Aflibercept 2 mg
Aflibercept 2 mg

J. Widmer-Pintos, R. Bouchikh-El Jarroudi, S. Ruíz-Bilbao

Annals d'Oftalmologia 2026;34(4):305-311
doi: 10.18176/annalsoftal.0083

Resumen

El edema macular (EM) es la principal causa de pérdida visual en la obstrucción venosa de la retina (OVR), siendo el factor de crecimiento vascular endotelial su mediador clave. Aflibercept 2 mg intravítreo ha demostrado eficacia y seguridad tanto en ensayos clínicos de fase III (COPERNICUS, GALILEO, VIBRANT) como en estudios de vida real (AURIGA, CENTERA). Los resultados muestran mejoras significativas de la agudeza visual y de la anatomía retiniana, con un perfil de seguridad favorable. Las pautas de tratamiento flexible (*treat and extend*) permiten reducir la carga de inyecciones manteniendo los beneficios funcionales y estructurales. Los biosimilares de aflibercept, avalados por estudios de bioequivalencia en degeneración macular asociada a la edad, son extrapolables a la OVR a nivel regulatorio (comparten el mecanismo final del EM, aunque el desencadenante es distinto), aunque la evidencia específica en esta patología es aún limitada y son necesarios más datos de vida real.

Palabras clave: Obstrucción venosa de retina. Edema macular. Aflibercept.

Resum

L'edema macular (EM) és la principal causa de pèrdua visual en l'obstrucció venosa de la retina (OVR), i el factor de creixement endotelial vascular n'és el mediador clau. L'aflibercept intravitri de 2 mg ha demostrat eficàcia i seguretat tant en assajos clínics de fase III (COPERNICUS, GALILEO, VIBRANT) com en estudis de vida real (AURIGA, CENTERA). Els resultats mostren millores significatives de l'agudesa visual i de l'anatomia retiniana, amb un perfil de seguretat favorable. Les pautes de tractament flexible (*treat and extend*) permeten reduir la càrrega d'injeccions mantenint els beneficis funcionals i estructurals. Els biosimilars d'aflibercept, avalats per estudis de bioequivalència en degeneració macular associada a l'edat són extrapolables a l'OVR a escala reguladora (comparteixen el mecanisme final de l'EM, tot i que el desencadenant és diferent), encara que l'evidència específica en aquesta patologia és encara limitada i calen més dades de vida real.

Paraules clau: Obstrucció venosa de retina. Edema macular. Aflibercept.

Abstract

Macular oedema is the leading cause of visual loss in retinal vein occlusion, and vascular endothelial growth factor (VEGF) is its key mediator. Intravitreal aflibercept 2 mg has demonstrated efficacy and safety in both phase III clinical trials (COPERNICUS, GALILEO, VIBRANT) and real-world studies (AURIGA, CENTERA). Results showed significant improvements in visual acuity and retinal anatomy, with a favourable safety profile. Flexible treatment regimens, such as treat and extend, allow a reduction in injection burden while maintaining functional and structural benefits. Aflibercept biosimilars, supported by bioequivalence studies in neovascular age-related macular degeneration, can be extrapolated to retinal vein occlusion from a regulatory perspective (as they share the final common pathway of macular oedema despite differences in the underlying trigger). However, specific evidence in this condition remains limited, and further real-world data are needed.

Keywords: Retinal vein occlusion. Macular oedema. Aflibercept.

6.2. Aflibercept 2 mg
Aflibercept 2 mg

J. Widmer-Pintos[1], R. Bouchikh-El Jarroudi[2], S. Ruíz-Bilbao[1]

[1]Servicio de Oftalmología. Hospital Germans Trias i Pujol. Badalona. Barcelona.[2]Servicio de Oftalmología. Hospital Municipal de Badalona. Badalona. Barcelona.

