

AFLIBERCEPT EN DEGENERACIÓN MACULAR ASOCIADA A LA EDAD Y EDEMA MACULAR ASOCIADO A OVCR

(Informe para la CEMAI)
Octubre 2014

Glosario:

- ATA: acontecimientos tromboembólicos arteriales.
- CNV: neovascularización coroidea.
- DMAE: Degeneración macular asociada a la edad.
- EM: Edema macular.
- EMD: Edema macular diabético.
- ETDRS: *Early Treatment Diabetic Retinopathy Study* (estudio sobre el tratamiento precoz de la retinopatía diabética).
- MAVC: Mejor agudeza visual corregida.
- NEI VFQ-25: *National Eye Institute Visual Function Questionnaire*: cuestionario de función visual del Instituto Oftalmológico Nacional).
- OVCR: Oclusión de la vena central retiniana.
- OVR: Oclusión de la vena retiniana.
- ORVR: Oclusión rama de la vena retiniana.
- PIGF: Factor de crecimiento placentario.
- VEGA: Factor de crecimiento endotelial vascular.

1.- IDENTIFICACIÓN DEL FÁRMACO Y AUTORES DEL INFORME

Fármaco: aflibercept

Indicaciones clínicas solicitadas: Tratamiento de la degeneración macular asociada a la edad (DMAE) neovascular (exudativa) en pacientes adultos y de la alteración visual debida al edema macular secundario a OVCR.

Autores / Revisores: Pedro Luis Martín García (Hospital del Oriente de Asturias), Lucía Ordóñez Fernández (Hospital Monte Naranco)

Tipo de informe: Original

Declaración de conflicto de Intereses de los autores: Ninguna

2.- SOLICITUD Y DATOS DEL PROCESO DE EVALUACIÓN

Justificación de la solicitud: El informe se realiza a petición de la CURMP para las indicaciones de la DMAE neovascular (exudativa) en pacientes adultos y de la alteración visual debida al edema macular secundario a OVCR.

3.- AREA DESCRIPTIVA DEL MEDICAMENTO Y DEL PROBLEMA DE SALUD

3.1 Área descriptiva del medicamento

Nombre genérico: aflibercept

Nombre comercial: Eylea®

Laboratorio: Bayer Pharma AG.

Grupo terapéutico. Agentes oftalmológicos. Agentes antineovascularización.

Código ATC: S01LA05

Vía de administración: Vía intravítrea.

Tipo de dispensación: Uso hospitalario.

Información de registro: Centralizado. Autorizado por la EMA el 22/11/2012.

Presentaciones y precio				
Forma farmacéutica y dosis	Nº de unidades por envase	Código	Coste por unidad PVP + IVA	Coste por unidad PVL(-7,5%) + IVA
Eylea® 40mg/ml 1 vial 0,1 ml	1	6957417		713,80 €

3.2 Área descriptiva del problema de salud

DMAE¹:

La DMAE, es la primera causa de pérdida de visión del mundo occidental en pacientes de más de cincuenta años. Actualmente, más de 25 millones de personas sufren esta enfermedad en el mundo, y cada año se les suman alrededor de 500.000 afectados. La DMAE es una enfermedad ocular degenerativa que afecta a la zona de la retina especializada en la visión fina de los detalles y que nos permite leer o distinguir las caras de las personas (la mácula).

Existen muchos subtipos de DMAE, pero básicamente hay dos grandes formas: la húmeda, o exudativa, y la seca, o atrófica.

La DMAE exudativa, también conocida como húmeda o neovascular, es la forma menos frecuente de degeneración macular asociada a la edad (cerca del 15 %), pero es la que tiene una progresión más rápida. Necesita tratamiento inmediato para evitar que se destruya la visión central de forma irreversible en un periodo corto de tiempo (semanas o meses). La enfermedad produce hemorragias y derrames dentro de las capas de la retina, principalmente en la zona central: la mácula. Estas hemorragias, provocadas por pequeñas venas anormales (neovasos coroideos) que invaden la retina, desde la capa que está por debajo de ella (la coroidea), acaban por destruir la arquitectura neural de la mácula, lo que causa una pérdida de visión justo en el centro del campo visual.

Los enfermos de DMAE pierden progresivamente la visión central, lo que conlleva dificultades para realizar tareas de precisión, como conducir, leer o escribir. Los afectados pueden no reconocer la cara de una persona, pero sí caminar sin tropezar y mantener una cierta autonomía. Por otra parte, la estimación de las distancias y las alturas puede estar alterada, por lo que puede resultar difícil subir y bajar escaleras. La enfermedad suele empezar en un ojo, aunque acaba afectando a los dos. Por esta razón, es posible que el paciente no se dé cuenta del problema visual a no ser que, de forma fortuita, se tape el ojo sano y empiece a ver las líneas distorsionadas con el ojo afectado (metamorfopsia).

El principal tratamiento para intentar controlar la DMAE húmeda se realiza a partir de la aplicación de fármacos antiangiogénicos, mediante inyecciones intraoculares directamente en la cavidad vítrea. El fármaco actúa bloqueando la molécula que causa el desarrollo y la progresión de las membranas neovasculares en la DMAE húmeda: el factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF). Este tratamiento consigue detener la enfermedad en tres de cada cuatro casos y mejorarla en uno de cada tres. En casos seleccionados o resistentes, deben intentarse otros tratamientos alternativos, como la fotocoagulación láser, ya sea directa o de los vasos nutrientes, la terapia fotodinámica y, en algunos casos, la combinación con microcirugía vitreoretiniana macular.

Edema macular secundario a OVCR²:

La Oclusión de la vena de la retina (OVR) es una enfermedad heterogénea que se manifiesta de diferentes formas dependiendo de dónde se produce la oclusión, y de si es de tipo isquémico o no. Después de la Retinopatía Diabética, las OVR constituyen la segunda enfermedad vascular retinal más frecuente. La prevalencia global de la OVR en la población mayor de 30 años se ha estimado en aproximadamente 0,52%; 0,44% para la oclusión de rama venosa retiniana (ORVR), y 0,08% para la oclusión de vena central de la retina (OVCR).

La principal causa de disminución de agudeza visual (AV) en la OVR es el desarrollo de un edema macular (EM). Este EM se produce como consecuencia de que la hipoxia e isquemia retinianas, secundarias a la formación del trombo venoso, dan lugar un incremento de la producción del VEGF, así como de otros mediadores de la inflamación, lo cual origina un aumento de la permeabilidad vascular con el consiguiente desarrollo de dicho EM.

