

AFLIBERCEPT Intravítreo

Eylea® vial 40 mg/mL 0,1mL c/1
Bayer

PVL: 670,00 €

Laboratorio:

Solicitado por: ----- (Oftalmología)

Fecha solicitud: 4/6/2014

para: Degeneración macular asociada a la edad (húmeda), edema macular secundario a oclusión de vena central de retina y edema macular diabético (EMD), principalmente en casos de resistencias al tratamiento con bevacizumab.

Resolución de la CFyT:

Fecha presentación:

16/12/14

- ☐ Aprobado (condiciones de uso según ficha técnica)
- ☒ Uso restringido (ver comentario)
- ☐ Se desestima para su uso en el HURH
- ☐ A valorar por Director Gerente

Comentario: Uso restringido para pacientes sin respuesta o mala respuesta a bevacizumab documentada de acuerdo al protocolo anexo del Servicio de Oftalmología (administración de al menos 2 inyecciones intravítreas de bevacizumab, la última en las últimas 3 semanas y cumplimiento de los siguientes tres criterios: 1/ empeoramiento de al menos 100 µm en grosor de área macular central, 2/ empeoramiento de 5 letras ETDRS justificable por el incremento del grosor macular y 3/ ausencia de placas de atrofia, isquemia, fibrosis, hemorragia o cuadros de larga evolución que justifiquen la pérdida de función visual o que impidan la mejoría visual tras la mejoría anatómica).

GENERALIDADES¹

Aflibercept es un antiangiogénico que pertenece al mismo grupo terapéutico que bevacizumab o ranibizumab. A diferencia de éstos, que se unen específicamente al receptor VEGF-A, aflibercept se une también a receptores VEGF-B y PlGF. Es una proteína de fusión recombinante con porciones de los dominios extracelulares de los receptores 1 y 2 del VEGF humano fusionados con la porción Fc de la IgG1 humana.

Aflibercept está comercializado en dos marca comerciales con distinta indicación y vía de administración: Eylea® 40 mg/mL para uso intravítreo y Zaltrap® 25 mg/mL para uso intravenoso en oncología. La presentación intravenosa además de ser menos concentrada que la intravítrea, es hiperosmolar (1.000 mOsm/kg), lo que contraindica su uso intravítreo. Así el laboratorio evita el uso oftálmico de aflibercept con la presentación intravenosa a un coste mucho menor (--- € vs --- € por cada 2 mg de aflibercept con las presentaciones intravenosa y oftálmica respectivamente), situación análoga a la que ha ocurrido con el uso oftálmico de bevacizumab comercializado para uso intravenoso, en lugar de ranibizumab intravítreo (diferencia inicial de coste de -- € vs -----€ por dosis).

Eylea está indicado para el tratamiento de adultos con degeneración macular asociada a la edad (DMAE) neovascular (exudativa), la alteración visual debida al edema macular secundario a la oclusión de la vena central retiniana (OVCR) y la alteración visual debida al edema macular diabético (EMD). La pauta posológica para DMAE y EMD es de una inyección intravítrea cada dos meses, tras un inicio de tratamiento con administración mensual (durante 3 meses para DMAE y 5 meses para EMD). Tras 12 meses de tratamiento, el intervalo posológico puede ampliarse en

función de los resultados. Para OVCR se administra mensualmente hasta estabilización visual o anatómica. A partir de ese momento, se debe valorar la continuación del tratamiento, y en caso necesario, se puede aumentar el intervalo posológico según resultados.

En el HURH, el antiangiogénico intravítreo de elección es bevacizumab y se solicita la inclusión de aflibercept para casos de resistencia al tratamiento con bevacizumab.

ALTERNATIVAS DISPONIBLES

Bevacizumab jeringas de 3,75 mg/0,15 mL, envasadas en condiciones asépticas previa filtración por 0,22µ en cabina de flujo laminar en el Servicio de Farmacia. Se administra una dosis de 1,25 mg/0,05 mL.

