



PERÚ

Ministerio
de Trabajo
y Promoción del Empleo

INSTITUTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD E INVESTIGACIÓN – IETSI

DICTAMEN PRELIMINAR DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA N.º 044-DETS-IETSI-2022 EFICACIA Y SEGURIDAD DEL IMPLANTE INTRAVÍTREO DE DEXAMETASONA DE LIBERACIÓN PROLONGADA SOSTENIDA PARA EL TRATAMIENTO DE PACIENTES ADULTOS CON EDEMA MACULAR SECUNDARIO A OCLUSIÓN VENOSA RETINIANA CON DISMINUCIÓN DE LA AGUDEZA VISUAL Y/O INCREMENTO O MANTENIMIENTO DEL GROSOR MACULAR A PESAR DEL USO DE TRES INYECCIONES DE BEVACIZUMAB

Documento elaborado según Resolución de Institución de Evaluación de Tecnologías en
Salud e Investigación N° 111-IETSI-ESSALUD-2021



DIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS - DETS



INSTITUTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD E
INVESTIGACIÓN - IETSI

SEGURO SOCIAL DE SALUD - ESSALUD



 **EsSalud**
Comprometidos contigo

Noviembre, 2022

IETSI
EsSalud

EQUIPO REDACTOR

1. Alejandro Hector Huapaya Cabrera - gerente, Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias. IETSI - EsSalud.
2. Roman Edén Galán Rodas - sub gerente (e), Subdirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias. IETSI - EsSalud.
3. Elda Amaya Riveros – directora (e), Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias e Investigación. IETSI – EsSalud.
4. Karen Estefany Neira Cruzado - equipo técnico evaluador, Subdirección de Evaluación de Productos farmacéuticos y otras Tecnologías Sanitarias. IETSI - EsSalud.
5. Paula Alejandra Burela Prado - equipo técnico evaluador, Subdirección de Evaluación de Productos farmacéuticos y otras Tecnologías Sanitarias. IETSI - EsSalud.



CONSULTOR EN ASPECTOS CLÍNICOS

- Javier Hector Cáceres Del Carpio - médico oftalmólogo, Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins – EsSalud.

CONFLICTO DE INTERÉS

Los miembros del equipo redactor manifiestan no tener conflicto de interés de tipo financiero respecto al medicamento evaluado.

FUENTES DE FINANCIAMIENTO

Seguro Social de Salud – EsSalud.

CITACIÓN

IETSI - EsSalud. Eficacia y seguridad del implante intravítreo de dexametasona de liberación prolongada sostenida para el tratamiento de pacientes adultos con edema macular secundario a oclusión venosa retiniana con disminución de la agudeza visual y/o incremento o mantenimiento del grosor macular a pesar del uso de tres inyecciones de bevacizumab. Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N.º 044-DETS-IETSI-2022. Lima, Perú. 2022.

RESUMEN EJECUTIVO

I. ANTECEDENTES

En el marco de la metodología ad hoc para evaluar solicitudes de tecnologías sanitarias, aprobada mediante Resolución de Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación N° 111-IETSI-ESSALUD-2021, se ha elaborado el presente dictamen, el cual expone la evaluación de la eficacia y seguridad del implante intravítreo de dexametasona de liberación prolongada sostenida para el tratamiento de pacientes adultos con edema macular secundario a oclusión venosa retiniana con disminución de la agudeza visual y/o incremento o mantenimiento del grosor macular a pesar del uso de tres inyecciones de bevacizumab. Así, la médica Fiorella Norabuena Mautino, especialista en oftalmología del Servicio de Retina, a través del Comité Farmacoterapéutico del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins y siguiendo la Directiva N° 003-IETSI-ESSALUD-2016, envía al Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación - IETSI la solicitud de autorización de uso del producto farmacéutico dexametasona (implante intravítreo) no incluido en el Petitorio Farmacológico de EsSalud.



Con el objetivo de hacer precisiones respecto a los componentes de la pregunta PICO se llevaron a cabo dos reuniones técnicas, la primera con la médica Fiorella Norabuena Mautino, y la segunda con el médico Javier Cáceres Del Carpio, ambos especialistas en oftalmología, además de los representantes del equipo evaluador del IETSI, estableciéndose como pregunta PICO final, la siguiente:



Tabla 1. Pregunta PICO validada con especialista

Población	Paciente adulto con edema macular secundario a oclusión venosa retiniana central o de rama con disminución de la agudeza visual y/o incremento o mantenimiento del grosor macular a pesar del uso de tres inyecciones de bevacizumab*
Intervención	Implante intravítreo de dexametasona de liberación prolongada sostenida [‡]
Comparador	Mejor terapia de soporte (bevacizumab) [§]
Desenlace	Resolución del edema macular [‡] Agudeza visual [§] Eventos adversos Calidad de vida

* Una dosis mensual de bevacizumab por tres meses. [‡] 0.7 mg trimestral por un año, condicional a reevaluación.

[§] Los especialistas indicaron que, a pesar de que bevacizumab ya no estaría siendo efectivo en retrasar el deterioro o la progresión del edema macular, en este grupo de pacientes se sigue aplicando bevacizumab. Por esta razón, para fines del presente dictamen, la terapia con bevacizumab es considerada la mejor terapia de soporte para pacientes que presentan disminución de la agudeza visual e incremento o mantenimiento del grosor macular a pesar del tratamiento con bevacizumab. [‡] Reducción del grosor macular central por tomografía de coherencia óptica (OCT). [§] Dependiendo del paciente se busca el mantenimiento o la mejora de la agudeza visual (AV).



II. ASPECTOS GENERALES

La oclusión venosa retiniana (OVR), una obstrucción parcial o completa del sistema venoso retinal, es considerada la segunda causa más común de trastorno vascular de la retina (Cugati et al., 2006; PAAO, 2019), y es una causa importante de pérdida de la visión en adultos a nivel mundial (Rogers et al., 2010; Song et al., 2019). En el 2015, se estimó que la prevalencia global de la OVR en personas de entre 30 y 89 años fue de 0.77 % (Song et al., 2019). Los dos tipos más comunes de OVR, son la oclusión de la rama venosa de la retina (ORVR), que ocurre en la vena retinal distal y ocasiona hemorragia en un vaso pequeño de la retina; y la oclusión de la vena central de la retina (OVCR), que ocurre en la vena retinal proximal y ocasiona hemorragia en toda la retina (Han & Ahmad, 2021). En un estudio realizado con datos de Europa, Asia, Australia y Estados Unidos se reporta que la prevalencia ajustada por edad y sexo de la ORVR es de 3.77 por 1000 personas, y de la OVCR es de 0.65 por 1000 personas (Rogers et al., 2010).

El edema macular (EM) es una consecuencia común de la OVR (Yap et al., 2021), y es la principal causa de pérdida de la visión en pacientes con OVR (Rehak & Rehak, 2008). El EM es definido como una acumulación de fluido en el área macular, que genera el incremento del grosor de la macula¹ (Kohli & Patel, 2022). El EM ocurre por el incremento de la presión capilar de la retina² que ocasiona un incremento de la permeabilidad capilar y la fuga de fluido y sangre a la retina (Grzybowski et al., 2021; The Royal College of Ophthalmologists, 2022). El EM está asociado con un incremento del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF, por sus siglas en inglés) e interleucina 6 (IL-6), que induce la permeabilidad y vasodilatación (Spooner et al., 2019). En pacientes con ORVR, entre el 5 % y el 15 % desarrollan EM luego de un año; mientras que la mayoría de los pacientes con OVCR tiene signos de EM en la presentación (Laouri et al., 2011).

Aún no se conoce a ciencia cierta cómo el EM afecta la agudeza visual (AV) en pacientes con OVR y porqué en ciertos pacientes, a pesar de la resolución del EM, la recuperación de la AV es limitada (Zhang et al., 2021). Algunos estudios señalan que el EM puede destruir la estructura normal de la macula y causar la disfunción de los fotorreceptores, lo que impactaría negativamente en la AV de los pacientes con OVR (Shin et al., 2011). En pacientes con EM persistente secundario a ORVR se ha observado que, para recuperar la

¹ Región central de la retina que es responsable de la visión central. permite ver detalles de objetos que se ubican en frente.