La clasificación de las OVR se realiza según la localización de la obstrucción, los vasos implicados y al estado perfusional, tanto de la mácula como de la retina periférica. Esta diferenciación se hace basándose en que son entidades que presentan una historia natural, un pronóstico y un tratamiento diferentes. Desde el punto de vista anatómico distinguimos básicamente 2 tipos de oclusiones venosas:

- OVCR: oclusión de la vena central de la retina localizada en el nervio óptico.
- ORVR: la oclusión se produce más allá del disco óptico.

Actualmente las opciones terapéuticas para resolver el edema macular secundario a las OVR, en los casos en los que exista buena perfusión macular, se basan en los fármacos antiangiogénicos y los corticoides intravítreos.

EMD³

El edema macular diabético es la causa principal de pérdida de visión en los pacientes diabéticos. Aparece como consecuencia de la hiperglucemia mantenida que, junto a otros factores sistémicos como la hipertensión e hiperlipidemia, produce una disfunción vascular, aumentándose la permeabilidad que conlleva al edema o produciéndose oclusiones de la microcirculación provocando isquemia.

La prevalencia del edema macular diabético difiere según sea diabetes tipo I o II y del uso o no de insulina. Así según el estudio Wisconsin Epidemiologic Study of Retinopathy (WESDR)⁴ el 11,1% de los diabéticos tipo I tenían edema macular, frente al 8,4% de los diabéticos tipo II. En este grupo II, los pacientes insulino dependientes tenían en un 15% edema frente al 3,7% de los que no tomaban insulina. Hasta un 10% de los pacientes con diabetes desarrollará un EMD durante su vida.

El edema macular está relacionado con la severidad de la retinopatía que presenta el paciente. Así estará presente en el 3% de los pacientes con retinopatía diabética no proliferante leve, en el 38% si es moderada-severa y en el 71% si es proliferante. También está relacionado con la duración de la enfermedad. Así el WESDR observó como a los 10 años del diagnóstico de la diabetes la incidencia del edema macular era de 20,1% en diabéticos tipo I, del 25,4% en tipo II con insulina y del 13,9% en tipo II sin insulina¹⁷ (siendo 8,2%, 8,4% y 2,9% respectivamente a los 4 años del diagnóstico).

El tratamiento del EMD se basa en el control metabólico y la fotocoagulación con láser térmico. Los esteroides y anti-VEGF como monoterapia o en combinación, se están utilizando con resultados esperanzadores como alternativa al tratamiento con láser.

3.3 Características comparadas con otros medicamentos con las mismas indicaciones.

Características comparadas con otros medicamentos similares		
Nombre	Aflibercept (Eylea®)	Ranibizumab (Lucentis®)
Presentación	Aflibercept 40mg/ml 1 vial con 0,28 ml.	Lucentis 10 mg/ml 1 vial con 0,23 ml.
Posología	DMAE: 2 mg; 3 dosis/4 sem+ 1 adm/8 sem OVRC: 3 dosis/4 sem + según respuesta.	0,5 mg; 1 dosis mensual mínimo 3 adm + según respuesta.
Nº Adm. 1º año estímadas	7	7
Vía	Intravítrea	Intravítrea
Mecanismo de acción	Proteína de fusión recombinante, actúa como un receptor anzuelo soluble que se une al VEGF-A y al PIGF con mayor afinidad que sus receptores naturales, por lo que es capaz de inhibir la unión y activación de estos receptores habituales para el VEGF.	Anticuerpo anti VEGF humanizado. Fragmento (inhibe todas las isoformas).
Indicaciones	-DMAE neovascular (exudativa). -Alteración visual debida al edema macular secundario a la OVRC. -Alteración visual debida a edema macular diabético.	-Tratamiento de la DMAE exudativa. -Alteración visual debida al edema macular secundario a la OVRC. -Alteración visual debida a edema macular diabético. -Alteración visual debida a neovascularización coroidea secundaria a la miopatía patológica.
Características diferenciales	Mayor afinidad. Mayor permanencia en el ojo.	Menor permanencia dentro del ojo, mayor penetración en capas profundas de la retina.
Coste por unidad PVL(-7,5%) + IVA	713,80 €	713,80 €
Nº dosis tras fraccionamiento vial	3-4*	2-3*
Precio dosis tras fraccionamiento	237,93 € - 178,45 €	356,90 € - 237,93 €

* Nº de dosis que se pueden obtener tras fraccionamiento, dependiendo del número de viales utilizados y la técnica empleada. El vial de Eylea® contiene 0,28 ml y el de Lucentis® contiene 0,23 ml.

4.- AREA DE ACCIÓN FARMACOLÓGICA.**4.1 Mecanismo de acción⁵.**

Aflibercept es una proteína de fusión recombinante que consta de porciones de los dominios extracelulares de los receptores 1 y 2 del VEGF humano fusionados con la porción Fc de la IgG1 humana. Aflibercept se produce en células K1 de ovario de hámster chino (CHO) mediante tecnología de DNA recombinante.

Aflibercept actúa como un receptor anzuelo soluble que se une al VEGF-A y al PIGF con mayor afinidad que sus receptores naturales, por lo que es capaz de inhibir la unión y activación de estos receptores habituales para el VEGF.

El factor de crecimiento endotelial vascular-A (VEGF-A) y el factor de crecimiento placentario (PIGF) son miembros de la familia VEGF de factores angiogénicos que pueden actuar como potentes factores mitógenos, quimiotácticos y de permeabilización vascular para las células endoteliales. El VEGF actúa a través de dos receptores tirosina quinasa, VEGFR-1 y VEGFR-2, presentes en la superficie de las células endoteliales. El PIGF se une solamente a VEGFR-1, que también se encuentra en la superficie de los leucocitos. La activación excesiva de estos receptores por el VEGF-A puede provocar una neovascularización patológica y una permeabilidad vascular excesiva. El PIGF puede actuar sinérgicamente con el VEGF-A en estos procesos y se sabe que también favorece la infiltración leucocitaria y la inflamación vascular.

4.2 Indicaciones clínicas formalmente aprobadas^{5,6}.

AEMPS: Aflibercept está indicado para:

- El tratamiento de la degeneración macular asociada a la edad (DMAE) neovascular (exudativa) en pacientes adultos.
- Alteración visual debida al edema macular secundario a la oclusión de la vena central retiniana (OVCR).
- Alteración visual debida al edema macular diabético (EMD). Aprobado en JUL-2014.

