

Aflibercept: molécula, mecanismo de acción, estudios pivotaes y seguridad

Aflibercept: molecular structure, mechanism of action, pivotal trials and safety

A. Burés Jelstrup, A. Traveset Maeso

Resumen

Aflibercept (EYLEA®) es una proteína de fusión recombinante que consta de porciones de los dominios extracelulares de los receptores 1 y 2 del VEGF (*vascular endothelial growth factor*) humano, fusionados con la porción Fc de la IgG1 humana. Esto le confiere afinidad por múltiples miembros de la familia VEGF, concretamente por todas las isoformas de las proteínas VEGF-A, VEGF-B y PlGF (*Placental growth factor* o factor de crecimiento placentario) y, como consecuencia, un potente efecto antiangiogénico y sobre la permeabilidad vascular. Su alta afinidad por estos ligandos le ofrece ciertas ventajas potenciales frente a otros antiangiogénicos: mayor eficacia clínica y duración del efecto. Esta eficacia, así como su seguridad, han sido demostradas en múltiples ensayos clínicos. El estudio DA VINCI, un ensayo clínico de fase II, fue diseñado para determinar si diferentes dosis y regímenes de tratamiento con aflibercept eran superiores a la fotocoagulación macular en los ojos con edema macular diabético (EMD) central, mostrando unos resultados muy favorables para aflibercept. Los estudios VIVID-DME y VISTA-DME han sido los estudios pivotaes de fase III destinados a evaluar la eficacia y seguridad de aflibercept en pacientes con EMD. Se trata de dos ensayos clínicos aleatorizados doble ciego, de diseño similar y seguimiento durante 3 años, en los que se comparó entre 2 regímenes de aflibercept intravítreo frente a tratamiento con láser macular. Los resultados fueron claramente mejores en los pacientes tratados con aflibercept independientemente de la pauta de administración. Por último, el ensayo clínico Protocolo T es un estudio de fase 3 que compara la eficacia y seguridad del uso intravítreo de aflibercept (2mg), bevacizumab (1,25 mg) y ranibizumab (0,3 mg) en pacientes diabéticos tipo 1 o 2 con EMD central. Los resultados a uno y dos años aportan evidencia sobre el uso de aflibercept en el manejo de este tipo de pacientes. En cuanto a seguridad, el tratamiento con aflibercept intravítreo generalmente es bien tolerado por los pacientes con EMD, las reacciones adversas locales graves relacionadas con el procedimiento de inyección son infrecuentes.

Resum

Aflibercept (EYLEA®) és una proteïna de fusió recombinant que consta de porcions dels dominis extracel·lulars dels receptors 1 i 2 del VEGF (*vascular endothelial growth factor*) humà, fusionats amb la porció Fc de la IgG1 humana. Això li confereix afinitat per a múltiples membres de la família VEGF, concretament per a totes les isoformes de les proteïnes VEGF-A, VEGF-B i PlGF (*placental growth factor* o factor de creixement placentari) i, com a conseqüència, un potent efecte antiangiogènic i sobre la permeabilitat vascular. La seva alta afinitat per aquests lligands li ofereix certs avantatges potencials enfront d'altres antiangiogènics: més eficàcia clínica i durada de l'efecte. Aquesta eficàcia, així com la seva seguretat, han estat demostrats en múltiples assajos clínics. L'estudi DA VINCI, un assaig clínic de fase II, va ser dissenyat per determinar si diferents dosis i règims de tractament amb aflibercept eren superiors a la fotocoagulació macular en els ulls amb edema macular diabètic (EMD) central, mostrant uns resultats molt favorables per a aflibercept. Els estudis VIVID-DME i VISTA-DME han estat els estudis pivotaes de fase III destinats a avaluar l'eficàcia i seguretat d'aflibercept en pacients amb EMD. Es tracta de dos assajos clínics aleatoritzats doble cec, de disseny similar i seguiment durant 3 anys, en els quals es va comparar entre 2 règims d'aflibercept intravítiri davant tractament amb làser macular. Els resultats van ser clarament millors en els pacients tractats amb aflibercept independència de la pauta d'administració. Finalment, l'assaig clínic Protocol T és un estudi de fase 3 que compara l'eficàcia i seguretat de l'ús intravítiri d'aflibercept (2mg), bevacizumab (1,25 mg) i ranibizumab (0,3 mg) en pacients diabètics tipus 1 o 2 amb EMD central. Els resultats a un i dos anys aporten evidència sobre l'ús d'aflibercept en el maneig d'aquest tipus de pacients. Pel que fa a seguretat, el tractament amb aflibercept intravítiri generalment és ben tolerat pels pacients amb EMD, les reaccions adverses locals greus relacionades amb el procediment d'injecció són infreqüents.