² Capa más interna del globo ocular, que transforma la luz que recibe en un impulso nervioso que viaja hasta el cerebro a través del nervio óptico, y se convierte en las imágenes que percibimos. La retina está formada por 10 capas, desde el interior al exterior: capa limitante interna, capa de fibras del nervio óptico, capa de células ganglionares, capa plexiforme interna, capa granular o nuclear interna, capa plexiforme externa, capa nuclear o granular externa, capa limitante externa, capa de células fotorreceptoras, y epitelio pigmentado.

AV es necesario reducir el grosor de la retina; no obstante, cuando la reducción del grosor de la retina se acompaña con la pérdida de fotorreceptores la recuperación de la AV puede ser limitada (Ota et al., 2008). De igual forma, en pacientes con EM secundario a OVCR, se presume que cuando el EM excede el límite elástico de la capa nuclear externa, el daño en las células fotorreceptoras es irreversible, lo que generaría una mejora limitada de la visión en el paciente (Zhang et al., 2021). Esto sugeriría que la recuperación o mejora de la AV podría depender del daño causado por el EM en los fotorreceptores de la retina.

En la literatura, también se sostiene que el efecto del EM secundario a la OVR en la AV del paciente depende del tipo y localización de la oclusión y la gravedad del déficit del campo visual inicial (Finkelstein, 1992). Así, en pacientes con ORVR, existe evidencia que sugiere que la resolución espontánea se da en menos del 50 % de los pacientes y que la recuperación de la AV de 20/40 o mejor es rara (McIntosh et al., 2010). En pacientes con OVCR, solo el 20 % de los pacientes con AV inicial de 35 a 65 letras ETDRS (equivalente a Snellen 6/60 a 6/18) es probable que mejore espontáneamente.

A diferencia del curso natural (sin tratamiento) del EM secundario a la OVR, donde se ha observado la resolución del EM y la mejora de la AV en una proporción de los pacientes (Hayreh et al., 2011; Hayreh & Zimmerman, 2014), esto no se ha observado en los pacientes con OVR y EM recurrente. En la evolución de los pacientes con ORVR y EM recurrente, a pesar del tratamiento con anti-VEGF (i.e. bevacizumab), no se ha observado la resolución espontánea del EM (Yoo et al., 2017). Por su parte, en pacientes con OVCR, a pesar de que la evidencia sobre la relevancia clínica del EM recurrente o persistente no es clara, existe un estudio (Gurudas et al., 2022) que apoya la hipótesis de que los pacientes con EM persistente o recurrente en OVCR están asociados con peores resultados visuales en relación con los pacientes con máculas persistentemente secas³ (Popovic & Kertes, 2022). Por lo tanto, en pacientes con ORVR u OVCR y EM recurrente es necesario probar otros medicamentos que puedan ayudar a resolver el EM y evitar el deterioro de la AV en el largo plazo.

Cabe mencionar que el tratamiento de las OVR no está orientado a resolver la OVR, sino a tratar las complicaciones secundarias de la OVR que afectan la visión, como el EM (Han & Ahmad, 2021). Dentro de las opciones de tratamiento para el EM asociado a OVR se menciona el uso de inyecciones intravítreas con anti-VEGF, como bevacizumab, y de esteroides, como dexametasona. Los agentes anti-VEGF son considerados la primera línea de tratamiento; sin embargo, se ha observado que entre el 25 % y el 30 % de los casos tiene una respuesta pobre o son no respondedores a los anti-VEGF (Bhisitkul et al., 2013; Menke et al., 2016). En este subgrupo de pacientes los especialistas sugieren que se podría emplear dexametasona. Es importante mencionar que, no existe un consenso sobre la

³ Trastorno ocular que genera visión central borrosa o reducida, debido al adelgazamiento de la mácula.

clasificación de los pacientes con OVR de acuerdo con su respuesta tratamiento. En los estudios de pacientes con OVR se emplean los términos respuesta inadecuada, incompleta, subóptima o no respuesta para referirse a pacientes en los que, en general, la AV no mejora o empeora y/o el grosor macular no se reduce lo suficiente. No obstante, cada estudio emplea diferentes puntos de corte para definir "no mejora", "mejora" o "reducción", e incluso establecen diferentes periodos de tiempo y número de inyecciones previas (Bhisitkul et al., 2013; Ip et al., 2019; Konidaris et al., 2017; Sharareh et al., 2013).



La dexametasona actúa inhibiendo múltiples citocinas inflamatorias, lo cual llevaría a la reducción del edema, la permeabilidad de los vasos y la angiogénesis (Allergan, 2018; Bremond-Gignac, 2016). La dexametasona es aplicada mediante un implante intravítreo de dexametasona de liberación prolongada sostenida (IIDLPS) que es biodegradable, contiene 0,7 mg de dexametasona, y está diseñado para liberar el fármaco durante 3 a 6 meses de manera bifásica, con dosis más altas en las 6 semanas iniciales seguidas de dosis más bajas hasta por 6 meses (Fung et al., 2020).



En el Perú, el IIDLPS cuenta con registro sanitario otorgado por la Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas (DIGEMID) bajo la denominación de Ozurdex®. El número de registro sanitario del IIDLPS es E09449, el titular del registro es la empresa Química Suiza S.A.C. y la presentación es de un implante de plástico conteniendo 0.7 mg de dexametasona. En el observatorio de precios de DIGEMID el costo unitario del IIDLPS es de S/ 3,712.00, por lo que el costo anual del tratamiento para los regímenes de un implante cada tres meses y de cada seis meses sería de S/ 14,848.00 y S/ 7,424.00, respectivamente. Actualmente, el IIDLPS no forma parte del Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME) (MINSa, 2018) ni del Petitorio Farmacológico de EsSalud (EsSalud, 2022).



Así, el objetivo del presente dictamen preliminar es evaluar la eficacia y seguridad del IIDLPS para el tratamiento de pacientes adultos con edema macular secundario a ORVR u OVCR con disminución de la agudeza visual y/o incremento o mantenimiento del grosor macular a pesar del uso de tres inyecciones de bevacizumab.

III. METODOLOGÍA

Se realizó una búsqueda bibliográfica exhaustiva con el objetivo de identificar la mejor evidencia sobre la eficacia y seguridad del uso de IIDLPS en el tratamiento de pacientes adultos con EM secundario a ORVR u OVCR con disminución de la AV y/o incremento o mantenimiento del grosor macular a pesar del uso de tres inyecciones de bevacizumab. La búsqueda bibliográfica se realizó en las bases de datos PubMed, The Cochrane Library,

LILACS y The Web of Science. Adicionalmente, se amplió la búsqueda revisando la evidencia generada por grupos internacionales que realizan revisiones sistemáticas, evaluaciones de tecnologías sanitarias y guías de práctica clínica, tales como The National Institute for Health and Care Excellence (NICE), The Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH), Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud (CENETEC), Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN), Institute for Quality and Efficiency in Health Care (IQWiG), Scottish Medicines Consortium (SMC), Agency for Healthcare Research and Quality's (AHRQ), National Health and Medical Research Council (NHMRC), New Zealand Guidelines Group (NZGG), Haute Autorité de Santé (HAS), Institute for Clinical and Economic Review (ICER), y Comissão nacional de incorporação de tecnologías no sus (CONITEC), Canadian Medical Association (CMA), y American College of Physicians Clinical Practice Guidelines. Adicionalmente, se realizó una búsqueda manual en las bases The Guidelines International Network (G-I-N), el portal de la Base Regional de Informes de Evaluación de Tecnologías en Salud de las Américas (BRISA), el repositorio institucional de la DIGEMID, y en las páginas web de sociedades especializadas en OVR como American Academy of Ophthalmology, The Royal College of Ophthalmologists, y Optometry Australia. Finalmente, se realizó una búsqueda manual en el portal ClinicalTrials.gov del National Institutes of Health (NIH) para identificar ensayos clínicos en desarrollo o que aún no hayan sido publicados.

