

LIBRO PARA LA FORMACIÓN DE LOS RESIDENTES EN OFTALMOLOGÍA

RETINA

3. Patología macular

3.4

**Principales ensayos clínicos y
nuevos tratamientos para la DMAE
neovascular**

Luis Arias Barquet



SOCIEDAD ESPAÑOLA
DE OFTALMOLOGÍA

FÁRMACOS ANTI-VEGF APROBADOS

Actualmente hay tres fármacos que bloquean el VEGF («Vascular Endothelial Growth Factor») aprobados por las autoridades sanitarias para el tratamiento de la DMAE neovascular: Ranibizumab, aflibercept y brolucizumab.

Ranibizumab (Lucentis[®], Novartis)

Ranibizumab es el fragmento de unión al antígeno (Fab) de un anticuerpo monoclonal recombinante humanizado dirigido contra todas las isoformas del VEGF-A. Su reducido peso molecular (48 kDa) le permite atravesar con facilidad todas las capas de la retina.

Los ensayos pivotaes de ranibizumab para el tratamiento de la DMAE neovascular fueron el **MARINA** («Minimally Classic/Occult Trial of the Anti-VEGF Antibody Ranibizumab in the Treatment of Neovascular AMD») y el **ANCHOR** («Anti-VEGF Antibody for the Treatment of Predominantly Classic Choroidal Neovascularization in AMD»).

En el estudio fase 3 **MARINA** se incluyeron 716 pacientes con lesiones mínimamente clásicas u ocultas. Ranibizumab 0,3 mg (n = 238) y 0,5 mg (n = 240) administrado mensualmente mediante inyecciones intravítreas se comparó a un grupo de pacientes que recibió inyecciones simuladas («sham») (n = 238). El endpoint primario (porcentaje de casos que perdieron menos de 15 letras ETDRS) fue favorable a los grupos de tratamiento de Ranibizumab (92% y 90%) frente al grupo de inyecciones simuladas (62%) tras 24 meses de tratamiento (p < 0,001 para cada dosis de Ranibizumab versus «sham»). El cambio medio de AV fue de -14,9 letras para el grupo sham, +5,4 letras para el grupo de Ranibizumab 0,3 mg y +6,6 para el grupo de Ranibizumab 0,5 mg (1).

En el estudio fase 3 **ANCHOR** se incluyeron 423 pacientes con lesiones predominantemente clásicas. A los 24 meses, el 90%, 90% y 66% de los casos que recibieron Ranibizumab 0,3 mg (n = 140), Ranibizumab 0,5 mg (n = 140) o terapia fotodinámica (n = 143), respectivamente, lograron el mismo endpoint primario de pérdida visual menor de 15 letras (p < 0,001 para cada dosis de Ranibizumab versus terapia fotodinámica). El cambio medio de AV fue de -9,8 letras para el grupo de terapia fotodinámica, +8,1 letras para el grupo de Ranibizumab 0,3 mg y +10,7 para el grupo de Ranibizumab 0,5 mg (2).

Ambos estudios demostraron que el perfil de seguridad de Ranibizumab es bueno, con un porcentaje de endoftalmitis menor al 1%, atribuidas más al procedimiento de inyección que al fármaco.

El estudio **HORIZON** fue un estudio de extensión de los ensayos MARINA, ANCHOR y FOCUS que permitió evaluar el perfil de seguridad y eficacia de Ranibizumab a largo plazo (4 años). Los pacientes fueron tratados con inyecciones intravítreas mensuales de Ranibizumab 0,5 mg a criterio del investigador durante dos años. Se incluyeron tres grupos de pacientes: pacientes inicialmente randomizados a recibir Ranibizumab en los ensayos mencionados (n = 600), pacientes inicialmente en los grupos control que des-

pués recibieron Ranibizumab (n = 190) y pacientes sin tratamiento previo (n = 63). De las 3.552 inyecciones administradas en el estudio solo hubo un caso de endoftalmitis. La incidencia de presión intraocular por encima de 30 mmHg fue del 9% y la de progresión de la catarata del 12% en los pacientes tratados inicialmente con Ranibizumab. La diferencia de incidencia de accidentes tromboembólicos entre los grupos de Ranibizumab y control no fue estadísticamente significativa (5,3% versus 3,2%; p = 0,76). En términos de AV, hubo un ligero descenso en la ganancia visual observada en los estudios iniciales, atribuido a un seguimiento y a un régimen de inyecciones más laxo (3).

