



Giuseppe Lo Giudice¹, Alessandro Galan², Irene Gattazzo³

¹ Unità Operativa Complessa di Oculistica, Schiavonia, Ospedali Riuniti Padova Sud, ULSS6

² Centro Oculistico San Paolo, Ospedale Sant'Antonio, Azienda Università, AOPD, Padova

³ Dipartimento NESMOS, Unità Oftalmologia, Ospedale Sant'Andrea, Sapienza Università di Roma

Terapia chirurgica delle patologie retiniche maculari - Review

Abstract: Negli ultimi anni la chirurgia della retina è cambiata radicalmente apportando nuovi vantaggi in termini di gestione delle patologie retiniche periferiche e recentemente anche di quelle di pertinenza della regione maculare.

Nel 2006 i chirurghi discutevano ancora sull'utilità della chirurgia con calibro 25, così come il trapianto autologo dell'epitelio pigmentato retinico è rimasto un'opzione terapeutica di riferimento per molti pazienti affetti da AMD in fase avanzata a discapito della terapia con farmaci antiVEGF.

L'introduzione di nuove vie di somministrazione, della terapia genica e di device a lento rilascio rivoluzionerà nei prossimi anni l'approccio a forme di maculopatia degenerative ancora oggi povere di trattamento.

In questa review verrà trattato il nuovo approccio chirurgico nella cura delle patologie maculari con particolare riferimento alla AMD neovascolare/atrofica e alla retinopatia diabetica.

Keywords: terapia genica; AMD; iniezioni sottoretiniche; port delivery system.

1. Introduzione

Le malattie mediche della retina, come la retinopatia diabetica (RD) e la degenerazione maculare legata all'età (AMD), sono le principali cause di perdita della vista in tutto il mondo. Mentre le terapie mediche tradizionali, come le iniezioni intravitreali, si sono rivelate efficaci nel trattamento di queste patologie, lo sviluppo di nuovi interventi chirurgici offre il potenziale per soluzioni più durature ed efficaci.

Con questa mini-review, esploreremo gli ultimi progressi nel campo dell'oftalmologia per il trattamento chirurgico delle principali malattie della retina.

2. Degenerazione maculare neovascolare legata all'età

Dal 1985, la terapia per la AMD neovascolare si è rapidamente evoluta (Figura 1). Inizialmente era principalmente parachirurgica, con il trattamento laser ad argon e la terapia fotodinamica, e chirurgica, con la rimozione della membrana neovascolare coroideale sottoretinica, la traslocazione maculare e il trapianto chirurgico dell'epitelio pigmentato retinico (RPE).

La chirurgia di traslocazione maculare, proposta per la prima volta da Lindsey nel 1983, mirava a "spostare" la fovea da un substrato sottoretinico gravemente alterato ad una nuova sede

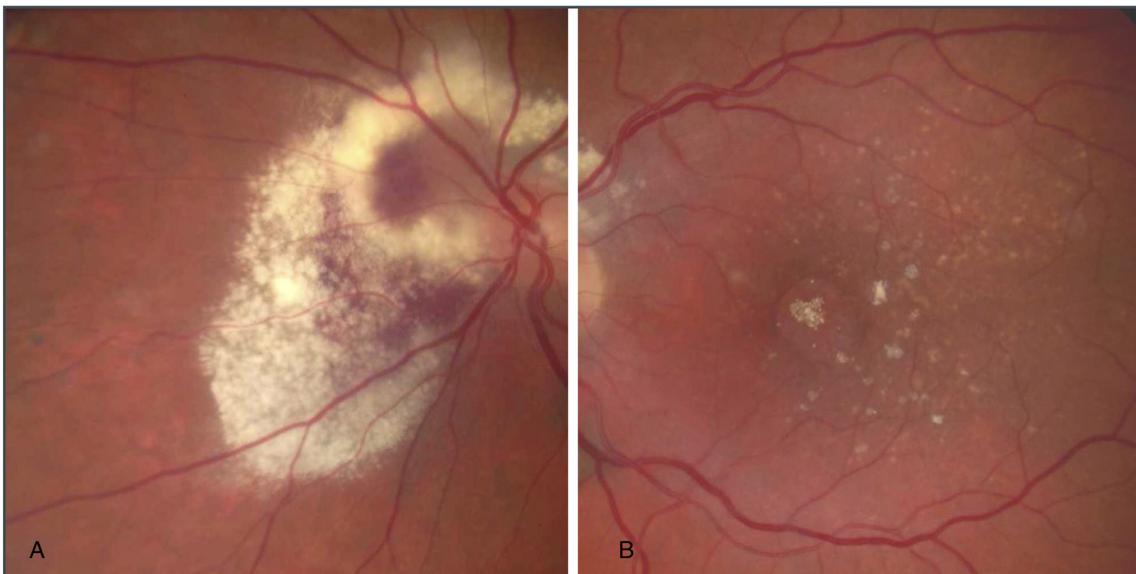


Fig. 1 - (A) AMD neovascolare; (B) AMD atrofica.

