



PERÚ

Ministerio
de Trabajo
y Promoción del Empleo

Seguro Social de Salud
EsSalud

INSTITUTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD E INVESTIGACIÓN – IETSI

DICTAMEN PRELIMINAR DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA N.º 022-DETS-IETSI-2024 EFICACIA Y SEGURIDAD DE AFLIBERCEPT EN PACIENTES CON EDEMA MACULAR DIABÉTICO REFRACTARIO A TRATAMIENTO CON BEVACIZUMAB

Documento elaborado según Resolución de Institución de Evaluación de Tecnologías
en Salud e Investigación N.º 14-IETSI-ESSALUD-2024

**DIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS - DETS
INSTITUTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD E
INVESTIGACIÓN - IETSI
SEGURO SOCIAL DE SALUD - ESSALUD**

Noviembre, 2024



EQUIPO REDACTOR

1. Maribel Marilu Castro Reyes - gerente, Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias. IETSI - EsSalud.
2. Verónica Victoria Peralta Aguilar - subgerente, Subdirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias. IETSI – EsSalud.
3. Andrea Mercedes Rivera Santillán - directora, Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias. IETSI – EsSalud.
4. Lucy Jesus Gendrau Castillo - directora, Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias. IETSI – EsSalud.
5. William Alexander Barzola Farfán - profesional que presta servicios especializados para el IETSI.

CONSULTOR CLINICO

Ángel Augusto La Rosa Cárdenas, médico especialista en oftalmología del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins – EsSalud.

CONFLICTO DE INTERÉS

Los miembros del equipo redactor y el especialista clínico 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 de aflibercept en pacientes adultos con edema macular diabético refractario al tratamiento con bevacizumab. Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N.º 022-DETS-IETSI-2024. Lima, Perú: IETSI – EsSalud; 2024.

RESUMEN EJECUTIVO

I. ANTECEDENTES

En el marco de la metodología *ad hoc* para evaluar las solicitudes de tecnologías sanitarias, aprobada mediante la Resolución de Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación N.º 111-IETSI-ESSALUD-2021, y ampliada mediante Resolución de Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación N.º 14-IETSI-ESSALUD-2024, se ha elaborado el presente dictamen que expone la evaluación de la eficacia y seguridad de aflibercept en pacientes adultos con edema macular diabético (EMD) refractario al tratamiento con bevacizumab.

De acuerdo a la Directiva N.º 003-IETSI-ESSALUD-2016, el Dr. Ángel Augusto La Rosa Cárdenas, médico especialista en oftalmología del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, presentó al Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación (IETSI) la solicitud de autorización de uso del producto farmacéutico aflibercept no incluido en el Petitorio Farmacológico de EsSalud. Según el especialista clínico, esta tecnología podría ser una opción de tratamiento para pacientes con edema macular diabético que no responden a bevacizumab, mejorando la agudeza visual y reduciendo el grosor de la mácula central.

Para efectuar precisiones respecto a los componentes de la pregunta PICO, se llevó a cabo una reunión técnica con el médico especialista en oftalmología, el Dr. Ángel Augusto La Rosa Cárdenas, y los representantes del equipo técnico del IETSI. Luego de esta reunión, se concluyó que los pacientes de EsSalud con EMD refractario al tratamiento con bevacizumab no cuentan actualmente con una alternativa terapéutica y, en consecuencia, reciben la mejor terapia de soporte disponible. La versión final de la pregunta PICO quedó formulada de la siguiente manera:

Tabla 1. Pregunta PICO validada con el especialista

Población	Pacientes adultos con diagnóstico de edema macular diabético refractario al tratamiento con bevacizumab ^a
Intervención	Aflibercept ^b
Comparador	Mejor terapia de soporte
Desenlaces	<ul style="list-style-type: none">• Agudeza visual^c• Resolución de edema macular ^d• Calidad de vida• Eventos adversos• Mortalidad

^a La refractariedad se definió como la disminución de agudeza visual y/o incremento del grosor macular a pesar del uso de 6 inyecciones de bevacizumab.

^b Aflibercept 2 mg administrado por inyección intravítrea mensual (4 semanas) por 5 dosis, seguido de una inyección cada 8 semanas la que se mantendrá o individualizará a criterio del médico tratante, según indica la ficha técnica del medicamento aprobada por DIGEMID.

^c Ganancia de agudeza visual de al menos 5 letras ETDERS de visión.

^d Reducción de grosor macular central por Tomografía de Coherencia Óptica (OCT)

II. ASPECTOS GENERALES

El edema macular diabético (EMD) es la principal causa de ceguera en pacientes diabéticos a nivel mundial. (Hui et al., 2022) Esta condición retiniana se caracteriza por la acumulación de líquidos exudativos en la parte central de la retina debido a la disrupción de la barrera hematorretiniana (Schmidt-Erfurth et al., 2017), lo cual resulta en el característico edema y engrosamiento macular (Klein et al., 2017).