El estudio **SEVEN-UP** evaluó los resultados a largo plazo de Ranibizumab en pacientes enrolados en los ensayos MARINA, ANCHOR y HORIZON. De acuerdo con los resultados de este estudio, aproximadamente una tercera parte de pacientes consiguió buenos resultados visuales tras 7 años de seguimiento. Sin embargo, la AV disminuyó 15 o más letras en otra tercera parte de pacientes. Asimismo, pocos pacientes llegaron a completar los 7 años de seguimiento del estudio (4).

En el estudio **CATT** («Comparison of Age-Related Macular Degeneration Treatments Trials») se comparó Ranibizumab a bevacizumab, fármaco usado de manera «off-label» en el tratamiento de la DMAE en algunos países por su reducido coste económico. Se incluyeron 1107 pacientes con neovascularización coroidea subfoveal sin tratamiento previo secundaria a DMAE. Tras dos años de tratamiento, los resultados visuales fueron similares entre ambos fármacos, aunque la resolución del fluido fue superior con Ranibizumab que con bevacizumab. Asimismo, el CATT demostró que los resultados visuales para ambos fármacos fueron mejores con inyecciones mensuales que a demanda (PRN; Pro Re Nata) (5).

El estudio fase 4 **InEYE** se incluyeron 306 pacientes, randomizados a recibir inyecciones intravítreas de Ranibizumab bimensual (n = 103), «Treat and Extend» (T&E) (n = 99) o PRN (n = 104). A los 12 meses, el cambio medio de AV fue de +7,2 letras (bimensual), +6,4 letras (T&E) y +8 letras (PRN). Los regímenes de tratamiento bimensual y T&E no fueron inferiores al PRN. El número medio de inyecciones fue de 7,6 (bimensual), 9,3 (T&E) y 7,4 (PRN) (6).

Aflibercept (Eylea®, Bayer)

Aflibercept es una proteína de fusión dirigida contra todas las isoformas del VEGF-A, el VEGF-B y el PlGF («Placental Growth Factor»). Tiene un peso molecular de 115 kDa y comprende el segundo dominio del VEGF receptor 1, el tercer dominio del VEGF receptor 2 y la región Fc de una IgG1 humana.

Los ensayos pivotaes de Aflibercept para el tratamiento de la DMAE neovascular fueron el **VIEW 1** y el **VIEW 2** («Vascular Endothelial Growth Factor Trap-Eye: Investigation of Efficacy and Safety in Wet Age-Related Macular Degeneration») donde se incluyeron 2.419 pacientes. En ambos estudios, el endpoint primario fue el porcentaje de casos que perdieron menos de 15 letras de AV a los 12 meses de iniciar el tratamiento.

3.4. Principales ensayos clínicos y nuevos tratamientos para la DMAE neovascular

Luis Arias Barquet

En el estudio fase 3 VIEW 1, este porcentaje fue del 95% en pacientes que recibieron Aflibercept 0,5 mg cada 4 semanas (n = 301), 95% en pacientes que recibieron Aflibercept 2 mg cada 4 semanas (n = 304), 94% en pacientes que recibieron Aflibercept 2 mg cada 8 semanas (n = 301) y 94% en pacientes que recibieron Ranibizumab 0,5 mg cada 4 semanas (n = 304).

En el estudio fase 3 VIEW 2, este porcentaje fue del 95% en pacientes que recibieron Aflibercept 0,5 mg cada 4 semanas (n = 296), 95% en pacientes que recibieron Aflibercept 2 mg cada 4 semanas (n = 309), 95% en pacientes que recibieron Aflibercept 2 mg cada 8 semanas (n = 306) y 95% en pacientes que recibieron Ranibizumab 0,5 mg cada 4 semanas (n = 291).

