



UNIVERSITAT_{DE}
BARCELONA

**Implementación de la plataforma online
Fight Retinal Blindness para la evaluación
de los resultados del tratamiento con terapia intravítrea
en pacientes con degeneración macular
asociada a la edad**

Alba Parrado Carrillo



Aquesta tesi doctoral està subjecta a la llicència **Reconeixement 4.0. Espanya de Creative Commons.**

Esta tesis doctoral está sujeta a la licencia **Reconocimiento 4.0. España de Creative Commons.**

This doctoral thesis is licensed under the **Creative Commons Attribution 4.0. Spain License.**

IMPLEMENTACIÓN DE LA PLATAFORMA ONLINE FIGHT RETINAL BLINDNESS PARA LA EVALUACIÓN DE LOS RESULTADOS DEL TRATAMIENTO CON TERAPIA INTRAVÍTREA EN PACIENTES CON DEGENERACIÓN MACULAR ASOCIADA A LA EDAD

Memoria de tesis doctoral presentada por Alba Parrado Carrillo para optar al grado de doctora por la Universidad de Barcelona

Directores

Javier Zarranz-Ventura¹⁻²

Ricardo Pedro Casaroli-Marano¹⁻²

1. Institut Clínic d'Oftalmologia, Hospital Clínic de Barcelona

2. Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS)

Programa de Doctorado Medicina e Investigación Traslacional
Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud. Universidad de Barcelona

Abril 2024



UNIVERSITAT DE
BARCELONA



AGRADECIMIENTOS

En primer lugar, me gustaría agradecerles a los directores de la presente tesis doctoral, el Dr. Javier Zarranz-Ventura y el Dr. Casaroli, la confianza depositada en mí para llevar a cabo este proyecto. La idea de comenzar este trabajo se empezó a gestar cuando yo todavía era una residente de primer año de oftalmología y tenía muy poca (o ninguna) experiencia, tanto en el campo de la oftalmología como en el de la investigación. Ellos me transmitieron, desde el primer momento, su entrega y dedicación, y me animaron y motivaron a emprender este camino. Pese a que en su momento recuerdo iniciarlo con miedo e ilusión a partes iguales, ahora sé que tomé la mejor decisión y que no podría haber tenido mejores mentores en este “viaje”, durante el que he podido contar en todo momento con su apoyo, consejo y experiencia. Otra persona fundamental para poder desarrollar este trabajo ha sido el Dr Figueras, al que le quiero agradecer especialmente su generosidad y apoyo en todas las etapas del proyecto. De la misma manera, me gustaría transmitir mi agradecimiento a todo el servicio de oftalmología del Hospital Clínic (en especial el departamento de retina), donde tuve la suerte de formarme y coincidir con grandes profesionales, gracias a los cuales he aprendido la importancia de compaginar la actividad asistencial con la investigación y la docencia. Y, por supuesto, no puedo dejar de mencionar a todos los profesionales que han formado parte del proyecto *Fight Retinal Blindness Spain*, sin el esfuerzo de los cuales este trabajo no habría podido llegar tan lejos.

Por otro lado, para emprender un proyecto de este tipo, al que le dedicas mucha parte de tu tiempo libre y que suele ser responsable de más de un dolor de cabeza, es muy necesario tener el apoyo de los tuyos. En ese sentido, yo no he podido tener más suerte. Le doy infinitas gracias a mi compañero de vida, Marc, por entenderme (o al menos, intentarlo siempre) y acompañarme en cada una de mis metas profesionales durante los más de 15 años juntos. Y le doy de igual forma infinitas gracias a toda mi familia. A mi hermana, Noelia, por haber sido mi referente, mi máximo apoyo y mi mejor amiga, además de haberme regalado las dos sobrinas más increíbles que una pueda tener. A mi madre, la mujer más fuerte que conozco. Y a mi padre, que se marchó demasiado pronto y no ha podido verme terminar este proyecto, aunque sé que desde alguna parte está muy orgulloso de mí.

Por último, aunque no menos importante, la familia que uno escoge, los amigos, los que consiguen sacarte una sonrisa en esos días no tan buenos y hacen que los problemas se

vuelvan un poquito más pequeños. Gracias de corazón a las de siempre (Irene, Laura, Raquel), y a las que no han estado siempre, pero han llegado para quedarse (Carol, Sara, Lucía, Sofía). Y por supuesto, gracias a mi co-R, María Teresa, sin el apoyo y cariño de la cual, no habría sobrevivido a la residencia y, por lo tanto, tampoco habría podido terminar este trabajo.

FINANCIACIÓN

Parte de este trabajo ha estado financiado por Novartis Pharmaceuticals (Código FCRB-IDIBAPS: JZV-BEV-2018-01, HCB/2018/0123). Ningún miembro o afiliado a Novartis ha tenido acceso al análisis o interpretación de los datos, así mismo, tampoco han repercutido de ninguna forma en los artículos que forman parte del presente trabajo.

ÍNDICE

LISTADO DE FIGURAS.....	11
LISTADO DE TABLAS	12
ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS	13
ENUMERACIÓN DE ARTÍCULOS QUE COMPONEN LA TESIS.....	15
RESUMEN.....	17
1. INTRODUCCIÓN.....	19
1.1. EPIDEMIOLOGÍA.....	20
1.2. FISIOPATOLOGÍA Y FACTORES DE RIESGO	21
1.3. CLASIFICACIÓN	26
1.4. PRESENTACIÓN CLÍNICA Y DIAGNÓSTICO	27
1.5. TRATAMIENTO.....	32
1.6. ADMINISTRACIÓN DE TRATAMIENTOS EN PRÁCTICA CLÍNICA: UNIDADES DE TERAPIA INTRAVÍTREA	38
1.7. RESULTADOS EN PRÁCTICA CLÍNICA EN DMAE: EVIDENCIA ACTUAL	40
1.8. SISTEMAS INFORMÁTICOS DE RECOGIDA DE DATOS	42
1.9. PROYECTO FIGHT RETINAL BLINDNESS	43
2. HIPÓTESIS.....	49
3. OBJETIVOS.....	51
4. MATERIAL, MÉTODOS Y RESULTADOS	53
4.1. ARTÍCULO 1	53
4.2. ARTÍCULO 2	63
4.3 DATOS NO PUBLICADOS.....	80
5. DISCUSIÓN.....	91
<i>FORTALEZAS DEL ESTUDIO</i>	99
<i>LIMITACIONES DEL ESTUDIO</i>	100
<i>FUTURAS LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN</i>	101
6. CONCLUSIONES.....	105
7. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	107

LISTADO DE FIGURAS

Página 23	Figura 1. Mecanismos fisiopatológicos de la DMAE.
Página 26	Figura 2. Funduscopia en un paciente con DMAE.
Página 29	Figura 3. Tomografía de coherencia óptica I.
Página 29	Figura 4. Tomografía de coherencia óptica II.
Página 34	Figura 5. Mecanismo de acción de los fármacos anti-VEGF disponibles actualmente para el tratamiento de la DMAEnv.
Página 38	Figura 6. Flujograma de primera visita en una UTI.
Página 44	Figura 7. Interfaz de la plataforma FRB! correspondiente a una visita de seguimiento. Figura original.
Página 45	Figura 8. Gráfico generado por la plataforma FRB!.

LISTADO DE TABLAS

Página 25

Tabla 1. Clasificación de la Degeneración macular asociada a la edad.
Adaptación de Ferris et al. (2013)

ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS

AEMPS: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios	IA: Inteligencia artificial
ADN: ácido desoxirribonucleico	ICHOM: <i>International Consortium for Health Outcomes Measurement</i>
AF: autofluorescencia	IIV: Inyección intravítrea
AFB: Aflibercept	MBr: Membrana de Bruch
AGF: Angiografía fluoresceínica	MNV: membrana neovascular
ATP: adenosin trifosfato	OCT: Tomografía de coherencia óptica
AV: agudeza visual	OCT-A: OCT-angiografía
AVI: Angiografía con verde de indocianina	PEDF: factor derivado del epitelio pigmentario
BRZ: Brolucizumab	PF: pauta fija
CFH: Factor H del complemento	PLGF: Factor de crecimiento placentario
DEP: Desprendimiento del epitelio pigmentario	PRN: pro-re-nata
DLB: depósito de material anormal basal	PT: DMAEnv previamente tratada (pacientes <i>previously treated</i>)
DMAE: Degeneración macular asociada a la edad	RAP: Proliferación angiomasosa retiniana
DMAEnv: Degeneración macular asociada a la edad neovascular	RBZ: Ranibizumab
EMA: Agencia Europea de Medicamentos	ROS: Especies reactivas de oxígeno
EPR: Epitelio pigmentario de la retina	RNA: ácido ribonucleico
FAR: Faricimab	TN: DMAEnv sin tratamiento previo (pacientes <i>naïve</i>)
FDA: <i>Food and Drug Administration</i>	T&E: <i>treat and extend</i>
FIR: Fluido intrarretiniano	UTI: Unidad de terapia intravítrea
FSR: Fluido subretiniano	VCP: vasculopatía polipoidea coroidea
FR: Fotorreceptores	VEGF: factor de crecimiento vascular endotelial
FRB!: <i>Fight Retinal Blindness!</i>	

ENUMERACIÓN DE ARTÍCULOS QUE COMPONEN LA TESIS

Tesis en formato de compendio de publicaciones con 2 artículos publicados:

1. Treat-and-extend versus fixed bimonthly treatment regimens for treatment-naive neovascular age-related macular degeneration: real world data from the Fight Retinal Blindness registry.

Figueras-Roca M, Parrado-Carrillo A, Nguyen V, Casaroli-Marano RP, Moll-Udina A, Gillies MC, Barthelmes D, Zarranz-Ventura J.

Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol. 2021 Jun;259(6):1463-1470.

Factor Impacto= 3.535

Segundo cuartil (23/62, OPHTHALMOLOGY), JCR

Doi: 10.1007/s00417-020-05016-9.

PMID: 33219442

2. Creation of a neovascular age-related macular degeneration national database using a web-based platform: Fight Retinal Blindness Spain. Report 1: Visual outcomes.

Zarranz-Ventura J*, Parrado-Carrillo A*, Nguyen V, Sararols L, Garay-Aramburu G, Puzo M, Arruabarrena C, Figueras-Roca M, Gillies MC, Casaroli-Marano RP; from the writing committee of the Fight Retinal Blindness Spain (FRB!! Spain) Users Group.

Clin Exp Ophthalmol. 2022 Apr;50(3):312-324.

* Los autores Javier Zarranz-Ventura y Alba Parrado-Carrillo han contribuido de igual forma al manuscrito y se deben considerar igualmente como primeros autores.

Factor Impacto= 4.000

Primer cuartil (13/62, OPHTHALMOLOGY); JCR

Doi: 10.1111/ceo.14054

PMID: 35106882

RESUMEN

Título: Implementación de la plataforma online *Fight Retinal Blindness* (FRB!) para la evaluación de los resultados del tratamiento con terapia intravítrea en pacientes con degeneración macular asociada a la edad (DMAE).

Introducción: La DMAE es una patología degenerativa de la retina que constituye una de las primeras causas de ceguera en nuestro medio. Si bien en todos los casos provoca deterioro visual, éste es mayor en la forma neovascular (DMAEnv). Los fármacos inhibidores de la acción del factor de crecimiento vascular endotelial (anti-VEGF) administrados de forma periódica por vía intravítrea han demostrado su eficacia en términos de mantenimiento de agudeza visual (AV) en los estudios pivotaes. Pero debido a las diferencias entre las condiciones de los ensayos clínicos y la práctica clínica, sumado al gran volumen que supone la administración de dichos tratamientos en las consultas de oftalmología, existe especial interés en obtener resultados de “vida real” sobre la efectividad de dichos fármacos. El *Fight Retinal Blindness!* (FRB!) es una plataforma online desarrollada por el *Save Sight Institute* (Sídney, Australia) diseñada para la recolección de datos clínicos de alta calidad.

Hipótesis: La plataforma online *Fight Retinal Blindness* (FRB!) permite la auditoría de resultados y la realización de comparaciones. Mediante esta herramienta, es posible describir los resultados de tratamiento de pacientes con DMAEnv en tratamiento intravítreo en un entorno de vida real de forma que estos reflejen la realidad de la práctica clínica de nuestro entorno.

Objetivos: El objetivo principal consiste en evaluar los resultados de una unidad de terapia intravítrea (UTI) en un hospital terciario de Barcelona (Hospital Clínic) utilizando la plataforma online FRB!. Entre los objetivos secundarios se encuentran la descripción de las características demográficas de la cohorte y realizar distintas comparaciones: 1) comparar los resultados con los de los estudios pivotaes; 2) comparar los pacientes que no han recibido ningún tratamiento (*naïve*, TN) vs pacientes previamente tratados (PT); y 3) comparar los resultados entre dos pautas de tratamiento: pauta fija (PF) vs *treat-and-extend* (T&E). Por último, se plantea la utilización de la plataforma del FRB! para recabar datos de UTIs de varios hospitales a nivel nacional.

Métodos: Estudio observacional ambispectivo realizado en dos fases. Primeramente, recogida de datos de pacientes que hayan iniciado tratamiento intravítreo con ranibizumab u aflibercept y que hayan completado un seguimiento mínimo de 12 o 24 meses en la UTI del Hospital Clínic de

Barcelona. En una segunda fase, recolección de datos de hasta 28 centros nacionales. Las variables principales recogidas son: mejor agudeza visual corregida (BCVA), cambio de BCVA a los 12 y a los 24 meses, número de inyecciones y número de visitas en los mismos *time-points*. La recogida de datos sistemática se ha llevado a cabo mediante la plataforma FRB!. No existen criterios de exclusión debido a que se quieren obtener datos de resultados de práctica clínica. Todos los análisis estadísticos se han realizado mediante el software R.

Principales resultados: En referencia a los resultados correspondientes a los pacientes en tratamiento en la UTI del Hospital Clínic de Barcelona, se incluyeron 234 ojos, 127 TN y 107 PT, que iniciaban tratamiento entre enero de 2015 y mayo de 2021. La media de AV basal (letras logMAR) fue de 59,7, y la media de AV final fue de 61,9/62,4 a los 12/24 meses. No se encontraron diferencias en la media de AV final entre TN y PT a los 12 meses (TN 61,4 vs PT 62,4; $p=0,703$), pero sí en la mediana de cambio de AV en favor de los TN (+4 letras, TN vs +0 en PT; $p=0,010$). A los 24 meses, se detectaron diferencias significativas en la media de AV final en favor de los TN (66 TN, 59,5 PT, $p=0,032$). En relación al número de inyecciones, la mediana en la cohorte global fue de 7/11 a los 12/24 meses, respectivamente, sin diferencias entre grupos. El número de visitas fue ligeramente superior en los TN a 12 meses (TN 9 vs PT 7; $p<0,001$), pero las diferencias no se mantuvieron a los 24 meses (TN 14 vs PT 13; $p=0,094$). En cuanto a la comparativa de pautas de tratamiento, se incluyeron un total de 192 ojos a estudio. No se encontraron diferencias en la media de AV final a 12 meses (T&E 61,1 vs PF 63,0) ni a 24 meses (T&E 64,8 vs PF 66,4). Tampoco se encontraron diferencias en el número de inyecciones a los 12 meses (T&E 7 vs PF 7) o a los 24 meses (T&E 11 vs PF 12). Por último, en cuanto a los resultados de la cohorte multicéntrica nacional, se incluyeron 1273 ojos de 28 centros participantes, siendo 971 TN y 302 PT. La media de AV basal en la cohorte global fue de $58,7\pm 19$; siendo la AV final a los 24 meses de $60\pm 21,1$ (TN $58,8\pm 21,1$ y PT $60,4\pm 21,2$, $p=0,326$). La mediana del número de inyecciones/visitas a 12 meses fue de 7/9 y 11/15 a los 24 meses.

Conclusiones: Los resultados obtenidos demuestran que la realidad de la actividad asistencial en nuestro entorno está en línea con los estándares internacionales de tratamiento en DMAEnv, tanto en ganancias de AV como número de inyecciones o visitas. Asimismo, la plataforma online FRB! se ha mostrado como una herramienta útil para la auditar y recabar datos clínicos, posibilitando llevar a cabo estudios sobre resultados de “vida real” en DMAEnv. Se ha podido analizar los resultados de práctica clínica de una UTI de alto rendimiento (Hospital Clínic, Barcelona), de la misma forma que se ha podido crear la primera base de datos nacional de pacientes con DMAEn en nuestro país.

1. INTRODUCCIÓN

La degeneración macular asociada a la edad (DMAE) es una patología degenerativa que afecta a la región central de la retina, la mácula, y que se caracteriza por la presencia de drusas y/o alteraciones del epitelio pigmentario de la retina (EPR) (1). En función de los hallazgos en el fondo de ojo se puede distinguir entre: DMAE incipiente, con drusas medianas ($>65\mu\text{m}$ pero $<125\mu\text{m}$) y sin alteración del EPR; DMAE intermedia, con drusas grandes ($>125\mu\text{m}$) o en presencia de cualquier alteración pigmentaria del EPR; y DMAE avanzada (2). Dentro de esta última se engloban dos subtipos, la DMAE asociada a atrofia geográfica y la neovascular, “húmeda” o exudativa.

La DMAE “seca” (dentro de la cual se incluyen la DMAE incipiente e intermedia, así como la avanzada con atrofia geográfica) constituye el subtipo más frecuente, representando el 80-85% de los casos. Se caracteriza por un deterioro visual progresivo debido a la aparición de drusas, alteraciones pigmentarias y atrofia del EPR en el polo posterior retiniano. En la actualidad, no existe tratamiento para este subtipo, aunque es considerada una forma menos severa de la enfermedad por su evolución más lenta (3). La DMAE neovascular (DMAEnv), menos frecuente (15-20% de los casos), se caracteriza por el desarrollo de neovasos o membranas neovasculares, que a su vez contribuyen a la formación de hemorragias y exudación sub e intraretiniana, responsables de una pérdida de visión aguda. El tratamiento de elección son los fármacos inhibidores del factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF), administrados de forma periódica, por vía intravítrea (4).

Esta tesis doctoral se centrará en este último subtipo neovascular de la enfermedad y, especialmente, en los resultados clínicos obtenidos empleando los tratamientos disponibles en la práctica clínica actual.

1.1. EPIDEMIOLOGÍA

La DMAE es la principal causa de ceguera en la población mayor de 60 años en los países industrializados (5). Las cifras de prevalencia en Europa se estiman entre el 0,2% y el 5,4% para personas entre 60 y 85 años; y del 12 al 30,8% en pacientes de más de 85 años (6). Los estudios de metaanálisis realizados describen que un 8,7% de la población mundial tiene DMAE, cifra que se estima aumentará en un futuro debido al envejecimiento de la población. Se prevé que en el 2040 habrá 288 millones de personas que padezcan la patología en todo el mundo, y este incremento será principalmente a expensas de los países industrializados, donde la esperanza de vida de la población es cada vez mayor (7).

En España, la prevalencia se estima entorno a un 26,3%, algo menor que los países vecinos como Francia (37,7%) o Italia (52,2%) (8). Teniendo en cuenta que la incidencia anual de enfermedad avanzada en Europa es de 1,4/1.000 en mayores de 60 años, se calcula que en nuestro país emergen cada año 16.770 nuevos pacientes con DMAE avanzada (9).

Los primeros estudios epidemiológicos sobre DMAE, como son el *Beaver Dam Eye Study* (1987) o el *Blue Mountains Eye Study* (1992), ya describieron la fuerte asociación entre la prevalencia de la enfermedad y la edad (10,11); y los numerosos estudios poblacionales realizados posteriormente lo corroboraron. Hasta la fecha, no se ha podido demostrar una diferencia de prevalencia entre sexos, pero sí se han descrito entre distintas etnias. La prevalencia estimada de DMAE es del 12,3% en los pacientes de ascendencia europea, 10,4% en los hispanicos, 7,5% en los de ascendencia africana y 7,4% en asiáticos (7). En cuanto a subtipos, la DMAE env polipoidea (ver más adelante *OCT y subtipos de membranas neovasculares*), es marcadamente más común en asiáticos, mientras que la población de ascendencia europea tiene mayor riesgo de progresar hacia la atrofia geográfica (12).

Es importante destacar que todas las formas de DMAE van acompañadas de cierto grado de deterioro visual, por lo que se requieren visitas de seguimiento frecuentes. Asimismo, pese a que el subtipo neovascular dispone de tratamiento, éste no es curativo y precisa de administraciones periódicas para mantener los resultados de agudeza visual. Se deduce de esto, pues, el fuerte impacto económico que tiene la DMAE en todos los sistemas sanitarios del mundo. A modo de ejemplo, los costes directos asociados a esta patología en el sistema de salud de Norte América en 2008 fueron más de 250 millones de dólares (4).

Por último, y derivado del deterioro visual resultante, que es a expensas de la visión central y, en muchos casos, bilateral, se produce en muchos casos una marcada pérdida de calidad de vida e

independencia de los enfermos (13). Está descrito que los pacientes con DMAE tienen un riesgo mayor de desarrollar problemas mentales como son la depresión o la ansiedad. Por tanto, y a modo de resumen, la DMAE tiene un fuerte impacto a nivel sanitario, social y económico en nuestro medio.

1.2. FISIOPATOLOGÍA Y FACTORES DE RIESGO

La fisiopatología de la DMAE es compleja. Si bien clásicamente se ha considerado la disfunción del EPR como el evento fisiopatológico único y necesario para que se desarrollara la enfermedad, actualmente se sabe que intervienen muchos más factores (14).

- a) Disfunción del EPR: El EPR es una monocapa de células hexagonales altamente especializadas y polarizadas. Su parte basal contacta con la membrana de Bruch (MBr) (parte más interna de la coroides), mientras que la parte apical es la que se encuentra en contacto con los fotorreceptores (FR), células fotosensibles que posibilitan la visión. El EPR es el responsable del correcto funcionamiento de los FR, puesto que entre sus funciones se encuentran el transporte de nutrientes desde la coroides o la fagocitosis y degradación de los segmentos externos de dichas células para su correcto funcionamiento (1). Con el envejecimiento, el EPR experimenta algunos cambios: se produce la acumulación de un depósito de material anómalo (depósito laminar basal, DLB) entre la membrana basal del EPR y la MBr, que actúa como una barrera mecánica y se dificulta la correcta perfusión del EPR y de los FR. También el EPR evoluciona hacia una menor eficiencia fagocítica, por lo que se acumulan productos de desecho dentro de la célula, llamados cuerpos residuales (que contienen lipofuscina), y los segmentos externos de los FR se elongan. En la DMAE, los cambios descritos se exageran: incrementa la cantidad de depósito de DLB y las células del EPR están repletas de gránulos de lipofuscina, que disminuyen el citoplasma útil. En estadios avanzados se produce la muerte celular y restos de células necróticas que contienen gránulos de lipofuscina se liberan al espacio subretiniano (15). Las drusas, el signo clínico característico de la DMAE, no son más que el resultado del depósito de todo este material anómalo entre el EPR y la MBr (principalmente proteínas y lípidos como el colesterol o la apolipoproteína B).
- b) Estrés oxidativo e inflamación: Las células del EPR contienen un elevado número de mitocondrias, predominantemente en su parte basal. Estos orgánulos son imprescindibles

puesto que sintetizan adenosín trifosfato (ATP), una molécula altamente energética, necesaria para llevar a cabo todas las funciones previamente descritas. Pero el proceso por el que se sintetiza ATP es muy oxidativo y en él se generan gran cantidad de especies reactivas de oxígeno (ROS). A este hecho se le suma que la mácula se encuentra ya de por sí en un ambiente oxidativo, debido a la exposición a luz ultravioleta y los altos niveles de oxígeno en el ojo (16). Adicionalmente, la lipofuscina que se acumula en el citoplasma celular también contribuye a aumentar el estrés oxidativo. Aun así, las células del EPR tienen una capacidad antioxidante muy alta, y las mismas mitocondrias son capaces de sintetizar sustancias antioxidantes que neutralizan los ROS. Con el envejecimiento, disminuye el número de mitocondrias y, con ello, la capacidad antioxidante. Algunos factores externos como el tabaco o la dieta contribuyen a este proceso. El aumento del estrés oxidativo no solo induce una peor función de las células del EPR, sino que, al generarse ROS, se forman proteínas, lípidos y ácido desoxirribonucleico (ADN) con cambios estructurales, que actúan como epítomos con capacidad de inducir una respuesta pro-inflamatoria (17). Por último, se ha descrito que el material anómalo depositado entre el EPR y la MBr no solo actúa como una barrera mecánica al transporte de nutrientes, sino que también podría activar la respuesta inflamatoria. El hallazgo de componentes inflamatorios en la composición de las drusas (como los factores 5a y 3a del complemento o el complejo de ataque a la membrana), descrito en trabajos recientes, no es más que la confirmación de que la inflamación local y la activación de la cascada del complemento juegan un papel en el proceso de degeneración del EPR (18).

- c) Membrana de Bruch y coriocapilar: Con el envejecimiento, la MBr experimenta un aumento de grosor y cambios en su ultraestructura que dificultan el transporte de nutrientes y favorecen el depósito de material de desecho (19). Por otro lado, la red de capilares sinusoidales con células endoteliales perforadas de la coriocapilar se ve sustituido con el paso del tiempo por un sistema tubular y su densidad se reduce un 45-50%, así como su diámetro, que disminuye un 34% (20).
- d) Factores pro-angiogénicos: El hito principal en la DMAEnv lo constituye el desarrollo de neovasos coroideos hacia el EPR, traspasando la MBr. Estos nuevos vasos poseen células endoteliales carentes de la función de barrera, por lo que se produce una extravasación de líquido (también proteínas y lípidos) al espacio sub e intraretiniano; y, por otro lado, pueden sangrar con más facilidad dando lugar a hemorragias. La formación de neovasos se deriva

de la síntesis de factores de crecimiento pro-angiogénicos, estimulados por la isquemia local resultante de la acumulación del material extracelular entre el EPR y la MBr, así como por los cambios en la coriocapilar. El más conocido es el VEGF, del que existen distintos subtipos. El más relevante es quizás el VEGF-A, con 5 isoformas (121, 145, 165, 189 y 206), codificadas por el mismo gen en el cromosoma 6 (21). Otros subtipos son el VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D, el factor de crecimiento placentario (PLGF) y el homólogo viral VEGF-E. Además de la hipoxia local, también induce la síntesis de VEGF el estrés oxidativo y los ROS, así como algunas moléculas pro-inflamatorias (como la interleuquina IL-1 β). Aun así, la producción de factores pro-angiogénicos no sería por sí misma suficiente para estimular la angiogénesis en una retina sana. De forma fisiológica existe un balance entre factores pro y anti-angiogénicos. Uno de ellos es el PEDF o factor derivado del epitelio pigmentario. Sin embargo, debido a la disfunción del EPR que sucede en la DMAE, su producción se encuentra también comprometida, facilitando el proceso de angiogénesis (22).

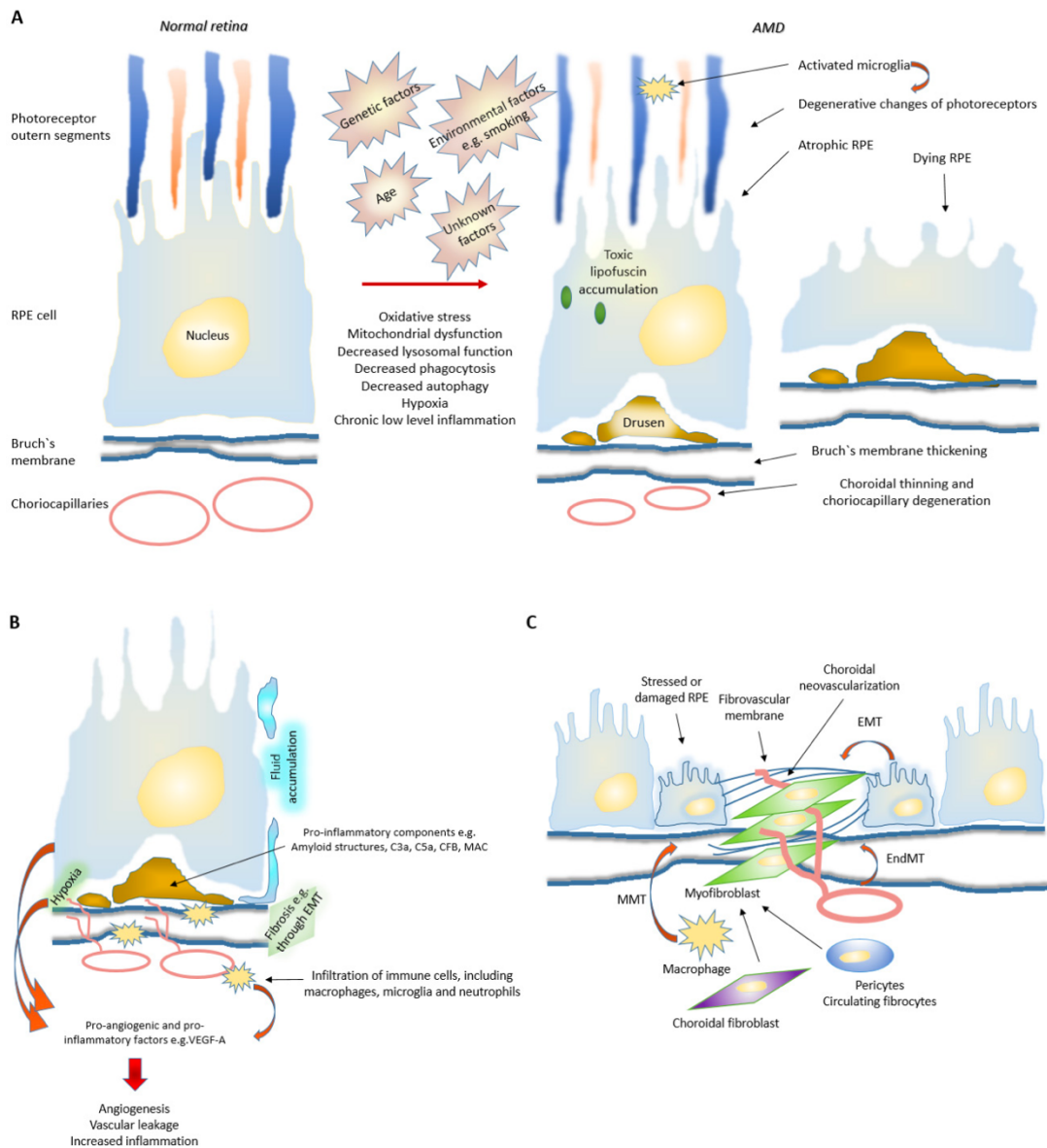


Figura 1. Mecanismos fisiopatológicos de la DMAE. A) En la DMAE, algunos factores como la edad, la exposición solar, el tabaco, la dieta rica en grasas (y otros factores desconocidos) contribuyen a aumentar el estrés oxidativo en la retina, lo que conlleva una peor función mitocondrial y una disminución de la fagocitosis. Estos sucesos derivan en la acumulación de productos de desecho intracelulares (lipofuscina) y extracelulares (drusas). Como consecuencia, existe una degeneración de las células del EPR, una pérdida de FR, un engrosamiento de la MBr y una degeneración de la coriocapilar. B) El proceso de angiogénesis, mediante el cual se forman nuevos vasos, es iniciado por distintos mecanismos. Por una parte, el material extracelular acumulado y el engrosamiento de la MBr favorecen la hipoxia y la síntesis de factores pro-angiogénicos como el VEGF. Por otro lado, las células inflamatorias reclutadas (macrófagos, microglía y neutrófilos) secretan citoquinas proinflamatorias que favorecen el proceso. C) La fibrosis es el resultado de una respuesta excesiva de cicatrización. Las citoquinas proinflamatorias pueden promover la diferenciación y activación de miofibroblastos (EMT y MMT). Abreviaturas: RPE, epitelio pigmentario de la retina; EMT transición epitelial a mesenquimal; C3a, factor 3a del complemento; C5a factor 5a del complemento; MAC, complejo de ataque a la membrana; VEGF-A, factor de crecimiento endotelial vascular A; MMT, transición macrófago-mesenquimal. *Figura original de: Heloterä H, Kaarniranta K. A Linkage between Angiogenesis and Inflammation in Neovascular Age-Related Macular Degeneration. Cells. 2022 Nov 1;11(21):3453(22).*

En relación a los factores de riesgo de padecer la enfermedad, ya se ha mencionado la edad como el factor demográfico más fuertemente asociado, así como las diferencias interraciales en la frecuencia de presentación de la DMAE. Pero los distintos patrones de prevalencia entre países no se explican únicamente por las diferencias en las estructuras poblacionales, y se sabe que tiene una especial relevancia el factor genético. Se han identificado más de cuarenta genes relacionados con un aumento del riesgo de desarrollar DMAE. Uno de los más relevantes es el gen del factor H del complemento (CFH), que se encarga de regular la respuesta de la inmunidad innata en la retina. El polimorfismo CFH Y402H, que conlleva una disfunción en el CFH, es el que se asocia con más fuerza a un aumento de riesgo de DMAE (23). Se ha descrito que la proporción de portadores difiere entre razas: en raza blanca es del 39%, 31% en raza negra y solo del 7% en asiáticos. El hecho de que un gen relacionado con la respuesta inmune tenga tanto impacto en el riesgo a desarrollar la enfermedad corrobora la importancia de la inflamación en la fisiopatología. Otros dos genes relacionados son ARMS2 y HTRA1.

En cuanto a los factores de riesgo modificables, el factor ambiental más importante es, sin duda, el hábito tabáquico. El riesgo relativo de padecer DMAE en fumadores es 3,4 veces mayor, y si son portadores homocigotos del polimorfismo CFH Y402H, el riesgo aumenta hasta 34 veces (24). Los mecanismos por los cuales el tabaco influye sobre el riesgo de padecer la enfermedad podrían ser, por un lado, la disminución en el flujo coriocapilar, lo que podría aumentar la hipoxia retiniana; por otro lado, la activación del complemento a través de la vía alternativa de C3 favorecería los procesos de inflamación local (25).

Asimismo, existe asociación entre la DMAE y factores de riesgo sistémicos. *The Rotterdam study* describió que la presencia de placas ateroscleróticas en la bifurcación coroidea estaba asociada a un aumento de padecer DMAE (26). De la misma forma, la dislipemia, la obesidad y la ingesta elevada de grasas en la dieta se consideran factores de riesgo. Por otra parte, la hipertensión y la diabetes tienen una relevancia menos clara.

La exposición solar, hipermetropía, la historia previa de cirugía de cataratas, el iris claro, una baja concentración en plasma de antioxidantes y zinc, así como una elevada concentración de fibrinógeno se han señalado también como posibles condiciones predisponentes (27). En conclusión, existe una interacción compleja entre factores genéticos y ambientales que de forma conjunta incrementan el riesgo de desarrollar DMAE.

1.3. CLASIFICACIÓN

La clasificación más empleada actualmente para la DMAE es la que *Ferris et al.* propusieron en 2013, obtenida a través de un consenso de expertos y que se basa principalmente en los hallazgos en el fondo de ojo (2). Así pues, esta clasificación es de fácil aplicación puesto que solo precisa de un examen funduscópico y facilita una nomenclatura consensuada, necesaria para la comparación entre estudios y la elaboración de guías de práctica clínica. Según dicho trabajo, se puede clasificar a los pacientes con DMAE en tres estadios en función del tamaño de las drusas y/o la presencia de alteraciones pigmentarias del EPR [Tabla 1].

Tabla 1. Clasificación de la Degeneración macular asociada a la edad. Adaptación de Ferris FL 3rd, Wilkinson CP, Bird A, Chakravarthy U, Chew E, Csaky K, Sadda SR; Beckman Initiative for Macular Research Classification Committee. *Clinical classification of age-related macular degeneration. Ophthalmology.* 2013 Apr;120(4):844-51 (2).

Envejecimiento normal	DMAE precoz	DMAE intermedia	DMAE avanzada
Ninguna drusa o drusas pequeñas (<63 μm) = drupas o drusitas	Drusas medias (63 a 125 μm) sin alteraciones asociadas al EPR	Drusas grandes (> 125 μm) o con alteraciones del EPR	Atrofia geográfica o neovascularización coroidea
Poco riesgo de evolución a DMAE.	Riesgo ligeramente aumentado de progresión en 5 años	La presencia de drusas grandes se asocia a un 13% de riesgo de progresión, pero si hay además alteraciones del EPR el riesgo se incrementa hasta el 50%	

La nomenclatura propuesta por *Ferris et al.* (2) no es solo una herramienta que posibilita clasificar fácilmente a los pacientes y unificar criterios, sino que además tiene implicación pronóstica: la presencia de drusas grandes y/o alteraciones pigmentarias en al menos un ojo se consideran factores de riesgo independientes para evolucionar a enfermedad avanzada. Así pues, un paciente con drusas grandes en un ojo (sin alteraciones pigmentarias) tiene un 3,9% de riesgo de desarrollar enfermedad avanzada en 5 años, pero si aparecen drusas grandes junto con alteraciones pigmentarias el riesgo se incrementa a un 10%. Si los hallazgos son bilaterales, el riesgo asciende a un 13% en caso de drusas grandes en ambos ojos, y a un 47,3% si aparecen asociadas a alteraciones pigmentarias bilaterales.