Correspondencia:
Júlia Widmer Pintos
E-mail: jwpintos@gmail.com

Introducción

En las obstrucciones venosas de la retina (OVR), diferentes factores están involucrados en la patogénesis del edema macular (EM) secundario, destacando el factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF)[1,2]. Ante alteraciones del flujo vascular en la retina causadas por la OVR, aumenta la concentración de VEGF en la cavidad vítrea y el humor acuoso. Este aumento de VEGF conlleva un aumento patológico de la permeabilidad vascular, pudiendo producir EM[1]. Es por ello que este factor es una de las dianas del tratamiento del EM en OVR, mediante la inyección intravítrea de fármacos anti-VEGF[3-5]. Con este objetivo, se han desarrollado diferentes terapias intravítreas (TIV)[4], incluyendo el aflibercept[6].

El objetivo del presente capítulo es abordar los resultados de los ensayos clínicos y de la práctica clínica real de la eficacia y seguridad de la TIV mediante aflibercept 2 mg para el tratamiento del EM en OVR.

Resultados de los ensayos clínicos

Edema macular secundario a oclusión de vena central de la retina

Los pilares de la evidencia de aflibercept 2 mg en la oclusión de vena central de la retina (OVCR) se establecieron a través de los ensayos clínicos de fase III COPERNICUS y GALILEO. En estos estudios, se comparó la administración mensual de 2 mg de aflibercept intravítreo frente a inyecciones simuladas (*sham* o placebo) durante un periodo inicial de 24 semanas. El estudio GALILEO se llevó a cabo en 63 países europeos y de la región Asia-Pacífico, mientras que en el estudio COPERNICUS participaron Estados Unidos, Canadá, India, Israel, Argentina y Colombia[7,8].

En el estudio COPERNICUS, el 56,1% de los pacientes tratados con aflibercept ganaron ≥15 letras frente al 12,3% del grupo control (p <0,001). Resultados similares se observaron en GALILEO, con un 60,2% de pacientes que ganaron ≥15 letras frente al 22,1% (p <0,0001) de los controles. En cuanto a los resultados anatómicos, ambos estudios demostraron una reducción rápida y significativa del grosor retiniano central (CRT, *central retinal thickness*). En COPERNICUS, la disminución media fue de 457,2 µm; y en GALILEO, de 448,6 µm en la semana 24[7,8].

También el fármaco demostró ser eficaz frente a la prevención de complicaciones asociadas a la OVR: en el estudio COPERNICUS, en el tratamiento mensual con aflibercept, no se observó ningún caso de neovascularización secundaria (del segmento anterior, del nervio óptico o retiniana) en comparación con el grupo *sham* durante las primeras 24 semanas[7].

Edema macular secundario a oclusión de rama venosa retiniana

La evidencia en oclusión de rama venosa retiniana (ORVR) proviene principalmente del estudio VIBRANT, que comparó

aflibercept 2 mg frente al tratamiento con láser en rejilla. En este estudio, los resultados a 24 semanas mostraron que el 52,7% de los ojos en el grupo de aflibercept (inyecciones cada 4 semanas) ganaron ≥15 letras, comparado con el 26,7% en el grupo de láser ($p = 0,0003$). Además, la reducción media del CRT fue de 280,5 µm en el grupo de aflibercept y de 128,0 µm en el grupo de láser. En la fase de mantenimiento (52 semanas) y tras una fase de extensión de dosis cada ocho semanas (esquema fijo), los beneficios visuales se mantuvieron significativamente superiores en el grupo de aflibercept frente al grupo de láser/rescate (57,1% frente al 41,1%; $p = 0,0296$). La reducción media del CRT fue de 283,9 µm en el grupo de aflibercept y de 249,3 µm en el grupo de láser[9].