con tessuti sottoretinici più sani per preservare e migliorare la visione centrale funzionale [1]. La tecnica originale prevedeva una vitrectomia pars plana (PPV) in anestesia generale e l'induzione di un distacco retinico mediante iniezione transclerale di liquido sottoretinico. Successivamente, veniva eseguita una retinectomia a 360° e conseguentemente rimossi il sangue sottoretinico e la neovascolarizzazione coroideale (CNV). Dopo un riempimento parziale con olio di silicone, veniva eseguita una traslocazione retinica e il riempimento con olio di silicone completato [1]. Sebbene la tecnica chirurgica non fosse scevra da complicanze correlate a insorgenza di distacco di retina, endoftalmite e altre complicanze postoperatorie a breve e lungo termine, si dimostrava sicuramente più efficace della rimozione chirurgica della lesione neovascolare in termini di conservazione della minima acuità visiva.

Anche se dall'approvazione del pegaptanib come prima terapia anti-angiogenica per la neovascolarizzazione oculare nel 2004, il ruolo della chirurgia maculare nel trattamento delle patologie degenerative è diminuito e gli approcci medici sono diventati predominanti [2], i recenti svilup-

pi nel campo della strategia chirurgica stanno cambiando il paradigma di trattamento in molte patologie retiniche. Nell'ottobre 2021, la Food and Drug Administration (FDA) ha autorizzato il sistema di somministrazione intraoculare (PDS) per ranibizumab (Susvimo, Genentech/Roche), ampliando il nostro arsenale di strumenti terapeutici per l'AMD umida. Inoltre, nuovi trattamenti, come la terapia genica, rivoluzioneranno il trattamento delle malattie retiniche [3].

Un esempio è RGX-314 (REGENXBIO Inc.), che utilizza il vettore del virus adeno-associato di sierotipo 8 per veicolare un gene che codifica un frammento legante l'antigene anti-VEGF simile al ranibizumab. Il suo scopo è quello di produrre una terapia anti-VEGF continuativa attraverso la somministrazione sottoretinica e sovracoroideale per il trattamento della retinopatia diabetica e dell'AMD neovascolare, con una produzione stabile di anticorpi e un numero ridotto di iniezioni [4, 5, 6]. Questa tecnica prevede la formazione di un bleb sottoretinico con un ago da 41 dopo una PPV, necessaria per la somministrazione sottoretinica.

Sono ora disponibili i dati di uno studio di Fase I/IIa di RGX-314 della durata di due anni. Lo stu-

dio ha arruolato 42 pazienti con AMD umida in cinque coorti, che hanno ricevuto dosi crescenti del sistema di somministrazione sottoretinica, per studiarne la sicurezza e l'efficacia. I sei pazienti della coorte 3, che hanno ricevuto una dose di 6×10^{10} GC/occhio, hanno mostrato un miglioramento della migliore acuità visiva corretta (BVCA) di + 14 lettere rispetto al basale. Inoltre, rispetto ai 12 mesi precedenti la terapia con RGX-314, la coorte 3 ha mostrato un tasso di iniezioni annuali di anti-VEGF inferiore del 66,7%. Analogamente, i pazienti della Coorte 4 e della Coorte 5 hanno presentato una riduzione rispettivamente del 58,3% e dell'81,2% a 1,5 anni. Entrambe le coorti hanno mostrato una visione stabile e una riduzione dello spessore maculare centrale.

