▼Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas. Ver la sección 4.8, en la que se incluye información sobre cómo notificarlas.

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Baiama 40 mg/ml solución inyectable en jeringa precargada.

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

1 ml de solución inyectable contiene 40 mg de aflibercept*.

Una jeringa precargada contiene un volumen extraíble de al menos 0,09 ml, equivalentes a, al menos, 3,6 mg de aflibercept. Esto proporciona una cantidad utilizable para administrar una dosis única de 0,05 ml que contiene 2 mg de aflibercept.

* Proteína de fusión que consiste en porciones de los dominios extracelulares de los receptores 1 y 2 del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) humano fusionados con la porción Fc de la IgG1 humana, y obtenida en células K1 de ovario de hámster chino (CHO) mediante tecnología de DNA recombinante.

Excipiente con efecto conocido

Cada mililitro de solución inyectable contiene 0,3 mg de polisorbato 20 (E 432).

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución inyectable (inyectable).

Solución transparente, de incolora a amarillo pálido e isosmótica.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Baiama está indicado en adultos para el tratamiento de:
- la degeneración macular asociada a la edad (DMAE) neovascular (exudativa) (ver sección 5.1).
- la alteración visual debida al edema macular secundario a la oclusión de la vena retiniana (oclusión de la rama venosa retiniana (ORVR) u oclusión de la vena central retiniana (OVCR)) (ver sección 5.1).
- la alteración visual debida al edema macular diabético (EMD) (ver sección 5.1).
- la alteración visual debida a la neovascularización coroidea miópica (NVC miópica) (ver sección 5.1).

4.2 Posología y forma de administración

Baiama se administra exclusivamente por inyección intravítrea.

Baiama debe ser administrado únicamente por un médico cualificado con experiencia en la administración de inyecciones intravítreas.

Posología

DMAE exudativa

La dosis recomendada de Baiama es 2 mg de aflibercept, equivalente a 0,05 ml.

El tratamiento con Baiama se inicia con una inyección mensual para las tres primeras dosis. Después, el intervalo de tratamiento se amplía a dos meses.

En función de la valoración de los resultados visuales y/o anatómicos por parte del médico, el intervalo entre tratamientos puede mantenerse en dos meses o ampliarse más, utilizando una pauta posológica de "tratar y extender", aumentando los intervalos entre inyecciones en incrementos 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.

No es necesario realizar una monitorización entre inyecciones. De acuerdo al criterio médico, el programa de visitas de monitorización puede ser más frecuente que las visitas para administrar las inyecciones.

No se han estudiado intervalos de tratamiento superiores a 4 meses ni inferiores a 4 semanas entre inyecciones (ver sección 5.1).

Edema macular secundario a OVR (OVR de rama o central)

La dosis recomendada de Baiama es 2 mg de aflibercept, equivalente a 0,05 ml.
Después de la inyección inicial, el tratamiento se administra mensualmente. El intervalo entre dos dosis no debe ser inferior a un mes.

Si los resultados visuales y anatómicos indican que el paciente no se está beneficiando del tratamiento continuado, se debe interrumpir el tratamiento con Baiama.

El tratamiento se administra mensualmente y de forma continuada hasta que se observa una agudeza visual máxima y/o no hay signos de actividad de la enfermedad. Pueden ser necesarias tres o más inyecciones mensuales consecutivas.

El tratamiento se puede entonces continuar con una pauta de "tratar y extender", aumentando gradualmente los intervalos para mantener unos resultados visuales y/o anatómicos estables, aunque no se dispone de datos suficientes para concretar la duración de estos intervalos. Si se observa un deterioro de los resultados visuales y/o anatómicos, se debe reducir el intervalo entre dosis según corresponda.

El médico responsable debe determinar el programa de monitorización y tratamiento en base a la respuesta individual de cada paciente.

La monitorización de la actividad de la enfermedad puede incluir examen clínico, técnicas de análisis funcional o de imagen (por ejemplo, tomografía de coherencia óptica o angiografía con fluoresceína).

Edema macular diabético

La dosis recomendada de Baiama es 2 mg de aflibercept, equivalente a 0,05 ml.

El tratamiento con Baiama se inicia con una inyección mensual para las cinco primeras dosis consecutivas, seguido de una inyección cada dos meses.

En función de la valoración de los resultados visuales y/o anatómicos por parte del médico, el intervalo entre tratamientos puede mantenerse en 2 meses o individualizarse, como en una pauta

posológica de “tratar y extender”, donde los intervalos entre tratamientos se suelen aumentar en incrementos de 2 semanas para mantener unos resultados visuales y/o anatómicos estables. Existen datos limitados para intervalos de tratamiento superiores a 4 meses. Si se observa un deterioro de los resultados visuales y/o anatómicos, se debe reducir el intervalo entre dosis según corresponda.
No se han estudiado intervalos de tratamiento inferiores a 4 semanas (ver sección 5.1).

Por tanto, 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 con Baiama.

Neovascularización coroidea miópica

La dosis recomendada de Baiama es una única inyección intravítrea de 2 mg de aflibercept equivalente a 0,05 ml.

Se pueden administrar dosis adicionales si los resultados visuales y/o anatómicos indican que la enfermedad persiste. Las recurrencias se deben tratar como una nueva manifestación de la enfermedad.

El programa de monitorización se determinará según criterio médico.

El intervalo entre dos dosis no debe ser inferior a un mes.

Poblaciones especiales

Insuficiencia hepática y/o renal
No se han realizado estudios específicos con aflibercept en pacientes con insuficiencia hepática y/o renal.

Los datos disponibles no sugieren que sea necesario ajustar la dosis de Baiama en estos pacientes (ver sección 5.2).

Pacientes de edad avanzada
No se necesitan consideraciones especiales. La experiencia en pacientes mayores de 75 años de edad con EMD es limitada.

Población pediátrica
No se ha establecido la seguridad y eficacia de Baiama en niños ni adolescentes menores de 18 años de edad. No existe una recomendación de uso específica para aflibercept en las indicaciones de DMAE exudativa, OVCR, ORVR, EMD y NVC miópica en la población pediátrica.

Forma de administración

Las inyecciones intravítreas deben realizarse teniendo en cuenta los estándares médicos y las directrices pertinentes, por un médico cualificado que tenga experiencia en la administración de inyecciones intravítreas. En general, deben asegurarse unas medidas de anestesia y de asepsia adecuadas, que incluyan el uso de un microbicida tópico de amplio espectro (p. ej., povidona yodada aplicada en la piel de la zona periocular, párpado y superficie ocular). Se recomienda el lavado quirúrgico de las manos, uso de guantes estériles, un campo estéril y un blefarostato estéril para los párpados (o equivalente).

Inmediatamente después de la inyección intravítrea, se debe monitorizar a los pacientes a fin de detectar una elevación de la presión intraocular. Una monitorización adecuada puede consistir en la comprobación de la perfusión de la cabeza del nervio óptico o en la realización de una tonometría. En caso necesario, debe estar disponible un equipo de paracentesis estéril.

Tras la inyección intravítrea, se debe instruir a los pacientes sobre la necesidad de notificar inmediatamente cualquier síntoma que sugiera endoftalmitis (p. ej., dolor ocular, enrojecimiento del ojo, fotofobia o visión borrosa).

Cada jeringa precargada debe usarse exclusivamente para el tratamiento de un solo ojo. La extracción de múltiples dosis de una jeringa precargada puede aumentar el riesgo de contaminación y posterior infección.

La jeringa precargada contiene más cantidad que la dosis recomendada de 2 mg de aflibercept (equivalente a 0,05 ml de solución inyectable). El volumen extraíble de la jeringa es la cantidad que puede expulsarse de la jeringa y no debe utilizarse en su totalidad. Para la jeringa precargada de Baiama, el volumen extraíble es de al menos 0,09 ml. **El exceso de volumen debe expulsarse antes de administrar la dosis recomendada** (ver sección 6.6).

Si se inyecta todo el volumen de la jeringa precargada puede dar lugar a una sobredosis. Para eliminar las burbujas de aire y el exceso de medicamento, apriete lentamente el émbolo **hasta alinear el borde de la cúpula del émbolo (no la punta de la cúpula) con la línea de dosificación de la jeringa** (equivalente a 0,05 ml, es decir, 2 mg de aflibercept) (ver secciones 4.9 y 6.6).

La aguja de inyección se debe introducir 3,5 – 4,0 mm por detrás del limbo en la cavidad vítrea, evitando el meridiano horizontal y en dirección al centro del globo. Seguidamente debe liberarse el volumen de inyección de 0,05 ml; las inyecciones siguientes se deben aplicar cada vez en un punto escleral distinto.

Tras la inyección, debe desecharse todo resto de producto no utilizado.

Para la manipulación del medicamento antes de la administración, ver sección 6.6.

4.3 Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- Infección ocular o periocular activa o sospecha de éstas.
- Inflamación intraocular activa grave.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Trazabilidad
Con objeto de mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, el nombre y el número de lote del medicamento administrado deben estar claramente registrados.

Reacciones relacionadas con la inyección intravítrea
Las inyecciones intravítreas, incluidas las de aflibercept, se han asociado a endoftalmitis, inflamación intraocular, desprendimiento retiniano regmatógeno, desgarro retiniano y catarata traumática iatrogénica (ver sección 4.8). Siempre que se administre aflibercept, se deben emplear técnicas de inyección asépticas adecuadas. Además, se deben monitorizar los pacientes durante la semana siguiente a la inyección para, en caso de infección, poder instaurar inmediatamente el tratamiento. Se debe instruir a los pacientes sobre la necesidad de notificar inmediatamente cualquier síntoma que sugiera endoftalmitis o cualquiera de los acontecimientos indicados anteriormente.

La jeringa precargada contiene más cantidad que la dosis recomendada de 2 mg de aflibercept (equivalente a 0,05 ml). El exceso de volumen debe eliminarse antes de la administración (ver secciones 4.2 y 6.6).

Se han observado aumentos de la presión intraocular en los 60 minutos siguientes a la administración de una inyección intravítrea, incluidas las de aflibercept (ver sección 4.8). Es necesario tener especial precaución en los pacientes con glaucoma mal controlado (no inyectar Baiama cuando la presión

intraocular sea ≥ 30 mmHg). Por consiguiente, en todos los casos, se debe monitorizar y tratar adecuadamente tanto la presión intraocular como la perfusión de la cabeza del nervio óptico.

Inmunogenicidad
Dado que se trata de una proteína terapéutica, hay un potencial de inmunogenicidad con Baiama (ver sección 4.8). Se debe instruir a los pacientes sobre la necesidad de notificar cualquier signo o síntoma de inflamación intraocular, p. ej., dolor, fotofobia o enrojecimiento, ya que puede ser un signo clínico atribuible a hipersensibilidad.

Efectos sistémicos
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. Los datos sobre seguridad del tratamiento de pacientes con OVCR, ORVR, EMD o NVC miópica con antecedentes de ictus, de ataques isquémicos transitorios o de infarto de miocardio en los últimos 6 meses son limitados. Se debe tener precaución cuando se traten tales pacientes.