Respecto al impacto en la perfusión retiniana, los datos sugieren que la neutralización del VEGF podría limitar la progresión de la isquemia retiniana. El perfil de seguridad del aflibercept 2 mg en estos estudios se mantuvo consistente, con eventos adversos oculares predominantemente leves relacionados con el procedimiento de inyección, como hemorragia conjuntival, dolor ocular e incremento transitorio de la presión intraocular[9].

Resultados de los estudios en vida real

Edema macular secundario a oclusión de vena central de la retina

Uno de los mayores estudios prospectivos observacionales multicéntricos en vida real que evaluó los resultados funcionales y estructurales de la TIV con aflibercept 2 mg para el manejo del EM en OVR fue el AURIGA. Este estudio multicéntrico se llevó a cabo en Francia, Alemania, Italia y Taiwán. Se incluyeron un total de 619 ojos (554 *naïve* y 65 previamente tratados) con dos años de seguimiento[2].

No obstante, no es el único estudio que ha evaluado los resultados de aflibercept 2 mg en EM por OVR en vida real. En el estudio de Hunt *et al.*[10], basado en el registro internacional Fight Retinal Blindness![11], se evaluaron los cambios de AV y de CRT de pacientes diagnosticados de OVCR en tratamiento intravítreo. Se trató de un estudio observacional y retrospectivo con ocho años de reclutamiento (entre 2010 y 2018) y tres años de seguimiento. Se incluyeron un total de 527 pacientes, de los cuales 128 fueron tratados con bevacizumab, 227 con ranibizumab y 172 con aflibercept.

Corazza *et al*. también publicó un trabajo similar, en el que comparaba la eficacia de ranibizumab frente a aflibercept en vida real. Se trató de un estudio retrospectivo realizado en un único centro en el Reino Unido en el que se incluyeron 316 ojos de 316 pacientes *naïve* diagnosticados de EM por OVR.

Finalmente, dos estudios evaluaron la eficacia de la pauta *treat and extend* (TE) en EM por OVR. Uno es CENTERA, un estudio de fase IV multicéntrico (42 centros de Australia, Canadá, Dinamarca, Francia, Alemania, Italia, España e Inglaterra) en el que se incluyeron 150 ojos con 76 semanas de seguimiento y un solo brazo de tratamiento (aflibercept 2 mg)[12]. El otro es el de Volkman *et al.*[13], un estudio retrospectivo en el que se evaluaron los cambios de AV en pacientes con EM de diferentes causas tratados con régimen *pro re nata* (PRN) que pasaron a pauta TE, con un seguimiento de dos años. Solo en 16 de los pacientes incluidos en el estudio el EM era por OVR.

Resultados visuales

En el estudio AURIGA, el porcentaje de pacientes con EM por OVR *naïve* que lograron mejoras en la agudeza visual (AV) de ≥5, ≥10 y ≥15 letras ETDRS a los 24 meses fue del 66,5, 54,9 y 44,0%, respectivamente. Del grupo de pacientes que habían recibido tratamiento previo, estos porcentajes fueron del 55,7, 45,9 y 27,9%. Las proporciones de pacientes *naïve* y de pacientes tratados previamente que mantuvieron la visión a lo largo de los 24 meses del estudio (perdieron <15 letras) fueron del 91,4 y 86,9%, respectivamente[2].

En el estudio CENTERA, 105 pacientes (65,6%) ganaron ≥15 letras ETDRS a las 76 semanas con la pauta TE, y la ganancia media fue de 20,3 ± 19,5 letras[12].

Resultados estructurales

En el estudio AURIGA se observó una mejoría estructural importante. Si comparamos los resultados de los pacientes *naïve* y los previamente tratados, el fluido intrarretiniano pasó de estar presente en el 95,3 y 94,4% de los pacientes en la visita basal a disminuir al 39,9 y 77,8% a los 24 meses, respectivamente. En cuanto al fluido subretiniano, pasó del 53,2 y 37,7% basal al 5,9 y 16,7% a los 24 meses, respectivamente[2].