ENSAYOS CLINICOS

Eficacia

DMAE neovascular exudativa^{1,2}

En esta indicación hay dos ensayos clínicos (VIEW1 y VIEW2) de no inferioridad, doble ciego, controlados con comparador activo (ranibizumab) en un total de 2.457 pacientes, aleatorizados en cuatro grupos a tres pautas diferentes de aflibercept (2 mg c/8 sem, 2 mg c/4sem y 0,5 mg c/4sem) ó ranibizumab (0,5 mg c/4 sem) durante 52 semanas. En el segundo año de tratamiento, se administró a demanda basado en resultados visuales o anatómicos. La variable principal fue la proporción de pacientes que mantuvieron la visión (como pérdida ≤ 15 letras) a las 52 semanas. El análisis fue por protocolo y el margen de no inferioridad se estableció en el 10%.

En ambos ensayos se demostró la no inferioridad de cada una de las pautas de aflibercept frente a ranibizumab. En el VIEW1 se observó superioridad (cambio en nº de letras) de la pauta de 2 mg c/4 sem frente a ranibizumab (mejoría de 10,9 frente a 8,1 letras), mientras que en el VIEW2 no se observaron diferencias significativas de superioridad con ninguna pauta. El número de inyecciones durante el segundo año fue similar en todos los grupos. En la siguiente tabla se presentan los resultados combinados de los dos ensayos a las 52 y a las 96 semanas, sin diferencias significativas con ninguna pauta de aflibercept frente a ranibizumab en estas variables ni en el número de inyecciones el segundo año.

		Control	Aflibercept		
		R 0,5 c/4	2 mg c/4	0,5 mg c/4	2 mg c/8
	N	538	559	538	535
% pac con pérdida ≤15	52 sem	94,3%	94,8%	95,1%	94,9%
	96 sem	91,6%	92,2%	91,5%	92,4%
Cambio medio nº letras	52 sem	8,7	9,3	8,3	8,4
	96 sem	7,9	7,6	6,6	7,6
% pac con ganancia ≥15 letras	52 sem	32,4%	33,4%	29,8%	30,9%
	96 sem	31,6%	31,2%	28,1%	33,4%
Media Nº inyecciones en 2º año		4,7	4,1	4,6	4,2

Edema macular secundario a OVCR^{1,3-6}

En esta indicación se han publicado dos ensayos pivotales doble ciego frente a placebo, con diseño similar, COPENICUS y GALILEO y el ensayo VIBRANT frente a laser. No hay ensayos

comparativos frente a otros antiangiogénicos. En los dos ensayos frente a placebo se incluyeron un total de 358 pacientes, aleatorizados en una relación 3:2 a aflibercept 2 mg c/4 sem o placebo hasta la semana 24, después se administraba aflibercept a demanda según criterios predefinidos hasta la semana 52 (en el COPERNICUS a ambos grupos y en el GALILEO sólo a los pacientes del grupo aleatorizado a aflibercept). En la semana 24 el porcentaje de pacientes que ganaron al menos 15 letras fue un 45% y un 38% superior con aflibercept en los ensayos COPERNICUS (56% vs 12%) y GALILEO (60% vs 12%) respectivamente. En la semana 52 se mantenían estos porcentajes en el grupo de tratamiento. Un seguimiento a 18 meses del ensayo GALILEO mantiene la respuesta en el 57% de los pacientes y un seguimiento a 2 años en el 49% de los pacientes del COPERNICUS. En el ensayo VIBRANT frente a laser, se aleatorizan a 183 pacientes y el la semana 24, la proporción de pacientes que ganaron más de 15 letras fue un 26% superior con aflibercept (52,7% vs 26,7%).

Edema macular Diabético^{1,7-8}

En esta indicación hay un ensayo de búsqueda de dosis (DA VINCI) y dos ensayos pivotales (VISTA y VIVID) con diseño similar frente a laser. No hay ensayos comparativos frente a otros antiangiogénicos. En el ensayo DA VINCI se comparan 4 pautas de aflibercept de 0,5 mg c/4 sem, 2 mg c/4 sem, 2 mg c/8 sem y 2 mg a demanda (tras 3 dosis mensuales) frente a láser. Se aleatorizan a 221 pacientes a los 5 grupos de tratamiento y a la semana 24 la mejoría en el número de letras fue superior en todos los grupos de aflibercept frente a laser (de 8,5 a 11,4 con aflibercept frente a 2,5 letras con laser).