Abstract

Aflibercept (EYLEA®) is a recombinant fusion protein consisting of portions of the extracellular domains of the receptors 1 and 2 of VEGF (*vascular endothelial growth factor*) human, fused to the Fc portion of human IgG1. This confers a high affinity for multiple members of the VEGF family, specifically for all isoforms of VEGF-A, VEGF-B and PlGF (*Placental growth factor* or *placental growth factor*) proteins and, thus, a potent antiangiogenic and anti-vascular permeability effect. Its high affinity for these ligands offers certain potential advantages compared to other antiangiogenic drugs: a greater clinical efficacy and duration of the effect. This effectiveness and safety have been demonstrated in multiple clinical trials. The DA VINCI study, a clinical phase II trial was designed to determine whether different doses and treatment regimens with Aflibercept were superior to macular photocoagulation in eyes with diabetic macular edema (DME), showing very favorable results for Aflibercept. The VIVID-DME and VISTA-DME studies have been pivotal Phase III studies to assess the efficacy and safety of Aflibercept in patients with DME. These trials had a very similar design, being randomized, double-blind and with a 3-year follow-up, comparing two dosing regimens of intravitreal Aflibercept versus macular laser therapy. The results were significantly better in patients treated with aflibercept regardless of the dosing schedule. Finally, the clinical trial T-Protocol, is a phase 3 study comparing the efficacy and safety of intravitreal Aflibercept (2mg), Bevacizumab (1.25 mg) and Ranibizumab (0.3 mg) in patients with diabetes type 1 or 2 with central DME. Both 12 month and 24 months results provide evidence favouring the use of Aflibercept in the management of these patients. As for safety, intravitreal aflibercept treatment is generally well tolerated by patients with DME, with severe local adverse reactions related to the injection procedure being rare.

7.2.2. Aflibercept: molécula, mecanismo de acción, estudios pivotaes y seguridad

Aflibercept: molecular structure, mechanism of action, pivotal trials and safety

A. Burés Jelstrup¹, A. Traveset Maeso²

¹Especialista en Oftalmología. Departamento de Retina Médica y Uveítis. Instituto de Microcirugía Ocular. Barcelona. ²Especialista en Oftalmología. Departamento de Vítreo-Retina. Hospital Universitari Arnau de Vilanova. Lleida. Directora Clínica Territorial en Oftalmología, ICS-Lleida.

Correspondencia:

Anniken Burés Jelstrup

E-mail: buress@imo.es

Molécula

Aflibercept (Eylea®) es una proteína de fusión recombinante que consta de porciones de los dominios extracelulares de los receptores 1 y 2 del factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF, *vascular endothelial growth factor*) humano, fusionados con la porción Fc de la inmunoglobulina G 1 humana (Figura 1).

Se trata de una glucoproteína dimérica con un peso molecular de la proteína de 97 kDa y con glucosilación, lo cual constituye un 15% adicional de la masa molecular total, lo que da un peso molecular total de 115 kDa. La molécula se encuentra formulada como una solución isoosmótica para que el preparado pueda ser administrado por vía intravítrea. En cuanto a su fabricación, aflibercept se produce actualmente en células K1 de ovario de hámster chino, mediante tecnología de ADN recombinante¹.

A diferencia de otros tratamientos antiangiogénicos, aflibercept presenta afinidad por múltiples miembros de la familia VEGF, por lo que tiene una alta afinidad por todas las isoformas de VEGF-A, VEGF-B y PlGF (*placental growth factor*, factor de crecimiento placentario)².