Seguridad

La mayoría de los efectos adversos descritos en los estudios fueron complicaciones menores, como molestias de superficie ocular e hiposfagmas[2,12]. En el estudio CENTERA, hasta un 81% de los pa-

cientes reportaron algún efecto adverso de la TIV con aflibercept 2 mg, representando un 4,9% los efectos adversos oculares serios reportados (oclusión de arteria, iridociclitis, etc.)[12]. En el estudio AURIGA, se reportaron un 24,7% de efectos adversos y un 0% de complicaciones graves[2]. Del total de 7.022 inyecciones realizadas en el estudio de Hunt *et al.*, se reportaron un caso de endoftalmitis infecciosa (con visión final de cuenta dedos) y dos casos de endoftalmitis no infecciosa (visión final de 51 y 79 letras ETDRS)[10].

Resultados del número de inyecciones

En el estudio CENTERA, con la pauta TE, se pudo alargar el tratamiento, y hasta un 45% de los pacientes pudieron conseguir un intervalo ≥8 semanas entre inyecciones[12].

En el estudio de Volkman *et al.*, de los 16 pacientes con EM por OVR, solo uno precisó inyecciones cada 4-6 semanas a los dos años de seguimiento, mientras que los 15 restantes (93,8%) recibían TIV con aflibercept 2 mg con un intervalo ≥8 semanas, llegando a un intervalo ≥10 semanas en hasta 11 pacientes (68,8%)[13].

Respecto a la comparación con ranibizumab evaluada en el estudio de Corazza *et al.*, aflibercept demostró disminuir el número de inyecciones en cinco años[14].

Edema macular secundario a oclusión de rama venosa retiniana

Resultados visuales

En la cohorte AURIGA, no se encontraron diferencias significativas de ganancia visual a los 12 y 24 meses comparando las subcohortes de OVRC y ORVR[2]. En la cohorte de Corazza *et al.*, no se analizó la ganancia visual, sino la visión durante el seguimiento, siendo la visión basal y durante el seguimiento superior en los pacientes con ORVR respecto a los que tenían OVCR[14].

Resultados estructurales

Comparando la pauta TE y PRN, no se observaron diferencias en la disminución del grosor macular[15].

Resultados del número de inyecciones

La pauta TE presentó un menor número de inyecciones y de visitas respecto a la pauta PRN en el estudio de Corazza *et al.*[14]. En el estudio AURIGA, no se encontraron diferencias en la frecuencia de TIV entre OVCR y ORVR[2].

Fármacos biosimilares

Existe poca bibliografía actual respecto al uso de biosimilares en el tratamiento del EM asociado a OVR. El único estudio identificado que evalúa la eficacia y seguridad de un biosimilar de aflibercept 2 mg en la práctica real es el estudio ATRIA, que evalúa el Tyalia® (Cinnagen, Teherán, Irán) para el tratamiento del EM en OVR. Es un estudio retrospectivo que incluye solo 20 pacientes con EM por OVR[16]. En los resultados funcionales, la AV se mantuvo estable durante el seguimiento; en cuanto a los estructurales, en pacientes con fluido subretiniano (n = 4), en el 50% se resolvió (n = 2) y en el 25% (n = 1) se redujo; mientras que en pacientes con fluido intrarretiniano (n = 12), en el 8,3% se resolvió (n = 1) y se redujo en el 50% (n = 6). En este estudio se describió un caso de endoftalmitis.

Discusión

Eficacia: ensayos clínicos frente a práctica real

Los ensayos clínicos pivotales establecieron los beneficios del tratamiento con aflibercept 2 mg en el EM secundario a OVR. En la OVCR, los estudios COPERNICUS y GALILEO demostraron que más del 56 y del 60% de los pacientes, respectivamente, ganaban ≥15 letras a las 24 semanas con tratamiento mensual, junto con reducciones del CRT superiores a 450 µm. En la ORVR, el estudio VIBRANT mostró resultados igualmente favorables frente al tratamiento con láser, con un 52,7% de pacientes que ganaban ≥15 letras a las 24 semanas[7-9].

