

Fármacos utilizados para DMAE neovascular: Aflibercept

Autor:

Prof. Dr. Marcelo Zas

Jefe de la Sección Retina, Cátedra de Oftalmología, Hospital de Clínicas José de San Martín, Universidad de Buenos Aires (UBA)

Aflibercept está aprobado para el tratamiento de DMAE-neovascular (DMAEn) desde 2011 por la Food and Drug Administration (FDA) de los Estados Unidos y desde 2013 en la República Argentina. En nuestro país está aprobado también para el tratamiento de edema macular diabético (EMD), oclusión venosa central de la retina (ORVC), oclusión de rama venosa de la retina (ORV) y la membrana neovascular (MNV) miópica.

Aflibercept es una proteína de fusión recombinante que comprende porciones de VEGFR-1 humano y dominios extracelulares de VEGFR-2 que se fusionan con la porción Fc de IgG1 humana. Fue diseñado específicamente para la unión de alta afinidad tanto al VEGF como al PGF (acción multitarget). Los datos de estudios independientes sugieren que aflibercept tiene una mayor afinidad de unión al VEGF-A que otros agentes anti-VEGF y sus receptores nativos¹.

Tiene una afinidad de unión al VEGF-A de casi 100 veces superior a la de ranibizumab, resultando en la mayor afinidad de unión a VEGF y la vida media intraocular más larga. Los datos de estudios independientes sugieren que el tiempo medio de supresión del VEGF de aflibercept es aproximadamente el doble que el de ranibizumab. La duración media de la supresión de VEGF-A en humor acuoso fue de 71 ± 18 días para aflibercept, lo que respalda su uso en regímenes con intervalos de tratamiento de más de 8 semanas².

Los estudios VIEW 1 y 2 son las investigaciones pivotales de aflibercept en DMAE³. Son estudios de doble enmascaramiento, multicéntricos, de grupos paralelos que evalúan la no inferioridad de

aflibercept en comparación con ranibizumab en la proporción de pacientes que mantienen la visión (definida como una pérdida de <15 letras del ETDRS desde el inicio) en la semana 52.

En la semana 52, la dosis bimestral de aflibercept proporcionó una eficacia equivalente al ranibizumab mensual. A partir de la semana 52 los pacientes tuvieron monitoreo mensual y solo fueron tratados si cumplían con los criterios de retratamiento previamente especificados; de lo contrario, el tratamiento se aplazó hasta un máximo de 12 semanas. Aflibercept logró ganancias de visión sólidas después de la fase de carga que se mantuvieron hasta el segundo año con un 48% de pacientes que extendieron sus intervalos a 12 semanas.

En la extensión del estudio VIEW se pueden ver que los resultados de ganancias visuales logrados a los 2 años se mantienen a los 4 años con intervalos de hasta 12 semanas⁴. Los estudios ALTAIR y ARIES evaluaron la eficacia de los regímenes de dosis de tratar y extender (T&E) de aflibercept en pacientes sin tratamiento previo con DMAEn o neovascular⁵⁻⁶.

El estudio ALTAIR es aleatorio, abierto y de fase IV que evalúa la eficacia y la seguridad de dosis repetidas de aflibercept intravítreo con intervalos de tratamiento variables en sujetos japoneses con DMAEn. El estudio ALTAIR fue diseñado para evaluar la eficacia de dos regímenes de T&E de aflibercept diferentes en DMAEn.

Las ganancias de visión logradas en el año 1 se mantuvieron hasta la semana 96 con menos de 4 inyecciones en el año 2 en ambos grupos de tratamiento. Los pacientes recibieron alrededor

de la mitad de la cantidad de inyecciones en el año 2 en comparación con el año 1 con una dosis continua de T&E. En la semana 96 hasta el 60% de los pacientes se mantuvieron en intervalos de 12 semanas o más, y más del 40% de los pacientes se mantuvo en el intervalo máximo de tratamiento de 16 semanas.