El VEGF se encuentra normalmente presente en forma dimérica, con los sitios de unión al receptor ubicados en cada polo del dímero³. La estructura molecular de aflibercept está diseñada para lograr una fuerte unión a ambos extremos del VEGF (como dos manos atrapando y sujetando una pelota). El resultado final es una muy alta afinidad por el VEGF-A, lo que impide que este interactúe con sus receptores en la superficie celular. Debido a estas propiedades moleculares, aflibercept presenta una afinidad por el VEGF-A 140 veces superior a la de ranibizumab⁴. Asimismo, aflibercept es el único antiangiogénico capaz de unirse al VEGF-B y al PlGF2. Esta capacidad para inhibir varias isoformas del VEGF, el PlGF y su alta afinidad por las moléculas a las que inhibe, hacen que la vida media intravítrea de aflibercept sea más prolongada, en comparación con otros antiangiogénicos, como ranibizumab⁵.

Mecanismo de acción

Actualmente se conocen cinco proteínas dentro de la familia VEGF (las más conocidas son VEGF-A, VEGF-B y PlGF) y dos tipos

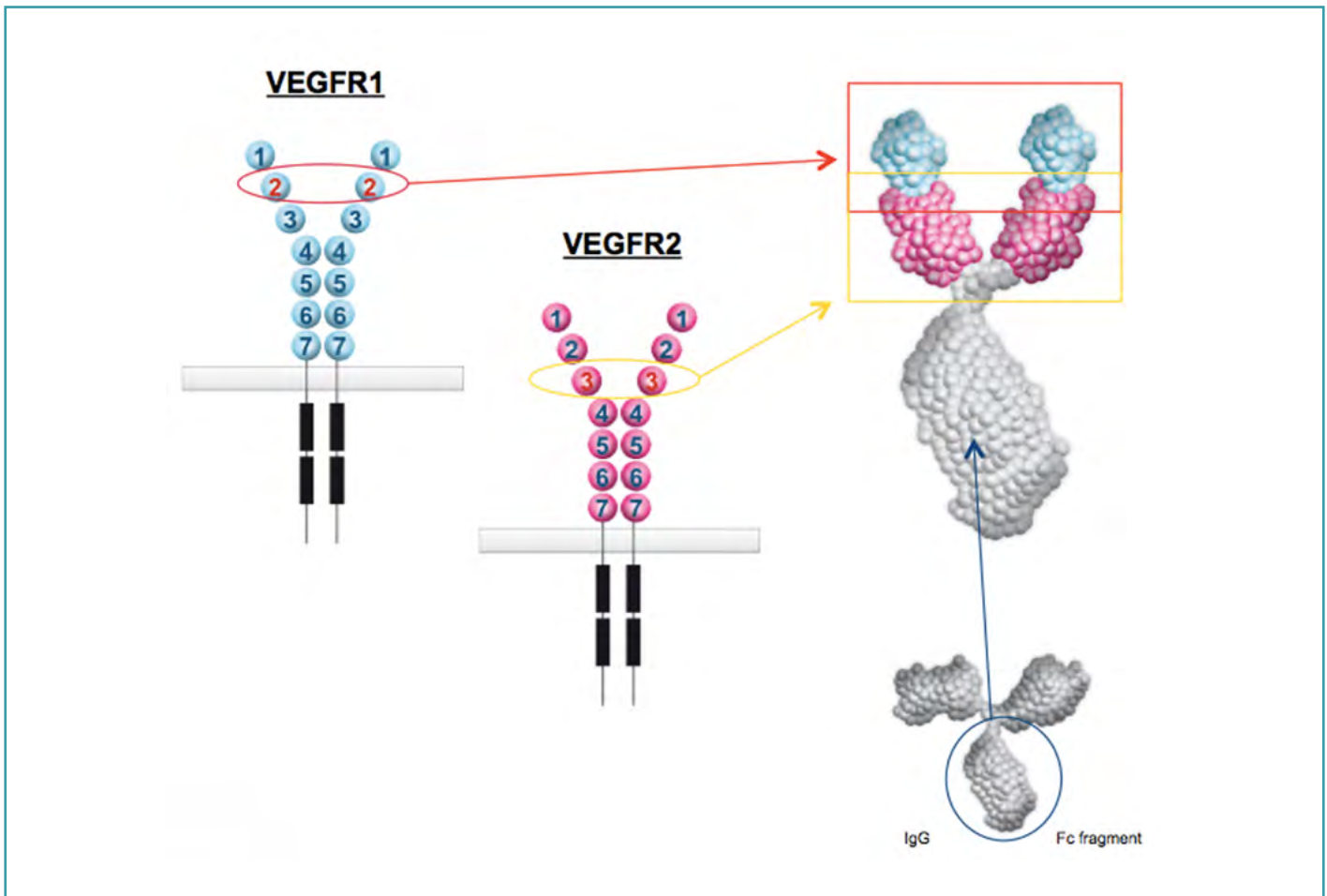


Figura 1. Estructura molecular de aflibercept (derecha). La molécula consta de un fragmento del VEGFR-1 y otro del VEGFR-2 fusionados a la porción Fc de una inmunoglobulina G (IgG) humana¹.