4.3 Posología, forma de preparación y administración^{5,6}.

DMAE exudativa

La dosis recomendada es 2 mg de aflibercept, equivalente a 50 microlitros.

El tratamiento se inicia con una inyección mensual para las tres primeras dosis, seguido de una inyección cada dos meses. No es necesario realizar una monitorización entre inyecciones.

Tras los primeros 12 meses de tratamiento, el intervalo entre tratamientos puede ampliarse en función de los resultados visuales y anatómicos.

La dosis se debe aplazar en los 28 días previos o posteriores a una cirugía intraocular planificada o realizada.

Edema macular secundario a OVCR

La dosis recomendada es 2 mg de aflibercept, equivalente a 50 microlitros.

Después de la inyección inicial, el tratamiento se administra mensualmente. El intervalo entre dos dosis no debe ser inferior a un mes.

A destacar que:

- Si no hay ninguna mejoría en los resultados visuales y anatómicos en el transcurso de las tres primeras inyecciones, no se recomienda continuar con el tratamiento.
- El tratamiento se administra mensualmente y de forma continuada hasta que los resultados visuales y anatómicos son estables durante tres evaluaciones mensuales. A partir de ese momento se debe reconsiderar la necesidad del tratamiento continuado.
- Si es necesario, el tratamiento puede continuarse, aumentando los intervalos entre dosis para mantener unos resultados visuales y anatómicos estables. Si el tratamiento se ha interrumpido, se deben monitorizar los resultados visuales y anatómicos y el tratamiento se debe reanudar en caso de deterioro.

Por lo general, el seguimiento debe hacerse en las visitas en que se administre la inyección.

Durante la extensión del intervalo de tratamiento y hasta la finalización de la terapia, el médico responsable determinará el programa de monitorización, en base a la respuesta de cada paciente, pudiendo ser más frecuente que el programa de administración de las inyecciones.

Se administra exclusivamente por inyección intravítrea.

EMD

La dosis recomendada es 2mg de aflibercept, equivalente a 50microlitros.

El tratamiento se inicia con una inyección mensual para las cinco primeras dosis consecutivas, seguido de una inyección cada dos meses. No es necesario realizar una monitorización entre inyecciones.

Tras los primeros 12 meses de tratamiento, el intervalo entre tratamientos puede ampliarse en función de los resultados visuales y anatómicos. El programa de monitorización se determinará según criterio médico.

Si los resultados visuales y anatómicos indican que el paciente no se beneficia del tratamiento continuado, se debe interrumpir el tratamiento.

4.4 Farmacocinética⁵.

Absorción y distribución: tras su administración intravítrea, aflibercept se absorbe lentamente desde el ojo a la circulación sistémica, en la que generalmente se observa formando un complejo estable e inactivo con el VEGF; sin embargo, solamente el “aflibercept libre” es capaz de unirse al VEGF endógeno.

Eliminación: Aflibercept libre se une al VEGF formando un complejo estable e inerte. Como ocurre con otras proteínas de gran tamaño, es de esperar que tanto el aflibercept libre como el fijado se eliminen mediante catabolismo proteolítico.

5.- EVALUACIÓN DE LA EFICACIA.

5.1 Ensayos clínicos disponibles para la indicación clínica evaluada

DMAE exudativa

Se dispone del informe EPAR de la EMA y del informe CDER de la FDA. En los mismos se describen dos ensayos pivotaes fase III **VIEW-1** y **VIEW-2** que evalúan la seguridad y eficacia de aflibercept frente al comparador activo, ranibizumab.

Referencia: VIEW-1 y VIEW-2

-**Nº de pacientes:** 2.412 (1.817 con aflibercept).

-**Diseño:** Son dos ensayos multicéntricos, aleatorizados, de diseño doble ciego y controlados con ranibizumab como comparador activo en pacientes con DMAE exudativa.

-**Tratamiento grupo activo y tratamiento grupo control:** en cada ensayo se aleatorizaron pacientes en cuatro grupos en proporción 1:1:1:1 con las siguientes pautas de administración:

- 1) Aflibercept administrado a la dosis de 2 mg cada 8 semanas tras recibir 3 dosis mensuales (1 dosis cada mes) iniciales (Aflibercept 2Q8).
- 2) Aflibercept administrado a la dosis de 2 mg cada 4 semanas (Aflibercept 2Q4).
- 3) Aflibercept administrado a la dosis de 0,5 mg cada 4 semanas (Aflibercept 0,5Q4).
- 4) Ranibizumab administrado a dosis de 0,5 mg cada 4 semanas (ranibizumab 0,5Q4) (pautas similares a las utilizadas en los estudios MARINA y ANCHOR).

Año 1: dosis fijas en función de los hallazgos obtenidos en los ensayos fase I y fase II distribuidos al azar entre los 4 regímenes.

Año 2: los pacientes recibieron la inyección intravítrea del fármaco según criterios específicos de redosificación (entre 4 y 12 semanas). Pacientes evaluados cada 4 semanas.

Criterios de inclusión y exclusión idénticos en los dos estudios

-**Criterios de inclusión:**

Pacientes \geq 50 años (entre 49 y 99) de edad con DMAE exudativa con NVC subfoveal, incluyendo lesiones juxtafoveales. Lesiones primarias o recurrentes.

AV de 25 a 73 letras.

Elegibilidad determinada mediante angiografía con fluoresceína.

-**Criterios de exclusión:**

Cirugía ocular o periocular previa (3 meses).

Tratamiento anterior para DMAE neovascular, excepto suplementos alimenticios o vitaminas.

Cualquier tratamiento previo con agentes anti-VEGF en el ojo del estudio (se está estudiando, aún no hay resultados).

Cualquier tratamiento previo o concomitante con otro agente en fase de investigación para el tratamiento de la DMAE neovascular en el ojo de estudio.

DMAE de tamaño total de $>$ 12 áreas de disco (30,5 mm²).

Hemorragia subretinal. Cicatrices, fibrosis o atrofia.

Antecedentes de enfermedades de la retina.

Antecedentes de trasplante de córnea o distrofia corneal en el ojo de estudio.

Cataratas, evidencia de retinopatía diabética, edema macular diabético y/o enfermedad vascular retiniana distinta de DMAE.