Non sono state segnalate risposte immunitarie anomale, infiammazioni oculari correlate al farmaco o infiammazioni post-chirurgiche, evidenziando un profilo di sicurezza e buona tollerabilità [7]. Tuttavia, sono stati segnalati 20 eventi avversi gravi in 13 pazienti, prevalentemente lievi effetti collaterali postoperatori come emorragie congiuntivali (67%), infiammazione (36%), riduzione dell'acuità visiva (17%), irritazione e dolore. Solo un paziente della coorte 5 ad alte dosi ha presentato una riduzione significativa della vista, probabilmente correlata al farmaco [8]. Inoltre, nel 67% dei pazienti sono state riscontrate alterazioni pigmentarie retiniche nel sito della bolla sottoretinica. Pertanto, è necessario prendere in considerazione modifiche all'approccio chirurgico per prevenire le anomalie maculari.

Lo studio è stato esteso a un follow-up di cinque anni e altri studi ne sono derivati. Mentre le iniezioni sottoretiniche di RGX-314 per i pazienti affetti da nAMD sono in corso di valutazione clinica nello studio pivotale ATMOSPHERE, la via sopracoroidea è in corso di valutazione negli

studi di fase 2 AAVIATE e ALTITUDE, rispettivamente per l'AMD neovascolare e la retinopatia diabetica.

3. Atrofia geografica (GA)

L'AMD secca rappresenta quasi l'85-90% di tutti i casi di AMD ed è caratterizzata da degenerazioni irreversibili delle cellule RPE, perdita di fotorecettori retinici e formazione di GA, con conseguente perdita permanente della vista. Si ritiene che lo sviluppo della malattia sia legato a un'anomalia del sistema del complemento [9]. Per risolvere questo problema, il GT005 (Gyroscope Therapeutics) utilizza un virus adeno-associato per veicolare un plasmide che codifica per il Fattore Complemento I (CFI), un inibitore naturale del sistema del complemento [10]. GT-005 è attualmente in fase di valutazione della sicurezza e dell'efficacia in molteplici studi clinici di Fase 1 (FOCUS) e Fase 2 (HORIZON ed EXPLORE), utilizzando un approccio transvitteale o un'incannulata sopracoroideale attraverso il sistema Orbit Subretinal Delivery Device System (Gyroscope Therapeutics) [11]. I risultati preliminari hanno dimostrato sia l'efficacia, con un aumento dei livelli di CFI nel vitreo, sia la sicurezza del GT005, in quanto non sono stati riportati eventi infiammatori oculari significativi [12]. Dodici pazienti hanno presentato lievi effetti avversi post-chirurgici e solo due pazienti hanno avuto un aumento della pressione intraoculare, uno dei quali si è autorisolto [13]. Poiché il follow-up è ancora in corso, gli studi forniranno dati a lungo termine.

Un'altra possibile opzione chirurgica è rappresentata dal trapianto di RPE derivato da cellule staminali pluripotenti indotte [14]. Queste cellule sono derivate da cellule somatiche di pazienti affetti da GA, si differenziano in cellule RPE e crescono su un monostrato di scaffold biodegradabile di acido polilattico-co-glicolico.