de receptores específicos para VEGF (VEGFR-1 y VEGFR-2). Aunque la estructura molecular y la distribución de la mayoría de estas proteínas se conoce con cierta exactitud, la función de algunas de ellas sigue siendo, a día de hoy, prácticamente desconocida. Sabemos de todos modos que las diferentes moléculas de la familia VEGF interactúan activamente entre ellas, por lo que todas, en menor o mayor grado, tienen un rol en la modulación de la angiogénesis y en la permeabilidad vascular.

Como ya se ha mencionado, las diferentes moléculas de la familia de los factores antiangiogénicos VEGF pueden actuar como potentes factores mitógenos, quimiotácticos y de permeabilización vascular para las células endoteliales. Mientras que el VEGF actúa a través de dos receptores tirosina cinasa, VEGFR-1 y VEGFR-2,

presentes en la superficie de las células endoteliales, el PlGF se une solamente al VEGFR-1, que además de en las células endoteliales se encuentra también en la superficie de los leucocitos. La activación excesiva de estos receptores por el factor VEGF-A produce, como es sabido, el desarrollo de una neovascularización patológica y una permeabilidad vascular excesiva. La molécula de aflibercept actúa como un receptor anzuelo (de ahí el nombre de VEGF-Trap, "trampa", para el VEGF) soluble que se une al VEGF-A y al PlGF con mayor afinidad que sus receptores naturales, por lo que es capaz de inhibir la unión y la activación de estos receptores habituales para el VEGF¹.

La porción del receptor de aflibercept tiene una alta afinidad por todas las isoformas de VEGF-A, VEGF-B y PlGF. En concreto, la

afinidad de unión de aflibercept por las isoformas de VEGF-A y por el PlGF es más alta que la de sus propios receptores naturales, de forma que la molécula es capaz de bloquear de manera eficaz la unión y la activación por parte del VEGF de estos receptores, incluso cuando se encuentran a bajas concentraciones⁶.

La alta afinidad de aflibercept por sus ligandos le ofrece ciertas ventajas potenciales frente a otros antiangiogénicos: mayor duración del efecto y mayor eficacia clínica.

Con el fin de estimar el tiempo de duración del efecto de los antiangiogénicos, Stewart *et al.*⁵ utilizaron un modelo matemático dependiente del tiempo y de la dosis, para estudiar la actividad intravítrea de la unión al VEGF de aflibercept, en comparación con ranibizumab (Figura 2). El estudio comparó varias dosis de antiangiogénico entre sí y, para resumir, se vio que una única dosis de aflibercept de 1,15 mg mantenía el mismo nivel de actividad biológica a los 79 días que una dosis de ranibizumab de 0,5 mg a los 30 días. Es decir, la vida media de aflibercept supera en más del doble a la de ranibizumab, y más aún teniendo en cuenta que la dosis comercializada de aflibercept son 2 mg y no 1,15 mg como la dosis utilizada en el estudio⁵.

Resumiendo, aflibercept es una molécula con un potente efecto antiangiogénico por su capacidad para bloquear e inhibir varias de las formas de VEGF y PlGF. La alta afinidad que tiene por sus ligandos hace de aflibercept una molécula con una vida media más larga que la de otros antiangiogénicos disponibles actualmente. En este sentido, aflibercept presenta ciertas ventajas potenciales

frente a otros antiangiogénicos, ya que por sus características son necesarias menos inyecciones para lograr efectos similares.