-**Pérdidas:**

Pacientes que no recibieron mínimo 9 dosis de medicación y no acudieron a 9 visitas, pacientes que perdieron dos dosis consecutivas antes de la novena dosis e incumplimiento del protocolo.

El número de pacientes que interrumpió bruscamente el tratamiento fue de 16(5,3%), 30(9,9%), 30(9,9%) y 27(8,8%) en los grupos 2q4, 0,5q4, 2q8 y rq4 en VIEW-1 y 37(11,8%), 45(14,5%), 33(10,5%) y 33(10,9%) en VIEW-2.

-**Tipo de análisis:**

Análisis por protocolo (análisis conjunto) y por intención a tratar según la variable estudiada: se utilizaron un análisis por

protocolo y por intención a tratar para la variable principal y un análisis por intención a tratar para las variables secundarias.
Diseño de no inferioridad utilizando un margen del 10%. FDA propone un margen de un 5% para cada estudio y la EMA un 7% para el análisis integrado de ambos estudios.

Variables empleadas en los ensayos clínicos VIEW-1 y VIEW-2

EFICACIA	Enunciado	Descripción	Variable intermedia o final
Variable principal	Porcentaje de pacientes que conservan la agudeza visual.	Pérdida de <15 letras de MAVC (52 semanas) 4m.	Variable final.
Variable secundaria	Cambio medio en la MAVC.	Cambio medio en la MAVC (medida mediante la puntuación de letras del ETDRS) desde el inicio de los estudios.	Variable final.
Variable secundaria	Porcentaje de sujetos que ganan MAVC	Porcentaje de pacientes que ganaron \geq de 15 letras (criterios NEI VFQ-25).	Variable final.
Variable secundaria	Medidas anatómicas.	Cambio medio en el área CNV respecto a valores basales (mm ²).	Variable intermedia.
Variable secundaria	Calidad de vida, visual y morfológica.	Cambio en el valor inicial según el cuestionario visual NEI VFQ-25 (valor 0-100) a la semana 52.	Variable final.

Resultados VIEW 1

Variable evaluada en el estudio	Ranibizumab 0,5 q4	Aflibercept			P (A2q8 vs R0,5q4)	Diferencia (A2q8 vs R0,5q4)
		2q4	0,5q4	2q8 (pauta aprobada)		
Resultado principal N (por protocolo)) % pacientes que conservan la agudeza visual. (< 15 letras de pérdida de MAVC)% (n)	269 94,4% (254)	285 95,1 %(271)	270 95,9% (259)	265 95,1% (252)	>0,05	-0,7 (-4,5;3,1)
N (análisis completo) % pacientes que conservan la agudeza visual. (< 15 letras de pérdida de MAVC), % (n)	304 93,8% (285)	304 95,1% (289)	301 95,0% (286)	301 94,4% (284)	>0,05	-0,4
Resultados secundarios de interés: N (análisis completo) -Cambio medio en la MAVC medida mediante la puntuación de letras del ETDRS desde el inicio de los estudios (media \pm SD) *LS entre aflibercept y ranibizumab (95% CI)	304 8,1 \pm 15,3	304 10,9 \pm 13,8 3,15 (0,92;5,37) p<0,005	301 6,9 \pm 13,4 -0,80 (-3,03;1,43)	301 7,9 \pm 15,0 0,26 (-1,97;2,49)	>0,05	0,26 (-1,97;2,49)
-Porcentaje de sujetos que ganan \geq 15 letras de visión respecto al inicio de los estudios,% (n) LS (95%CI)	30,9% (94)	37,5% (114) 6,58 (-0,98;14,4)	24,9% (75) -6,00 (-13,17;1,16)	30,6% (92) -0,36 (-7,74;7,03)	>0,05	-0,36 (-7,74;7,03)

-Cambios en el área de neovascularización coroidal, mm ² (CNV) (media ± SD) LS (95% CI)	-4,2±5,6	-4,6 5±,5 -0,33 (-1,04;0,38)	-3,5 ± 5,3 0,71 (-0,01;1,42)	-3,4 ± 6,0 0,86 (0,15;1,58)	<0,05	0,86 (0,15;1,58)
-Cambios NEI VFQ-25 (media ± SD) LS (95%CI)	4,9 ±14,0	6,7±13,5 1,28 (-0,73;3,28)	4,5 ± 11,9 -0,67 (-2,69;1,35)	5,1±14,7 -0,60 (-2,61;1,42)	> 0,05	-0,60 (-2,61;1,42)
-Cambios en el grosor de la retina, μm (media ± SD)	116,8±109,0	-116,5±98,4	-115,6±104	-128±108,5		

Resultados VIEW 2

Variable evaluada en el estudio	Ranibizumab 0,5 q4	Aflibercept			P (A2q8 vs R0,5q4)	Diferencia (A2q8 vs R0,5q4)
		2q4	0,5q4	2q8 (pauta aprobada)		
Resultado principal						
N (por protocolo) % pacientes que conservan la agudeza visual. (< 15 letras de pérdida de MAVC)% (n)	269 94,4% (254)	274 95,6% (262)	268 96,3% (258)	270 95,6% (258)	>0,05	-1,2 (-4,81;2,55)
N (análisis por intención de tratar) % pacientes que conservan la agudeza visual. (< 15 letras de pérdida de MAVC), % (n)	291 94,8% (276)	309 95,5% (292)	296 95,3% (282)	306 95,4% (292)	>0,05	-0,6
Resultados secundarios de interés:						
N (por protocolo) -Cambio medio en la MAVC medida mediante la puntuación de letras del ETDRSA desde el inicio de los estudios (media ± SD) LS entre aflibercept y ranibizumab (95% CI)	291 9,4 ±13,5	309 7,6 ±12,6 -1,95 (-4,10;0,20)	296 9,7 ±14,1 -0,06 (-2,24;2,12)	306 8,9 ±14,4 -0,90 (-3,06;1,26)	>0,05	-0,90 (-3,06;1,26)
-Porcentaje de sujetos que ganan ≥15 letras de visión respecto al inicio de los estudios,% (n) LS (95%CI)	34,0% (99)	29,4% (91) -4,57 (-12,02;2,88)	34,8% (103) 0,78 (-6,91;8,46)	31,4% (96) -2,65 (-10,18;4,88)	>0,05	-2,65 (-10,18;4,88)
-Cambios en el área de neovascularización coroidal, mm ² (CNV) (media ± SD) LS (95% CI)	-4,2 1±4,8	-6,0 6±,1 -1,18 (-1,98;-0,38)	-4,2 ±6,1 0,17 (-0,63;0,97)	-5,2 ±5,9 -0,73 (-1,53;0,07)	<0,05	-0,73 (-1,53;0,07)
-Cambios NEI VFQ-25 (media ± SD) LS (95%CI)	6,3 ± 14,8	4,5 1±5,0 -2,79 (-4,90;-0,68)	5,1 ±13,7 -0,93 (-3,07;1,20)	4,9 ±14,7 -1,95 (-4,07;0,17)	> 0,05	4,07;0,17)
-Cambios en el grosor de la retina, μm (media ± SD)	-138,5±122,2	-156,8±122	-129,8±114	-149,2±119,7		