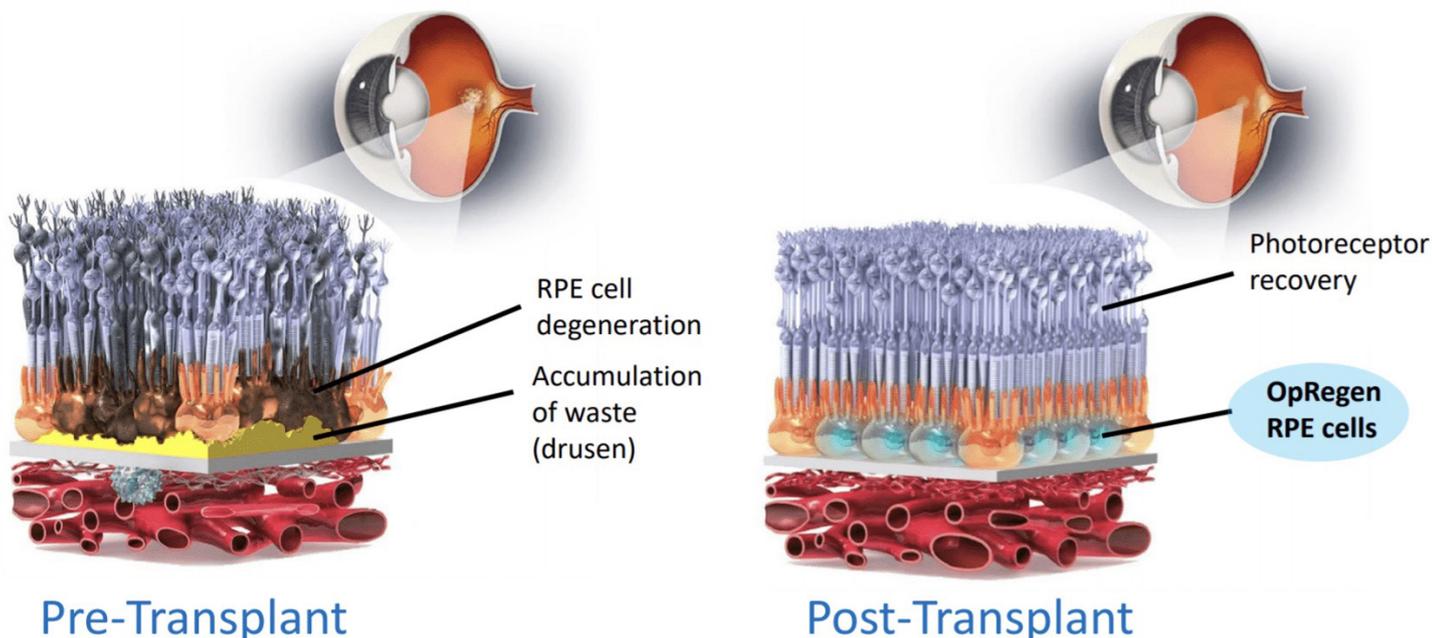


Fig. 2 - Iniezione di cellule RPE sotto la retina, per sostituire le cellule retiniche perse, recuperare la funzione e preservare o migliorare la vista (<chrome-extension://efaidnbnmnibpcajpcglclefindmkaj/https://investor.lineagecell.com/static-files/1b94f7ea-9c63-453c-a920-659a960a74c4>).

Il loro trapianto sottoretinico eviterebbe un'ulteriore degradazione della retina neurosensoriale sovrastante [14, 15, 16]. La tecnica chirurgica consiste nell'eseguire una PPV, creare una retinotomia pianificata per posizionare le cellule staminali pluripotenti e tamponare con il gas [14]. La fattibilità e la sicurezza sono in corso di valutazione in uno studio clinico di fase 1/2a presso il National Eye Institute.

Analogamente, un altro studio chiamato OpRegen sta valutando il trapianto sottoretinico di cellule RPE derivate da cellule staminali embrionali umane in pazienti con GA (Figura 2). Ad oggi, lo studio di fase 1/2a mostra la sicurezza del trattamento, senza che siano stati segnalati eventi avversi inattesi, né eventi infiammatori.

I dati sull'efficacia sembrano promettenti, con un miglioramento statisticamente significativo della BCVA rispetto agli altri occhi e una risoluzione dell'atrofia retinica esterna alla tomografia a coerenza ottica (OCT) [17].

4. Vie di somministrazione

Con lo sviluppo degli anti-VEGF e degli steroidi

intraoculari, l'iniezione intravitreale è diventata l'opzione più comune per la somministrazione intraoculare, grazie alla loro capacità di entrare nella cavità vitrea con un ago in un contesto clinico ambulatoriale (Figura 3).

Tuttavia, questa via di somministrazione non è esente da complicazioni come endoftalmite, distacco di retina, emorragie, cataratta e ipertensione oculare nel caso degli steroidi intravitreali. Esiste anche il rischio di scatenare risposte immunitarie dell'ospite se la sostanza iniettata raggiunge la circolazione sistemica, come nel caso di alcuni sottotipi di AAV [18].

Inoltre, i sottotipi di AAV sono bloccati dalla membrana limitante interna (ILM); pertanto, non penetrano nella retina neurosensoriale [12].

4.1 Iniezioni sottoretiniche

Per superare la barriera ILM e somministrare agenti terapeutici direttamente ai fotorecettori e alle cellule RPE in regioni focali della retina, sono state sviluppate le iniezioni sottoretiniche. Questa via di somministrazione è meno immunogena delle iniezioni intravitreali a causa della presenza della barriera emato-retinica esterna