1.4. PRESENTACIÓN CLÍNICA Y DIAGNÓSTICO

La detección precoz, así como el correcto diagnóstico y clasificación de la enfermedad son esenciales en la DMAE, puesto que la rápida instauración de tratamiento, especialmente en el estadio neovascular, tendrá claras implicaciones pronósticas. Los síntomas al inicio de la enfermedad pueden ser variados y difieren en función del subtipo. La DMAE seca suele presentarse con una disminución progresiva de agudeza visual (AV); mientras que la DMAEnv, en cambio, tiende a provocar una disminución de AV brusca y puede ir acompañada de metamorfopsia y/o de la aparición de un escotoma central (28). En una primera evaluación del paciente con sospecha de DMAE será necesaria una exploración de la AV visual, así como una evaluación mediante la rejilla de Amsler, una herramienta diagnóstica útil en la detección de maculopatías. Consiste en una cuadrícula blanca sobre un fondo negro de 10x10 cm y un punto específico de fijación en el centro, que permite poner de manifiesto algunos de los síntomas subjetivos de la enfermedad (29).

Seguidamente, el examen de fondo de ojo constituye otra exploración imprescindible. En la funduscopia se pueden observar los principales cambios patológicos de la enfermedad, como son las drusas (duras, blandas, cuticulares o reticulares), las alteraciones pigmentarias y/o atrofia del EPR, desprendimientos del EPR (DEPs), exudados duros, hemorragias y fibrosis. Sin embargo, aunque el examen de fondo de ojo debe ser por sí solo suficiente para el diagnóstico, actualmente se precisa de pruebas de imagen para el correcto estadiaje y seguimiento de la enfermedad.



1. **Figura 2. Funduscopia en un paciente con DMAE.** Se pueden observar drusas pequeñas, intermedias y grandes con alteración pigmentaria macular. *Figura original de: Bowling B. KANSKI Oftalmología Clínica. 8ª Ed. Barcelona. Elsevier España; 2016 (1).*

En primer lugar, la autofluorescencia (AF) es una herramienta no invasiva que permite visualizar los pigmentos fluoróforos (capaces de emitir luz visible) de la retina como, por ejemplo, la lipofuscina, presente en el EPR. Así pues, aporta información tanto anatómica como funcional del estado de las células retinianas. En la AF quedan bien caracterizadas las drusas y los cambios del EPR (que pueden aparecer como cambios hipo o hiperAF), así como las zonas de atrofia, que aparecen como zonas delimitadas de hipoAF debido a la pérdida celular (30). Será de especial utilidad en estadios precoces/intermedios de DMAE seca, puesto que permite detectar cambios que pueden no ser evidentes por fondo de ojo; de la misma forma, también es una buena técnica para la cuantificación y progresión de la atrofia geográfica (31).

Por otro lado, una de las pruebas diagnósticas que clásicamente ha tenido una especial relevancia en la DMAE es la angiografía fluoresceínica (AGF). A través de esta técnica es posible estudiar la circulación retiniana y coroidea mediante la inyección de un colorante endovenoso (fluoresceína) (1). La AGF ha sido históricamente el *gold standard* para la detección, localización y clasificación de las membranas neovasculares (MNV) que aparecen en la DMAEnv. Dentro del contexto del *Macular Photocoagulation Study* (32,33) quedó definido que las MNV se podían subdividir en: 1) clásicas, que aparecen como un área focal bien definida de hiperfluorescencia en tiempos precoces de la AGF; y 2) ocultas, MNV cuyos límites no pueden definirse con precisión. A su vez, dentro de las MNV ocultas también se pueden encontrar dos variantes, el DEP fibrovascular y la fuga tardía de origen indeterminado (15). La aparición de la angiografía con verde de indocianina (AVI) en los años 80 permitió describir con más precisión las MNV, puesto que en ella queda mejor caracterizada la circulación coroidea. Con la AVI se identificaron dos entidades nuevas previamente consideradas dentro de las MNV ocultas: la vasculopatía polipoidea coroidea (VCP) y la proliferación angiomatosa de la retina (RAP). La VCP (actualmente denominada MNV tipo I aneurismática) se define por la presencia de dilataciones vasculares o pólipos, que aparecen como puntos de hiperfluorescencia focal (*hot spots*) en la AVI. Por otro lado, en la RAP (en la actualidad, MNV tipo III) también es frecuente encontrar la misma imagen de *hot spot*, pero en esta entidad es típica la formación de anastomosis retino-coroideas.

Debido a las mejoras en imagen multimodal y al acceso generalizado a técnicas no invasivas como la tomografía de coherencia óptica (OCT), la AGF y la AVI han sido desplazadas como pruebas diagnósticas príncipes en el diagnóstico de la DMAE. Aun así, en la actualidad, no han caído en desuso: la AGF es de utilidad en el diagnóstico diferencial con otras patologías, así

como en la reevaluación de pacientes con una respuesta pobre al tratamiento. Por otra parte, la AVI sigue siendo la técnica *gold standard* para el diagnóstico de la VCP.

La OCT estructural es en la actualidad la prueba príncips para el diagnóstico y seguimiento clínico de los pacientes con DMAE. El primer trabajo que describía la tecnología de tomografía de coherencia óptica se publicó en la revista *Science*, en 1991 (34). Utilizando ondas de luz, dicha herramienta obtiene imágenes en corte transversal de la retina, permitiendo el estudio de su estructura interna de una forma no invasiva. Desde entonces, los sistemas de OCT estructural han mejorado hasta los actuales, con las tecnologías de *swept source* y *spectral domain*, que facilitan la adquisición rápida de imágenes, con una resolución prácticamente histológica (por debajo de las 10µm). Mediante la OCT, se pueden identificar cada una de las 10 capas que integran la retina, de manera que es posible definir perfectamente la ubicación y naturaleza de los cambios que afectan a la DMAE. Entre ellos, se incluyen el fluido intra y subretiniano, así como cambios en el EPR (como los DEPs y la atrofia) (35). Es también de utilidad para el estudio de las drusas, cuyo aspecto en la OCT se correlaciona con su clasificación clínica: las drusas blandas aparecen como DEPs hiperefriantes, las drusas duras aparecen en forma de sobreelevaciones pequeñas del EPR, y los depósitos drusenoides quedan caracterizados perfectamente por encontrarse encima de la línea del EPR. Asimismo, la OCT es eficaz en el seguimiento de la atrofia, siendo en la actualidad el estándar de referencia para su evaluación (36). Por último, esta herramienta ha posibilitado un avance en la evaluación y la clasificación de las MNV, y es de ayuda a la hora de determinar la presencia de actividad neovascular.

El primero en determinar la importancia de la situación de las MNVs respecto a su posición con el EPR y su posible implicación pronóstica fue Gass en 1994 (37). Pese a ello, con las herramientas disponibles en aquel momento no le fue posible ahondar en dicha diferenciación, y no fue hasta la llegada de la OCT que se pudo establecer una clasificación anatómica de las MNVs. Fue el grupo de *Freund et al.* el que propuso la clasificación que prevalece en la actualidad (38):

- **MNV tipo I:** localizada sub-EPR y de origen coroideo, caracterizada por la presencia de un DEP, que es el reflejo de la trama vascular, asociado a fluido, especialmente subretiniano (FSR). Es la forma más frecuente de DMAEnv y presenta mejor pronóstico (39).

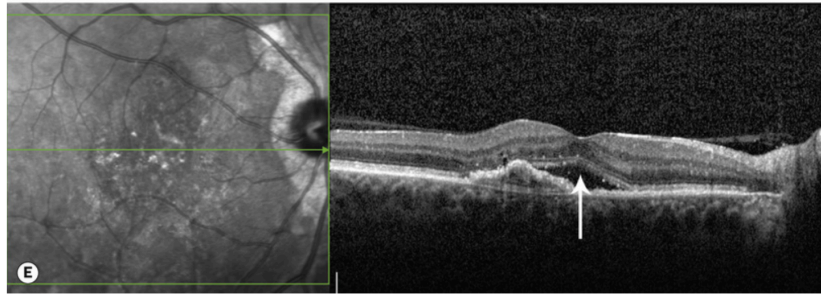


Figura 3. Tomografía de coherencia óptica I. MNV tipo I con fluido subretiniano (flecha blanca) asociado. *Figura original de: Bowling B. KANSKI Oftalmología Clínica. 8ª Ed. Barcelona. Elsevier España; 2016(1).*

- MNV tipo I aneurismática: previamente denominada VCP, comparte similitudes con las MNV tipo I, pero también singularidades, como la aparición de una muesca en mitad del DEP (signo “en dedo de guante”). Es una entidad más frecuente en asiáticos y la edad de diagnóstico suele ser menor. Tiene una alta tasa de respuesta al tratamiento.
- **MNV tipo II:** se sitúa por encima del EPR, también de origen coroideo. Es típica la presencia de material hipereflectivo asociado a fluido, típicamente intrarretiniano (FIR). Son menos frecuentes que las MNV de tipo I y III y la respuesta al tratamiento estará muy condicionada por la integridad de las capas externas retinianas.

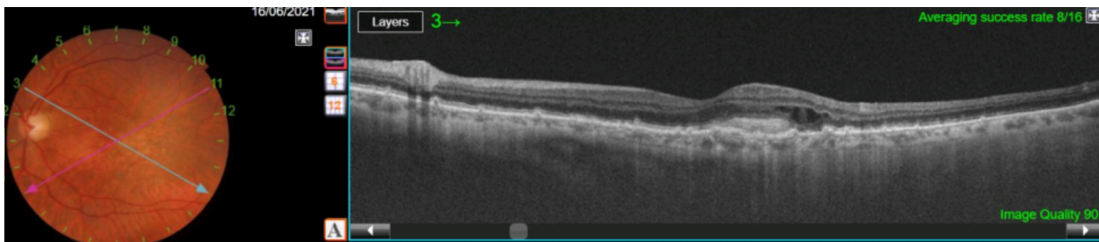


Figura 4. Tomografía de coherencia óptica II. MNV tipo II con fluido intrarretiniano. *Figura original.*

- **MNV tipo III:** antigua RAP; este subtipo puede tener un origen retiniano o coroideo, pero la característica es el componente de neovascularización retiniana, con aparición de anastomosis retino-retinianas o retino-coroideas. Son característicos los puntos hipereflectivos generalmente asociados a un DEP fibrovascular y la presencia de FIR. Tiene una alta tasa de bilateralidad (80%) y, pese a la buena respuesta al tratamiento intravítreo en estadios iniciales, no suele permitir alargar demasiado los intervalos de re-tratamiento.

Se consideran signos de actividad de las MNV por OCT la presencia de fluido, ya sea sub-, intraretiniano o sub-EPR. La evolución de estos biomarcadores de imagen será la que determine la tasa de administración de tratamiento intravítreo.

Por último, la prueba que más recientemente se ha añadido al arsenal diagnóstico de la DMAE ha sido la OCT angiografía (OCT-A). Esta nueva herramienta permite estudiar el flujo vascular de forma no invasiva, a tiempo real y en 3D (40). La tecnología del OCT-A se basa en obtener varias capturas de OCT de la misma región retiniana, de manera que el software construye una imagen con los cambios de movimiento detectados. Dado que el único movimiento esperado en la retina es el de las células sanguíneas, la imagen resultante será el reflejo del flujo vascular (41). Mediante un proceso de segmentación, es capaz de detectar cada una de las capas que conforman la retina y posibilita el estudio vascular a diferentes profundidades (42). A diferencia de la AGF o la AVI, en que la detección de las MNVs no siempre es posible, la OCT-A permite la visualización directa de los capilares neovasculares, mostrando la morfología del complejo neovascular, independientemente de la presencia de un DEP suprayacente o un aumento de la permeabilidad vascular. Tanto las MNV tipo I como las de tipo II suelen presentar un vaso mayor en diámetro conocido como “tronco vascular” del que parte la red de capilares más finos (formando la imagen de “árbol vascular”). Las MNV tipo III aparecen como una estructura lineal con un discreto aumento del flujo, que se extiende desde las capas medias retinianas hacia las profundas (41).

Pese a las ventajas evidentes de la OCT-A, es importante conocer sus limitaciones. El largo tiempo de adquisición de las imágenes o los artefactos de segmentación son aspectos a mejorar de la herramienta. Asimismo, si bien es cierto que se observan cambios en las MNVs con la administración repetida de inyecciones intravítreas, por ejemplo, una disminución del flujo a través de los capilares más finos a expensas de una mayor circulación a través del tronco vascular (43), no se han podido establecer todavía los criterios de actividad neovascular en OCT-A, por lo que esta técnica no ha reemplazado por el momento al OCT estructural como *gold standard* en DMAEnv.

Como se ha intentado reflejar en este apartado, el desarrollo de las técnicas de imagen multimodal en oftalmología en los últimos años ha posibilitado tener al alcance diferentes y variadas herramientas que han mejorado significativamente la evaluación de los pacientes con DMAE. Si bien los sistemas de OCT y OCT-A se han convertido en las pruebas de cabecera en las consultas de patología macular, ninguno de los nuevos dispositivos de imagen ha permitido desplazar completamente a los anteriores, por lo que se presenta una situación privilegiada en la que existe un arsenal de pruebas diagnósticas muy variado. Queda a criterio del profesional el empleo de la técnica adecuada, según la sospecha diagnóstica y el tipo de paciente.

1.5. TRATAMIENTO

En referencia a la DMAE seca, los suplementos nutricionales son, por el momento, la única herramienta terapéutica disponible. Tras la evidencia aportada por los estudios AREDS1 (2001) y AREDS 2 (2013), está extendido entre la comunidad médica que dichos suplementos (basados en una fórmula a base de vitamina C y E, betacaroteno, zinc y cobre) deben recomendarse a los pacientes con DMAE intermedia bilateral o avanzada unilateral, puesto que reducen hasta en un 25% la progresión a estadios avanzados (44,45). Con respecto a la DMAEnv, el escenario es muy distinto. En los últimos años, la llegada de los fármacos inhibidores del VEGF ha supuesto un cambio radical en el paradigma de terapéutico, relegando a los tratamientos usados previamente (la fotocoagulación láser y la terapia fotodinámica) debido a su mayor efectividad.

Fármacos intravítreos

La primera inyección intravítrea (IIV) fue practicada por Ohm en el año 1911, mediante la cual se inyectó aire en la cavidad vítrea como tratamiento para el desprendimiento de retina regmatógeno (46). Desde entonces, las IIV han sido utilizadas con distintos objetivos, como el uso de antibióticos para el tratamiento de la endoftalmitis, antivirales en el manejo de la infección por citomegalovirus o corticoides en las inflamaciones intraoculares. Es en la actualidad una vía de administración ampliamente utilizada y aceptada, ya que ha demostrado ser superior a otras por su mayor efectividad, con una tasa baja de complicaciones (47). La endoftalmitis es el efecto adverso asociado más grave, con una tasa del 0,3%; mientras que el desprendimiento de retina, la hemorragia intraocular, el desarrollo catarata, uveítis, hipertensión intraocular o la oclusión vascular retiniana son otros efectos secundarios relacionados con la técnica. Por último, está descrito que los anti-VEGF administrados de forma endovenosa se relacionan con un aumento de

la tasa de accidentes cardiovasculares y, pese a que la administración intravítrea tiene una menor repercusión sistémica, están contraindicados en pacientes que hayan tenido algún evento cardiovascular en los últimos 3 meses.

La llegada de los fármacos inhibidores del VEGF de administración intravítrea supuso una revolución en el paradigma de tratamiento de la DMAEnv. Los tratamientos disponibles previamente evitaban, en el mejor de los casos, que la pérdida de AV evolucionase a moderada o grave, y no podían utilizarse de forma generalizada en todos los pacientes. El hallazgo de que el VEGF es la principal molécula implicada en el desarrollo de las MNV y que su inhibición interfiere con el proceso de neovascularización ha sido uno de los avances más significativos de la oftalmología en los últimos años (22). Actualmente constituyen el tratamiento de primera línea, ya que posibilitan el mantenimiento de la AV y, en algunos casos, incluso ganancias respecto a la AV basal. El primer anti-VEGF aprobado para su uso en DMAEnv fue el pegaptanib sódico, en 2004, tras los resultados de eficacia del ensayo clínico fase III, VISION (48). Consistía en un aptámero de ácido ribonucleico (RNA) que se une a la isoforma del VEGF₁₆₅ y a otras mayores. Actualmente se encuentra en desuso debido a su pobre eficacia en comparación con las nuevas moléculas disponibles.

Ranibizumab (RBZ) fue el siguiente anti-VEGF en ser aprobado para su uso en DMAEnv en 2006, un fragmento de anticuerpo monoclonal recombinante humanizado que bloquea todas las isoformas del VEGF-A. Los ensayos clínicos fase III que sentaron evidencia sobre RBZ fueron, por un lado, el estudio MARINA, que comparaba eficacia y seguridad de RBZ intravítreo mensual *versus* placebo en pacientes con neovascularización mínimamente clásica u oculta; y, por otro lado, el estudio ANCHOR, también un ensayo clínico fase III que comparaba RBZ *versus* terapia fotodinámica en pacientes con neovascularización de tipo clásica. En ambos estudios, los resultados de AV a 24 meses fueron mejores en el grupo de RBZ *versus* el grupo control, con diferencias estadísticamente significativas (49,50). Los estudios HORIZON y SEVEN-UP, que describieron los resultados del tratamiento con RBZ durante 4 y 7 años respectivamente, confirmaron el buen perfil de seguridad a largo plazo (51,52).

Por otro lado, bevacizumab es un anticuerpo humanizado que bloquea todas las isoformas del VEGF-A. Primariamente se comercializó su uso endovenoso para el tratamiento del cáncer de colon y, posteriormente, se popularizó su uso intravítreo “fuera de indicación” en DMAEnv. Varios estudios multicéntricos como el CATT (EEUU), el IVAN (UK) o el MANTA (Australia) han demostrado la no-inferioridad respecto a RBZ y, aunque no está aprobado su uso intraocular, aún en la actualidad se sigue empleando en muchos centros debido a su menor coste (53,54,55).

Aflibercept (AFB), aprobado en 2012, es una proteína de fusión que bloquea los receptores del VEGF, de manera que es capaz de actuar frente a las moléculas del VEGF-A, VEGF-B y el PLGF. Los estudios pivotaes que evaluaron la efectividad y seguridad de esta molécula fueron el VIEW 1 y 2, que comparaban AFB en pauta mensual o bimestral *versus* RBZ mensual. AFB fue no inferior a RBZ en resultados de AV a 12 meses y reabsorción de fluido de forma estadísticamente significativa (56).

Uno de los anti-VEGF de más reciente aprobación es brolocizumab (BRZ), un anticuerpo de cadena única que inhibe todas las isoformas del VEGF-A. Tiene un peso molecular de 26KDa, mucho menor que los anteriores, lo que permite administrar una mayor concentración del fármaco y una mayor penetración de éste a través de la retina. Los ensayos clínicos fase III HAWK y HARRIER evaluaron los resultados de BRZ administrado cada 12 semanas comparado con AFB cada 8 semanas en pacientes con DMAEnv (57). BRZ demostró ser no inferior a AFB en resultados de AV y reabsorción de fluido a 12 meses. Es relevante destacar que el perfil de seguridad de BRZ es levemente diferente al resto de fármacos, con una mayor tasa de inflamación intraocular asociada (5,6%).

Por último, faricimab (FAR), el primer anticuerpo biespecífico contra el VEGF-A y la angiopoyetina 2, ha sido la última molécula en incorporarse al arsenal terapéutico de la DMAEnv. Los ensayos clínicos fase III TENAYA y LUCERNE, que comparaban FAR en pauta *treat-and-extend* con AFB bimestral han concluido que las mejorías funcionales (de AV) y anatómicas eran comparables entre ambos fármacos, con un 70% de pacientes tratados con FAR en pauta ≥ 12 semanas y un 63% en pauta ≥ 16 semanas (58). FAR se encuentra aprobado por la *Food and Drug Administration* (FDA), la Agencia Europea del Medicamento (EMA) y por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) desde otoño 2023.

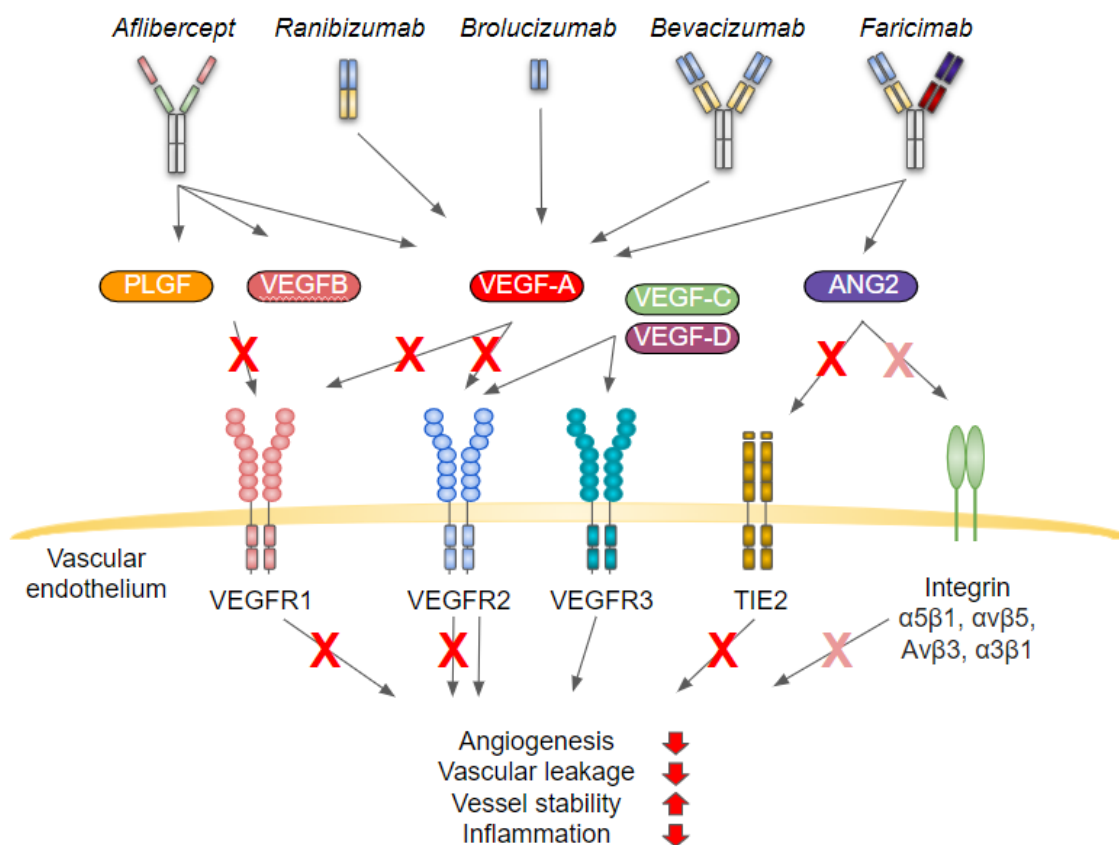


Figura 5. Mecanismo de acción de los fármacos anti-VEGF disponibles actualmente para el tratamiento de la DMAEnv. RBZ, BRZ y bevacizumab comparten mecanismo de acción, bloqueando el VEGF-A, lo que impide la activación del receptor 2 del VEGF (VEGFR2), molécula que actúa como actor principal en el proceso de neovascularización. AFB inhibe también el VEGF-B y el PLGF, lo que ayuda a impedir la activación de receptor 1 del VEGF (VEGFR1), implicado en la neovascularización pero de forma más secundaria. Por último, faricimab, el último anti-VEGF desarrollado, es el primer anti-VEGF que bloquea, además del VEGF-A, la angiopoyetina 2 (ANG2). *Figura original de: Heloterä H, Kaarniranta K. A Linkage between Angiogenesis and Inflammation in Neovascular Age-Related Macular Degeneration. Cells. 2022 Nov 1;11(21):3453(22).*

Pautas de tratamiento

Tal y como se ha descrito en el apartado anterior, los ensayos clínicos pivotaes han demostrado que el tratamiento con fármacos anti-VEGF evita la pérdida de AV los pacientes con DMAEnv e incluso, en algunos casos, permite ganancias respecto a la AV basal. No obstante, estos resultados se obtienen a base de reinyecciones frecuentes (estudios como MARINA o ANCHOR describen frecuencias mensuales de reinyección), en pautas de tratamiento crónicas que pueden prolongarse durante años. Es por ello que las líneas de investigación actuales se centran en encontrar pautas de tratamiento que permitan mantener la misma eficacia y seguridad descritas en los ensayos clínicos, pero intentando reducir el número de inyecciones y visitas.

La primera de las pautas que surgió como alternativa a la pauta fija mensual fue la administración *pro-re-nata* (PRN), que consistía en un régimen de visitas mensuales, pero retratar únicamente si se evidenciaba actividad de la MNV, tras una primera dosis de carga (3 inyecciones mensuales). Esta dosis de carga se extrae de los estudios pivotaes, donde la mayor ganancia visual se producía en los primeros 3 meses de inyecciones mensuales. El ensayo clínico PrONTO arrojó resultados esperanzadores sobre la pauta PRN, en la que se reducía el número de inyecciones de RBZ a 9,9 en 12 meses (en lugar de 12 inyecciones en 12 meses), con resultados de AV comparables a los ensayos MARINA y ANCHOR (59). Pese a ello, estos datos no se reprodujeron en su aplicación a la práctica clínica real: la carga de inyecciones sí fue similar (9,4 en 12 meses), pero el régimen de visitas mensual era difícil de llevar a cabo (por limitaciones logísticas de los servicios de oftalmología) y los resultados de AV fueron peores que los publicados en el estudio PrONTO (60).

En la línea de desarrollar tratamientos más proactivos y de seguir los principios de tratamiento individualizado por los que se decanta cada vez más la medicina general, surgió la pauta *treat and extend* (T&E). En ella, también se administra la dosis de carga y posteriormente se hace una visita de seguimiento a las 6 semanas. En la pauta T&E se debe reinyectar en todas las visitas (aunque no haya evidencia de actividad neovascular), pero si la MNV está inactiva, la siguiente revisión se extiende 2 semanas más. Es decir, se visitará al paciente 8 semanas tras la IIV, y así sucesivamente. En caso de reactivación de la MNV, las visitas (y por tanto las inyecciones) se intensifican siguiendo el mismo intervalo de tiempo. El ensayo clínico LUCAS trató de comparar RBZ y bevacizumab siguiendo un régimen de tratamiento T&E. Además de concluir que no había diferencias significativas entre fármacos, obtuvo resultados de AV similares a los del estudio MARINA, con una menor carga de inyecciones y un menor número de visitas (8 visitas/inyecciones en 12 meses) (61). Estas cifras se mantuvieron en los estudios de vida real y un metaanálisis realizado en 2015 confirmó la ganancia de AV similar a la de los ensayos clínicos, con una menor carga de inyecciones y de visitas (11,1 y 14,1 en 24 meses, respectivamente) (62).

Pese a que la administración PRN se desaconseja actualmente por conseguir peores resultados de AV, debido principalmente a las recurrencias durante el curso de tratamiento, la pauta T&E convive en la actualidad con las pautas fijas de administración bimestral. La pauta bimestral fue la utilizada en los estudios pivotaes de AFB, el VIEW1 y el VIEW2, y su aplicación en práctica clínica real ha mantenido los resultados de los ensayos clínicos (63). Aun así, la pauta fija bimestral supone un mayor número de inyecciones a partir del segundo año de tratamiento y no posibilita la individualización, al contrario que las pautas T&E.

En un principio, en la ficha técnica de RBZ constaba únicamente la pauta de administración mensual del fármaco, mientras que en la de AFB se indicaba que, después de la dosis de carga, se debía de seguir una pauta de reinyección fija cada 2 meses. Sin embargo, debido a la evidencia emergente de las nuevas pautas de tratamiento, ambos fármacos incluyeron la modalidad de T&E en sus fichas técnicas. BRZ, por ser el fármaco de aprobación más reciente, ya incluye desde un inicio en su ficha técnica que, tras la dosis de carga, los intervalos de reinyección pueden ser de 8 a 12 semanas, según respuesta terapéutica.

Futuro en el tratamiento de la DMAE

En el momento actual existen diversas líneas de investigación cuyo objetivo es enriquecer el panorama terapéutico de la DMAE. En primer lugar, uno de los objetivos es conseguir mejorar las moléculas de anti-VEGF para que estas tengan una mayor durabilidad y reducir así la tasa de reinyección. Siguiendo esta línea está en estudio el uso de AFB 8 mg frente a la dosis habitual, 2 mg. Los resultados preliminares del ensayo clínico PULSAR han sido prometedores, con un régimen de efectividad y seguridad similar a AFB 2 mg, pero con intervalos de dosificación de entre 12 y 16 semanas, lo que ha motivado su aprobación por la EMA. Por otro lado, además de la mejora de los fármacos, también se está intentando optimizar el proceso de administración de los mismos. Con ese objetivo nace el *Port Delivery System*, un implante recargable, que requiere implantación quirúrgica, diseñado para liberar lentamente RBZ durante un periodo de entre 6-9 meses, y que puede recargarse posteriormente en la consulta. El ensayo clínico fase III ARCHWAY está llevándose a cabo, habiendo sido temporalmente detenido por problemas de diseño del implante. Por último, uno de los tratamientos que está llamado a cambiar el paradigma terapéutico de la DMAE, en este caso del subtipo atrófico, es el pegcetacoplan, el primer fármaco intravítreo para el tratamiento de la atrofia geográfica. Aprobado por la FDA en febrero del 2023, es un inhibidor de los factores C3 y C3b del complemento. Ya han sido presentados los resultados a 12 meses de los ensayos clínicos fase III OAKS y DERBY, en los que se describe una reducción del 16% de la progresión de la atrofia comparado con placebo si se administra en pauta mensual, y una reducción del 14% administrado en pauta bimestral (64). El segundo fármaco aprobado por la FDA para esta indicación es el Avacincaptad Pegol, que ha demostrado su eficacia en el ensayo GATHER (65).

1.6. ADMINISTRACIÓN DE TRATAMIENTOS EN PRÁCTICA CLÍNICA: UNIDADES DE TERAPIA INTRAVÍTREA

La administración de IIV ha crecido exponencialmente en los últimos diez años en los países desarrollados y se prevé que siga aumentando en un futuro (66). Esto es así a causa del aumento de la prevalencia de enfermedades retinianas tratadas con fármacos anti-VEGF (no sólo la DMAEnv, también el edema macular diabético o el secundario a oclusiones venosas retinianas) y debido a su vez al envejecimiento poblacional. Al igual que la DMAEnv, estas patologías no son curables y requieren de reinyecciones frecuentes para intentar conservar al máximo la agudeza visual de los pacientes.

En cuanto a la realización de la técnica en sí, los requerimientos difieren entre países. En España, las IIV las administran los especialistas en oftalmología y no existe una normativa reglada sobre el lugar dónde deben administrarse, siempre y cuando el espacio permita realizar una técnica estéril y sea cómodo para el paciente y para el oftalmólogo (67). Asimismo, pueden administrarse de forma indistinta en el quirófano, en una sala limpia o en la consulta, manteniendo unas correctas medidas de asepsia.

El rápido crecimiento de este procedimiento ha planteado un reto a los servicios de oftalmología de todo el mundo, surgiendo la necesidad de aumentar la capacidad y eficiencia de las unidades de retina médica para poder hacer frente al incremento de la actividad asistencial. De esta necesidad nace el concepto de “unidades de tratamiento intravítreo” (UTIs), donde se agrupan los pacientes susceptibles de requerir IIV. Estas unidades cuentan con servicio de optometría, pruebas complementarias (OCT, entre otros), y uno o varios médicos especialistas en retina que realizan la tarea de diagnóstico/seguimiento y de administración de tratamiento IIV.

El objetivo de las UTIs es optimizar el proceso diagnóstico y terapéutico de las enfermedades de la retina, permitiendo así evolucionar hacia un modelo organizativo en el que se realicen todos los procedimientos necesarios en una única visita (modelo de acto único). La principal ventaja de este sistema es una reducción en el número de visitas, beneficiosa tanto para el paciente como para los sistemas de gestión, ya que permite una mejor previsión de recursos, y agilizar así las listas de espera. También se pretende con este sistema mejorar los resultados en salud, consiguiendo una mejor adherencia a las pautas terapéuticas (68).

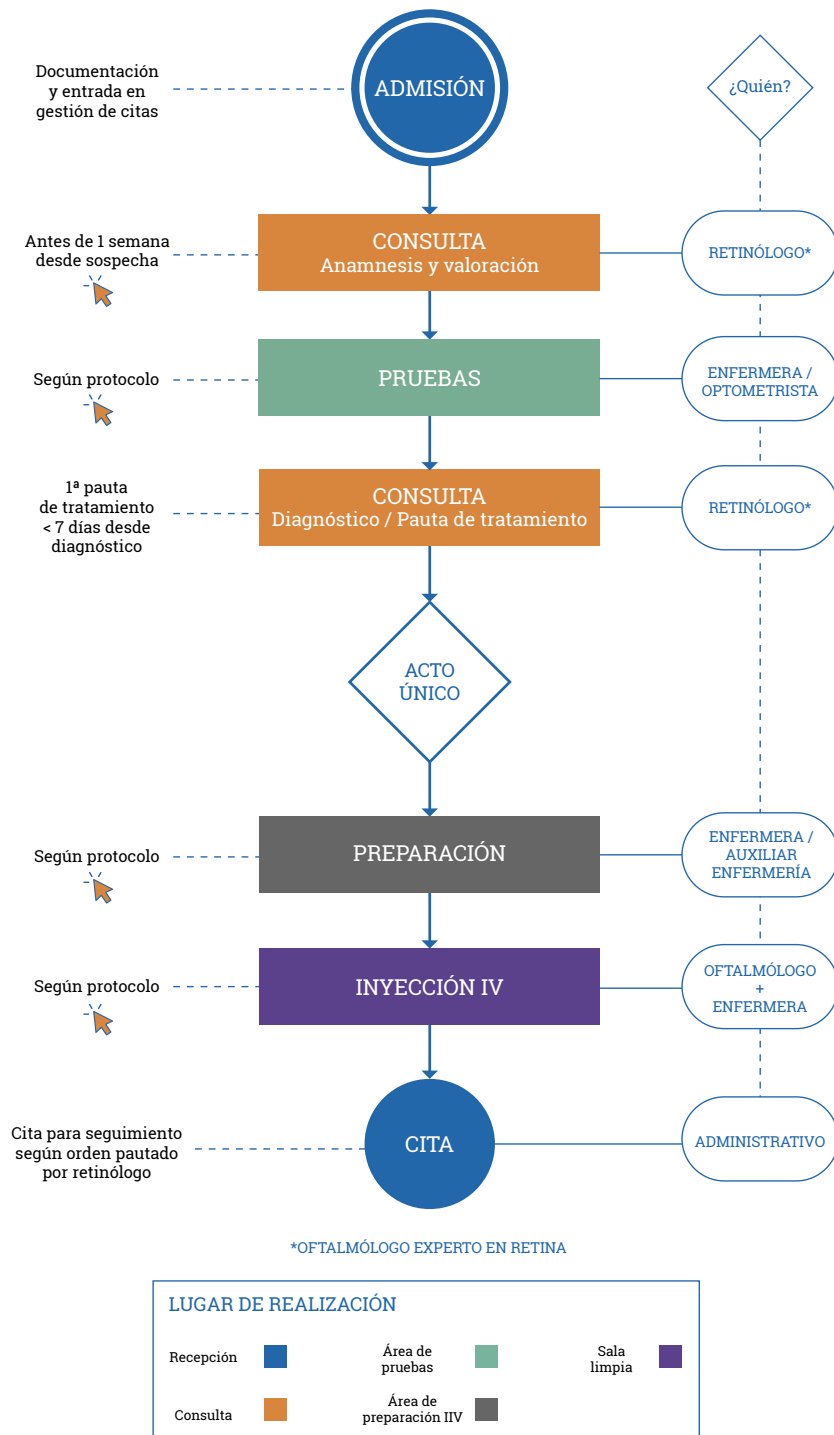


Figura 6. Flujograma de primera visita en una UTI. Figura original de: López-Veiga MA. Unidad de Terapia intravítrea: Consenso Clínico. A Coruña. Trama Solutions; 2021 (69).

1.7. RESULTADOS EN PRÁCTICA CLÍNICA EN DMAE: EVIDENCIA ACTUAL

Pese a la cada vez mejor organización de los sistemas sanitarios frente al crecimiento exponencial de los tratamientos intravítreos, evolucionando hacia los modelos de acto único, existe la problemática de que los resultados de los estudios pivotaes que garantizan la efectividad de los fármacos anti-VEGF no son siempre extrapolables a la práctica clínica real. Esto es debido a que los ensayos clínicos se desarrollan bajo unas condiciones altamente controladas, con unos criterios de inclusión y exclusión rígidos y con una frecuencia alta de visitas y reinyecciones, que les confieren una elevada validez interna. Por el contrario, en la práctica clínica, los pacientes no siempre se ajustan a los criterios de inclusión/exclusión de los ensayos clínicos y, por limitaciones de recursos y logística de los sistemas de salud, no pueden llevarse a cabo visitas y reinyecciones de forma tan frecuente.

Por este motivo existe actualmente un especial interés en aumentar la capacidad de auditar los resultados en “vida real” y medir la calidad del manejo de los pacientes tratados en la práctica clínica. Por otro lado, es una información también relevante a nivel de gestión de recursos, ya que cuantificar la actividad asistencial (número de visitas, número de inyecciones) posibilita una mejor planificación de las UTIs a largo plazo. En este sentido, los estudios observacionales post-comercialización de los fármacos han cobrado cada vez más importancia, pues se asemejan mucho más a las condiciones de la práctica clínica real, con una elevada validez externa, siendo sus resultados, esta vez sí, extrapolables a la población diana.