*LS=least-squares =mínimos cuadrados (se utiliza únicamente para calcular la diferencia en las variable secundarias entre el grupo control y el grupo de estudio)

Tanto en view-1 como en view-2 se demuestra no inferioridad para la variable principal.

Limitaciones de estos estudios:

Ranibizumab es el comparador adecuado pero no se ha administrado en condiciones reales de uso en los pacientes del ensayo. En los estudios se usó ranibizumab 0,5mg mensual y la práctica habitual es utilizar las tres primeras dosis cada mes y luego a demanda.

Edema macular secundario a OVCR

Disponemos 2 estudios pivotaes para esta indicación: COPERNICUS Y GALILEO

Referencia: COPERNICUS[®] Y GALILEO[®], análisis integrado de los dos estudios

-Nº de pacientes: 358 pacientes.

-Diseño: Estudios aleatorizados, multicéntricos, doble ciego, controlados con tratamiento simulado en pacientes con edema macular secundario a OVCR. En ambos estudios, los pacientes fueron asignados al azar en una relación de 3:2, o bien a aflibercept 2 mg administrado cada 4 semanas (2Q4) o al grupo control que recibió inyecciones simuladas, cada 4 semanas hasta un total de 6 inyecciones. Después de 6 inyecciones mensuales, los pacientes recibieron tratamiento sólo si cumplían con los criterios pre-definidos de retratamiento, excepto para los pacientes en el grupo de control en el estudio GALILEO que continuaron recibiendo tratamiento simulado (de control a control) hasta la semana 52. A partir de este momento, se ofreció tratamiento a todos los pacientes que cumplían criterios predefinidos.

-Objetivo principal: Demostrar la superioridad frente a placebo.

-Variable principal: porcentaje de pacientes que ganaron al menos 15 letras en MAVC en la semana 24, en comparación con el valor basal.

-Variable secundaria: cambio en la agudeza visual en la semana 24, comparado con el valor basal.

-Criterios de inclusión: adultos con edema macular secundarios a OVCR durante un máximo de 9 meses, con GCR \geq 250 μ m medida con OCT y MAVC de 20/40 a 20/320 (ETDRS) en el ojo estudiado.

-Duración del estudio: la duración de la fase principal del estudio fue de 6 meses (24 semanas). Se realizó una fase de extensión de otros 6 meses, hasta un total de 52 semanas. Y una fase de extensión abierta hasta las 100 semanas.

-Pérdidas: Un 16,4 % abandonaron el tratamiento antes de la semana 24 (fase principal del estudio): 4,3% en el grupo de aflibercept y 18,9% en el grupo de tratamiento simulado.

Resultados de eficacia	COPERNICUS						GALILEO					
	24 semanas		52 semanas		100 semanas		24 semanas		52 semanas		100 semanas	
	Control (n=73)	Eylea 2 mg Q4 (n=114)	Control (n=73)	Eylea 2 mg (n=114)	Control (n=73)	Eylea 2 mg (n=114)	Control (n=68)	Eylea 2 mg Q4 (n=103)	Control (n=68)	Eylea 2 mg (n=103)	Control (n=68)	Eylea 2 mg (n=103)
Porcentaje de sujetos que ganan \geq 15 letras en la MAVC respecto al inicio de los estudios	12%	56%	30%	55%	23,3%	49,1%	22%	60%	32%	60%	29,4%	57,3%
Diferencia ponderada (IC 95%)		44,8% (33,0;56,5)		25,9% (11,8;40,1)		26,7% (13,1;40,3)		38,3% (24,4;52,1)		27,9% (13,0;42,7)		28,0% (13,3;42,6)
Valor P		P<0,0001		P<0,0006		P<0,0003		P<0,0001		P<0,0004		P<0,0004
Cambio medio de la MAVC medida mediante ETDRS desde el inicio de los estudios	-4 (18,0)	17,3 (12,8)	3,8 (17,1)	16,2 (17,4)	1,5 (17,7)	13,0 (17,7)	3,3 (14,1)	18,0 (12,1)	3,8 (18,1)	16,9 (14,8)	6,2 (17,7)	13,7 (17,8)
Diferencia del cambio medio (IC 95%)		21,7 (17,4;26,0)		12,7 (7,7;17,7)		11,8 (6,7;17,0)		14,7 (10,2;18,2)		13,2 (8,2;18,2)		7,6 (2,1;13,1)
Valor P		P<0,0001		P<0,0001		P<0,0001		P<0,0001		P<0,0001		P<0,0070

La diferencia entre los grupos de tratamiento fue favorable a aflibercept en ambos estudios, de forma estadísticamente significativa. En ambos estudios pivotaes, la mejoría máxima de la agudeza visual se obtuvo a los 3 meses con la posterior estabilización del efecto sobre la agudeza visual y el grosor central de la retina hasta los 6 meses. La diferencia estadísticamente significativa se mantuvo hasta la semana 52.

En el análisis de los datos combinados de los estudios, aflibercept demostró cambios clínicamente significativos desde el inicio en la variable secundaria predefinida de eficacia, según el Cuestionario de Función Visual del National Eye Institute (NEI VFQ-25). La magnitud de estos cambios fue similar a la observada en los estudios publicados, lo que correspondía a un aumento de 15 letras en la MAVC.

Limitaciones de los estudios:

Estos ensayos están diseñados frente a placebo y no frente a un comparador directo como ranibizumab.