Otros
Al igual que ocurre con otros tratamientos anti-VEGF intravítreos para la DMAE, OVCR, ORVR, EMD y NVC miópica son pertinentes las siguientes afirmaciones:

- No se ha estudiado sistemáticamente la seguridad y eficacia del tratamiento con aflibercept aplicado en los dos ojos a la vez (ver sección 5.1). Si se realiza el tratamiento bilateral a la vez, se podría producir un incremento de la exposición sistémica que podría aumentar el riesgo de acontecimientos adversos sistémicos.
- Uso concomitante de otros anti-VEGF (factor de crecimiento endotelial vascular)
- No hay datos disponibles sobre el uso concomitante de aflibercept con otros medicamentos anti-VEGF (por vía sistémica u ocular).
- Entre los factores de riesgo asociados con el desarrollo de un desgarro del epitelio pigmentario de la retina tras la terapia con anti-VEGF para la DMAE exudativa, se incluye el desprendimiento amplio y/o importante del epitelio pigmentario de la retina. Cuando se inicie un tratamiento con aflibercept se debe tener precaución en pacientes con estos factores de riesgo de desarrollar desgarros del epitelio pigmentario de la retina.
- El tratamiento se debe aplazar en pacientes con desprendimiento de retina regmatógeno o con agujeros maculares en estadio 3 o 4.
- En caso de rotura retiniana, se debe aplazar la dosis y el tratamiento no se debe reanudar hasta que se haya reparado la rotura.
- La dosis se debe aplazar y el tratamiento no se debe reanudar antes del siguiente tratamiento programado en caso de:
    - Una disminución en la agudeza visual mejor corregida (AVMC) de ≥ 30 letras comparado con la última evaluación de la agudeza visual.
    - Una hemorragia subretiniana que afecte al centro de la fóvea o, si el tamaño de la hemorragia es de ≥ 50% del área total de la lesión.
- La dosis se debe aplazar en los 28 días previos o posteriores a una cirugía intraocular planificada o realizada.
- No se debe usar aflibercept durante el embarazo salvo que el beneficio esperado supere el riesgo potencial para el feto (ver sección 4.6).
- Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento y durante al menos 3 meses después de la última inyección intravítrea de aflibercept (ver sección 4.6).
- La experiencia en el tratamiento de pacientes con OVCR y ORVR isquémicas es limitada. No se recomienda el tratamiento en pacientes que presenten signos clínicos de pérdida irreversible de la función visual isquémica.

Poblaciones con datos limitados
Solo existe experiencia limitada en el tratamiento de sujetos con EMD debido a diabetes de tipo I, de pacientes diabéticos con una hemoglobina glicosilada (en inglés, HbA1c) superior al 12% o con retinopatía diabética proliferativa.
Aflibercept no ha sido estudiado en pacientes con infecciones sistémicas activas ni en pacientes con enfermedades oculares concurrentes, tales como desprendimiento de retina o agujero macular.
Tampoco existe experiencia en el tratamiento con aflibercept de pacientes diabéticos con hipertensión no controlada. El médico debe tener en cuenta esta falta de información a la hora de tratar a dichos pacientes.

Para la NVC miópica no existe experiencia con aflibercept en el tratamiento de pacientes no asiáticos, en pacientes que se han sometido a tratamiento para la NVC miópica con anterioridad, ni en pacientes con lesiones extrafoveales.

Información sobre excipientes
Este medicamento contiene 0,015 mg de polisorbato 20 en cada dosis administrada de 0,05 ml, equivalente a 0,3 mg/ml. Los polisorbatos pueden causar reacciones alérgicas.
Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por unidad de dosis; esto es, esencialmente "exento de sodio".

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han realizado estudios de interacciones.

No se ha estudiado el uso conjunto de terapia fotodinámica (TFD) con verteporfina y aflibercept, por lo que no se ha establecido un perfil de seguridad.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil
Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento y durante al menos 3 meses después de la última inyección intravítrea de aflibercept (ver sección 4.4).

Embarazo
No hay datos relativos al uso de aflibercept en mujeres embarazadas.
Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad fetoembrionaria (ver sección 5.3).

Aunque la exposición sistémica tras la administración ocular es muy baja, no se debe usar aflibercept durante el embarazo a menos que el beneficio potencial supere al riesgo potencial para el feto.

Lactancia
Según datos muy limitados en humanos, aflibercept se puede excretar en la leche materna a niveles bajos. Aflibercept es una molécula proteica de gran tamaño y se espera que la cantidad de medicamento absorbida por el lactante sea mínima. Se desconocen los efectos de aflibercept en un recién nacido o lactante.

Como medida de precaución, no se recomienda la lactancia durante el uso de aflibercept.

Fertilidad
Los resultados de los estudios en animales con elevada exposición sistémica indican que aflibercept puede alterar la fertilidad masculina y femenina (ver sección 5.3). No se prevé que se produzcan estos efectos tras una administración ocular con una exposición sistémica muy baja.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La inyección de aflibercept tiene una influencia leve en la capacidad para conducir y utilizar máquinas debido a las posibles alteraciones visuales transitorias asociadas o bien a la inyección o al examen

ocular. Los pacientes no deben conducir ni utilizar máquinas hasta que su función visual se haya recuperado lo suficiente.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

La población total de seguridad en los ocho estudios de fase III estuvo constituida por 3.102 pacientes. De ellos, 2.501 fueron tratados con la dosis recomendada de 2 mg.

Se produjeron reacciones adversas oculares graves en el ojo en estudio relacionadas con el procedimiento de inyección en menos de 1 de cada 1.900 inyecciones intravítreas de aflibercept, que incluyeron ceguera, endoftalmitis, desprendimiento de retina, catarata traumática, catarata, hemorragia vítrea, desprendimiento de vítreo y aumento de la presión intraocular (ver sección 4.4).

Las reacciones adversas observadas más frecuentemente (en al menos 5% de los pacientes tratados con aflibercept) fueron hemorragia conjuntival (25%), hemorragia retiniana (11%), agudeza visual reducida (11%), dolor ocular (10%), catarata (8%), aumento de la presión intraocular (8%), desprendimiento de vítreo (7%) y partículas flotantes en el vítreo (7%).

Tabla de reacciones adversas

Los datos de seguridad descritos a continuación incluyen todas las reacciones adversas de los ocho estudios de fase III en las indicaciones de DMAE exudativa, OVCR, ORVR, EMD y NVC miópica con una posibilidad razonable de relación causal con el procedimiento de inyección o con el medicamento.

Las reacciones adversas se enumeran según clasificación por órganos y sistemas y por frecuencia, utilizando el criterio siguiente:
Muy frecuentes (≥ 1/10), frecuentes (≥ 1/100 a < 1/10), poco frecuentes (≥ 1/1 000 a < 1/100), raras (≥ 1/10 000 a < 1/1 000), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

En cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden de gravedad decreciente.

Tabla 1: Todas las reacciones adversas relacionadas con el tratamiento, notificadas en pacientes de los estudios de fase III (datos agrupados de los estudios de fase III para las indicaciones de DMAE exudativa, OVCR, ORVR, EMD y NVC miópica) o durante la vigilancia poscomercialización

Clasificación por órganos y sistemas- MedDRA	**Frecuencia**	**Reacción adversa**
Trastornos del sistema inmunológico	Poco frecuentes	Hipersensibilidad***
Trastornos oculares	Muy frecuentes	Agudeza visual reducida, Hemorragia retiniana, Hemorragia conjuntival, Dolor ocular
	Frecuentes	Desgarro del epitelio pigmentario retiniano*, Desprendimiento del epitelio pigmentario retiniano, Degeneración retiniana, Hemorragia vítrea, Catarata, Catarata cortical, Catarata nuclear, Catarata subcapsular, Erosión corneal, Abrasión corneal, Aumento de la presión intraocular, Visión borrosa, Partículas flotantes en el vítreo, Desprendimiento de vítreo, Dolor en el lugar de inyección, Sensación de cuerpo extraño en los ojos, Aumento del lagrimeo, Edema palpebral, Hemorragia en el lugar de inyección, Queratitis punteada, Hiperemia conjuntival, Hiperemia ocular

	Poco frecuentes	Endoftalmitis**, Desprendimiento de retina, Desgarro retiniano, Iritis, Uveítis, Iridociclitis, Opacidad lenticular, Defecto en el epitelio corneal, Irritación en el lugar de inyección, Sensación anormal en el ojo, Irritación palpebral, Células flotantes en la cámara anterior, Edema corneal
	Raras	Ceguera, Catarata traumática, Vitritis, Hipopion, Vasculitis retiniana
	Frecuencia no conocida	Escleritis****, Vasculitis oclusiva retiniana****

* Asociadas a DMAE exudativa. Observadas únicamente en los estudios de DMAE exudativa.
** Endoftalmitis en cultivo positivo y cultivo negativo.
*** Durante el periodo poscomercialización, las notificaciones de hipersensibilidad incluyeron erupción, prurito, urticaria y casos aislados de reacciones anafilácticas/anafilactoides graves.
**** Procedente de notificaciones poscomercialización.

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, incluidos ictus e infarto de miocardio.

Se observó una tasa de incidencia baja de eventos tromboembólicos arteriales en los ensayos clínicos con aflibercept en pacientes con DMAE, EMD, OVR y NVC miópica. No se observaron diferencias notables entre los grupos tratados con aflibercept y los respectivos grupos comparadores en todas las indicaciones.

Al igual que con todas las proteínas terapéuticas, Baiama presenta un potencial de inmunogenicidad.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: www.notificaRAM.es.

4.9 Sobredosis

En los ensayos clínicos, se han usado dosis de hasta 4 mg en intervalos mensuales y en casos aislados se produjeron sobredosis con 8 mg.

La sobredosificación con un volumen de inyección elevado puede aumentar la presión intraocular. Por lo tanto, en caso de sobredosis se debe monitorizar la presión intraocular e iniciarse el tratamiento adecuado, si el médico responsable del tratamiento lo considera necesario (ver sección 6.6).

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: agentes oftalmológicos, agentes antineovascularización. Código ATC: S01LA05.

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 PlGF 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.

Baiama es un medicamento biosimilar. La información detallada sobre este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos https://www.ema.europa.eu.

Mecanismo de acción
El factor de crecimiento endotelial vascular A (VEGF-A) y el factor de crecimiento placentario (PlGF) 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 quinasas, VEGFR-1 y VEGFR-2, presentes en la superficie de las células endoteliales. El PlGF 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 PlGF puede actuar sinérgicamente con el VEGF-A en estos procesos y se sabe que también favorece la infiltración leucocitaria y la inflamación vascular.

Efectos farmacodinámicos

DMAE exudativa

La DMAE exudativa se caracteriza por una neovascularización coroidea (NVC) patológica. La fuga de sangre y fluido de la NVC puede causar un engrosamiento o edema retiniano y/o hemorragias sub/intrarretinianas, con la consiguiente pérdida de agudeza visual.

En los pacientes tratados con aflibercept (una inyección mensual durante 3 meses consecutivos, seguida de una inyección cada 2 meses), el grosor central de la retina (GCR) disminuyó poco tiempo después del inicio del tratamiento y el tamaño medio de las lesiones de NVC se redujo, de acuerdo con los resultados observados con la pauta de administración mensual de ranibizumab en dosis de 0,5 mg.