Los estudios de vida real reproducen, en términos generales, las mejoras visuales y anatómicas observadas en los ensayos controlados, aunque con algunas diferencias esperables atribuibles al contexto clínico. En el estudio AURIGA, el 44% de los pacientes sin tratamiento previo con OVCR ganó ≥15 letras a los 24 meses, una cifra inferior a la reportada en los ensayos de fase III. Esta discrepancia es consistente con lo descrito en la literatura para otras patologías tratadas con anti-VEGF, y se explica principalmente por una menor frecuencia real de inyecciones respecto a los protocolos de los ensayos clínicos, así como una mayor heterogeneidad de los pacientes incluidos (peor AV basal, mayor tiempo de evolución, comorbilidades asociadas) y la variabilidad en los criterios de retratamiento[2].

En este sentido, la revisión sistemática de Galvez-Olortegui *et al.*[4] subraya que la brecha entre los resultados de los ensayos clínicos y

la práctica real en OVR puede estar condicionada por la dificultad de mantener la frecuencia de inyecciones recomendada a lo largo del seguimiento. Esta observación refuerza la importancia de optimizar los regímenes de tratamiento en la práctica clínica habitual.

En cuanto a la mejora estructural, los resultados de vida real son más consistentes con los ensayos clínicos: la anatomía suele responder más uniformemente, mientras que la visión depende de AV basal, la presencia de isquemia, el tiempo de evolución y la instauración de un tratamiento de forma temprana. El estudio AURIGA demostró reducciones marcadas del fluido intrarretiniano y subretiniano a los 24 meses, especialmente en pacientes sin tratamiento previo, lo que confirma el potente efecto anatómico del aflibercept 2 mg, también fuera del entorno controlado[2].

Pautas de tratamiento: treat and extend frente a pro re nata

La elección entre las pautas de tratamiento PRN y TE ha sido objeto de análisis tanto en ensayos clínicos como en estudios observacionales. Los datos disponibles indican que la pauta TE logra una ganancia visual al menos comparable a la pauta PRN, con la ventaja añadida de reducir el número de inyecciones y de visitas, manteniendo resultados aceptables en estudios de fase IV/en vida real.

El estudio CENTERA, diseñado específicamente para evaluar la pauta TE en vida real, demostró que hasta el 45% de los pacientes alcanzaba un intervalo ≥8 semanas al final del seguimiento, con una ganancia media de +20,3 letras[12]. En el estudio de Volkman *et al*., el 93,8% de los pacientes con EM por OVR tratados con TE lograban un intervalo ≥8 semanas a los dos años[13]. Estos hallazgos son relevantes desde el punto de vista de la adherencia y la sostenibilidad del tratamiento, especialmente en un contexto de alta carga de inyecciones intravítreas en las unidades de retina. La revisión de Galvez-Olortegui *et al*. también respalda la viabilidad del régimen TE en el tratamiento del EM secundario a OVR, señalando que, en algunos estudios, no existen diferencias significativas con el tratamiento mensual o PRN, pero sí una reducción del número de inyecciones frente a la pauta mensual[4].

Con todo, la evidencia disponible advierte que esta reducción de la intensidad debe ser monitorizada: el seguimiento a dos años de COPERNICUS mostró una atenuación parcial de la ganancia visual obtenida en la fase controlada al pasar a un régimen PRN con menor frecuencia de monitorización tras la semana 52, lo que subraya que la optimización de la carga de tratamiento debe ir acompañada de un seguimiento estructurado para preservar los beneficios funcionales a largo plazo.