Inglaterra fue uno de los países europeos pioneros en describir resultados sobre datos de “vida real”. El *Report 1* de la base de datos nacional inglesa de pacientes con DMAEnv se publicó en 2014 y describió los resultados de 12.951 ojos que habían recibido un total de 92.976 inyecciones de RBZ en pauta PRN. En este trabajo se evidenció que los resultados de AV en práctica clínica eran peores que los descritos en los ensayos clínicos, con una tasa de inyecciones anual muy inferior (5,7 inyecciones y 9,2 visitas en 12 meses) (69). Otros estudios de “vida real” europeos como el *LUMIERE study* (Francia, 2013) o el *WAVE study* (2017, Alemania), con un número de pacientes más discreto (551 y 3470, respectivamente), llegaron a la misma conclusión: resultados de mejora de AV peores a los de los ensayos clínicos (+3,2 y +4,0 letras a los 12 meses, respectivamente) y menor tasa de inyecciones y de visitas (4,34/8 y 5,1/8,6 a los 12 meses, respectivamente) (70,71). Estados Unidos también publicó sus resultados de “vida real” en DMAEnv años después, en el 2018, recabando datos de una gran cohorte de pacientes: tuvieron en cuenta datos de 13.859 pacientes, con un total de 84.828 inyecciones y describieron la evolución de la AV a los 12 meses de tratamiento. Concluyeron que había una

ganancia de AV similar en la monoterapia con todos los fármacos disponibles en aquel momento (bevacizumab, RBZ y AFB) (72).

Además de ayudar a dibujar cuál es la situación en cada país respecto a la atención de pacientes con DMAEnv en la práctica clínica, y compararlos con los resultados de los ensayos clínicos, los estudios de "vida real" posibilitan realizar comparativas entre dichos países. Un ejemplo es el estudio LUMINOUS (2019), en el que participaron hasta 42 países, entre ellos Rusia, Polonia, Canadá, Alemania, Australia, Inglaterra, Eslovaquia o Japón, y en el que se llegaron a recabar datos de más de 22.000 pacientes con DMAEnv (73). Los resultados globales a 12 meses (N = 3.379 ojos) describieron una ganancia de AV de +3,1 letras (siendo esta menor en los pacientes con mejor AV basal, por un "efecto techo") y una media de 5,0 inyecciones.

En nuestro país no existe por el momento ninguna base de datos nacional que permita conocer la realidad de la práctica clínica de los pacientes con DMAEnv, y los estudios publicados sobre datos de "vida real" son escasos. La cohorte más grande descrita hasta el momento es la del trabajo de *Casaroli-Marano et al.* (74) publicado en 2014, que recoge los resultados de 208 ojos tratados con RBZ en pauta fija o PRN, con resultados de ganancia de AV de +2,4/+3,1 letras a 12 y a 24 meses respectivamente; una media de inyecciones de 6,1 en 24 meses (4,5 el primer año y 1,6 el segundo año) y una media de 9 visitas en 24 meses. Otros trabajos como el de *Udaondo et al.* (2016) o el de *Oca-Lázaro et al.* (2019) describían resultados con ganancia de AV mejores (+16,3 y +13,5 letras en 12 meses, respectivamente), pero se trataba de cohortes mucho más pequeñas (32 y 35 ojos) (75,76). Así pues, existe la necesidad imperiosa de describir los resultados de práctica clínica real en nuestro país, para poder determinar la calidad de la atención sanitaria ofrecida, así como comparar los resultados con los de los ensayos clínicos y con otros estudios de práctica clínica real, estableciendo si la atención de nuestros pacientes se ajusta a los estándares de calidad y detectando posibles puntos de mejora.

1.8. SISTEMAS INFORMÁTICOS DE RECOGIDA DE DATOS

Para llevar a cabo auditorías son necesarias herramientas que faciliten la recolección de datos de forma rápida. Esto es especialmente importante cuando se trata de datos de práctica clínica, puesto que en muchos casos la tarea de recolección es llevada a cabo por los mismos profesionales sanitarios a cargo de los pacientes y debe ser compatible con la actividad asistencial. Asimismo, será crucial que la adquisición de los datos sea estructurada y estandarizada, para su análisis y comparación posterior con otras bases de datos. Para este propósito son de utilidad los sistemas informáticos, que posibilitan la recogida de gran cantidad de datos (*big data*) de forma electrónica. La digitalización de la información clínica permite, además del almacenaje de gran cantidad de datos, la posibilidad de analizarlos y obtener resultados rápidamente, incluso en tiempo real. Las herramientas empleadas para este propósito deben permitir la creación de perfiles para cada profesional y que sea posible introducir datos de forma individual sobre anamnesis, diagnóstico, interpretación de pruebas y tratamiento; y del mismo modo se pueda acceder a dicha información en cada una de las visitas médicas (68).

Los dos países con cohortes más grandes descritas sobre DMAEnv en práctica clínica (Inglaterra y Estados Unidos) son los que disponen de sistemas de información más avanzados. En primer lugar, Medisoft® es el sistema informático que sirve como plataforma para la base de datos nacional de Inglaterra y es utilizado por más de 150 hospitales públicos distribuidos por todo el país, suponiendo >75% del Sistema Nacional de Salud (*National Health Service*) inglés. Este sistema funciona como un gestor de la historia clínica electrónica, pues permite introducir información sobre las visitas médicas de cada paciente, pero a su vez posibilita la extracción automática de los datos en el momento deseado. Este hecho elimina la necesidad de volver a introducir la información médica manualmente de forma duplicada en otro sistema informático, y reduce la posibilidad de sesgo, puesto que se analizan todos los datos de todos los pacientes registrados. Así pues, el sistema facilita la auditoria de resultados de cohortes grandes y multicéntricas de forma rápida y a bajo coste, como la base de datos nacional inglesa de DMAEnv (*Age-Related Macular Degeneration National Electronic Medical Record System*) (77). Gracias al uso de este sistema, Inglaterra fue pionera en la publicación de resultados sobre práctica clínica real en DMAEnv (*Report 1*, comentado en el apartado anterior) y ha seguido publicando resultados de numerosos subanálisis. Por ejemplo, sobre datos de afectación del ojo contralateral (*Report 2*), diferencias de pronóstico según AV basal (*Report 5*) o comparaciones entre distintas pautas de tratamiento (*Report 9*) (69, 60, 78,79). En segundo lugar, el sistema IRIS® (*Intelligent Research in Sight*) es la base de datos clínicos de enfermedades oculares empleada por oftalmólogos en

Estados Unidos (80). En funcionamiento desde 2014 y actualmente utilizado por más de 10.000 oftalmólogos, se implantó con el objetivo de mejorar la calidad asistencial (introduciendo el concepto de “salud poblacional”) y generar nuevo conocimiento científico. El uso de esta herramienta permitió a Estados Unidos publicar sus resultados sobre “vida real” en DMAEnv en el año 2018, como se ha comentado en el apartado anterior, con una cohorte de más de 13.000 ojos (72).

Por otro lado, existen múltiples herramientas informáticas que funcionan únicamente como gestores de la historia clínica electrónica (p.ej. SAP, Casiopea, Serin, etc.). Estos sistemas almacenan información sobre diagnóstico y tratamiento, pero no permiten extraer datos clínicos para su posterior análisis. En estos casos, si se desea hacer una extracción y análisis será necesario el volcado de datos manualmente a otra plataforma (hojas de *Excel* o SPSS, por ejemplo), un proceso costoso en tiempo y esfuerzo. Este tipo de sistemas son los que más habitualmente se encuentran a disposición de los médicos e investigadores en nuestro país, motivo por el que ha sido difícil hasta el momento obtener resultados de práctica clínica real de una cohorte grande y representativa de pacientes a nivel nacional.

1.9. PROYECTO FIGHT RETINAL BLINDNESS

El *FIGHT RETINAL BLINDNESS!* (FRB!) consiste en un proyecto de recolección de datos creado específicamente para elaborar un registro del tratamiento en la práctica clínica de las enfermedades maculares. Con ese objetivo el grupo de estudio del FRB! ha diseñado una herramienta de recolección de datos online que pretende servir de base para la creación de un registro observacional internacional sobre resultados del tratamiento con fármacos intravítreos. Es una plataforma que utiliza la tecnología web, por lo que no es necesario realizar ninguna instalación y únicamente precisa de conexión a internet, lo que facilita su uso multicéntrico. Permite analizar parámetros como las características demográficas, la evolución de la agudeza visual, el número de visitas o de IIV anuales, el tipo de fármaco administrado y la pauta empleada, así como la frecuencia de los efectos adversos de una cohorte de pacientes. Los datos pueden analizarse de forma individual, es decir, cada profesional o cada centro por separado, pero también pueden realizarse análisis conjuntos de distintos centros o países. Actualmente la plataforma cuenta con módulos para DMAEnv, neovascularización miópica, edema macular diabético y edema macular secundario a obstrucciones venosas retinianas (81).

Dado que es una herramienta de acceso online, para comenzar a utilizarla simplemente se debe acceder al dominio web “www.frbresearch.org”, en el cual cada médico participante (al que se le han asignado previamente unos códigos de acceso confidenciales), puede acceder al sistema. Puesto que ha sido específicamente diseñada para el seguimiento en la práctica clínica de las enfermedades maculares, su diseño tuvo en cuenta la alta prevalencia y la saturación actual de los servicios sanitarios a causa del aumento de las IIV. Por este motivo, y a diferencia de otras plataformas, una de sus características principales es que se ha reducido al máximo el conjunto mínimo de datos a introducir por parte de los investigadores; y a su vez cumple con las indicaciones del *International Consortium for Health Outcome Measurements* (ICHOM) para la DMAEn.

En primer lugar, se debe registrar al paciente dentro del sistema, especificando la fecha de nacimiento, género, etnia y el módulo en el que se desea incluirlo para registro. La primera visita (visita basal) es la que más tiempo requiere en ser completada, y consta de: fecha, AV, presión intraocular, ojo que se incluye en la auditoría (pueden ser ambos), patologías previas (p. ej. alteraciones de interfase vitreoretiniana, catarata, ambliopía...), tratamientos previos (p. ej. láser, TFD...), características angiográficas de la lesión neovascular, actividad de la misma y tipo de tratamiento administrado. Posteriormente, las visitas de seguimiento se completan de forma rápida, siendo necesario introducir únicamente la fecha, la AV, si existe actividad de la MNV y si se ha realizado tratamiento IIV (y con qué fármaco). Al terminar de introducir todos los campos de datos necesarios, el sistema permite “guardar”, de forma que los datos quedan almacenados, pero pueden editarse; o “finalizar”, tras lo cual la visita no puede ser modificada y los datos pasan a estar disponibles para su almacenamiento y análisis. Para asegurar una captura de información de alta calidad, siempre que el investigador intenta guardar/finalizar una determinada visita, el sistema comprueba de forma automática si todos los datos mínimos necesarios han sido completados, y si los valores introducidos se encuentran dentro del rango permitido. Si no es así, queda señalizada la información incorrecta o incompleta.

Right Eye details		Left Eye details	
Visual acuity		Visual acuity	
IOP (Intra Ocular Pressure)		IOP (Intra Ocular Pressure)	
Geographic Atrophy	Not present	Geographic Atrophy	Not present
Subretinal Fibrosis	Not present	Subretinal Fibrosis	Not present
PED	Not Present	PED	Hollow - SF
CNV Activity	Active Inactive NA	CNV Activity	Active Inactive NA
Treatment	Yes No	Treatment	Yes No
Adverse Events	Yes No	Adverse Events	Yes No
Procedures	Yes No	Procedures	Yes No
Discontinued treatment?	Yes No	Discontinued treatment?	Yes No

Figura 7. Interfaz de la plataforma FRB! correspondiente a una visita de seguimiento. Figura original.

Un aspecto importante a tener en cuenta es que la herramienta ha sido diseñada para preservar al máximo la seguridad de los datos de los pacientes y asegurar su anonimato. A los pacientes se les asigna, al introducirlos en el sistema, un código único (identificador), que aparece junto su fecha de nacimiento y género; en ningún momento se registran nombres de pacientes ni datos de contacto en el registro. Así, los datos están disponibles de forma pseudonimizada; y dicha pseudonimización se realiza mediante un algoritmo cifrado unidireccional (82).

Los investigadores pueden acceder a los datos de sus pacientes y realizar una extracción de estos siempre que se considere necesario. El sistema creará de forma automática un archivo *Excel*, pero es importante tener en cuenta que el análisis de la información extraída puede resultar complejo, puesto que se trabaja con miles de celdas de datos (*big data*).

La plataforma tiene, además, una función complementaria que puede resultar muy útil, pues crea de forma automática unos gráficos que resumen la evolución clínica de cada paciente, mostrando una gráfica lineal en la que se muestra la evolución de la AV de cada ojo y un gráfico de barras que representa los tratamientos administrados en cada una de las visitas. Así, dichos gráficos sintetizan de una forma muy visual el resultado de meses (o incluso años) de seguimiento y tratamiento, y pueden ser empleados como una herramienta explicativa para los pacientes en la misma consulta para ayudarles a comprender mejor su patología.

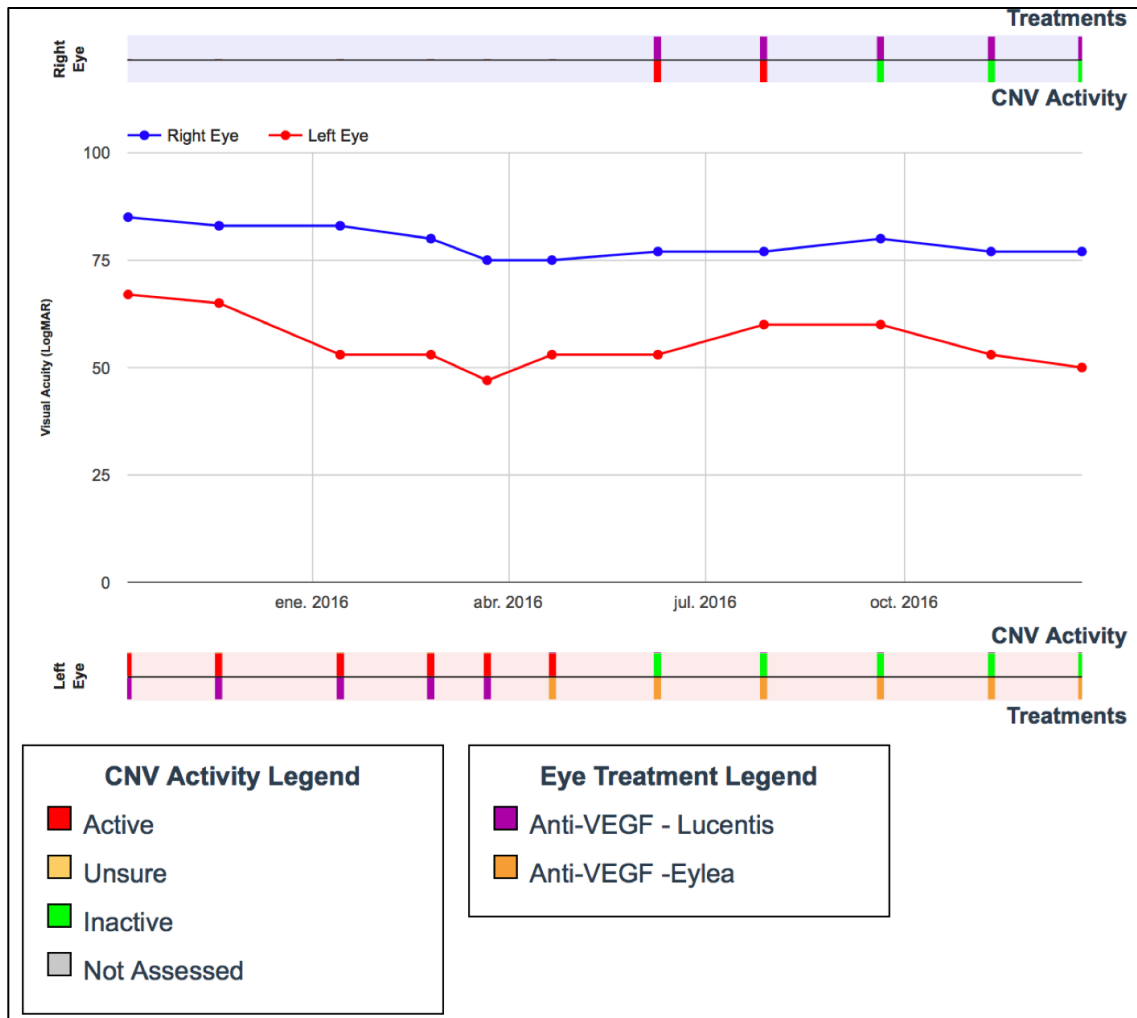


Figura 8. Gráfico generado a través de la plataforma FRB!. Se resume la evolución de la AV de ambos ojos (gráfico de líneas), los tratamientos recibidos y la actividad de la lesión neovascular en cada visita (gráfico de barras). *Figura original.*

La plataforma FRB! comenzó a utilizarse en 2007 para registrar datos sobre pacientes con DMAEnv en tratamiento intravítreo en cohortes de Australia, Nueva Zelanda y Suiza. Los primeros trabajos publicados por *Arnold et al.* en 2015 describían resultados de una cohorte de “vida real” de más de 1100 ojos en tratamiento con RBZ y AFB y en pauta T&E, consiguiendo una ganancia de AV (+5,3 letras) y una media de 13 inyecciones y 14 visitas en 24 meses (83). También publicaron en el mismo año los resultados de la comparación de dicha cohorte con la del ensayo clínico MARINA (seleccionando un subgrupo de 401 ojos del total, denominado grupo FRB-MARINA, semejante en características demográficas). Concluyeron que sus resultados eran equiparables a los obtenidos en el ensayo clínico, con una media de mejoría de AV a 12 meses de +5,5 letras en la cohorte FRB-MARINA vs +7,2 letras en el ensayo clínico; y una media de 7,3 inyecciones en 12 meses, poniendo de manifiesto la calidad de la atención sanitaria en su cohorte

de “vida real” (84). Desde entonces, el grupo de estudio ha seguido publicando las conclusiones de distintos subanálisis y comparaciones. En 2015 describieron los resultados del subgrupo de pacientes en los que se había realizado un *switch* o cambio de fármaco de RBZ a AFB durante el seguimiento debido a una mala respuesta al tratamiento inicial, con una cohorte de 384 ojos, en el que concluyeron que no había un cambio significativo de AV a los 12 meses tras el *switch* (AV basal: 63,4 vs AV 12 meses: 63,3; $p < 0,001$), pero sí una disminución en la proporción MNV activas (85). Más adelante, publicaron los resultados de tratamiento a largo plazo, con un seguimiento mínimo de 5 años y un total de 1212 ojos. Describieron que la AV mejoró de 55,1 a 61,4 letras tras los 6 primeros meses de tratamiento, mejora que se mantuvo a lo largo de 6 años de seguimiento. A los 7 años, la media de AV fue de 2,6 letras menor que la basal para la cohorte que aún permanecía en seguimiento (N=131) (86). Por otro lado, la gran cantidad de datos recolectados facilita la búsqueda de factores predictivos de respuesta al tratamiento IIV. En esta línea de investigación, el grupo del FRB! en 2019 estudió la asociación de varios factores con los resultados de AV a 3 años, y señalaron que una buena AV basal (>70 letras) es un factor fuertemente asociado (odds ratio 9,8) con un buen resultado visual a los 3 años de seguimiento (87). Estos son solo algunos ejemplos de la gran cantidad de artículos publicados sobre resultados en práctica clínica por el grupo del FRB!, que ofrecen la posibilidad de determinar la calidad de la atención ofrecida, gracias a una recolección de datos de alta calidad y de forma estandarizada.

En conclusión, la plataforma del FRB! es una herramienta validada que facilita la creación de bases de datos de “vida real” y es de ayuda a la hora de realizar auditorías sobre los resultados en salud. Es una herramienta útil y sencilla para el registro de datos en todos aquellos hospitales que no dispongan de un software informático con volcado de datos automático, puesto que el conjunto mínimo de datos ha sido reducido al máximo; de forma que completar una primera visita no debería costar más de 30-60 segundos, y una visita de seguimiento entre 15-30 segundos. Su acceso online facilita el uso multicéntrico y, dado que el investigador puede acceder a los datos siempre que considere necesario, permite un seguimiento de los resultados clínicos prácticamente en tiempo real. Entre sus desventajas, cabe mencionar que, como cualquier sistema de registro de práctica clínica, serán elevadas las pérdidas de seguimiento y se encontrará una tasa menor de adherencia a las pautas de tratamiento por factores externos a los profesionales médicos, en comparación con los ensayos clínicos. Además, se ha de tener en cuenta que, pese a su uso sencillo e intuitivo, se crea una duplicidad en la introducción de los datos (que deben registrarse en la historia clínica electrónica y en la plataforma FRB!), lo que implica un esfuerzo y tiempo extra por parte de los profesionales sanitarios.

En el momento actual, varios países europeos como Francia, Inglaterra, Italia o Portugal, así como algunos países asiáticos, han comenzado a introducir sus datos sobre DMAEnv en la plataforma del FRB!, lo que permitirá la descripción y comparación de resultados a nivel mundial. En España, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) calificó en 2018 el proyecto como estudio post-autorización de seguimiento prospectivo.

2. HIPÓTESIS

1. La plataforma online *Fight Retinal Blindness* (FRB!) permite la auditoría de resultados y la realización de comparaciones en diferentes grupos de pacientes y diferentes pautas de tratamiento, siendo una herramienta útil para el manejo de datos y obtención de resultados en salud en condiciones de práctica clínica real.
2. Es posible describir los resultados de tratamiento de pacientes con degeneración macular asociada a la edad neovascular en tratamiento intravítreo en un entorno de vida real de forma que estos reflejen la realidad de la práctica clínica en nuestro entorno a nivel nacional.

3. OBJETIVOS

Objetivo Principal

Evaluar los resultados de una unidad de terapia intravítrea en un hospital terciario de Barcelona (Hospital Clínic, sede Maternitat y sede Sagrat Cor) utilizando la plataforma online *Fight Retinal Blindness* (FRB!).

Objetivos Secundarios

1. Describir las características demográficas de la cohorte de estudio en el Hospital Clínic de Barcelona (artículo 1).
2. Comparar los resultados obtenidos con los ensayos clínicos realizados para la aprobación de cada medicamento y con estándares nacionales e internacionales de tratamiento (artículo 1).
3. Determinar el cumplimiento y la adherencia a las pautas recomendadas en ficha técnica para cada fármaco, así como sus indicaciones (artículo 1).
4. Comparar los resultados a los 12 y a los 24 meses de dos grupos de pacientes: pacientes de nuevo diagnóstico que no han recibido ningún tratamiento previo (*naïve*) vs pacientes previamente tratados con algún tipo de tratamiento intravítreo (datos no publicados).
5. Comparar los resultados a los 12 meses entre dos pautas diferentes de tratamiento: pauta fija vs *treat and extend* (artículo 1).
6. Utilizar y validar la plataforma del *Fight Retinal Blindness* (FRB!) para auditar y recoger datos de las unidades de terapia intravítrea de forma multicéntrica, con la finalidad de generar el primer registro de datos nacional con resultados de práctica clínica real en pacientes con degeneración macular asociada a la edad neovascular, que hayan sido sometidos a tratamiento con fármacos intravítreos (artículo 2).

4. MATERIAL, MÉTODOS Y RESULTADOS

4.1. ARTÍCULO 1

Treat-and-extend versus fixed bimonthly treatment regimens for treatment-naive neovascular age-related macular degeneration: real world data from the Fight Retinal Blindness registry. Figueras-Roca M, Parrado-Carrillo A, Nguyen V, Casaroli-Marano RP, Moll-Udina A, Gillies MC, Barthelmes D, Zarranz-Ventura J. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2021 Jun;259(6):1463-1470.

Objetivo: Comparar los resultados a 12 y 24 meses entre dos pautas de tratamiento con fármacos inhibidores del factor de crecimiento endotelial vascular (anti-VEGF) en pacientes con degeneración macular asociada a la edad neovascular (DMAEnv) en condiciones de práctica clínica real.

Métodos: Estudio observacional, la recolección de datos se realizó mediante la plataforma online *Fight Retinal Blindness*. Se utilizaron dos pautas distintas de tratamiento: pauta fija (PF) con aflibercept; y *treat-and-extend* (T&E) con ranibizumab y aflibercept de forma indistinta.

Resultados: Se incluyeron un total de 192 ojos, de los cuales 160 (83%) completaron un seguimiento de 12 meses (86 T&E y 74 PF) y 79 (41%) completaron 24 meses (46 T&E y 33 PF). No se encontraron diferencias estadísticamente significativas ($p > 0,05$) en cuanto a la media de agudeza visual (AV, letras logMAR) basal a 12 meses (T&E 59,6 vs PF 57,9) ni a 24 meses (T&E 61,7 vs PF 62,6); tampoco en la AV final a 12 meses (T&E 61,1 vs PF 63,0) o a 24 meses (T&E 64,8 vs PF 66,4). Por último, no se encontraron diferencias significativas en la mediana del número de inyecciones a 12 meses (T&E 7 vs PF 7) ni a 24 meses (T&E 11 vs PF 12). Pese a ello, la distribución de la frecuencia de inyecciones fue mayor en el grupo tratado con T&E, con un 35% de los ojos recibiendo ≤ 6 inyecciones a los 12 meses, comparado con sólo un 19% en el grupo de los tratados con PF ($p = 0,024$).

Conclusiones: Se obtienen resultados similares de media de AV con ambas pautas de tratamiento (T&E y PF), sin diferencias significativas en cuanto a la mediana de inyecciones. Aun así, la pauta T&E parece proporcionar una mayor distribución en la frecuencia de las inyecciones debido a un manejo individualizado del paciente, lo que puede ayudar a reducir la tasa de reinyección en algunos casos.



Treat-and-extend versus fixed bimonthly treatment regimens for treatment-naive neovascular age-related macular degeneration: real world data from the Fight Retinal Blindness registry

Marc Figueras-Roca^{1,2} · Alba Parrado-Carrillo¹ · Vuong Nguyen³ · Ricardo P. Casaroli-Marano^{1,2,5} · Aina Moll-Udina^{1,2} · Mark C. Gillies³ · Daniel Barthelmes^{3,4} · Javier Zarranz-Ventura^{1,2}

Received: 24 July 2020 / Revised: 31 October 2020 / Accepted: 10 November 2020
© Springer-Verlag GmbH Germany, part of Springer Nature 2020

Abstract

Purpose To compare the outcomes of two different antivascular endothelial growth factor treatment regimens for treatment-naive eyes with neovascular age-related macular degeneration in routine clinical care at 12 and 24 months in Spain.

Methods Observational study using the Fight Retinal Blindness (FRB) outcomes registry platform. Eyes were treated with fixed bimonthly (FB) aflibercept group at one center and a treat-and-extend (TAE) regimen using either aflibercept or ranibizumab at the other center.

Results We included 192 eyes. Of these, 160 eyes (83%) completed 12 months (86 TAE and 74 FB) and 79 (41%) completed 24 months (46 for TAE and 33 for FB) of follow-up. No statistically significant differences ($p > 0.05$) were found regarding mean visual acuity (VA, logMAR letters) at baseline (12 month cohort TAE 59.6 vs FB 57.9; 24 month cohort TAE 61.7 vs FB 62.6), final mean VA (12 month cohort TAE 61.1 vs FB 63.0; 24 month cohort TAE 64.8 vs FB 66.4), and median number of injections (12 months TAE 7 vs FB 7; 24 months TAE 11 vs FB 12). However, the distribution of injection frequencies for the TAE group was larger, with 35% of TAE eyes receiving ≤ 6 injections at 12 months compared with only 19% of FB eyes ($p = 0.024$).

Conclusion Similar VA results were observed with TAE and FB regimens, with no differences in the median number of injections. However, the TAE approach seemed to deliver a wider distribution of injection frequencies due to its individualized approach, which may help reduce the burden of injections in some eyes.

✉ Marc Figueras-Roca
mafiguer@clinic.cat

¹ Institut Clínic d'Oftalmologia (ICOF), Hospital Clínic de Barcelona, C/Sabino de Arana 1, 08028 Barcelona, Spain

² Biomedical Research Institute August Pi i Sunyer (IDIBAPS), Barcelona, Spain

³ Macular Research Group, Save Sight Institute, University of Sydney, Sydney, Australia

⁴ Department of Ophthalmology, University Hospital Zurich and University of Zurich, Zurich, Switzerland

⁵ Department of Surgery, School of Medicine, University of Barcelona, Barcelona, Spain

Key messages

- According to several clinical trials, a treat-and-extend (TAE) intravitreal anti-VEGF approach to neovascular age-related macular degeneration (nAMD) can deliver similar visual acuity (VA) results as fixed regimens. Whether this also occurs in the real-world is of great practical interest.
- We found that TAE and fixed-bimonthly anti-VEGF regimens for nAMD provided similar VA outcomes in an uncontrolled observational setting.
- Treat-and-extend seemed to deliver a more individualized approach with a wider distribution of injection frequencies, which may help reduce the burden of injections in some eyes.

Keywords Neovascular age-related macular degeneration · Treat and extend · Fixed bimonthly · Electronic medical record · Benchmark standard · Naive

Introduction

Neovascular age-related macular degeneration (nAMD) is currently the leading cause of legal blindness in adults over 65 years old in most developed societies [1–3]. Intravitreal injection of anti-vascular endothelial growth factor (VEGF) agents is the gold-standard treatment for nAMD [2, 4–6]. Contrary to clinical trial scenarios, the exponentially growing activity burden related to an increasing prevalence of nAMD cases represents a significant challenge for retina departments worldwide nowadays. Different treatment strategies have been proposed to reduce the treatment burden associated to nAMD management in the real world, since the pivotal clinical trials of intravitreal therapy for nAMD used mainly fixed dosing intervals, either monthly or bimonthly [4–6].

The *pro-re-nata* (PRN) strategy, proposed by the PrONTO study in 2007, consisted of monthly visits with injections given only when lesions were active, mainly assessed by optical coherence tomography (OCT). Whereas visual outcomes were comparable to those achieved with monthly injections, the need for monthly monitoring made this approach difficult to implement in routine clinical care so more proactive regimens were increasingly adopted [7–9].

Treat and extend (TAE) [10–12] is a proactive treatment regimen in which treatment is administered in each visit, but the treatment intervals change depending on the CNV activity: if the lesion is inactive, treatment intervals are extended typically by 2 weeks; if, conversely, the lesion is active, treatment intervals are reduced, e.g., by 2 weeks. Strong clinical evidence of each regimen's advantages and disadvantages is now widely known [13–17]. In general, variable treatment interval approaches appear to yield visual acuity outcomes that are not inferior to fixed interval regimens with fewer injections [11, 18, 19]. In nAMD, this real world data is particularly important given that high treatment burden could potentially prevent outcomes of routine clinical care to

achieve those observed in clinical trials, which cannot be effectively generalized [14, 20].

Despite the importance of observational studies of treatment outcomes in real world practice, the vast majority of observational reports on nAMD outcomes focus on the results of a single treatment regimen, with very few real world studies that have compared different treatment strategies. With this aim in mind, we set up an observational comparative study of outcomes of a fixed regimen (bimonthly aflibercept) versus a TAE regimen in naive nAMD eyes at 12 and 24 months using the Fight Retinal Blindness (FRB) online outcomes registry software [21].

Materials and methods

Study design

This was a database observational study of treatment-naive nAMD eyes that had undergone anti-VEGF intravitreal therapy according to routine clinical care in two sites in Spain and had been tracked using the FRB system online tool [21]. Both study sites belong to the same ophthalmology service (Institut Clinic of Ophthalmology, Hospital Clinic of Barcelona, Barcelona, Spain) acting in two different outreaches (Maternitat: site A; Sagrat Cor: site B) operating with different treatment regimens due to logistic and site-specific reasons. The FRB system is a prospectively designed observational web-based registry that collects data from each clinical visit including visual acuity (VA) notation as minimum angle of resolution (logMAR) letters (best of uncorrected, corrected or pinhole visual acuity), choroidal neovascular (CNV) lesion activity presence in each visit—intraretinal or subretinal fluid by OCT or hemorrhage by funduscopy—intravitreal treatment (IVT) and associated ocular adverse events. Treatment decisions and visit schedules were driven by real world site

procedures and routine clinical care. Institutional review board and ethics committee approvals were obtained from both study sites, and all study participants provided written informed consent.

Study population and outcome measures

Treatment-naive nAMD eyes tracked in the FRB registry between March 2015 and June 2019 were included in the study. Eyes completing a minimum follow-up of 12 months were analyzed, with an additional analysis of eyes that completed 24 months of treatment. Two independent IVT units of the same tertiary referral ophthalmology service participated in the study, with different treatment regimens selected at physician discretion. One site used fixed bimonthly (FB) aflibercept and the other site followed a TAE approach with either aflibercept or ranibizumab. The fixed aflibercept regimen consisted in 3 monthly injections as a loading dose followed by FB dosing during the first 12 months; then, if the CNV was inactive, the dosing interval changed to every 3 months, which could be shortened back to bimonthly if the CNV reactivated. The other site followed a standard TAE approach using either aflibercept or ranibizumab after a loading dose of 3 monthly injections. The TAE site carried out IVT at the time of the clinical evaluation whereas the FB site performed IVT in the following 7 days because of drug availability within the pharmacy department of that site. The primary outcome measure was final VA at 12 and 24 months for the eyes that completed these follow-up periods. Secondary outcomes were VA change from baseline, number of injections, number of visits and proportion of eyes maintained on different treatment intervals (i.e., ≤ 4 weeks, 5–6 weeks, 7–8 weeks, 9–10 weeks, 11–12 weeks, and ≥ 13 weeks).

Statistical analysis

Absolute frequencies and percentages (%) were used to describe categorical variables as well as overall number of eyes in each treatment interval. Description of quantitative variables was performed with mean and standard deviation (SD), median (first and third quartiles [Q1, Q3]), and 95% confidence interval (CI) where appropriate. Student's *t*, Wilcoxon rank-sum, ANOVA, and chi-square tests were used as appropriate to compare baseline characteristics between site groups for 12- and 24-month completers. Visual acuity outcomes over 12 and 24 months were assessed using longitudinal generalized additive models. Longitudinal models included all available visit data from completers and noncompleters and were adjusted for age and VA at baseline and inpatient correlation. The resulting adjusted estimates of VA were calculated for both groups assuming equal age and VA at baseline set at the sample mean of the overall cohort. Negative binomial regression adjusted for age and VA at baseline, and

inpatient correlation was used to compare injections and visits. A bilateral type I error of 5% was established. All analyses were performed using R version 3.6.1.

Results

Recorded data included 192 treatment-naive nAMD eyes receiving antiVEGF therapy eyes under either FB (site A) or TAE (site B), with no significant differences in gender distribution, mean age and mean baseline VA (Table 1). Once inclusion criteria were applied, outcomes were analyzed for 160 eyes (86 for the TAE and 74 for the FB site) that were followed for at least 12 months, of which 79 eyes also completed a 24-month follow-up period (46 for site TAE and 33 for site FB). No statistically significant differences were found for baseline VA (logMAR letter score) in the 1-year group (mean [SD] TAE 59.6 [17.1] vs FB 57.9 [16.5], $p = 0.545$) and the 2-year group (TAE 61.7 [15.1] vs FB 62.6 [14.6], $p = 0.786$) (Tables 2 and 3).

Regarding functional outcomes, VA change (adjusted by age and baseline VA) and final VA were analyzed. No statistically differences between treatment regimens at 12 months were found in VA change (mean [95% CI] TAE + 0.5 [− 2.1, + 3.5] vs FB + 5.2 [+ 2.2, + 8.3], $p = 0.104$) or final mean VA (TAE 61.1 [20.0] vs FB 63.0 [16.5], $p = 0.513$) (Table 2, Fig. 1). Considering the 24-month group, no differences were found in either VA change (mean [95% CI] TAE − 0.1 [− 3.2, + 3.0] vs FB + 3.6 [− 1.3, + 8.6], $p = 0.931$) or final mean VA (TAE 64.8 [15.4] vs FB 66.4 [16.2], $p = 0.319$) (Table 3, Fig. 1).

Site A (FB) cases were predominantly treated with aflibercept whereas site B (TAE) used aflibercept in approximately 60% and ranibizumab in 40% of cases, maintaining this distribution at both 12- and 24-month timepoints. No differences were found in the proportion of active lesions between FB and TAE cases at 1 year (56% vs 47%; $p = 0.262$) and two years (47% vs 48%; $p = 0.954$) (Tables 2 and 3). The median number of injections at 12 months (TAE 7 vs FB 7, $p = 0.410$) and 24 months (TAE 11 vs FB 12, $p = 0.742$) was similar for both treatment regimens. However, the distribution of injection frequency (Fig. 2) for the TAE group was wider, with 35% of TAE eyes receiving ≤ 6 injections at 12 months compared with only 19% of FB eyes ($p = 0.024$). Similarly, at 24 months, 39% of TAE eyes received ≤ 10 injections compared with 15% in the FB group ($p = 0.021$). There were also more eyes in the TAE group that had a treatment interval of at least 12 weeks by the end of the first year compared with eyes in the FB group (42% vs. 25%, respectively, $p = 0.032$).