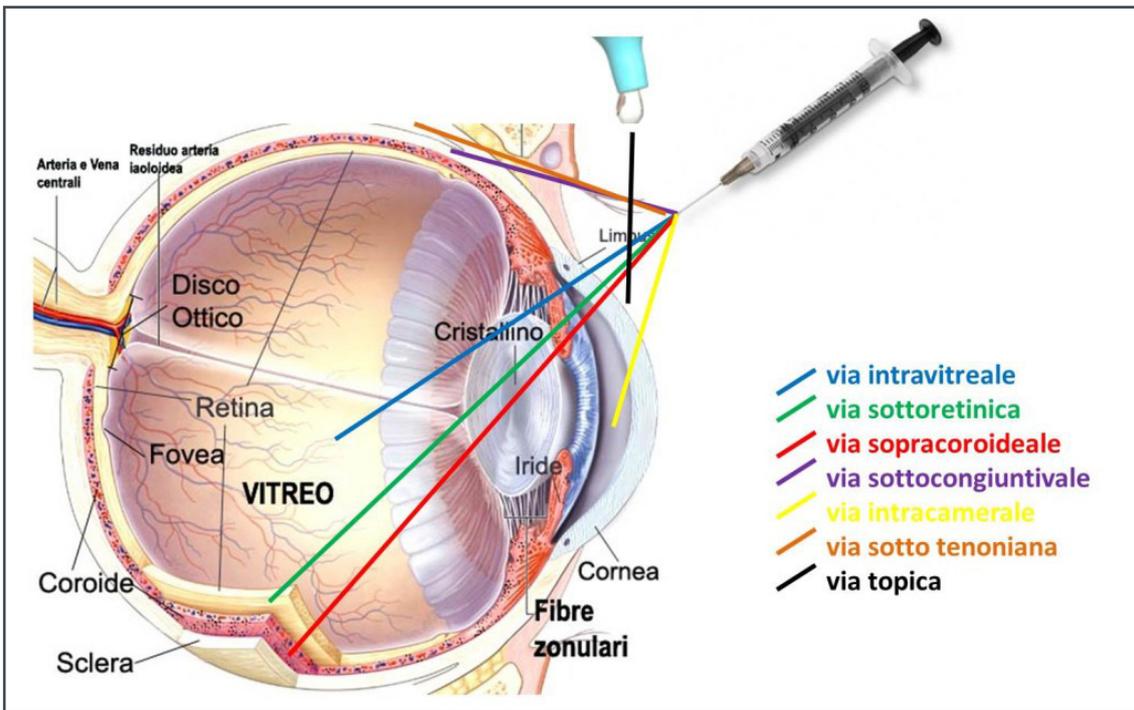


Fig. 3 - Differenti vie di somministrazione (<http://www.fondazionemacula.it/argomenti/terapia-genica/>).

[19]. Esistono due vie per le iniezioni sottoretiniche: transclerale e transvitreale. La via transclerale utilizza un microneedle attraverso la corioide, mentre la via transvitreale viene eseguita con un PPV.

Quest'ultima è più comune nell'uomo, ma non è esente da complicazioni, come emorragia, cataratta, endoftalmite e distacco di retina [20].

4.2 Iniezioni sopracoroideale

La via sopracoroideale è un nuovo metodo per somministrare farmaci alla retina posteriore riducendo al minimo l'esposizione delle strutture anteriori [21, 22].

Sono stati sviluppati microneedles per accedere a questo spazio, che si trova tra la parete sclerale e la vascolarizzazione corioideale, e per avanzare nello spazio sopracoroideo [23], evitando la necessità di una chirurgia vitreoretinica invasiva [20].

Tuttavia, le particelle più grandi, come gli steroidi, le particelle virali o le nanoparticelle, dovrebbero evitare una rapida uscita dallo spazio

sopracoroideale dotato di alto flusso sanguigno [24]. Inoltre, poiché lo spazio sopracoroideale si trova al di fuori della barriera ematoretinica esterna, esiste il rischio potenziale di risposte immunitarie dell'ospite alla particella virale o al transgene [25].

5. Retinopatia diabetica

La retinopatia diabetica rappresenta una delle principali cause di cecità nei Paesi industrializzati, con una prevalenza mondiale del 34,6% (93 milioni di persone), diventando un problema socioeconomico rilevante [26].

Pertanto, la ricerca in questo campo si concentra sia sul miglioramento dei trattamenti esistenti sia sullo studio di nuovi sistemi di somministrazione.

Attualmente si stanno studiando diversi approcci alla terapia anti-VEGF, tra cui la somministrazione prolungata, i farmaci ad alto dosaggio e una nuova piattaforma di coniugati anticorpo-biopolimero, oltre a esplorare nuovi trattamenti oltre agli agenti anti-VEGF [27].