La prevalencia del EMD se estima en un 5,47 % en pacientes diabéticos, cifra que aumenta a un 5,81 % en países de ingresos bajos a medios. (Im et al., 2022) Esta prevalencia incrementa con la duración de la diabetes y el grado de retinopatía diabética, llegando a afectar hasta al 30 % de adultos con diabetes diagnosticada hace 20 años, y hasta el 71 % de pacientes con retinopatía diabética proliferativa (Kim et al., 2019). Se ha establecido una asociación entre EMD y varios factores como la hiperglicemia, la elevación de lípidos y triglicéridos séricos, la hipertensión arterial, la nefropatía diabética avanzada y el embarazo (Kim et al., 2019).

La patogénesis del EMD es multifactorial, donde un estado de hiperglicemia persistente parece inducir cambios estructurales a nivel retiniano a través de múltiples vías aún en estudio, como la acumulación de productos finales de glicación avanzada, la activación de la proteína quinasa C, las alteraciones en las vías de los polioles y una sobreactivación de la vía de las hexosaminas (Chauhan et al., 2022). Se cree que estas vías y mediadores conducen a la sobreproducción de especies reactivas de oxígeno y, a su vez, al aumento de la expresión del factor de crecimiento de endotelio vascular (*vascular endothelial growth factor*, VEGF) y a la activación de citoquinas proinflamatorias (Chauhan et al., 2022; Hui et al., 2022). Este incremento de mediadores parece ocasionar la disrupción de la barrera hematorretiniana, lo que aumenta la permeabilidad vascular, facilita la extravasación de fluidos, promueve la neovascularización y, finalmente, conduce a la formación del edema (Chauhan et al., 2022; Hui et al., 2022). Sin embargo, es importante resaltar que los mecanismos que conllevan al EMD no han sido completamente dilucidados. El edema crónico a nivel macular daña el nervio retiniano y conduce a la pérdida de fotorreceptores, lo que se puede traducir en una desorganización irreversible en la retina y la pérdida progresiva de la visión central (Chauhan et al., 2022).

Clínicamente, el EMD se manifiesta con visión borrosa y deterioro de la visión central, lo que se refleja en la reducción de la agudeza visual) (Schmidt-Erfurth et al., 2017). Sin embargo, el impacto del EMD en la agudeza visual parece variar considerablemente según el control glicémico y el manejo proporcionado, desde ser completamente reversible hasta inducir una pérdida visual irreversible en casos de edema severo persistente (Downey et al., 2021; Tatsumi, 2023).

El EMD se define y clasifica utilizando la tomografía de coherencia óptica (TCO), la que permite categorizarlo en tres tipos: (1) EMD con compromiso central, caracterizado por

un engrosamiento macular que afecta el subcampo central, una región macular de 1 mm de diámetro; (2) EMD sin compromiso central, donde el engrosamiento no abarca el subcampo central; y (3) ausencia de EMD, cuando no hay engrosamiento retiniano ni exudados duros en la región macular (Wong et al., 2018).

Para el abordaje del EMD, el tratamiento inicial implica el manejo primario de la diabetes mellitus, enfocado en lograr un adecuado control glucémico y abordar otros factores de riesgo modificables (Chauhan et al., 2022). Las opciones terapéuticas incluyen la fotocoagulación láser, la terapia farmacológica con agentes contra el factor de crecimiento de endotelio vascular (anti-VEGF), el uso de implantes de corticosteroides intravítreos, entre otros (American Diabetes Association, 2024; Kim et al., 2019). Históricamente, la fotocoagulación láser fue considerada como tratamiento de elección para EMD, pero actualmente se reserva principalmente para casos sin compromiso central. En contraste, la terapia farmacológica con agentes anti-VEGF administrados por inyección intravítrea se considera de elección para el tratamiento del EMD con compromiso central (Kim et al., 2019; Tatsumi, 2023).

Entre estos agentes farmacológicos anti-VEGF, el bevacizumab, un anticuerpo monoclonal humanizado recombinante, se destaca como tratamiento de primera línea según la Guía de Práctica Clínica (GPC) de IETSI, debido a su eficacia comprobada, perfil de seguridad favorable y coste reducido en comparación con otros agentes anti-VEGF (Cáceres-del-Carpio et al., 2020). Sin embargo, se ha reportado un incremento en los casos de refractariedad a la terapia intravítrea con bevacizumab. Esto se manifiesta como una disminución de la agudeza visual mejor corregida (AVMC) y/o la ausencia de reducción en el grosor macular central (GMC) pese al tratamiento brindado (Bahrami et al., 2017; Sorour et al., 2023). Se estima que esta refractariedad afecta entre el 30 % y el 65 % de los pacientes con EMD después de 24 semanas de tratamiento, una situación que puede persistir en el 50 % de los casos incluso después de 2 años de tratamiento (Sorour et al., 2023). Esta situación subraya la necesidad de explorar nuevas opciones de tratamiento para prevenir la progresión de la enfermedad (Chauhan et al., 2022).