Finally, a subgroup descriptive analysis between 12-month follow-up completers and noncompleters of possible differences in gender, age, and baseline VA between was also undertaken (Table 4). Compared to the completers group, the noncompleters group was found to have a lower proportion

Table 1 Demographics partitioned by treatment regimens

	All Eyes	Treat-and-extend	Fixed bimonthly	<i>p</i> value
Eyes	192	102	90	
Patients	165	94	71	
Females, % patients	63.0%	64.9%	60.6%	0.684
Age, mean (SD)	81.8 (7.3)	82.8 (7.0)	80.7 (7.5)	0.044
Baseline VA				
Mean (SD)	58.0 (17.6)	58.3 (18.1)	57.7 (17.1)	0.812
Median (Q1, Q3)	65.0 (50.0, 70.0)	65.0 (48.5, 70.0)	62.5 (53.0, 69.2)	0.605
≤ 35 letters, <i>n</i> (%)	28.0 (14.6%)	15.0 (14.7%)	13.0 (14.4%)	1.000
≥ 70 letters, <i>n</i> (%)	60.0 (31.2%)	37.0 (36.3%)	23.0 (25.6%)	0.149

Q1 first quartile (25th percentile); *Q3* third quartile (75th percentile); *SD* standard deviation; *VA* visual acuity in logMAR letters

of women (41.4% vs. 66.9%, $p = 0.028$), an older mean age (85.3 vs. 81.1 years old, $p = 0.001$) but no differences in mean [SD] baseline VA (53.9 [21.1] vs. 58.8 [16.8], $p = 0.225$).

Discussion

This observational real-world study on nAMD treatment regimens has found TAE to deliver similar visual acuity results compared with a FB approach, with fewer injections in approximately a quarter of treated eyes, highlighting the possibility of

overtreatment by fixed regimens approaches in a routine clinical setting. We report good visual acuity outcomes of TAE and FB regimens for nAMD with similar median number of injections, although the distribution of injections was wider in the TAE group with more eyes receiving fewer injections compared with FB.

The increasingly higher burden associated to nAMD treatment represents a significant public health challenge worldwide. IVT rates are expected to grow exponentially in the coming years [2, 22] due to population ageing and the chronic treatment-dependent maintenance of existing patients. There

Table 2 Visual outcomes at 12 months for treatment-naïve eyes comparing TAE vs. FB-treated eyes

	Treat-and-extend	Bimonthly	<i>p</i> value
Completers	86	74	
Baseline VA			
Mean (SD)	59.6 (17.1)	57.9 (16.5)	0.545
Median (Q1, Q3)	65.0 (50.0, 71.8)	60.0 (53.0, 69.2)	0.398
Final VA			
Mean (SD)	61.1 (20.0)	63.0 (16.5)	0.513
Median (Q1, Q3)	65.5 (50.0, 75.8)	68.5 (53.5, 75)	0.780
VA ≤ 35, % baseline/% final	14.0%/12.8%	13.5%/10.8%	0.936/0.700
VA ≥ 70, % baseline/% final	39.5%/41.9%	25.7%/50.0%	0.063/0.303
VA change			
Mean (95% CI)	1.5 (− 1.5, 4.5)	5.0 (1.3, 8.7)	0.148
Median (Q1, Q3)	2.0 (− 4, 8.8)	5.0 (0.0, 14.5)	0.068
Adjusted mean (95% CI)*	0.5 (− 2.1, 3.5)	5.2 (2.2, 8.3)	0.104
VA change, % loss/% gain			
≥ 5 letters	24.4%/38.4%	18.9%/55.4%	0.401/0.031
≥ 10 letters	14.0%/23.3%	13.5%/39.2%	0.936/0.029
≥ 15 letters	14.0%/15.1%	8.1%/25.7%	0.243/0.096
Active lesions, % visits	46.5%	55.6%	0.262
Injections, median (Q1, Q3)	7.0 (6.0, 8.0)	7.0 (7.0, 8.0)	0.410
Ranibizumab, %/Aflibercept, %	37.9%/62.1%	1.7%/98.3%	< 0.001

*Mean and median VA change adjusted for baseline VA and age

CI confidence interval; *Q1* first quartile (25th percentile); *Q3* third quartile (75th percentile); *SD* standard deviation; *VA* visual acuity in logMAR letters

Table 3 Visual outcomes at 24 months for treatment-naïve eyes comparing TAE vs. FB-treated eyes

	Treat-and-extend	Bimonthly	<i>p</i> value
Completers	46	33	
Baseline VA			
Mean (SD)	61.7 (15.1)	62.6 (14.6)	0.786
Median (Q1, Q3)	67.0 (50.0, 73.0)	65.0 (57.0, 75.0)	0.811
Final VA			
Mean (SD)	64.8 (15.4)	66.4 (16.2)	0.356
Median (Q1, Q3)	70.0 (57.5, 77)	75.0 (57.0, 77.0)	0.319
VA ≤ 35, % baseline/% final	8.7%/6.5%	6.1%/9.1%	0.663/0.671
VA ≥ 70, % baseline/% final	47.8%/56.5%	39.4%/57.6%	0.457/0.926
VA change			
Mean (95% CI)	3.1 (− 1.0, 7.1)	3.8 (− 1.9, 9.4)	0.408
Median (Q1, Q3)	2.5 (− 3.0, 11.5)	5.0 (0.0, 10)	0.315
Adjusted mean (95% CI)*	− 0.1 (− 3.2, 3.0)	3.6 (− 1.3, 8.6)	0.931
VA change, % loss/% gain			
≥ 5 letters	21.7%/39.1%	15.2%/60.6%	0.462/0.060
≥ 10 letters	15.2%/28.3%	9.1%/27.3%	0.419/0.923
≥ 15 letters	8.7%/21.7%	9.1%/18.2%	0.951/0.698
Active lesions, % visits	48.1%	47.3%	0.954
Injections, median (Q1, Q3)	11.0 (9.0, 13.0)	12.0 (11.0, 13.0)	0.742
Ranibizumab, %/Aflibercept, %	41.8%/58.2%	2.5%/97.5%	< 0.001

*Mean and median VA change adjusted for baseline VA and age

CI confidence interval; Q1 first quartile (25th percentile); Q3 third quartile (75th percentile); SD standard deviation; VA visual acuity in logMAR letters

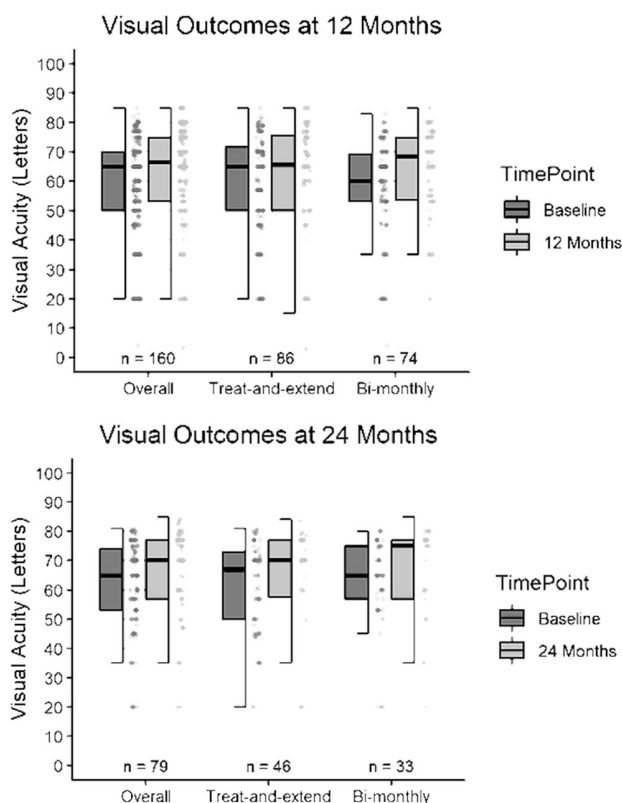


Fig. 1 Hybrid boxplot of visual outcomes at 12 months (above) and 24 months (below) for treatment-naïve 24-month completers (overall), treat-and-extend, and bi-monthly treated eyes. The whiskers represent the 25th and 75th quartiles plus or minus the interquartile range. Each dot represents an individual eye

is strong clinical evidence that supports the benefits of proactive treatment regimens, extending the effect of the injected drugs beyond the intended duration described in the original drug label. For instance, ranibizumab, which was originally licensed for a monthly-based regimen, had also been proven effective in TAE approaches in clinical trials [11]. Aflibercept, which was originally intended for bimonthly injections after a 3-monthly loading dose, had its drug label changed to allow a TAE approach after the loading dose according to clinical studies [23, 24].

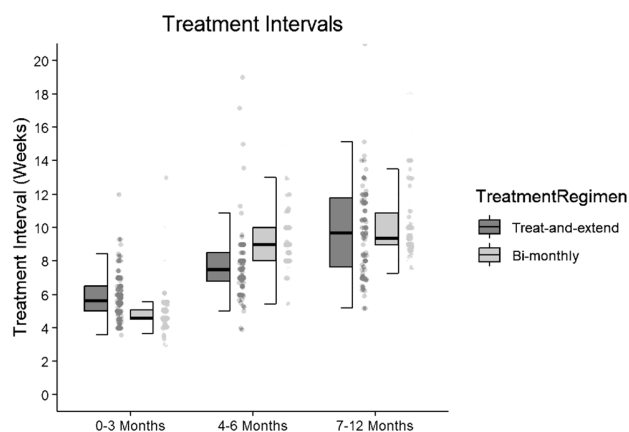


Fig. 2 Hybrid boxplot of treatment intervals at different time periods for treat-and-extend and bi-monthly treated eyes (12 months series). The whiskers represent the 25th and 75th quartiles plus or minus the interquartile range. Each dot represents an individual eye. Intervals: 4 weeks: 10–34 days; 6 weeks: 35–48 days; 8 weeks: 49–61 days; 10 weeks: 62–76 days; 12 weeks: 77–90 days; 14 weeks: 91–104 days; 16+ weeks: > 105 days

Table 4 Demographics partitioned by 12-month follow-up completers and noncompleters

	Completers	Noncompleters	<i>p</i> value
Eyes	160	32	
Patients	142	29	
Females, % patients	66.9%	41.4%	0.028
Age, mean (SD)	81.1 (7.4)	85.3 (6.3)	0.001
Baseline VA			
Mean (SD)	58.8 (16.8)	53.9 (21.1)	0.225
Median (Q1, Q3)	65.0 (50.0, 70.0)	62.5 (48.8, 66.2)	0.309
≤ 35 letters, <i>n</i> (%)	19 (11.9%)	6 (18.8%)	0.424
≥ 70 letters, <i>n</i> (%)	73 (45.6%)	7 (21.9%)	0.142

Q1 first quartile (25th percentile); Q3 third quartile (75th percentile); SD standard deviation; VA visual acuity in logMAR letters

Considering nAMD as a common and chronic disease, one should however bear in mind that clinical trial outcomes may not always be translated to routine clinical care. Patient comorbidities, loss of follow-up and treatment of very good or very poor visual acuity cases—outside clinical trial visual acuity inclusion criteria—are issues in real-world nAMD practice that result in variation in visual improvements and other outcomes that are found less in clinical trials. These issues may represent a significant disadvantage of variable treatment intervals regimens compared to fixed regimens in routine clinical care [14, 20]. Several observational real-world data series have recently reported good visual acuity results of TAE approaches for nAMD [15, 25]. There is, however, a paucity of information about direct comparisons to compare the outcomes of TAE versus fixed regimens in a real-world setting.

The present study found similar VA outcomes of both TAE and FB regimens after 12 and 24 months of treatment. No statistically significant differences were found regarding VA change and final VA in either the 12 or 24-month cohorts (Tables 2 and 3, Fig. 1). Interestingly, both groups reached a final VA that was consistent with previously published reports in real life settings [16, 17, 20]. Although no statistically significant differences were observed, VA change in all analyses tended to favor FB, with a baseline- and age-adjusted mean at 12 months of + 0.5 TAE vs + 5.2 FB ($p = 0.104$) and at 24 months of - 0.1 TAE vs + 3.6 FB ($p = 0.931$). Furthermore, eyes within the FB group at 12 months had more eyes with ≥ 5 and ≥ 10 letter gains than the TAE group (Table 2) although these differences were not found at 24 months and proportions with VA loss were similar between the two groups. As a whole, even though no statistically significant differences were found in mean baseline VA for each group (Tables 2 and 3), a “floor effect” may still be found which may have conferred on the FB group a greater chance to obtain visual gains than the TAE group, as indeed was observed in our

results [26]. Taking into account these considerations, we could conclude that no statistically significant differences in visual outcomes were observed between TAE and FB cases in our study cohort. Further research on larger cohorts may identify statistically significant differences where we have only observed trends.

In contrast, interestingly, we found important differences regarding the distribution of antiVEGF injection number, and therefore treatment intervals, between both treatment regimens (Tables 2 and 3, Fig. 2). This data is relevant, as it may highlight the potential of TAE to individualize treatment in each case and reduce the risk of under and overtreatment with fixed regimens in routine clinical care in selected eyes. As expected, injection numbers were less widely distributed in the FB treatment regimen cohort than in the TAE cohort. Whereas variation in treatment intervals when applying a FB regimen represents by definition a failure in the treatment plan, it may be expected in a real-life observation study, where not all patients can be managed under ideal conditions due to the limited capacity of the clinical units and the activity burden associated with routine clinical care. For instance, up to 25% of eyes in the FB cohort ended the first year of treatment receiving IVT 12-weekly. On the other hand, variability in the number of injections in the TAE group represent the core of this regimen’s rationale, individualizing treatment according to the lesion activity in each specific case, keeping those patients with more active lesions on shorter treatment intervals and extending those with good response in longer ones. Of note, our finding that a notable proportion of active lesions, as defined by strict criteria that included the existence of subretinal fluid only on the OCT examination, still achieved good VA results is consistent with the findings of the FLUID randomized clinical trial that a degree of subretinal fluid may be tolerated without sacrificing visual gains [27].

Nonetheless, our TAE findings are consistent with those reported in both clinical trials and real world data studies [23, 25]. In summary, a TAE regimen allows the clinician to tailor and individualize the therapeutic approach to each patient. TAE has therefore allowed a quarter of the treated cases (Q1) to stay on longer treatment intervals. In our series with fewer injections than the FB regimen (Tables 2 and 3) but with no differences in the median and third quartile (Q3) distribution of number of treatments, maintaining similar visual outcomes with both approaches.

This observational analysis has several strengths and limitations to disclose. One strength is that this sample of real world data provides important information on how treatment regimens perform in routine clinical practice outside the strict conditions of randomized clinical trial conditions, and as such its conclusions have high external validity [14, 20]. In addition, the FRB registry system is a well validated tool which assures the collection of high quality data and standardized measurements worldwide [21]. There are, however, some sources of potential bias. Since

patients were not randomly assigned to either group, selection bias may have occurred, even if no significant differences were observed in their participants' characteristics. In addition, as it is inherent to a real-life study, the lack of a strict treatment protocol may allow differences between physicians with regards to their grading of CNV lesion activity and therefore the reinjection frequency, a particularly important feature in the TAE group. Patients in the TAE group were treated with either predominantly ranibizumab or aflibercept so drug-related biases could also be present. However, recently published data on TAE approaches have found no differences between ranibizumab and aflibercept with regards to VA outcome and number of injections [23]. Finally, a degree of caution should be applied in interpreting the results of the present study since its observational nature resulted in a relatively high dropout rate after 24 months which may overestimate the benefits of treatment if patients discontinued treatment due to a poor result. In addition, 12-month noncompleters descriptive analysis, compared to the completers group, (Table 4) found no differences in baseline VA even though presenting with an older age and higher proportion of men, which could have influenced early dropout rate.

In conclusion, our study presents evidence that TAE reduces the burden of antiVEGF injections for nAMD in some eyes, maintaining similar visual outcomes in routine clinical care. Such information complements data from clinical trials and enhances current knowledge on how TAE performs in real world conditions, particularly in the number of injections needed to maintain good visual acuity outcomes. These results will be useful for future national and international multicenter studies of differences between dosing regimens and agents that seek to optimize the outcomes of antiVEGF therapies in individual nAMD patients in our clinics.

Data availability Data is available upon request to corresponding author.

Compliance with ethical standards

Conflict of interest MCG and DB are inventors of the software used to collect the data for this analysis. MFR reports personal fees from Allergan outside the submitted work. JZV reports personal fees from Allergan, Bayer, Novartis, and Roche outside the submitted work.

Ethics approval Institutional review board and ethics committee approvals were obtained from both study sites.

Consent to participate and for publication All study participants provided written informed consent.

References

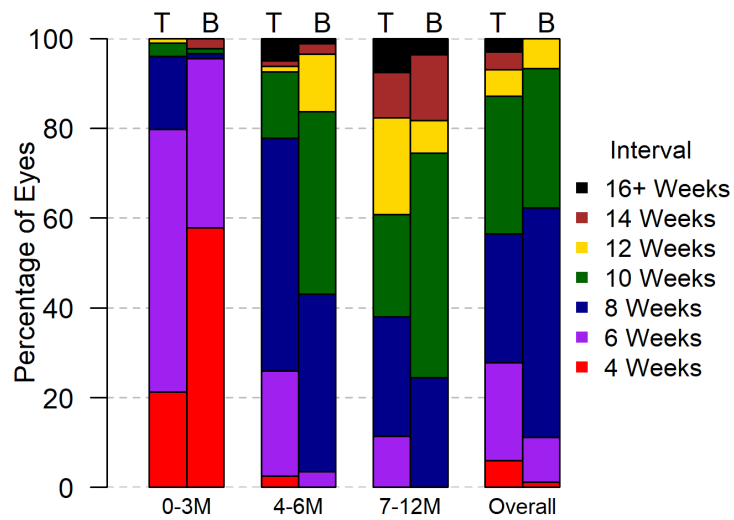
- Smith W, Assink J, Klein R et al (2001) Risk factors for age-related macular degeneration: pooled findings from three continents. *Ophthalmology*. 108(4):697–704
- Schmidt-Erfurth U, Chong V, Loewenstein A et al (2014) Guidelines for the management of neovascular age-related macular degeneration by the European Society of Retina Specialists (EURETINA). *Br J Ophthalmol* 98(9):1144–1167
- Friedman D, O'Colmain B, Muñoz B et al (2004) Prevalence of age-related macular degeneration in the United States. *Arch Ophthalmol* 122(4):564–572
- Rosenfeld PJ, Brown DM, Heier JS et al (2006) Ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med* 355(14):1419–1431
- Brown DM, Kaiser PK, Michels M et al (2006) Ranibizumab versus verteporfin for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med* 355(14):1432–1444
- Schmidt-Erfurth U, Kaiser PK, Korobelnik JF et al (2014) Intravitreal aflibercept injection for neovascular age-related macular degeneration: ninety-six-week results of the VIEW studies. *Ophthalmology*. 121(1):193–201
- Fung AE, Lalwani GA, Rosenfeld PJ et al (2007) An optical coherence tomography-guided, variable dosing regimen with intravitreal ranibizumab (Lucentis) for neovascular age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol* 143(4):566–583
- Martin DF, Maguire MG, Fine SL et al (2012) Ranibizumab and bevacizumab for treatment of neovascular age-related macular degeneration: two-year results. *Ophthalmology*. 119(7):1388–1398
- Zarranz-Ventura J, Liew G, Johnston RL et al (2014) The neovascular age-related macular degeneration database: report 2: incidence, management, and visual outcomes of second treated eyes. *Ophthalmology*. 121(10):1966–1975
- Berg K, Hadzalic E, Gjertsen I et al (2016) Ranibizumab or bevacizumab for neovascular age-related macular degeneration according to the lucentis compared to avastin study treat-and-extend protocol. *Ophthalmology* 123(1):51–59
- Silva R, Berta A, Larsen M et al (2018) Treat-and-extend versus monthly regimen in neovascular age-related macular degeneration: results with ranibizumab from the TREND study. *Ophthalmology*. 125(1):57–65
- DeCroos FC, Reed D, Adam MK et al (2017) Treat-and-extend therapy using aflibercept for neovascular age-related macular degeneration: a prospective clinical trial. *Am J Ophthalmol* 180:142–150
- Almuhtaseb H, Kanavati S, Rufai SR et al (2017) One-year real-world outcomes in patients receiving fixed-dosing aflibercept for neovascular age-related macular degeneration. *Eye*. 31:878–883
- Talks J, Daien V, Finger RP et al (2019) The use of real-world evidence for evaluating anti-vascular endothelial growth factor treatment of neovascular age-related macular degeneration. *Surv Ophthalmol* S0039-6257(17):30337–30335
- Arnold JJ, Campain A, Barthelmes D et al (2015) Two-year outcomes of “treat and extend” intravitreal therapy for neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology*. 122(6):1212–1219
- Jaki Mekjavić P, Gregorčič B, Oberč C et al (2018) Treat-and-extend therapy using intravitreal aflibercept for neovascular age-related macular degeneration: 2-year real-world practice data from Slovenia. *BMC Ophthalmol* 18(1):333
- Vardarinos A, Gupta N, Janjua R et al (2017) 24-month clinical outcomes of a treat-and-extend regimen with ranibizumab for wet age-related macular degeneration in a real life setting. *BMC Ophthalmol* 17(1):58
- Haga A, Kawaji T, Ideta R et al (2018) Treat-and-extend versus every-other-month regimens with aflibercept in age-related macular degeneration. *Acta Ophthalmol* 96(3):e393–e3e8
- Gillies MC, Walton RJ, Arnold JJ et al (2014) Comparison of outcomes from a phase 3 study of age-related macular degeneration with a matched, observational cohort. *Ophthalmology*. 121(3):676–681

20. Mehta H, Tufail A, Daien V et al (2018) Real-world outcomes in patients with neovascular age-related macular degeneration treated with intravitreal vascular endothelial growth factor inhibitors. *Prog Retin Eye Res* 65:127–146
21. Gillies M, Walton R, Liang J et al (2014) Efficient capture of high-quality data on outcomes of treatment for macular diseases: the Fight Retinal Blindness! Project. *Retina*. 34:188–195
22. Wong WL, Su X, Li X et al (2014) Global prevalence of age-related macular degeneration and disease burden projection for 2020 and 2040: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Glob Health* 2(2):e106–e116
23. Gillies MC, Hunyor AP, Arnold JJ et al (2019) Effect of ranibizumab and aflibercept on best-corrected visual acuity in treat-and-extend for neovascular age-related macular degeneration: a randomized clinical trial. *JAMA Ophthalmol* 137(4):372–379
24. Ohji M, Takahashi K, Okada AA et al (2020) Efficacy and safety of intravitreal aflibercept treat-and-extend regimens in exudative age-related macular degeneration: 52- and 96-week findings from ALTAIR. *Adv Ther* 37(3):1173–1187
25. Barthelmes D, Nguyen V, Daien V et al (2018) Two year outcomes of “Treat and Extend” intravitreal therapy using aflibercept preferentially for neovascular age-related macular degeneration. *Retina*. 38(1):20–28
26. Gillies MC, Campain A, Barthelmes D et al (2015) Long-term outcomes of treatment of neovascular age-related macular degeneration: data from an observational study. *Ophthalmology*. 122(9):1837–1845
27. Guymer RH, Markey CM, McAllister IL et al (2018) Tolerating subretinal fluid in neovascular age-related macular degeneration treated with ranibizumab using a treat-and-extend regimen: FLUID study 24-month results. *Ophthalmology*. 126(5):723–734

Publisher's note Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

Material suplementario artículo 1

Figure. Treatment intervals over different time periods over the 12 months of treatment for treat-and-extend (T) and bi-monthly (B) treated eyes.



4 weeks: 10-34 days; 6 weeks: 35-48 days; 8 weeks: 49-61 days; 10 weeks: 62-76 days; 12 weeks: 77-90 days; 14 weeks: 91-104 days; 16+ weeks: >105 days

4.2. ARTÍCULO 2

Creation of a neovascular age-related macular degeneration national database using a web-based platform: Fight Retinal Blindness Spain. Report 1: Visual outcomes. Zarranz-Ventura J, Parrado-Carrillo A, Nguyen V, Sararols L, Garay-Aramburu G, Puzo M, Arruabarrena C, Figueras-Roca M, Gillies MC, Casaroli-Marano RP; from the writing committee of the Fight Retinal Blindness Spain (FRB! Spain) Users Group. *Clin Exp Ophthalmol*. 2022 Apr;50(3):312-324.










Objetivo: Estudiar los resultados visuales de pacientes con degeneración macular asociada a la edad neovascular (DMAEnv) tratados con fármacos inhibidores del factor de crecimiento endotelial Vascular (anti-VEGF) a nivel nacional.

Métodos: Estudio nacional multicéntrico con 28 centros participantes en el que se evalúan los resultados de práctica clínica de pacientes con DMAEnv tratados con inyecciones intravítreas de fármacos anti-VEGF en pauta fija bimestral (PF) o régimen *treat-and-extend* (T&E). La recogida de datos se realizó mediante la plataforma online *Fight Retinal Blindness*, validada por el consorcio internacional ICHOM (*International Consortium for Health Outcome Measurements*). El conjunto mínimo de datos incluyó: datos demográficos, agudeza visual (AV) medida según el logaritmo del ángulo mínimo de resolución (logMAR) al inicio y en todas las visitas realizadas, número de inyecciones y número de visitas.

Resultados: Se incluyeron 1273 ojos de 1014 pacientes, de los cuales 971 eran pacientes *naïve* (TN) y 302 habían sido tratados previamente (PT). No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la media (\pm desviación estándar) de AV basal entre TN y PT: 57,5 (\pm 19,5) y 62,2 (\pm 17), respectivamente ($p > 0,001$). La media de AV final a los 24 meses fue de 60,4 (\pm 21,2) y 59,8 (\pm 21,1) ($p = 0,326$), respectivamente. El cambio medio de AV a los 12/24 meses fue de +4,2/+2,9 letras en los TN y +0,1/-3,4 letras en los PT ($p < 0,001$ / $p < 0,001$). El porcentaje de pacientes que ganaron/perdieron ≥ 15 letras a 24 meses fue de 24,8%/14,5% en los TN y 10,3%/15,7% en los PT. La mediana del número de inyecciones/visitas a 12 meses fue de 7/9 en los TN y 6/8 en los PT ($p = 0,002$ / $p < 0,001$). A los 24 meses fue de 11/16 y 11/14 respectivamente ($p = 0,329$ / $p < 0,001$). Los fármacos anti-VEGF empleados fueron ranibizumab (39,5%), aflibercept (41,2%) y bevaciumab (19,3%).

Conclusiones: Se pueden realizar estudios poblacionales a gran escala y auditorías de resultados de práctica clínica de forma sencilla si se provee a los profesionales sanitarios de las herramientas de gestión de datos adecuadas. Los resultados descritos representan una medida de la calidad de la atención dispensada a los pacientes con DMAE neovascular a nivel nacional.

Creation of a neovascular age-related macular degeneration national database using a web-based platform: Fight Retinal Blindness Spain. Report 1: Visual outcomes

Javier Zarranz-Ventura MD, PhD^{1,2}  | Alba Parrado-Carrillo MD^{1,2}  |
 Vuong Nguyen PhD³  | Laura Sararols MD⁴ | Gonzaga Garay-Aramburu MD⁵  |
 Martín Puzo MD⁶  | Carolina Arruabarrena MD⁷  |
 Marc Figueras-Roca MD, PhD^{1,2}  | Mark C. Gillies MD, PHD³  |
 Ricardo P. Casaroli-Marano MD, PhD^{1,2,8}  | from the writing committee of the Fight
 Retinal Blindness Spain (FRB! Spain) Users Group¹

¹Hospital Clínic de Barcelona, Barcelona, Spain

²Institut de Investigacions Biomèdiques August Pi I Sunyer (IDIBAPS), Barcelona, Spain

³Save Sight Institute, Sydney Medical School, University of Sydney, Sydney, Australia

⁴Fundació Privada Hospital Asil Granollers, Granollers, Spain

⁵OSI Araba, Vitoria, Brazil

⁶Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza, Spain

⁷Hospital Universitario Príncipe de Asturias, Madrid, Spain

⁸Department of Surgery, School of Medicine, Universitat de Barcelona, Barcelona, Spain

Correspondence

Javier Zarranz-Ventura, Hospital Clínic of Barcelona, C/Sabino Arana 1, Barcelona, Spain 08028,
 Email: zarranz@clinic.cat

Abstract

Background: To study the visual outcomes of neovascular AMD (nAMD) treated with anti-vascular endothelial growth factor (VEGF) drugs at national level.

Methods: Multicenter national database of nAMD eyes treated with anti-VEGF intravitreal injections (ranibizumab, aflibercept, bevacizumab) in fixed bimonthly (FB) or treat-and-extend (TAE) regimens. Demographics, visual acuity (VA) in logarithm of the minimum angle of resolution (logMAR) ETDRS letters at baseline and subsequent visits, number of injections and visits data were collected using a validated web-based tool (Fight Retinal Blindness!).

Results: 1273 eyes (1014 patients) were included, 971 treatment naïve (TN) and 302 previously treated (PT). Baseline VA (mean \pm SD) was 57.5 (\pm 19.5) and 62.2 (\pm 17) ($p > 0.001$), and 24 months final VA was 60.4 (\pm 21.2) and 58.8 (\pm 21.1) ($p = 0.326$), respectively. Mean VA change at 12/24 months was +4.2/+2.9 letters in TN eyes and +0.1/−3.4 letters in PT eyes ($p < 0.001/p < 0.001$). The percentage of ≥ 15 letters gainers/losers at 24 months was 24.8%/14.5% in TN, and 10.3%/15.7% in PT eyes. The median number of injections/visits at 12 months was 7/9 in TN and 6/8 in PT ($p = 0.002/p < 0.001$) and at 24 months was 11/16 in TN and 11/14 in PT ($p = 0.329/p < 0.001$). Study drugs included ranibizumab (39.5%), aflibercept (41.2%) and bevacizumab (19.3%).

Javier Zarranz-Ventura and Alba Parrado-Carrillo have contributed equally to the manuscript and should be considered equivalent first authors.

A complete list of members of the FRB! Spain Users Group is detailed in Appendix S1.

This is an open access article under the terms of the Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivs License, which permits use and distribution in any medium, provided the original work is properly cited, the use is non-commercial and no modifications or adaptations are made.

© 2022 The Authors. *Clinical & Experimental Ophthalmology* published by John Wiley & Sons Australia, Ltd on behalf of Royal Australian and New Zealand College of Ophthalmologists.

Funding information

This work was supported in part by a grant from Novartis Pharmaceuticals. No member or affiliate of Novartis had any input into data analysis, interpretation of the data or writing the manuscript.

Conclusion: Independent, large-scale national audits are feasible if committed health care professionals are provided with efficient information technology systems to do them. The results described here represent an adequate measurement of the quality of care delivered nationwide and benchmark the clinical management of nAMD at a country level compared to other real-world international cohorts.

KEYWORDS

aflibercept, age-related macular degeneration, audit, benchmark standard, bevacizumab, national database, national dataset, neovascular AMD, ranibizumab

1 | INTRODUCTION

There is a growing interest for anti-VEGF therapy outcomes from routine clinical practice. In neovascular age-related macular degeneration (nAMD), the broader criteria for eligibility of treatment compared with randomised clinical trials (RCT) and the potential for undertreatment may result in lower visual gains.¹ In the last decade, the evolution of treatment regimens such as fixed bimonthly (FB) or treat-and-extend (TAE) have heavily influenced the treatment guidelines worldwide.² Meanwhile most of the RCT employed monthly and bimonthly treatment regimens, real world-studies transitioned from pro-re-nata (PRN) approaches to the adoption of pro-active regimens with TAE or FB injections, a paradigm shift that was reflected in significant improvements in routine clinical care outcomes.¹ Recently, several trials have compared the clinical outcomes of fixed dosing with TAE regimens, that are being adopted by many physicians worldwide for its potential to reduce the treatment burden while maintaining an adequate control of the disease.^{3,4}

In parallel, the advent and development of electronic medical records (EMR) systems has allowed data from multiple centres to be collated.⁵⁻⁷ In the last decade, two EMR systems and one online based-tool have reported valuable information about real-world AMD clinical outcomes. The use of a single EMR software was used in the United Kingdom to create the AMD EMR dataset that provided data from over 22,000 patients.⁷ In the United States, the Intelligent in Sight Registry (IRIS) gathered data from over 14,000 nAMD patients.⁸ Finally, the Fight Retinal Blindness (FRB!) registry has collated data from 7000 patients in Australia, New Zealand and Switzerland.^{9,10} These three approaches have provided the largest evidence proof of real-world clinical outcomes of anti-VEGF therapies, including visual outcomes, the optimum treatment regimens, the results of switching drugs, the time to lesion inactivation, the intercentre variability or the involvement and outcomes of treated fellow eyes.^{1,5-7,10-13}

However, very few studies have reported specifically outcomes at a national level in an individual country. This is a significant factor, as the environment in which anti-VEGF therapy is applied varies considerably between countries due to factors such as the presence of a public national health service or a private practice system, treatment access, drug reimbursement schemes and regulatory issues that ultimately depend on national bodies, as well as adherence to national colleges or clinical societies guidelines.^{14,15} Very few national datasets have been published on this topic in a multicentre setting, and most of them were carried out in the PRN regimen era.¹⁶⁻²⁰

In Spain, data about AMD real world outcomes are scarce. There is only one previous multicentric report in the PRN era in 2013, which clearly reported undertreatment in a small series of 12 selected centres,²¹ and few small single centre series that presented data with FB and TAE regimens.²²⁻²⁵ For these reasons, no information is available about the visual outcomes and treatment frequency achieved with proactive regimens nationwide in Spain, as no multicentric studies have been previously conducted in routine clinical care.

The aim of this project is to collate a national dataset of nAMD eyes treated with anti-VEGF drugs in Spain, using an international consortium health outcomes measurement (ICHOM)-compliant validated online web-based tool, the FRB! nAMD module, to audit the clinical outcomes at a national level and benchmark our performance with other international studies.

2 | METHODS

2.1 | Study design, setting and ethics approval

National, multicentre, observational study. The Spanish drug agency (Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, AEMPS) classified the study as a

prospective follow-up post-authorization study (EPA-SP) (27th June 2018), and ethics approval was obtained from the coordinating centre Institutional Review Board (IRB) (HCB/2018/0123). All local approvals were obtained from the local authorities (July 2019–March 2020). A total number of geographically diverse 28 hospitals were granted with licences to use the online platform, data extraction was performed by 26th April 2020 and data were delivered to the analysis team by May 2020. The study adhered to the tenets of the Declaration of Helsinki and followed the STROBE checklist for reporting observational studies. All patients in ongoing treatment provided their written informed consent.

2.2 | Variables

Analysis was restricted to eyes undergoing intravitreal therapy with anti-VEGF drugs for nAMD (i.e., ranibizumab, aflibercept, bevacizumab). Data entry was performed using an electronic web-based online platform, the FRB! AMD module.²⁶ This electronic form has a structured dataset that allows rapid pooling of the data fields collected, including VA for each eye, choroidal neovascularization (CNV) lesion activity and treatment details (i.e., drug) and complications. Post-operative local and systemic complications fields were also collected. Patient reported outcome measures (PROMs) electronic questionnaires were also available to participating centres (not analysed in this report).

2.3 | Data sources/measurements

Demographics included age, sex, ethnicity and smoking habit. Ocular data included phakic status, previous ocular surgery, previous treatments and ocular comorbidities. The best-measured VA was expressed as Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS) LogMAR letters at all time points. Analysis for eyes with very low VA was undertaken by substituting counting fingers (CF), hand movement (HM), and perception of light (PL) with 2.0, 2.3, and 2.7, respectively.²⁷ Eyes with previous vitrectomy surgery or steroid injections were excluded. For subgroup analysis, we defined two non-overlapping participant groups, “treatment naïve” (TN) including eyes with no previous treatments for nAMD, and “previously treated” (PT) including eyes that received any previous intravitreal injection (i.e., previous anti-VEGF treatment) prior to the baseline visit.

2.4 | Statistical methods

Baseline and demographic characteristics were summarised with percentages for categorical variables, and mean,

standard deviation (SD), median, first and third quartiles (Q1, Q3) for continuous variables. Observations began at the first treatment visit and continued until the 12-month visit (365 ± 30 days) or the last observed visit if they did not complete 12 months of follow-up. Subgroup analysis (TN vs. PT eyes) were performed with t-tests, Wilcoxon rank sum tests, Chi-square tests and Fisher's exact tests, where appropriate. Crude visual and anatomic outcomes used the last observation carried forward (LOCF) for non-completers.

Locally weighted scatterplot smoothing (LOESS) curves were used to visualise longitudinal trends in VA. Additionally, generalised additive mixed effects models were used to analyse longitudinal trends in VA including data from non-completers (predicted VA). Number of injections and visits were compared between TN and PT eyes with generalised Poisson mixed models with an offset for log days of follow-up. Kaplan–Meier survival curves were generated for time to non-completion and first physician grading of CNV inactivity. Analysis was performed in R version 4.0.0 (cran.r-project.org) utilising the glmmTMB (1.0.1) and mgcv (V1.8-31) packages for generalised linear and generalised additive mixed models, respectively. The survival (3.1-12) package was used to generate the Kaplan–Meier curves.