Nello studio clinico PANORAMA, le iniezioni mensili di aflibercept (Eylea, Regeneron) sono risultate in grado di ridurre significativamente l'insorgenza di complicanze pericolose per la vista nella DR non proliferativa moderata e grave senza edema maculare diabetico (DME) coinvolgente il centro.

Le conseguenze legate alla DR proliferativa, tra cui l'emorragia vitreale e i distacchi retinici trazionali, richiedono solitamente un intervento chirurgico [28].

L'aflibercept è stato studiato anche ad alte dosi (8 mg) nello studio PHOTON, che ha dimostrato che, somministrato a intervalli di 12 o 16 settimane, fornisce una BCVA non inferiore a quella dell'aflibercept standard da 2 mg, dosato ogni 8 settimane [29].

Inoltre, un nuovo anti-VEGF, tarcocimab, è in fase di studio GLEAM e GLIMMER per valutare l'efficacia e la sicurezza della somministrazione intravitreale di 5 mg nel trattamento della DME naïve rispetto ad aflibercept [30, 31]. Questo nuovo farmaco è un bioconiugato di un anticorpo monoclonale ricombinante anti-VEGF umanizzato a lunghezza piena e di un biopolimero di fosforilcolina.

Altre potenziali terapie intravitreali anti-VEGF sono attualmente in fase di sperimentazione 2 e 3, tra cui faricimab (Genentech/Roche), RC28-E (RemeGen), conbercept (Chengdu Kanghong Biotech), OPT-302 (Opthea), KSI-301 (Kodiak) e GB-102 (Graybug Vision). Inoltre, ci sono diversi nuovi target in fase 2 di sperimentazione: UBX1325, un inibitore senolitico di Bcl-xL, THR-149 (Oxurion), un peptide biciclico che inibisce selettivamente la callicreina plasmatica umana, e D-4517.2 (Ashvattha Therapeutics), un inibitore della tirosin-chinasi. Molti di questi sembrano offrire una maggiore durata o un rilascio prolungato per il trattamento della DR e dell'AMD neovascolare [27].

D'altra parte, il trattamento chirurgico della DME ha ottenuto un'attenzione significativa con l'approvazione del PDS con ranibizumab (Susvimo 100 mg/mL, Genentech/Roche) nell'ottobre 2021 [31].

Il PDS è un impianto intraoculare permanente e ricaricabile che viene posizionato nel quadrante supero-temporale dell'occhio. La tecnica chirurgica consiste in una peritomia e dissezione congiuntivale di 6 × 6 mm, seguita da emostasi sclerale, che consente un'incisione sclerale a tutto spessore di 3,5 mm di lunghezza, a 4 mm dal limbus.

Il laser viene applicato alla pars plana, che viene quindi aperta per rilasciare l'impianto SUVISMO. Questo PDS rilascia continuamente ranibizumab nel tempo e può essere ricaricato in ufficio [32]. Due studi randomizzati di fase 3, PAGODA e PAVILION, valutano il PDS con ranibizumab nel trattamento della retinopatia diabetica in pazienti rispettivamente con e senza DME coinvolgente il centro.

Le procedure di sostituzione delle capsule avvengono rispettivamente ogni 24 e 36 settimane [33, 34, 35].

6. Conclusioni

Con l'emergere di nuovi approcci terapeutici, il trattamento delle malattie retiniche continuerà inevitabilmente a spostarsi tra interventi medici e chirurgici. L'avvio di vari studi facilita il progresso della retina e migliora la cura dei pazienti.

Queste sperimentazioni offrono opportunità di collaborazione tra ricercatori, medici e partner industriali, che potrebbero portare allo sviluppo di trattamenti e terapie più efficaci.

Con l'introduzione di nuovi trattamenti, tra cui diverse opzioni chirurgiche, c'è la speranza di soluzioni più durature e persino permanenti in molte delle patologie retiniche.