EMD

En el informe EPAR de la EMA se describen los dos ensayos pivotaes fase III, multicéntricos, aleatorizados, doble ciego y controlados con comparador activo: VIVID y VISTA

Referencia: VIVID y VISTA, análisis integrado de los resultados a la semana 52 de los dos estudios¹⁰						
-Nº de pacientes: 862 pacientes.						
- Diseño: Estudios aleatorizados, multicéntricos, doble ciego, controlados con tratamiento de fotocoagulación macular con láser (control activo). En cada ensayo, los pacientes se asignaron aleatoriamente en una proporción de 1:1:1 a 1 de las 3 pautas siguientes de administración: 1) Eylea administrado a la dosis de 2 mg cada 8 semanas tras recibir 5 inyecciones mensuales iniciales (Eylea 2Q8); 2) Eylea administrado a la dosis de 2 mg cada 4 semanas (Eylea 2Q4); y 3) fotocoagulación macular con láser. A partir de la semana 24, los pacientes que cumplían un umbral predefinido de pérdida de visión eran considerados idóneos para recibir tratamiento adicional: los pacientes de los grupos de Eylea podían recibir láser y los pacientes del grupo del láser podía recibir Eylea. Las edades de los pacientes oscilaron entre 23 y 87 años, con una media de 63 años.						
- Objetivo principal: Demostrar la superioridad frente a fotocoagulación macular con láser.						
- Variable principal: cambio medio en la MAVC de la semana 52 desde el inicio de los estudios, medido mediante la puntuación de letras del ETDRS.						
- Duración del estudio: publicados los resultados a la semana 52.						
Resultados de eficacia	VIVID			VISTA		
	52 semanas			52 semanas		
	Eylea 2 mg Q8 (n=135)	Eylea 2 mg Q4 (n=136)	Control Laser (n=132)	Eylea 2 mg Q8 (n=151)	Eylea 2 mg Q4 (n=154)	Control Laser (n=154)
<i>Cambio medio de la MAVC medida mediante ETDRS respecto al valor basal</i>	10,7	10,5	1,2	10,7	12,5	0,2
<i>Diferencia del cambio medio (IC 97,5%)</i>	9,1 (6,4;11,8)	9,3 (6,5;12,0)		10,45 (7,7;13,2)	12,19 (9,4;15,0)	
<i>Porcentaje de sujetos que ganan ≥15 letras en la MAVC respecto al valor basal</i>	33%	32%	9%	31%	42%	8%
<i>Diferencia ajustada (IC 97,5%)</i>	24% (13,5; 34,9)	23% (12,6; 33,9)		23% (13,5; 33,1)	34% (24,1; 44,4)	
Tanto el grupo de Eylea 2Q8 como el de Eylea 2Q4 demostraron tener una eficacia superior a la del grupo de control con láser de forma estadísticamente significativa.						

5.2 Revisiones sistemáticas revisadas

Schmid MK. et al. 2014: metaanálisis en el que se incluyeron 11 ensayos (8.341 pacientes). Se evaluaron distintos tratamientos activos de bevacizumab, ranibizumab y aflibercept frente a placebo en DMAE. Concluyen que hay una modesta superioridad de aflibercept 2 mg y 0,5 mg ranibizumab sobre bevacizumab y que este último tenía una tasa mayor de efectos secundarios graves¹¹.

Pielen A. et al. 2013: metaanálisis con 11 estudios donde se evalúan los resultados de eficacia y seguridad de las terapias intravítreas con agentes anti-VEGF (ranibizumab, bevacizumab, aflibercept) y esteroides (triamcinolona, implantes dexametasona) para el edema macular en OVCR, con un seguimiento mínimo de 1 año. Concluyen que los agentes anti-VEGF tienen resultados más prometedores en el aumento de la agudeza visual, pero requieren una alta frecuencia inyecciones. Los implantes de dexametasona puede ser una alternativa, pero el efecto es temporal y perfil de riesgo ocular es mayor que para los agentes anti-VEGF¹².

Browning DJ et al. 2012: revisión de la literatura científica y publicaciones en internet junto con el análisis de estudios clave del fármaco estudiado que concluye que aflibercept es una alternativa eficaz para el tratamiento de DMAE con mayor coste por dosis que ranibizumab, pero menor coste por tratamiento global de cada paciente¹³.

Virgili G. et al. 2012: metaanálisis que combina 11 estudios, que no pudo demostrar diferencias significativas entre bevacizumab, ranibizumab y aflibercept sobre el resultado primario pero que concluye que la potencia era baja para detectar una diferencia. Tampoco se encontraron diferencias significativas en cuanto a ATA, pero se requieren estudios más a largo plazo puesto que la mayoría de los datos fueron obtenidos en un año¹⁴.

5.3 Evaluación de fuentes secundarias

Se ha publicado la guía 294 elaborada por el comité de expertos del NICE para el tratamiento de DMAE neovascular incluyendo aflibercept¹⁵. Tanto en esta guía como en el informe preliminar elaborado por el comité de expertos del NICE publicado en Mayo de 2013¹⁶ se concluye, tras revisar los ensayos pivotaes VIEW-1 Y VIEW-2, que aflibercept es una opción clínicamente eficaz para el tratamiento de la degeneración macular asociada a la edad habiendo demostrado la no inferioridad frente a ranibizumab a la dosis autorizada en ficha técnica. Ambos fármacos poseen la misma seguridad y efectividad a corto plazo, pero no existe elevada evidencia de aflibercept utilizado a largo plazo. Destacando que en la práctica clínica habitual ranibizumab se usa según la evolución del paciente en función de controles de agudeza visual realizados mensualmente. Los pacientes reciben una media de 6 inyecciones anuales de ranibizumab en lugar de las 12 utilizadas en los ensayos clínicos. Los costes de ambos tratamientos oscilarían en función de los costes de adquisición, administración y monitorización.

6.- EVALUACIÓN DE LA SEGURIDAD.

DMAE exudativa

Descripción de los efectos adversos más significativos (por su frecuencia o gravedad)

La inyección intravítrea de aflibercept, al igual que el resto de intravítreas utilizadas en el tratamiento de DMAE, lleva asociada distintos efectos adversos sobre todo a nivel local, siendo los más frecuentes: trastornos del SNC, infección e inflamación en el interior del ojo, trastornos oculares y aumento temporal de la presión intraocular. Los más frecuentes para aflibercept son hemorragia y dolor ocular.

Resumen del perfil de seguridad:

Del total de 1.824 pacientes que conformaron la población de seguridad de los dos estudios de fase III (VIEW-1 y VIEW-2), con hasta 96 semanas de exposición a aflibercept, 1.223 pacientes fueron tratados con la dosis de 2 mg.