Ante esta problemática, se ha propuesto diversas estrategias como cambiar a otro agente anti-VEGF, emplear corticosteroides intravítreos, combinar ambos tratamientos, recurrir a la fotocoagulación láser macular y/o considerar la vitrectomía (Sorour et al., 2023). Entre los agentes anti-VEGF disponibles comercialmente se encuentra aflibercept, una proteína de fusión compuesta por la porción Fc de la inmunoglobulina humana IgG1 y los dominios extracelulares del receptor 1 (VEGFR-1) y 2 (VEGFR-2) del factor de crecimiento de endotelio vascular (VEFG) le confiere una alta afinidad tanto por el VEGF como por el factor de crecimiento placentario (*placental growth factor*, PIGF) (Tatsumi, 2023). Estas propiedades contribuyen a su potencial terapéutico en EMD, ya que inhiben la inducción de cambios neovasculares retinianos y reducen la permeabilidad en la barrera hematorretiniana, procesos cruciales en la patogenia de esta enfermedad (Tatsumi, 2023). Aflibercept fue aprobado en junio de 2014 por la

Agencia Europea de Medicamentos (*European Medicines Agency, EMA*) y en julio de 2014 por la Administración de Alimentos y Medicamentos (*Food and Drug Administration, FDA*) para tratar el EMD (*European Medicines Agency, 2024; Food and Drug Administration, 2024; Klein et al., 2017*).

En el Perú, aflibercept está registrado y aprobado por la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID) bajo el nombre comercial de Eylea®. Según su ficha técnica, la dosis y forma de administración de este agente anti-VEGF en pacientes con EMD consisten en una dosis inicial de 2 mg administrada por inyección intravítrea mensual durante 5 dosis, seguida de una inyección cada 8 semanas, la cual puede mantenerse o individualizarse según criterio del médico tratante (Dirección General de Medicamentos, 2024; *European Medicines Agency, 2024; Food and Drug Administration, 2024*). Los detalles del registro sanitario de Eylea® en DIGEMID se muestran en la Tabla 2.

Tabla 2. Registro sanitario de aflibercept en la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID)

Nombre	Registro Sanitario / vigencia	Titular de registro	Laboratorio/ Fabricante	Presentación	Costo*
EYLIA	BE00984/ 10-06-2025	BAYER PERU S.A.	BAYER S.A.	Vial 40 mg/ml	S/ 2,271.57

Registro sanitario encontrado en la página web de Consulta de Registro Sanitario de Productos Farmacéuticos (<https://www.digemid.minsa.gob.pe/rsProductosFarmaceuticos/>) el día 22 de julio de 2024.

(*) El precio se obtuvo del sistema SAP de EsSalud y hace referencia al precio unitario de cada vial de aflibercept de 40 mg/ml. (Fecha de consulta 22 de julio de 2024)

El sistema SAP de EsSalud indica que el precio unitario de aflibercept 40 mg/ml es de S/ 2,271.57 por vial de 100 µl (datos consultados el 22 de julio de 2024). El esquema de tratamiento con aflibercept consiste en administrar 0,05 ml cada cuatro semanas durante cinco dosis, seguido de 0,05 ml cada dos meses. Esto implica que el costo total del tratamiento durante las primeras cinco dosis, más el costo de una dosis administrada cada dos meses hasta completar el año, alcanzaría la suma de S/ 20,444.13 por ojo tratado, equivalente a 9 viales de aflibercept.

En el contexto de EsSalud, los pacientes con EMD refractarios al tratamiento con bevacizumab carecen de alternativas terapéuticas. Por lo tanto, según el especialista clínico, los pacientes son únicamente observados y no continúan recibiendo bevacizumab debido a la refractariedad. En ese escenario, señala que el uso de aflibercept podría proporcionar resultados clínicos en términos de la mejoría de la agudeza visual, la disminución del grosor macular central y la reducción de eventos adversos en estos pacientes.

Por consiguiente, el objetivo de este dictamen preliminar fue evaluar de manera exhaustiva la evidencia disponible acerca de la eficacia y seguridad de aflibercept en

pacientes diagnosticados con EMD, quienes han mostrado refractariedad al tratamiento con bevacizumab.