El cambio medio de AV integrado de ambos estudios fue de +9,3 letras en el grupo que recibió Aflibercept 2 mg cada 4 semanas, +8,7 letras en el grupo de Ranibizumab 0,5 mg cada 4 semanas, +8,4 letras en el grupo de Aflibercept 2 mg cada 8 semanas y +8,3 letras en el grupo de Aflibercept 0,5 mg cada 4 semanas.

En ambos estudios, todas las dosis de Aflibercept no fueron inferiores a Ranibizumab respecto al endpoint primario. La dosis de Aflibercept de 2 mg administrada cada 4 semanas fue la que mostró mayor superioridad para secar la mácula. El perfil de seguridad fue similar en los cuatro grupos de tratamiento, con pocos casos de endoftalmitis y reacciones adversas severas (7).

El estudio fase 4 **ALTAIR** incluyó 246 pacientes distribuidos en dos grupos tratados con un régimen de «Treat and Extend» (T&E) donde se permitía un intervalo de tratamiento mínimo de 8 semanas y máximo de 16 semanas. Tras una dosis de carga, un grupo de pacientes siguió un régimen T&E con ajustes de intervalos de 2 semanas (n = 123) y otro grupo un régimen T&E con ajustes de intervalos de 4 semanas (n = 123). En la semana 52, el cambio medio de AV fue de +9 letras (T&E-2 semanas) y de +8,4 letras (T&E-4 semanas). En la semana 96, el cambio medio de AV fue de +7,6 letras (T&E-2 semanas) y de +6,1 letras (T&E-4 semanas). Cabe destacar que en la semana 96 el 67,5% de los pacientes en ambos grupos no presentaba fluido macular en la OCT. El número medio de inyecciones en ambos grupos fue de 10,4 tras 96 semanas, con una media de 3,6 inyecciones de la semana 52 a la semana 96. Al final del estudio, más del 40% de los pacientes presentaron un intervalo de 16 semanas desde la última inyección y un 60% de los pacientes un intervalo de 12 ó más semanas. No se observaron reacciones adversas de consideración (8).

Brolucizumab (Beovu[®], Novartis)

Este fármaco es el más reciente aprobado para el tratamiento de la DMAE neovascular. Es un fragmento de anticuerpo de una sola cadena con un peso molecular de tan solo 26 kDa, lo que le confiere una excelente capacidad de penetrar a través de todas las capas de la retina. Inhibe con gran afinidad todas las isoformas del VEGF-A.

Este nuevo fármaco ha sido diseñado con la idea de disminuir la frecuencia de tratamiento en comparación a otros fármacos anti-VEGF, dadas sus propiedades farmacocinéticas.

Los ensayos pivotaes de Brolucizumab para el tratamiento de la DMAE neovascular fueron el **HAWK** y el **HARRIER**. En estos estudios fase 3, los pacientes fueron randomizados a recibir Brolucizumab 3 mg cada 12 semanas (n = 358, HAWK solo), Brolucizumab 6 mg cada 12 semanas (n = 360 en HAWK; n = 370 en HARRIER) y Aflibercept 2 mg cada 8 semanas (n = 360 en HAWK; n = 369 en HARRIER). El diseño flexible del estudio permitía reducir a 8 semanas el intervalo de tratamiento de Brolucizumab si se observaban signos de actividad lesional a las 16 semanas. El endpoint primario de los estudios era el cambio medio de AV a los 12 meses. En el HAWK, fue de +6,1 letras (Brolucizumab 3 mg), +6,6 letras (Brolucizumab 6 mg) y +6,8 letras (Aflibercept). En el HARRIER, fue de +6,9 letras (Brolucizumab 6 mg) y +7,6 letras (Aflibercept). Globalmente, el 51-56% de los ojos tratados con Brolucizumab 6 mg cada 12 semanas en ambos estudios se pudieron mantener con intervalos de tratamiento de 12 semanas durante 12 meses. Desde el punto de vista anatómico, un porcentaje significativo mayor de ojos tratados con Brolucizumab 6 mg presentó menos fluido intrarretiniano y subretiniano en la OCT practicada en los meses 4 y 12 (9).