En los ensayos VISTA y VIVID, aleatorizados y doble ciego, se comparan dos pautas de aflibercept (2 mg c/4 sem ó 2 mg c/8 sem, tras 5 dosis mensuales) frente a láser. En el VISTA se aleatorizan a 466 pacientes y en el VIVID a 406. El porcentaje de pacientes con tratamiento previo con antiangiogénicos era superior en el ensayo VISTA (43%) que en el VIVID (4%). La variable principal fue el cambio en agudeza visual (BCVA) en el número de letras a las 52 semanas, con una ganancia media superior en los grupos de aflibercept que en el grupo de laser en ambos ensayos. En la tabla siguiente se presentan los resultados principales.

	VISTA			VIVID		
	Aflibercept 2 mg c/4	Aflibercept 2 mg c/8	Laser	Aflibercept 2 mg c/4	Aflibercept 2 mg c/8	Laser
Cambio medio nº letras	12,5	10,7	0,2	10,5	10,7	1,2
% pac con ganancia ≥15 letras	41,6%	31,1%	7,8%	32,4%	33,3%	9,1%
Reducción en grosor edema (µm)	185,9	183,1	73,3	195,0	192,4	66,2

Eficacia en pacientes con falta de respuesta a otros angiogénicos⁹⁻³²

Se han localizado en Pubmed 23 publicaciones referentes al uso de aflibercept en pacientes no respondedores a otros antiangiogénicos (bevacizumab o ranibizumab), 3 series prospectivas y 20 series retrospectivas en pacientes con DMAE. El número de sujetos varía entre 1 y 353 y en todas se observa mejoría anatómica (reducción del grosor del edema macular), mientras que sólo se observa mejoría en la agudeza visual en tres de estas series.

Las 3 series prospectivas incluyen a 26, 49 y 46 pacientes con DMAE y todas tienen un seguimiento de 6 meses. Una serie incluye a 26 pacientes que han recurrido (incremento de fluido en mácula) tras respuesta inicial con al menos una inyección de otro angiogénico y observan una mejoría de 5,9 letras en agudeza visual y disminución de 38,6 µm en grosor del edema¹⁶. En otra serie se incluyen a 49 pacientes con al menos 4 inyecciones en los últimos 6 meses y fluido persistente y se observa una mejoría de 6,9 letras en agudeza visual y una disminución de 89,4 µm en el grosor de la mácula²⁴. Un tercer estudio (TURF)²¹ incluye a 46 pacientes que habían

finalizado un ensayo previo (SAVE) con dosis altas de ranibizumab (2 mg) durante 2 años debido al fracaso previo con dosis de 0,5 mg de ranibizumab. El fracaso previo se definió en el ensayo SAVE como al menos 9 inyecciones de ranibizumab en los últimos 12 meses y fluido persistente o recurrente. Hubo un periodo de lavado de 28 días entre ambos ensayos y al cabo de 6 meses la agudeza visual se estabiliza (sin mejoría) y el grosor de la mácula disminuye 27,3 µm.

Datos comparativos indirectos frente a otros angiogénicos³³⁻³⁵

Se han publicado en 2014 diversos meta-análisis que incluyen los datos de ensayos clínicos de los distintos antiangiogénicos (bevacizumab, ranibizumab y aflibercept) en estas indicaciones. Los tres antiangiogénicos en DMAE son superiores a placebo³³, en EMD superiores a laser³⁴ y en edema macular secundario a OVCR los tres antiangiogénicos y trimacina fueron superiores a tratamiento simulado y dexametasona³⁵.