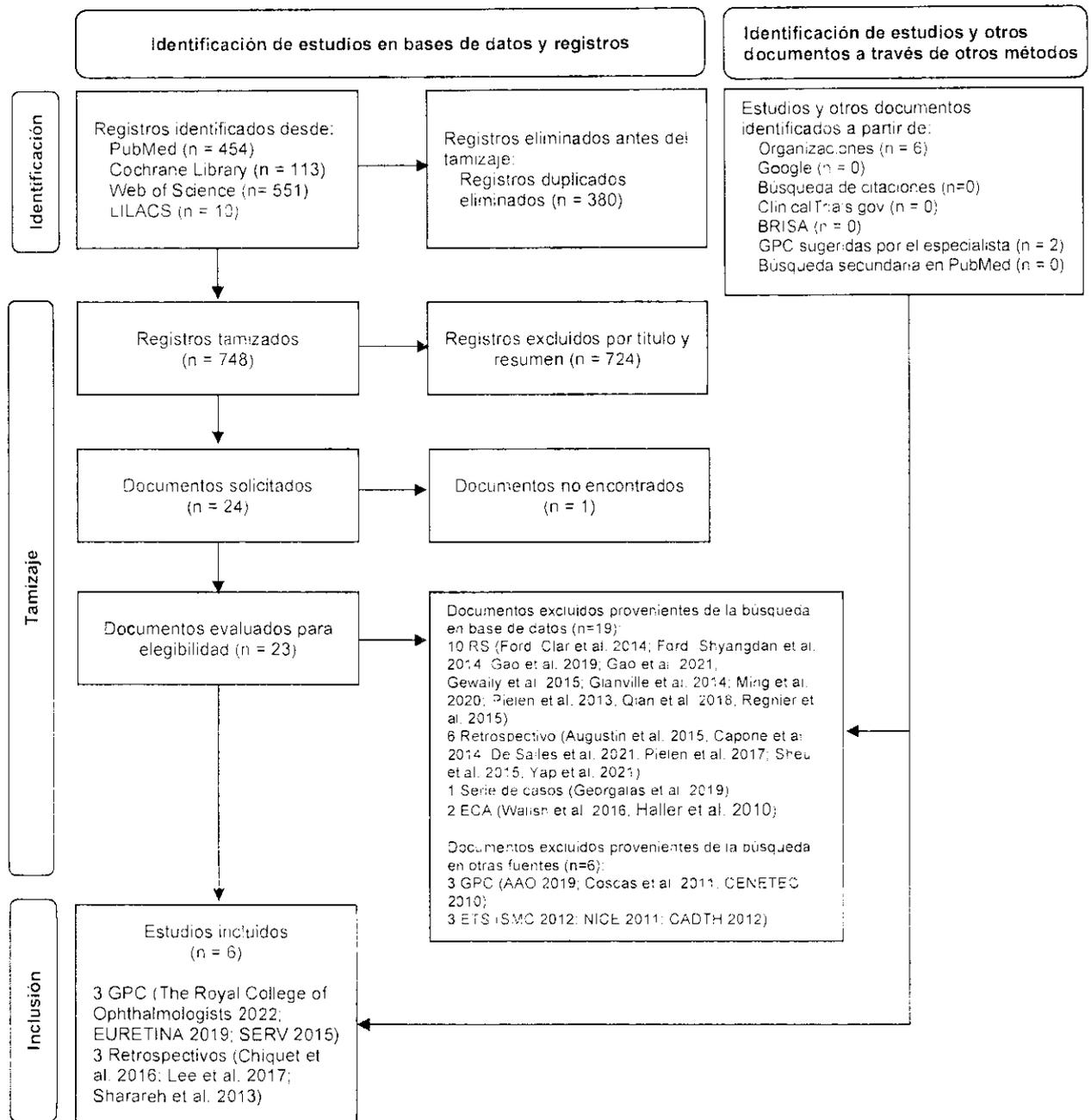
La metodología de tipo escalonada fue utilizada para la selección de documentos a ser incluidos en el presente dictamen. De acuerdo con los criterios de elegibilidad, se priorizaron durante la selección: guías de práctica clínica (GPC), evaluaciones de tecnologías sanitarias (ETS), revisiones sistemáticas (RS) de ensayos clínicos con o sin metaanálisis (MA), y ensayos clínicos controlados aleatorizados (ECA) de fase III.

Los registros obtenidos de la búsqueda bibliográfica fueron importados a un programa de gestión de referencias para la eliminación de duplicados; luego, se importaron al aplicativo web Rayyan (<http://rayyan.qcri.org/>). La selección de documentos se llevó a cabo en dos fases, en la primera fase, realizada en la web Rayyan, dos evaluadores de manera independiente revisaron los títulos y resúmenes de las publicaciones para preseleccionar los estudios a incluir o los que requerían más información. Luego, en la segunda fase, uno de los evaluadores, aplicando nuevamente los criterios de elegibilidad, realizó una revisión del texto completo de los estudios preseleccionados, con la cual se llevó a cabo la selección final de los documentos incluidos en la presente evaluación.

La secuencia para la selección final de los documentos incluidos en el presente dictamen esta descrita en el flujograma de selección bibliográfica en la sección de resultados (Figura 1). Las estrategias de búsqueda, específicas para cada una de las bases de datos empleadas, se describen a detalle en las Tabla 1, 2, 3 y 4 el material suplementario.

IV. RESULTADOS

Figura 1: Flujograma de selección de bibliografía encontrada



GPC: guía de práctica clínica; ETS: evaluación de tecnología sanitaria; RS: revisión sistemática; ECA: ensayo clínico aleatorizado; LILACS: Literatura Latinoamericana y del Caribe en Ciencias de la Salud; BRISA: Base Regional de Informes de Evaluación de Tecnologías en Salud de las Américas; CADTH: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; NICE: National Institute for Health and Care Excellence; SMC: Scottish Medicines Consortium; SERV: Sociedad Española de Retina y Vítreo; EURETINA: The European Society of Retina Specialists; AAO: American Academy of Ophthalmology; CENETEC: Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud. Flujograma adaptado de: Page MJ, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ* 2021;372:n71

De la búsqueda bibliográfica, se incluyó una GPC elaborada por The Royal College of Ophthalmologists (RCO) (The Royal College of Ophthalmologists, 2022), y tres estudios retrospectivos que evaluaron el cambio de bevacizumab a IIDLPS (Chiquet et al., 2016; Lee et al., 2017; Sharareh et al., 2013). Además, se incluyeron dos GPC que fueron sugeridas por los especialistas de EsSalud, elaboradas por The European Society of Retina Specialists (EURETINA) (Schmidt-Erfurth et al., 2019) y la Sociedad Española de Retina y Vítreo (SERV) (SERV, 2015). No se identificaron RS con MA ni ETS que respondan a la pregunta PICO del presente dictamen.

V. ANÁLISIS DE LA EVIDENCIA

Las tres GPC, de la EURETINA, la SERV y el RCO, coinciden en recomendar el cambio al IIDLPS en pacientes no respondedores a anti-VEGF, como bevacizumab; pero difieren en el tipo de OVR en el que se recomienda este cambio. La SERV recomienda los IIDLPS solo en pacientes con ORVR, ya que mencionan que éstos permiten una mejoría funcional y anatómica en ojos previamente tratados con fármacos anti-VEGF con respuesta incompleta (RI). En cambio, el RCO señala que, es razonable el cambio del IIDLPS a un anti-VEGF o viceversa, como parte de un algoritmo de tratamiento solo para pacientes con OVCR. El RCO indica que esto se debe a que el diferente modo de acción de estos agentes puede ayudar en la resolución de EM; sin embargo, los desenlaces en el largo plazo del tratamiento secuencial o combinado de agentes anti-VEGF y esteroides no se conocen con claridad. Por su parte, la guía de la EURETINA recomienda el cambio a un esteroide, como el IIDLPS, en pacientes con OVR, considerando a los tipos de ORVR y OVCR, no respondedores que han sido tratados con anti-VEGF. La SERV y el RCO no dan ninguna recomendación para pacientes con ORVR y RI a bevacizumab. Cabe resaltar que la guía de EURETINA es la única guía que define que el paciente debe haber recibido de 3 a 6 inyecciones de anti-VEGF para ser considerado no respondedor; mientras que las GPC de la SERV y el RCO no brindan ninguna definición. La GPC de SERV, única guía que empleó un sistema de gradación de la evidencia y de recomendación, gradó su recomendación con los niveles más bajos de evidencia (nivel 4)⁴ y de fuerza de recomendación (grado D)⁵.