III. METODOLOGIA

Se realizó una búsqueda bibliográfica exhaustiva con el objetivo de identificar la mejor evidencia disponible sobre la eficacia y seguridad de aflibercept en comparación con la mejor terapia de soporte en pacientes con edema macular diabético (EMD) refractario al tratamiento con bevacizumab. La búsqueda se realizó en las bases de datos de Pubmed, *The Cochrane Library* y LILACS. Adicionalmente, se amplió la búsqueda revisando la evidencia generada por grupos internacionales que realizan revisiones sistemáticas (RS), evaluaciones de tecnologías sanitarias (ETS) y guías de práctica clínica (GPC). Estos incluyen a el *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE), la *Canada's Drug Agency* (CDA-AMC), el *Scottish Medicines Consortium* (SMC), la *Scottish Intercollegiate Guidelines Network* (SIGN), la *International Database of GRADE Guidelines*, el *Institute for Quality and Efficiency in Health Care* (IQWiG), la *Agency for Healthcare Research and Quality* (AHRQ), el *National Health and Medical Research Council* (NHMRC), la *Guidelines International Network* (G-I-N), la *Haute Autorité de Santé* (HAS), el *Institute for Clinical and Economic Review* (ICER), la *Comissão nacional de incorporação de tecnologías no sus* (CONITEC), la *Canadian Medical Association* (CMA), las *American College of Physicians Clinical Practice Guidelines*, el Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud (CENETEC), la Base Regional de Informes de Evaluación de Tecnologías en Salud de las Américas (BRISA), el Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud (IETS), el Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria (IECS), la Organización Mundial de la Salud (OMS), el Instituto de Evaluaciones Tecnológicas en Salud e Investigación (IETSI), el Ministerio de Salud del Perú (MINSA) y el repositorio institucional de la DIGEMID.

Asimismo, se realizó una búsqueda manual de GPC en las páginas web de sociedades especializadas en EMD como la *American Academy of Ophthalmology*, la *American Society of Retina Specialists*, la *European Society of Retina Specialists* (EURETINA), *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) y en la *International Clinical Trials registry platform* (ICTRP) de la OMS para identificar ensayos clínicos en desarrollo o cuyos resultados aún no hayan sido publicados.

Las búsquedas realizadas en bases de datos y sitios web incluyeron términos controlados y de lenguaje libre relacionados con la población y la intervención de interés. La elaboración de las estrategias de búsqueda fue específica para cada una de las bases de datos empleadas (Tabla 1-3, Material suplementario).

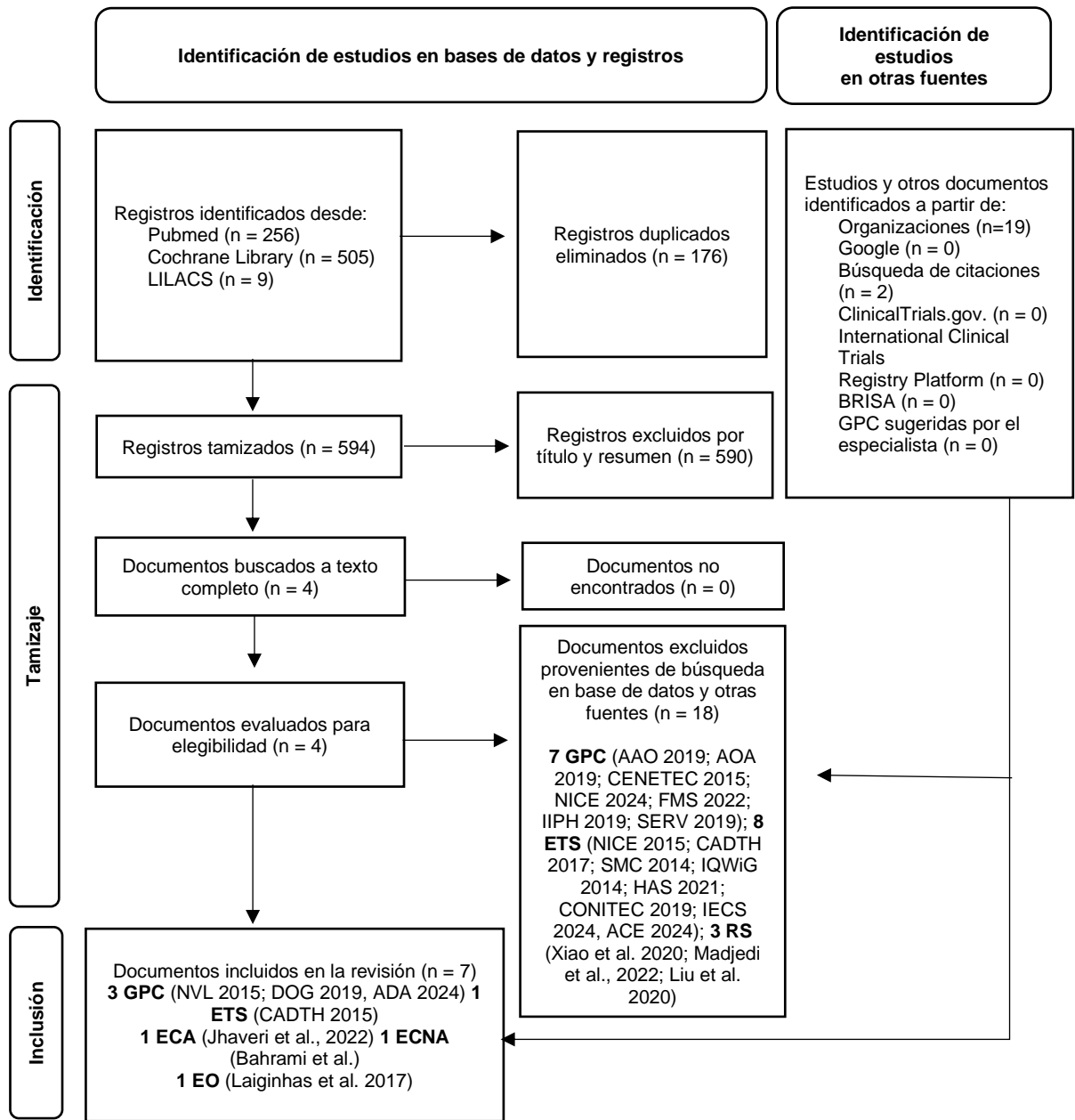
Para la selección de estudios, se priorizó la inclusión de GPC, ETS, RS de ensayos clínicos con o sin metaanálisis (MA), y ensayos clínicos controlados aleatorizados (ECA) de fase III que respondan a la pregunta PICO del presente dictamen. Es importante destacar que, debido a la ausencia de ECA de fase III que respondieran a la pregunta PICO, se ampliaron los criterios de selección para incluir ECA de fase II y estudios observacionales comparativos. Se incluyeron documentos sin restricción de idioma. En el caso de las GPC, se incluyeron aquellas publicadas luego de la aprobación de comercialización de aflibercept por la EMA en junio de 2014 para el tratamiento de EMD. (European Medicines Agency, 2024). Asimismo, se consideraron GPC que emplearon sistemas de gradación para el nivel de evidencia y el grado de las recomendaciones proporcionadas. Se excluyeron las series de casos, los reportes de casos, las cartas al editor, los comentarios, las editoriales y los resúmenes de congresos.