En el ensayo VIEW1, se produjeron reducciones medias del GCR en la tomografía de coherencia óptica (OCT) (de -130 y -129 micras en la semana 52 para los grupos tratados con aflibercept 2 mg cada dos meses y con ranibizumab 0,5 mg cada mes, respectivamente). Asimismo, en la semana 52 del ensayo VIEW2 se observaron reducciones medias del GCR en la OCT (de -149 y -139 micras para los grupos tratados con aflibercept, 2 mg cada dos meses, y con ranibizumab, 0,5 mg cada mes, respectivamente). En general, las reducciones del tamaño de la NVC y del GCR se mantuvieron en el segundo año de los ensayos.

El estudio ALTAIR se llevó a cabo en pacientes japoneses con DMAE exudativa sin tratamiento previo, con resultados similares a los de los estudios VIEW, utilizando 3 inyecciones mensuales iniciales de aflibercept 2 mg, seguidas de una inyección después de otros 2 meses, y luego continuando con una pauta de “tratar y extender” con intervalos de tratamiento variables (ajustes de 2

o 4 semanas) hasta un intervalo máximo de 16 semanas, de acuerdo con criterios preespecificados. En la semana 52, se observaron reducciones medias del grosor central de la retina (GCR) en la OCT de -134,4 y -126,1 micras para el grupo de ajuste de 2 semanas y el grupo de ajuste de 4 semanas, respectivamente. La proporción de pacientes sin fluido en la OCT en la semana 52 fue 68,3% y 69,1% en los grupos de ajuste de 2 y 4 semanas, respectivamente. En general, la reducción del GCR se mantuvo en ambos grupos de tratamiento en el segundo año del estudio ALTAIR.

El estudio ARIES se diseñó para evaluar la no-inferioridad de aflibercept 2 mg en la pauta posológica de "tratar y extender" iniciada inmediatamente después de las 3 inyecciones mensuales iniciales y una inyección adicional a los dos meses frente a una pauta posológica "tratar y extender" iniciada después de un año de tratamiento. Para los pacientes que necesitaron una dosis más frecuente que la Q8 al menos una vez en el transcurso del estudio, el GCR se mantuvo más alto pero la disminución media del GCR desde el valor basal hasta la semana 104 fue de 160,4 micras, similar a los pacientes tratados con intervalos de frecuencia de Q8 o inferiores.

Edema macular secundario a OVCR y ORVR

En la OVCR y la ORVR, se produce isquemia retiniana lo que activa la liberación de VEGF, lo cual a su vez desestabiliza las uniones estrechas y promueve la proliferación de células endoteliales. La sobrerregulación de VEGF se asocia a la ruptura de la barrera hematorretiniana, aumento de permeabilidad vascular, edema retiniano y complicaciones de la neovascularización.

En los pacientes tratados con 6 inyecciones mensuales consecutivas de aflibercept 2 mg, se observó una respuesta morfológica uniforme, rápida y robusta (medida por las mejorías en el GCR medio). En la semana 24, la reducción en el GCR fue estadísticamente superior frente al control en los 3 estudios (COPERNICUS en OVCR: -457 frente a -145 micras; GALILEO en OVCR: -449 frente a -169 micras; VIBRANT en ORVR: -280 frente a -128 micras). Esta reducción con respecto al valor basal de GCR se mantuvo hasta el final de cada estudio, semana 100 en el estudio COPERNICUS, semana 76 en el estudio GALILEO y semana 52 en el estudio VIBRANT.

Edema macular diabético

El edema macular diabético es una consecuencia de la retinopatía diabética y se caracteriza por el aumento de la vasopermeabilidad y lesiones de los capilares retinianos que pueden ocasionar pérdida de la agudeza visual. En los pacientes tratados con aflibercept, la mayoría de los cuales padecían diabetes tipo II, se observó una respuesta rápida y robusta en la morfología (GCR, escala DRSS).

En los ensayos VIVID^{DME} y VISTA^{DME}, se observó una mayor reducción media del GCR estadísticamente significativa desde el valor basal hasta la semana 52 en pacientes tratados con aflibercept respecto al grupo de control con láser, de -192,4 y -183,1 micras para los grupos tratados con aflibercept 2Q8 y de -66,2 y -73,3 micras para los grupos de control, respectivamente. En la semana 100 las reducciones continuaron, siendo de -195,8 y -191,1 micras para los grupos tratados con aflibercept 2Q8 y de -85,7 y -83,9 micras para los grupos de control en los ensayos VIVID^{DME} y VISTA^{DME}, respectivamente.

Se evaluó de forma preespecificada una mejoría de ≥ 2 niveles según la puntuación de la escala DRSS de gravedad de la retinopatía diabética en los ensayos VIVID^{DME} y VISTA^{DME}. La puntuación DRSS fue graduable en el 73,7% de los pacientes en VIVID^{DME} y en el 98,3% de los pacientes en VISTA^{DME}. En la semana 52, el 27,7% y el 29,1% de los grupos tratados con aflibercept 2Q8, y el 7,5% y el 14,3% de los grupos de control experimentaron una mejoría de ≥ 2 niveles en la DRSS. En la semana 100, los porcentajes respectivos fueron del 32,6% y el 37,1% en los grupos tratados con aflibercept 2Q8 y del 8,2% y el 15,6% de los grupos de control.

El estudio VIOLET comparó tres pautas posológicas diferentes de aflibercept 2 mg para el tratamiento de EMD después de al menos un año de tratamiento con intervalos fijos, donde el tratamiento se inició con una inyección mensual para las 5 primeras dosis consecutivas seguidas de una dosis cada 2 meses. En la semana 52 y 100 del estudio, es decir, en el segundo y tercer año de tratamiento, los cambios

medios de GCR fueron clínicamente similares para “tratar y extender” (2T&E), *pro re nata* (2PRN) y 2Q8, -2.1, 2.2 y -18.8 micras en la semana 52, y 2.3, -13.9 y -15.5 micras en la semana 100, respectivamente.

Neovascularización coroidea miópica

La neovascularización coroidea miópica (NVC miópica) es una causa frecuente de ceguera en adultos con miopía patológica. Se desarrolla como mecanismo de cicatrización consecuente a rupturas de la membrana de Bruch y constituye el acontecimiento de la miopía patológica que más pone en riesgo la visión.

En los pacientes tratados con aflibercept en el ensayo MYRROR (una inyección administrada al inicio del tratamiento e inyecciones adicionales administradas en caso de persistencia o recurrencia de la enfermedad), el GCR se redujo poco después de iniciar el tratamiento, favoreciendo a aflibercept en la semana 24 (-79 micras y -4 micras para el grupo de tratamiento con aflibercept 2 mg y el grupo control, respectivamente), manteniéndose desde el inicio hasta la semana 48. Adicionalmente, se redujo el tamaño medio de la lesión de NVC.

Eficacia clínica y seguridad

DMAE exudativa

La seguridad y la eficacia de aflibercept se evaluaron en dos ensayos multicéntricos, aleatorizados, doble ciego y controlados con comparador activo en pacientes con DMAE exudativa (VIEW1 y VIEW2) con un total de 2.412 pacientes tratados y evaluables para la eficacia (1.817 con aflibercept). La edad de los pacientes estuvo comprendida entre 49 y 99 años, con una media de 76 años. En estos ensayos clínicos, aproximadamente el 89 % (1.616/1.817) de los pacientes randomizados al tratamiento con aflibercept tenían 65 años de edad o más y aproximadamente el 63% (1.139/1.817) tenían 75 años o más. En cada ensayo, los pacientes se asignaron aleatoriamente en una proporción de 1:1:1:1 a 1 de las 4 pautas siguientes 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); y
4) ranibizumab administrado a dosis de 0,5 mg cada 4 semanas (ranibizumab 0,5Q4).

En el segundo año de los ensayos, los pacientes continuaron recibiendo la dosis inicialmente asignada, pero con una pauta de dosificación modificada basada en la evaluación de los resultados visuales y anatómicos, con un intervalo de dosificación máximo de 12 semanas definido en el protocolo.

En ambos ensayos, la variable primaria de la eficacia fue la proporción de pacientes del conjunto por protocolo que mantuvieron la visión, es decir, la pérdida de menos de 15 letras de agudeza visual en la semana 52 desde el valor basal.

En la semana 52 del estudio VIEW1, el 95,1% de los pacientes del grupo con aflibercept 2Q8 conservaba la visión frente a un 94,4% de los pacientes del grupo tratado con ranibizumab 0,5Q4. En la semana 52 del estudio VIEW2, el 95,6% de los pacientes del grupo con aflibercept 2Q8 conservaba la visión frente a un 94,4% de los pacientes del grupo tratado con ranibizumab 0,5Q4. En ambos estudios, se constató que el tratamiento con aflibercept era no inferior y clínicamente equivalente al del grupo tratado con ranibizumab 0,5Q4.

En la tabla 2 y la figura 1 siguientes se muestran los resultados detallados del análisis combinado de ambos ensayos.

Tabla 2: Resultados de eficacia en la semana 52 (análisis primario) y semana 96; datos combinados de los ensayos VIEW1 y VIEW2[B)]

Resultado de eficacia	**Aflibercept 2Q8[E)]** (aflibercept 2 mg cada 8 semanas tras 3 dosis iniciales mensuales) **(N = 607)**		**Ranibizumab 0,5Q4** (ranibizumab 0,5 mg cada 4 semanas) **(N = 595)**	
	Semana 52	Semana 96	Semana 52	Semana 96
Número medio de inyecciones desde el inicio de los estudios	7,6	11,2	12,3	16,5
Número medio de inyecciones desde la Semana 52 a la 96		4,2		4,7
Porcentaje de pacientes con < 15 letras de pérdida desde el valor basal (CPP[A)])	95,33%[B)]	92,42%	94,42%[B)]	91,60%
Diferencia[C)] (IC del 95%)[D)]	0,9% (-1,7; 3,5)[F)]	0,8% (-2,3; 3,8)[F)]		
Cambio medio en la MAVC medida mediante la puntuación de letras del ETDRS[A)] desde el inicio de los estudios	8,40	7,62	8,74	7,89
Diferencia en el cambio medio de MC[A)] (letras del ETDRS)[C)] (IC del 95%)[D)]	-0,32 (-1,87; 1,23)	-0,25 (-1,98; 1,49)		
Porcentaje de pacientes con ≥ 15 letras de ganancia de visión con respecto al inicio de los estudios	30,97%	33,44%	32,44%	31,60%
Diferencia[C)] (IC del 95%)[D)]	-1,5% (-6,8; 3,8)	1,8% (-3,5; 7,1)		

A) MAVC: Mejor agudeza visual corregida
ETDRS: *Early Treatment Diabetic Retinopathy Study* (estudio sobre el tratamiento precoz de la retinopatía diabética).
MC: Media de los mínimos cuadrados derivados del análisis de la covarianza (ANCOVA).
CPP: Conjunto por protocolo

B) Conjunto de análisis completos (CAC), traslación de la última observación disponible (TUOD) para todos los análisis, excepto para el porcentaje de pacientes con conservación de la agudeza visual en la semana 52, que se calcula en el CPP.