3 | RESULTS

From 16 786 eyes included in the FRB system, 3053 eyes were included in 28 participant centres in Spain and 1273 eyes (1014 patients) initiated treatment in the predefined timeframe to allow 24 months of follow up (prior to February 2018), being 971 eyes (76.2%) treatment naïve and 302 previously treated (23.7%) (Supporting information S1). Participant centres were predominantly public (82.1%, 23/28). The treatment regimens used after the three-monthly loading dose injections were FB and TAE. Demographics and clinical characteristics of study eyes are presented in Supporting information S2. Two study cohorts were defined as per the completed follow up period, 12 months ($n = 1148$, 90.2%) and 24 months ($n = 876$, 68.8%). Subgroup analysis was performed by TN and PT eyes in both study cohorts.

3.1 | Visual acuity outcomes

Visual outcomes in both study cohorts are presented in Table 1 and Figure 1. In the 12 months completers cohort, mean baseline and final VA (mean \pm standard deviation, SD) was 57.7 ± 19.6 and 60.9 ± 20.3 letters, respectively, with significant differences between TN and PT eyes at baseline VA (56.6 ± 20.1 vs. 61.2 ± 17.5 ,

TABLE 1 Clinical outcomes of study eyes

Time point	Outcome	All eyes	Pre-treated	Treatment-naive	p Value
12 months	Completers, <i>n</i> (%)	1148 (90.2%)	275 (91.1%)	873 (89.9%)	
	Baseline VA				
	Mean (SD)	57.7 (19.6)	61.2 (17.5)	56.6 (20.1)	<0.001
	Final VA				
	Mean (SD)	60.9 (20.3)	61.3 (18.5)	60.8 (20.8)	0.702
	VA <35, %				
	Baseline/% final	15.4%/13.6%	10.9%/12%	16.8%/14.1%	
	VA ≥70, %				
	Baseline/% final	35.2%/45.5%	42.9%/43.6%	32.8%/46%	
	VA change				
	Mean (95% CI)	3.2 (2.2, 4.1)	0.1 (−1.4, 1.5)	4.2 (3, 5.3)	<0.001
	VA change, % loss/% gain				
	≥5 letters	24.7%/43.6%	26.5%/30.2%	24.2%/47.8%	0.32/ <0.01
	≥10 letters	15.2%/29.4%	15.6%/17.1%	15.1%/33.2%	0.78/ <0.01
	≥15 letters	11.2%/20.4%	10.9%/9.5%	11.3%/23.8%	1.0/ <0.01
	Active visits, %	55.8%	59.8%	54.4%	0.004
	Injections, median (Q1, Q3)	7 (5, 8)	6 (5, 8)	7 (6, 8)	0.002
	Bevacizumab, %	23.8%	14%	26.7%	
	Ranibizumab, %	39.1%	38.7%	39.3%	
Aflibercept, %	37.1%	47.2%	34.1%		
Visits, median (Q1, Q3)	9 (8, 11)	8 (7, 11)	9 (8, 11)	<0.001	
24 months	Completers, <i>n</i> (%)	876 (68.8%)	223 (73.8%)	653 (67.3%)	
	Baseline VA				
	Mean (SD)	58.7 (19)	62.2 (17)	57.5 (19.5)	<0.001
	Final VA				
	Mean (SD)	60 (21.1)	58.8 (21.1)	60.4 (21.2)	0.326
	VA ≤35, %				
	Baseline/% final	14%/15.5%	10.3%/16.6%	15.3%/15.2%	
	VA ≥70, %				
	Baseline/% final	37.2%/45.4%	44.4%/40.8%	34.8%/47%	
	VA change				
	Mean (95% CI)	1.3 (0.1, 2.5)	−3.4 (−5.6, −1.2)	2.9 (1.5, 4.4)	<0.001
	VA change, %				
	Loss/% gain				
	≥5 letters	31.2%/40.6%	38.1%/26.9%	28.8%/45.3%	<0.01/<0.01
	≥10 letters	21.1%/26.9%	24.7%/14.3%	19.9%/31.2%	0.10 / <0.01
	≥15 letters	14.8%/21.1%	15.7%/10.3%	14.5%/24.8%	0.64/ <0.01
	Active visits, %	55%	58.2%	53.9%	0.057
	Injections, median (Q1, Q3)	11 (9, 14)	11 (9, 14)	11 (8, 14)	0.329

(Continues)

$p < 0.001$) but not at 12 months VA (60.8 ± 20.8 vs. 61.3 ± 18.5 , $p = 0.702$). Mean VA change (mean, 95% confidence interval, CI) was +3.2 letters in the overall cohort

(95% CI +2.2, +4.1), again with significant differences between TN (+4.2 letters, 95% CI +3, +5.3) and PT eyes (+0.1 letters, 95% CI −1.4, +1.5; $p < 0.001$). At

TABLE 1 (Continued)

Time point	Outcome	All eyes	Pre-treated	Treatment-naïve	<i>p</i> Value
	Bevacizumab, %	19.3%	10.3%	22.3%	
	Ranibizumab, %	39.5%	36.3%	40.5%	
	Aflibercept, %	41.2%	53.5%	37.2%	
	Visits, median (Q1, Q3)	15 (13, 20)	14 (12, 18)	16 (13, 20)	0.001

Note: Visual outcomes, number of injections, number of visits and percentage of visits with active lesions at 12 and 24 months for all eligible eyes, treatment-naïve and pre-treated eyes completing 12 and 24 months of treatment, respectively. *p* Values are comparing pre-treated and treatment-naïve eyes. Significant *p* values are highlighted in bold.

Abbreviations: CI, confidence interval; Q1, first quartile (25th percentile); Q3, third quartile (75th percentile); SD, standard deviation; VA, visual acuity.

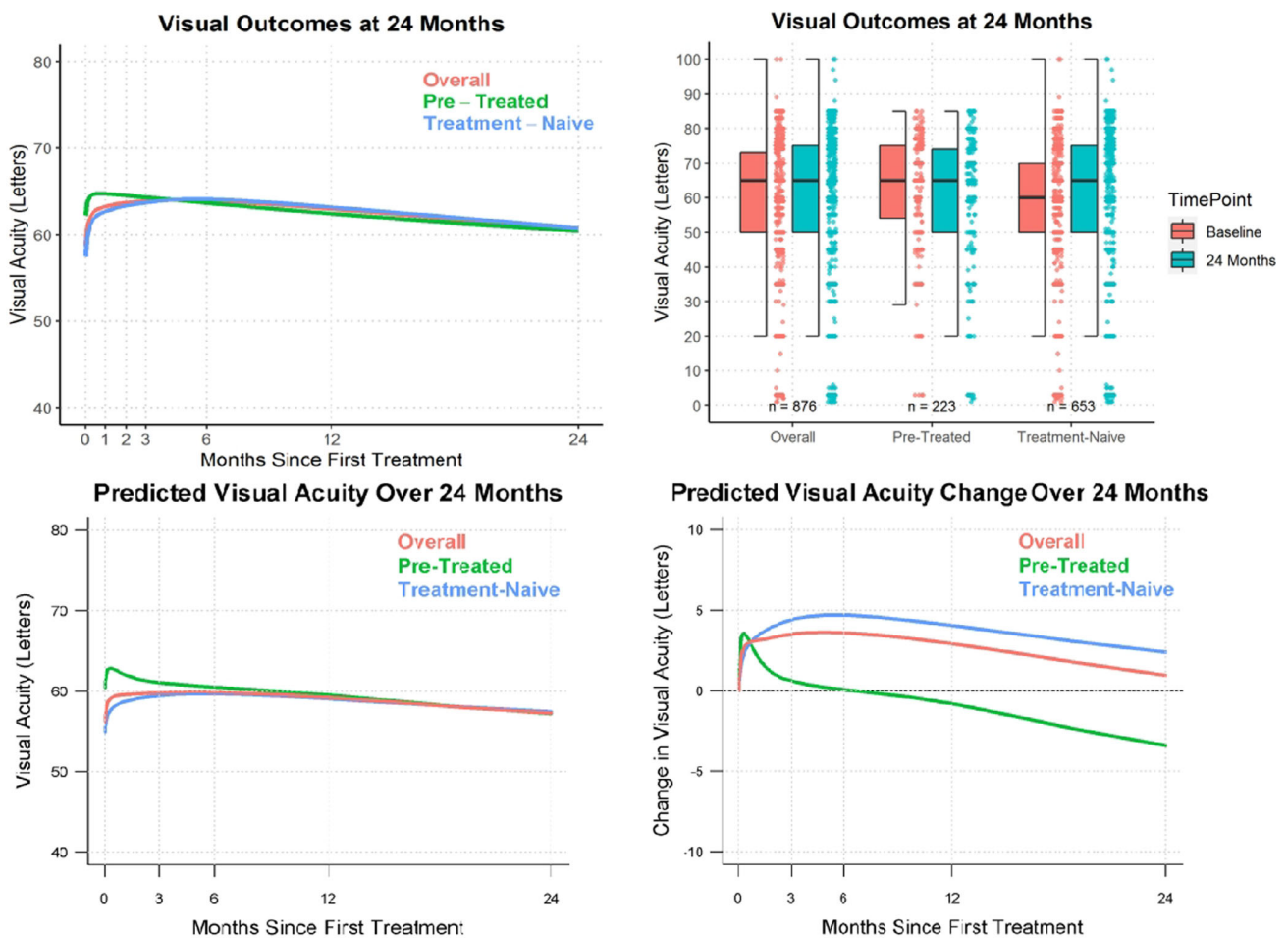


FIGURE 1 Visual outcomes at 24 months. Mean visual acuity (Top-left). Locally weighted scatterplot smoothing (LOESS) regression curve of mean visual acuity over 24 months of treatment for all 24-month completers (overall), treatment-naïve eyes, and previously treated eyes. Treatment-only visits were excluded from the model. Distribution of eyes by visual acuity levels and subgroup analysis by naïve and previously treated eyes cohorts (Top-right). Hybrid boxplot of visual outcomes at 24 months for all 24-month completers (overall), treatment-naïve eyes, and previously treated eyes. The whiskers represent the 25th and 75th quartiles plus or minus the interquartile range. Each dot represents an individual eye. Predicted visual acuity (bottom-left) and visual acuity change (bottom-right). Longitudinal generalised additive models for predicted visual acuity (A) and predicted visual acuity change (B) over 24 months of treatment for all eyes (overall), treatment-naïve eyes, and pre-treated eyes. Models included longitudinal data from completers and non-completers. Treatment-only visits were excluded from the model. The predicted mean (95% CI) change in visual acuity at 24 months when data from completers and non-completers were included was +0.9 (−0.1, 2.0) letters overall, +2.4 (1.3, 3.5) letters for treatment-naïve eyes, and −3.4 (−5.4, −1.4) letters for previously treated eyes

12 months, the percentage of 15-letters gainers/losers was 20.4%/11.2% in the overall cohort, 23.8%/11.3% in TN and 9.5%/10.9% in PT eyes.

In the 24 months completers cohort, mean baseline and final VA was 58.7 ± 19.0 and 60.0 ± 21.1 , with significant differences between TN and PT eyes in baseline VA (57.5 ± 19.5 vs. 62.2 ± 17.0 , $p < 0.001$) but not in final VA. Figure 1 shows the mean VA regression curve over 24 months (top left), and the distribution of eyes at baseline and at 24 months for the overall, TN and PT cohorts (top right). Mean VA change at 24 months was +1.3 letters (95% CI +0.1, +2.5) in the overall cohort, and significant differences were observed between TN (+2.9 letters, 95% CI +1.5, +4.4) and PT eyes (-3.4 letters, -5.6, -1.2; $p < 0.001$). At 24 months, the percentage of 15-letters gainers/losers was 21.1%/14.8% in the overall cohort, 24.8%/14.5% in TN and 10.3%/15.7% in PT eyes.

Finally, longitudinal generalised additive models were created to estimate the predicted VA and VA change over 24 months for the overall, TN and PT eyes cohorts, including data from completers and non-completers (Figure 1, bottom left and bottom right). In this analysis, the mean VA change in visual acuity at 24 months was +0.9 letters (95% CI -0.1, 2.0) in the overall cohort, +2.4 (95% CI 1.3, 3.5) letters for TN eyes, and -3.4 letters (95% CI -5.4, -1.4) letters for PT eyes.

3.2 | Number of injections, number of visits, lesions activity and study drugs

In the 12 months completers cohort, the median (Q1, Q3) number of injections was seven injections^{5,8} in the overall cohort and was significantly greater in TN eyes (7^{6,8}) than PT eyes (6^{5,8}; $p = 0.002$). Similarly, the median (Q1, Q3) number of visits was 9^{8,11} in the overall cohort and was significantly greater in TN eyes (9^{8,11}) compared to PT eyes (8^{7,11}; $p < 0.001$).

In the 24 months completers cohort, the median (Q1, Q3) number of injections was 11^{9,14} injections in the overall cohort and no differences were observed between TN (11^{8,14}) and PT eyes (11^{9,14}; $p = 0.329$). The median (Q1, Q3) number of visits was 15,^{13,20} with significant differences between TN (16^{13,20}) and PT (14^{12,18}) eyes ($p < 0.001$).

The percentage of visits with active lesions at 12/24 months was 55.8%/55%, and this was significantly lower in TN versus PT eyes at 12 months (54.5% vs. 59.8%, $p = 0.004$) but not at 24 months (53.9% vs. 58.2%, $p = 0.057$). The median time to first grading of lesion inactivity was 117 days (IQR 191), with no significant differences between TN eyes and PT eyes. No differences were observed in the survival analysis of time to first grading of lesion inactivity (Supporting information S3).

3.3 | Outcomes for non-completers

There were 397 eyes (31.2%) that did not complete 24 months follow up, of which 318 eyes were TN (32.7%) and 79 eyes were PT eyes (23.2%). The median follow up of non-completers was 425 days (IQR 292) (Supporting information S4), and at the time of dropout these eyes received a median number of seven injections (IQR 5) and a median number of nine visits (IQR 5). The mean (\pm SD) baseline and final VA of these eyes was 50.8 ± 23.8 and 50.6 ± 28.3 , with a mean VA change of -0.1 letters (95% CI -2.1, +1.8). The most frequent physician-reported reasons for study drop out prior to completing 24 months of follow up were patient deceased ($n = 14$, 3.5%), further treatment considered futile ($n = 74$, 18.6%), medically contraindicated treatment ($n = 7$, 1.8%), patient declining treatment ($n = 11$, 2.8%), patients going to another doctor ($n = 5$, 1.3%), treatment considered successful ($n = 56$, 14.1%) and unknown reason ($n = 230$, 57.9%). A description of the clinical outcomes of non-completers is detailed in Supporting information S5.

4 | DISCUSSION

This is the largest nAMD study ever conducted in Spain to evaluate the clinical outcomes of anti-VEGF therapy at a national level. The baseline characteristics, visual outcomes, number of injections and number of visits reported in this study provide a realistic estimation of how nAMD is managed in our country. The results described here are comparable to other real-world international cohorts and represent an adequate measurement of the quality of care delivered nationwide in the participant centres.

The visual outcomes reported in this series are in line with other national cohorts that evaluated pro-active treatment regimens such as TAE or FB, and although direct comparisons cannot be made, overall are better than those reported in routine clinical care in the PRN era, especially in treatment naïve eyes (Tables 2 and 3),^{7,10,15,28-32} and clearly worse than the TAE randomised clinical trials (Table 4).^{3,33-38} In the UK national AMD dataset, PRN regimens produced worse visual acuity outcomes with a lower number of injections but a greater number of visits at both 12 and 24 months (+2/-2 letters, 5.7/9.4 injections and 9.2/17.4 visits).⁵ Most other national cohort data have been reported as 12 months outcomes of PRN regimens. In Germany, the WAVE study¹⁶ reported worse visual gains (+0.02 vs. +3.2 letters in our 12-month cohort) with fewer injections (4.34 vs. 7). The LUMIERE¹⁷ and TWIN¹⁸ studies from France reported similar VA gains (+3.2 and +4.3) again with

TABLE 2 Summary of national AMD datasets clinical outcomes (cohorts with $n > 100$ eyes)—12 months results

Studies	Year	Country	Drug type	Regimen	Eyes	Centers	N	Baseline VA		Injections	Visits	Follow-up
								VA	gain			
<i>12 months</i>												
LUMIERE study—Cohen et al.	2013	France	RBZ	PRN	TN + PT	7	551	53.2	+3.2	5.1	8.6	12 months
UK-EMR—Tufail et al.	2014	UK	RBZ	PRN	TN	14	8598	55	+2	5.7	9.2	12 months
Swedish MR—Westborg et al.	2014	Sweden	RBZ/AFB	PRN	TN + PT	-	3509	62.0	+1.9	6.1	-	12 months
UK-EMR—Talks et al.	2015	UK	AFB	F	TN	14	1840	53.7	+5.1	7	7.3	12 months
TWIN study—Souied et al.	2015	France	RBZ	PRN	TN + PT	-	881	56.8	+4.3	5.6	7.4	12 months
AURA study**—Holz et al.	2016	All countries	RBZ	PRN	TN	-	1695	55.4 ^A	+2.4	5.4	5.8	12 months
		France				-	340	56.0	+0.8	4.6	4.9	
		Germany				-	232	52.9	+1.1	4.8	5.1	
		Canada				-	149	47.2	+3.2	6.8	7.7	
		UK				-	396	55.0	+6.0	5.9	6.2	
		Italy				-	272	65.5	0	4.0	4.2	
		Netherlands	-	258	50.1	+3.8	6.8	7.1				
WAVE study—Finger et al.	2017	Germany	RBZ	PRN	TN + PT	274	3470	53	+1*	4.3	-	12 months
Jaki-Mekjavić et al.	2018	Slovenia	AFB	T&E	TN	4	115	57.9	+6.5	8.4	8.8	12 months
LUMINOUS study—Holz et al.	2019	All countries	RBZ	PRN	TN	-	3379	51.9	+3.1	5.0	8.8	12 months
		Russia				20	382	42.1	+1.6	2.7	-	
		Poland				15	298	46.5	+3.0	4.0	-	
		Canada				18	376	48.3	+2.5	7.5	-	
		Germany				18	128	53.3	+2.3	5.2	-	
		Australia				21	158	52.9	+4.5	8.7	-	
		UK				49	746	56.3	+2.7	5.5	-	
		Slovakia				12	293	56.6	+2.5	5.6	-	
Japan	91	406	57.6	+6	0	4.0	-					
SIERRA-AMD—Khanani et al.	2020	USA	RBZ/AFB/BEV	F/T&E	TN + PT	58	32840	53.1	+1.1	7.6	9.2	12 months
In-EYE ^C trial—Lopez-Galvez et al.	2020	Spain	RBZ	PRN	TN	31	104	56.7	+7.3	7.4	13.6	12 months
				FB		103	59.2	+7.0	7.6	8.6		
				T&E		99	54.8	+6.7	9.3	10.4		
THIS STUDY—FRB Spain (Zarranz-Ventura et al. 2022)	2022	Spain	RBZ/AFB/BEV	F/T&E	TN + PT	28	1148	57.7	+3.2	7^B	9^B	12 months
					TN		873	56.6	+4.2	7	9	
					PT		275	61.2	+0.1	6	8	

Note: *Converted from LogMAR scale, **AURA was conducted in eight countries: France, Germany, Canada, UK, Italy, the Netherlands, Ireland and Venezuela. The last two are not included in the table as per their national cohort size ($n < 100$ eyes), ^Abaseline VA in the overall cohort, ^Bmedian, ^Cthe In-EYE Trial is not a routine clinical care study, it is a national clinical trial included in the table for outcome comparison purposes]. Abbreviations: AMD, age-macular degeneration; AFB, aflibercept; F, fixed; TN, treatment naïve; PRN, pro-re-nata; PT, previously treated; RBZ, ranibizumab; RL, real-life; T&E, treat-and-extend; VA, visual acuity.

TABLE 3 Summary of national AMD datasets clinical outcomes (cohorts with n>100 eyes)—24 months results

Studies	Year	Country	Drug type	Treatment regimen	Eyes	Centers	N	Baseline VA	VA gain	Injections	Visits	Follow-up
<i>24 months</i>												
UK-EMR—Tufail et al.	2014	UK	RBZ	PRN	TN	14	4990	55	+1	9.4	17.4	24 m
Casaroli-Marano et al.	2014	Spain	RBZ	PRN	TN	12	208	47.93	+3.13	6.1	9	24 m
FRB Australia—Arnold et al.	2015	Australia	RBZ/AFB	T&E	TN	-	1198	56.5	+5.3	13.0	14.6	24 m
AURA study*—Holz et al.	2015	All countries	RBZ	PRN	TN	-	1184	55.4 ^A	+0.6	8.9	9.8	24 m
		France				-	240	56.0	+0.8	7.4	8.1	
		Germany				-	136	52.9	-0.8	7.2	8.1	
		Canada				-	107	47.2	+1.6	12.1	14.6	
		UK				-	350	55.0	+4.1	9.5	10.2	
		Italy				-	159	65.5	-2.9	6.2	6.7	
		Netherlands				-	163	50.1	+2.6	10.9	11.7	
AURA study**—Ziemsens et al.	2015	Germany	RBZ	PRN	TN	28	420	52.9	-0.8	5.6	10.9	24 m
AURA study**—Van Asten et al.	2019	Netherlands	RBZ	PRN	TN	-	337	50.4	+2.6	8.8	-	24 m
AURA study**—Sivaprasad et al.	2016	UK	RBZ	PRN	TN	13	410	55.0	+4.1	9.0	18.4	24 m
UK-EMR—Almuhtaseb et al.	2017	UK	AFB	FB	TN	17	1180	56.3	+2.3	11.3	12	24 m
Jaki-Mekjavić et al.	2018	Slovenia	AFB	T&E	TN	4	115	57.9	+7.0	6.1	6.4	24 m
SIERRA-AMD—Khanani et al.	2020	USA	RBZ/AFB/BEV	FB/T&E	TN + PT	58	17171	53.1	-1.3	14.3	17.5	24 m
THIS STUDY—FRB Spain (Zarranz-Ventura et al. 2022)	2022	Spain	RBZ/AFB/BEV	FB/T&E	TN + PT	28	876	58.7	+1.3	11^A	15^A	24 months
					TN		653	57.5	+2.9	11	16	
					PT		223	62.2	-3.4	11	14	

Note: *AURA was conducted in eight countries: France, Germany, Canada, UK, Italy, the Netherlands, Ireland and Venezuela. The last two are not included in the table as per their national cohort size ($n < 100$ eyes).

**Independent country publications from the AURA study. ^AMedian.

Abbreviations: AMD, age-macular degeneration; AFB, aflibercept; FB, fixed bimonthly; TN, treatment naïve; PRN, pro-re-nata; PT, previously treated; RBZ, ranibizumab; RL, real-life; T&E, treat-and-extend; VA, visual acuity.

TABLE 4 Summary of treatment and extend regimen randomized clinical trials results in age-related macular degeneration at 12 and 24 months

Studies	Year	Drug type	Treatment regimen	Eyes	N	Baseline VA	VA gain	Injections	Visits
12 months results									
TREX—Wykoff <i>et al.</i>	2015	RBZ	Monthly vs. TAE	TN	60	60.5 ^A	+9.2 vs. +10.5	13.0 vs. 10.1	-
TREND—Silva <i>et al.</i>	2018	RBZ	Monthly vs. TAE	TN	650	60.6 vs. 59.5	+7.9 vs. +6.9	11.1 vs. 8.7	-
CANTREAT—Kertes <i>et al.</i>	2019	RBZ	Monthly vs. TAE	TN	526	59.5 vs. 58.9	+6.0 vs. +8.4	11.8 vs. 9.4	-
ALTAIR—Ohji <i>et al.</i>	2020	AFB	TAE with 2 weeks vs. 4 weeks adjustments	TN	246	54.8 vs. 55.3	+9.0 vs. +8.4	7.2 vs. 6.9	-
ARIES—Mitchell <i>et al.</i>	2021	AFB	TAE with 2 weeks vs. 8 weeks adjustments	TN	271	60.2 vs. 61.3	+7.8 vs. +10.2	7.1 vs. 8.0	-
THIS STUDY—FRB Spain (Zarranz-Ventura <i>et al.</i> 2022)	2022	RBZ/AFB/BEV	Two monthly fixed/TAE	TN + PT	1148	57.7	+3.2	7^B	9^B
24 months results									
TREX—Wykoff <i>et al.</i>	2016	RBZ	Monthly vs. TAE	TN	50	60.0 ^A	+10.5 vs. +8.7	25.5 vs. 18.6	-
CANTREAT—Kertes <i>et al.</i>	2020	RBZ	Monthly vs. TAE	TN	466	59.4 vs. 59.6	+6.0 vs. +6.8	23.5 vs. 17.6	-
ALTAIR—Ohji <i>et al.</i>	2020	AFB	TAE with 2 weeks vs. 4 weeks adjustments	TN	246	54.8 vs. 55.3	+7.6 vs. +6.1	10.4 vs. 10.4	-
ARIES—Mitchell <i>et al.</i>	2021	AFB	TAE with 2 weeks vs. 8 weeks adjustments	TN	210	60.2 vs. 61.3	+4.3 vs. +7.9	12 vs. 13	-
THIS STUDY—FRB Spain (Zarranz-Ventura <i>et al.</i> 2022)	2022	RBZ/AFB/BEV	Two months fixed/TAE	TN + PT	876	58.7	+1.3	11^A	15^A

Note: ^ABaseline VA in the overall cohort, ^Bmedian.

Abbreviations: AMD, age-macular degeneration; AFB, aflibercept; TN, treatment naive; PT, previously treated; RCT, randomized clinical trial; RBZ, ranibizumab; TAE, treat-and-extend; VA, visual acuity.

fewer injections (5.1 and 5.6) and visits (8.6 and 7.4) compared to our study (nine visits). The VA gains of patient cohorts may vary depending on the baseline VA and do not necessarily represent the quality of care delivered. Interestingly, the baseline VA observed in our cohort was higher than most of these series, which may reflect fewer delays in detecting and treating the disease, as well as less potential for VA gain due to a ceiling effect. In any case, the number of injections and visits reflect a less aggressive approach to treatment than the proactive regimen followed in our study cohort.

Our data are consistent with the few national reports of outcomes of proactive treatment regimens. Similar visual gains were observed at 12 and 24 months with a FB regimen in a national cohort study from the UK (+5.1 vs. +3.2 and +2.3 vs. +1.3 letters) with the same number of injections (7 vs. 7 and 11.3 vs. 11) and fewer visits (7.3 vs. 9 and 12 vs. 15).⁷ In Australia, a TAE approach achieved better visual gains (+5.3 letters) with a higher

number of injections and visits (13 and 14.6, respectively) at 24 months.¹⁰ A recent report in the USA revealed worse visual outcomes (−1.3 letters) with more injections (14.3) and visits (17.5) at 24 months in a cohort of eyes predominantly treated with FB injections.³⁹ The apparently mediocre outcomes reported in the U.S. study, which had by far the largest numbers, may be affected by low-data quality with only 2/3 of eyes having an identifiable measurement of starting VA and a 1-year dropout rate of nearly 50%. These variations in outcomes from different regions may be related to differences in baseline VA, sample size and organisational issues including access to treatment in the different centres and countries. Overall, most of these series with these regimens report similar visual outcomes, generally with a greater number of injections and lower number of visits in TAE compared with FB regimens. Consistently with these considerations, the outcomes reported in this study suggest adequate management of nAMD nationwide in Spain in

terms of visual outcomes, number of injections and number of visits, and highlight the superior visual outcomes achieved with proactive TAE and FB regimens compared with previous reports of the outcomes of PRN regimens in real-world practice.^{5,21}

The barriers for implementation of proactive regimens in routine clinical care have been thoroughly described.^{1,40,41} A recent Spanish report identified healthcare overload, lack of human resources, healthcare coordination issues and prolonged waiting times to receive intravitreal therapy.⁴² Organisational problems, confusion over scheduling and healthcare resource availability were also identified as potential roadblocks for implementing proactive treatment regimens in real-world scenarios. Measures directed to solve administrative and managerial issues can be effectively implemented in single centres, as described in recent reports with adequate results, the challenge is to scale these measures nationwide in a multicentre setting.^{22–25} This may be one of the reasons why real world multicentric studies underperform compared to clinical trials even with fixed regimens (i.e., +5.1 vs. +8.4 letters at 12 months in the UK aflibercept cohort).⁷ Consistent with this, a recent Spanish clinical trial that compared the efficacy of different treatment regimens also found greater visual gains than we have presented here.⁴

The collation of large national datasets has been possible due to the development of adequate information technology tools, such as EMR softwares or online web-based tools, being systems that present considerable differences between them. EMR systems need local structural support, are most costly and often require the installation of a software package locally in the centres, which ultimately needs to be linked to the general hospital EMR used by other specialties outside ophthalmology. This often represents a roadblock for implementation, as the boards of many centres adopt different EMRs. Ultimately, this duplication of EMRs can often be solved with specially designed interfaces to link and integrate data between both softwares, but this commonly requires additional funding representing an extra problem for the international expansion of these systems, especially in countries which are transitioning to EMR. Conversely, web-based systems are easier to implement internationally as only an internet connection is required, with the disadvantages of requiring manual entry of data or the previously discussed export interfaces for automated data entry in the system. The implementation of the FRB! system in Spain has been possible because it allows data entry using an internet connection without requiring installation of EMR software.

This study has a number of strengths and limitations. The large sample size, the collection of an

ICHOM-compliant standardised minimum dataset using a web-based tool, the reflection of routine clinical care and the large number of centres are the strengths of this study. Its weaknesses include the use of off label medications in a fifth of the sample (19.3% bevacizumab in 24 months completers), and the loss to follow up of significant numbers of patients over time (9.8% at 12 months, 31.2% at 24 months). Whereas the first item reflects the local policies of some of the participating centres, the second is inevitable in a real-world clinical setting especially for studies over several years. Most other national studies have only reported 12-month outcomes. For this reason, to allow comparisons with other countries we present the clinical outcomes disclosed in two cohorts for 12- and 24-months completers, to benchmark our results internationally. A detailed analysis of the clinical outcomes of the non-completers cohort has been included (Supporting information S5). In this cohort, the median number of injections and visits at 12 months were consistent with the overall cohort (7 and 9, respectively), suggesting that the reasons for dropping out appear unrelated to the course of the treated disease.

In conclusion, this study, the largest ever conducted in Spain in nAMD, provides valuable data at a national level on routine clinical care. It demonstrates that independent high quality, large-scale national audits are feasible if committed health care professionals are provided with efficient IT systems to do them. The results reported in this study reflect an adequate management nationwide and benchmark the quality of care dispensed in the participating centres. This data is helpful to guide discussions on service delivery and support the implementation of measures directed to reduce the barriers to providing adequate, proactive treatment of nAMD in routine clinical practice.

ACKNOWLEDGEMENTS

The authors would like to thank Sonia de Orte Seemann from Syneos Health for her invaluable help in the overall management of this study; Sarah Steinmann for the web-based support with the FRB! platform; Guillem Masdeu, Miguel Moratalla, Judith Martinez, Daniel Garcés, Maria Jose Gonzalez and Antonia Soriano from Fundació Clínica per a la Recerca Biomedica for the administrative support with contracts and legal issues; and Laia Gomez-Baldo and Carmen Navarro from Novartis Spain for the external support during the development of this study.

CONFLICT OF INTEREST

Javier Zarranz-Ventura and Mark C. Gillies receive funding and consult for Novartis Pharmaceuticals and Bayer.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Javier Zarranz-Ventura designed the study, conducted the research, analysed and interpreted data, wrote the manuscript and is the main director and the national coordinator of the FRB! Spain project. Alba Parrado-Carrillo, Marc Figueras-Roca and Ricardo P. Casaroli-Marano collected data and edited the manuscript. Vuong Nguyen performed the statistical analysis. Mark C. Gillies is one of the inventors of the software and edited the manuscript. All authors read and approved the final manuscript.

ORCID

Javier Zarranz-Ventura  <https://orcid.org/0000-0003-2338-8143>

Alba Parrado-Carrillo  <https://orcid.org/0000-0003-0182-7950>

Vuong Nguyen  <https://orcid.org/0000-0001-9070-9803>

Gonzaga Garay-Aramburu  <https://orcid.org/0000-0001-5255-8426>

Martín Puzo  <https://orcid.org/0000-0002-5048-4846>

Carolina Arruabarrena  <https://orcid.org/0000-0002-5312-8900>

Marc Figueras-Roca  <https://orcid.org/0000-0002-0548-0539>

Mark C. Gillies  <https://orcid.org/0000-0001-8580-0274>

Ricardo P. Casaroli-Marano  <https://orcid.org/0000-0003-1812-9323>

REFERENCES

- Mehta H, Tufail A, Daien V, et al. Real-world outcomes in patients with neovascular age-related macular degeneration treated with intravitreal vascular endothelial growth factor inhibitors. *Prog Retin Eye Res.* 2018;65(September 2017):127-146.
- Schmidt-Erfurth U, Chong V, Loewenstein A, et al. Guidelines for the management of neovascular age-related macular degeneration by the European Society of Retina Specialists (EURETINA). *Br J Ophthalmol.* 2014;98(9):1144-1167.
- Kertes PJ, Galic IJ, Greve M, et al. Efficacy of a treat-and-extend regimen with ranibizumab in patients with neovascular age-related macular disease. *JAMA Ophthalmol.* 2020;138(3):244.
- López Gálvez MI, Arias Barquet L, Figueroa MS, et al. Bimonthly, treat-and-extend and as-needed ranibizumab in naïve neovascular age-related macular degeneration patients: 12-month outcomes of a randomized study. *Acta Ophthalmol.* 2020;98(7):e820-e829. <https://orcid.org/10.1111/aos.14399>
- Writing Committee for the UK Age-Related Macular Degeneration EMR Users Group. The neovascular age-related macular degeneration database: multicenter study of 92 976 ranibizumab injections: report 1: visual acuity. *Ophthalmology.* 2014;121(5):1092-1101.
- Zarranz-Ventura J, Liew G, Johnston RL, et al. The neovascular age-related macular degeneration database: report 2: incidence, management, and visual outcomes of second treated eyes. *Ophthalmology.* 2014;121(10):1966-1975.
- Almuhaseb H, Johnston RL, Talks JS, Lotery AJ. Second-year visual acuity outcomes of nAMD patients treated with aflibercept: data analysis from the UK aflibercept users group. *Eye.* 2017;31(11):1582-1588.
- Rao P, Lum F, Wood K, et al. Real-world vision in age-related macular degeneration patients treated with single anti-VEGF drug type for 1 year in the IRIS registry. *Ophthalmology.* 2018;125(4):522-528.
- Barthelmes D, Nguyen V, Daien V, et al. Two year outcomes of 'treat and extend' Intravitreal therapy using aflibercept preferentially for neovascular age-related macular degeneration. *Retina.* 2018;38(1):20-28.
- Arnold JJ, Campaign A, Barthelmes D, et al. Two-year outcomes of 'treat and extend' intravitreal therapy for neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology.* 2015;122(6):1212-1219.
- Liew G, Lee AY, Zarranz-Ventura J, et al. The UK neovascular AMD database report 3: inter-Centre variation in visual acuity outcomes and establishing real-world measures of care. *Eye.* 2016;30(11):1462-1468.
- Madhusudhana KC, Lee AY, Keane PA, et al. UK neovascular age-related macular degeneration database. Report 6: time to retreatment after a pause in therapy. Outcomes from 92 976 intravitreal ranibizumab injections. *Br J Ophthalmol.* 2016 Dec;100(12):1617-1622.
- Mehta H, Hennings C, Gillies MC, Nguyen V, Campaign A, Fraser-Bell S. Anti-vascular endothelial growth factor combined with intravitreal steroids for diabetic macular oedema. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018;4(4):1-59.
- Holz FG, Tadayoni R, Beatty S, et al. Determinants of visual acuity outcomes in eyes with neovascular AMD treated with anti-VEGF agents: an instrumental variable analysis of the AURA study. *Eye.* 2016;30(8):1063-1071.
- Holz FG, Figueroa MS, Bandello F, et al. Ranibizumab treatment in treatment-naïve neovascular age-related macular degeneration. *Retina.* 2020;40(9):1673-1685.
- Finger RP, Wiedemann P, Blumhagen F, Pohl K, Holz FG. Treatment patterns, visual acuity and quality-of-life outcomes of the WAVE study—a noninterventional study of ranibizumab treatment for neovascular age-related macular degeneration in Germany. *Acta Ophthalmol.* 2013;91(6):540-546. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1755-3768.2012.02493.x>
- Cohen SY, Mimoun G, Oubraham H, et al. Changes in visual acuity in patients with wet age-related macular degeneration treated with intravitreal ranibizumab in daily clinical practice. *Retina.* 2013;33(3):474-481. <http://dx.doi.org/10.1097/iae.0b013e31827b6324>
- Souied EH, Oubraham H, Mimoun G, et al. Changes in visual acuity in patients with wet age-related macular degeneration treated with intravitreal ranibizumab in daily clinical practice: the twin study. *Retina.* 2015;35(9):1743-1749.
- Westborg I, Granstam E, Rosso A, Albrecht S, Karlsson N, Lövestam-Adrian M. Treatment for neovascular age-related macular degeneration in Sweden: outcomes at seven years in the Swedish macula register. *Acta Ophthalmol.* 2017;95(8):787-795.
- Jaki Mekjavić P, Gregorčič B, Oberč C, Podgoršek S. Treat-and-extend therapy using intravitreal aflibercept for neovascular