Un 4,6% de los pacientes tratados con Brolucizumab desarrolló inflamación intraocular y un 3,3% presentó vasculitis retiniana. Un 2,1% de los pacientes presentó oclusión vascular concomitante. Asimismo, se han reportado casos de inflamación y oclusión vascular en pacientes tratados con Brolucizumab en práctica clínica real, que están siendo evaluados por un comité de expertos independientes.

FÁRMACOS EN DESARROLLO PARA EL TRATAMIENTO DE LA DMAE NEOVASCULAR

Diversos fármacos están en fase de estudio para mejorar los resultados anatómicos y funcionales que tenemos en la actualidad y para disminuir el número de tratamientos y la sobrecarga asistencial asociada a la DMAE.

Abicipar pegol

Este fármaco pertenece a la familia DARPin («Designed Ankyrin Repeat Protein»), moléculas con alta especificidad y afinidad para unirse a proteínas diana. En el caso de Abicipar, está diseñado para unirse a todas las isoformas del VEGF-A. Tiene un peso molecular de solo 34 kDa, lo que le confiere gran poder de penetración.

Recientemente se han publicado los ensayos pivotaes de Abicipar para el tratamiento de la DMAE neovascular. Los estudios fase 3 **CEDAR** y **SEQUOIA** reclutaron 1888 pacientes randomizados a recibir inyecciones intravítreas de Abicipar 2 mg cada 8 sema-

3.4. Principales ensayos clínicos y nuevos tratamientos para la DMAE neovascular

Luis Arias Barquet

nas tras dosis de carga (basal, semana 4 y semana 8) (Abicipar Q8, n = 630); Abicipar 2 mg cada 12 semanas tras dosis de carga (basal, semana 4 y semana 12) (Abicipar Q12, n = 628) y Ranibizumab 0.5 mg cada 4 semanas (Ranibizumab Q4, n = 630). El endpoint primario (pérdida menor o igual a 15 letras) obtuvo los siguientes resultados a los dos años: 93% (Abicipar Q8), 89% (Abicipar Q12) y 94% (Ranibizumab Q4). El cambio medio de AV fue de +7,8 letras (Abicipar Q8), +6,1 letras (Abicipar Q12) y +8,5 letras (Ranibizumab Q4). El número medio de inyecciones fue de 14 (Abicipar Q8), 10 (Abicipar Q12) y 25 (Ranibizumab Q4) (10).

No obstante, la incidencia de inflamación intraocular fue mucho más alta en los pacientes tratados con Abicipar (15% en ambos grupos de tratamiento en el primer año del estudio) que en los pacientes tratados con Ranibizumab (0,3%). Este hecho puede comprometer el futuro de abicipar como alternativa terapéutica en la DMAE neovascular.

Conbercept

Es una proteína de fusión similar a Aflibercept pero que incorpora un dominio adicional de unión al VEGF (cuarto dominio del VEGF receptor 2), lo que teóricamente disminuye la carga positiva de la molécula reduce su adhesión a la matriz extracelular.

El estudio fase 3 **PHOENIX** se llevó a cabo en China en 124 pacientes. El grupo de tratamiento (n = 81) recibió inyecciones intravítreas de Conbercept 0,5 mg cada tres meses tras una fase de carga inicial, mientras que el grupo control (n = 43) recibió inyecciones de Conbercept 0,5 mg también cada tres meses, pero tras una fase de carga simulada. El endpoint primario (cambio medio de AV en el mes 3) fue de +9,2 letras en el grupo de tratamiento y de +2 letras en el grupo control (p < 0,001). En el mes 12 no hubo diferencias significativas en el cambio medio de AV en ambos grupos (+9,9 letras versus +8,8 letras), demostrando que el retraso inicial de tres meses en recibir el tratamiento no tuvo efectos perjudiciales en el grupo control (11).