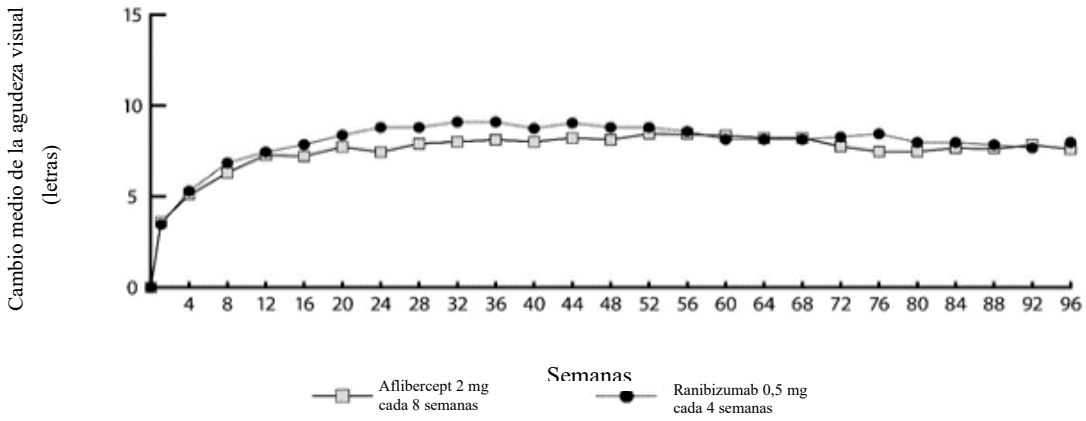
C) La diferencia es el valor del grupo tratado con aflibercept menos el valor del grupo tratado con ranibizumab. Un valor positivo favorece a aflibercept.

D) Intervalo de confianza (IC) calculado mediante aproximación normal.

E) Después del inicio del tratamiento con tres dosis mensuales.

F) Un intervalo de confianza que se encuentre completamente por encima de -10% indica una no inferioridad de aflibercept con respecto a ranibizumab.

Figura 1. Cambio medio de la agudeza visual desde el inicio hasta la semana 96 para los datos combinados de los estudios VIEW1 y VIEW2



En el análisis de datos combinados de VIEW1 y VIEW2, aflibercept demostró cambios clínicamente significativos con respecto al valor basal en la variable secundaria preespecificada de la eficacia correspondiente al NEI VFQ-25 (*National Eye Institute Visual Function Questionnaire*: cuestionario de función visual del Instituto Oftalmológico Nacional) sin diferencias clínicamente relevantes respecto a ranibizumab. La magnitud de estos cambios fue similar a la observada en los estudios publicados, lo que corresponde a una ganancia de 15 letras en la agudeza visual mejor corregida (AVMC).

En el segundo año de los ensayos, generalmente se mantuvo la eficacia hasta la última evaluación en la semana 96 y un 2-4% de los pacientes necesitaron todas las inyecciones con una periodicidad mensual y una tercera parte de los pacientes necesitaron como mínimo una inyección con intervalo de tratamiento mensual.

En todos los grupos tratados en ambos ensayos se produjeron reducciones evidentes en el área media de NVC.

Los resultados de eficacia en todos los subgrupos evaluables (p. ej., edad, sexo, raza, agudeza visual basal, tipo de lesión, tamaño de la lesión) de cada ensayo y en el análisis combinado fueron concordantes con los resultados de las poblaciones globales.

ALTAIR es un estudio multicéntrico, aleatorizado y abierto de 96 semanas en 247 pacientes japoneses con DMAE exudativa sin tratamiento previo, diseñado para evaluar la eficacia y seguridad de aflibercept después de dos intervalos de ajuste diferentes (2 semanas y 4 semanas) de una pauta posológica de “tratar y extender”.

Todos los pacientes recibieron dosis mensuales de aflibercept 2 mg durante 3 meses, seguidas de una inyección después de un intervalo adicional de 2 meses. En la semana 16, los pacientes se asignaron aleatoriamente en una relación 1:1 en dos grupos de tratamiento: 1) aflibercept “tratar y extender” con ajustes de 2 semanas y 2) aflibercept “tratar y extender” con ajustes de 4 semanas. La extensión o acortamiento del intervalo de tratamiento se decidió de acuerdo a criterios visuales y/o anatómicos definidos por el protocolo con un intervalo máximo de tratamiento de 16 semanas para ambos grupos.

La variable primaria de eficacia fue el cambio medio en la MAVC desde el valor basal hasta la semana 52. Las variables secundarias de eficacia fueron la proporción de pacientes que no perdieron ≥ 15 letras y la proporción de pacientes que ganaron al menos 15 letras en la MAVC desde el valor basal hasta la semana 52.

En la semana 52, los pacientes en el grupo de “tratar y extender” con ajustes de 2 semanas ganaron una media de 9,0 letras desde el valor basal, en comparación con 8,4 letras para los del grupo de ajuste

de 4 semanas [diferencia en la media de MC en letras (IC 95%): -0,4 (-3,8; 3,0), ANCOVA]. La proporción de pacientes que no perdieron ≥ 15 letras en los dos grupos de tratamiento fue similar (96,7% en el grupo de ajuste de 2 semanas y 95,9% en el grupo de ajuste de 4 semanas). La proporción de pacientes que ganaron ≥ 15 letras en la semana 52 fue 32,5% en el grupo de ajuste de 2 semanas y 30,9% en el grupo de ajuste de 4 semanas. La proporción de pacientes que extendió su intervalo de tratamiento a 12 semanas o más allá fue del 42,3% en el grupo de ajuste de 2 semanas y del 49,6% en el grupo de ajuste de 4 semanas. Además, en el grupo de ajuste de 4 semanas, el 40,7% de los pacientes se extendió a intervalos de 16 semanas. En la última visita hasta la semana 52, el 56,8% y 57,8% de los pacientes en los grupos de ajuste de 2 y 4 semanas, respectivamente, tuvieron su próxima inyección programada en un intervalo de 12 semanas o más.

En el segundo año del estudio, la eficacia se mantuvo generalmente hasta, e incluyendo, la última evaluación en la semana 96, con una ganancia media con respecto al valor inicial de 7,6 letras para el grupo de ajuste de 2 semanas y de 6,1 letras para el grupo de ajuste de 4 semanas. La proporción de pacientes que extendió su intervalo de tratamiento a 12 semanas o más fue de 56.9% en el grupo de ajuste de 2 semanas y de 60.2% en el grupo de ajuste de 4 semanas. En la última visita, antes de la semana 96, el 64.9% y 61.2% de los pacientes en los grupos de ajuste de 2 y 4 semanas, respectivamente, tuvieron su siguiente inyección programada en un intervalo de 12 semanas o más. Durante el segundo año de tratamiento, los pacientes de los grupos de ajuste de 2 y 4 semanas recibieron un promedio de 3,6 y 3,7 inyecciones, respectivamente. Durante los dos años de tratamiento, los pacientes recibieron un promedio de 10,4 inyecciones.

Los perfiles de seguridad ocular y sistémica fueron similares a la seguridad observada en los estudios pivotales VIEW1 y VIEW2.

ARIES es un estudio multicéntrico, aleatorizado, abierto y controlado con control activo realizado en 269 pacientes con DMAE exudativa sin tratamiento previo. Este estudio fue diseñado para evaluar la no-inferioridad en términos de eficacia así como la seguridad en la pauta posológica “tratar y extender” iniciada después de 3 dosis mensuales consecutivas seguidas de la extensión a un intervalo de tratamiento de 2 meses frente a una pauta posológica “tratar y extender” iniciada después de un año de tratamiento.
El estudio ARIES también exploró el porcentaje de pacientes que requerían un tratamiento más frecuente que cada 8 semanas basado en la decisión del investigador. De los 269 pacientes, 62 pacientes recibieron dosis más frecuentes al menos una vez durante el curso del estudio. Esos pacientes permanecieron en el estudio y recibieron tratamiento según el mejor criterio clínico del investigador, pero con una frecuencia no inferior a cada 4 semanas. Posteriormente, sus intervalos de tratamiento podían volver a ampliarse. El intervalo medio de tratamiento después de la decisión de tratar con mayor frecuencia fue de 6,1 semanas. En la semana 104, la MAVC fue menor en los pacientes que necesitaron un tratamiento más intensivo al menos una vez durante el estudio, en comparación con los pacientes que no lo requirieron y el cambio medio en la MAVC desde el valor basal hasta el final del estudio fue de +2,3 ± 15,6 letras. Entre los pacientes tratados con mayor frecuencia, el 85,5% mantuvo la visión, por ejemplo, perdió menos de 15 letras, y el 19,4% ganó 15 letras o más. El perfil de seguridad de los pacientes tratados con mayor frecuencia que cada 8 semanas fue similar a los datos de seguridad de los estudios VIEW 1 y VIEW 2.

Edema macular secundario a OVCR

Se evaluó la seguridad y eficacia de aflibercept en dos estudios aleatorizados, multicéntricos, doble ciego, controlados con tratamiento simulado en pacientes con edema macular secundario a OVCR (COPERNICUS y GALILEO) con un total de 358 pacientes tratados y evaluables en cuanto a eficacia (217 con aflibercept). La edad de los pacientes estuvo comprendida entre 22 y 89 años, con una media de 64 años. En los ensayos de OVCR, aproximadamente el 52% (112/217) de los pacientes asignados a tratamiento con aflibercept tenían 65 años o más y aproximadamente el 18% (38/217) tenían 75 años o más. 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 consecutivas, los pacientes recibieron tratamiento sólo si cumplían con los criterios predefinidos 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 trataron a todos los pacientes que cumplían criterios predefinidos.

En ambos estudios, la variable primaria de eficacia fue el porcentaje de pacientes que ganaron al menos 15 letras en MAVC en la semana 24, en comparación con el valor basal. Una variable secundaria de eficacia fue el cambio en la agudeza visual en la semana 24, comparado con el valor basal.

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

En la tabla 3 y figura 2 siguientes se muestran los resultados detallados de los análisis de ambos estudios.

Tabla 3: Resultados de eficacia en las semanas 24, 52 y 76/100 (Conjunto de análisis completo con TUOD[C)]) en los estudios COPERNICUS y GALILEO

Resultados de eficacia	**COPERNICUS**						**GALILEO**					
	24 Semanas		**52 Semanas**		**100 Semanas**		**24 Semanas**		**52 Semanas**		**76 Semanas**	
	Aflibercept 2 mg Q4 (N = 114)	**Control (N = 73)**	**Aflibercept 2 mg (N = 114)**	**Control[E)] (N = 73)**	**Aflibercept[F)] 2 mg (N = 114)**	**Control[E,F)] (N = 73)**	**Aflibercept 2 mg Q4 (N = 103)**	**Control (N = 68)**	**Aflibercept 2 mg (N = 103)**	**Control (N = 68)**	**Aflibercept[G)] 2 mg (N = 103)**	**Control[G)] (N = 68)**
Porcentaje de pacientes con una ganancia de ≥ 15 letras frente al inicio de los estudios	56%	12%	55%	30%	49,1%	23,3%	60%	22%	60%	32%	57,3%	29,4%
Diferencia ponderada[A,B,E)] (95% IC) Valor-p	44,8% (33,0; 56,6) p < 0,0001		25,9% (11,8; 40,1) p = 0,0006		26,7% (13,1; 40,3) p = 0,0003		38,3% (24,4; 52,1) p < 0,0001		27,9% (13,0; 42,7) p = 0,0004		28,0% (13,3; 42,6) p = 0,0004	
Cambio medio en la MAVC[C)] medida mediante la puntuación de letras del ETDRS[C)]) desde el inicio de los estudios (SD)	17,3 (12,8)	-4,0 (18,0)	16,2 (17,4)	3,8 (17,1)	13,0 (17,7)	1,5 (17,7)	18,0 (12,2)	3,3 (14,1)	16,9 (14,8)	3,8 (18,1)	13,7 (17,8)	6,2 (17,7)
Diferencia del cambio medio de MC[AC,D,E)] (95% IC) Valor-p	21,7 (17,4; 26,0) p < 0,0001		12,7 (7,7; 17,7) p < 0,0001		11,8 (6,7; 17,0) p < 0,0001		14,7 (10,8; 18,7) p < 0,0001		13,2 (8,2; 18,2) p < 0,0001		7,6 (2,1; 13,1) p = 0,0070	

