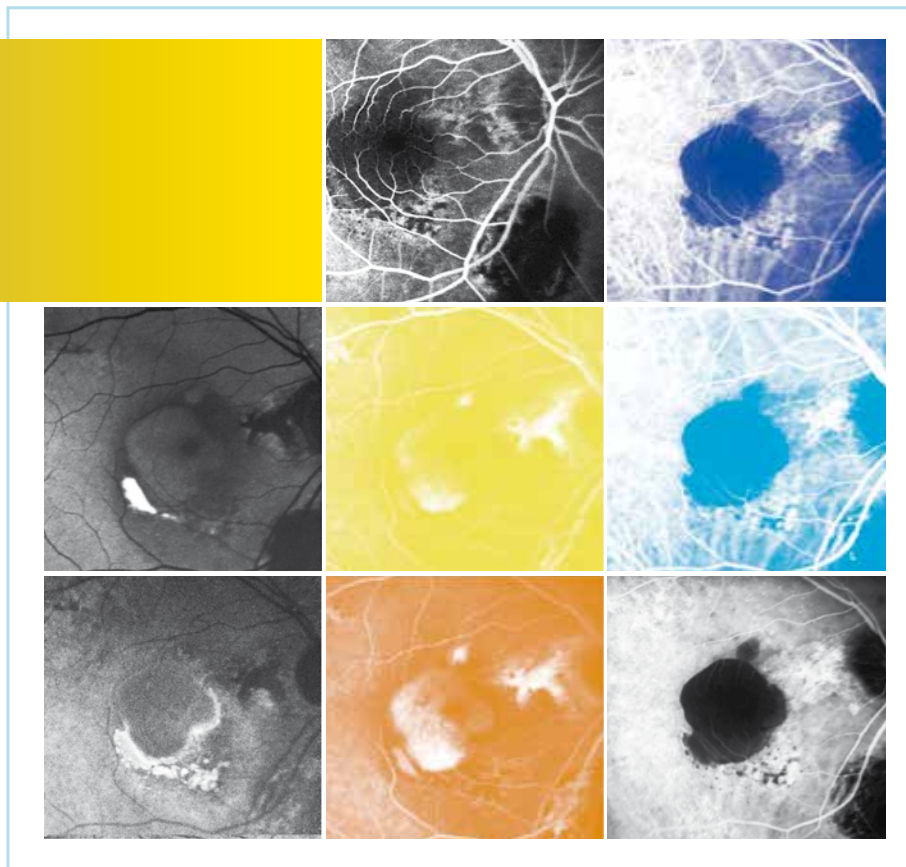


Perspectivas actuales del uso de aflibercept intravítreo en el edema macular diabético: consenso de un panel de expertos



Autores:

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

Título:

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

Autores:

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

Depósito legal: B 1494-2016

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.

Sumario

ÍNDICE DE AUTORES	2
INTRODUCCIÓN	5
EVIDENCIA QUE APOYA EL ABORDAJE ANTIFACTOR DE CRECIMIENTO ENDOTELIAL VASCULAR EN EL TRATAMIENTO DEL EDEMA MACULAR DIABÉTICO	6
AFLIBERCEPT PARA EL EDEMA MACULAR DIABÉTICO: EVIDENCIA ACTUAL	8
COMPARACIÓN DE AFLIBERCEPT CON BEVACIZUMAB Y RANIBIZUMAB	11
EL ENSAYO CLÍNICO PROTOCOLO T	11
OTROS ESTUDIOS	12
SEGURIDAD	13
ACONTECIMIENTOS ADVERSOS OCULARES	13
ACONTECIMIENTOS ADVERSOS NO OCULARES (SISTÉMICOS)	13
POSICIONAMIENTO DE AFLIBERCEPT EN LA PRÁCTICA CLÍNICA: ALGORITMO TERAPÉUTICO DEL EDEMA MACULAR DIABÉTICO	14
CONCLUSIONES	14
BIBLIOGRAFÍA	15
PROTOCOLO T	16

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

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

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 Corcóstequi, Peter K. Kaiser, Anat Loewenstein, José María Ruiz-Moreno y Patricia Udaondo

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 patogenia 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.