Los registros obtenidos de la búsqueda bibliográfica se importaron a un programa de gestión de referencias para eliminar duplicados. Posteriormente, los registros filtrados fueron importados al aplicativo web Rayyan (<http://rayyan.dcri.org/>). La selección de documentos se realizó en dos fases. En la primera fase, dos evaluadores del Equipo Técnico de IETSI revisaron de manera independiente los títulos y resúmenes de las publicaciones para preseleccionar los estudios a incluir o aquellos que requerían más información. En caso de discrepancias, se buscó alcanzar un consenso entre ambos para resolver los conflictos. En la segunda fase, uno de los evaluadores realizó la revisión a texto completo de los estudios preseleccionados para determinar la selección final de documentos incluidos en el presente dictamen. El proceso de la selección final de la evidencia se describe en el flujograma de selección bibliográfica en la sección de resultados (**Figura 1**).

Se utilizó el dominio 3 y 6 del *Appraisal of Guidelines Research & Evaluation II* (AGREE-II) para evaluar las GPC, la herramienta *A Measurement Tool to Assess Systematic Reviews 2* (AMSTAR 2) para las RS, y la herramienta *Risk of Bias 2* (RoB 2) de Cochrane para los ECA como parte del análisis crítico de los documentos incluidos. Además, se examinaron las limitaciones metodológicas principales de cada uno de estos documentos y se evaluó su aplicabilidad en el contexto específico de EsSalud.

IV. RESULTADOS

Figura 1. Flujo de selección de bibliografía encontrada



GPC: guía de práctica clínica; RS: revisión sistemática; ECA: Ensayo clínico aleatorizado; ECNA: Ensayo clínico no aleatorizado; EO: Estudio Observacional; LILACS: Literatura Latinoamericana y del Caribe en Ciencias de la Salud; ETS: evaluación de tecnología sanitaria; CADTH: *Canada's Drug and Health Technology Agency*; BRISA: Base Regional de Informes de Evaluación de Tecnologías en Salud de las Américas; AOA: *American Optometric Association*; ADA: *American Diabetes Association*; NVL: *Nationale VersorgungsLeitlinie*; DOG: *Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft*; AAO: *American Academy of Ophthalmology*; CENETEC: Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud; FMS: *Federatie Medisch Specialisten*; IIPH: *Indian Institute of Public Health*; SERV: Sociedad Española de Retina y Vítreo; NICE: *National Institute for Health and Care Excellence*; SMC: *Scottish Medicines Consortium*; IQWiG: *International Database of GRADE Guidelines, Institute for Quality and Efficiency in Health Care*; HAS: *Haute Autorité de Santé*; CONITEC: *Comissão nacional de incorporação de tecnologías no sus*; IECS: *Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria*; ACE: Agency for Care Effectiveness. Flujo adaptado de: Page MJ, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ* 2021;372:n71. doi: 10.1136/bmj.n71.