Las reacciones adversas graves relacionadas con el procedimiento de inyección se produjeron en menos de 1 de cada 1.000 inyecciones intravítreas de aflibercept, e incluyeron endoftalmitis, catarata traumática y aumento transitorio de la presión intraocular.

Las reacciones adversas más frecuentes (en al menos un 5% de los pacientes tratados con aflibercept) fueron hemorragia conjuntival (26,7%), dolor ocular (10,3%), desprendimiento vítreo (8,4%), catarata (7,9%), partículas flotantes en el vítreo (7,6%) y aumento de la presión intraocular (7,2%). Se han notificado acontecimientos adversos sistémicos, incluyendo hemorragias no oculares y acontecimientos tromboembólicos arteriales tras la inyección intravítrea de inhibidores del VEGF, existiendo un riesgo teórico de que puedan relacionarse con la inhibición del VEGF.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

En los ensayos de fase III en DMAE exudativa se observó un aumento de la incidencia de hemorragia conjuntival en los pacientes en tratamiento con medicamentos antitrombóticos. Este aumento de la incidencia fue comparable entre los pacientes tratados con ranibizumab o con aflibercept.

Los acontecimientos tromboembólicos arteriales (ATA) son acontecimientos adversos potencialmente relacionados con la inhibición sistémica del VEGF. Tras el uso intravítreo de inhibidores del VEGF existe un riesgo teórico de acontecimientos tromboembólicos arteriales. Los ATA, según definiciones en los criterios del *Antiplatelet Trialists' Collaboration* (APTC), incluyen infarto de miocardio no mortal, ictus no mortal o muerte vascular (incluidas muertes por causa desconocida). La incidencia observada en los ensayos de fase III en DMAE exudativa (VIEW1 y VIEW2) durante las 96 semanas de duración de los mismos, fue del 3,3% (60 de 1.824) en el grupo combinado de pacientes tratados con aflibercept, frente al 3,2% (19 de 595) en los pacientes tratados con ranibizumab.

Los efectos adversos a dos años, reportados en el VIEW-2 muestran una frecuencia baja en efectos adversos oculares graves en el ojo y similar en todos los grupos de tratamiento. La mayoría de los efectos adversos graves eran atribuibles al procedimiento de inyección o a la progresión de la enfermedad subyacente.

Edema macular secundario a OVCR

Un total de 317 pacientes, tratados con al menos una dosis de aflibercept y con una exposición de hasta 100 semanas, conformaron la población de seguridad estudiada en los dos ensayos fase III. Las reacciones adversas graves relacionadas con el procedimiento de inyección se produjeron en 3 de las 2.728 inyecciones intravítreas de aflibercept e incluyeron endoftalmitis, catarata y desprendimiento de vítreo.

Las reacciones adversas más frecuentes (en al menos un 5% de los pacientes tratados con aflibercept) fueron hemorragia conjuntival (15,8%), aumento de la presión intraocular (12,9%), dolor ocular (12,6%), desprendimiento de vítreo (6,9%), partículas flotantes en el vítreo (5,7%), aumento del lagrimeo (5,0%) e hiperemia ocular (5,0%).

La incidencia de ATA en los estudios de OVCR (GALILEO y COPERNICUS) de 76/100 semanas de duración fue de 0,6% (2 de 317) en los pacientes tratados con al menos una dosis de Eylea, frente a 1,4% (2 de 142) en el grupo de pacientes que recibieron únicamente tratamiento simulado.

7.- AREA ECONÓMICA**7.1 Coste tratamiento**

Nombre	Aflibercept (Eylea®)	Ranibizumab (Lucentis®)
Presentación	Aflibercept 40mg/ml 1 vial con 0,28 ml.	Lucentis 10 mg/ml 1 vial con 0,23 ml.
Nº Adm. 1º año estimadas	7	7
Coste por unidad PVL(-7,5%) + IVA	713,80 €	713,80 €
Nº dosis tras fraccionamiento vial	3-4*	2-3*

* Nº de dosis que se pueden obtener tras fraccionamiento, dependiendo del número de viales utilizados y la técnica empleada. El vial de Eylea® contiene 0,28 ml y el de Lucentis® contiene 0,23 ml.

En la DMAE exudativa el tratamiento con aflibercept se inicia con una inyección mensual para las tres primeras dosis, seguido de una inyección cada dos meses. No es necesario realizar una monitorización entre inyecciones. En el caso de ranibizumab se inicia con una inyección mensual para las tres primeras dosis y después según respuesta en función de controles de agudeza visual realizados mensualmente. Aunque en los estudios VIEW1 y VIEW2 y en los ensayos pivotaes de ranibizumab MARINA y ANCHOR, las inyecciones anuales de ranibizumab utilizadas

son 12, según la guía 294 elaborada por el comité de expertos del NICE, en la práctica clínica habitual ranibizumab se usa según la evolución del paciente en función de controles de agudeza visual realizados mensualmente y reciben una media de 6 inyecciones anuales. Además existen dos estudios, PRONTO¹⁷ y SUSTAIN¹⁸ que demuestran que una monitorización mensual y un régimen individualizado para cada paciente tratado con ranibizumab mantienen los resultados en los pacientes diagnosticados de DMAE exudativa. Con todo esto, no podemos establecer diferencias entre aflibercept y ranibizumab por el número de dosis administradas. En esta indicación, el tratamiento con aflibercept respecto a ranibizumab, si que supone un ahorro en los costes indirectos al disminuir el número de consultas para los controles de agudeza visual.

Si se fraccionan los viales, dependiendo del número de viales utilizados y la técnica empleada, el uso de aflibercept puede suponer un ahorro que varía entre el 25%-33%, respecto a ranibizumab.

7.2 Estimación del impacto económico global a nivel autonómico

Consultado con los Servicios de Farmacia de los Hospitales de nuestra Comunidad, el número de dosis de fármacos antiangiogénicos para administración intravitrea que se usan en un año es aproximadamente 4.000 dosis (3.400 con ranibizumab). Aproximadamente en el 90% de los casos se usan para la indicación de DMAE exudativa.

En el caso de la DMAE exudativa la inclusión de aflibercept en primera línea de tratamiento, supondría disminuir los costes derivados del menor número de consultas requeridas.

Fraccionando los viales, el uso de aflibercept supondría un ahorro anual entre 182.631 € - 365.228 €, respecto a ranibizumab.