- age-related macular degeneration: 2-year real-world practice data from Slovenia. *BMC Ophthalmol.* 2018;18(1):1-7.
21. Casaroli-Marano R, Gallego-Pinazo R, Fernández-Blanco CT, et al. Age-related macular degeneration: clinical findings following treatment with antiangiogenic drugs. *J Ophthalmol.* 2014;2014:1-6.
 22. Udaondo P, Salom D, García-Delpech S, Cisneros-Lanuza Á. Aflibercept as first-line therapy in patients with treatment-Naïve Neovascular age-related macular degeneration: prospective case series analysis in real-life clinical practice. *Ophthalmologica.* 2016;236(1):29-35.
 23. Castro-Navarro V, Cervera-Taulet E, Montero-Hernández J, Navarro-Palop C. One-year outcomes of the treat-and-extend approach with aflibercept in age-related macular degeneration: effects on typical choroidal neovascularization and retinal angiomatous proliferation. *Ophthalmologica.* 2017;236(4):215-222. <http://dx.doi.org/10.1159/000453281>
 24. Oca Lázaro AI, Velilla Osés S, Negro Bravo LJ. Outcomes in patients receiving fixed-dosed aflibercept for treatment-naïve neovascular age-related macular degeneration during one year of routine clinical practice. *Arch la Soc Española Oftalmol (English Ed).* 2019;94(9):430-435.
 25. Figueras-Roca M, Parrado-Carrillo A, Nguyen V, et al. Treat-and-extend versus fixed bimonthly treatment regimens for treatment-naïve neovascular age-related macular degeneration: real world data from the Fight Retinal Blindness registry. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2021;259(6):1463-1470.
 26. Gillies MC, Walton R, Liong J, et al. Efficient capture of high-quality data on outcomes of treatment for macular diseases: the Fight Retinal Blindness! Project. *Retina.* 2014;34(1):188-195.
 27. Lange C, Feltgen N, Junker B, Schulze-Bonsel K, Bach M. Resolving the clinical acuity categories 'hand motion' and 'counting fingers' using the Freiburg visual acuity test (FrACT). *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2009;247(1):137-142.
 28. Holz FG, Tadayoni R, Beatty S, et al. Key drivers of visual acuity gains in neovascular age-related macular degeneration in real life: findings from the AURA study. *Br J Ophthalmol.* 2016;100(12):1623-1628.
 29. Holz FG, Tadayoni R, Beatty S, et al. Multi-country real-life experience of anti-vascular endothelial growth factor therapy for wet age-related macular degeneration. *Br J Ophthalmol.* 2015;99(2):220-226.
 30. Ziemssen F, Eter N, Fauser S, et al. Retrospektive Untersuchung der Anti-VEGF-Behandlungsrealität und Wirksamkeit bei Patienten mit neovaskulärer altersabhängiger Makuladegeneration (nAMD) in Deutschland: Behandlungsrealität von Ranibizumab bei nAMD in Deutschland. *Ophthalmologie.* 2015;112(3):246-254. <http://dx.doi.org/10.1007/s00347-014-3217-7>
 31. van Asten F, de Jong-Hesse Y, van Lith-Verhoeven JJC, et al. Achieving balance in the treatment and monitoring of neovascular age-related macular degeneration in the real world: lessons from The Netherlands cohort of the AURA study. *Acta Ophthalmol.* 2019;97(2):e323-e324.
 32. Sivaprasad S, Hykin P, Chakravarthy U, Lotery A, McKibbin M, Napier J. A retrospective study of the real-life utilization and effectiveness of ranibizumab therapy for neovascular age-related macular degeneration in the UK. *Clin Ophthalmol.* 2016;10:87.
 33. Wykoff CC, Croft DE, Brown DM, et al. Prospective trial of treat-and-extend versus monthly dosing for neovascular age-related macular degeneration: TREX-AMD 1-year results. *Ophthalmology.* 2015;122(12):2514-2522.
 34. Silva R, Berta A, Larsen M, Macfadden W, Feller C, Monés J. Treat-and-extend versus monthly regimen in neovascular age-related macular degeneration: results with ranibizumab from the TREND study. *Ophthalmology.* 2018;125(1):57-65.
 35. Kertes PJ, Galic IJ, Greve M, et al. Canadian treat-and-extend analysis trial with ranibizumab in patients with neovascular age-related macular disease: one-year results of the randomized Canadian treat-and-extend analysis trial with ranibizumab study. *Ophthalmology.* 2019;126(6):841-848.
 36. Ohji M, Takahashi K, Okada AA, Kobayashi M, Matsuda Y, Terano Y. Efficacy and safety of intravitreal aflibercept treat-and-extend regimens in exudative age-related macular degeneration: 52- and 96-week findings from ALTAIR. *Adv Ther.* 2020;37(3):1173-1187. <http://dx.doi.org/10.1007/s12325-020-01236-x>
 37. Mitchell P, Holz FG, Hykin P, et al. Efficacy and safety of intravitreal aflibercept using a treat-and-extend regimen for neovascular age-related macular degeneration. *Retina.* 2021;41(9):1911-1920.
 38. Wykoff CC, Ou WC, Brown DM, et al. Randomized trial of treat-and-extend versus monthly dosing for neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmol Retin.* 2017;1(4):314-321.
 39. Khanani AM, Skelly A, Bezlyak V, Griner R, Torres LR, Sagkriotis A. SIERRA-AMD: a retrospective, real-world evidence study of patients with neovascular age-related macular degeneration in the United States. *Ophthalmol Retin.* 2020;4(2):122-133.
 40. Wykoff CC, Clark WL, Nielsen JS, Brill JV, Greene LS, Heggen CL. Optimizing anti-VEGF treatment outcomes for patients with neovascular age-related macular degeneration. *J Manag Care Spec Pharm.* 2018;24(2-a Suppl2-a):S3-S15. <http://dx.doi.org/10.18553/jmcp.2018.24.2-a.s3>
 41. Ross AH, Downey L, Devonport H, et al. Recommendations by a UK expert panel on an aflibercept treat-and-extend pathway for the treatment of neovascular age-related macular degeneration. *Eye.* 2020;34(10):1825-1834.
 42. García-Layana A, García-Arumí J, Figueroa MS, et al. Management of wet age-related macular degeneration in Spain: challenges for treat and extend implementation in routine clinical practice. *J Ophthalmol.* 2019;2019:1-10.

SUPPORTING INFORMATION

Additional supporting information may be found in the online version of the article at the publisher's website.

How to cite this article: Zarranz-Ventura J, Parrado-Carrillo A, Nguyen V, et al. Creation of a neovascular age-related macular degeneration national database using a web-based platform: Fight Retinal Blindness Spain. Report 1: Visual outcomes. *Clin Experiment Ophthalmol.* 2022;50(3):312-324. doi:10.1111/ceo.14054

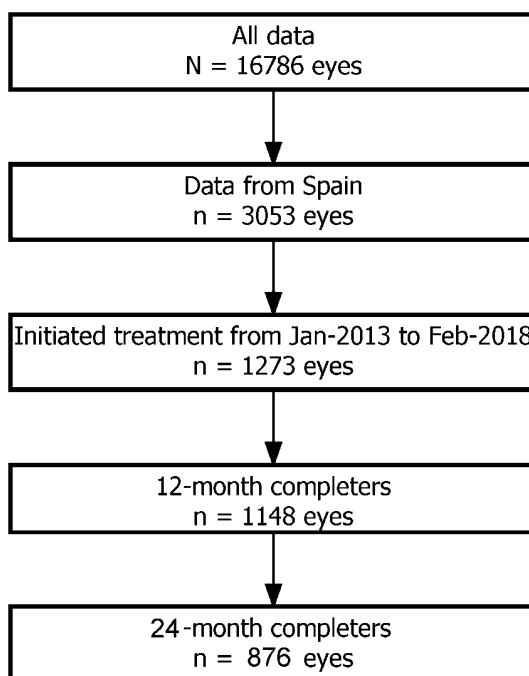
APPENDIX 1

FIGHT RETINAL BLINDNESS SPAIN users group (by center: Principal investigator and collaborators)

1. **Hospital Clínic de Barcelona, Barcelona:** Javier Zarranz-Ventura, Alba Parrado-Carrillo, Marc Figueras-Roca, Aina Moll-Udina, Jordi Izquierdo-Serra, Carolina Bernal-Morales, Socorro Alforja, Ricardo P. Casaroli-Marano
2. **Fundació Privada Hospital Asil Granollers, Granollers:** Laura Sararols-Ramsay, Gabriel Londoño, Maximiliano Olivera, Karim Bañon, Cynthia Rethati
3. **Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza:** Pilar Calvo, Jorge Sánchez, Martín Puzo, Oscar Ruiz-Moreno
4. **OSI Araba, Vitoria:** Gonzaga Garay-Aramburu, Arantza Larrauri-Arana, Angela Gómez-Moreno, David Rodríguez-Feijoo, Enrique Diaz-de-Durana-Santa-Coloma, Maialen Aldazabal-Echeveste, Zuriñe del-Barrio-Lopez-de-Ipiña, Irene Herrero-Díaz
5. **Hospital Universitario Vall de Hebrón, Barcelona:** José García-Arumí, Helena Brosa, Laura Sánchez-Vela, Miguel Angel Zapata
6. **Hospital Universitario Príncipe de Asturias, Madrid:** Carolina Arruabarrena, Rafael Montejano-Milner, Fernando de Aragón
7. **Hospital de Conxo, Santiago de Compostela:** Maximino José Abraldes López-Veiga, María Lidia Gómez Conde, María José Rodríguez-Cid, María Isabel Fernández Rodríguez, Pablo Almuiña Varela
8. **Hospital Universitario del Henares, Madrid:** Ana Fernández-Hortelano, Jesús Zarallo-Gallardo, Rosario Cobo-Soriano, Inmaculada Lozano-Escobar, Paula Moreno-Martín.
9. **Hospital Universitario Puerta del Hierro, Madrid:** Jose M^a Ruiz Moreno, Rocío Vega-González, María García Zamora, Ignacio Flores-Moreno
10. **Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Badalona:** Xavier Valdeperas, Laura Broc-Iturralde, Ferran Vilaplana Mira, Sandra Gómez Sánchez, Pamela Campos Figueroa
11. **Hospital Dos de Maig, Barcelona:** Jose Juan Escobar-Barranco, Manel Fernandez-Bonet, Begoña Pina-Marín
12. **Hospital de Torrevieja, Alicante:** Eva Salinas Martínez
13. **Hospital Universitario de La Princesa, Madrid:** Jacobo González Guijarro, Muxima Acebes García, Sonia Aparicio Sanchís, Jonathan Cacelliere Fernández, Marta Belmonte Grau
14. **Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa, Zaragoza:** Francisco Javier Ascaso Puyuelo, Ana Honrubia Grijalbo, Ana Boned Murillo, María Dolores Díaz Barreda, Guillermo Pérez Rivasés, Ismael Bakkali El Bakkali
15. **Clínica Oftalvist Valencia, Valencia:** Roberto Gallego-Pinazo, Marta Cholbi, Rosa Dolz-Marco
16. **Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid:** Marta S. Figueroa, Esther Ciancas, Julio José Gonzalez-López
17. **Hospital Universitario del Vinalopo, Alicante:** Cesar Azrak Haskour, Alvaro Piñero Sánchez
18. **Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz, Madrid:** Nélica Muñoz Sanz, Ester Carreño, Nestor Ventura
19. **Centro de Ojos de La Coruña, A Coruña:** Pablo Carnota-Méndez, Carlos Méndez-Vázquez, Carlos Torres-Borrego
20. **Villoria Clinic, Pontevedra:** Daniel Velázquez-Villoria
21. **Clinica Universidad de Navarra, Pamplona:** Alfredo García-Layana, Manuel Saenz de Viteri, Elena Alonso
22. **Hospital San Juan de Dios del Aljarafe, Sevilla:** Luis J. Castellón Torre, Pablo Catalán Muñoz, María Eugenia Tena Sempere, María de Fátima Álvarez Gil, Purificación Piñas García, María Eugenia Mantrana Bermejo
23. **Hospital Punta de Europa, Cádiz:** Francisco Javier Lavid de los Mozos
24. **Hospital Universitario La Paz, Madrid:** Mónica Asencio Duran
25. **Hospital Universitario de Bellvitge, Hospitalet del Llobregat:** Lluís Arias-Barquet, Estefanía Cobos Martín, Daniel Lorenzo Parra
26. **Hospital do Meixoeiro, Vigo:** Marta Rodríguez-Núñez, Ana Campo Gesto
27. **Clínica Rementería, Madrid:** Jesús Pareja Esteban, María del Pilar Ruiz del Tiempo
28. **Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla:** Mariano Rodríguez-Maqueda, María Angeles Espiñeira Periñan, Magdalena Sotomayor Toribio

Material suplementario artículo 2

Supplemental Material 1: Consolidated standard of reporting trials (CONSORT)-style diagram of included eyes.

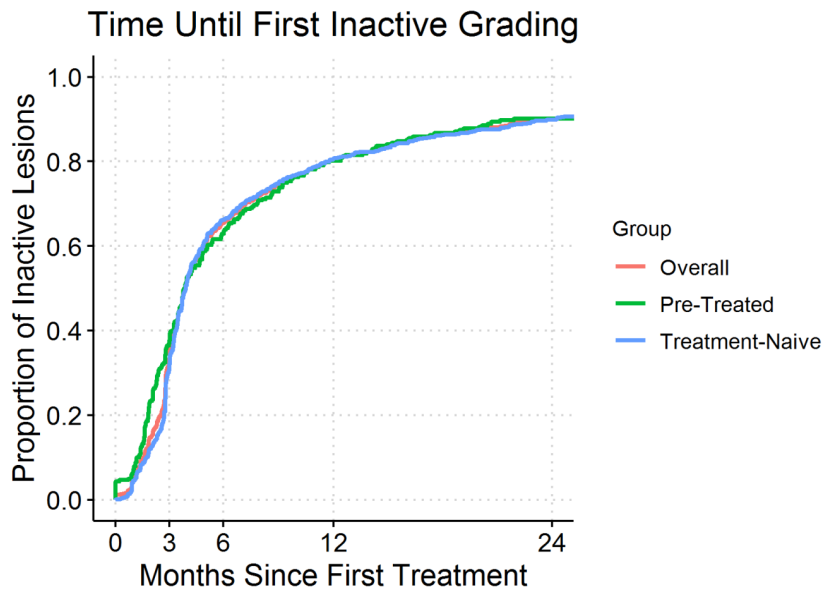


Supplemental Material 2. Demographics. Demographic information for all eligible patients, with p-values comparing pre-treated vs. treatment-naïve eyes. Significant p-values are highlighted in bold.

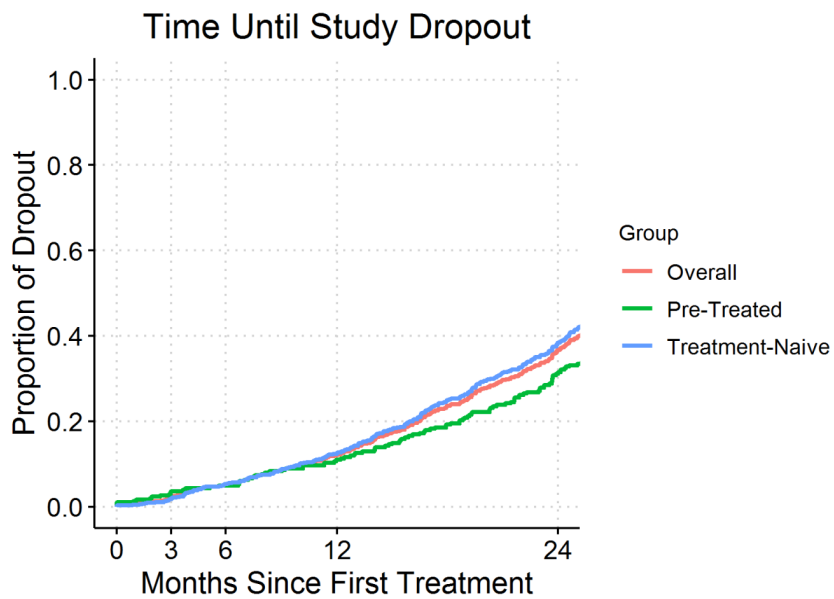
	All Eyes	Pre-treated	Treatment-naïve	P-value
Eyes	1273	302	971	
Patients	1014	264	805	
Gender, % female patients	61.5%	61.4%	61.5%	1.000
Age, mean (SD)	79.2 (8.1)	79.5 (7.6)	79.2 (8.3)	0.445
Baseline VA				
<i>Mean (SD)</i>	56.2 (20.9)	60.4 (18.2)	54.9 (21.6)	<0.001
<i>Median (Q1, Q3)</i>	60 (46, 70)	65 (50, 74)	59 (45, 70)	<0.001
≤35 Letters, n (%)	225 (17.7%)	37 (12.3%)	188 (19.4%)	0.006
≥70 Letters, n (%)	425 (33.4%)	125 (41.4%)	300 (30.9%)	<0.001

Abbreviations: Q1 = first quartile (25th percentile); Q3 = third quartile (75th percentile); SD = standard deviation; VA = visual acuity

Supplemental Material 3: Kaplan-Meier curve of time until first grading of lesion inactivity. The median time (Q1, Q3) until first grading on lesion inactivity was 117 (83, 274) days for all eyes, 116 (63, 287) days for pre-treated eyes and 118 (84, 273) days for treatment-naïve eyes.



Supplemental Material 4: Kaplan-Meier survival curve for time to study dropout for all eyes (overall), treatment-naïve eyes and pre-treated eyes. Eyes received a median (Q1, Q3) of 7 (4, 9) injections and were followed for a median of 425 (253, 545) days prior to study dropout.



Supplemental Material 5: Clinical outcomes in 24-months follow up non-completer eyes. Clinical outcomes foreyes that did not complete 24 months of follow-up.

Outcome	All Eyes	Pre-treated	Treatment-naive
Non-completers, n (%)	397 (31.2%)	79 (26.2%)	318 (32.7%)
Baseline VA			
<i>Mean (SD)</i>	50.8 (23.8)	55.2 (20.5)	49.7 (24.5)
<i>Median (Q1, Q3)</i>	57 (35, 69)	59 (49, 70)	55 (35, 65.8)
Final VA			
<i>Mean (SD)</i>	50.6 (28.3)	50.4 (26.9)	50.7 (28.7)
<i>Median (Q1, Q3)</i>	60 (20, 74)	60 (35, 72.5)	64 (20, 74)
VA ≤35, % baseline / % final	25.7% / 30.7%	17.7% / 29.1%	27.7% / 31.1%
VA ≥70, % baseline / % final	24.9% / 38%	32.9% / 36.7%	23% / 38.4%
VA change			
<i>Mean (95% CI)</i>	-0.1 (-2.1, 1.8)	-4.7 (-8.4, -1.1)	1 (-1.3, 3.3)
<i>Median (Q1, Q3)</i>	0 (-5, 9)	0 (-10, 3.5)	0 (-5, 10)
VA change, % loss / % gain			
≥5 letters	28.2% / 37%	36.7% / 22.8%	26.1% / 40.6%
≥10 letters	21.7% / 23.9%	25.3% / 10.1%	20.8% / 27.4%
≥15 letters	18.1% / 17.4%	20.3% / 7.6%	17.6% / 19.8%
Active lesion, % visits	44.3%	41.4%	44.9%
Injections, median (Q1, Q3)	7 (4, 9)	7 (3, 9)	7 (4, 10)
<i>Bevacizumab, %</i>	25.6%	22.2%	26.3%
<i>Ranibizumab, %</i>	30.5%	31.4%	30.3%
<i>Aflibercept, %</i>	43.9%	46.3%	43.4%
Visits, median (Q1, Q3)	9 (7, 12)	9 (6, 12)	10 (7, 12)

4.3 DATOS NO PUBLICADOS

Implementation of an Intravitreal Therapy online audit tool for clinical outcomes reporting: Barcelona's cohort results, Fight Retinal Blindness Spain (FRB! Spain) project. Parrado-Carrillo A, Figueras-Roca M, Casaroli-Marano RP, Barthelmes D, Gillies MC, Zarranz-Ventura J.

Objetivo: Implementar una herramienta para la auditoría de resultados de pacientes con degeneración macular asociada a la edad (DMAEnv) en tratamiento intravítreo en un centro terciario.

Método: Estudio observacional en el que se realiza una recolección de datos de práctica clínica mediante la herramienta en línea del *Fight Retina Blindness* (FRB!). Se incluyeron pacientes con DMAEnv en tratamiento intravítreo que completaron un seguimiento mínimo de 24 meses. La entrada de datos cumplió con las indicaciones del *International Consortium for Health Outcome Measurements* (ICHOM) para DMAEnv. El conjunto mínimo de datos incluyó agudeza visual (AV), tipo de fármaco administrado y número de inyecciones. Se ha realizado un análisis por subgrupos entre pacientes que no habían recibido nunca tratamiento (*naïve*, TN) y previamente tratados con algún fármaco intravítreo (PT).

Resultados: Un total de 234 ojos se incluyeron en el estudio (191 pacientes), 215 completaron 12 meses de seguimiento y 149 completaron 24 meses o. No se observaron diferencias significativas en la AV basal media (58,8 TN vs 62,7 PT, $p=0,081$) ni en la AV final a los 12 meses (TN 61,4 vs PT 62,4; $p=0,703$). Sin embargo, la mediana del cambio de AV a los 12 meses favoreció a los TN (+4 TN vs +0 PT, $p=0,010$) y la mediana del número de inyecciones no mostró diferencias significativas (7 TN vs 7 PT, $p=0,644$). No se encontraron diferencias a los 24 meses en cuanto al número de inyecciones, aunque la AV final media mostró diferencias significativas (66 TN vs 59,5 PT, $p=0,032$) y el cambio de VA favoreció de nuevo al grupo TN (+2,4 TN vs - 4,6 PT, $p=0,003$).

Conclusiones: Se ha implementado con éxito una herramienta en línea para evaluar los resultados de tratamiento intravítreo en DMAEnv en un centro de referencia. Los pacientes TN presentaron mayores ganancias de AV a los 12 meses en comparación con los PT. Este estudio demuestra que las herramientas de auditoría en línea permiten evaluar los resultados práctica clínica y comparar estos resultados con los de los ensayos clínicos pivotaes y otras series de la vida real.

Implementation of an Intravitreal Therapy online audit tool for clinical outcomes reporting: Barcelona's cohort results, Fight Retinal Blindness Spain (FRB! Spain) project

Alba Parrado-Carrillo¹, Marc Figueras-Roca^{1,2}, Ricardo P. Casaroli-Marano^{1,2,3}, Daniel Barthelmes^{4,5}, Mark C. Gillies⁵, Javier Zarranz-Ventura^{1,2}

¹ Institut Clínic d'Oftalmologia (ICOF), Hospital Clínic, Barcelona, Spain

² August Pi i Sunyer Biomedical Research Institute (IDIBAPS), Barcelona, Spain

³ University of Barcelona, Barcelona, Spain

⁴ Department of Ophthalmology, University Hospital Zurich, University of Zurich, Zurich, Switzerland

⁵ University of Sydney, Sydney Medical School, Discipline of Ophthalmology, Save Sight Institute, New South Wales, Australia Australia.

ABSTRACT

Purpose: To implement an intravitreal therapy audit tool for neovascular age-related macular degeneration (nAMD) management in a tertiary referral center.

Methods: Implementation of an online audit tool (Fight Retinal Blindness platform) for nAMD eyes receiving intravitreal therapy over a 24-month follow-up period. Data entry was compliant with the ICHOM dataset for nAMD and was performed using the license-based online system. These data included visual acuity (VA), eye conditions, injection drug and number of injections. Subgroup analysis was performed for treatment-naïve (TN) or previously treated (PT) eyes.

Results: 234 eyes (191 patients) were included in the study, 215 completed 12 months and 149 completed 24 months of follow-up. No significant differences were observed in mean Baseline VA (58.8 TN vs 62.7 PT, $p=0.081$) or final VA at 12 months (TN 61.4 vs PT 62.4; $p=0.703$). However, 12 months median VA change favoured TN cases (4 TN vs 0 PT, $p=0.010$) and median number of injections showed no differences (7 TN vs 7 PT, $p=0.644$). No statistically significant differences were found at two years on number of injections even though mean final VA showed significant differences (66 TN vs 59.5 PT, $p=0.032$) and VA change favoured the TN group (+2.4 TN vs -4.6 PT, $p=0.003$).

Conclusion. We have successfully implemented an online tool to evaluate the AMD treatment delivered in our center. TN nAMD cases presented greater VA gains at 12 months compared to PT cases. This feasibility study demonstrates that the online audit tool permits to evaluate real world intravitreal therapy outcomes and benchmark these results with clinical practice guidelines and other real-life series.

INTRODUCTION

Pivotal clinical trials have demonstrated the efficacy of drugs against vascular endothelial growth factor (VEGF) in neovascular age-related macular degeneration (nAMD) using fixed dosage treatment regimens¹⁻². These studies determine whether new treatments are effective in a highly selected group of patients that may not be representative of the general population (internal validity comes at cost of external validity of its results). Moreover, current trends in clinical practice tend to individualize treatment protocols, such as treat and extend approaches (TAE)³. Large-scale population-based observational studies therefore represent a lower level of evidence but can complement findings from clinical trials and determine treatment effects in routine clinical practice, with higher external validity. Such real-world studies track patients for longer periods of time and can provide results on safety, quality of life, long-term effectiveness and can identify significant drug adverse events that were not detected in clinical trials⁴.

The Fight Retinal Blindness (FRB!) online platform is a web-based data collection tool designed and developed at Save Sight Institute (Australia) to track clinical outcomes in routine clinical practice, with several modules including retinal diseases as nAMD or diabetic retinopathy, but also glaucoma and corneal diseases⁵. Data collection for thenAMD module include visual acuity (VA), ocular characteristics, drug types, number of injections and lesion activity at baseline and at each follow-up visit. This structured data entry system allows the collection of accurate, systematic and high-quality clinical data that enable physicians to self-audit their clinical outcomes. This ability to evaluate individual centre outcomes allow clinicians to

benchmark their real-life results with pivotal clinical trials, to compare different drugs or treatment protocols, as well as to determine long-term safety of anti-VEGF therapies in unselected eyes outside a clinical trial scenario⁶⁻⁹. Used in a multicentre setting, this tool collates a large series of eyes which allow research to identify predictive factors of treatment response, as per recent publications¹⁰. Australia, New Zealand and Switzerland have been tracking their outcomes with this system since 2007, and as January 2019 the FRB! registry included data from approximately 184.562 treatments from about 12.949 eyes of 10.100 patients with nAMD.

The opportunity to implement audit tools such as the FRB! online platform appear specially interesting in countries like Spain, where few data about real-life outcomes of anti-VEGF drugs for nAMD have been previously reported. With this aim, we established a pilot study to evaluate the feasibility of performing a real-world clinical care audit using the FRB! platform, to ascertain the outcomes of a highly efficient intravitreal therapy unit in a tertiary referral public centre of Barcelona.

METHODS

Design and Setting

Observational study data of eyes that had commenced intravitreal therapy for nAMD and had been tracked in the FRB! platform. The details of the FRB! database have been already published⁵. Briefly, collected data from each clinical visit included BCVA measured as a number of letters read on a logarithm of the minimum angle of resolution (logMAR), other ocular conditions (i.e. pseudophakia), angiography characteristics of

the lesion, activity of the choroidal neovascular membrane, treatment given, and presence of ocular adverse events. The local Ethics Committee approved this study for Clinical Research (UASP, Hospital Clinic de Barcelona, Barcelona, Spain; Ref JZV-BEV-2018-01) The research described adhered to the tenets of the Declaration of Helsinki and written informed consent was obtained from each enrolled participant. The processing, communication and transfer of personal data of all subjects comply with the provisions of European Data Protection Regulation EU 2016/679 and local law (RD 5/2018) regarding clinical data protection.

Patient Selection and Variables

Patients included in the analysis consisted of eyes initiating intravitreal therapy from March 2015 to January 2018 with either ranibizumab or aflibercept for nAMD treatment that had completed 12 or 24 months of follow-up. Treatment-naïve eyes were included as well as previously treated ones. Given treatment approaches mainly included treat and Extend (TAE) strategies as well as fixed regimes of injections^{8,11}. Lesions were graded as active if presenting with sub- or intra-retinal fluid at the optical coherence tomography (OCT) examination or new haemorrhage at dilated fundus examination.

Outcomes

The main outcomes were final VA, change in VA and number of injections and visits during follow-up. In addition, eyes were considered in two groups depending on having received prior treatment or not (treatment-naïve vs previously-treated). For each group of eyes, the median baseline VA and median final VA, as well as the proportions of eyes with VA of

>70 letters (20/40 Snellen) and <35 letters (20/200 Snellen) were obtained at 12 and 24 months. Median number of injections and visits were also reported at the same time points.

Statistical Analysis

Absolute frequencies and percentages (%) were used to describe categorical variables as well as overall number of eyes in each group. Description of quantitative variables was performed with mean \pm standard deviation (SD), median (interquartile interval [IQR]), and 95% confidence interval (CI) where appropriate. Student T, Wilcoxon rank-sum, ANOVA, Kruskal-Wallis, McNemars, Fishers and chi-square tests were used as appropriate to compare baseline characteristics between site groups for 12- and 24-month completers. A bilateral type I error of 5% was established. All analyses were performed using R version 3.3.1.

RESULTS

A total of 234 eyes from 191 patients with nAMD were entered in the FRB! system. Data collection by the FRB! online platform obtained more than 100.000 data fields, VA from 2.815 outpatient visits and more than 2.114 treatment episodes.

Study population had a mean age of 82 years at their first visit, 59.7% were female and mean baseline VA was 59.7 logMAR letters (**Table 1**). Considering pre-treatment status, 54.27% were treatment-naïve and 45.73% received prior anti-VEGF injections. During the study follow-up, a majority of patients were kept on a TAE strategy (69.8%). Regarding anti-VEGF drugs use, aflibercept was used in both groups (83.6% TN, 59.7% PT) as well as ranibizumab

(16.4% TN, 40.3% PT).

Table 2 summarizes visual outcomes at 12 months comparing TN vs PT eyes consisting in 114 TN and 101 PT eyes, with no difference in mean baseline BCVA between two groups (TN 58.8 vs PT 62.7; $p = 0.081$). No statistical differences were found in final VA (TN 61.4 vs PT 62.4; $p = 0.703$) even though a significant difference in VA change favoured TN cases (mean gain of +4.0 letters in TN compared to +0 in PT; $p = 0.010$). A VA > 70 letters (>20/40) was found in 34.2% of TN eyes vs 46.5% of PT eyes at the initial visit and in 48.2% vs 46.5% at the final visit. Regarding the number of injections during the first year, both groups showed a median of 7 injections (Q1Q3 6,8 $p = 0.644$). The median number of visits was only slightly greater in the TN group (TN 9 vs PT 7; $p < 0.001$).

Table 3 reports visual outcomes at 24 months, with a total of 67 TN and 82 PT completers. Outcomes show no differences in mean baseline VA (63.6 TN, 64.1 PT, $p = 0.844$) but TN cases perform with higher final VA (66 TN, 59.5 PT, $p = 0.032$). VA change at 24 months favoured the TN group, showing a gain of 2.4 letters in TN vs a loss of 4.6 in PT ($p = 0.003$) (**Figure 1 and 2**). At 24 months, there weren't differences in median number of injections: TN 11 (Q1Q3 10,14) vs PT 12 (Q1Q3 10,13), $p = 0.554$. No differences were found either in the median number of visits (13 TN vs 14 PT, $p = 0.094$).

DISCUSSION

With this report, we present long-term outcomes of a real-world cohort of patients receiving intravitreal VEGF inhibitors for nAMD in an intravitreal therapy unit of a single referral centre. Collection data was made using FRB! platform, that it was successfully

and easily implemented in our clinical practice. It enabled the efficient capture of high-quality data, allowing to assess how clinical trial outcomes translate into real-life clinical results in our hospital⁵.

Real word studies using large-scale population-based data and phase IV studies, which are carried out after regulatory approval is given, are becoming increasingly important. They track patients for longer and ensure that results obtained in clinical trials extend to the general population, evaluating endpoints as long-term efficacy, safety, quality of life and cost-effectiveness. This is especially important in anti-VEGF therapies because they are usually long-term treatments and AMD causes a strong negative impact on quality of life¹¹⁻¹².

Anti-VEGF drugs represent a large part of the health system expenditure all around the European setting¹³. Previous reports analysing management of patients with nAMD treated with intravitreal anti-VEGF in routine clinical practice in our country concluded that it was variable between different centres evaluated and it was far away from recommended by European specialist guidelines¹⁴. New technologies give us the opportunity to enhance self-auditing practice in Spain and re-evaluate outcomes, to broaden our knowledge and to optimize the management of our patients.

In terms of demographic data, this study confirmed that the incidence of treated nAMD is higher in women, with a 1.6:1 female-to-male ratio, and supported what was suggested in a previously published meta-analysis¹⁵. No patient was excluded according to pre-treatment status (as done in most reports⁸⁻¹⁰) but a sub-analysis was made according to these criteria, showing that treatment naïve patients had greater gain of VA at 12 and 24

months.

Other real-world studies performed on intravitreal treatment in nAMD described VA baseline VA between 55-56 logMAR letters^{12,16}, substantially lower than mean baseline in our study, which was 59.7 logMAR letters. Usually, patients with better baseline VA have a better prognosis and tend to maintain VA in time¹¹, but can also present with less room for improvement (floor effect) as per VA change. Mean final VA was 61.9 logMAR letters at 12 months and 62.4 at 24 months with no statistical significance between TN and PT at 12 months but at 24 months (66 TN, 59.5 PT, $p = 0.032$). Change BCVA was significant in favour of TN group at 12 and 24 months, with gain of +4.0 and +2.4 letters respectively. Results are comparable to other cohorts such as *Barthelmes et al*¹², including 1198 eyes under TAE regimen only in which mean VA increased from 56.5 logMAR letters at baseline to 61.8 at 24 months. In the UK, a real-world multicentre study was performed to study the outcomes of ranibizumab using PRN approach, obtaining poor results: a total of 12951 eyes with baseline VA 55 logMAR letters and VA gain of -2.0 letters at 24 months¹⁶. Also the UK group reported results of 2 months fixed dosing aflibercept, with better outcomes: 1180 eyes with baseline VA 56.3 logMAR letters and VA gain of +2.3 letters at 24 months¹⁸.

Difference between TN and PT in our cohort, with greater gain of VA at 12 and 24 months of TN group could be explained because of the natural history of the illness when treated with anti-VEGF: mean change in VA in the first year of treatment generally increases with the mean number of injections, and then stabilizes¹⁹.

Regarding to the number of injections, median at 12 months was 7 in both groups (Q1Q3 6,8 $p = 0.644$) and didn't either differ ($p = 0.554$) at

24 months: TN 11 (Q1Q3 10,14); PT 12 (Q1Q3 10,13). Results are similar to outcomes obtained in randomised clinical trials such as CATT, with a total of 7 injections of ranibizumab in the first year²⁰, and superior to other studies of real-world outcomes such as the UK cohort at Report 1, with a median number of treatments of 5 in the first year and 4 in the second¹⁶. This fact suggests that patients in our cohort are not either over or under-treated.

At 12 months, number of visits did not substantially differ: TN had slightly greater median number of visits (TN 9 vs PT 7; $p < 0.001$), but differences narrowed at 24 months becoming not significant (TN 14 vs PT 13; $p = 0.094$). This fact could maybe be explained by the administration of monthly loading dose in TN patients. These results are similar to other cohorts previously described using FRB! platform like *Arnold et al.* with a number of visits mean of 7.9 in the first year and 14.6 at 24 months²¹.

The present analysis has several strengths and limitations. Using the FRB! database allowed a detailed analysis of nAMD patients treated in routine clinical practice, reflecting real-world utilisation of both anti-VEGF drugs for the treatment of nAMD. Furthermore, different treatment regimens such as monthly fixed dosing and TAE was not an exclusion criterion, and were at the discretion of the treating physician²¹. Like all observational studies, it has low internal validity, but it is still meaningful, because this is how clinical practice actually works. Also, results from long-term observational studies may be affected by external factors, for example, loss of follow-up.

CONCLUSION

This study is the first reported cohort of

patients with nAMD receiving intravitreal treatment and tracked with a well-known online registry to be undertaken in Spain, where there is lack of information about real life outcomes in retinal diseases. It confirms the utility of large-scale, pooled audits in reporting treatment outcomes in the community. These real-life studies, unlike clinical trials, use data of an unselected group of patients and intention to treat constraints from patient comorbidities. Online platforms as FRB! enhance self-audit practices and facilitate rapid analysis of the results and comparisons. We have demonstrated that with adequate treatment frequency, real-world outcomes can be comparable with clinical trials. Further research is warranted with larger cohorts and longer follow-up to determine whether the results remain over time.