Actualmente están en marcha los ensayos clínicos fase 3 **PANDA 1** y **PANDA 2**, donde se comparan Conbercept 0,5 mg cada 8 semanas, Conbercept 1 mg cada 12 semanas y Aflibercept 2 mg cada 8 semanas.

Faricimab

Es el primer anticuerpo biespecífico dirigido contra el VEGF-A y la angiopoyetina 2 (Ang 2). La Ang 1 y la Ang 2 compiten por unirse al receptor tipo tirosinquinasa Tie-2 de las células endoteliales vasculares. La Ang 1 tiene efectos beneficiosos como son promover la estabilidad vascular y evitar la exudación. La Ang 2 antagoniza los efectos de la Ang 1 promoviendo la exudación y la inflamación. Este efecto dual de bloqueo del faricimab puede ser beneficioso en la DMAE neovascular.

Hasta el momento se han completado dos ensayos clínicos fase 2 con Faricimab en DMAE.

En el estudio **AVENUE** se incluyeron 263 pacientes, randomizados a recibir distintas dosis de Faricimab (1,5 mg y 6 mg) o Ranibizumab 0,5 mg. Aunque los resultados globales fueron buenos, no se alcanzó el endpoint primario de superioridad de Faricimab sobre Ranibizumab en la semana 36 (12).

En el estudio **STAIRWAY** se incluyeron 76 pacientes randomizados a recibir tratamiento con Faricimab 6 mg cada 12 ó 16 semanas ó Ranibizumab 0,5 mg cada 4 semanas durante 12 meses. Todos los pacientes tratados con Faricimab recibieron una dosis de carga inicial de 4 inyecciones mensuales consecutivas. En la semana 24, 12 semanas tras la dosis de carga, el 65% del total de casos tratados con Faricimab no mostraron signos de actividad lesional. En la semana 40, el cambio medio de AV fue de +9,3 letras (Faricimab cada 12 semanas), +12,5 letras (Faricimab cada 16 semanas) y +11,4 letras (Ranibizumab cada 4 semanas), con una media de 6,7, 6,2 y 12,9 inyecciones, respectivamente (13).

Actualmente están en marcha los ensayos clínicos fase 3 **TENAYA** y **LUCERNE**.

Port Delivery System

El «Port Delivery System» (PDS) es un implante recargable que se inserta quirúrgicamente en la cavidad vítrea a través de la pars plana, diseñado para liberar lentamente Ranibizumab durante largos períodos de tiempo.

El ensayo fase 2 **LADDER** enroló a 220 pacientes y permitió evidenciar un buen control de la actividad neovascular de la DMAE durante una media de 15 meses antes de la primera recarga del PDS. A los 9 meses, el cambio medio de AV fue de +5 letras, comparable a los pacientes tratados con Ranibizumab 0,5 mg mensualmente que ganaron +3,9 letras. Cabe destacar que los pacientes no eran naïve ya que habían recibido tratamiento previo, lo que explica la ganancia limitada de AV. La hemorragia vítrea fue la complicación más frecuente, cuya incidencia ha disminuido significativamente (del 50% al 4,5%) con la optimización del procedimiento quirúrgico (14).

El ensayo fase 3 **ARCHWAY** está actualmente en marcha.

Otras terapias

Otras prometedoras terapias se encuentran actualmente en fase de desarrollo.

KSI-301 es un biopolímero conjugado que actúa como anticuerpo bloqueando todas las isoformas del VEGF-A. En los primeros estudios realizados hasta el momento ha demostrado ser muy potente y con una prolongada duración terapéutica de hasta 16 semanas.

GB-102 es una formulación depot de sunitinib, un inhibidor de la tirosinquinasa que bloquea el VEGF-A, -B, -C y -D. Sunitinib está actualmente aprobado como quimioterápi-

co oral para ciertos tumores sólidos. Estudios iniciales han evidenciado que la formulación depot intravítrea tiene efectos terapéuticos durante 6 meses.