Papel actual de aflibercept 2 mg en el tratamiento de la oclusión venosa retiniana

La evidencia acumulada posiciona al aflibercept 2 mg como uno de los fármacos de referencia en el tratamiento del EM secundario a OVR, tanto de vena central como de rama. Su mecanismo de acción, que bloquea tanto el VEGF-A como el VEGF-B y el factor de crecimiento placentario, le confiere una capacidad de unión al VEGF de mayor afinidad que otros anti-VEGF, lo que podría explicar su efecto secante más pronunciado[17,18]. Además, los datos de los estudios COPERNICUS y GALILEO documentaron la eliminación de la progresión a neovascularización ocular durante las primeras 24 semanas en el grupo de aflibercept, un aspecto relevante en el manejo de las formas isquémicas[7,8].

En el contexto del panorama terapéutico actual, donde nuevos fármacos de mayor durabilidad están siendo evaluados en OVR[19], aflibercept 2 mg mantiene una posición consolidada, respaldada por una amplia evidencia clínica de calidad y un perfil de seguridad bien conocido[4].

Biosimilares

El desarrollo de biosimilares del aflibercept 2 mg representa una oportunidad para ampliar el acceso al tratamiento sin comprometer la eficacia ni la seguridad. Los programas de desarrollo clínico de estos fármacos se han apoyado en estudios pivotales en pacientes con la forma neovascular de la degeneración macular asociada a la edad (DMAEn), considerada una población sensible para detectar diferencias clínicas entre el biosimilar y el fármaco de referencia. El estudio SB15-3001, por ejemplo, demostró equivalencia terapéutica en el cambio de mejor AV corregida a la octava semana, con resultados anatómicos comparables. Dado que el mecanismo de acción de aflibercept es común a través del bloqueo del VEGF-A y el factor de crecimiento placentario, y que las patologías angiogénicas de la retina comparten una fisiopatología similar, la biosimilaridad clínica demostrada en DMAEn permite la extrapolación a la OVR[20-24].

No obstante, la evidencia específica de biosimilares en OVR en la práctica real es todavía escasa: el único estudio disponible, el estudio

ATRIA, evaluó el uso de Tyalia® en solo 20 pacientes, con resultados preliminarmente favorables, pero insuficientes para extraer conclusiones definitivas por ser una muestra pequeña[16]. Será necesario disponer de mayor evidencia en esta indicación concreta para consolidar el papel de los biosimilares en el manejo del EM por OVR.

Conclusión

El aflibercept 2 mg intravítreo es un tratamiento eficaz y seguro para el EM secundario a OVR, con un cuerpo de evidencia sólido que abarca desde ensayos clínicos de fase III hasta estudios multicéntricos de práctica real.

Puntos clave

- Los ensayos COPERNICUS, GALILEO y VIBRANT establecieron la eficacia de aflibercept 2 mg en la OVCR y la ORVR, demostrando ganancias visuales significativas (>50-60% de pacientes con ≥15 letras) y reducciones marcadas del CRT a las 24 semanas.
- Los estudios de vida real, en particular el AURIGA, confirman el beneficio funcional y estructural de aflibercept 2 mg a largo plazo (24 meses), si bien con cifras de ganancia visual algo inferiores a las de los ensayos controlados, como es habitual en el contexto de la práctica clínica real.
- La pauta TE es una estrategia eficaz, ampliamente utilizada y preferible desde el punto de vista de la sostenibilidad asistencial, ya que permite extender los intervalos de tratamiento manteniendo los beneficios visuales y anatómicos, con una reducción de la carga de inyecciones y visitas respecto a la pauta PRN o mensual.
- Los biosimilares de aflibercept 2 mg, avalados por estudios de bioequivalencia en DMAEn, pueden utilizarse en OVR por extrapolación de indicaciones a nivel regulatorio, aunque la evidencia es aún limitada y son necesarios más datos de práctica real.
- Las guías de práctica clínica posicionan el anti-VEGF como tratamiento de primera línea del EM en OVR, sin establecer una preferencia clara entre los distintos fármacos disponibles, lo que otorga al clínico flexibilidad para individualizar el tratamiento según las características del paciente y según la capacidad de seguimiento y respuesta.