Estudios pivotaes

El estudio DA VINCI⁷ es un ensayo clínico de fase II que fue diseñado para determinar si diferentes dosis y regímenes de tratamiento con aflibercept eran superiores a la fotocoagulación focal/rejilla en ojos con edema macular diabético (EMD) central. Para ello se evaluaron cuatro regímenes de tratamiento: 0,5 mg mensual, 2 mg mensual, 2 mg cada 8 semanas tras una fase de carga de tres inyecciones mensuales, y 2 mg *Pro Re Nata* (PRN) después de tres inyecciones mensuales. Los resultados mostraron una mejoría estadísticamente significativa y clínicamente relevante en la agudeza visual (AV) en comparación con la fotocoagulación con láser macular. La AV mejoró en todos los grupos tratados con aflibercept, consiguiéndose las mejores ganancias en el grupo de 2 mg cada 4 semanas, seguidos de 2 mg PRN y después por 2 mg cada 8 semanas.

Los estudios VIVID-DME⁸ y VISTA-DME⁹ son los estudios pivotaes de fase III destinados a evaluar la eficacia y la seguridad de aflibercept en pacientes con EMD. Se trata de dos ensayos clínicos aleatorizados, a doble ciego, de diseño similar, en los que se compararon dos regímenes de aflibercept intravítreo: 2 mg cada 4 semanas (2q4) y 2 mg cada 8 semanas (2q8) tras cinco dosis mensuales iniciales, frente a tratamiento con láser macular. Los pacientes que participaron en los estudios (se incluyó un ojo por paciente) eran diabéticos tipo 1 o 2 con edema macular central asignados al azar, con seguimiento durante 3 años.

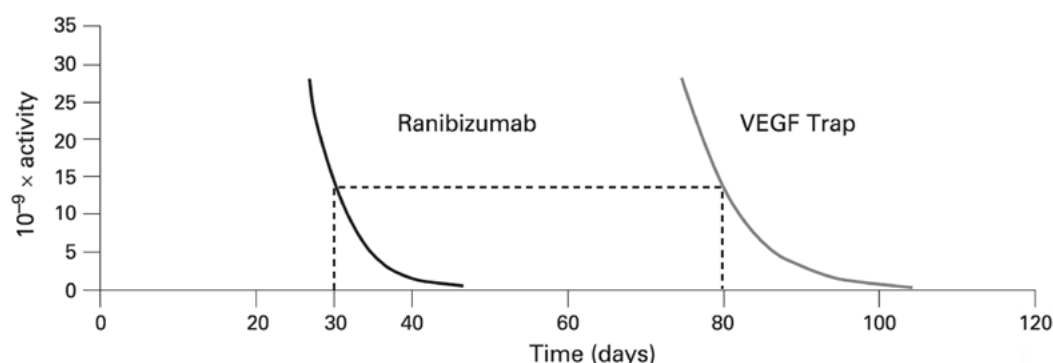


Figura 2. Actividad intravítrea de 1,15 mg de aflibercept comparada con la de 0,5 mg de ranibizumab. La actividad biológica de aflibercept a los 79 días (la dosis comercializada son 2 mg, por lo que se prevé una mayor duración del efecto que el descrito aquí) es comparable a la de ranibizumab a los 30 días⁵.

La variable primaria de eficacia fue el *cambio en letras EDTRS en la Agudeza Visual Mejor Corregida (AVMC)* a la semana 52. Respecto a dicha variable, la media de ganancia de letras EDTRS en los grupos de aflibercept 2q4 y 2q8, en comparación con el grupo de láser, fue de 12,5 y 10,7 frente a 0,2 letras ($p < 0,0001$) en VISTA, y de 10,5 y 10,7 frente a 1,2 letras ($p < 0,0001$) en VIVID. 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, y del 32,4% y el 33,3% frente al 9,1% ($p < 0,0001$) en el estudio VIVID para los grupos 2q4, 2q8 y láser, respectivamente. Además, las *reducciones del espesor macular central* fueron de 185,9 μm y 183,1 μm frente a 73,3 μm ($p < 0,0001$) en el estudio VISTA, y de 195,0 μm y 192,4 μm frente a 66,2 μm ($p < 0,0001$) en el estudio VIVID para los grupos 2q4, 2q8 y láser, respectivamente. Una proporción significativamente mayor de ojos tratados con aflibercept, en comparación con el grupo tratado con láser, logró una regresión igual o superior a dos pasos en la puntuación EDTRS de la escala de gravedad de la retinopatía diabética (*Diabetic Retinopathy Severity Score [DRSS]*)¹⁰: el 33,8% y el 29,1% frente al 14,3% ($p < 0,01$) en el estudio VISTA, y el 33,3% y el 27,7% frente al 7,5% ($p < 0,001$) en el estudio VIVID, 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 cuestionario NEIVFQ-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.