A) La diferencia es aflibercept 2 mg Q4 semanas menos control

B) La diferencia y el intervalo de confianza (IC) se calculan con el test Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) ajustado a cada región (América vs. otros países para COPERNICUS y Europa vs. Asia/Pacífico para GALILEO) y la categoría del valor basal de la MAVC (> 20/200 y ≤ 20/200)

C) MAVC: Mejor Agudeza Visual Corregida
ETDRS: *Early Treatment Diabetic Retinopathy Study* (Estudio sobre el tratamiento precoz de la retinopatía diabética)
TUOD: Traslación de la última observación disponible
SD: Desviación estándar
MC: Media de los mínimos cuadrados derivados del análisis de la covarianza (ANCOVA)

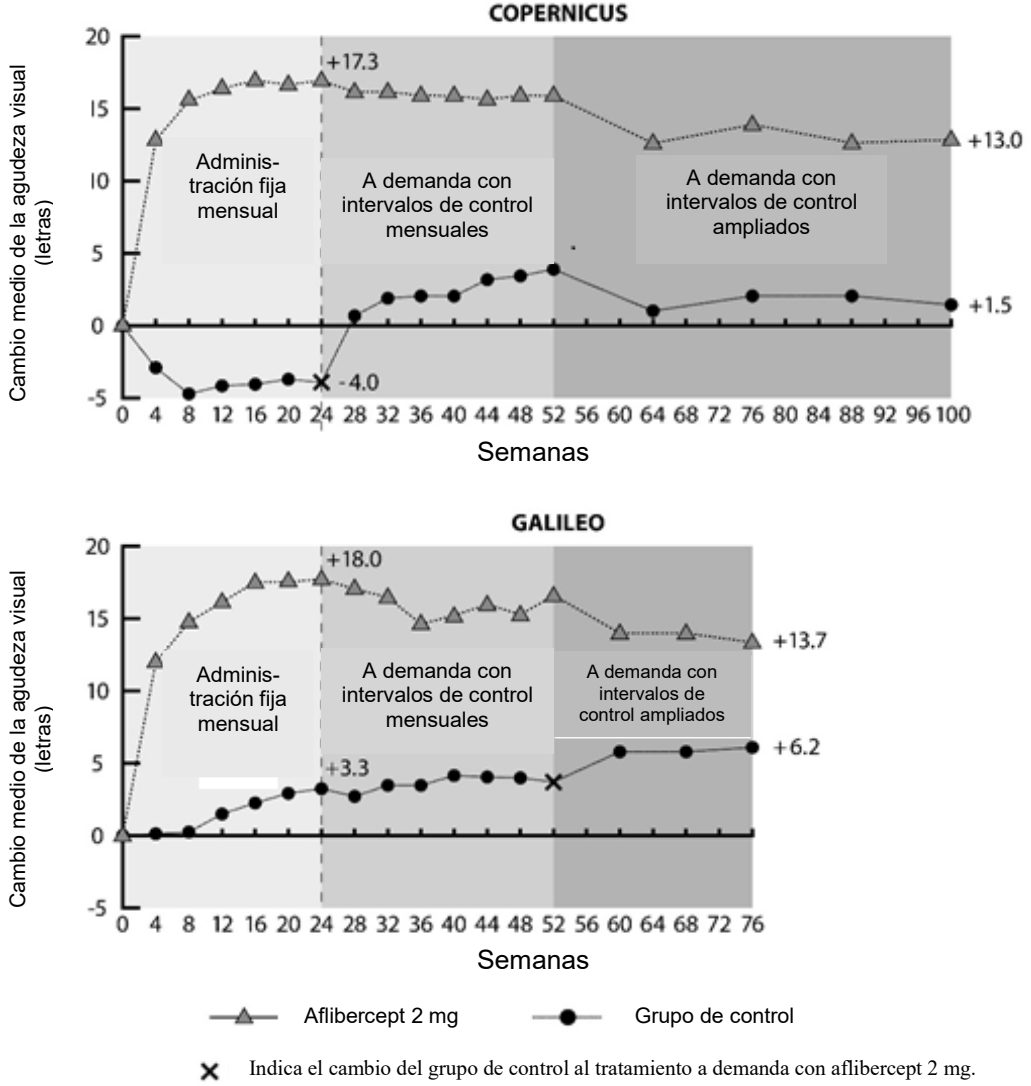
D) Diferencia en el cambio medio de MC e intervalo de confianza en base a un modelo ANCOVA con los factores grupo de tratamiento, región (América vs. otros países para COPERNICUS y Europa vs. Asia/Pacifico para GALILEO) y la categoría del valor basal de la MAVC (> 20/200 y ≤ 20/200)

E) En el estudio COPERNICUS, los pacientes del grupo control podían recibir aflibercept según necesidad, cada 4 semanas desde la semana 24 hasta la semana 52; los pacientes tenían visitas cada 4 semanas

F) En el estudio COPERNICUS, los pacientes del grupo control y de aflibercept recibieron aflibercept 2 mg según necesidad, cada 4 semanas desde la semana 52 hasta la semana 96; los pacientes tenían visitas trimestrales obligatorias, pero si era necesario podían acudir a la consulta con una frecuencia de hasta cada 4 semanas

G) En el estudio GALILEO, los pacientes del grupo control y de aflibercept 2 mg recibieron aflibercept 2 mg según necesidad cada 8 semanas desde la semana 52 hasta la semana 68; los pacientes tenían visitas obligatorias cada 8 semanas

Figura 2: Cambio medio de la agudeza visual desde el inicio hasta la semana 76/100 por grupo de tratamiento para los ensayos COPERNICUS y GALILEO (conjunto de análisis completo)



En GALILEO, el 86,4% (n = 89) del grupo aflibercept y el 79,4% (n = 54) del grupo de tratamiento simulado tenían OVCR con perfusión en el momento basal. En la semana 24, este porcentaje fue del 91,8% (n = 89) en el grupo aflibercept y el 85,5% (n = 47) en el grupo de tratamiento simulado. Se mantuvieron estas proporciones en la semana 76, con el 84,3% (n = 75) en el grupo aflibercept y el 84,0% (n = 42) en el grupo de tratamiento simulado.

En COPERNICUS, el 67,5% (n = 77) del grupo aflibercept y el 68,5% (n = 50) del grupo de tratamiento simulado tenían OVCR con perfusión en el momento basal. En la semana 24, este porcentaje fue del 87,4% (n = 90) en el grupo aflibercept y el 58,6% (n = 34) en el grupo de tratamiento simulado. Se mantuvieron estas proporciones en la semana 100 con el 76,8 % (n = 76) en el grupo aflibercept y el 78% (n = 39) en el grupo con tratamiento simulado. Los pacientes del grupo de tratamiento simulado fueron considerados idóneos para recibir aflibercept a partir de la semana 24.

El efecto beneficioso del tratamiento con aflibercept sobre la función visual fue similar en los subgrupos de pacientes perfundidos y no perfundidos al inicio del estudio. Los efectos del tratamiento en otros subgrupos evaluables (por ej., edad, sexo, raza, agudeza visual basal, duración de la OVCR) en cada estudio fueron en general coherentes con los resultados en las poblaciones generales.

En el análisis de los datos combinados de GALILEO y COPERNICUS, 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 mejor agudeza visual corregida (MAVC).

Edema macular secundario a ORVR

Se evaluó la seguridad y eficacia de aflibercept en un estudio aleatorizado, multicéntrico, doble ciego y controlado con tratamiento activo en pacientes con edema macular secundario a ORVR (VIBRANT), que incluye oclusión venosa hemirretiniana. Un total de 181 pacientes fueron tratados y evaluados en cuanto a eficacia (91 con aflibercept). La edad de los pacientes estuvo comprendida entre 42 y 94 años, con una media de 65 años. En el estudio ORVR, aproximadamente el 58% (53/91) de los pacientes asignados aleatoriamente al tratamiento con aflibercept tenían 65 años de edad o más y aproximadamente el 23% (21/91) tenían 75 años o más. En este estudio, los pacientes fueron aleatorizados en una relación 1:1, o bien a aflibercept 2 mg, administrado cada 8 semanas después de 6 inyecciones mensuales iniciales, o bien a fotocoagulación con láser administrada en el periodo basal (grupo de control con láser). Los pacientes en el grupo de control con láser podían recibir fotocoagulación con láser adicional (denominada “tratamiento de rescate con láser”) comenzando en la semana 12, con un intervalo mínimo de 12 semanas. En base a criterios previamente establecidos, los pacientes en el grupo con láser podían recibir tratamiento de rescate con aflibercept 2 mg a partir de la semana 24, administrado cada 4 semanas durante 3 meses, y a continuación cada 8 semanas.

En el estudio VIBRANT, la variable primaria de eficacia fue el porcentaje de pacientes que ganaron al menos 15 letras en la MAVC en la semana 24, en comparación con el valor basal, y el grupo tratado con aflibercept fue superior al grupo de control con láser.

Una variable secundaria de eficacia fue el cambio en la agudeza visual en la semana 24, comparado con el valor basal, que fue estadísticamente significativo favorable a aflibercept en el estudio VIBRANT. La evolución de la mejoría visual fue rápida y se alcanzó el pico a los 3 meses, con un mantenimiento del efecto hasta el 12º mes.

En el grupo tratado con láser, 67 pacientes recibieron tratamiento de rescate con aflibercept a partir de la semana 24 (grupo controlado con tratamiento activo/grupo de aflibercept 2 mg), lo que dio lugar a una mejora de la agudeza visual en aproximadamente 5 letras de las semanas 24 a la 52.

En la tabla 4 y la figura 3 siguientes se muestran los resultados detallados del análisis del estudio VIBRANT.