Seguridad¹

En los ensayos clínicos de aflibercept frente a ranibizumab, el perfil de seguridad de ambos antioangiogénicos parece ser similar. En los ensayos pivotaes VIEW1 y VIEW2 no se han apreciado diferencias en los efectos adversos frente al comparador ni una relación dosis efecto entre los distintos grupos de aflibercept, sin embargo tras el seguimiento a dos años, la discontinuación por efectos adversos fue numéricamente superior en los grupos de aflibercept (entre 4,2% y 6,8%) que en el de ranibizumab (1,3%). El 70,1% de los pacientes tuvieron efectos adversos oculares, con una frecuencia similar en todos los grupos, destacando hemorragia conjuntival (25,5%). El porcentaje de efectos adversos oculares graves fue del 3% en los grupos de aflibercept y del 2% con ranibizumab. La incidencia de eventos tromboembólicos arteriales fue similar en ambos grupos (1,7% con ranibizumab y 1,8% con aflibercept). Los datos comparativos indirectos de los metanálisis en red de los distintos antioangiogénicos (aflibercept, bevacizumab o ranibizumab) no detectan diferencias en el porcentaje de efectos adversos.

Las reacciones adversas más frecuentes descritas en la ficha técnica de aflibercept fueron hemorragia conjuntival (25,3%), agudeza visual reducida (11,2%), dolor ocular (10,2%), aumento de la presión intraocular (7,3%), desprendimiento de vítreo (7,0%), partículas flotantes en el vítreo (6,9%) y catarata (6,9%). En los ensayos clínicos, la incidencia de acontecimientos tromboembólicos arteriales (incluye infarto de miocardio, ictus y muerte vascular), fue del 3,3% en DMAE (frente al 3,2% con ranibizumab), del 0,6% en OVCR (frente a 1,4% con tratamiento simulado) y del 3,3% en EMD (frente al 2,8% con laser).

Un efecto adverso grave y poco frecuente relacionado con la administración intravítrea es la endoftalmitis, cuyo riesgo en principio estaría relacionado con el número de inyecciones necesarias.

COSTE

Eylea® (aflibercept) está comercializado al mismo precio que el vial de Lucentis® (ranibizumab) y el coste de ambos es unas -- veces superior al coste de las jeringas de bevacizumab preparadas en el Servicio de Farmacia.

Antiangiogénico	Coste neto		Diferencia		
	Unitario	Anual (≈ 6 ud)	Absoluta		Relativa
Aflibercept	----- €	---- €	Unitaria	Anual	
Bevacizumab jer 3,75 mg	---- €	--- €	+ ----- €	+ ----- €	+ -- veces
Ranibizumab vial 2,3 mg	---- €	---- €	=	=	=

Para el cálculo del coste del tratamiento anual, se ha estimado el mismo número de inyecciones

intravítreas necesarias en todos los casos, con 6 inyecciones anuales ya que en los ensayos clínicos frente a ranibizumab no se detectaron diferencias relevantes en el número de inyecciones durante el periodo de tratamiento "a demanda". El menor número de inyecciones con aflibercept durante el primer año del ensayo, viene dado por el diseño del ensayo con un brazo control con inyecciones mensuales de ranibizumab. En condiciones reales, ranibizumab se utiliza "a demanda" tras las tres primeras dosis mensuales.

El coste del tratamiento con aflibercept puede disminuir si en la consulta de oftalmología se agrupan el mismo día a los pacientes y se aprovecha en el Servicio de Farmacia todo el contenido de un vial para preparar varias jeringas. Se calcula que al menos se podrían obtener tres jeringas de cada vial, por lo que el coste de cada inyección de aflibercept disminuiría a ----- €. Con aprovechamiento de los viales y estimando unas 6 inyecciones al año, el coste anual del tratamiento con aflibercept sería de - ---- €. En este caso, el incremento de coste anual frente a bevacizumab sería de ----- €.

El impacto presupuestario para el hospital dependerá del número de pacientes susceptibles de tratamiento, por lo que es importante definir bien los criterios de uso de este fármaco. En los últimos 12 meses se han dispensado ----- jeringuillas de bevacizumab y --- de ranibizumab para --- pacientes para distintas indicaciones oftálmicas. Si se estima que un 5% de los pacientes actuales son susceptibles de tratamiento con aflibercept, el impacto presupuestario anual sería de ----- € sin aprovechar los viales y de ----- € si se obtienen tres jeringuillas de cada vial.