Luego de la búsqueda bibliográfica hasta el 08 de julio de 2024, se identificaron tres GPC (American Diabetes Association, 2024; Bundesärztekammer et al., 2015; Ziemssen et al., 2019) y una ETS (Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH), 2015). Asimismo, se incluyeron un ECA (Jhaveri et al., 2022), un ensayo clínico no aleatorizado (ECNA) (Bahrami et al.) y un estudio observacional (EO) (Laiginhas et al., 2018) provenientes de la búsqueda de citas. Estos tres estudios primarios brindan información sobre la población, la intervención y los desenlaces de interés. Sin embargo, ninguno de ellos brinda evidencia comparativa directa debido a que son estudios de un solo brazo o porque el comparador del estudio no corresponde con el de la pregunta PICO de interés.

V. ANALISIS DE LA EVIDENCIA

El presente documento técnico fue elaborado con el objetivo de evaluar la eficacia y seguridad de aflibercept en pacientes adultos con EMD refractario al tratamiento con bevacizumab.

La GPC alemana, elaborada en 2019 por un comité compuesto por la Sociedad Alemana de Oftalmología (*Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft*), la Sociedad Alemana de Retina (*Retinologische Gesellschaft e. V.*) y la Asociación Alemana de Profesionales en Oftalmología (*Berufsverband der Augenärzte Deutschlands e. V.*) (Ziemssen et al., 2019), tuvo como objetivo brindar recomendaciones para el manejo de pacientes con EMD. El comité emitió una recomendación indicando que, en pacientes con EMD con respuesta insuficiente o ausente a la terapia con inyecciones intravítreas con un anti-VEGF, se debería considerar un cambio a otro agente anti-VEGF o a un corticosteroide (Grado de recomendación 0¹). Para emitir esta recomendación, el comité se basó en un ECA de fase 3 que comparó dos dosis de un agente anti-VEGF (diferente a aflibercept) en pacientes con EMD, en quienes no se encontraron diferencias significativas en los desenlaces visuales o anatómicos (Sepah et al., 2016). Asimismo, utilizó un ECA de fase 2 que investigó el mismo agente anti-VEGF en pacientes con EMD refractarios a otros fármacos anti-VEGF (entre ellos bevacizumab), en quienes, al comparar la monoterapia de este agente frente a la terapia combinada con un segundo fármaco adyuvante, no se reportaron diferencias significativas en sus desenlaces (Maturi et al., 2018). Además, mencionó que la terapia con láser focal podría ser un complemento útil a las inyecciones intravítreas si luego de 6 meses persiste una extravasación que sea elegible para manejo con terapia con láser (Grado de recomendación 0).

De esta manera, el comité elaborador de la GPC sugiere, de manera general, cambiar a otro agente anti-VEGF. Sin embargo, es relevante destacar que el sustento científico proporcionado no coincide directamente con la recomendación, debido a que se basa

¹ El grado de recomendación 0 indica que la evidencia proviene de reportes de grupos de expertos y/o la experiencia clínica de autoridades reconocidas, o la extrapolación de estudios observacionales o reportes de casos.

en un agente anti-VEGF específico que no es aflibercept, a partir del cual se extrapola una recomendación para todos los agentes anti-VEGF. Esta falta de congruencia entre la evidencia y la recomendación reduce la precisión y la aplicabilidad de la guía en contextos clínicos específicos. Por otra parte, los autores no detallan la cantidad de estudios encontrados e incluidos, ni la estrategia de búsqueda utilizada. Además, no se proporciona una fecha de actualización ni se menciona la inclusión de un revisor externo. En cuanto a la independencia editorial, tres de los seis miembros del comité elaborador declararon conflictos de interés con Bayer, una de las compañías farmacéuticas fabricantes de aflibercept, lo que podría haber comprometido la imparcialidad de sus juicios. En conjunto, si bien esta GPC recomienda, de manera general, el cambio a otro agente anti VEGF en pacientes con EMD refractario a estos fármacos, esta recomendación no se fundamenta en evidencia relacionada con el uso de aflibercept en pacientes refractarios a bevacizumab. Por lo tanto, tomando en cuenta las limitaciones de la guía, es importante considerar esta recomendación con cautela.

La GPC de la Cámara Federal de Médicos de Alemania (Bundesärztekammer et al., 2015), publicada en 2015, tuvo como objetivo brindar recomendaciones para la prevención y el tratamiento de complicaciones retinianas asociadas con la diabetes. El comité elaborador emitió una recomendación que sugiere que, en pacientes con EMD que no responden adecuadamente o no responden en absoluto a la terapia con inyecciones intravítreas de anti-VEGF, se considere cambiar a una terapia con corticosteroides intravítreos (Grado de recomendación 0)². La evidencia que sustentó esta recomendación fue una RS (Grover et al., 2008), la cual reveló que en pacientes con EMD refractario a fotocoagulación láser, la administración intravítrea de corticosteroides resultó en una ligera mejora de la agudeza visual (una o más líneas) en comparación con el placebo.