Tabla 4: Resultados de eficacia en las semanas 24 y 52 (Conjunto de análisis completo con TUOD) en el estudio VIBRANT

Resultados de eficacia	**VIBRANT**			
	24 Semanas		**52 Semanas**	
	Aflibercept 2 mg Q4 (N = 91)	**Control con tratamiento activo (láser) (N = 90) [D]**	**Aflibercept 2 mg Q8 (N = 91)**	**Control con tratamiento activo (láser)/Aflibercept 2 mg[E] (N = 90)**
Porcentaje de pacientes con una mejoría de ≥ 15 letras con respecto al valor basal (%)	52,7 %	26,7 %	57,1 %	41,1 %
Diferencia ponderada[A,B] (%) (IC del 95 %) Valor-p	26,6 % (13,0; 40,1) p = 0,0003		16,2 % (2,0; 30,5) p = 0,0296	
Cambio medio en la MAVC medida mediante la puntuación de letras del ETDRS con respecto al valor basal (DE)	17,0 (11,9)	6,9 (12,9)	17,1 (13,1)	12,2 (11,9)
Diferencia del cambio medio de MC [A,C] (IC del 95 %) Valor-p	10,5 (7,1; 14,0) p < 0,0001		5,2 (1,7; 8,7) p = 0,0035[F]	

A) La diferencia es aflibercept 2 mg Q4 semanas menos control con láser

B) La diferencia y el IC del 95 % se calculan con la prueba de Cochran-Mantel-Haenszel ajustado a cada región (Norteamérica frente a Japón) y el valor basal de la MAVC (> 20/200 y ≤ 20/200)

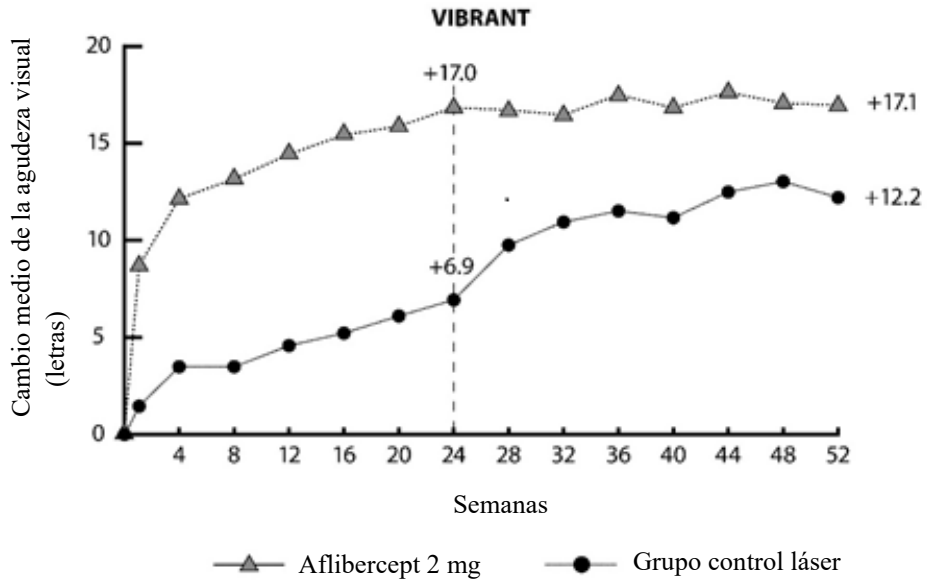
C) Diferencia en la media de MC e IC del 95% basados en un modelo ANCOVA con los factores grupo de tratamiento, la categoría del valor basal de la MAVC (> 20/200 y ≤ 20/200) y la región (Norteamérica frente a Japón) como efectos fijos y el valor basal de la MAVC como covariable

D) A partir de la semana 24, se amplió el intervalo de tratamiento del grupo de tratamiento con aflibercept de 4 semanas a 8 semanas hasta la semana 48

E) A partir de la semana 24, los pacientes en el grupo de láser podían recibir tratamiento de rescate con aflibercept, si cumplían al menos uno de los criterios de elegibilidad predefinidos. Un total de 67 pacientes recibieron tratamiento de rescate con aflibercept. La pauta posológica fija fue de aflibercept 2 mg tres veces cada 4 semanas, seguido de inyecciones cada 8 semanas

F) Valor nominal de p

Figura 3: Cambio medio de la MAVC medida mediante la puntuación de letras del ETDRS desde el inicio hasta la semana 52 en el estudio VIBRANT



Al inicio, el porcentaje de pacientes perfundidos en los grupos de aflibercept y de láser fue del 60% y 68%, respectivamente. En la semana 24 estos porcentajes eran del 80% y 67%, respectivamente. En el grupo de aflibercept, el porcentaje de pacientes perfundidos se mantuvo hasta la semana 52. En el grupo tratado con láser, en el que los pacientes fueron aptos para el tratamiento de rescate con aflibercept a partir de la semana 24, el porcentaje de pacientes perfundidos aumentó al 78% en la semana 52.

Edema macular diabético

La seguridad y la eficacia de aflibercept se evaluaron en dos ensayos multicéntricos, aleatorizados, doble ciego y controlados con comparador activo en pacientes con EMD (VIVID^{DME} y VISTA^{DME}). Un total de 862 pacientes fueron tratados y evaluados en cuanto a eficacia, 576 con aflibercept. La edad de los pacientes estuvo comprendida entre 23 y 87 años, con una media de 63 años. En los ensayos en EMD, aproximadamente el 47% (268/576) de los pacientes aleatorizados al tratamiento con aflibercept tenían 65 años de edad o más y aproximadamente el 9% (52/576) tenían 75 años o más. La mayoría de los pacientes en ambos ensayos tenían diabetes tipo II.

En ambos ensayos, los pacientes se asignaron aleatoriamente en una proporción de 1:1:1 a 1 de las 3 pautas siguientes de administración:

1) aflibercept administrado a la dosis de 2 mg cada 8 semanas tras recibir 5 inyecciones mensuales iniciales (aflibercept 2Q8);
2) aflibercept administrado a la dosis de 2 mg cada 4 semanas (aflibercept 2Q4); y
3) fotocoagulación macular con láser (control activo).

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 aflibercept podían recibir láser y los pacientes del grupo de control podían recibir aflibercept.

En ambos ensayos, la variable primaria de la eficacia fue el cambio medio en la MAVC de la semana 52 y tanto el grupo de aflibercept 2Q8 como el de aflibercept 2Q4 demostraron significación estadística y fueron superiores al grupo de control. Este beneficio se mantuvo hasta la semana 100.

Los resultados detallados del análisis de los ensayos VIVID^{DME} y VISTA^{DME} se muestran en la tabla 5 y en la figura 4 siguientes.

Tabla 5: Resultados de eficacia en la semana 52 y la semana 100 (conjunto de análisis completos con TUOD) en los ensayos VIVID[DME] y VISTA[DME]

Resultados de eficacia	**VIVID[DME]**						**VISTA[DME]**					
	52 semanas			**100 semanas**			**52 semanas**			**100 semanas**		
	Aflibercept 2 mg Q8 [A] (N = 135)	**Aflibercept 2 mg Q4 (N = 136)**	**Control activo (láser) (N = 132)**	**Aflibercept 2 mg Q8 [A] (N = 135)**	**Aflibercept 2 mg Q4 (N = 136)**	**Control activo (láser) (N = 132)**	**Aflibercept 2 mg Q8 [A] (N = 151)**	**Aflibercept 2 mg Q4 (N = 154)**	**Control activo (láser) (N = 154)**	**Aflibercept 2 mg Q8 [A] (N = 151)**	**Aflibercept 2 mg Q4 (N = 154)**	**Control activo (láser) (N = 154)**
Cambio medio en la MAVC medida mediante la puntuación de letras del ETDRS[E] respecto al valor basal	10,7	10,5	1,2	9,4	11,4	0,7	10,7	12,5	0,2	11,1	11,5	0,9
Diferencia en la media de MC[B,C,E] (IC del 97,5%)	9,1 (6,3; 11,8)	9,3 (6,5; 12,0)		8,2 (5,2; 11,3)	10,7 (7,6; 13,8)		10,45 (7,7; 13,2)	12,19 (9,4; 15,0)		10,1 (7,0; 13,3)	10,6 (7,1; 14,2)	
Porcentaje de pacientes con ganancia de ≥ 15 letras respecto al valor basal	33%	32%	9%	31,1%	38,2%	12,1%	31%	42%	8%	33,1%	38,3%	13,0%
Diferencia ajustada [D,C,E] (IC del 97,5%)	24% (13,5; 34,9)	23% (12,6; 33,9)		19,0% (8,0; 29,9)	26,1% (14,8; 37,5)		23% (13,5; 33,1)	34% (24,1; 44,4)		20,1% (9,6; 30,6)	25,8% (15,1; 36,6)	

A Después del inicio del tratamiento con 5 inyecciones mensuales

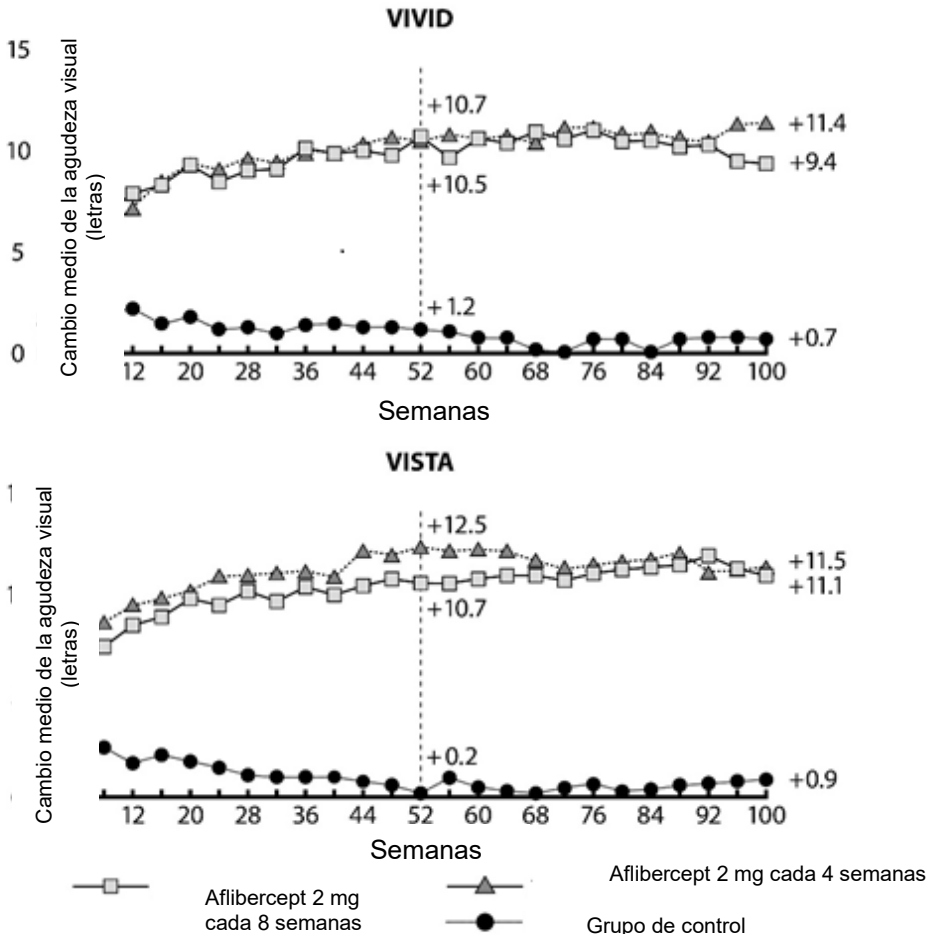
B Media de MC e IC en base a un modelo ANCOVA con una medición de MAVC basal como covarianza y un grupo de tratamiento por factor. Además, la región (Europa/Australia frente a Japón) se ha incluido como factor para VIVID[DME], y los antecedentes de IM o AVC como factor para VISTA[DME]

C La diferencia es el grupo de aflibercept menos el grupo de control activo (láser)

D La diferencia con el intervalo de confianza (IC) y la prueba estadística se calculan con el esquema de ponderación de Mantel-Haenszel ajustado a cada región (Europa/Australia frente a Japón) para VIVID[DME] y los antecedentes médicos de IM o AVC para VISTA[DME]

E MAVC: Mejor Agudeza Visual Corregida
ETDRS: *Early Treatment Diabetic Retinopathy Study* (Estudio sobre el tratamiento precoz de la retinopatía diabética)
TUOD: Traslación de la última observación disponible
MC: Media de los mínimos cuadrados derivada de ANCOVA
IC: Intervalo de confianza

Figura 4: Cambio medio en la MAVC medida mediante la puntuación de letras del ETDRS desde el inicio hasta la semana 100 en los ensayos VIVID^{DME} y VISTA^{DME}



Los efectos del tratamiento en los subgrupos evaluables (es decir, edad, sexo, raza, HbA1c basal, agudeza visual basal, terapia anterior con anti-VEGF) en cada ensayo y en el análisis combinado fueron por lo general acordes con los resultados en las poblaciones generales.