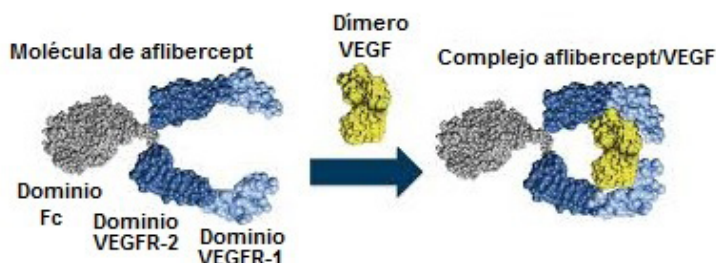
Tras la inyección intravítrea, una fracción de aflibercept se une al VEGF endógeno en el ojo formando un complejo inactivo, aunque aparentemente persiste una fracción de aflibercept libre. En un reciente estu-

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**

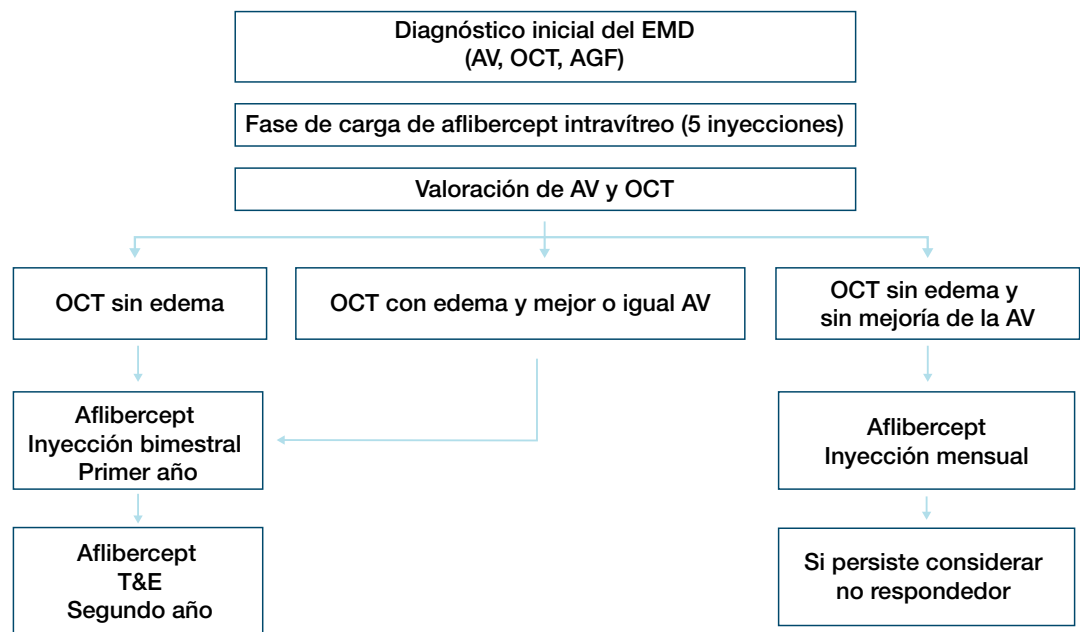
Manejo de aflibercept en la práctica clínica (figura 2).

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, Ruggenenti 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;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. 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

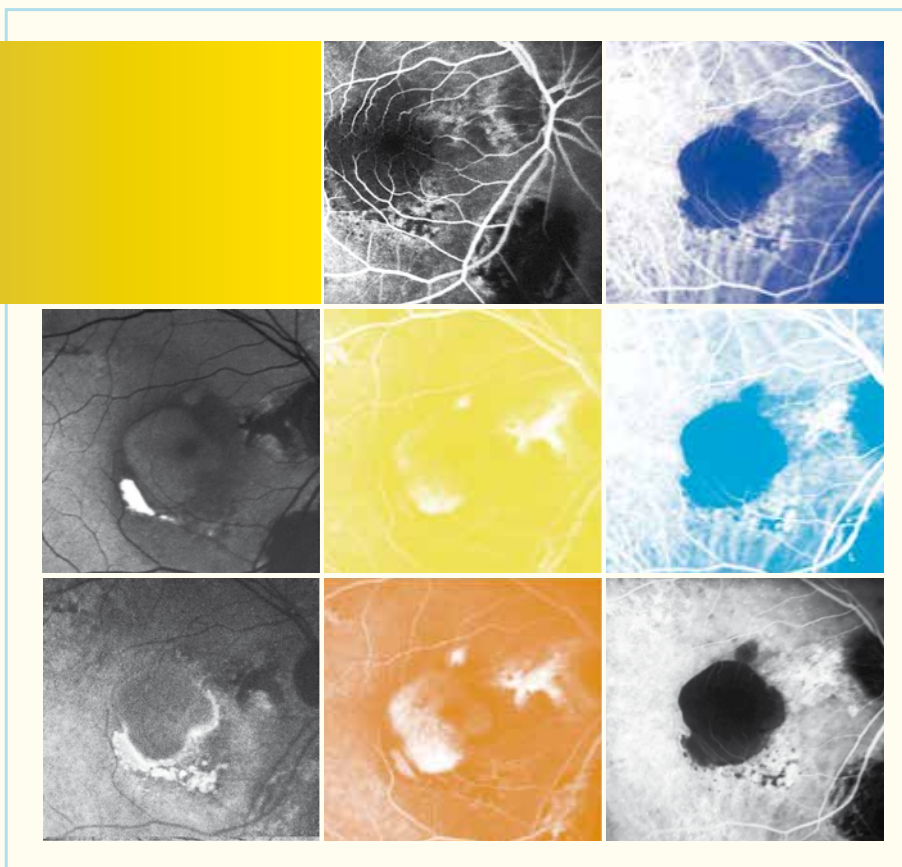
Ranibizumab dosing:

- 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

Peter K. Kaiser • Anat Loewenstein

José María Ruiz-Moreno • Patricia Udaondo



Index

INTRODUCTION	21
EVIDENCE SUPPORTING AN ANTI-VASCULAR ENDOTHELIAL GROWTH FACTOR APPROACH IN THE TREATMENT OF DIABETIC MACULAR EDEMA	22
AFLIBERCEPT FOR DIABETIC MACULAR EDEMA: CURRENT EVIDENCE	24
COMPARISON OF AFLIBERCEPT WITH BEVACIZUMAB AND RANIBIZUMAB	27
THE PROTOCOL T CLINICAL TRIAL	27
OTHER STUDIES	27
SAFETY	28
OCULAR ADVERSE EVENTS	28
NON-OCULAR (SYSTEMIC) ADVERSE EVENTS	29
PLACE OF AFLIBERCEPT IN CLINICAL PRACTICE: TREATMENT ALGORITHM FOR DME	29
CONCLUSIONS	29
REFERENCES	31
PROTOCOL T	32

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

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

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®, Genetech, 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™, Genetech, 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>).

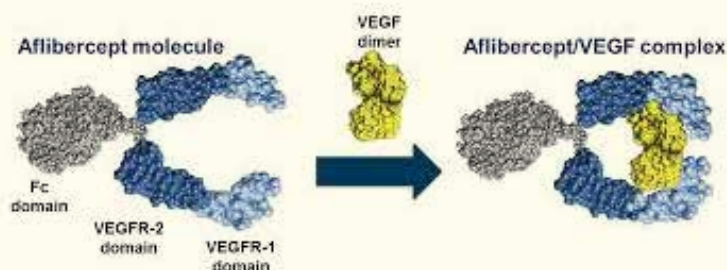
AFLIBERCEPT FOR DIABETIC MACULAR EDEMA: CURRENT EVIDENCE

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 μm 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 μm 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%).

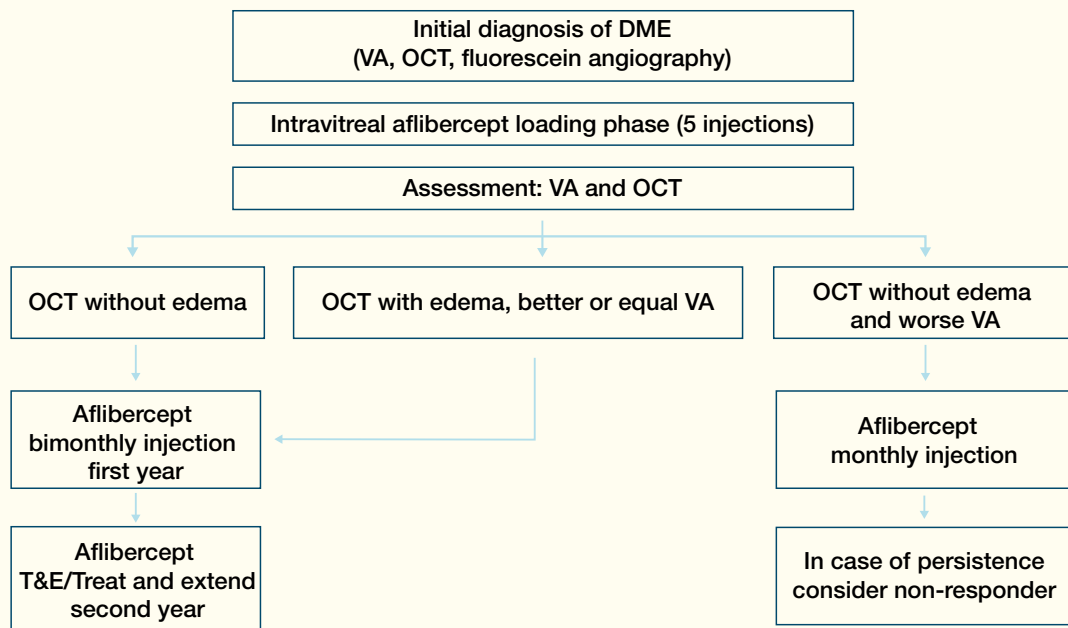
PLACE OF AFLIBERCEPT IN CLINICAL PRACTICE: TREATMENT ALGORITHM FOR DME

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)



VA: visual acuity; OCT: optical coherence tomography; T&E: treat and extend.

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 PlGF 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, 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, 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.



Bayer HealthCare

Bayer Hispania, S.L.
Avda. Baix Llobregat, 3-5
08970 Sant Joan Despí, Barcelona, España
www.bayerhealthcare.es