De esta manera, la guía brinda recomendaciones dirigidas a una población más amplia de pacientes con EMD refractario a agentes anti-VEGF, dentro de la cual se incluye nuestra población objetivo: pacientes con EMD refractario a bevacizumab. Sin embargo, la guía no ofrece específicamente recomendaciones sobre el uso de aflibercept ni sugiere cambiar a otro anti-VEGF en estos pacientes, sino que considera una alternativa distinta. Esto indica que las recomendaciones para pacientes refractarios a agentes anti-VEGF son variables, y no todas concuerdan con un cambio de agente antiangiogénico. Es importante resaltar que la evidencia que respalda esta recomendación proviene de un consenso entre expertos basado en una RS que evaluó pacientes con EMD refractarios a una terapia diferente a los agentes anti-VEGF y, por lo tanto, no incluye estudios específicos sobre pacientes con EMD refractario a bevacizumab. Asimismo, aunque se realizó una revisión sistemática y se reportó un proceso de evaluación externa, los autores no proporcionaron detalles sobre la cantidad de estudios encontrados e incluidos, ni la estrategia de búsqueda utilizada. En cuanto a la independencia editorial, uno de los seis miembros del comité que elaboró la presente

² El grado de recomendación 0 indica que se basó en un consenso entre expertos.

guía reportaron conflictos de interés con Bayer, lo que podría comprometer la imparcialidad de los juicios emitidos. En conjunto, si bien la guía brinda recomendaciones para una población más amplia refractarios a anti-VEGF, lo cual podría incluir a la población objetivo (refractarios a bevacizumab), la evidencia de base no incluye ningún estudio que evalúe pacientes refractarios a bevacizumab. Este aspecto, aunado a las limitaciones metodológicas de la guía, reducen la aplicabilidad de esta recomendación a nuestro contexto clínico específico.

La GPC de la Asociación Americana de Diabetes (ADA) del 2024 (American Diabetes Association, 2024) tuvo el objetivo de brindar recomendaciones clínicas para el manejo de la diabetes. En la sección 12 de esta guía, la asociación emite recomendaciones sobre la retinopatía, neuropatía y cuidado de los pies. De esta manera, la guía señala que, en pacientes con EMD persistente pese al tratamiento con anti-VEGF, o en aquellos que no son candidatos para esta terapia, se debería considerar un cambio a la fotocoagulación macular focal o en rejilla o a inyecciones intravítreas con corticosteroides (Nivel de evidencia A³). Sin embargo, la GPC no proporciona la evidencia que sustenta la generación de esta recomendación. Además, cabe señalar que la guía no precisa si la población a la que va dirigida la recomendación es refractaria a uno o más anti-VEGF.

De esta forma, para los pacientes que no responden adecuadamente a la terapia anti-VEGF, la guía sugiere un cambio de tratamiento. Sin embargo, este cambio no contempla el uso de otro anti-VEGF, como aflibercept, sino en optar por otro medicamento con diferente mecanismo de acción o por un tratamiento no farmacológico. Por lo tanto, las opciones terapéuticas sugeridas por esta guía para una población más amplia (que incluye a nuestra población objetivo) difieren de la intervención y el comparador planteados en la pregunta PICO de interés para el presente dictamen. Respecto a la calidad metodológica, la guía no describe los documentos que sirvieron de sustento para las recomendaciones; no obstante, señala que se basa en evidencia de alto nivel. Esta importante limitación impide extraer conclusiones sólidas y genera dudas sobre la relevancia de la guía. Respecto a la independencia editorial, 6 de los 42 miembros del comité elaborador de la GPC declararon conflictos de interés con la compañía farmacéutica fabricante de aflibercept. En consecuencia, las limitaciones metodológicas de la guía reducen la confianza en las recomendaciones brindadas, por lo que deben interpretarse con cautela.

La ETS elaborada por la CADTH en 2015, evaluó la eficacia y seguridad de los fármacos anti-VEGF para tratar diferentes condiciones retinianas, incluyendo el EMD (CADTH, 2015). El comité recomendó que, en pacientes con EMD que no respondan adecuadamente o presenten intolerancia a bevacizumab, se debería considerar cambiar a otro fármaco anti-VEGF, como aflibercept o ranibizumab. Además, sugirieron preferir aflibercept sobre ranibizumab como alternativa al tratamiento con bevacizumab. Para

³ Un nivel de evidencia A indica que se basó en ECA grandes bien diseñados o en RS con MA de alta calidad.

esto, el comité definió la falta de respuesta al tratamiento como la incapacidad de mejorar la AVMC en al menos 15 letras de la escala del Estudio de Tratamiento Temprano de la Retinopatía Diabética (*Early Treatment Diabetic Retinopathy Study*, ETDRS) comparado con la medición inicial, transcurridos seis meses desde el inicio del tratamiento.