CONCLUSIONES

- Aflibercept ha demostrado con diferentes pautas posológicas una eficacia no diferente a ranibizumab en DMAE, y superior a laser en EMD y en OCVR. Se carece de datos comparativos directos frente a bevacizumab en estas indicaciones. Se han publicado varias series en pacientes con DMAE con respuesta a aflibercept tras fracaso a bevacizumab o ranibizumab.
- En los ensayos clínicos frente a ranibizumab no se observaron diferencias relevantes en el perfil de seguridad, sin embargo la discontinuación del tratamiento a los dos años fue superior en los grupos de aflibercept que en el de ranibizumab.
- Se estima que el coste del tratamiento con aflibercept es -- veces superior a bevacizumab (----- vs -- € al año), suponiendo el mismo número de inyecciones necesarias. El incremento podría disminuir a la tercera parte si se agrupan a los pacientes y se preparan jeringas precargadas en condiciones estériles en el Servicio de Farmacia.
- Aflibercept puede tener utilidad en pacientes con fracaso tras tratamiento con otros antiangiogénicos. Para optimizar la eficiencia de este fármaco es necesario un protocolo que establezca su uso para estos pacientes con criterios objetivos de fracaso al tratamiento previo (número de inyecciones previas, agudeza visual y persistencia de fluido) y valoración posterior de los resultados.

REFERENCIAS

1. Eylea®. Ficha técnica y EPAR, En:
http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002392/human_med_001598.jsp&mid=WC0b01ac058001d124.
2. Schmidt-Erfurth U, Kaiser PK, Korobelnik JF, Brown DM, Chong V, Nguyen QD, Ho AC, Ogura Y, Simader C, Jaffe GJ, Slakter JS, Yancopoulos GD, Stahl N, Vitti R, Berliner AJ, Soo Y, Anderesi M, Sowade O, Zeitz O, Norenberg C, Sandbrink R, Heier JS. Intravitreal aflibercept injection for neovascular age-related macular degeneration: ninety-six-week results of the VIEW studies. *Ophthalmology*. 2014 Jan;121(1):193-201. doi: 10.1016/j.opthta. 2013.08.011. Epub 2013 Sep 29. PubMed PMID: 24084500.