En relación con la evidencia que sustentó las recomendaciones de las GPC analizadas, a pesar de que la recomendación de la SERV se enfocó solo en pacientes con ORVR, se sustentó en un estudio que analizó pacientes con EM persistente, luego de inyecciones con anti-VEGF, secundario a ORVR u OVCR (Tservakis et al., 2015). No obstante, este estudio

⁴ La evidencia proviene de documentos u opiniones de comités de expertos o experiencias clínicas de autoridades de prestigio o los estudios de series de casos.

⁵ Consenso de expertos, sin evidencia adecuada de investigación.

no se encuentra disponible en versión completa; por lo que, no fue incluido en la evidencia del presente dictamen. La GPC de la EURETINA basó sus recomendaciones en dos estudios, de tipo retrospectivo y serie de casos, que analizaron pacientes con EM secundario a ORVR u OVCR, y RI. No obstante, uno consideró a pacientes con EM diabético (Alshahrani et al., 2016) y en el otro los pacientes habían recibido bevacizumab en combinación con IIDLPS previamente (Mayer et al., 2012), poblaciones que difieren de la población objetivo del presente dictamen. Por su parte, en la GPC del RCO, como parte de la evidencia sobre el IIDLPS, se incluyó un análisis secundario del ECA SCORE2 y un estudio retrospectivo. Aunque estos estudios evaluaron pacientes con EM secundario a ORVR u OVCR, los pacientes tuvieron una RI a un anti-VEGF diferente de bevacizumab (Ip et al., 2019) o no se detalló a qué anti-VEGF fallaron los pacientes (Yap et al., 2021); razones por las que no se incluyeron en la evidencia del presente dictamen. De esta manera, las recomendaciones de las tres GPC se basaron en evidencia considerada de baja calidad metodológica (estudios retrospectivos, series de casos), por lo que deben ser tomadas con cautela.



De las tres guías analizadas, de la EURETINA, la SERV y el RCO, la guía del RCO fue la única que señala que realizó una RS de la evidencia para realizar sus recomendaciones. Esto es relevante porque la búsqueda sistemática de la evidencia debe ser un proceso replicable, para reducir el riesgo de sesgo, y evitar que se lleguen a conclusiones y/o recomendaciones diferentes sobre el mismo tema entre las GPC. Esto podría explicar las diferencias en los tipos de OVR a los cuales van dirigidas las recomendaciones de estas tres guías. Aunque, las tres guías dirigen sus recomendaciones a pacientes no respondedores a anti-VEGF, las guías de la SERV y el RCO no definen las características de este grupo de pacientes. La ausencia de esta información puede conducir a error y generar una alta heterogeneidad en la implementación de esta recomendación en la práctica clínica. Sobre el conflicto de interés, en la guía del RCO un alto número de autores de la guía del RCO (4/5) reportó haber recibido algún beneficio de la empresa Allergan, fabricante del IIDLPS; mientras que, en la guía de la EURETINA solo 2 de 8 autores reportó haber recibido un beneficio de la empresa fabricante del IIDLPS. En la guía de SERV se señala que ningún autor reportó haber tenido un conflicto de interés. Esto se tuvo en cuenta porque existe evidencia que muestra que el patrocinio de estudios por parte de farmacéuticas puede aumentar la probabilidad de sesgos a favor del medicamento en estudio (Lundh et al., 2017). Por todo lo mencionado, las recomendaciones de las guías de la EURETINA, la SERV y el RCO deben tomarse con precaución.

El estudio retrospectivo de Chiquet et al., evaluó el cambio de bevacizumab a IIDLPS en 40 pacientes (40 ojos, uno por paciente) con EM persistente secundario a la ORVR u OVCR, y RI a tres inyecciones con bevacizumab en tres meses de tratamiento, durante 12 meses. El EM persistente fue definido como el grosor central macular (GCM) mayor de 300 μm y/o

mejora en la AV menor de 5 letras con el optotipo Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (EDTRS) (equivalente a 0.1 logMAR), luego del tratamiento óptimo con el mismo medicamento o en caso de recurrencia temprana (menos de un mes con anti-VEGF). Los pacientes para ingresar al estudio debían tener una AV $+0.3$ logMAR⁶ o peor y un GCM basal mayor de 250 μm (medido con SD-OCT⁷). Durante el estudio los pacientes recibieron una mediana de 3.0 con un rango intercuartílico de 3 a 5 inyecciones de bevacizumab y una mediana de 1 con un rango intercuartílico de 1 a 2 del IIDLPS.



Los resultados del estudio retrospectivo de Chiquet et al. mostraron que en el subgrupo de pacientes que cambió de bevacizumab al IIDLPS, en comparación con la mediana y el rango intercuartílico de la medición basal (0.5 [0.5 a 1.0] log MAR), la AV basal tuvo una mejora estadísticamente significativa luego de un mes de seguimiento ($p=0.003$, test Wilcoxon). Sin embargo, esta mejora no se mantuvo a los tres meses ($p=0.28$), seis meses ($p=0.40$), ni a los 12 meses ($p=0.70$), no se reportan los estimados puntuales. Sobre el GCM, se observó una reducción estadísticamente significativa desde la medición basal (536 [410 a 656] μm) hasta el primer mes de seguimiento (-25.3 %; 400.39 μm ; $p=0.002$), a los seis meses (-21.8 %; 419.15 μm ; $p=0.005$), y 12 meses (-27.9 %; 386.45 μm ; $p=0.002$); pero a los tres meses no se observaron diferencias estadísticamente significativas ($p=0.08$). Adicionalmente, los autores señalan que luego del cambio de bevacizumab a IIDLPS, solo el 25 % (10/40) de los pacientes tuvo una buena respuesta al IIDLPS, definida como GCM menor o igual a 300 μm . Sobre el reporte de eventos adversos (EA), el 27.5 % (11/40) pacientes presentó presión intraocular (PIO) mayor de 21 mmHg, que fue controlada con medicamentos tópicos; el 2.5 % (1/40) presentó glaucoma neovascular que se convirtió en isquémico, y otro 2.5 % (1/40) se realizó una extracción de catarata durante el seguimiento.

El estudio retrospectivo de Chiquet et al. presenta limitaciones que impiden concluir sobre la eficacia y seguridad del IIDLPS. La principal limitación recae en el diseño del estudio, el cual es un estudio observacional no comparativo, que impide establecer una relación causal entre los resultados y la intervención. Es decir que, debido a la falta de un grupo de comparación del estudio de Chiquet et al. no se puede concluir que los efectos observados (preservación de la AV y reducción del grosor macular) se deban al uso del IIDLPS. Además, observamos que el estudio tuvo un tamaño reducido de pacientes y no reporta los estimados puntuales de AV ni sus intervalos, lo que impide establecer si la diferencia observada en la AV en el primer mes fue clínicamente relevante, y, además, el tamaño de muestra reducido afecta la precisión de los resultados. Asimismo, se debe tener en consideración que, al tratarse de un estudio retrospectivo los autores emplean datos que se recolectaron inicialmente para fines diferentes al objetivo del estudio, por lo que los

⁶ Logaritmo del mínimo ángulo de resolución.

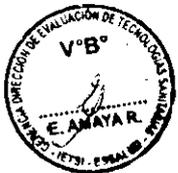
⁷ Tomografía de coherencia óptica de dominio espectral.

desenlaces pueden haber sido medidos de forma diferente para cada paciente, e incluso durante cada monitoreo. Estas limitaciones incrementan el riesgo de sesgo de información, y generan incertidumbre sobre los resultados reportados en este estudio.