Bibliografía

1. Daruich A, Matet A, Moulin A, Kowalczuk L, Nicolas M, Sellam A, *et al*. Mechanisms of macular edema: Beyond the surface. *Prog Retin Eye Res*. 2018;63:20-68. doi: 10.1016/j.preteyeres.2017.10.006.
2. Giocanti-Aurégan A, Donati S, Hoerauf H, Allmeier H, Rittenhouse KD, Machewitz T, *et al*. Real-World Management of Macular Edema Secondary to Retinal Vein Occlusion with Intravitreal Aflibercept: 24-month Results from the AURIGA Observational Study. *Ophthalmol Ther*. 2024;13(1):179-203. doi: 10.1007/s40123-023-00830-w.
3. Ferrara N. Role of vascular endothelial growth factor in regulation of physiological angiogenesis. *Am J Physiol Cell Physiol*. 2001;280(6):C1358-66. doi: 10.1152/ajpcell.2001.280.6.C1358.
4. Galvez-Olortegui J, Bouchikh-El Jarroudi R, Silva-Ocas I, Palacios-Herrera H, Cubillas-Martin M, Zavaleta-Mercado M, *et al*. Systematic review of clinical practice guidelines for the diagnosis and management of retinal vein occlusion. *Eye*. 2024;38(9):1722-33. doi: 10.1038/s41433-024-03008-1.
5. Bouchikh-El Jarroudi R, Díaz-Aljaro PE, Castellví-Manent J, Romanic Bubalo N, Fernandez-Torrón RD, Sabala Llopart A, *et al*. Predictive value of optical coherence tomography biomarkers on visual outcomes in patients with retinal vein occlusion. *Ophthalmologica*. 2026;249(2):145-57. doi: 10.1159/000550350.
6. Aflibercept. En: Drugs and Lactation Database (LactMed®). [Internet]. Bethesda (MD): National Institute of Child Health and Human Development; 2006. [Citado 15 Mar 2026]. Disponible en: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK500828/
7. Boyer D, Heier J, Brown DM, Clark WL, Vitti R, Berliner AJ, *et al*. Vascular endothelial growth factor Trap-Eye for macular edema secondary to central retinal vein occlusion: six-month results of the phase 3 COPERNICUS study. *Ophthalmology*. 2012;119(5):1024-32. doi: 10.1016/j.ophtha.2012.01.042.
8. Holz FG, Roider J, Ogura Y, Korobelnik JF, Simader C, Groetzbach G, *et al*. VEGF Trap-Eye for macular oedema secondary to central retinal vein occlusion: 6-month results of the phase III GALILEO study. *Br J Ophthalmol*. 2013;97(3):278-84. doi: 10.1136/bjophthalmol-2012-301504.
9. Clark WL, Boyer DS, Heier JS, Brown DM, Haller JA, Vitti R, *et al*. Intravitreal Aflibercept for Macular Edema Following Branch Retinal Vein Occlusion: 52-Week Results of the VIBRANT Study. *Ophthalmology*. 2016;123(2):330-6. doi: 10.1016/j.ophtha.2015.09.035.
10. Hunt A, Nguyen V, Bhandari S, Ponsioen T, McAllister IL, Arnold J, *et al*. Central Retinal Vein Occlusion 36-Month Outcomes with Anti-VEGF: The Fight Retinal Blindness! *Ophthalmol Retina*. 2023;7(4):338-45. doi: 10.1016/j.oret.2022.11.001.
11. Hashimoto Y, Barthelmes D, Gillies M. The Fight Retinal Blindness! registry: An international treatment outcomes registry for retinal diseases. *Ann Clin Epidemiol*. 2025;8(1):28-35. doi: 10.37737/ace.26004.
12. Korobelnik JF, Larsen M, Eter N, Bailey C, Wolf S, Schmelter T, *et al*. Efficacy and Safety of Intravitreal Aflibercept Treat-and-Extend for Macular Edema in Central Retinal Vein Occlusion: the CENTERA Study. *Am J Ophthalmol*. 2021;227:106-15. doi: 10.1016/j.ajo.2021.01.027.