3. Ogura Y, Roider J, Korobelnik JF, Holz FG, Simader C, Schmidt-Erfurth U, Vitti R, Berliner AJ, Hiemeyer F, Stemper B, Zeitz O, Sandbrink R; GALILEO Study Group; GALILEO Study Group. Intravitreal Aflibercept for Macular Edema Secondary to Central Retinal Vein Occlusion: 18-Month Results of the Phase 3 GALILEO Study. *Am J Ophthalmol.* 2014 Nov;158(5):1032-1038.e2. doi: 10.1016/j.ajo.2014.07.027. Epub 2014 Jul 25. PubMed PMID: 25068637.
4. Korobelnik JF, Holz FG, Roider J, Ogura Y, Simader C, Schmidt-Erfurth U, Lorenz K, Honda M, Vitti R, Berliner AJ, Hiemeyer F, Stemper B, Zeitz O, Sandbrink R; GALILEO Study Group. Intravitreal Aflibercept Injection for Macular Edema Resulting from Central Retinal Vein Occlusion: One-Year Results of the Phase 3 GALILEO Study. *Ophthalmology.* 2014 Jan;121(1):202-8. doi: 10.1016/j.ophtha.2013.08.012. Epub 2013 Sep 29. PubMed PMID: 24084497.
5. Brown DM, Heier JS, Clark WL, Boyer DS, Vitti R, Berliner AJ, Zeitz O, Sandbrink R, Zhu X, Haller JA. Intravitreal aflibercept injection for macular edema secondary to central retinal vein occlusion: 1-year results from the phase 3 COPERNICUS study. *Am J Ophthalmol.* 2013 Mar;155(3):429-437.e7. doi: 10.1016/j.ajo.2012.09.026. Epub 2012 Dec 4. PubMed PMID: 23218699.
6. Campochiaro PA, Clark WL, Boyer DS, Heier JS, Brown DM, Vitti R, Kazmi H, Berliner AJ, Erickson K, Chu KW, Soo Y, Cheng Y, Haller JA. Intravitreal Aflibercept for Macular Edema Following Branch Retinal Vein Occlusion: The 24-Week Results of the VIBRANT Study. *Ophthalmology.* 2014 Oct 11. pii: S0161-6420(14)00790-8. doi: 10.1016/j.ophtha.2014.08.031. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 25315663.
7. Do DV, Schmidt-Erfurth U, Gonzalez VH, Gordon CM, Tolentino M, Berliner AJ, Vitti R, Rückert R, Sandbrink R, Stein D, Yang K, Beckmann K, Heier JS. The DA VINCI Study: phase 2 primary results of VEGF Trap-Eye in patients with diabetic macular edema. *Ophthalmology.* 2011 Sep;118(9):1819-26. doi: 10.1016/j.ophtha.2011.02.018. Epub 2011 May 5. PubMed PMID: 21546089
8. Korobelnik JF, Do DV, Schmidt-Erfurth U, Boyer DS, Holz FG, Heier JS, Midena E, Kaiser PK, Terasaki H, Marcus DM, Nguyen QD, Jaffe GJ, Slakter JS, Simader C, Soo Y, Schmelter T, Yancopoulos GD, Stahl N, Vitti R, Berliner AJ, Zeitz O, Metz C, Brown DM. Intravitreal aflibercept for diabetic macular edema. *Ophthalmology.* 2014 Nov;121(11):2247-54. doi: 10.1016/j.ophtha.2014.05.006. Epub 2014 Jul 8. PubMed PMID: 25012934.
9. Michalewski J, Nawrocki J, Trębińska M, Michalewska Z. Switch to a single dose of aflibercept in bevacizumab nonresponders with AMD. *Can J Ophthalmol.* 2014 Oct;49(5):431-5. doi: 10.1016/j.cjco.2014.07.012. PubMed PMID: 25284099.
10. Eadie JA, Gottlieb JL, Ip MS, Blodi BA, Danis RP, Chandra SR, Nork MM, Altaweel MM, Stern-Hogan BS. Response to Aflibercept in Patients With Persistent Exudation Despite Prior Treatment With Bevacizumab or Ranibizumab for Age-Related Macular Degeneration. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina.* 2014 Sep 23:1-4. doi: 10.3928/23258160-20140909-03. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 25230402.
11. Saito M, Kano M, Itagaki K, Oguchi Y, Sekiryu T. Switching to intravitreal aflibercept injection for polypoidal choroidal vasculopathy refractory to ranibizumab. *Retina.* 2014 Nov;34(11):2192-201. doi: 10.1097/IAE.0000000000000236. PubMed PMID: 25077530.
12. Rusu IM, Deobhakta A, Yoon D, Lee M, Slakter JS, Klancnik JM, Thompson D, Freund KB. Intraocular pressure in patients with neovascular age-related macular degeneration switched to aflibercept injection after previous anti-vascular endothelial growth factor treatments. *Retina.* 2014 Nov;34(11):2161-6. doi: 10.1097/IAE.0000000000000264. PubMed PMID: 25072648.
13. Fujii A, Imai H, Kanai M, Azumi A. Effect of intravitreal aflibercept injection for age-related macular degeneration with a retinal pigment epithelial tear refractory to intravitreal ranibizumab injection. *Clin Ophthalmol.* 2014 Jun 24;8:1199-202. doi: 10.2147/OPHTH.S65810. eCollection 2014. PubMed PMID: 25028532; PubMed Central PMCID: PMC4077850.
14. Eadie JA, Ip MS, Kulkarni AD. Response to aflibercept as secondary therapy in patients with persistent retinal edema due to central retinal vein occlusion initially treated with bevacizumab or ranibizumab. *Retina.* 2014 Dec;34(12):2439-43. doi: 10.1097/IAE.0000000000000238. PubMed PMID: 24999721.
15. Gharbiya M, Iannetti L, Parisi F, De Vico U, Mungo ML, Marenco M. Visual and anatomical outcomes of intravitreal aflibercept for treatment-resistant neovascular age-related macular degeneration. *Biomed Res Int.* 2014;2014:273754. doi: 10.1155/2014/273754. Epub 2014 May 7. PubMed PMID: 24895562; PubMed Central PMCID: PMC4033502.
16. Singh RP, Srivastava S, Ehlers JP, Bedi R, Schachat AP, Kaiser PK. A single-arm, investigator-initiated study of the efficacy, safety and tolerability of intravitreal aflibercept injection in subjects with exudative age-related
17. macular degeneration, previously treated with ranibizumab or bevacizumab: 6-month interim analysis. *Br J Ophthalmol.* 2014 Jun;98 Suppl 1:i22-27. doi:10.1136/bjophthalmol-2013-304798. PubMed PMID: 24836866; PubMed Central PMCID: PMC4033174.
18. Grewal DS, Gill MK, Saretsky D, Lyon AT, Mirza RG. Visual and anatomical outcomes following intravitreal aflibercept in eyes with recalcitrant neovascular age-related macular degeneration: 12-month