La evaluación a la semana 100 de ambos estudios mostró una persistencia de los mismos resultados que en la semana 52. 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 fue de 11,5, 11,1 y 0,9, respectivamente ($p < 0,0001$) en el estudio VISTA, y de 11,4, 9,4 y 0,7 ($p < 0,0001$) en el estudio VIVID. Asimismo, en ambos estudios, el porcentaje de ojos con *ganancias ≥ 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, y en el 29,5% y el 32,6% del estudio VIVID, 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).

Con estos resultados, aflibercept demostró una superioridad significativa en parámetros funcionales y anatómicos respecto al tratamiento con láser, con una eficacia similar en los grupos de 2q4 y 2q8, y con un buen perfil de seguridad. La pauta de aflibercept 2q8 tras cinco dosis mensuales iniciales mostró una eficacia comparable a la pauta 2q4, con una reducción en el número de inyecciones intravítreas.

El ensayo clínico *Protocolo T^{11,12}* es un estudio de fase 3, diseñado y desarrollado por DRCR.net (*Diabetic Retinopathy Clinical Research Network*), que compara la eficacia y la seguridad del uso intravítreo de aflibercept (2 mg), bevacizumab (1,25 mg) y ranibizumab (0,3 mg) en pacientes diabéticos tipo 1 o 2 con EMD central. La pauta de tratamiento se estableció cada 4 semanas, utilizando un protocolo específico de seguimiento y un régimen de retatamiento. Se consideró la fotocoagulación con láser focal/rejilla después de 6 meses en aquellos casos sin evidencia de mejoría y con persistencia del EMD.

La variable primaria de eficacia fue el *cambio medio de la AV* en letras ETDRS al cabo de 1 año, con un seguimiento medio de 2 años. En el primer año, los resultados del estudio mostraron una mejoría de la AVMC significativamente mayor en el grupo de tratamiento con aflibercept comparado con bevacizumab o ranibizumab (13,3 vs. 9,7 y 11,2, respectivamente; $p < 0,001$ para aflibercept vs. bevacizumab y $p = 0,03$ para aflibercept frente a ranibizumab), pero el efecto relativo varió según la AV inicial. En aquellos pacientes con peor visión basal (ETDRS < 69 letras o 20/50 o peor en la escala de Snellen), la mejoría media visual fue más favorable para aflibercept (18,9 con aflibercept, 11,8 con bevacizumab y 14,2 con ranibizumab; $p < 0,001$ para aflibercept vs. bevacizumab, $p = 0,003$ para aflibercept vs. ranibizumab, y $p = 0,21$ para ranibizumab vs. bevacizumab). Para el grupo de pacientes con mejor visión en situación basal (AV de letras ETDRS de 78-69, equivalente a 20/32 a 20/40 en la escala Snellen) no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los tres tratamientos. En cuanto a los porcentajes con mejorías ≥ 10 letras y ≥ 15 letras, solo mostraron diferencias significativas aquellos pacientes con peores visiones en situación basal. En los casos con mejorías ≥ 10 letras, aparecieron diferencias significativas al comparar el subgrupo de aflibercept con el de bevacizumab ($p = 0,02$); en los de mejorías ≥ 15 letras, lo hicieron al comparar

aflibercept con bevacizumab ($p < 0,001$) y aflibercept con ranibizumab ($p < 0,008$)¹¹.

A 2 años, *los resultados* en AV mostraron una mejoría de 12,8, 10,0 y 12,3 letras para aflibercept, bevacizumab y ranibizumab, respectivamente, mostrando solo diferencias significativas al comparar aflibercept con bevacizumab ($p = 0,02$). En el subgrupo con peores AV basales (ETDRS < 69 o 20/50, o peor), aflibercept continuó mostrando resultados favorables. Aunque estas diferencias no fueron estadísticamente significativas al comparar aflibercept con ranibizumab ni ranibizumab con bevacizumab, sí lo fueron al comparar aflibercept con bevacizumab ($p = 0,02$): el subgrupo tratado con aflibercept consiguió una ganancia de 18,3 letras, frente a 16,1 con ranibizumab y 13,3 con bevacizumab.