El estudio retrospectivo de Lee et al. analizó el uso del IIDLPS en 38 pacientes (38 ojos, un ojo por paciente) con EM secundario a ORVR y RI a al menos dos inyecciones con bevacizumab, durante seis meses. La RI a bevacizumab se definió como no mejora o empeoramiento de la AV, reducción menor de 150 μm en el grosor del subcampo central de la macula⁸ (GSCM), y GSCM menor de 300 μm . Adicionalmente, los autores definieron como respondedores a aquellos pacientes con incremento en la AV de al menos 0.1 logMAR, y como no respondedores a los que no cumplían con esta mejora en la AV, luego de seis meses de seguimiento. En el estudio se excluyeron pacientes que antes de comenzar el estudio tuvieron una AV menor de 20/400⁹.



En el estudio retrospectivo de Lee et al., luego de recibir solo un IIDLPS y en comparación con la medición basal (0.53 ± 0.26 logMAR), se observó una mejora estadísticamente significativa en el promedio de la Best Corrected Visual Acuity (BCVA) a los dos meses (0.41 ± 0.25 logMAR; $p < 0.01$), y a los seis meses (0.45 ± 0.23 logMAR; $p < 0.01$). En relación con el GSCM, en comparación con la medición basal (504.00 ± 121.54 μm), se observó una reducción estadísticamente significativa a los dos meses (293.21 ± 74.17 μm ; $p < 0.01$), y a los seis meses (427.28 ± 119.57 μm ; $p = 0.002$). Del total de pacientes, luego del IIDLPS, el 58 % (22/38) cumplió con la definición de respondedor y el 42 % (16/38) fue considerado no respondedor. Adicionalmente, se reporta que luego de un solo IIDLPS, el 5.3 % (2/38) no necesitó tratamiento adicional debido a la resolución completa del EM, confirmado con OCT; mientras que el resto necesitó de tratamiento adicional. En el reporte de EA, se observó un incremento notable en la PIO (mayor de 10 mmHg desde la medición basal) en el 13.1 % (5/38), que fue tratada con medicamentos tópicos anti-glaucoma. Además, se reportaron dos casos de progresión de catarata que fue extraída a los seis u ocho meses después de IIDLPS.



El diseño del estudio retrospectivo de Lee et al., no permite conocer el efecto del IIDLPS en la población objeto del presente dictamen. Al igual que en el estudio de Chiquet et al., al ser un estudio retrospectivo no es posible establecer una relación causal entre los resultados reportados (mejora de la AV y reducción del grosor macular) y el uso del IIDLPS. También observamos que, debido al corto periodo de seguimiento, el estudio de Lee et al. no permite

⁸También conocido como grosor de la fovea, región ubicada en el centro de la mácula. La medición de esta región se realiza dividiendo la mácula con una cuadrícula tradicional del ETDRS que contiene tres anillos concéntricos de diámetros de 1, 3 y 6 mm, y dos retículas para dividir la mácula en nueve secciones. La medición del subcampo central consiste en la medición del círculo central de la cuadrícula ETDRS.

⁹ Paciente con agudeza visual cerca de la ceguera.

conocer el efecto del IIDLPS en el largo plazo. Además, el número pequeño de participantes analizado afecta la precisión de los resultados reportados, y debido a que los estudios retrospectivos emplean datos que se recolectaron para otros fines diferentes al objetivo del estudio, puede haber diferencias en la medición de los desenlaces en cada paciente, e incluso durante cada monitoreo. Estas limitaciones introducen sesgo de información y generan incertidumbre sobre el efecto del IIDLPS en pacientes que no responden al tratamiento con bevacizumab. Adicionalmente, observamos que los pacientes dejaron de ser no respondedores solo a los dos meses de seguimiento, porque tuvieron una mejora de la AV y una reducción del GSCM mayor de 150 μm y un GSCM menor de 300 μm ; no obstante, a los seis meses, los pacientes volvieron a ser no respondedores. Por otro lado, ninguna de las mejoras observadas en la AV, luego del cambio de bevacizumab a IIDLPS, sería clínicamente relevante: porque ninguna fue mayor o igual a 15 letras ETDRS (equivalente a 0.3 logMAR) (FDA, 2006). De esta manera, los resultados del estudio de Lee et al. no muestran un beneficio en el GSCM, ni una mejora clínicamente relevante en la AV luego del uso del IIDLPS; no obstante, debido a las limitaciones del estudio, la validez de los resultados de este estudio también es limitada.

El estudio retrospectivo de Sharareh et al., analizó el uso de IIDLPS 0.7 mg en 18 pacientes (18 ojos, uno por paciente) con ORVR u OVCR que habían sido tratados con al menos dos inyecciones de bevacizumab y presentaron EM persistente. Los autores identificaron dos subgrupos de pacientes luego de recibir bevacizumab: no respondedores, si la reducción en el EM fue menor del 1 %; y respondedores parciales, si la reducción en el EM fue de al menos 10 % y solo si hubo recurrencia del EM a pesar del tratamiento continuo. No se indica el periodo de seguimiento de los pacientes.

Los resultados del estudio retrospectivo de Sharareh et al., muestran que luego del IIDLPS, la AV mejoró en 0.26 logMAR en comparación con la AV luego de bevacizumab (cambio de 0.83 ± 0.11 logMAR a 0.57 ± 0.07 logMAR). El GCF, luego del IIDLPS, se redujo en 146.8 μm en comparación con el GCF luego de bevacizumab (cambio de 423.73 ± 27.87 μm a 276.95 ± 33.65 μm). Los autores no presentaron los valores p de las comparaciones, ni indicaron si estas fueron estadísticamente significativas. En el grupo no respondedor a bevacizumab (44 %; 8/18), la AV cambió de 0.64 ± 0.20 logMAR con bevacizumab a 0.38 ± 0.10 logMAR luego del IIDLPS; y el GCF cambió de 438.56 ± 26.21 μm con bevacizumab a 273.94 ± 62.82 μm luego del IIDLPS. En relación con el reporte de EA, luego del tratamiento con IIDLPS, se observó en el 61.1 % (11/18) el desarrollo de glaucoma inducido por esteroides con un promedio de PIO de 3.28 mmHg. No obstante, los autores indicaron que este fue un EA no complicado, que fue manejado con medicamentos tópicos.

El estudio retrospectivo de Sharareh et al., presenta limitaciones que afectan la validez de sus resultados. Así como en los estudios de Chiquet et al. y Lee et al., en el estudio de

Sharareh et al. debido a su diseño, de tipo observacional, no se puede establecer una relación de causalidad entre los resultados reportados y el efecto del IIDLPS. Además, se observa que este estudio retrospectivo también evaluó un grupo reducido de pacientes, lo que afecta la precisión de los resultados, los autores no detallaron la duración del estudio, lo que introduce sesgo de reporte, y no se realizaron pruebas estadísticas para determinar si las diferencias observadas fueron estadísticamente significativas. A esto se suma que, al tratarse de un estudio retrospectivo los autores emplean datos que se recolectaron para otros fines diferentes al objetivo del estudio, lo que aumenta el riesgo de que haya habido diferencias en la medición de los desenlaces para cada paciente e incluso durante cada monitoreo. Estas limitaciones incrementan el riesgo de sesgo de información y generan incertidumbre sobre la validez de los resultados. Por otro lado, a diferencia de los estudios retrospectivos de Chiquet et al. y Lee et al., en el estudio de Sharareh et al., los participantes luego de recibir IIDLPS, dejaron de ser considerados no respondedores, porque no se cumplió con la definición de no respondedor establecida en el estudio. Por otro lado, las mejoras observadas en la AV, luego del cambio a IIDLPS, no llegaron a ser clínicamente significativas para el paciente, porque no fueron mayor o igual a 15 letras ETDRS (equivalente a 0.3 logMAR) (FDA, 2006). Es importante mencionar que, la definición de RI fue diferente entre el estudio de Sharareh et al., en comparación con los estudios de Chiquet et al. y Lee et al. Estos últimos, tomaron en consideración el componente funcional (i.e. AV) y anatómico (i.e. GCM o GSCM) para definir RI. En contraste, en el estudio de Sharareh et al. la definición solo se basó en el componente anatómico (i.e. GCF) y no consideró la AV.