8.- AREA DE CONCLUSIONES.

8.1 Resumen de los aspectos más significativos respecto a la alternativa y propuestas

- Para las indicaciones solicitadas de *DMAE exudativa* y *Edema macular secundario a OVCR*, los estudios han demostrado que aflibercept y ranibizumab tienen una eficacia similar. Para bevacizumab existen numerosos ensayos clínicos controlados, pero su uso para estas indicaciones no está aprobado.
- En cuanto a la seguridad se observó que la mayoría de los efectos adversos graves eran atribuibles al procedimiento de inyección o a la progresión de la enfermedad subyacente. No se observaron diferencias importantes al comparar ranibizumab frente a aflibercept.
- El uso de aflibercept en DMAE exudativa en primera línea de tratamiento, supondría disminuir los costes derivados del menor número de consultas requeridas. El vial de Eylea® contiene más volumen que el de Lucentis®, por lo tanto el fraccionamiento de los viales, supone un ahorro entre el 25%-33% usando Eylea®, respecto a Lucentis®.

8.2 Decisión

9. BIBLIOGRAFÍA

¹Guía clínica de Expertos sobre el Manejo de la Degeneración Macular Asociada a la Edad Exudativa. Revista Española de Patología Macular. Volumen IV. Nº4. Noviembre de 2013.

²*Abraldes MJ, García-Arumí J, Gómez-Ulla F, Zapata MA.* De la evidencia científica a la práctica clínica: pautas de tratamiento del edema macular secundario a oclusión venosa retiniana. Archivos de la Sociedad Española de Oftalmología. 2012; 87: 54-62.

³ La calidad en la atención a pacientes con degeneración macular asociada a la edad, edema macular y retinopatía diabética, y oclusión vascular venosa de la retina. Sociedad Española de Calidad Asistencial, Sociedad Española de Retina y Vítreo, Red Temática de Investigación Cooperativa en Patología Ocular Oftared. 2012.

⁴Klein 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.

⁵Ficha técnica Eylea. Disponible en:

http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002392/WC500135815.pdf . (acceso 22/09/2014).

⁶Informe de Aflibercept European Assesment Report de la EMA.

http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/002392/WC500135745.pdf. (acceso 22/09/2014).

⁷Heier JS, Brown DM, Chong V, Korobelnik JF, Kaiser PK, Nguyen QD, Kirchhof B, Ho A, Ogura Y, Yancopoulos GD, Stahl N, Vitti R, Berliner AJ, Soo Y, Anderesi M, Groetzbach G, Sommerauer B, Sandbrink R, Simader C, Schmidt-Erfurth U; VIEW 1 and VIEW 2 Study Groups. Intravitreal aflibercept (VEGF trap-eye) in wet age-related macular degeneration. Ophthalmology. 2012 Dec;119(12):2537-48. doi:10.1016/j.ophtha.2012.09.006. Epub 2012 Oct 17. Erratum in: Ophthalmology. 2013 Jan;120(1):209-10.

⁸Heier JS, Clark WL, Boyer DS, Brown DM, Vitti R, Berliner AJ, Kazmi H, Ma Y, Stemper B, Zeitz O, Sandbrink R, Haller JA; Intravitreal aflibercept injection for macular edema due to central retinal vein occlusion: two-year results from the COPERNICUS study. Ophthalmology. 2014 Jul;121(7):1414-1420.

⁹Korobelnik JF, Holz FG, Roeder J, Ogura Y, Simader C, Schmidt-Erfurth U, Lorenz K, Honda M, Vitti R, Berliner AJ, Hiemeyer F, Stemper B, Zeitz O, Sandbrink R; Intravitreal Aflibercept Injection for Macular Edema Resulting from Central Retinal Vein Occlusion: One-Year Results of the Phase 3 GALILEO Study. Ophthalmology. 2014 Jan;121(1):202-8.

¹⁰Korobelnik JF, Do DV, Schmidt-Erfurth U, Boyer DS, Holz FG, Heier JS, Midena E, Kaiser PK, Terasaki H, Marcus DM, Nguyen QD, Jaffe GJ, Slakter JS, Simader C, Soo Y, Schmelter T, Yancopoulos GD, Stahl N, Vitti R, Berliner AJ, Zeitz O, Metz C, Brown DM; Intravitreal Aflibercept for Diabetic Macular Edema. Ophthalmology. 2014 Jul 8. pii: S0161-6420(14)00426-6.

¹¹Schmid MK, Bachmann LM, Fäs L, Kessels AG, Job OM, Thiel MA; Efficacy and adverse events of aflibercept, ranibizumab and bevacizumab in age-related macular degeneration: a trade-off analysis. Br J Ophthalmol. 2014 Jun 11.

¹²Pielen A, Feltgen N, Isserstedt C, Callizo J, Junker B, Schmucker C; Efficacy and safety of intravitreal therapy in macular edema due to branch and central retinal vein occlusion: a systematic review. PLoS One. 2013 Oct 25;8(10).

¹³Browning DJ, Kaiser PK, Rosenfeld PJ, Stewart MW. Aflibercept agerelatedmaculardegeneration: a game-changer or quiet addition? Am J Ophthalmol. 2012 Aug;154(2):222-6.

¹⁴Virgili G, Parravano M, Menchini F, Brunetti M. Antiangiogenic therapy with anti-vascular endothelial growth factor modalities for diabetic macular oedema. Cochrane Database Syst Rev. 2012 Dec 12;12:CD007419.

¹⁵Aflibercept solution for inyection for treating wet-age related macular degeneration. Issued: July 2013.NICE technology appraisal guidance 294.

¹⁶Aflibercept solution for inyection for treating wet age-related. Final appraisal determination. NICE. Issue date: May 2013.

¹⁷Lalwani GA, Rosenfeld PJ, Fung AE, Dubovy SR, Michels S, Feuer W, Davis JL, Flynn HW Jr, Esquiabro M. A variable-dosing regimen with intravitreal ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration: year 2 of the PRONTO Study. Am J Ophthalmol. 2009 Jul;148(1):43-58.e1.

¹⁸Holz FG, Amoaku W, Donate J, Guymer RH, Kellner U, Schlingemann RO, Weichselberger A, Staurengi G; SUSTAIN Study Group. Safety and efficacy of aflexible dosing regimen of ranibizumab in neovascular age-related maculardegeneration: the SUSTAIN study. Ophthalmology. 2011 Apr; 118(4):663-71.