Como terapia génica, **RGX-314** utiliza un adenovirus para liberar un gen que codifica un fragmento de anticuerpo anti-VEGF muy similar a Ranibizumab. A nivel experimental, se ha comprobado que el anticuerpo se detecta tanto en retina como en coroides a las 2 y 7 semanas post-inyección subretiniana o supracoroidea.

TRATAMIENTO DMAE ATRÓFICA

Desafortunadamente, la DMAE atrófica sigue careciendo de tratamiento efectivo hasta la fecha.

El anticuerpo anti-factor D del complemento **Lampalizumab** ofreció resultados esperanzadores en los estudios fase 2 (**MAHALO**), pero en los estudios fase 3 (**CHROMA y SPECTRI**) no alcanzó el endpoint primario de reducir el crecimiento de la atrofia geográfica en comparación al grupo control (15).

Risuteganib (Luminate) es un oligopéptido sintético que ha demostrado, a nivel experimental, ejercer un papel protector sobre las células de la retina frente a citotoxinas. Un ensayo fase 2 realizado recientemente ha demostrado eficacia tanto a nivel visual como anatómica en pacientes con DMAE atrófica.

Pegcetacoplan (APL-2) es un inhibidor del factor C3 del complemento. Actualmente se considera uno de los tratamientos potencialmente más esperanzadores para la DMAE atrófica, estando en marcha un ensayo fase 3 con 1200 pacientes.

Avacincaptad pegol (Zimura) es un aptámero que inhibe el factor C5 del complemento que ha demostrado buenos resultados en estudios preliminares en pacientes con atrofia geográfica.

MENSAJES CLAVE

- El tratamiento de la DMAE neovascular está basado en el bloqueo farmacológico del VEGF. Los tratamientos en desarrollo siguen apostando mayoritariamente por esta vía.
- Los fármacos en estudio probablemente no aumentarán la eficacia terapéutica en términos de ganancia de AV, pero sí permitirán alargar los intervalos de tratamiento.
- Cuando estén disponibles fármacos de mayor durabilidad las pautas fijas de tratamiento ganarán terreno a regímenes tipo T&E y PRN.
- La inflamación intraocular moderada o severa puede constituir una nueva complicación asociada a las inyecciones intravítreas de algunos fármacos.
- Los dispositivos quirúrgicos de liberación lenta podrán ser una alternativa terapéutica en algunos pacientes.

- La inhibición de la vía del complemento constituye la principal línea de investigación para el tratamiento de la DMAE atrófica.