REFERENCES

1. Martin DF, Maguire MG, Ying GS, et al. Ranibizumab and bevacizumab for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med.* 2011; 364:1897–908.
2. Heier JS, Brown DM, Chong V, et al. Intravitreal aflibercept (VEGF Trap-Eye) in wet age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2012; 120:209–10.
3. Abedi F, Wickremasinghe S, Islam AF, et al. Anti-VEGF treatment in neovascular age-related macular degeneration: a treat-and-extend protocol over 2 years. *Retina* 2014; 34: 1531–8.
4. Mehta H, Tufail A, Daien V, Lee A. Y, Nguyen V, Ozturk M, Barthelmes D., Gillies MC. Real-world outcomes in patients with neovascular age-related macular degeneration treated with intravitreal vascular endothelial growth factor inhibitors. *Prog Retin Eye Res.* 2017; 65:127–146.
5. Gillies MC, Walton R, Liong J, Arnold J, McAllister I, Morlet N, Hunyor A, Guymer R, Keeffe J, Essex R, Herrera-Bond A, Glastonbury B, Simpson JM, Barthelmes D. Efficient capture of high-quality data on outcomes of treatment for macular diseases: The Fight Retinal Blindness! Project. *Retina.* 2014; 34 (1):188-195.
6. Gillies MC, Walton R, Arnold JJ, McAllister I, Simpson J, Hunyor A, Essex RW, Morlet N, Barthelmes D. Comparison of outcomes from a phase 3 study of age-related macular degeneration with a matched, observational cohort. *Ophthalmology.* 2014; 121(3):676-91.
7. Barthelmes D, Campain A, et al. Effects of switching from ranibizumab to aflibercept in eyes with exudative age-related macular degeneration. *Br J Ophthalmol.* 2016; 100: 1640-1645.
8. Arnold JJ, Campain A, Barthelmes D, Simpson JM, Guymer RH, Hunyor AP, McAllister IL, Essex RW, Morlet N, Gillies MC. Fight Retinal Blindness Study Group. Two-year outcomes of "treat and extend" intravitreal therapy for neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology.* 2015;122(6):1212-9.
9. Gillies MC, Campain A, Barthelmes D, Simpson JM, Arnold JJ, Guymer RH, McAllister IL, Essex RW, Morlet N, Hunyor AP; Fight Retinal Blindness Study Group. Long-Term Outcomes of Treatment of Neovascular Age-Related Macular Degeneration: Data from an Observational Study. *Ophthalmology.* 2015 Sep;122(9):1837-45.
10. Vuong, N et al. Projection of long-term visual acuity outcomes based on initial treatment response in neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2019; 126:64-74.
11. Warwick AN, Leaver HH, Lotery AJ, Goverdhan SV. Fixed bimonthly aflibercept in naïve and switched neovascular age-related macular degeneration patients: one year outcomes. *Int J Ophthalmol.* 2016;9 (8):1156-1162.
12. Barthelmes D, Nguyen V, Daien V, Campain A, Walton R, Guymer R, Morlet,

- N Hunyor AP, Essex RW, Arnold JJ, Gillies MC. Fight Retinal Blindness Study Group. Two year outcomes of "treat and extend" intravitreal therapy using aflibercept preferentially for neovascular age-related macular degeneration. *Retina*. 2018; 38 (1), 20–28.
13. Carrasco J, Pietsch GA, Nicolas MP, Koerber C, Bennison C, Yoon J. Real-World Effectiveness and Real-World Cost-Effectiveness of Intravitreal Aflibercept and Intravitreal Ranibizumab in Neovascular Age-Related Macular Degeneration: Systematic Review and Meta-Analysis of Real-World Studies. *Adv Ther*. 2020; 37:300–315
 14. Casaroli-Marano R, Gallego-Pinazo R, Torrón C, Figueroa MS, Pina B, Fernández-Baca G, Piñero-Buscamante A, Donate J, García-Arumí J, Farrés J. Age-Related Macular Degeneration: Clinical Findings following Treatment with Antiangiogenic Drugs. *J Ophthalmol*. 2014; 2014:346360.
 15. Rudnicka AR, Jarrar Z, Wormald R, et al. Age and gender variations in age-related macular degeneration prevalence in populations of European ancestry: a meta-analysis. *Ophthalmology* 2012;119:571–80.
 16. Writting committee for the UK age-related macular degeneration EMR users group. The neovascular age-related macular degeneration database: multicenter study of 92976 ranibizumab injections. Report 1: visual acuity. *Ophthalmology*. 2014; 121:1092-1101.
 17. Zarranz-ventura, J, Liew, G, Johnston, RL, Xing, W, Akerele, T, Mckibbin, M, Kingdom, U. The Neovascular Age-Related Macular Degeneration Database Report 2 : Incidence , Management , and Visual Outcomes of Second Treated Eyes. *Ophthalmology*. 2014;121(10): 1966–1975.
 18. Almuhtaseb H, Johnston RL, Talks JS, Lotery AJ. Second-year visual acuity outcomes of nAMD patients treated with aflibercept: data analysis from the UK Aflibercept Users Group. 2017; 31(11): 1582–1588.
 19. Rofagha S, Bhisitkul RB, Boyer DS, Sadda SR. Seven-Year Outcomes in Ranibizumab-Treated Patients in ANCHOR, MARINA, and HORIZON A Multicenter Cohort Study (SEVEN-UP). *Ophthalmology*. 2013;120(11): 2292–2299.
 20. The CATT Research group Martin DF, Maguire MG, Ying GS, Grunwald JE, Fine SL, Jaffe GJ. Ranibizumab and Bevacizumab for Neovascular Age-Related Macular Degeneration. *N Engl J Med* 2011; 364(20), 1897–1908.
 21. Gemenetzi M, Patel PJ. A Systematic Review of the Treat and Extend Treatment Regimen with Anti-VEGF Agents for Neovascular Age-Related Macular Degeneration. *Ophthalmology and Therapy*, 2016; 6(1), 79–92.
 22. Lopez MI, Arias L, Suarez M, García-Layana A, Ruiz JM. The In-Eye study group. Bimonthly, treat-and-extend and as-needed ranibizumab in naïve neovascular age-related macular degeneration patients: 12-month outcomes of a randomized study. 2020. *Acta Ophthalmol*. Mar 19.

Financial Support: The Fight Retinal Blindness! Project is supported by a grant from the Macular Disease Foundation Australia and unrestricted educational grants from Bayer and Novartis. Zarranz-Ventura is a grant holder from Novartis.

Conflict of interest: Gillies and Barthelmes are inventors of the software used to collect the data for this analysis.

Table 1. Demographic information for all eligible patients, with p-values comparing pre-treated vs. treatment-naïve eyes.

	All Eyes	Pre-treated	Treatment-naïve	p-value
Eyes	234	107	127	
Patients	191	91	110	
Females, % patients	59.7%	60.4%	58.2%	0.857
Age, mean (SD)	81.4 (7.1)	81.6 (6.5)	81.2 (7.7)	0.681
Baseline VA				
Mean (SD)	59.7 (17.7)	62.3 (16.5)	57.5 (18.4)	0.039
Median (Q1, Q3)	65 (50, 74)	66 (53, 75)	65 (50, 70)	0.037
≤35 Letters, n (%)	34 (14,5%)	12 (11.2%)	22 (17.3%)	0.257
≥70 Letters, n (%)	91 (38.9%)	50 (46.7%)	41 (32.3%)	0.034

Abbreviations: Q1 = first quartile (25th percentile); Q3 = third quartile (75th percentile); SD = standard deviation; VA = visual acuity in logMAR letters

Table 2. Visual outcomes at 12 months for all eligible eyes, treatment-naïve and pre-treated eyes P-values are comparing pre-treated and treatment-naïve eyes.

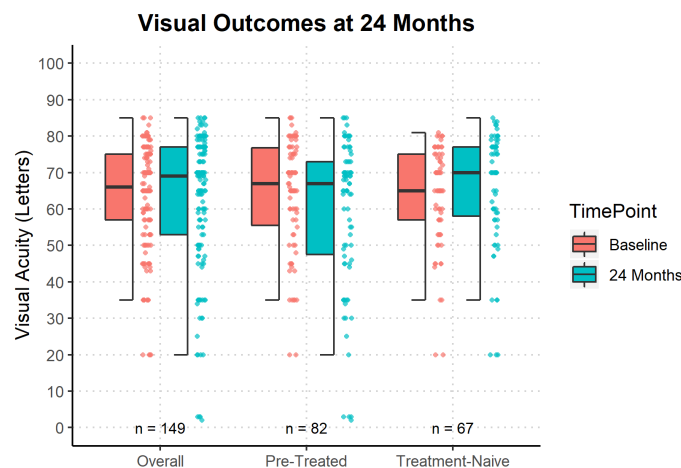
	All eyes	Pre-treated	Treatment-naïve	P-value
Completers	215 (91.9%)	101 (94.4%)	114 (89.8%)	
Baseline VA				
Mean (SD)	60.6 (16.6)	62.7 (16.1)	58.8 (16.9)	0.081
Median (Q1, Q3)	65 (51, 74)	66 (53, 75)	65 (50, 70.8)	0.067
Final VA				
Mean (SD)	61.9 (18.8)	62.4 (17.5)	61.4 (19.9)	0.703
Median (Q1, Q3)	68 (53, 75)	67 (53, 75)	69 (53, 75)	0.940
VA ≤35, % baseline / % final	12.6% / 12.6%	9.9% / 10.9%	14.9% / 14%	
VA ≥70, % baseline / % final	40% / 47.4%	46.5% / 46.5%	34.2% / 48.2%	
VA change				
Mean (95% CI)	1.2 (-0.6, 3.1)	-0.3 (-2.4, 1.7)	2.6 (-0.3, 5.6)	0.103
Median (Q1, Q3)	1 (-4, 8)	0 (-5, 5)	4 (-3.8, 11.8)	0.010
VA change, % loss / % gain				
≥5 letters	24.2% / 39.5%	25.7% / 28.7%	22.8% / 49.1%	
≥10 letters	14.4% / 23.3%	11.9% / 12.9%	16.7% / 32.5%	
≥15 letters	11.2% / 13.5%	8.9% / 5.9%	13.2% / 20.2%	
Injections, median (Q1, Q3)	7 (6, 8)	7 (6, 8)	7 (6, 8)	0.644
Ranibizumab%/Aflibercept %	27.5/72.5	40.3/59.7	16.4/83.6	
Visits, median (Q1, Q3)	8 (7, 9)	7 (6, 8)	9 (7, 9)	<0.001

Abbreviations: CI = confidence interval; Q1 = first quartile (25th percentile); Q3 = third quartile (75th percentile); SD = standard deviation; VA = visual acuity

Table 3. Visual outcomes at 24 months for all eligible eyes, treatment-naïve and pre-treated eyes P-values are comparing pre-treated and treatment-naïve eyes.

	All eyes	Pre-treated	Treatment-naïve	P-value
Completers	149 (63.7%)	82 (76.6%)	67 (52.8%)	
Baseline VA				
Mean (SD)	63.9 (14.7)	64.1 (15.4)	63.6 (14)	0.844
Median (Q1, Q3)	66 (57, 75)	67 (55.5, 76.8)	65 (57, 75)	0.649
Final VA				
Mean (SD)	62.4 (19)	59.5 (20.7)	66 (16.1)	0.032
Median (Q1, Q3)	69 (53, 77)	67 (47.5, 73)	70 (58, 77)	0.037
VA ≤35, % baseline / % final	7.4% / 14.1%	8.5% / 18.3%	6% / 9%	
VA ≥70, % baseline / % final	47.7% / 48.3%	47.6% / 39%	47.8% / 59.7%	
VA change				
Mean (95% CI)	-1.4 (-3.8, 0.9)	-4.6 (-7.6, -1.6)	2.4 (-1.2, 6)	0.003
Median (Q1, Q3)	0 (-6, 6)	-2 (-9.5, 2)	5 (-3, 10)	<0.001
VA change, % loss / % gain				
≥5 letters	31.5% / 34.2%	39% / 20.7%	22.4% / 50.7%	
≥10 letters	20.8% / 17.4%	25.6% / 9.8%	14.9% / 26.9%	
≥15 letters	14.8% / 10.1%	18.3% / 3.7%	10.4% / 17.9%	
Injections, median (Q1, Q3)	11 (10, 13)	11 (10, 14)	12 (10, 13)	0.554
Ranibizumab%/Aflibercept %	27 / 73	33.9 / 66.1	18.4 / 81.6	
Visits, median (Q1, Q3)	14 (12, 15)	13 (11, 14)	14 (13, 16)	0.094

Abbreviations: CI = confidence interval; Q1 = first quartile (25th percentile); Q3 = third quartile (75th percentile); SD = standard deviation; VA = visual acuity

Figure 1. Hybrid boxplot of visual outcomes at 24 months for all 24-month completers (overall), treatment-naïve eyes, and pre-treated eyes. The whiskers represent the 25th and 75th quartiles plus or minus the interquartile range. Each dot represents an individual eye.

5. DISCUSIÓN

Mediante esta Tesis Doctoral se ha llevado a cabo la implementación de la herramienta online FRB! para la recolección de datos clínicos de terapia intravítrea en DMAEnv, y se han presentado resultados de “vida real” de una cohorte de pacientes en tratamiento con anti-VEGF. En una primera fase, se han obtenido y descrito los resultados de pacientes tratados en una unidad intravítrea de alto rendimiento en un único centro (Hospital Clínic, Barcelona, España); y en una segunda fase, se han recolectado datos de hasta 28 centros repartidos por todo el territorio nacional, con el objetivo de crear la primera base de datos de pacientes con DMAEnv en tratamiento intravítreo en nuestro país.

Los estudios de “vida real” que analizan datos de grandes cohortes poblacionales han cobrado cada vez más relevancia en nuestro medio, especialmente en las patologías retinianas que precisan tratamientos intravítreos, debido a varios motivos (88). En primer lugar, las características de los pacientes incluidos son similares a las de otras cohortes de práctica clínica real, lo que hace que los resultados sean extrapolables a las mismas; a diferencia de las de los ensayos clínicos, que cuentan con estrictos criterios de inclusión/exclusión. Por otro lado, en los estudios de “vida real” se ven reflejadas las limitaciones existentes en la práctica clínica para la administración de tratamientos intravítreos, como pueden ser las limitaciones logísticas de los sistemas sanitarios (por ejemplo, la saturación de las agendas de las UTIs debido al crecimiento exponencial del número de pacientes en tratamiento). Asimismo, permiten realizar comparaciones, por ejemplo, entre los distintos fármacos (y estudiar sus efectos a largo plazo), entre diferentes pautas de tratamiento, así como comparar cohortes entre centros o entre países. Por último, posibilitan evaluar variables en relación con calidad de vida y coste-efectividad. Por consiguiente, dichos estudios ayudan a medir la calidad del manejo de los pacientes en la práctica clínica diaria, así como facilitan la detección de puntos de mejora en la asistencia.

Para llevar a cabo este tipo de estudios, se necesitan herramientas que permitan trabajar con una elevada cantidad de datos (*big data*), pero que a la vez sean accesibles y de fácil manejo. Para este cometido son de ayuda los sistemas informáticos, especialmente aquellos que funcionan como gestores de la historia clínica a la vez que permiten la extracción y análisis de los datos clínicos de forma automática (Medisoft®, IRIS®). Por el momento, la mayoría de las herramientas informáticas disponibles en nuestro país sólo permiten la digitalización de

la información clínica, a menudo con campos de datos no estructurados, por lo que la introducción, extracción y posterior análisis debe ser manual. Esto implica un sobreesfuerzo por parte del personal investigador, además de una dificultad para obtener datos clínicos de alta calidad (*missing data*). Como resultado, los trabajos publicados sobre resultados en “vida real” en nuestro país describen cohortes con un número de pacientes sustancialmente inferior al de otros países de Europa y, hasta el momento actual, se desconocía cuál era la realidad sobre los resultados de la práctica clínica de las UTIs de nuestro medio.

La herramienta del FRB!, ya empleada por otros grupos de investigación en Australia o Suiza para describir resultados en salud, ha demostrado ser una herramienta útil en la captura de datos clínicos, por lo que el objetivo principal de esta Tesis Doctoral ha sido intentar implementarla también en nuestro país. A diferencia de los programas de registro de historia clínica electrónica, que pueden ser diferentes en cada hospital, la plataforma online del FRB! posibilita la entrada de datos desde múltiples sedes o centros, así como por varios investigadores, incluso simultáneamente, con el único requisito de una conexión a Internet. Asimismo, al poseer una interfaz intuitiva, se convierte en una herramienta de uso sencillo. La información requerida en cada visita se puede completar de forma rápida, no requiriendo más de 5 minutos en una primera visita y 2 minutos en las visitas sucesivas (82). Esto es de especial importancia en nuestro medio, ya que en muchos casos es el propio facultativo clínico el que realiza la tarea del volcado de datos tras finalizar su actividad asistencial. Por último, la plataforma permite la extracción de datos en el momento en que el investigador lo requiera, facilitando su análisis prácticamente en tiempo real. En esta Tesis Doctoral, la herramienta del FRB! ha sido la base para la recolección de una gran cantidad de datos, no solamente por distintos facultativos de un mismo centro, sino de diferentes centros de un mismo territorio y ha facilitado la extracción automática de los mismos en formato .csv (*Excel*) para su análisis posterior.

En referencia a los resultados extraídos en la primera fase del estudio correspondientes a los pacientes en tratamiento en la UTI del Hospital Clínic de Barcelona, se recogieron datos sobre 234 ojos, 127 con DMAEnv *naïve* (TN, sin tratamientos previos) y 107 que habían recibido algún tipo de tratamiento intravítreo previo (PT); que iniciaban tratamiento durante el periodo de estudio, con pauta fija (PF) o *treat and extend* (T&E) utilizando los fármacos RBZ o AFB, indistintamente. Un punto a destacar es que la media de AV basal de la cohorte global (59,7 letras logMAR) fue sustancialmente mayor que la media de otros estudios de

“vida real” (89). Este hecho podría significar un diagnóstico temprano de la enfermedad, iniciándose el tratamiento en fases más iniciales con una AV relativamente preservada. Por lo general, los pacientes que parten de una AV mayor tienen un mejor pronóstico y una mayor probabilidad de mantener AV durante el seguimiento (90), pero también implicaría un menor margen de mejora (efecto techo). La media de AV final global fue de 61,9 letras logMAR a los 12 meses y de 62,4 a los 24 meses, con una mediana de ganancia de AV de +1 y +0 letras logMAR a 12 y 24 meses, respectivamente. Estos resultados son comparables a los de otras cohortes de “vida real” internacionales. A modo de ejemplo, el trabajo de *Barthelmes et al.* (91), en el que se incluían 1198 ojos en tratamiento con régimen T&E, describieron que la media de AV incrementó desde 56,5 letras logMAR hasta 61,8 en 24 meses. Asimismo, *Almuhaseb et al.* describieron los resultados a 24 meses de 1180 ojos *naïve* tratados con AFB en PF, con una AV basal de 56.3 letras logMAR y una ganancia de +2,3 letras (92). Es importante destacar que, a diferencia de otros trabajos de “vida real” (como los previamente mencionados, en que solo se incluían pacientes en pauta fija o TN), en este estudio no existe ningún criterio de exclusión, y se han incluido datos de todos los pacientes en tratamiento durante el periodo de estudio, independientemente de la pauta de administración intravítrea o de haber recibido tratamientos previos o no.

Si se estudia la comparativa entre pacientes TN y PT, no se encontraron diferencias significativas en las características basales de ambos grupos, ni tampoco diferencias de media de AV final a los 12 meses (TN 61,4 vs PT 62,4; $p=0,703$), pero sí existieron diferencias en la mediana de cambio de AV a favor de los TN (ganancia de +4 letras, comparado con +0 en PT, $p=0,010$) a 12 meses. A los 24 meses, sí se detectaron diferencias estadísticamente significativas en la media de AV final en favor de los TN (66 TN, 59,5 PT, $p=0,032$), así como una mediana de cambio de AV también a favor de los TN. Estos resultados podrían ser explicados por la propia historia natural de la enfermedad, pues está ampliamente descrito en la literatura que al inicio del tratamiento con terapia intravítrea es esperable cierta ganancia de AV, que alcanza su pico tras la dosis de carga, mientras que después se alcanza una fase estabilización (*plateau*) de duración variable, e incluso puede producirse una disminución de AV (90).

En relación al número de inyecciones, la mediana en la cohorte global fue de 7/11 a los 12/24 meses, respectivamente, sin diferencias estadísticamente significativas entre TN y PT. Estos resultados no solo son similares a los de otros estudios de “vida real” previamente mencionados (p ej. *Barthelmes et al.* con una media de 7,8 a 12 meses y 13,5 a 24 meses),

sino también comparables a los descritos en los ensayos clínicos, como por ejemplo el VIEW1 y 2 (los estudios pivotaes de AFB) en que el grupo que recibía dosis de carga seguida de inyección bimestral mostraba una media de 7,5 inyecciones a 12 meses (56). Estos datos sugieren, pues, que los pacientes de la cohorte del presente trabajo no se encuentran ni infra ni sobretatados, riesgos reales de la administración de tratamientos intravítreos.

Por último, en referencia al número de visitas, éste fue ligeramente superior en los pacientes TN que en los PT a 12 meses (TN 9 vs PT 7; $p < 0,001$), pero las diferencias no se mantuvieron a los 24 meses (TN 14 vs PT 13; $p = 0,094$). Este hecho podría ser explicado debido a la administración de la dosis de carga (una IIV mensual durante 3 meses) que debe realizarse en los pacientes TN al inicio del tratamiento.

Por otro lado, dentro de la cohorte de Barcelona, se llevó a cabo un subanálisis de 192 ojos para estudiar la comparativa entre pautas de tratamiento: PF vs T&E. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la media de AV final a 12 y a 24 meses, tampoco en la media de cambio de AV, ni en la mediana de número de inyecciones entre ambas pautas de tratamiento. Estos resultados van en línea con los previamente descritos en la literatura (93). Uno de los primeros estudios en los que se utilizó la pauta T&E fue el ensayo clínico aleatorizado LUCAS, cuyo objetivo era comparar resultados a 12 meses del uso de RBZ y bevacizumab, ambos utilizados siguiendo dicha pauta (61). La ganancia de AV a 12 meses en conjunto (de ambos grupos) fue comparable a la del estudio CATT (que comparaba también ambos fármacos, pero con una administración mensual), y con un menor número de inyecciones. Estos resultados sugerían que la pauta T&E podía tener la misma eficacia que las PF bimestrales pero con una menor administración de IIV (53). Por otro lado, el ensayo clínico aleatorizado fase IIIb TREX-AMD fue el primero en comparar directamente la PF mensual y la pauta T&E. En los resultados a 24 meses no se observaron diferencias significativas de ganancia de AV (10,5 letras logMAR en el grupo de PF mensual y 8,7 en el de T&E; $p = 0,4$), con resultados anatómicos comparables entre cohortes (94). También cabe mencionar el ensayo clínico canadiense CANTREAT, que de igual forma comparaba resultados de RBZ mensual vs T&E a 24 meses y no encontró diferencias significativas de AV (ganancia de +6,8 letras en el grupo T&E vs +6,0 en PF mensual, $p = 0,21$), pero sí una diferencia significativa en el número de inyecciones (5,9 inyecciones menos en el grupo T&E) (95). De la misma forma que la bibliografía en cuanto a comparativa entre pautas terapéuticas es robusta cuando se revisan los ensayos clínicos, los resultados en “vida real” constatan dicha evidencia. Los resultados de las series de práctica clínica usando

regímenes T&E, como la de *Arnold et al.* mantienen los resultados de ganancia de AV, siendo comparables a los de nuestra cohorte (83). Del mismo modo, *Mehta et al.*, que llevaron a cabo en 2017 una extensa revisión sobre los resultados de práctica clínica en DMAEnv publicados hasta la fecha, concluían que existía una superioridad del T&E sobre las PF en el primer año de tratamiento (89).

En cuanto al número de inyecciones, no se detectaron diferencias entre ambas pautas a 12/24 meses, siendo de 7/11 y 7/12 en T&E vs PF, respectivamente. Si bien es cierto que, en los ensayos clínicos, como el previamente mencionado TRES-AMD, se describe una media de inyecciones superior a la de nuestra cohorte (25,5 en el grupo de PF mensual y 18,6 en el grupo T&E; $p < 0,001$), en los estudios de “vida real” el número de inyecciones es inferior al de los ensayos clínicos (y similar al de nuestra cohorte). A modo de ejemplo, en los estudios de *Arnold et al.* y *Barthelmes et al.*, previamente mencionados, la media de inyecciones a 24 meses en pauta T&E fue de 13,0 y 13,5 respectivamente. (83,91).

Pese a no detectarse diferencias de AV ni en la mediana del número de inyecciones a 12 y a 24 meses entre ambas pautas, la distribución de la frecuencia de inyecciones fue más amplia en el grupo de T&E, con un mayor porcentaje de ojos en una pauta de administración de 12 semanas o más (35%), frente a los ojos tratados con PF (19%). Esto implica que la pauta T&E permite mantener los mismos resultados de AV que la PF pero con un menor número de inyecciones hasta en un cuarto de los ojos tratados. Este hallazgo tiene sentido, puesto que el objetivo la pauta T&E consiste en alargar el intervalo de retratamiento en función de la respuesta del paciente al fármaco, individualizando dicho intervalo en cada caso. Así pues, con esta pauta, en cada visita se administra el tratamiento, pero se extiende o se acorta el intervalo de retratamiento (siguiente visita y, por tanto, siguiente inyección) en función de la actividad de la lesión neovascular. El hecho de que el grupo de pacientes tratados con pauta T&E tenga una distribución de la frecuencia de inyecciones más amplia, pero con los mismos resultados de AV, señala la posibilidad de un sobretratamiento en los regímenes fijos en “vida real”, frente a la alternativa del T&E que tiene como objetivo individualizar el tratamiento en cada caso. Y es que una de las desventajas que se puede atribuir a la pauta T&E es que, al extender el intervalo de retratamiento más allá de 8 semanas, existe la posibilidad de que se reactive la MNV y reaparezca FSR, pudiendo comprometer la AV final. Aun así, la presencia de actividad de la MNV por OCT no es siempre sinónimo de pérdida de AV, tal y como se determinó en el ensayo clínico FLUID, cuyos resultados afirmaban que cierto grado de FSR podía tolerarse sin comprometer la AV

final (96). De esta forma, la activación de la MNV, si se da durante el seguimiento, podrá ser detectada a tiempo y tratada mediante la intensificación del tratamiento, y no tiene que significar necesariamente un empeoramiento del pronóstico.

Aunque no fue significativo, el cambio de AV en todos los análisis fue mayor en el grupo de ojos tratado con PF. Además, este mismo grupo tenía también una mayor proporción de ojos con ganancias de >5 letras y > 10 letras a los 12 meses (diferencias que no se mantuvieron a los 24 meses). Esto podría ser explicado por una menor AV basal de inicio (aunque no había diferencias significativas entre grupos) en el grupo de PF, lo que conferiría a estos pacientes un mayor rango de mejora, con respecto a los que ya parten de una mejor AV. Por último en cuanto a pautas de tratamiento se refiere, es importante señalar las limitaciones que existen en la práctica clínica para la administración de una PF, y que quedan reflejadas en nuestra cohorte de “vida real”. Mientras que en los ensayos clínicos un retraso en la administración más allá de 8 semanas supone un fracaso terapéutico, en la práctica clínica diaria, debido a los recursos limitados de los sistemas sanitarios y a las circunstancias particulares de cada paciente (problemas de salud concurrentes, cancelación de visitas...), se debe asumir en muchos casos una pauta de administración superior. En nuestro estudio, hasta un 25% de los pacientes del grupo PF terminaron el primer año de tratamiento en un intervalo de administración de inyecciones de 12 semanas, lo que resalta la dificultad de mantener una adherencia óptima a la pauta deseada en situaciones de vida real.

En referencia a la segunda fase del estudio, se replicó la metodología de recolección de datos mediante la plataforma FRB! en una serie multicéntrica, y se recabaron datos de hasta 3053 ojos de 28 hospitales diferentes repartidos por todo el territorio nacional; de los cuales, 1273 ojos (de 1014 pacientes) iniciaron tratamiento en la franja de análisis del estudio, a partir de febrero del 2018. Esta es, hasta la fecha, la cohorte más amplia de pacientes con DMAEnv en tratamiento intravítreo descrita en nuestro país. Otros países europeos vecinos como Inglaterra o Francia (69,70), ya habían descrito previamente resultados de práctica clínica real en DMAEnv, lo que nos podía orientar a cómo se traduce la efectividad de los fármacos, descrita en los ensayos clínicos, a las consultas del día a día. Pero, como resulta lógico, además de diferencias poblacionales, existen características socioeconómicas diferenciales con dichos países, tanto en el acceso a medicamentos, como en los esquemas de reembolso, o la existencia de guías de práctica clínica locales, que podrían significar que los resultados

no fueran del todo extrapolables a nuestro medio. Por estos motivos, es de especial importancia recabar datos sobre la realidad de nuestro propio país.

En la cohorte nacional se incluyeron datos de todos los pacientes en tratamiento en las UTIs de los centros participantes según práctica clínica habitual, incluyendo distintas pautas de tratamiento (PF, T&E o PRN), fármacos empleados o *status* de paciente *naïve* (TN) o previamente tratado (PT). La media de AV basal global fue de 57,7 letras logMAR, siendo, de nuevo, superior a la mayoría de las series de “vida real” publicadas, lo que podría significar una vez más, un diagnóstico temprano de la enfermedad. Se detectaron diferencias de AV basal entre pacientes TN y PT, en favor de los PT; en cambio, no se encontraron diferencias significativas entre ambos grupos en cuanto a la AV final ni a 12 ni a 24 meses. Así pues, los pacientes TN partían de una AV basal significativamente menor que los PT pero llegaban a alcanzar resultados de AV final similares, por lo que la ganancia de AV tenía que ser mayor en este grupo. Y de esta forma lo refleja la media de cambio de AV, que sí mostraba diferencias significativas a 12 y a 24 meses a favor del grupo de pacientes TN (+0,1 PT vs +4,2 TN; $p < 0.001$ a los 12 meses y -3,4 PT vs +2,9TN; $p < 0,001$ a los 24 meses). Esto vuelve a reflejar una vez más la evolución natural de la AV con el tratamiento intravítreo, ya comentado previamente.

En referencia al número de inyecciones/visitas, en la cohorte global la mediana fue de 7/9 a los 12 meses y de 11/15 a los 24 meses, siendo ambas superiores de forma significativa en el grupo TN a los 12 meses. A los 24 meses, no se observaban diferencias en cuanto al número de inyecciones, pero sí en el número de visitas, que seguía siendo superior en el grupo TN. Pese a ello, el porcentaje de visitas con lesión activa fue significativamente menor en los pacientes TN vs PT a 12 meses (54,5% vs 59,8%, $p = 0,004$), y no se detectaron diferencias a los 24 meses. De esta información se puede extraer, que pese a necesitar un mayor número de inyecciones y de visitas durante el primer año (debido a la dosis de carga y a la administración de tratamientos más intensiva necesaria al inicio), esto no se traduce necesariamente en una mayor actividad de la lesión neovascular. De igual forma, la mediana de tiempo hasta detectar la lesión inactiva fue de 117 días, sin diferencias significativas entre ambos grupos.

Con anterioridad a este trabajo, las series descritas en nuestro país sobre pacientes con DMAEnv contaban con un tamaño muestral menor y un seguimiento más corto, que no permitía ser un reflejo de la realidad de la práctica clínica de nuestro medio. La cohorte más grande descrita hasta el momento era la publicada en 2014 por el grupo de *Casaroli-Marano*

et al. que incluía resultados de 208 ojos de 12 centros participantes, tratados con RBZ en pauta PRN y con un seguimiento de 24 meses. La AV basal descrita era de 47,9 letras logMAR, con una ganancia de +3,2 letras a los 24 meses, pero con una media de 6,1 inyecciones y de 9 visitas, muy inferior a las del presente trabajo (74). Otro ejemplo es el del ensayo clínico In-EYE, cuyos resultados fueron presentados en el 2020 por *Lopez-Galvez et al.*, con una cohorte de 104 ojos (de 14 centros participantes) tratados con RBZ, en pauta T&E, PF o PRN y un seguimiento a 12 meses. Con una AV basal de 56,7 letras logMAR, una ganancia de +7,3 letras y una media de 7,4 inyecciones y 9 visitas a 12 meses, sus resultados se asemejan a los presentados en este trabajo, aunque con un tamaño muestral y un seguimiento menores (97). Estos datos indican que la calidad de la atención sanitaria en nuestro país ha ido mejorando hasta encajar actualmente dentro de los estándares de calidad internacionales, tal y como muestran los resultados de la presente Tesis Doctoral.

Respecto a la comparativa con otras cohortes de “vida real” de algunos países europeos vecinos se pueden encontrar diferencias importantes. Inglaterra fue de los primeros países en describir resultados de práctica clínica real en DMAEnv, en 2014. El primer trabajo publicado (UK nAMD database *Report 1*, *Tufail et al.*) describía resultados de una gran cohorte, 12.951 ojos, siguiendo una pauta PRN exclusivamente. Es por este motivo que los resultados fueron peores a los descritos en la cohorte española, con una media de ganancia de AV de +2 letras a 12 meses y -2 letras a 24 meses, un menor número de inyecciones y un mayor número de visitas (5,7/9,4 a 12 meses; 9,2/17,4 a 24 meses) (69). Francia también publicó sus resultados de “vida real” en DMAEnv de forma temprana en el 2013, con una cohorte de 551 ojos y una AV basal de 53,2 letras logMAR. Mostraron ganancias de +3,2 letras a 12 meses, con una media de inyecciones de 5,1 y 8,6 visitas (70). Aunque en este caso, los resultados son más ajustados a los de la presente cohorte, la AV basal fue menor en la serie francesa, como también lo fue el número de inyecciones anuales. Por último, no fue hasta 2017 que Alemania presentaba sus primeros resultados con el estudio WAVE, que incluía una *n* de 3470 ojos en tratamiento con RBZ en PRN, y describían una media de ganancia de AV de +1 letra logMAR y una media de inyecciones de 4,3 en 12 meses. Así pues, se puede evidenciar que existen importantes variaciones entre los resultados de los distintos países, que pueden deberse a que las muestras estudiadas no sean equiparables (número de pacientes incluidos, características de AV basal, pautas de tratamiento empleadas, etc.) pero también a diferencias intrínsecas de la población de estudio, en la organización de los sistemas sanitarios y en la accesibilidad a los mismos de la población

general. Por este motivo es tan importante recabar datos y reportar resultados en salud de cada país por separado, cobrando valor los datos nacionales presentados en esta Tesis Doctoral.

Es inherente a los estudios de “vida real” un porcentaje no despreciable de pacientes que no completan el seguimiento (*non-completers*), por diferentes motivos. Del total de pacientes incluidos en nuestra cohorte, 1148 (90,2%) completaron 12 meses de seguimiento y 876 (68,8%) completaron 24 meses. Para determinar si el porcentaje de *non-completers* había podido contribuir a sobreestimar los resultados de la muestra (dado que la discontinuación del tratamiento podría ser debida a la poca efectividad del mismo, excluyéndose del análisis a los pacientes con peores AV), se realizó un análisis de este subgrupo de pacientes, estimando la AV a 24 meses con un modelo estadístico específico. En la cohorte de *non-completers*, la mediana del número de inyecciones y de visitas fue consistente con los resultados encontrados en la cohorte global, siendo de 7 y 9 respectivamente a 12 meses, lo que sugiere que las razones de la pérdida de seguimiento fueron independientes del curso de la enfermedad. Así pues, mediante este análisis se pretende justificar que los resultados son robustos y que, con una elevada probabilidad, se obtendrían las mismas conclusiones si el 100% de los pacientes hubieran completado el seguimiento.

Por último, es interesante destacar de los datos que hasta una quinta parte del total de pacientes de la cohorte nacional (19,3%) realizaron tratamiento con bevacizumab, un fármaco cuyo uso intraocular no se incluye en la ficha técnica (uso fuera de indicación) pero que por motivos económicos se utiliza todavía hoy en algunas regiones por directrices locales (p.ej. Comunidad Autónoma de Madrid). Esto refleja una vez más las diferencias entre los estudios observacionales poblacionales y los ensayos clínicos, estos últimos con variables altamente controladas, con fármacos y pautas de tratamiento muy estrictas, que difícilmente pueden llevarse a cabo en la práctica clínica real.

FORTALEZAS DEL ESTUDIO

La principal fortaleza de esta Tesis Doctoral es que demuestra que la herramienta online del FRB! permite la recolección de datos clínicos de alta calidad para el análisis de resultados en terapia intravítrea, siendo posible realizar auditorías nacionales a gran escala como la presentada base de datos nacional. El valor de los resultados obtenidos reside en que consiste en estudio poblacional observacional que, por sus características, refleja de forma mucho más ajustada la realidad de los resultados de los fármacos y las diferentes pautas de

tratamiento en la práctica clínica real de nuestro medio. Asimismo, cabe destacar el gran tamaño muestral de la segunda fase del estudio, siendo la cohorte más grande descrita hasta el momento en nuestro país sobre pacientes con DMAEnv en tratamiento intravítreo. Los resultados mostrados presentan una gran validez externa, dado que no han existido criterios de inclusión/exclusión y se han tenido en cuenta todos los pacientes independientemente de la pauta de tratamiento, el fármaco empleado o el *status* de tratamiento previo al inicio del estudio, lo que permite establecer comparaciones con otros estudios de “vida real” de series internacionales.

La combinación de una cohorte grande y el análisis de gran cantidad de datos (*big data*) hacen que este trabajo sea una descripción representativa de la calidad asistencial llevada a cabo en los servicios de oftalmología de nuestro país participantes en el proyecto. Por último, dichas auditorías de resultados permiten a cada centro de forma individual detectar puntos de mejora e implementar medidas dirigidas a ofrecer un tratamiento adecuado y proactivo a los pacientes con DMAEnv.