A pesar de las limitaciones de los estudios retrospectivos analizados, de Chiquet et al., Lee et al., y Sharareh et al., la reducción del grosor macular lo cual sugeriría que el uso de IIDLPS podría ayudar a reducir el EM secundario a la ORVR u OVCR en pacientes que no responden a la terapia con bevacizumab. Como se indicó previamente, el objetivo del tratamiento de la OVR no es resolver la oclusión sino tratar las complicaciones secundarias de la OVR, en este caso el EM. El EM puede dañar la estructura macular, daño que puede afectar a los fotorreceptores que estarían relacionados con la magnitud de la recuperación de la AV en los pacientes con OVR (Shin et al., 2011). Además, se debe tener en cuenta que en la población objeto del presente dictamen, bevacizumab ya no estaría controlando la enfermedad, por lo que en el largo plazo el daño en la macula podría aumentar, y, en consecuencia, el margen de recuperación de la AV podría ser cada vez menor. Adicionalmente se debe tener en consideración, que existe evidencia, proveniente de los estudios pivotaes de IIDLPS, que muestra que el reporte de EAS es similar entre el uso de IIDLPS y placebo (Haller et al., 2010). Por estas razones, en la población objeto del presente dictamen, pacientes con EM secundario a ORVR u OVCR que no responden a la terapia con bevacizumab, el uso de otro medicamento con diferente mecanismo de acción, como IIDLPS, podría generar un beneficio al reducir el grosor de la macula y prevenir un mayor daño en la macula que podría afectar negativamente la mejora de la AV del paciente.



De este modo, se tomaron en cuenta los siguientes aspectos: i) hasta la fecha, no existe evidencia proveniente de ECA que evalúen el IIDLPS versus bevacizumab en la población objeto del presente dictamen; ii) a pesar de que los especialistas siguen aplicando bevacizumab, este anti-VEGF no estaría mejorando o controlando el EM ni su efecto en la AV, por lo que en el largo plazo el EM puede causar daños irreparables en la estructura de la macula que pueden reducir el margen de recuperación de la AV del paciente; iii) la evidencia disponible, si bien proviene de estudios de menor validez, es consistente en reportar una disminución del grosor macular, lo que sugiere que el uso de IIDLPS podría ayudar a mantener la AV, evitando su deterioro, y a reducir el EM, disminuyendo el grosor macular; iv) este último se condice con el objetivo terapéutico de la OVR, de tratar las complicaciones secundarias de la OVR, como el edema; v) existe plausibilidad biológica, ya que el mecanismo de acción del IIDLPS es a nivel de las citoquinas inflamatorias, y es un mecanismo diferente al de bevacizumab, anti-VEGF al que ya no responde la población objeto del presente dictamen; vi) existe evidencia que muestra que el perfil de seguridad de IIDLPS es similar al uso de placebo.

VI. CONCLUSIÓN

Por lo expuesto, el Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación aprueba el uso de implante intravitreo de dexametasona de liberación prolongada sostenida (IIDLPS) para el tratamiento de pacientes adultos con edema macular (EM) secundario a oclusión de la vena central de la retina (OVCR) u oclusión de la rama venosa de la retina (ORVR) con disminución de la AV y/o incremento o mantenimiento del grosor macular a pesar del uso de tres inyecciones de bevacizumab, como producto farmacéutico no incluido en el Petitorio Farmacológico de EsSalud, según lo establecido en el Anexo N° 1. La vigencia del presente dictamen preliminar es de 1 año a partir de la fecha de publicación. La continuación de dicha aprobación está sujeta a la evaluación de los resultados obtenidos y de nueva evidencia que pueda surgir en el tiempo.

VII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Allergan. (2018). *OZURDEX® DEXAMETASONA 0.7 mg/dosis Implante Intravitreo. Vía intraocular.*

Alshahrani, S. T., Dolz-Marco, R., Gallego-Pinazo, R., Diaz-Llopis, M., Arevalo, J. F., & KKESH International Collaborative Retina Study Group. (2016). INTRAVITREAL DEXAMETHASONE IMPLANT FOR THE TREATMENT OF REFRACTORY MACULAR EDEMA IN RETINAL VASCULAR DISEASES: Results of the KKESH International Collaborative Retina Study Group. *Retina (Philadelphia, Pa.)*, 36(1), 131-136.

<https://doi.org/10.1097/IAE.0000000000000616>

Bhisitkul, R. B., Campochiaro, P. A., Shapiro, H., & Rubio, R. G. (2013). Predictive Value in Retinal Vein Occlusions of Early Versus Late or Incomplete Ranibizumab Response Defined by Optical Coherence Tomography. *Ophthalmology*, 120(5), 1057-1063. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2012.11.011>

Bremond-Gignac, D. (2016). Investigational drugs for retinal vein occlusion. *Expert Opinion on Investigational Drugs*, 25(7), 841-850. <https://doi.org/10.1080/13543784.2016.1181750>



Chiquet, C., Bron, A. M., Straub, M., Dupuy, C., Isaico, R., Aptel, F., & Cruzot-Garcher, C. (2016). Retinal Vein Occlusions: Therapeutic Switch in Macular Oedema Treatment with a 12-Month Follow-Up. *Ophthalmic Research*, 55(3), 152-158. <https://doi.org/10.1159/000442258>



Cugati, S., Wang, J. J., Rochtchina, E., & Mitchell, P. (2006). Ten-year incidence of retinal vein occlusion in an older population: The Blue Mountains Eye Study. *Archives of Ophthalmology (Chicago, Ill.: 1960)*, 124(5), 726-732. <https://doi.org/10.1001/archophth.124.5.726>

EsSalud. (2022). *Petitorio Farmacológico de ESSALUD Actualizado hasta Resolución N° 19-IETSI-ESSALUD-2022*. http://www.essalud.gob.pe/ietsi/eval_prod_farm_otros_normatv.html



FDA, F. and D. A. (2006). *Lucentis (ranibizumab) injection. Company: Genentech Inc. Application no.: 125156*. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2006/125156s0000_Lucentis_MedR.pdf

Finkelstein, D. (1992). Ischemic macular edema. Recognition and favorable natural history in branch vein occlusion. *Archives of Ophthalmology (Chicago, Ill.: 1960)*, 110(10), 1427-1434. <https://doi.org/10.1001/archophth.1992.01080220089028>

Fung, A. T., Tran, T., Lim, L. L., Samarawickrama, C., Arnold, J., Gillies, M., Catt, C., Mitchell, L., Symons, A., Buttery, R., Cottee, L., Tumuluri, K., & Beaumont, P. (2020). Local delivery of corticosteroids in clinical ophthalmology: A review. *Clinical & Experimental Ophthalmology*, 48(3), 366-401. <https://doi.org/10.1111/ceo.13702>

Grzybowski, A., Markeviciute, A., & Zemaitiene, R. (2021). Treatment of Macular Edema in Vascular Retinal Diseases: A 2021 Update. *Journal of Clinical Medicine*, 10(22), 5300. <https://doi.org/10.3390/jcm10225300>

Gurudas, S., Patrao, N., Nicholson, L., Sen, P., Ramu, J., Sivaprasad, S., & Hykin, P. (2022). Visual Outcomes Associated With Patterns of Macular Edema Resolution in Central Retinal Vein Occlusion Treated With Anti-Vascular Endothelial Growth Factor Therapy: A Post Hoc Analysis of the Lucentis, Eylea, Avastin in Vein Occlusion (LEAVO) Trial. *JAMA Ophthalmology*, 140(2), 143-150. <https://doi.org/10.1001/jamaophthaimol.2021.5619>

Haller, J. A., Bandello, F., Belfort, R., Blumenkranz, M. S., Gillies, M., Heier, J., Loewenstein,

A., Yoon, Y.-H., Jacques, M.-L., Jiao, J., Li, X.-Y., & Whitcup, S. M. (2010). Randomized, Sham-Controlled Trial of Dexamethasone Intravitreal Implant in Patients with Macular Edema Due to Retinal Vein Occlusion. *Ophthalmology*, 117(6), 1134-1146.e3. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2010.03.032>

Han, D. P., & Ahmad, B. (2021). *Retinal vein occlusion: Epidemiology, clinical manifestations, and diagnosis—UpToDate*.