En los ensayos VIVID^{DME} y VISTA^{DME}, 36 (9%) y 197 (43%) pacientes recibieron terapia anterior con anti-VEGF, respectivamente, con un período de lavado de 3 meses o más. Los efectos del tratamiento en los subgrupos de pacientes que habían sido tratados previamente con un inhibidor del VEGF fueron similares a los observados en pacientes sin tratamiento previo con inhibidores del VEGF.

Los pacientes con enfermedad bilateral se consideraron idóneos para recibir tratamiento con anti-VEGF en el otro ojo si el médico lo consideraba necesario. En el ensayo VISTA^{DME}, 217 (70,7%) de los pacientes tratados con aflibercept recibieron inyecciones bilaterales de aflibercept hasta la semana 100; en el ensayo VIVID^{DME}, 97 (35,8%) de los pacientes tratados con aflibercept recibieron tratamiento con un anti-VEGF diferente en el otro ojo.

Un ensayo comparativo independiente (DRCR.net Protocol T) utilizó una pauta posológica flexible basada en criterios estrictos de retratamiento según OCT y visión. En el grupo de tratamiento con aflibercept (n = 224) en la semana 52, esta pauta de tratamiento dio lugar a pacientes que recibían una media de 9,2 inyecciones, similar al número de dosis administradas en el grupo de aflibercept 2Q8 en VIVID^{DME} y VISTA^{DME}, mientras que la eficacia global en el grupo de tratamiento con aflibercept en el Protocol T fue comparable al grupo de aflibercept 2Q8 en VIVID^{DME} y VISTA^{DME}. En el Protocol T se observó una ganancia media de 13,3 letras, con el 42% de pacientes que ganaron al menos 15 letras de visión desde el valor basal. Los resultados de seguridad mostraron que la incidencia global de

acontecimientos adversos oculares y no oculares (incluidos los ATA) fueron comparables en todos los grupos de tratamiento en cada uno de los estudios y entre los estudios.

VIOLET, un estudio aleatorizado, multicéntrico y control activo de 100 semanas de duración en pacientes con EMD, comparó tres pautas posológicas diferentes de aflibercept 2 mg para el tratamiento del EMD después de al menos un año de tratamiento a intervalos fijos, donde el tratamiento se inició con una inyección mensual para las 5 primeras dosis consecutivas seguidas de una dosis cada 2 meses. El estudio evaluó la no inferioridad de aflibercept 2 mg administrado según la pauta "tratar y extender" (T&E, donde los intervalos entre las inyecciones se mantuvieron en un mínimo de 8 semanas y se ampliaron gradualmente en función de los resultados clínicos y anatómicos) y aflibercept 2 mg administrado según requerido (2PRN, donde los pacientes fueron observados cada 4 semanas y se trataron cuando fue necesario en función de los resultados clínicos y anatómicos), en comparación con aflibercept 2 mg tratados cada 8 semanas (2Q8) durante el segundo y tercer año de tratamiento.

La variable primaria de la eficacia (cambio en la MAVC desde el valor basal hasta la semana 52) fue 0,5 $\pm$ 6,7 letras en el grupo 2T&E y 1,7 $\pm$ 6,8 letras en el grupo 2PRN comparado con 0,4 $\pm$ 6,7 letras en el grupo 2Q8, alcanzándose la no inferioridad estadística ($p < 0,0001$ para ambas comparaciones; margen NI 4 letras). Los cambios en la MAVC desde el valor basal hasta la semana 100 fueron consistentes con los resultados de la semana 52: -0,1 $\pm$ 9,1 letras en el grupo 2T&E y 1,8 $\pm$ 9,0 letras en el grupo 2PRN comparado con 0,1 $\pm$ 7,2 letras en el grupo 2Q8.
El número medio de inyecciones durante 100 semanas fue de 12,3; 10,0 y 11,5 para 2Q8fijo, 2T&E y 2PRN, respectivamente.

Los perfiles de seguridad ocular y sistémica en los 3 grupos de tratamiento fueron similares a los observados en los ensayos pivotales VIVID y VISTA.

En el grupo 2T&E, los aumentos y reducciones en los intervalos de inyección fueron a criterio del investigador; en el estudio se recomendaron incrementos de 2 semanas.

Neovascularización coroidea miópica

La seguridad y la eficacia de aflibercept se evaluaron en un ensayo aleatorizado, multicéntrico, doble ciego, controlado con tratamiento simulado en pacientes asiáticos con NVC miópica que nunca habían recibido tratamiento. En total se trataron y evaluaron en cuanto a la eficacia 121 pacientes (90 con aflibercept). La edad de los pacientes estuvo comprendida entre 27 y 83 años, con una media de 58 años. En el estudio de NVC miópica, aproximadamente el 36% (33/91) de los pacientes aleatorizados al tratamiento con aflibercept tenían 65 años o más y aproximadamente el 10% (9/91) tenían 75 años o más.

Los pacientes fueron asignados aleatoriamente en una proporción 3:1 para recibir o bien 2 mg de aflibercept en inyección intravítrea o inyección simulada, administrada una vez al inicio del ensayo, e inyecciones adicionales administradas mensualmente, en el caso de persistencia o recurrencia de la enfermedad, hasta la semana 24, momento en el que se evaluó la variable primaria. En la semana 24, los pacientes inicialmente asignados de forma aleatoria al grupo de tratamiento simulado, podían recibir la primera dosis de aflibercept. Después, los pacientes de ambos grupos podían seguir recibiendo inyecciones adicionales en caso de persistencia o recurrencia de la enfermedad.

La diferencia entre los grupos de tratamiento fue estadísticamente significativa y favorable a aflibercept para la variable primaria (cambio en la MAVC) y la segunda variable confirmatoria (proporción de pacientes que ganaron 15 letras de visión en la MAVC) en la semana 24 con respecto al valor basal. Las diferencias en ambas variables se mantuvieron hasta la semana 48.

Los resultados detallados del análisis del ensayo MYRROR se muestran en la tabla 6 y la figura 5 siguientes.

Tabla 6: Resultados de eficacia en la semana 24 (análisis primario) y en la semana 48 en el ensayo MYRROR (conjunto de análisis completo con TUOD[A)])

Resultados de eficacia	**MYRROR**			
	24 semanas		**48 semanas**	
	Aflibercept 2 mg (N = 90)	**Simulado (N = 31)**	**Aflibercept 2 mg (N = 90)**	**Simulado/ Aflibercept 2 mg (N = 31)**
Cambio medio en la MAVC[B)] medida mediante la puntuación de letras del ETDRS respecto al valor basal (SD) [B)]	12,1 (8,3)	-2,0 (9,7)	13,5 (8,8)	3,9 (14,3)
Diferencia en la media de MC[C,D,E)] (IC del 95%)	14,1 (10,8; 17,4)		9,5 (5,4; 13,7)	
Porcentaje de pacientes con una ganancia de ≥ 15 letras respecto al valor basal	38,9%	9,7%	50,0%	29,0%
Diferencia ponderada [D,F)] (IC del 95%)	29,2% (14,4; 44,0)		21,0% (1,9; 40,1)	

A) TUOD: Traslación de la última observación disponible

B) MAVC: Mejor Agudeza Visual Corregida
ETDRS: *Early Treatment Diabetic Retinopathy Study* (Estudio sobre el tratamiento precoz de la retinopatía diabética)
SD: Desviación estándar

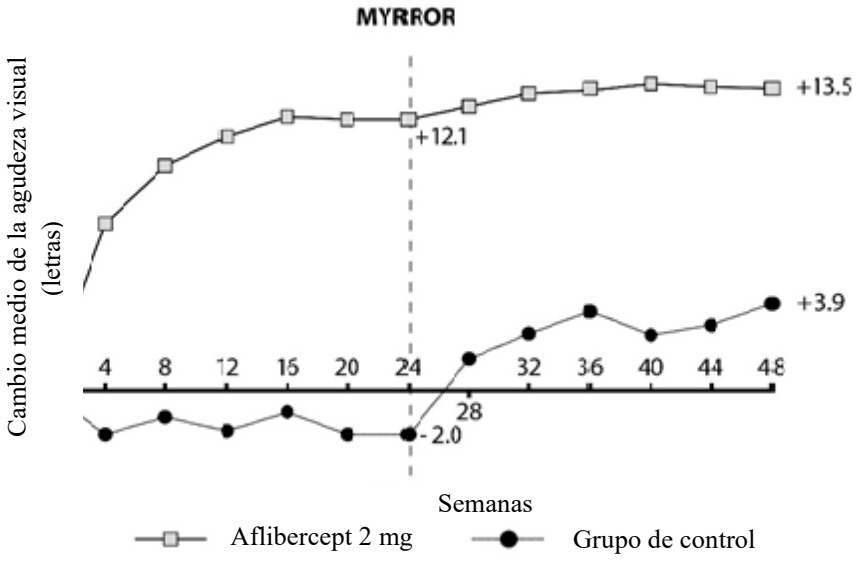
C) Media MC: Medias de mínimos cuadrados obtenidas del modelo ANCOVA

D) IC: Intervalo de confianza

E) Diferencia en la media de MC e IC del 95% basada en un modelo ANCOVA con el grupo de tratamiento y el país (designaciones de país) como efectos fijos, y MAVC como covariable.

F) La diferencia y el IC del 95% se calculan utilizando la prueba Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) ajustada para el país (designaciones de país)

Figura 5: Cambio medio desde el inicio hasta la semana 48 en la agudeza visual por grupo de tratamiento en el ensayo MYRROR (conjunto de análisis completo, TUOD)



Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha eximido al titular de la obligación de presentar los resultados de los ensayos realizados con aflibercept en todos los grupos de la población pediátrica en la DMAE exudativa, OVCR, ORVR, EMD y poblaciones de NVC miópica (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en población pediátrica).

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Aflibercept se administra directamente en el vítreo para ejercer efectos locales en el ojo.

Absorción / 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.

En un subestudio farmacocinético realizado en 6 pacientes con DMAE neovascular exudativa con toma de muestras frecuente, las concentraciones plasmáticas máximas de aflibercept libre (C_{max} sistémica) fueron bajas, con una media de aproximadamente 0,02 microgramos/ml (intervalo de 0 a 0,054) en el plazo de 1 a 3 días tras la inyección intravítrea de 2 mg, y fueron indetectables dos semanas después de la administración en casi todos los pacientes. Aflibercept no se acumula en el plasma cuando se administra por vía intravítrea cada 4 semanas.