- results. *Eye (Lond)*. 2014 Jul;28(7):895-9. doi: 10.1038/eye.2014.101. Epub 2014 May 16. PubMed PMID: 24833178; PubMed Central PMCID: PMC4094798.
19. Hernández-Martínez P, Dolz-Marco R, Alonso-Plasencia M, Abreu-Gonzalez R. Aflibercept for inflammatory choroidal neovascularization with persistent fluid on intravitreal ranibizumab therapy. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2014 Aug;252(8):1337-9. doi: 10.1007/s00417-014-2634-2. Epub 2014 May 1. PubMed PMID: 24789465.
 20. Yamashita M, Nishi T, Hasegawa T, Ogata N. Response of serous retinal pigment epithelial detachments to intravitreal aflibercept in polypoidal choroidal vasculopathy refractory to ranibizumab. *Clin Ophthalmol*. 2014 Mar 2;8:343-6. doi: 10.2147/OPTH.S56539. eCollection 2014. PubMed PMID: 24591809; PubMed Central PMCID: PMC3935506.
 21. Wyckoff CC, Brown DM, Maldonado ME, Croft DE. Aflibercept treatment for patients with exudative age-related macular degeneration who were incomplete responders to multiple ranibizumab injections (TURF trial). *Br J Ophthalmol*. 2014 Jul;98(7):951-5. doi: 10.1136/bjophthalmol-2013-304736. Epub 2014 Feb 11. PubMed PMID: 24518078; PubMed Central PMCID: PMC4078682.
 22. Cervera RE, Castro V, Montero J, Torralba C, Gracia A. [Initial experience with aflibercept in the management of patients with wet age-related macular degeneration refractory to ranibizumab and/or bevacizumab]. *Arch Soc Esp Oftalmol*. 2014 Jan;89(1):42-3. doi: 10.1016/j.oftal.2013.05.002. Epub 2013 Aug 7. Spanish. PubMed PMID: 24269436.
 23. Heussen FM, Shao Q, Ouyang Y, Jousseaume AM, Müller B. Clinical outcomes after switching treatment from intravitreal ranibizumab to aflibercept in neovascular age-related macular degeneration. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2014 Jun;252(6):909-15. doi: 10.1007/s00417-013-2553-7. Epub 2013 Dec 24. PubMed PMID: 24362854.
 24. Chang AA, Li H, Broadhead GK, Hong T, Schlub TE, Wijeyakumar W, Zhu M. Intravitreal aflibercept for treatment-resistant neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology*. 2014 Jan;121(1):188-92. doi: 10.1016/j.ophtha.2013.08.035. Epub 2013 Oct 18. PubMed PMID: 24144450.
 25. Cho H, Shah CP, Weber M, Heier JS. Aflibercept for exudative AMD with persistent fluid on ranibizumab and/or bevacizumab. *Br J Ophthalmol*. 2013 Aug;97(8):1032-5. doi: 10.1136/bjophthalmol-2013-303344. Epub 2013 Jun 13. PubMed PMID: 23766432.
 26. Bakall B, Folk JC, Boldt HC, Sohn EH, Stone EM, Russell SR, Mahajan VB. Aflibercept therapy for exudative age-related macular degeneration resistant to bevacizumab and ranibizumab. *Am J Ophthalmol*. 2013 Jul;156(1):15-22.e1. doi:10.1016/j.ajo.2013.02.017. Epub 2013 May 22. PubMed PMID: 23706500.