En relación con el porcentaje de pacientes que ganaron ≥ 10 o 15 letras, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos.

En cuanto al efecto de los tres 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 menor porcentaje de pacientes que recibieron láser, el 41%, frente al 64% del grupo 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 bevacizumab ($p = 0,01$). Anatómicamente, al comparar la reducción del espesor macular central medido por tomografía de coherencia óptica por debajo de 250 micras con los tres fármacos, las diferencias fueron estadísticamente significativas entre aflibercept y bevacizumab, y entre ranibizumab y bevacizumab, en los dos subgrupos de AV basal. No hubo diferencias significativas al comparar aflibercept con ranibizumab¹².

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

Seguridad

Cuando hablamos de la seguridad de un fármaco, nos referimos a los potenciales efectos adversos que pueden acontecer derivados del tratamiento.

Debido a la naturaleza del EMD, los pacientes tendrán que ser tratados de forma repetida, especialmente los primeros años de tratamiento. Este es el caso para aflibercept, al igual que para el resto de los fármacos antiangiogénicos.

En general, podemos dividir los potenciales efectos adversos del tratamiento con aflibercept en oculares locales y sistémicos.

Efectos locales

Los efectos locales son aquellos que se producen en el ojo tratado y generalmente son derivados del propio procedimiento de la inyección.

Según los resultados acumulados de los distintos ensayos clínicos con aflibercept para el tratamiento del EMD, la degeneración macular asociada a la edad (DMAE) neovascular (DMAEn) y las oclusiones venosas retinianas (OVR), con 2.957 pacientes tratados con aflibercept a la dosis recomendada de 2 mg (procedentes de siete estudios de fase III)¹, las reacciones adversas locales más frecuentes (acontecidas en al menos el 5% de los pacientes tratados) fueron la hemorragia conjuntival (24,9%), la reducción transitoria de la AV (10,7%), el dolor ocular (9,9%), el aumento transitorio de la presión intraocular (7,1%), el desprendimiento del vítreo (6,8%), partículas flotantes en el vítreo (6,6%) y catarata (6,6%).

Las reacciones adversas locales graves relacionadas con el procedimiento de inyección fueron infrecuentes, produciéndose en menos de una de cada 2.200 inyecciones intravítreas de aflibercept. Estas incluyeron ceguera, endoftalmitis, desprendimiento de retina, catarata traumática y hemorragia vítrea.

El metaanálisis de Kitchens *et al.*¹³, en el que se revisan todos los estudios de fase II y III con aflibercept, pone de manifiesto que la mayoría de las complicaciones observadas, incluyendo la endoftalmitis, presentan tasas comparables con las de los grupos control. Tampoco observan diferencias significativas entre las diferentes patologías tratadas (EMD, DMAEn y OVR), por lo que no hay motivo para pensar que los pacientes diabéticos tengan un mayor riesgo de infección.

En el caso concreto de los pacientes con EMD, cabe destacar que, de los pacientes tratados con aflibercept, ninguno desarrolló efectos oculares adversos como empeoramiento del grado de retinopatía diabética, degeneración macular, neovascularización de la retina, exudados o hemorragia retiniana. En cambio, un

0,3-1% de los pacientes que recibieron tratamiento con láser sí presentaron estos efectos adversos^{8,9}.

Si comparamos el perfil de acontecimientos adversos entre diferentes antiangiogénicos para el tratamiento del EMD, se obtienen resultados similares. Según datos del *Protocolo T*, 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 traumática 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^{8,9,11,12}.

Los fármacos antiangiogénicos tienen un potencial inmunogénico y de él se deriva la posibilidad de desarrollar inflamación ocular tras la inyección del fármaco. La inflamación ocular en estos casos suele ser leve y de carácter transitorio, respondiendo bien al tratamiento tópico con antiinflamatorios. Es un acontecimiento adverso infrecuente y su incidencia es parecida para todos los antiangiogénicos. En el *Protocolo T* no se observaron diferencias entre aflibercept, bevacizumab y ranibizumab durante los primeros 12 meses de tratamiento, registrándose en <1% de los ojos de estudio en cada grupo¹¹.