REFERENCES

1. Vander JF. Macular translocation. *Current Opinion in Ophthalmology*. 2000;11(3):159-165. DOI: 10.1097/00055735-200006000-00001
2. Gragoudas ES, Adamis AP, Cunningham ET Jr, Feinsod M, Guyer DR. VEGF inhibition study in ocular neovascularization clinical trial group Pegaptanib for neovascular age-related macular degeneration. *The New England Journal of Medicine*. 2004;351:2805-2816
3. Deaner J, Vajzovic L. Surgical Innovations to Treat Medical Retinal Diseases. *Retina Today*; 2021. pp. 34-36. Available from: <https://retinatoday.com/articles/2021-nov-dec/surgical-innovations-to-treat-medical-retinal-diseases>
4. Avery RL. Two-year results from the subretinal RGX-314 gene therapy phase 1/2a study for the treatment of nAMD, and an update on suprachoroidal trials. [Paper presentation]. In: *Retina subspecialty day, American Academy of Ophthalmology, 125 th Annual Meeting, New Orleans, LA, United States; 12 November 2021*
5. RGX-314 Gene Therapy Administered in the Suprachoroidal Space for Participants with Neovascular Age-Related Macular Degeneration (nAMD) (AAVIATE). Available from: <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04514653> [Accessed: October 29, 2021]
6. RGX-314 Gene Therapy Administered in the Suprachoroidal Space for Participants with Diabetic Retinopathy (DR) without Center Involved-Diabetic Macular Edema (CI-DME) (ALTITUDE). Available from: <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04567550> [Accessed: October 29, 2021]
7. REGENX BIO Announces Additional Positive Interim Phase I/IIa and Long-Term Follow-up Data of RGX-314 for the Treatment of Wet AMD. Available from: <http://www.prnewswire.com/news-releases/regenxbioannounces-additional-positive-interim-phase-iiia-and-long-term-follow-up-data-of-rgx-314-for-the-treatment-of-wet-amd-301228344.html> [Accessed: April 1, 2021]
8. Siddiqui FA, Aziz AA, Khanani AM. Gene therapy for neovascular AMD an update on ongoing clinical trials. *Retinal Physician*. 2020;17:36-39. Available from: <https://www.retinalphysician.com/issues/2020/special-edition-2020/gene-therapy-for-neovascular-amd>
9. Bahadorani S, Singer M. Recent advances in the management and understanding of macular degeneration. *F1000Research*. 2017;6:519
10. Dreismann AK, McClements ME, Barnard AR, Orhan E, Hughes JP, Lachmann PJ, et al. Functional expression of complement factor I following AAV-mediated gene delivery in the retina of mice and human cells. *Gene Therapy*. 2021;28:265-276
11. Grishanin R, Vuilleminot B, Sharma P, Keravala A, Greengard J, Gelfman C, et al. Preclinical evaluation of ADV-022, a novel gene therapy approach to treating wet age-related macular degeneration. *Molecular Therapy*. 2019;27:118-129
12. Kiss S, Oresic Bender K, Grishanin RN, Hanna KM, Nieves JD, Sharma P, et al. Longterm safety evaluation of continuous intraocular delivery of aflibercept by the intravitreal gene therapy candidate ADV-022 in nonhuman primates. *Translational Vision Science & Technology*. 2021;10:34
13. Waheed NK. FOCUS interim results: GT005 gene therapy phase I/II study for the treatment of geographic atrophy. [PowerPoint slides] Virtual presentation at *Angiogenesis, Exudation, and Degeneration*. 12 February 2021. Available from: chrome-extension://efaidnbmnnnibpcajpcglclefindmkaj/https://www.gyroskopetx.com/wp-content/uploads/2021/02/Waheed-Focus_FINAL.pdf
14. A Phase I/IIa Trial for Autologous Transplantation of Induced Pluripotent Stem Cell-Derived Retinal Pigment Epithelium for Geographic Atrophy Associated with Age-Related Macular Degeneration. Available from: <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04339764> [Accessed: July 15, 2021]
15. Ohmine S, Dietz AB, Deeds MC, et al. Induced pluripotent stem cells from GMP-grade hematopoietic progenitor cells and mononuclear myeloid cells. *Stem Cell Research & Therapy*. 2011;2(6):46
16. Buchholz DE, Hikita ST, Rowland TJ, et al. Derivation of functional retinal pigmented epithelium from induced pluripotent stem cells. *Stem Cells*. 2009;27(10):2427-2434
17. Ip M. OpRegen trial: Phase I/IIa dose escalation study of human embryonic stem cell-derived retinal pigment epithelium cells transplanted subretinally in patients with advanced AMD. [Paper presentation]. In: *Retina subspecialty day, American Academy of Ophthalmology, 125 th Annual Meeting, New Orleans, LA, United States. 12 November 2021*
18. Peng Y, Tang L, Zhou Y. Subretinal injection: A review on the novel route of therapeutic delivery for vitreoretinal diseases. *Ophthalmic Research*. 2017;58:217-26.2442
19. Khanani AM, Thomas MJ, Aziz AA, Weng CY, Danzig CJ, Yiu G, et al. Review of gene therapies for age-related macular degeneration. *Eye (London, England)*. 2022;36(2):303-311. DOI: 10.1038/s41433-021-01842-1
20. Yiu G, Chung SH, Mollhoff IN, Nguyen UT, Thomasy SM, Yoo J, et al. Suprachoroidal and subretinal injections of AAV using transscleral microneedles for retinal gene delivery in nonhuman primates. *Molecular Therapy-Methods & Clinical Development*. 2020;16:179-191