El estudio ARIES es aleatorio, abierto, de control activo, en grupo paralelo fase IV/IIIb que evalúa el tratamiento de DMAEn durante 2 años con un régimen de T&E de 2 mg de aflibercept intravítreo. Fue diseñado para evaluar la eficacia del inicio “temprano” frente al “tardío” de T&E con aflibercept en DMAEn durante 2 años. Después de la cuarta inyección en la semana 16, un total de 271 pacientes fueron aleatorizados del mismo modo en uno de los dos grupos: un grupo de T&E de *inicio temprano* y otro creado para recibir T&E en el segundo año, es decir, T&E de *inicio tardío*. Las ganancias rápidas de visión se mantuvieron hasta la semana 104 y fueron similares en ambos grupos de tratamiento.

Con respecto del objetivo principal del estudio ARIES, el T&E de inicio temprano no fue inferior, con una inyección menos al T&E de inicio tardío en el análisis final de la semana 104. Para la semana 104, aproximadamente el 50% de los pacientes en ambos grupos se mantuvieron en intervalos de 12 semanas o más y aproximadamente el 30% de los pacientes en ambos grupos se mantuvo en intervalos de 16 semanas.

En una revisión sistemática, Garweg y colaboradores observaron en 2019 que el 43% de los ojos tratados con aflibercept se mantuvo en intervalos de ≥ 12 semanas al final del segundo año⁷. El 43,0% de los 1.102 ojos se mantuvo en intervalos de inyección ≥ 12 semanas. Esta revisión sistemática analiza la evidencia publicada de ensayos clínicos y la práctica en el mundo real en pacientes con DMAEn tratados con dosis de aflibercept en intervalos prolongados de ≥ 12 semanas, demostrando excelentes ganancias de visión a largo plazo con una reducción notable de la carga del tratamiento en el segundo año. Este artículo de revisión analiza los resultados de cuatro estudios (un ensayo clínico controlado prospectivo y tres estudios retrospectivos). Todos los estudios incluyeron una fase de carga de 3 inyecciones anti-VEGF y un seguimiento mínimo de 2 años. En todos estos estudios, aflibercept logró ganancias medias de AV de 7,1 letras del ETDRS en el primer año y 6,9 letras del ETDRS en el segundo año, con una reducción me-

dia de 2,9 inyecciones de 7,4 en el primer año a 4,5 en el segundo.

Además, la monoterapia con aflibercept logra resultados visuales sólidos en pacientes con subtipos de DMAEn, como la vasculopatía coroidea polipodea (PCV, por sus siglas en inglés).

Las ganancias de visión reportadas en el estudio PLANET son comparables a las observadas en otros estudios de monoterapia proactiva con aflibercept en PCV⁸.

Existe una base de datos de “evidencia en mundo real” (RWE) en crecimiento que contiene actualmente información de alrededor de 25.000 pacientes en aproximadamente 20 países y que proporciona información muy valiosa sobre el uso de aflibercept en la práctica clínica.

Aflibercept ha demostrado la capacidad de mantener ganancias de visión sólidas con intervalos de dosis prolongados (≥ 12 semanas) en la práctica clínica habitual.

Aflibercept tiene un perfil de seguridad bien establecido en todos los estudios clínicos respaldados con datos de estudios de práctica clínica real y se ha usado por más de 9 años en el mundo, tiene más de 5,2 millones de pacientes/año en tratamiento y se han vendido más de 37 millones de viales desde su lanzamiento. Tiene un perfil de seguridad ocular y sistémico bien establecido en ensayos clínicos en múltiples indicaciones y la monitorización de farmacovigilancia en la clínica habitual demuestra que se tolera bien en la práctica clínica.

La tasa de inflamación intraocular en la práctica clínica se ha mantenido en niveles bajos con un 0,012%. La tasa de endoftalmitis se mantuvo en niveles bajos con un 0,007%. La tasa de notificación poscomercialización de vasculitis ocular (retinal) tras la administración es del 0,00003%. Hasta la fecha no hay nuevas preocupaciones de seguridad con respecto del desarrollo de vasculitis retinal y/u oclusión vascular retinal que pueda resultar en una pérdida de visión severa después de la inyección intravítrea de aflibercept⁹⁻¹⁰.