Efectos sistémicos

Los efectos adversos sistémicos descritos tras el uso de aflibercept son variados y la lista completa puede consultarse en la ficha técnica del producto¹, pero sin duda, el que más preocupa a los oftalmólogos y que más controversia han suscitado es la posible asociación entre la inhibición mantenida del VEGF y los acontecimientos tromboembólicos (ATA). Los ATA, definidos según los criterios del *Antiplatelet Trialists' Collaboration* (APTC), incluyen infarto de miocardio no mortal, ictus no mortal y muerte vascular (incluidas muertes por causa desconocida).

Es importante recalcar que todos los estudios con antiangiogénicos de los que disponemos hoy en día no fueron diseñados para valorar el potencial riesgo cardiovascular de estos fármacos. Por tanto, los valores disponibles son estimaciones aproximadas, muchas veces sesgadas por el riesgo de base intrínseco que ya presentan estos pacientes (esto es especialmente evidente en los pacientes diabéticos por su elevada morbilidad, y en los pacientes con DMAE, por ser de edad avanzada).

Si nos centramos solo en los resultados de los estudios en EMD, nos encontramos con unas cifras de ATA durante las primeras 52 semanas del 3,3% (19 de 578) en los pacientes tratados con aflibercept y del 2,8% (8 de 287) en el grupo control (tratados con láser)⁸.

En el *Protocolo T*, los acontecimientos vasculares definidos por la APTC se presentaron en un 3% de los pacientes tratados con aflibercept, en un 4% de los tratados con bevacizumab y en un 5% de los tratados con ranibizumab¹¹. 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% y el 16%, respectivamente) o cualquier acontecimiento cardiovascular excluyendo la hipertensión (el 17% frente al 9% y el 9%, respectivamente). De todos modos, tal y como se ha mencionado anteriormente, ninguno de estos estudios ha sido diseñado para estudiar con detalle el riesgo de fenómenos tromboembólicos, por lo que estos resultados deben ser analizados e interpretados con cautela.

Bibliografía

1. Ficha técnica Eylea®. Disponible en: www.aemps.gob.es
2. 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(2):171-85.
3. Olsson AK, Dimberg A, Kreuger J, Claesson-Welsh L. VEGF receptor signaling in control of vascular function. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2006;7(5):359-71.
4. Stewart MW, Rosenfeld PJ, Penha FM, *et al.* Pharmacokinetic rationale for dosing every 2 weeks versus 4 weeks with intravitreal ranibizumab, bevacizumab, and aflibercept (vascular endothelial growth factor Trap-eye). *Retina*. 2012;32(3):434-57.
5. Stewart MW, Rosenfeld PJ. Predicted biological activity of intravitreal VEGF trap. *Br J Ophthalmol*. 2008;92(5):667-8.
6. Holash J, Davis S, Papadopoulos N, *et al.* VEGF-Trap: a VEGF blocker with potent antitumor effects. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2002;99:11393-8.
7. Do DV, Schmidt-Erfurth U, Gonzalez VH, *et al.* The DA VINCI Study: phase 2 primary results of VEGF Trap-eye in patients with diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 2011;118(9):1819-26.
8. Korobelnik JF, Do DV, Schmidt-Erfurth U, *et al.* Intravitreal aflibercept for diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 2014;121:2247-54.
9. Brown DM, Schmidt-Erfurth U, Do DV, *et al.* Intravitreal aflibercept for diabetic macular edema: 100-week results from the VISTA and VIVID studies. *Ophthalmology*. 2015;122:2044-52.
10. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. Fundus photographic risk factors for progression of diabetic retinopathy: ETDRS report number 12. *Ophthalmology*. 1991;98(Suppl):823-33.

11. The Diabetic Retinopathy Clinical Research Network. Aflibercept, bevacizumab, or ranibizumab for diabetic macular edema. *N Engl J Med*. 2015;372:1193-203.
12. Wells JA, Glassman AR, Ayala AR, *et al*. Diabetic Retinopathy Clinical Research Network. Aflibercept, bevacizumab, or ranibizumab for diabetic macular edema: two-year results from a comparative effectiveness randomized clinical trial. *Ophthalmology*. 2016;123(6):1351-9.
13. 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;12:1-10.