BIBLIOGRAFÍA

1. Rosenfeld PJ, Brown DM, Heier JS, et al; MARINA Study Group. Ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med* 2006; 355(14): 1419-1431.
2. Brown DM, Michels M, Kaiser PK, Heier JS; ANCHOR Study Group. Ranibizumab versus verteporfin photodynamic therapy for neovascular age-related macular degeneration: two-year results of the ANCHOR study. *Ophthalmology* 2009; 116(1): 57-65. e5.
3. Singer MA, Awh CC, Sadda S, et al HORIZON: an open-label extension trial of ranibizumab for choroidal neovascularization secondary to age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2012; 119(6): 1175-1183.
4. Rofagha S, Bhisitkul RB, Boyer DS, et al. Seven-year outcomes in ranibizumab treated patients in ANCHOR, MARINA and HORIZON. *Ophthalmology* 2013; 120: 2292-2299.
5. Martin DF, Maguire MG, Fine SL, et al: Comparison of Age-Related Macular Degeneration Treatments Trials (CATT) Research Group. Ranibizumab and bevacizumab for treatment of neovascular age-related macular degeneration: two-year results. *Ophthalmology* 2012; 119(7): 1388-1398.
6. López Gálvez MI, Arias Barquet L, Figueroa MS, et al and the InEye Study Group. Bimonthly, treat-and-extend and as-needed ranibizumab in naïve neovascular age-related macular degeneration patients: 12-month outcomes of a randomized study. *Acta Ophthalmol* 2020; 98(7): e820-e829.
7. Heier JS, Brown DM, Chong V, et al: VIEW 1 and VIEW 2 Study Groups. Intravitreal aflibercept (VEGF trap-eye) in wet age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2012; 119(12): 2537-2548.
8. 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 weeks findings from ALTAIR. *Adv Ther* 2020; 37(3): 1173-1187.
9. Dugel PU, Koh A, Ogura Y, et al: HAWK and HARRIER Study Investigators. HAWK and HARRIER: phase 3, multicenter, randomized, double-masked trials of brodalumab for neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2020; 127(1): 72-84.
10. Khurana RN, Kunimoto D, Yoon YH, et al: CEDAR and SEQUOIA Study Groups. Two-year results of the phase 3 randomized controlled study of abicipar in neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2020 Nov 19. Online ahead of print.
11. Liu K, Song Y, Xu G, et al: PHOENIX Study Group. Conbercept for treatment of neovascular age-related macular degeneration: results of the randomized phase 3 PHOENIX study. *Am J Ophthalmol* 2019; 197: 156-167.
12. Sahni J, Dugel PU, Patel SS, et al. Safety and efficacy of different doses and regimens of faricimab vs ranibizumab in neovascular age-related macular degeneration: The AVENUE phase 2 randomized clinical trial. *JAMA Ophthalmol* 2020; 138(9): 955-963.
13. Khanani AM, Patel SS, Ferrone PJ, et al. Efficacy of every four monthly and quarterly dosing of faricimab vs ranibizumab in neovascular age-related macular degeneration: The STAIRWAY phase 2 randomized clinical trial. *JAMA Ophthalmol* 2020; 138(9): 964-972.
14. Campochiaro PA, Marcus DM, Awh CC, et al. The port delivery system with ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration: results from the randomized phase 2 LADDER clinical trial. *Ophthalmology* 2019; 126(8): 1141-1154.
15. Holz FG, Sadda SR, Busbee B, et al: CHROMA and SPECTRI Study Investigators. Efficacy and safety of lampalizumab for geographic atrophy due to age-related macular degeneration: CHROMA and SPECTRI phase 3 randomized clinical trials. *JAMA Ophthalmol* 2018; 136(6): 666-677.

PREGUNTA TIPO TEST

(pulse en la flecha para comprobar las respuestas)

1. Respecto al Ranibizumab:

- a) Es un anticuerpo de origen murino.
- b) Los ensayos pivotaes fueron el MARINA y el ANCHOR.
- c) Los mejores resultados en DMAE neovascular se consiguen con inyecciones de 0.3 mg cada 6 semanas.
- d) Los estudios de extensión permitieron seguir tratando a la mayoría de los pacientes con las mismas pautas e intervalos que en los ensayos pivotaes.
- e) El estudio CATT demostró que las inyecciones fijas y el régimen PRN tenían la misma eficacia.

2. Respecto al Aflibercept:

- a) Es una proteína de fusión que inhibe a toda la familia de moléculas VEGF.
- b) Los ensayos pivotaes VIEW validaron las inyecciones intravítreas de 2 mg de Aflibercept cada 8 semanas tras una fase de carga inicial.
- c) El estudio ALTAIR exploró el régimen de tratamiento tipo T&E en comparación al régimen PRN.
- d) En el estudio ALTAIR menos de un 10% de pacientes pudieron extender el tratamiento a 16 semanas.
- e) Conbercept es un biosimilar idéntico a Aflibercept.

3. Respecto a los nuevos fármacos para el tratamiento de la DMAE:

- a) Brolucizumab tiene el mismo peso molecular que Ranibizumab.
- b) Abicipar es un DARPIN que bloquea al VEGF-A y al PlGF.
- c) Faricimab es un anticuerpo biespecífico que bloquea al VEGF-A y a la angiopoyetina 2.
- d) El PDS libera pequeñas dosis de Aflibercept en la cavidad vítrea de manera sostenida.
- e) El Lampalizumab se está ensayando en un estudio fase 3 para el tratamiento de la DMAE neovascular.