21. Moisseiev E, Loewenstein A, Yiu G. The suprachoroidal space: From potential space to a space with potential. *Clinical Ophthalmology*. 2016;10:173-178
22. Emami-Naeini P, Yiu G. Medical and surgical applications for the suprachoroidal space. *International Ophthalmology Clinics*. 2019;59:195-207
23. Yiu G, Pecun P, Sarin N, Chiu SJ, Farsiu S, Mruthyunjaya P, et al. Characterization of the choroid-scleral junction and suprachoroidal layer in healthy individuals on enhanced-depth imaging optical coherence tomography. *JAMA Ophthalmology*. 2014;132:174-181
24. Shen J, Kim J, Tzeng SY, Ding K, Hafiz Z, Long D, et al. Suprachoroidal gene transfer with nonviral nanoparticles. *Science Advances*. 2020;6(27). DOI: 10.1126/sciadv.aba1606
25. Chung SH, Mollhoff IN, Mishra A, Sin T-N, Ngo T, Ciulla T, et al. Host immune responses after suprachoroidal delivery of AAV8 in nonhuman primate eyes. *Human Gene Therapy*. 2021;32:682-693
26. Flaxel CJ, Adelman RA, Bailey ST, Fawzi A, Lim JI, Vemulakonda GA. Ying G-s, diabetic retinopathy preferred practice pattern®. *Ophthalmology*. 2019. DOI: 10.1016/j.ophtha.2019.09.025
27. Kiryakoza L, Sridhar J. DR Research Roundup: Phase 2 and 3. *Retina Today*; November/December, 2022. pp. 42-44. Available from: <https://retinatoday.com/articles/2022-nov-dec/dr-research-roundup-phase-2-and-3>
28. National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion. Diabetic Retinopathy. Available from: <http://www.preventblindness.org/wp-content/uploads/2017/10/factsheet.pdf> [Accessed: September 8, 2022]
29. Boyer DS. Treatment of moderately severe to severe nonproliferative diabetic retinopathy with intravitreal aflibercept injection: 52-week results from the phase 3 PANORAMA study. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. 2019;60(9):1731-1731
30. Aflibercept 8 mg Meets Primary Endpoints in Two Global Pivotal Trials for DME and wAMD, with a Vast Majority of Patients Maintained on 12 and 16-Week Dosing Intervals [Press Release]. Regeneron. Available from: <http://www.investor.regeneron.com/newsreleases/news-release-details/aflibercept-8-mg-meets-primary-endpoints-two-global-pivotal>; [Accessed: September 8, 2022]
31. A Trial to Evaluate the Efficacy, Durability, and Safety of KSI-301 Compared to Aflibercept in Participants with Diabetic Macular Edema (DME) (GLEAM). [Updated: June 6, 2022]. Available from: <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04611152> [Accessed: October 12, 2022]
32. A Study to Evaluate the Efficacy, Durability, and Safety of KSI-301 Compared to Aflibercept in Participants with Diabetic Macular Edema (DME) (GLIMMER). [Updated: June 6, 2022]. Available from: <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04603937> [Accessed: July 28, 2022]
33. Ranade SV, Wieland MR, Tam T, et al. The port delivery system with ranibizumab: A new paradigm for long-acting retinal drug delivery. *Drug Delivery*; 2022;29(1):1326-1334
34. This Study Will Evaluate the Efficacy, Safety, and Pharmacokinetics of the Port Delivery System with Ranibizumab in Participants with Diabetic Macular Edema Compared with Intravitreal Ranibizumab (Pagoda). Available from: <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04108156.4>
35. A Multicenter, Randomized Study in Participants with Diabetic Retinopathy without Center-Involved Diabetic Macular Edema to Evaluate the Efficacy, Safety, and Pharmacokinetics of Ranibizumab Delivered Via the Port Delivery System Relative to the Comparator Arm (PAVILION). Available from: <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04503551>