LIMITACIONES DEL ESTUDIO

Existen distintas limitaciones del estudio que deben comentarse. En primer lugar, se debe destacar que puede existir un sesgo de selección de la muestra analizada. Este hecho, externo al uso de la aplicación del FRB!, se puede dar debido a que los datos son volcados de forma manual desde el sistema informático de registro de la historia clínica digital a la plataforma online. Así pues, es posible que algunos centros únicamente hayan incluido pacientes con buenos resultados funcionales o que otros hayan incluido pacientes con muy malos resultados (p.ej. visiones basales muy pobres o pérdidas muy marcadas) que limiten la validez de los resultados obtenidos en la cohorte global. Esto, sin embargo, es totalmente inevitable en cualquier tipo de estudio poblacional en nuestro país, dado que como se ha comentado en la introducción de esta Tesis Doctoral, no existe en la actualidad ningún sistema a nivel nacional que permita extraer y analizar datos clínicos directamente de forma automática de la historia clínica electrónica (que ni siquiera es homogénea en todas las comunidades autónomas). Por otro lado, también puede existir un sesgo con respecto a los centros participantes, pues muchos de ellos son hospitales grandes, con gran volumen de pacientes (y con interés por las auditorías de resultados propias y la investigación en general), lo que no necesariamente refleja la situación real de muchos otros hospitales del país.

Asimismo, hay factores externos que pueden limitar la validez interna de los resultados obtenidos, como puede ser una elevada tasa de abandono. En la cohorte nacional, la tasa de pacientes que no completaron el seguimiento (*non-completers*) fue alta: 9,8% a los 12 meses y 31,2% a los 24 meses. Pese a que se realizó un subanálisis de la cohorte de pacientes *non-completers*, con resultados similares a la cohorte global a los 12 meses, y sugiriendo que el abandono no fue por un peor resultado visual, no se puede descartar una sobreestimación de los beneficios del tratamiento. Por otro lado, el diseño multicéntrico ha permitido recolectar una gran cantidad de datos y aumentar el número de pacientes en estudio, pero también conlleva un aumento de la variabilidad de los resultados. A modo de ejemplo, en la cohorte nacional se utilizó hasta en una quinta parte de los pacientes el fármaco bevacizumab (fuera de indicación), siendo el porcentaje de uso de este fármaco muy distinto entre los diferentes hospitales y entre comunidades autónomas.

Por último, se debe destacar que es criterio de cada facultativo clínico la decisión de si existe o no actividad de la MNV y, por tanto, la frecuencia de reinyección. La falta de un protocolo de tratamiento estricto (especialmente en las pautas T&E) podría permitir la existencia de diferencias en los resultados entre diferentes facultativos o centros.

FUTURAS LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN

El uso de la plataforma online FRB! es una oportunidad única para la realización de estudios poblacionales observacionales post-comercialización, cada vez más determinantes a la hora de evaluar la efectividad y seguridad de los fármacos empleados en la práctica clínica diaria. Especialmente en el caso de la DMAEnv, debida a su elevada prevalencia y al hecho de que se requieren reinyecciones frecuentes para mantener resultados óptimos de AV. Pese a que este trabajo constituye el análisis de la cohorte más grande descrita hasta el momento en nuestro territorio, serán necesarios estudios con mayor número de pacientes y de centros participantes, para que la muestra sea todavía más representativa de la realidad de la calidad asistencial de todo el conjunto de nuestro país; así como una descripción de los resultados clínicos a más largo plazo (por ej: 36 y 48 meses). Del mismo modo, será interesante el análisis de subgrupos de pacientes, por ejemplo, evaluando los resultados de los ojos con mejores/peores resultados de AV, puesto que podría servir de ayuda de cara a evaluar posibles marcadores clínicos pronósticos de respuesta al tratamiento. Otro punto a tener en cuenta de cara a futuros trabajos es que, debido al marco temporal en el que se ha realizado

este estudio, los pacientes de la cohorte han podido sufrir los efectos de la pandemia mundial ocasionada por el COVID19, que provocó la interrupción temporal, en muchos casos, de la administración de tratamientos intravítreos. Será interesante estudiar el impacto en términos de AV y actividad de las lesiones neovasculares durante el periodo de confinamiento.

Por otro lado, una línea de investigación en la que trabajan ya algunos grupos internacionales es la complementación de los datos clínicos con datos de imagen. Las pruebas complementarias son una parte fundamental de la evaluación del paciente con DMAEnv: la OCT es una herramienta indispensable en la práctica clínica diaria, pues permite determinar el subtipo de lesión neovascular, así como la presencia actividad de la MNV. Al la unir la información que proporcionan las pruebas de imagen con información médica (AV, número de inyecciones/visitas), se puede llegar a un mejor entendimiento de la enfermedad. A modo de ejemplo, está descrito en la literatura un patrón de respuesta distinto según el subtipo de MNV, pero será interesante estudiar si estas diferencias en el fenotipo de la lesión neovascular tienen influencia real en los resultados de AV final. Además, de la misma forma que el análisis de gran cantidad de datos puede ayudar a encontrar marcadores clínicos pronósticos, también sería de gran utilidad el estudio de biomarcadores de imagen que nos ayudaran a predecir la respuesta al tratamiento.

Con respecto al análisis y procesamiento de las pruebas de imagen, otra línea de trabajo que se puede plantear en un futuro es la de aplicar softwares de inteligencia artificial (IA) que analicen de forma automática dichas imágenes. En muchos casos, la identificación del subtipo de MNV, así como la decisión de si la lesión está activa o no, puede resultar controvertida y diferir si se evalúa por diferentes facultativos. En todas estas áreas, la incorporación de los algoritmos de IA puede aportar homogeneidad a la clasificación automática del tipo de lesión, así como a la detección de actividad neovascular a través de la identificación de biomarcadores de actividad, como por ejemplo la detección y cuantificación de fluido intra o subretiniano. Este hecho es especialmente importante pues de ello depende la actuación terapéutica, y de forma directa la carga de inyecciones a realizar en los pacientes con DMAEnv. Por ello, los softwares actuales de procesamiento de imagen pueden constituir una ayuda en el análisis de las OCTs practicadas al diagnóstico y durante el seguimiento, estando actualmente en estudio su aplicabilidad clínica.

Por último, la recolección de datos de “vida real” va a resultar fundamental en el futuro de la retina médica en los próximos años, puesto que la llegada de nuevos tratamientos intravítreos (brolucizumab, faricimab, fármacos biosimilares) plantea la necesidad de

demostrar si dichos fármacos tienen resultados similares a los descritos en sus estudios pivotaes en condiciones de vida real, así como comprobar su perfil de seguridad a largo plazo frente a los fármacos disponibles actualmente (con una tasa baja de efectos secundarios). En esta línea de investigación jugarán un papel fundamental las herramientas que posibilitan la recolección rápida y sencilla de gran cantidad de datos clínicos, como ha demostrado ser la plataforma del FRB!.

6. CONCLUSIONES

1. La plataforma online *Fight Retinal Blindness* (FRB!) es una herramienta útil en la recolección de datos clínicos de alta calidad y posibilita llevar a cabo estudios sobre resultados de práctica clínica real en la Degeneración Macular Asociada a la Edad neovascular (DMAEnv). Asimismo, ha permitido crear la primera base de datos nacional de pacientes en nuestro país, arrojando resultados sobre el manejo de esta patología en condiciones asistenciales en nuestro medio.
2. Los resultados obtenidos en el presente estudio demuestran que los pacientes con DMAEnv *naïve* (TN) presentan mayores ganancias de AV, mejor AV final y menor tasa de reactivaciones que los previamente tratados (PT) a 12 y 24 meses. Esto es explicado por la historia natural de la propia enfermedad.
3. Los resultados obtenidos van en consonancia con lo publicado en la literatura, y no se observan diferencias de AV ni de número medio de inyecciones entre las distintas pautas de tratamiento. Sin embargo, se ha visto reflejada la dificultad de mantener la PF bimestral de forma estricta en la práctica clínica, así como la mayor capacidad de la pauta T&E para adaptarse de forma personalizada a cada paciente individual.
4. Los resultados obtenidos demuestran estar en línea con los estándares nacionales e internacionales para el tratamiento intravítreo de la DMAEnv.

7. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

2. Bowling B. KANSKI Oftalmología Clínica. 8ª Ed. Barcelona. Elsevier España; 2016.
3. Ferris FL 3rd, Wilkinson CP, Bird A, Chakravarthy U, Chew E, Csaky K, Sadda SR; Beckman Initiative for Macular Research Classification Committee. Clinical classification of age-related macular degeneration. *Ophthalmology*. 2013 Apr;120(4):844-51.
4. Holz FG, Strauss EC, Schmitz-Valckenberg S, van Lookeren Campagne M. Geographic atrophy: clinical features and potential therapeutic approaches. *Ophthalmology*. 2014 May;121(5):1079-91.
5. Thomas CJ, Mirza RG, Gill MK. Age-Related Macular Degeneration. *Med Clin North Am*. 2021 May;105(3):473-491.
6. Friedman DS, O'Colmain BJ, Muñoz B, Tomany SC, McCarty C, de Jong PT, et al. Prevalence of age-related macular degeneration in the United States. *Arch Ophthalmol*. 2004;122:564-72.
7. Augood CA, Vingerling JR, de Jong PT, Chakravarthy U, Seland J, Soubrane G, et al. Prevalence of age-related maculopathy in older Europeans: the European Eye Study (EUREYE). *Arch Ophthalmol*. 2006;124:529-35.
8. Wong WL, Su X, Li X, Cheung CM, Klein R, Cheng CY, Wong TY. Global prevalence of age-related macular degeneration and disease burden projection for 2020 and 2040: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Glob Health*. 2014 Feb;2(2):e106-16.
9. Euretina. Retinal Diseases in Europe. *Eur Soc Retin Spec*. 2017;3(6):525-5(August).
10. Delcourt C, Lacroux A, Carrière I. The three-year incidence of age-related macular degeneration: The «pathologies Oculaires Liées à l'Age» (POLA) prospective study. *Am J Ophthalmol*. 2005;140(5):924-926.
11. Klein R, Klein BE, Linton KL. Prevalence of age-related maculopathy. The Beaver Dam Eye Study. *Ophthalmology*. 1992 Jun;99(6):933-43.
12. Mitchell P, Smith W, Attebo K, Wang JJ. Prevalence of age-related maculopathy in Australia. The Blue Mountains Eye Study. *Ophthalmology*. 1995 Oct;102(10):1450-60.
13. Flores R, Carneiro Â, Vieira M, Tenreiro S, Seabra MC. Age-Related Macular Degeneration: Pathophysiology, Management, and Future Perspectives. *Ophthalmologica*. 2021;244(6):495-511.
14. Cimarolli VR, Casten RJ, Rovner BW, Heyl V, Sörensen S, Horowitz A. Anxiety and depression in patients with advanced macular degeneration: current perspectives. *Clin Ophthalmol*. 2015 Dec 30;10:55-63.
15. Nowak JZ. Age-related macular degeneration (AMD): pathogenesis and therapy. *Pharmacol Rep*. 2006 May-Jun;58(3):353-63.
16. Schachat AP, Wilkinson CP, Hinton DR, Sadda SR, Wiedemann P. *Ryan's Retina*. Philadelphia. Elsevier Inc; 2018.
17. Wiktorowska-Owczarek A, Nowak JZ. Oxidative damage in age-related macular degeneration (AMD) and antioxidant protection as a therapeutic strategy. *Pol J Environ Stud*. 2006; 15(3B): 69-72.
18. Datta S, Cano M, Ebrahimi K, Wang L, Handa JT. The impact of oxidative stress and inflammation on RPE degeneration in non-neovascular AMD. *Prog Retin Eye Res*. 2017 Sep;60:201-218.
19. Kijlstra A, La Heij EC, Hendrikse F. Immunological factors in the pathogenesis and treatment of age-related macular degeneration. *Ocul Immunol Inflamm*. 2005;13:3-11.
20. Edwards M, Luttly GA. Bruch's Membrane and the Choroid in Age-Related Macular Degeneration. *Adv Exp Med Biol*. 2021;1256:89-119.
21. Whitmore SS, Sohn EH, Chirco KR, Drack AV, Stone EM, Tucker BA, Mullins RF. Complement activation and choriocapillaris loss in early AMD: implications for pathophysiology and therapy. *Prog Retin Eye Res*. 2015 Mar;45:1-29.

22. Peach CJ, Mignone VW, Arruda MA, Alcobia DC, Hill SJ, Kilpatrick LE, Woolard J. Molecular Pharmacology of VEGF-A Isoforms: Binding and Signalling at VEGFR2. *Int J Mol Sci.* 2018 Apr 23;19(4):1264.
23. Heloterä H, Kaarniranta K. A Linkage between Angiogenesis and Inflammation in Neovascular Age-Related Macular Degeneration. *Cells.* 2022 Nov 1;11(21):3453.
24. Garcia M, Alvarez L, Nogacka AM, Gonzalez-Iglesias H, Escribano J, Fernandez-Vega B, Fernandez-Vega A, Fernandez-Vega L, Coca-Prados M. CFH polymorphisms in a Northern Spanish population with neovascular and dry forms of age-related macular degeneration. *Acta ophthalmologica.* 2015; 93:e658–e666.
25. Velilla S, García-Medina JJ, García-Layana A, Dolz-Marco R, Pons-Vázquez S, Pinazo-Durán MD, Gómez-Ulla F, Arévalo JF, Díaz-Llopis M, Gallego-Pinazo R. Smoking and age-related macular degeneration: review and update. *J Ophthalmol.* 2013;2013:895147.
26. Lambert NG, EIShelmani H, Singh MK, Mansergh FC, Wride MA, Padilla M, Keegan D, Hogg RE, Ambati BK. Risk factors and biomarkers of age-related macular degeneration. *Prog Retin Eye Res.* 2016 Sep;54:64-102.
27. Vingerling JR, Dielemans I, Bots ML, Hofman A, Grobbee DE, de Jong PT. Age-related macular degeneration is associated with atherosclerosis. The Rotterdam Study. *Am J Epidemiol.* 1995 Aug 15;142(4):404-9.
28. Zhou H, Zhang H, Yu A, Xie J. Association between sunlight exposure and risk of age-related macular degeneration: a meta-analysis. *BMC Ophthalmol.* 2018 Dec 20;18(1):331.
29. Ruiz-Moreno JM, Cabrera F, García-Layana A, Arias L. Protocolo de Diagnóstico, Seguimiento y recomendaciones generales en la degeneración macular Asociada a la edad (DMAE) precoz e intermedia: Consenso de un panel de Expertos. Barcelona. Esmon Publicidad; 2016.
30. Amsler M. L'examen qualitatif de la fonction maculaire. *Ophthalmological.* 1947;114:248-61.
31. Smith RT, Chan JK, Busuoiu M, Sivagnanavel V, Bird AC, Chong NV. Autofluorescence characteristics of early, atrophic, and high-risk fellow eyes in age-related macular degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2006 Dec;47(12):5495-504.
32. Bindewald A, Bird AC, Dandekar SS, Dolar-Szczasny J, Dreyhaupt J, Fitzke FW, Einbock W, Holz FG, Jorzik JJ, Keilhauer C, Lois N, Mlynski J, Pauleikhoff D, Staurenghi G, Wolf S. Classification of fundus autofluorescence patterns in early age-related macular disease. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2005 Sep;46(9):3309-14.
33. Macular Photocoagulation Study Group. Laser photocoagulation of subfoveal neovascular lesion in age-related macular degeneration: results of a randomized clinical trial. *Arch Ophthalmol.* 1991;109:1220–1231.
34. Macular Photocoagulation Study Group. Occult choroidal neovascularization. Influence on visual outcome in patients with age-related macular degeneration. *Arch Ophthalmol.* 1996;114: 400–412. Erratum in: *Arch Ophthalmol* 1996;114:1023.
35. Huang D, Swanson EA, Lin CP, et al. Optical coherence tomography. *Science* 1991;254:1178–1181.
36. Aumann S, Donner S, Fischer J, Müller F. Optical Coherence Tomography (OCT): Principle and Technical Realization. 2019 Aug 14. In: Bille JF, editor. *High Resolution Imaging in Microscopy and Ophthalmology: New Frontiers in Biomedical Optics* [Internet]. Cham (CH): Springer; 2019. Chapter 3.
37. Sadda SR, Guymer R, Holz FG, Schmitz-Valckenberg S, Curcio CA, Bird AC, Blodi BA, Bottoni F, Chakravarthy U, Chew EY, Csaky K, Danis RP, Fleckenstein M, Freund KB, Grunwald J, Hoyng CB, Jaffe GJ, Liakopoulos S, Monés JM, Pauleikhoff D, Rosenfeld PJ, Sarraf D, Spaide RF, Tadayoni R, Tufail A, Wolf S, Staurenghi G. Consensus Definition for Atrophy Associated with Age-Related Macular Degeneration on OCT: Classification of Atrophy Report 3. *Ophthalmology.* 2018 Apr;125(4):537-548.
38. Gass JD. Biomicroscopic and histopathologic considerations regarding the feasibility of surgical excision of subfoveal neovascular membranes. *Am J Ophthalmol* 1994;118:258–298.

39. Freund KB, Zweifel SA, Engelbert M. Do we need a new classification for choroidal neovascularization in age-related macular degeneration? *Retina*. 2010 Oct;30(9):1333-49. Erratum in: *Retina*. 2011 Jan;31(1):208.
40. Pfau M, Möller PT, Künzel SH, von der Emde L, Lindner M, Thiele S, Dysli C, Nadal J, Schmid M, Schmitz-Valckenberg S, Holz FG, Fleckenstein M. Type 1 Choroidal Neovascularization Is Associated with Reduced Localized Progression of Atrophy in Age-Related Macular Degeneration. *Ophthalmol Retina*. 2020 Mar;4(3):238-248.
41. Jia Y, Tan O, Tokayer J, Potsaid B, Wang Y, Liu JJ, Kraus MF, Subhash H, Fujimoto JG, Hornegger J, Huang D. Split-spectrum amplitude-decorrelation angiography with optical coherence tomography. *Opt Express*. 2012 Feb 13;20(4):4710-25.
42. Spaide RF, Fujimoto JG, Waheed NK, Sadda SR, Staurengi G. Optical coherence tomography angiography. *Prog Retin Eye Res*. 2018 May;64:1-55.
43. Lupidi M, Cerquaglia A, Chhablani J, Fiore T, Singh SR, Cardillo Piccolino F, Corbucci R, Coscas F, Coscas G, Cagini C. Optical coherence tomography angiography in age-related macular degeneration: The game changer. *Eur J Ophthalmol*. 2018 Jul;28(4):349-357.
44. Ozdemir Zeydanli E, Gurelik G. Optical coherence tomography angiography markers associated with treatment response in neovascular age-related macular degeneration. *Eur J Ophthalmol*. 2021 May;31(3):1192-1200.
45. Age-Related Eye Disease Study Research Group. The Age-Related Eye Disease Study (AREDS): design implications. AREDS report no. 1. *Control Clin Trials*. 1999 Dec;20(6):573-600.
46. Age-Related Eye Disease Study 2 Research Group. Lutein + zeaxanthin and omega-3 fatty acids for age-related macular degeneration: the Age-Related Eye Disease Study 2 (AREDS2) randomized clinical trial. *JAMA*. 2013 May 15;309(19):2005-15.
47. Ohm J. Über die Behandlung der Netzhautablösung durch operative Entleerung der subretinalen Flüssigkeit und Einspritzung von Luft in den Glaskörper. *Albrecht von Graefes Arch Ophthalmol*. 1911; 79: 442-450.
48. Gómez-Ulla F, Basauri E, Arias L, Martínez-Sanz F. Manejo de las inyecciones intravítreas. *Arch Soc Esp Oftalmol*. 2009 Ago; 84(8): 377-388.
49. D'Amico DJ, Masonson HN, Patel M, Adamis AP, Cunningham ET Jr, Guyer DR, Katz; VEGF Inhibition Study in Ocular Neovascularization (V.I.S.I.O.N.) Clinical Trial Group. Pegaptanib sodium for neovascular age-related macular degeneration: two-year safety results of the two prospective, multicenter, controlled clinical trials. *Ophthalmology*. 2006;113(6):992-1001.
50. Kaiser PK, Blodi BA, Shapiro H, Acharya NR, Group MS. Angiographic and optical coherence tomographic results of the MARINA study of ranibizumab in neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology*. 2007;114(10):1868-75.
51. Brown DM, Michels M, Kaiser PK, Heier JS, Sy JP, Ianchulev T, Group AS. Ranibizumab versus verteporfin photodynamic therapy for neovascular age-related macular degeneration: two-year results of the ANCHOR study. *Ophthalmology*. 2009;116(1):57- 65 e55
52. Singer MA, Awh CC, Sadda S, Freeman WR, Antoszyk AN, Wong P, Tuomi L. HORIZON: an open-label extension trial of ranibizumab for choroidal neovascularization secondary to age-related macular degeneration. *Ophthalmology*. 2012;119(6):1175-83.
53. Rofagha S, Bhisitkul RB, Boyer DS, Sadda SR, Zhang K. Group S-US: seven-year outcomes in ranibizumab-treated patients in ANCHOR, MARINA, and HORIZON: a multicenter cohort study (SEVEN-UP). *Ophthalmology*. 2013;120(11):2292-9.
54. Martin DF, Maguire MG, Fine SL, Ying GS, Jaffe GJ, Grunwald JE, Toth C, Redford M, Ferris FL 3rd. Ranibizumab and bevacizumab for treatment of neovascular age-related macular degeneration: two-year results. *Ophthalmology*. 2012;1
55. Chakravarthy U, Harding SP, Rogers CA, Downes SM, Lotery AJ, Culliford LA, Reeves BC. investigators is: alternative treatments to inhibit VEGF in age-related choroidal neovascularisation: 2-year findings of the IVAN randomised controlled trial. *Lancet*. 2013;382(9900):1258-67.
56. Ehlers JP. The MANTA 1-year results: the anti-VEGF debate continues. *Br J Ophthalmol*. 2013 Mar;97(3):248-50.
57. Heier JS, Brown DM, Chong V, Korobelnik JF, Kaiser PK, Nguyen QD, Kirchhof B, Ho A, Ogura Y, Yancopoulos GD, Stahl N, Vitti R, Berliner AJ, Soo Y, Anderesi M, Groetzbach G,

- Sommerauer B, Sandbrink R, Simader C, Schmidt-Erfurth U; VIEW 1 and VIEW 2 Study Groups. Intravitreal aflibercept (VEGF trap-eye) in wet age-related macular degeneration. *Ophthalmology*. 2012 Dec;119(12):2537-48.
58. Dugel PU, Koh A, Ogura Y, Jaffe GJ, Schmidt-Erfurth U, Brown DM, Gomes AV, Warburton J, Weichselberger A, Holz FG; HAWK and HARRIER Study Investigators. HAWK and HARRIER: Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-Masked Trials of Brolicizumab for Neovascular Age-Related Macular Degeneration. *Ophthalmology*. 2020 Jan;127(1):72-84.
 59. Heier JS, Khanani AM, Quezada Ruiz C, Basu K, Ferrone PJ, Brittain C, Figueroa MS, Lin H, Holz FG, Patel V, Lai TYY, Silverman D, Regillo C, Swaminathan B, Viola F, Cheung CMG, Wong TY; TENAYA and LUCERNE Investigators. Efficacy, durability, and safety of intravitreal faricimab up to every 16 weeks for neovascular age-related macular degeneration (TENAYA and LUCERNE): two randomised, double-masked, phase 3, non-inferiority trials. *Lancet*. 2022 Feb 19;399(10326):729-740.
 60. Lalwani GA, Rosenfeld PJ, Fung AE, Dubovy SR, Michels S, Feuer W, Davis JL, Flynn HW Jr, Esquiabro M. A variable-dosing regimen with intravitreal ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration: year 2 of the PrONTO Study. *Am J Ophthalmol*. 2009 Jul;148(1):43-58.
 61. Zarranz-Ventura J, Liew G, Johnston RL, Xing W, Akerele T, McKibbin M, Downey L, Natha S, Chakravarthy U, Bailey C, Khan R, Antcliff R, Armstrong S, Varma A, Kumar V, Tsaloumas M, Mandal K, Bunce C, Tufail A; United Kingdom Age-Related Macular Degeneration Electronic Medical Records Users Group. The neovascular age-related macular degeneration database: report 2: incidence, management, and visual outcomes of second treated eyes. *Ophthalmology*. 2014 Oct;121(10):1966-75.
 62. Berg K, Pedersen TR, Sandvik L, Bragadóttir R. Comparison of ranibizumab and bevacizumab for neovascular age-related macular degeneration according to LUCAS treat-and-extend protocol. *Ophthalmology*. 2015 Jan;122(1):146-52.
 63. Kim LN, Mehta H, Barthelmes D, Nguyen V, Gillies MC. Metaanalysis of real-world outcomes of intravitreal ranibizumab for the treatment of neovascular age-related macular degeneration. *Retina*. 2016 Aug;36(8):1418-31.
 64. Talks JS, Lotery AJ, Ghanchi F, Sivaprasad S, Johnston RL, Patel N, McKibbin M, Bailey C, Mahmood S; United Kingdom Aflibercept Users Group. First-Year Visual Acuity Outcomes of Providing Aflibercept According to the VIEW Study Protocol for Age-Related Macular Degeneration. *Ophthalmology*. 2016 Feb;123(2):337-343.
 65. Heier JS, Lad EM, Holz FG, Rosenfeld PJ, Guymer RH, Boyer D, Grossi F, Baumas CR, Korobelnik JF, Slakter JS, Waheed NK, Metlapally R, Pearce I, Steinle N, Francone AA, Hu A, Lally DR, Deschatelets P, Francois C, Bliss C, Staurenghi G, Monés J, Singh RP, Ribeiro R, Wykoff CC; OAKS and DERBY study investigators. Pegcetacoplan for the treatment of geographic atrophy secondary to age-related macular degeneration (OAKS and DERBY): two multicentre, randomised, double-masked, sham-controlled, phase 3 trials. *Lancet*. 2023 Oct 21;402(10411):1434-1448.
 66. Khanani AM, Patel SS, Staurenghi G, Tadayoni R, Danzig CJ, Eichenbaum DA, Hsu J, Wykoff CC, Heier JS, Lally DR, Monés J, Nielsen JS, Sheth VS, Kaiser PK, Clark J, Zhu L, Patel H, Tang J, Desai D, Jaffe GJ; GATHER2 trial investigators. Efficacy and safety of avacincaptad pegol in patients with geographic atrophy (GATHER2): 12-month results from a randomised, double-masked, phase 3 trial. *Lancet*. 2023 Oct 21;402(10411):1449-1458.
 67. Grzybowski A, Told R, Sacu S, Bandello F, Moisseiev E, Loewenstein A, Schmidt-Erfurth U; Euretina Board. 2018 Update on Intravitreal Injections: Euretina Expert Consensus Recommendations. *Ophthalmologica*. 2018;239(4):181-193
 68. Irazazábal FG-U de, Barquet AL, Basauri E, Francisco BRM. Guía de práctica clínica sobre el manejo de las Inyecciones intravítreas. Sociedad Española de Retina y Vítreo. 2a revisión; 2018. Disponible en www.serv.es (acceso 23 noviembre 2023).
 69. López-Veiga MA. Unidad de Terapia intravítrea: Consenso Clínico. A Coruña. Trama Solutions; 2021.

70. Writing Committee for the UK Age-Related Macular Degeneration EMR Users Group. The neovascular age-related macular degeneration database: multicenter study of 92 976 ranibizumab injections: report 1: visual acuity. *Ophthalmology*. 2014 May;121(5):1092-101.
71. Cohen SY, Mimoun G, Oubraham H, Zourhani A, Malbrel C, Queré S, Schneider V; LUMIERE Study Group. Changes in visual acuity in patients with wet age-related macular degeneration treated with intravitreal ranibizumab in daily clinical practice: the LUMIERE study. *Retina*. 2013 Mar;33(3):474-81.
72. Finger RP, Wiedemann P, Blumhagen F, Pohl K, Holz FG. Treatment patterns, visual acuity and quality-of-life outcomes of the WAVE study - a noninterventional study of ranibizumab treatment for neovascular age-related macular degeneration in Germany. *Acta Ophthalmol*. 2013 Sep;91(6):540-6.
73. Rao P, Lum F, Wood K, Salman C, Burugapalli B, Hall R, Singh S, Parke DW 2nd, Williams GA. Real-World Vision in Age-Related Macular Degeneration Patients Treated with Single Anti-VEGF Drug Type for 1 Year in the IRIS Registry. *Ophthalmology*. 2018 Apr;125(4):522-528.
74. Holz FG, Figueroa MS, Bandello F, Yang Y, Ohji M, Dai H, Wykrota H, Sharma S, Dunger-Baldauf C, Lacey S, Macfadden W, Mitchell P; all the LUMINOUS study investigators. Ranibizumab treatment in treatment-naïve neovascular age-related macular degeneration: Results From LUMINOUS, a Global Real-World Study. *Retina*. 2020 Sep;40(9):1673-1685.
75. Casaroli-Marano R, Gallego-Pinazo R, Fernández-Blanco CT, Figueroa MS, Pina Marín B, Fernández-Baca Vaca G, Piñero-Bustamante A, Donate López J, García-Arumí J, Farrés Martí J. Age-Related Macular Degeneration: Clinical Findings following Treatment with Antiangiogenic Drugs. *J Ophthalmol*. 2014;2014:346360.
76. Udaondo P, Salom D, García-Delpech S, Cisneros-Lanuza Á. Aflibercept as First-Line Therapy in Patients with Treatment-Naïve Neovascular Age-Related Macular Degeneration: Prospective Case Series Analysis in Real-Life Clinical Practice. *Ophthalmologica*. 2016;236(1):29-35.
77. Oca Lázaro AI, Velilla Osés S, Negredo Bravo LJ. Outcomes in patients receiving fixed-dosed aflibercept for treatment-naïve neovascular age-related macular degeneration during one year of routine clinical practice. *Arch Soc Esp Oftalmol (Engl Ed)*. 2019 Sep;94(9):430-435.
78. Norridge C, Gruszka-Goh MH, McKibbin M, Henry P, Donachie J. Age-related Macular Degeneration (AMD) Audit: Feasibility Report. A report commissioned from The Royal College of Ophthalmologists: National Ophthalmology Database Audit. 2017;(January):1-53.
79. Lee AY, Lee CS, Butt T, Xing W, Johnston RL, Chakravarthy U, Egan C, Akerele T, McKibbin M, Downey L, Natha S, Bailey C, Khan R, Antcliff R, Varma A, Kumar V, Tsaloumas M, Mandal K, Liew G, Keane PA, Sim D, Bunce C, Tufail A; UK AMD EMR Users Group. UK AMD EMR USERS GROUP REPORT V: benefits of initiating ranibizumab therapy for neovascular AMD in eyes with vision better than 6/12. *Br J Ophthalmol*. 2015 Aug;99(8):1045-50.
80. Lee AY, Lee CS, Egan CA, Bailey C, Johnston RL, Natha S, Hamilton R, Khan R, Al-Husainy S, Brand C, Akerele T, McKibbin M, Downey L, Tufail A. UK AMD/DR EMR REPORT IX: comparative effectiveness of predominantly as needed (PRN) ranibizumab versus continuous aflibercept in UK clinical practice. *Br J Ophthalmol*. 2017 Dec;101(12):1683-1688.
81. Chiang MF, Sommer A, Rich WL, Lum F, Parke DW 2nd. The 2016 American Academy of Ophthalmology IRIS® Registry (Intelligent Research in Sight) Database: Characteristics and Methods. *Ophthalmology*. 2018 Aug;125(8):1143-1148.
82. De la Casa JMM, Urcola JA. Big data en oftalmología. Mesa Redonda del 95 Congreso de la Sociedad Española de Oftalmología; 2019 Sep 25-28; Madrid, España.
83. Gillies MC, Walton R, Liong J, Arnold JJ, McAllister I, Morlet N, Hunyor A, Guymer R, Keeffe J, Essex R, Herrera-Bond A, Glastonbury B, Simpson JM, Barthelmes D. Efficient capture of high-quality data on outcomes of treatment for macular diseases: the fight retinal blindness! Project. *Retina*. 2014 Jan;34(1):188-95.
84. Arnold JJ, Campaign A, Barthelmes D, Simpson JM, Guymer RH, Hunyor AP, McAllister IL, Essex RW, Morlet N, Gillies MC; Fight Retinal Blindness Study Group. Two-year outcomes of

- "treat and extend" intravitreal therapy for neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology*. 2015 Jun;122(6):1212-9.
85. Gillies MC, Walton RJ, Arnold JJ, McAllister IL, Simpson JM, Hunyor AP, Guymer R, Essex RW, Morlet N, Barthelmes D. Comparison of outcomes from a phase 3 study of age-related macular degeneration with a matched, observational cohort. *Ophthalmology*. 2014 Mar;121(3):676-81.
 86. Barthelmes D, Campain A, Nguyen P, Arnold JJ, McAllister IL, Simpson JM, Hunyor AP, Guymer R, Essex RW, Morlet N, Gillies MC; Fight Retinal Blindness! Project Investigators. Effects of switching from ranibizumab to aflibercept in eyes with exudative age-related macular degeneration. *Br J Ophthalmol*. 2016 Dec;100(12):1640-1645.
 87. Gillies MC, Campain A, Barthelmes D, Simpson JM, Arnold JJ, Guymer RH, McAllister IL, Essex RW, Morlet N, Hunyor AP; Fight Retinal Blindness Study Group. Long-Term Outcomes of Treatment of Neovascular Age-Related Macular Degeneration: Data from an Observational Study. *Ophthalmology*. 2015 Sep;122(9):1837-45.
 88. Nguyen V, Daien V, Guymer R, Young S, Hunyor A, Fraser-Bell S, Hunt A, Gillies MC, Barthelmes D; Fight Retinal Blindness! Study Group. Projection of Long-Term Visual Acuity Outcomes Based on Initial Treatment Response in Neovascular Age-Related Macular Degeneration. *Ophthalmology*. 2019 Jan;126(1):64-74.
 89. Talks J, Daien V, Finger RP, Eldem B, Sakamoto T, Cardillo JA, Mitchell P, Wong TY, Korobelnik JF. The use of real-world evidence for evaluating anti-vascular endothelial growth factor treatment of neovascular age-related macular degeneration. *Surv Ophthalmol*. 2019 Sep-Oct;64(5):707-719.
 90. Mehta H, Tufail A, Daien V, Lee AY, Nguyen V, Ozturk M, Barthelmes D, Gillies MC. Real-world outcomes in patients with neovascular age-related macular degeneration treated with intravitreal vascular endothelial growth factor inhibitors. *Prog Retin Eye Res*. 2018 Jul;65:127-146.
 91. Wong TY, Chakravarthy U, Klein R, Mitchell P, Zlateva G, Buggage R, Fahrback K, Probst C, Sledge I. The natural history and prognosis of neovascular age-related macular degeneration: a systematic review of the literature and meta-analysis. *Ophthalmology*. 2008 Jan;115(1):116-26.
 92. Barthelmes D, Nguyen V, Daien V, Campain A, Walton R, Guymer R, Morlet, N Hunyor AP, Essex RW, Arnold JJ, Gillies MC; Fight Retinal Blindness Study Group. Two year outcomes of "treat and extend" intravitreal therapy using aflibercept preferentially for neovascular age-related macular degeneration. *Retina*. 2018; 38 (1), 20–28.
 93. Almuhtaseb H, Johnston RL, Talks JS, Lotery AJ. Second-year visual acuity outcomes of nAMD patients treated with aflibercept : data analysis from the UK A flibercept Users Group. 2017; 31(11): 1582–1588.
 94. Gemenetzi M, Patel PJ. A Systematic Review of the Treat and Extend Treatment Regimen with Anti-VEGF Agents for Neovascular Age-Related Macular Degeneration. *Ophthalmol Ther*. 2017 Jun;6(1):79-92.
 95. Wykoff CC, Ou WC, Brown DM, Croft DE, Wang R, Payne JF, Clark WL, Abdelfattah NS, Sadda SR; TREX-AMD Study Group. Randomized Trial of Treat-and-Extend versus Monthly Dosing for Neovascular Age-Related Macular Degeneration: 2-Year Results of the TREX-AMD Study. *Ophthalmol Retina*. 2017 Jul-Aug;1(4):314-321.
 96. Kertes PJ, Galic IJ, Greve M, Williams G, Baker J, Lahaie M, Sheidow T. Efficacy of a Treat-and-Extend Regimen With Ranibizumab in Patients With Neovascular Age-Related Macular Disease: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Ophthalmol*. 2020 Mar;138(3):244-250.
 97. Guymer RH, Markey CM, McAllister IL, Gillies MC, Hunyor AP, Arnold JJ; FLUID Investigators. Tolerating Subretinal Fluid in Neovascular Age-Related Macular Degeneration Treated with Ranibizumab Using a Treat-and-Extend Regimen: FLUID Study 24-Month Results. *Ophthalmology*. 2019 May;126(5):723-734.
 98. López Gálvez MI, Arias Barquet L, S Figueroa M, García-Layana A, Ruiz Moreno JM; In-Eye Study Group. Bimonthly, treat-and-extend and as-needed ranibizumab in naïve neovascular age-related macular degeneration patients: 12-month outcomes of a randomized study. *Acta Ophthalmol*. 2020 Nov;98(7):e820-e829.