La concentración plasmática máxima media de aflibercept libre es aproximadamente de 50 a 500 veces menor que la concentración de aflibercept necesaria para inhibir la actividad biológica del VEGF sistémico en un 50% en los modelos animales, en los que se observaron cambios en la presión arterial cuando se alcanzaron niveles de aflibercept libre circulantes de alrededor de 10 microgramos/ml, que regresaron a los valores basales cuando los niveles cayeron por debajo de aproximadamente 1 microgramo/ml. En un estudio con voluntarios sanos se estimó que tras la administración intravítrea de 2 mg a los pacientes, la concentración plasmática máxima media de aflibercept libre es más de 100 veces inferior que la concentración de aflibercept necesaria para unirse al VEGF sistémico en niveles equivalentes a la mitad de los máximos (2,91 microgramos/ml). Por lo tanto, son improbables los efectos farmacodinámicos sistémicos, como por ejemplo cambios en la presión arterial.

En subestudios de farmacocinética en pacientes con OVCR, ORVR, EMD o NVC miópica, los valores de C_{max} media de aflibercept libre en plasma fueron similares en el intervalo de 0,03 a 0,05 microgramos/ml y los valores individuales no fueron superiores a 0,14 microgramos/ml. Posteriormente, las concentraciones plasmáticas de aflibercept libre se redujeron a valores inferiores o cercanos al límite inferior de cuantificación, generalmente en una semana; antes de la siguiente administración, después de 4 semanas, las concentraciones fueron indetectables en todos los pacientes.

Eliminación
Dado que aflibercept es un agente terapéutico de tipo proteico, no se han realizado estudios de su metabolismo.

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.

Insuficiencia renal
No se han realizado estudios especiales con aflibercept en pacientes con insuficiencia renal.

El análisis farmacocinético de los pacientes del ensayo VIEW2, de los cuales el 40% presentaba insuficiencia renal (24% leve, 15% moderada y 1% grave), no reveló diferencias con respecto a las concentraciones plasmáticas del principio activo tras la administración intravítrea cada 4 u 8 semanas.

Se observaron resultados similares en pacientes con OVCR en el estudio GALILEO, en pacientes con EMD en el ensayo VIVID^{DME}, y en pacientes con NVC miópica en el ensayo MYRROR.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

En los estudios preclínicos de toxicidad a dosis repetidas solamente se observaron efectos con exposiciones sistémicas consideradas notablemente superiores a la exposición humana máxima tras la administración intravítrea de la dosis clínica prevista, lo que indica su escasa relevancia con respecto al uso clínico.

Se observaron erosiones y ulceraciones en el epitelio respiratorio de los cornetes nasales en los monos tratados con aflibercept por vía intravítrea con exposiciones sistémicas superiores a la exposición humana máxima. Los valores de exposición sistémica para la C_{max} y el AUC del aflibercept libre fueron unas 200 y 700 veces mayores, respectivamente, que los valores correspondientes observados en humanos tras una dosis intravítrea de 2 mg. En el nivel sin efecto adverso observado (NOAEL) de 0,5 mg/ojo en monos, la exposición sistémica fue 42 y 56 veces superior según los valores de C_{max} y AUC, respectivamente.

No se han realizado estudios sobre el potencial mutagénico o carcinogénico de aflibercept.

Se observó un efecto de aflibercept en el desarrollo intrauterino en los estudios de desarrollo embriofetal en conejas gestantes con administración intravenosa (3 a 60 mg/kg) así como con administración subcutánea (0,1 a 1 mg/kg). El NOAEL materno fue a la dosis de 3 mg/kg o 1 mg/kg, respectivamente. No se identificó un NOAEL para el desarrollo. Con la dosis de 0,1 mg/kg, los valores de exposición sistémica para la C_{max} y acumulativo de AUC de aflibercept libre fueron unas 17 y 10 veces superiores, respectivamente, que los valores correspondientes observados en humanos tras la administración de una dosis intravítrea de 2 mg.

Los efectos sobre la fertilidad masculina y femenina se evaluaron como parte integral de un estudio de 6 meses de duración en monos, con administración intravenosa de aflibercept en dosis de 3 a 30 mg/kg. En todos los niveles de dosis se observaron menstruaciones ausentes o irregulares asociadas a alteraciones en los niveles de las hormonas reproductivas femeninas y cambios en la morfología y la motilidad de los espermatozoides. Los valores de exposición sistémica para la C_{max} y el AUC de aflibercept libre observados con la dosis intravenosa de 3 mg/kg fueron, respectivamente, unas 4.900 y 1.500 veces superiores a los valores de exposición observados en humanos tras la administración de una dosis intravítrea de 2 mg. Todos los cambios fueron reversibles.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Polisorbato 20 (E 432)
Hidrocloruro de histidina monohidrato (para ajuste del pH)
Histidina (para ajuste del pH)
Cloruro de sodio
Sacarosa
Agua para preparaciones inyectables

6.2 Incompatibilidades

En ausencia de estudios de compatibilidad, este medicamento no debe mezclarse con otros medicamentos.

6.3 Periodo de validez

3 años

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar en nevera (entre 2 ºC y 8 ºC).
No congelar.
Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

El blíster sin abrir de Baiama puede conservarse fuera de la nevera hasta un máximo de 30 °C durante un máximo de 7 días. Tras la apertura del blíster, se procederá empleando condiciones asépticas.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Solución en jeringa precargada (polímero de olefina cíclica) marcada con una línea de dosificación, con un tapón de émbolo (goma de clorobutilo) y un adaptador Luer Lock con cápsula de cierre de la jeringa (goma de clorobutilo). Cada jeringa precargada contiene un volumen extraíble de al menos 0,09 ml. Tamaño de envase: 1 jeringa precargada.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

La jeringa precargada es para un solo uso en un único ojo. La extracción de múltiples dosis de una jeringa precargada puede aumentar el riesgo de contaminación y de posterior infección.
No abra el blíster de la jeringa precargada estéril fuera de la sala limpia de administración. La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

La jeringa precargada contiene más cantidad que la dosis recomendada de 2 mg de aflibercept (equivalente a 0,05 ml).

Antes de su administración, la solución debe inspeccionarse visualmente para detectar la presencia de partículas y/o cambio de color o cualquier otro cambio del aspecto físico. En caso de observar alguna alteración, no utilizar el medicamento.

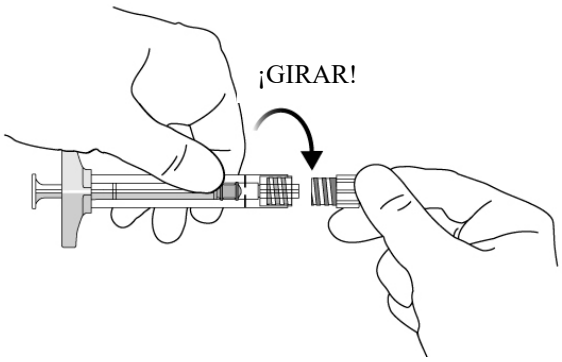
Para la inyección intravítrea debe usarse una aguja de inyección de 30 G x ½ pulgada (1,27 cm).
Este producto sanitario no se incluye en este envase.

Instrucciones de uso de la jeringa precargada:
Para preparar la jeringa precargada para la administración a adultos, siga todos los pasos indicados a continuación.

1. Cuando esté preparado para administrar Baiama, abra la caja y extraiga el blíster esterilizado. Despegue cuidadosamente la lámina del blíster, asegurando la esterilidad de su contenido. Mantenga la jeringa en la bandeja estéril hasta que esté preparado para el ensamblaje.

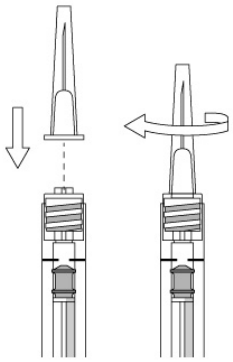
2. Utilizando una técnica aséptica, extraer la jeringa del blíster esterilizado.

3. Para retirar la cápsula de cierre de la jeringa, mantener la jeringa con una mano mientras se utiliza la otra para coger la cápsula de cierre entre el índice y el pulgar. Nota importante: debe girar la cápsula de cierre (no la rompa).

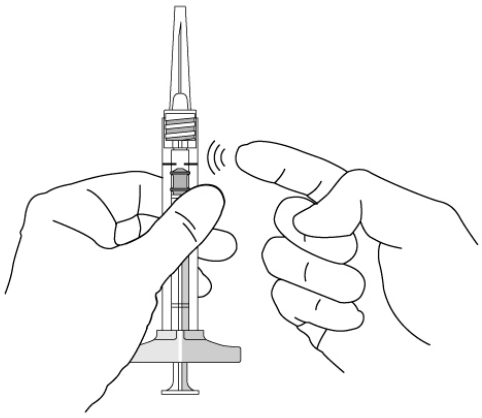


4. Nota: Para no poner en peligro la esterilidad del medicamento, el vástago del émbolo no está acoplado al tapón de goma.

5. Utilizando una técnica aséptica, encajar firmemente la aguja de inyección en la punta de la jeringa con el adaptador Luer-Lock realizando un movimiento giratorio.

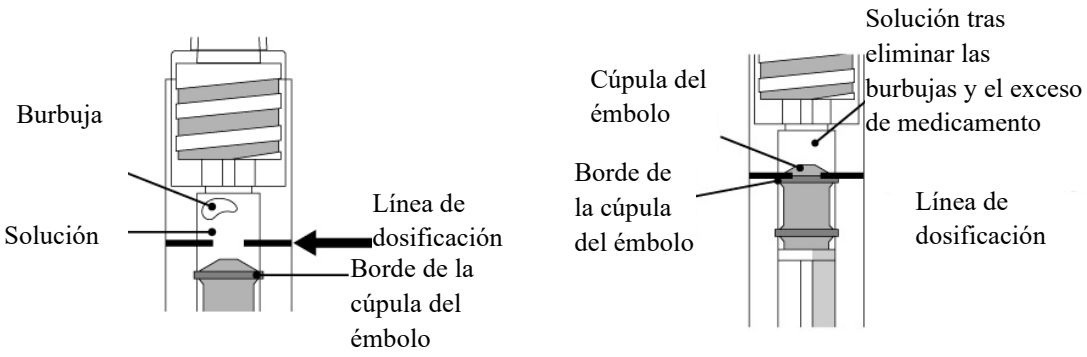


6. Mantener la jeringa con la aguja apuntando hacia arriba y comprobar que no hay burbujas en su interior. Si las hay, golpear suavemente la jeringa con el dedo hasta que éstas asciendan a su parte superior.



7. El exceso de volumen debe eliminarse antes de la administración. Eliminar todas las burbujas y **expulsar el exceso de medicamento, apretando lentamente el émbolo hasta alinear el borde de la cúpula del émbolo (no la punta del émbolo) con la línea de dosificación de la jeringa** (equivalente a 0,05 ml, es decir, 2 mg de aflibercept).

   Nota: Este posicionamiento exacto del émbolo es muy importante, porque un posicionamiento incorrecto del émbolo puede hacer que se administre más o menos de la dosis recomendada.



8. Inyectar mientras se presiona el émbolo cuidadosamente y con una presión constante. No aplicar presión adicional una vez que el émbolo haya llegado al fondo de la jeringa. **No administrar la solución residual observada en la jeringa.**

9. La jeringa precargada es para un solo uso. La extracción de múltiples dosis de una jeringa precargada puede aumentar el riesgo de contaminación y posterior infección.
La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Formycon AG
82152 Martinsried/Planegg
Alemania

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/24/1887/002

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 13/enero/2025

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

11/2026

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos https://www.ema.europa.eu.