Hayreh, S. S., Podhajsky, P. A., & Zimmerman, M. B. (2011). Natural History of Visual Outcome in Central Retinal Vein Occlusion. *Ophthalmology*, 118(1), 119-133.e2. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2010.04.019>

Hayreh, S. S., & Zimmerman, M. B. (2014). Branch Retinal Vein Occlusion: Natural History of Visual Outcome. *JAMA Ophthalmology*, 132(1), 13-22. <https://doi.org/10.1001/jamaophthalmol.2013.5515>

Ip, M. S., Oden, N. L., Scott, I. U., VanVeldhuisen, P. C., Blodi, B. A., Ghuman, T., Baker, C. W., & SCORE2 Investigator Group. (2019). Month 12 Outcomes After Treatment Change at Month 6 Among Poor Responders to Aflibercept or Bevacizumab in Eyes With Macular Edema Secondary to Central or Hemiretinal Vein Occlusion: A Secondary Analysis of the SCORE2 Study. *JAMA Ophthalmology*, 137(3), 281-287. <https://doi.org/10.1001/jamaophthalmol.2018.6111>

Kohli, P., & Patel, B. C. (2022). Macular Edema. En *StatPearls*. StatPearls Publishing. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK576396/>

Konidaris, V., Al-Hubeshy, Z., Tsaousis, K. T., Gorgoli, K., Banerjee, S., & Empeglidis, T. (2017). Outcomes of switching treatment to aflibercept in patients with macular oedema secondary to central retinal vein occlusion refractory to ranibizumab. *International Ophthalmology*. <https://doi.org/10.1007/s10792-017-0512-8>

Laouri, M., Chen, E., Looman, M., & Gallagher, M. (2011). The burden of disease of retinal vein occlusion: Review of the literature. *Eye*, 25(8), 981-988. <https://doi.org/10.1038/eye.2011.92>

Lee, K. H., Kang, E. C., & Koh, H. J. (2017). Dexamethasone Intravitreal Implant Rescue Treatment for Bevacizumab Refractory Macular Edema Secondary to Branch Retinal Vein Occlusion. 31(2), 108-114.

Lundh, A., Lexchin, J., Mintzes, B., Schroll, J. B., & Bero, L. (2017). Industry sponsorship and research outcome. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2, MR000033. <https://doi.org/10.1002/14651858.MR000033.pub3>

Mayer, W. J., Remy, M., Wolf, A., Kook, D., Kampik, A., Ulbig, M., Reznicek, L., & Haritoglou, C. (2012). Comparison of intravitreal bevacizumab upoad followed by a dexamethasone implant versus dexamethasone implant monotherapy for retinal vein occlusion with macular edema. *Ophthalmologica. Journal International D'ophtalmologie. International Journal of Ophthalmology. Zeitschrift Fur Augenheilkunde*, 228(2), 110-116. <https://doi.org/10.1159/000338732>

McIntosh, R. L., Rogers, S. L., Lim, L., Cheung, N., Wang, J. J., Mitchell, P., Kowalski, J. W., Nguyen, H. P., & Wong, T. Y. (2010). Natural history of central retinal vein occlusion: An evidence-based systematic review. *Ophthalmology*, 117(6), 1113-1123.e15. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2010.01.060>

Menke, M. N., Ebnetter, A., Zinkernagel, M. S., & Wolf, S. (2016). Differentiation between Good and Low-Responders to Intravitreal Ranibizumab for Macular Edema Secondary to Retinal Vein Occlusion. *Journal of Ophthalmology*, 2016, 9875741. <https://doi.org/10.1155/2016/9875741>



MINSA. (2018). *Petitorio nacional único de medicamentos esenciales para el sector salud* (p. 108). Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas. https://repositorio.digemid.minsa.gob.pe/bitstream/handle/DIGEMID/149/PNUME_2018_Ed.pdf?sequence=3&isAllowed=y

Ota, M., Tsujikawa, A., Murakami, T., Yamaike, N., Sakamoto, A., Kotera, Y., Miyamoto, K., Kita, M., & Yoshimura, N. (2008). Foveal Photoreceptor Layer in Eyes with Persistent Cystoid Macular Edema Associated with Branch Retinal Vein Occlusion. *American Journal of Ophthalmology*, 145(2), 273-280.e1. <https://doi.org/10.1016/j.ajo.2007.09.019>



PAAO. P.-A. A. of O. (2019). *Retina 2019*. <https://pao.org/wp-content/uploads/2016/05/LIBRO-RETINA-PAAO-2019-interactivo.pdf>

Popovic, M. M., & Kertes, P. J. (2022). Central Retinal Vein Occlusion—What Is the Potential Importance of Persistent and Recurrent Macular Edema? *JAMA Ophthalmology*, 140(2), 151-152. <https://doi.org/10.1001/jamaophthalmol.2021.5620>



Rehak, J., & Rehak, M. (2008). Branch Retinal Vein Occlusion: Pathogenesis, Visual Prognosis, and Treatment Modalities. *Current Eye Research*, 33(2), 111-131. <https://doi.org/10.1080/02713680701851902>

Rogers, S., McIntosh, R. L., Cheung, N., Lim, L., Wang, J. J., Mitchell, P., Kowalski, J. W., Nguyen, H., Wong, T. Y., & International Eye Disease Consortium. (2010). The prevalence of retinal vein occlusion: Pooled data from population studies from the United States, Europe, Asia, and Australia. *Ophthalmology*, 117(2), 313-319.e1. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2009.07.017>

Schmidt-Erfurth, U., Garcia-Arumi, J., Gerendas, B. S., Midena, E., Sivaprasad, S., Tadayoni, R., Wolf, S., & Loewenstein, A. (2019). Guidelines for the Management of Retinal Vein Occlusion by the European Society of Retina Specialists (EURETINA). *Ophthalmologica. Journal International D'ophtalmologie. International Journal of Ophthalmology. Zeitschrift Fur Augenheilkunde*, 242(3), 123-162. <https://doi.org/10.1159/000502041>

SERV. (2015). *Manejo de las oclusiones venosas de la retina Segunda revisión marzo de 2015*. https://serv.es/wp-content/descargasWP/documentacionMedica/Guia_SERV_05_segundaRevision.pdf

Sharareh, B., Gallemore, R., Taban, M., Onishi, S., & Wallsh, J. (2013). RECALCITRANT

MACULAR EDEMA AFTER INTRAVITREAL BEVACIZUMAB IS RESPONSIVE TO AN INTRAVITREAL DEXAMETHASONE IMPLANT IN RETINAL VEIN OCCLUSION. *RETINA*, 33(6), 1227-1231. <https://doi.org/10.1097/IAE.0b013e31827c53a0>

Shin, H. J., Chung, H., & Kim, H. C. (2011). Association between integrity of foveal photoreceptor layer and visual outcome in retinal vein occlusion. *Acta Ophthalmologica*, 89(1), e35-e40. <https://doi.org/10.1111/j.1755-3768.2010.02063.x>

Song, P., Xu, Y., Zha, M., Zhang, Y., & Rudan, I. (2019). Global epidemiology of retinal vein occlusion: A systematic review and meta-analysis of prevalence, incidence, and risk factors. *Journal of Global Health*, 9(1), 010427. <https://doi.org/10.7189/jogh.09.010427>

Spooner, K., Hong, T., Fraser-Bell, S., & Chang, A. A. (2019). Current Outcomes of Anti-VEGF Therapy in the Treatment of Macular Oedema Secondary to Branch Retinal Vein Occlusions: A Meta-Analysis. *Ophthalmologica*, 242(3), 163-177. <https://doi.org/10.1159/000497492>

The Royal College of Ophthalmologists. (2022). *Clinical Guidelines Retinal Vein Occlusion (RVO)*. <https://www.rcophth.ac.uk/wp-content/uploads/2015/07/Retinal-Vein-Occlusion-Guidelines-2022.pdf>

Tservakis, I., Koutsandrea, C., Papaconstantinou, D., Paraskevopoulos, T., & Georgalas, I. (2015). Safety and efficacy of dexamethasone intravitreal implant (Ozurdex) for the treatment of persistent macular edema secondary to retinal vein occlusion in eyes previously treated with anti-vascular endothelial growth factors. *Current Drug Safety*, 10(2), 145-151. <https://doi.org/10.2174/1574886309666140805142245>