13. Volkmann I, Knoll K, Wiezorrek M, Greb O, Framme C. Individualized treat-and-extend regime for optimization of real-world vision outcome and improved patients' persistence. *BMC Ophthalmol*. 2020;20(1):122. doi: 10.1186/s12886-020-01397-x.
14. Corazza P, D'Alterio FM, Savastano MC, Kabbani J, Duguid G, Savastano A, *et al*. Long-term outcomes of anti-VEGF treatment of macular oedema due to retinal vein occlusions. *Eur J Ophthalmol*. 2022;32(6):3536-46. doi: 10.1177/11206721221085870.
15. Du X, Guo Y, Du M, Wang W, Liu M, Li S, *et al*. Comparative study on the efficacy of different aflibercept regimens in the treatment of macular edema secondary to branch retinal vein occlusion. *Front Med*. 2025;12:1672839. doi: 10.3389/fmed.2025.1672839.
16. Avadzadeh S, Sharma A, Parvaresh MM, Ghasemi Falavarjani K; International Retina Biosimilar Study Group (Inter BIOS Group). Aflibercept 2 mg biosimilar (Tyalia)-real-world experience from IRAN (ATRIA study). *Eye*. 2025;39(11):2159-63. doi: 10.1038/s41433-025-03813-2.
17. Suresh B, Patel P. Aflibercept. En: StatPearls. [Internet]. StatPearls Publishing; 2025. [Citado 17 Mar 2026]. Disponible en: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK582136/
18. Sophie R, Akhtar A, Sepah YJ, Ibrahim M, Bittencourt M, Do DV, *et al*. Aflibercept: a Potent Vascular Endothelial Growth Factor Antagonist for Neovascular Age-Related Macular Degeneration and Other Retinal Vascular Diseases. *Biol Ther*. 2012;2(1):3. doi: 10.1007/s13554-012-0003-4.
19. Tadayoni R, Paris LP, Danzig CJ, Abreu F, Khanani AM, Brittain C, *et al*. Efficacy and Safety of Faricimab for Macular Edema due to Retinal Vein Occlusion: 24-Week Results from the BALATON and COMINO Trials. *Ophthalmology*. 2024;131(8):950-60. doi: 10.1016/j.ophtha.2024.01.029.
20. Seo N, Guan X, Wang T, Chung HS, Wikström M, Padaki R, *et al*. Analytical and Functional Similarity of Aflibercept Biosimilar ABP 938 with Aflibercept Reference Product. *Ophthalmol Ther*. 2024;13(5):1303-20. doi: 10.1007/s40123-024-00914-1.
21. Seo N, Kuhns S, Andrews DA, Colbert A, Chow V, Liu J. Nonclinical Similarity of the Biosimilar Candidate ABP 938 with Aflibercept Reference Product. *Ophthalmol Ther*. 2025;14(1):85-101. doi: 10.1007/s40123-024-01043-5.
22. European Medicines Agency. Opuviz. [Internet]. EMA. 2024. [Citado 15 Mar 2026]. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/opuviz
23. European Medicines Agency. Yesafili. [Internet]. EMA. 2023. [Citado 15 Mar 2026]. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/yesafili
24. Sadda SR, Bradvica M, Vajas A, Sagong M, Ernest J, Studnička J, *et al*. Biosimilar SB15 versus reference aflibercept in neovascular age-related macular degeneration: 1-year and switching results of a phase 3 clinical trial. *BMJ Open Ophthalmol*. 2023;8(1):e001561. doi: 10.1136/bmjophth-2023-001561.