macular oedema secondary to central retinal vein occlusion: the Standard Care vs Corticosteroid for Retinal Vein Occlusion (SCORE) study report 5. *Arch Ophthalmol* 2009;127:1101-14.
 36. Haller JA, Bandello F, Belfort R Jr, Blumenkranz MS, Gillies M, Heier J, et al. Randomized, sham-controlled trial of dexamethasone intravitreal implant in patients with macular edema due to retinal vein occlusion. *Ophthalmology* 2010;117:1134-46.e3.
 37. Haller JA, Bandello F, Belfort R Jr, Blumenkranz MS, Gillies M, Heier J, et al. Dexamethasone intravitreal implant in patients with macular edema related to branch or central retinal vein occlusion twelve-month study results. *Ophthalmology* 2011;118:2453-60.
 38. Gómez-Ulla F, Abrales M, Besauri E, Fernández M, García-Layana A, Gil Manzanaro P, et al. Manejo de las oclusiones venosas de la retina. Guías de práctica clínica de la SERV. 2010. Disponible en: URL: <http://www.serv.es> [último acceso: 20 de febrero de 2016].
 39. Boyer D, Heier J, Brown DM, Clark WL, Vitti R, Berliner AJ, et al. Vascular endothelial growth factor Trap-Eye for macular edema secondary to central retinal vein occlusion: six-month results of the phase 3 COPERNICUS study. *Ophthalmology* 2012;119:1024-32.
 40. Brown DM, Heier JS, Clark WL, Boyer DS, Vitti R, Berliner AJ, et al. Intravitreal aflibercept injection for macular edema secondary to central retinal vein occlusion: 1-year results from the phase 3 COPERNICUS study. *Am J Ophthalmol* 2013;155:429-37.e7.
 41. Holz FG, Roider J, Ogura Y, Korobelnik JF, Simader C, Groetzsch G, et al. VEGF Trap-Eye for macular oedema secondary to central retinal vein occlusion: 6-month results of the phase III GALILEO study. *Br J Ophthalmol* 2013;97:278-84.
 42. Korobelnik JF, Holz FG, Roider J, Ogura Y, Simader C, Schmidt-Erfurth U, et al. Intravitreal aflibercept injection for macular edema resulting from central retinal vein occlusion: one-year results of the phase 3 GALILEO study. *Ophthalmology* 2014;121:202-8.
 43. NICE technological appraisal guideline [TAC 305]. Aflibercept for treating visual impairment caused by macular oedema secondary to central retinal vein occlusion. Disponible en: URL: <http://www.nice.org.uk/guidance/TA305/chapter/1-Guidance> [último acceso: 21 de febrero de 2016].
 44. Heier JS, Clark WL, Boyer DS, Brown DM, Vitti R, Berliner AJ, et al. Intravitreal aflibercept injection for macular edema due to central retinal vein occlusion. Two-year results from the COPERNICUS study. *Ophthalmology* 2014;121:1414-20.
 45. Ogura YO, Roider J, Korobelnik JF, Holz FG, Simader C, Schmidt-Erfurth U, et al. Intravitreal aflibercept for macular edema secondary to central retinal vein occlusion: 18-month results of the phase 3 GALILEO study. *Am J Ophthalmol* 2014;158:1032-8.
 46. Braithwaite T, Nanji AA, Lindsley K, Greenberg PB. Anti-vascular endothelial growth factor for macular oedema

- secondary to central retinal vein occlusion. Cochrane Database Syst Rev 2014;5:CD007325.
47. Campochiaro PA, Clark WL, Boyer DS, Heier JS, Brown DM, Vitti R, et al. Intravitreal aflibercept for macular edema following branch retinal vein occlusion: the 24-week results of the VIBRANT study. *Ophthalmology* 2015;122:538-44.
 48. Clark WL, Boyer DS, Heier JS, Brown DM, Haller JA, Vitti R, et al. Intravitreal aflibercept for macular edema following branch retinal vein occlusion: 52-week results of the VIBRANT study. *Ophthalmology* 2016;123:330-6.
 49. European Medicines Agency. Assessment Report. Eylea. International non-proprietary name: Aflibercept. Procedure No. EMEA/H/C/002392/II/0001. Disponible en: URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/002392/WC500148631.pdf [último acceso: 27 de abril de 2016].
 50. European Medicines Agency. Assessment Report. Eylea. International non-proprietary name: Aflibercept. Procedure No. EMEA/H/C/002392/II/0013. Disponible en: URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/002392/WC500185971.pdf [último acceso: 27 de abril de 2016].
 51. Eylea. Ficha técnica. Disponible en: URL: <http://oftalmologia.bayer.es/static/documents/Ficha-tecnica-EYLEA-2015-02-25.pdf>.