Yap, T. E., Husein, S., Miralles de Imperial-Ollero, J. A., Colizzi, B., Cordeiro, M. F., & Younis, S. (2021). The efficacy of dexamethasone implants following anti-VEGF failure for macular oedema in retinal vein occlusion. *European Journal of Ophthalmology*, 31(6), 3214-3222. <https://doi.org/10.1177/1120672120978355>

Yoo, S. J., Kim, J. H., Lee, T. G., Kim, J. W., Cho, S. W., & Han, J. I. (2017). Natural Short-term Course of Recurrent Macular Edema Following Intravitreal Bevacizumab Therapy in Branch Retinal Vein Occlusion. *Korean Journal of Ophthalmology: KJO*, 31(2), 95-101. <https://doi.org/10.3341/kjo.2017.31.2.95>

Zhang, Q., Hou, Y., Cao, X., Zhang, R., Liu, Y., Wei, C., Wu, C., Mei, L., & Zhang, P. (2021). Predictors of visual recovery in patients with macular edema secondary to central retinal vein occlusion after treatment with Conbercept. *BMC Ophthalmology*, 21(1), 402. <https://doi.org/10.1186/s12886-021-02174-0>



IX. ANEXO

ANEXO N° 1: Condiciones de uso

El paciente a ser considerado para recibir el esquema de IIDLPS de 0,7 mg por ojo, por inyección intravítrea, cada cuatro meses, debe cumplir con los siguientes criterios clínicos que deberán ser acreditados por el médico tratante al momento de solicitar la aprobación del medicamento al Comité Farmacoterapéutico correspondiente en cada paciente específico (Directiva N° 003-IETSI-ESSALUD-2016):

 <p>Diagnostico/ condición de salud</p>	Pacientes adultos con edema macular secundario a oclusión venosa retiniana central o de rama, con disminución de la agudeza visual y/o incremento o mantenimiento del grosor macular a pesar del uso de tres inyecciones de bevacizumab.
 <p>Grupo etario</p>	50 años a más.
 <p>Tiempo máximo que el Comité Farmacoterapéutico puede aprobar el uso del medicamento en cada paciente</p>	12 meses
<p>Condición clínica del paciente para ser apto de recibir el medicamento⁽ⁱⁱ⁾</p>	<p>Se deben cumplir los siguientes criterios:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Diagnóstico de edema macular secundario a oclusión venosa retiniana central o de rama mediante tomografía de coherencia óptica. - Disminución de la agudeza visual en al menos una línea en la cartilla de Snellen, luego de las últimas 3 inyecciones de bevacizumab y/o incremento del grosor macular o mantenimiento de un grosor macular luego de 3 inyecciones de bevacizumab. - Agudeza visual de al menos 20/200, evaluado con la cartilla de Snellen.
<p>Presentar la siguiente información debidamente documentada⁽ⁱⁱⁱ⁾ durante el seguimiento y al término de la administración del tratamiento con el Anexo N° 07</p>	<p>Presentar la siguiente información cada 6 meses después de iniciado el tratamiento:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Agudeza visual medida con agujero estenopeico, empleando la cartilla de Snellen. - Grosor macular medido con tomografía de coherencia óptica. - Notificación de sospecha efecto secundario o sospecha de reacción adversa registrado en el ESSI (pestaña de notificación de RAM*) y/o resultado de la evaluación de causalidad como "definitivo" o "probable" por el Comité de Farmacovigilancia del centro asistencial, de corresponder**
<p>Criterios para la suspensión del medicamento</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Disminución de la agudeza visual luego de dos dosis de IIDLPS. - Incremento o mantenimiento del grosor macular luego de dos dosis IIDLPS. - Descompensación severa de la presión intraocular con pobre respuesta a tratamiento médico y/o quirúrgico. - Informe de investigación de sospecha de reacción adversa del Comité de Farmacovigilancia, de corresponder**

Nota: El médico solicitante debe ser un médico oftalmólogo del área de retina y vítreo de los establecimientos de salud, a partir del nivel III-1, con capacidad resolutoria acorde a la necesidad de diagnóstico, tratamiento y seguimiento de la enfermedad.

⁽ⁱⁱ⁾El solicitante se responsabiliza de la veracidad de la información; dicha información puede ser verificable en la historia clínica digital o física.

*RAM: Reacción adversa a medicamentos. **Según lo establecido en la Directiva N° 002-IETSI-ESSALUD-2019 V.01 "Directiva que Regula el Sistema de Farmacovigilancia y Tecnovigilancia de EsSalud"

VIII. MATERIAL SUPLEMENTARIO

ESTRATEGIAS DE BÚSQUEDA

Tabla 1. Estrategia de búsqueda en PubMed

Fecha de búsqueda: 03 de junio del 2022		Resultado
#1	(Retinal Vein Occlusion[Mesh] OR Retinal Vein Occlusion*[tiab] OR Retinal Vein Thrombosis*[tiab] OR Retinal Branch Vein*[tiab]) AND (Dexamethasone[Mesh] OR Hexadecadrol[tiab] OR Decameth[tiab] OR Dexamethason*[tiab] OR Decaject[tiab] OR Oradexon*[tiab] OR Dexason*[tiab] OR Oradexon[tiab] OR Hexadrol[tiab])	454

Tabla 2. Estrategia de búsqueda en Cochrane Library

Fecha de búsqueda: 03 de junio del 2022		Resultado
#1	MeSH descriptor: [Retinal Vein Occlusion] explode all trees	388
#2	(Retinal NEAR/5 Occlusion*) :ti,ab,kw	1064
#3	(Retinal NEAR/5 Thrombos*) :ti,ab,kw	22
#4	(Retinal NEAR/3 Vein*) :ti,ab,kw	1057
#5	#1 OR #2 OR #3 OR #4	1180
#6	MeSH descriptor: [Dexamethasone] explode all trees	5043
#7	Hexadecadrol:ti,ab,kw	5
#8	Decameth:ti,ab,kw	0
#9	Dexamethason*:ti,ab,kw	13551
#10	Decaject:ti,ab,kw	0
#11	Oradexon*:ti,ab,kw	10
#12	Dexason*:ti,ab,kw	2
#13	Oradexon:ti,ab,kw	10
#14	Hexadrol:ti,ab,kw	3
#15	#6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14	13577
#16	#5 AND #15	113

Tabla 3. Estrategia de búsqueda en Web of Science

Fecha de búsqueda: 03 de junio del 2022		Resultado
#1	(TS=Retinal Vein Occlusion OR TI=(Retinal NEAR/5 Occlusion*) OR AB=(Retinal NEAR/5 Occlusion*) OR TI=(Retinal NEAR/5 Thrombos*) OR AB=(Retinal NEAR/5 Thrombos*) OR TI=(Retinal NEAR/3 Vein*) OR AB=(Retinal NEAR/3 Vein*)) AND (TS=Dexamethasone OR TI=Hexadecadrol OR AB=Hexadecadrol OR TI=Decameth OR AB=Decameth OR TI=Dexamethason* OR AB=Dexamethason* OR TI=Decaject OR AB=Decaject OR TI=Oradexon* OR AB=Oradexon* OR TI=Dexason* OR AB=Dexason* OR TI=Oradexon OR AB=Oradexon OR TI=Hexadrol OR AB=Hexadrol)	551

Tabla 4. Estrategia de búsqueda en LILACS

Fecha de búsqueda: 03 de junio del 2022		Resultado
#1	(MH Retinal Vein Occlusion OR ((Retinal) AND (Occlusion\$ OR Oclución\$ OR Oclusão OR Thrombos\$ OR Trombo\$ OR Vein\$ OR Vena\$ OR Venos\$ OR Veia\$))) AND (MH Dexamethasone OR Hexadecadrol OR Decameth OR Dexamethason\$ OR Dexametason\$ OR Decaject OR Oradexon\$ OR Dexason\$ OR Oradexon OR Hexadrol) [Words]	10