El prospecto actual indica que la dosis recomendada de Eylia® es 2 mg de aflibercept, equivalente a 50 μL ¹¹. El tratamiento con Eylia® se inicia con una inyección mensual para las tres primeras dosis. Después, el intervalo de tratamiento se amplía a 2 meses. En función de los resultados visuales y anatómicos, el intervalo entre tratamientos puede mantenerse en 2 meses o ampliarse más utilizando una pauta posológica de “tratar y extender”, aumentando los intervalos entre inyecciones en in-

crecimientos de 2 o 4 semanas para mantener unos resultados visuales y/o anatómicos estables. Si se observa un deterioro de los resultados visuales y/o anatómicos se debe reducir el intervalo entre dosis consecuentemente hasta un mínimo de dos meses durante los primeros 12 meses de tratamiento. No es necesario realizar una monitoreo entre inyecciones.

Finalmente, de acuerdo con el criterio médico, el programa de visitas de monitoreo puede ser más frecuente que las visitas para administrar las inyecciones. Hasta la actualidad no se han estudiado intervalos de tratamiento superiores a cuatro meses entre inyecciones.

REFERENCIAS

1. Papadopoulos N, Martin J, Ruan Q et al. Binding and neutralization of vascular endothelial growth factor (VEGF) and related ligands by VEGF Trap, ranibizumab and bevacizumab. *Angiogenesis* 2012; 15: 171-185. doi:10.1007/s10456-011-9249-6.
2. Fauser S, Schwabecker V, Muether PS. Suppression of intraocular vascular endothelial growth factor during aflibercept treatment of age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol* 2014; 158: 532-536. doi:10.1016/j.ajo.2014.05.025.
3. Heier JS, Brown DM, Chong V et al. Intravitreal aflibercept (VEGF trap-eye) in wet age-related macular degeneration [corrección publicada en *Ophthalmology* 2013; 120: 209-210]. *Ophthalmology* 2012; 119: 2537-2548. doi:10.1016/j.ophtha.2012.09.006.
4. Kaiser PK, Singer M, Tolentino M et al. Long-term safety and visual outcome of intravitreal aflibercept in neovascular age-related macular degeneration: VIEW 1 Extension Study. *Ophthalmol Retina* 2017; 1: 304-313. doi:10.1016/j.oret.2017.01.004.
5. Ohji M, Takahashi K, Okada AA et al. Efficacy and safety of intravitreal aflibercept treat-and-extend regimens in exudative age-related macular degeneration: 52- and 96-week findings from ALTAIR : a randomized controlled trial. *Adv Ther* 2020; 37: 1173-1187. doi:10.1007/s12325-020-01236-x.
6. Mitchell P, Holz FG, Hykin P et al. Efficacy and safety of intravitreal aflibercept using a treat-and-extend regimen for neovascular age-related macular degeneration: the ARIES study. *Retina* 2021 10.1097/IAE.0000000000003128. doi:10.1097/IAE.0000000000003128.
7. Garweg JG. Twelve-week dosing with aflibercept in the treatment of neovascular age-related macular degeneration. *Clin Ophthalmol* 2019; 13: 1289-1295. doi:10.2147/OPHT.S185756.
8. Lee WK, Iida T, Ogura Y et al. Efficacy and safety of intravitreal aflibercept for polypoidal choroidal vasculopathy in the PLANET study: a randomized clinical trial [corrección en *JAMA Ophthalmol* 2018; 136: 840]. *JAMA Ophthalmol* 2018; 136: 786-793. doi:10.1001/jamaophthalmol.2018.1804.
9. Jain A, Chea S, Matsumiya W et al. Severe vision loss secondary to retinal arteriolar occlusions after multiple intravitreal brolucizumab administrations. *Am J Ophthalmol Case Rep* 2020; 18: 100687. doi:10.1016/j.ajoc.2020.100687.
10. Kitchens JW, Do DV, Boyer DS et al. Comprehensive review of ocular and systemic safety events with intravitreal aflibercept injection in randomized controlled trials. *Ophthalmology* 2016; 123: 1511-1520. doi:10.1016/j.ophtha.2016.02.046 .
11. Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT). *Disposición no. 5.602*. Buenos Aires, 29 mayo 2017. Disponible en: http://www.anmat.gov.ar/boletin_anmat/mayo_2017/Dispo_5602-17.pdf.