 27. Major JC Jr, Hariprasad SM. Current concepts in managing wet AMD suboptimally responsive to anti-VEGF therapy. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina*. 2013 May-Jun;44(3):225-6. doi: 10.3928/23258160-20130503-01. PubMed PMID: 23676221.
 28. Yonekawa Y, Andreoli C, Miller JB, Loewenstein JI, Sobrin L, Elliott D, Vavvas DG, Miller JW, Kim IK. Conversion to aflibercept for chronic refractory or recurrent neovascular age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol*. 2013 Jul;156(1):29-35.e2. doi: 10.1016/j.ajo.2013.03.030. Epub 2013 May 10. PubMed PMID: 23668679.
 29. Ho VY, Yeh S, Olsen TW, Bergstrom CS, Yan J, Cribbs BE, Hubbard GB 3rd. Short-term outcomes of aflibercept for neovascular age-related macular degeneration in eyes previously treated with other vascular endothelial growth factor inhibitors. *Am J Ophthalmol*. 2013 Jul;156(1):23-28.e2. doi: 10.1016/j.ajo.2013.02.009. Epub 2013 May 8. PubMed PMID: 23664153; PubMed Central PMCID: PMC4177078.
 30. Kumar N, Marsiglia M, Mrejen S, Fung AT, Slakter J, Sorenson J, Freund KB. Visual and anatomical outcomes of intravitreal aflibercept in eyes with persistent subfoveal fluid despite previous treatments with ranibizumab in patients with neovascular age-related macular degeneration. *Retina*. 2013 Sep;33(8):1605-12. doi: 10.1097/IAE.0b013e31828e8551. PubMed PMID: 23549101.
 31. Chaikitmongkol V, Bressler NM. Dramatic resolution of choroidal neovascular abnormalities after single aflibercept injection following years of ranibizumab use. *JAMA Ophthalmol*. 2013 Feb;131(2):260-2. doi: 10.1001/jamaophthalmol.2013.1733. PubMed PMID: 23411901.
 32. Patel KH, Chow CC, Rathod R, Mieler WF, Lim JI, Ulanski LJ 2nd, Leiderman YI, Arun V, Chau FY. Rapid response of retinal pigment epithelial detachments to intravitreal aflibercept in neovascular age-related macular degeneration refractory to bevacizumab and ranibizumab. *Eye (Lond)*. 2013 May;27(5):663-7; quiz 668. doi: 10.1038/eye.2013.31. Epub 2013 Apr 5. PubMed PMID: 23558214; PubMed Central PMCID: PMC3650278.
 33. Schmid MK, Bachmann LM, Fäs L, Kessels AG, Job OM, Thiel MA. Efficacy and adverse events of aflibercept, ranibizumab and bevacizumab in age-related macular degeneration: a trade-off analysis. *Br J Ophthalmol*. 2014 Jun 11. pii: bjophthalmol-2014-305149. doi: 10.1136/bjophthalmol-2014-305149. [Epub ahead of print] Review. PubMed PMID: 25271911.

34. Virgili G, Parravano M, Menchini F, Evans JR. Anti-vascular endothelial growth factor for diabetic macular oedema. Cochrane Database Syst Rev. 2014 Oct 24;10:CD007419. doi: 10.1002/14651858.CD007419.pub4. PubMed PMID: 25342124.
35. Ford JA, Shyangdan D, Uthman OA, Lois N, Waugh N. Drug treatment of macular oedema secondary to central retinal vein occlusion: a network meta-analysis. BMJ Open. 2014 Jul 23;4(7):e005292. doi: 10.1136/bmjopen-2014-005292. PubMed PMID:25056974; PubMed Central PMCID: PMC4120318.