Para emitir esta recomendación, el comité llevó a cabo una RS y MA de la literatura hasta noviembre del 2015, que incluyó ECA realizado en pacientes de 18 años o más tratados con aflibercept, bevacizumab o ranibizumab. La RS incluyó un total 30 ECA, de los cuales 5 evaluaron pacientes con EMD. El comité señaló que un estudio en pacientes con EMD (Wells JA et al., 2015) indicó que aflibercept podría ofrecer una eficacia superior a los otros dos agentes anti-VEGF (ranibizumab y bevacizumab) en términos de mejora en la agudeza visual. Según el estudio, aflibercept mostró una ganancia de 13,3 letras ETDRS de visión, frente a las mejoras de 11,2 y 9,7 letras obtenidas con ranibizumab y bevacizumab, respectivamente. A partir de estos hallazgos, el comité sugiere que, en casos de fracaso al tratamiento con bevacizumab, considerar alguno de los otros agentes anti-VEGF podría ser beneficioso, destacando que aflibercept podría ofrecer un beneficio ligeramente superior. En cuanto al perfil de seguridad, se reportaron eventos adversos como tromboembolismo, endoftalmítis bacteriana y desprendimiento de retina, los que no presentaron diferencias estadísticas significativas entre los grupos de comparación (Wells JA et al., 2015). Respecto a la evaluación económica, el comité indicó que no se encontraron estudios de costo-efectividad aplicables al contexto canadiense, por lo que, realizaron análisis de minimización de costos para cada indicación. De acuerdo con el precio base y la frecuencia de administración de aflibercept, el comité estimó que el costo de tratamiento por dos años con aflibercept sería de \$20,887 por paciente (equivalente a S/ 77,796.19 al tipo de cambio del 18 de julio de 2024), mientras que para ranibizumab sería de \$18,160 (equivalente a S/ 67,639.14) y para bevacizumab de \$1,989 (equivalente a S/ 7,408.27). Asimismo, para que aflibercept sea considerado costo-efectivo en comparación con bevacizumab, el comité sugirió que esta terapia debería resultar en una ganancia mínima de 0,3780 QALYs (años de vida ajustados por calidad) por paciente durante dos años, en base a un umbral de disposición a pagar (*willingness to pay*, WTP) de \$50,000 por QALY.

Cabe señalar que la ETS elaborada por la CADTH aprueba el financiamiento de aflibercept en pacientes con EMD refractario a bevacizumab, basándose en un ECA que reportó una mejora superior estadísticamente significativa en la AVMC con aflibercept en comparación con otros agentes anti-VEGF. Sin embargo, este estudio no evaluó específicamente la eficacia de aflibercept en la población de interés del presente dictamen: pacientes con EMD refractarios a bevacizumab. Aunque el comité evaluó la magnitud de la mejoría en la agudeza visual para determinar la superioridad de un tratamiento sobre otro y emitir una recomendación, el beneficio superior observado con aflibercept en este estudio no garantiza que este fármaco mejore los desenlaces en una población que previamente no ha respondido a otro anti-VEGF. Adicionalmente, las condiciones establecidas por el comité para determinar la costo-efectividad de

aflibercept no pueden ser directamente extrapolables al contexto de EsSalud debido a las diferencias significativas en los contextos económicos y sanitarios entre ambos países.

Respecto al ECA de Jhaveri et al., 2022 (Jhaveri et al., 2022), este ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, tuvo como objetivo comparar en pacientes con EMD la eficacia de dos estrategias: la monoterapia con aflibercept frente a terapia inicial con bevacizumab con la posibilidad de conversión a aflibercept en caso de una respuesta inadecuada al tratamiento. En este estudio multicéntrico realizado en Estados Unidos, se incluyeron pacientes de 18 o más años con diabetes mellitus tipo 1 y 2, con EMD y una AVMC entre 24 y 69 letras ETDRS (equivalente a 20/320 a 20/50 en la escala de Snellen). Se excluyó a individuos que hubieran recibido tratamiento con anti-VEGF en los últimos 12 meses o cualquier otro tratamiento para EMD en los últimos 4 meses. Los participantes fueron asignados aleatoriamente a uno de los dos grupos utilizando un diseño de bloques aleatorizados con estratificación según la procedencia del paciente. Se realizó un monitoreo de los pacientes en la medición basal, luego cada 4 semanas por 1 año, y luego cada 4 o 16 semanas hasta completar los 2 años, dependiendo de la progresión de la enfermedad y la necesidad de retratamiento. Ambos grupos recibieron una dosis de carga de 6 inyecciones mensuales, seguida de una fase de mantenimiento de dosis mensuales, y, finalmente, de una fase de seguimiento de tratamiento a demanda. El grupo de monoterapia con aflibercept recibió este agente a dosis de 2 mg, mientras que el segundo grupo recibió 1,25 mg de bevacizumab, y a partir de las 12 semanas, pasaron a recibir aflibercept 2 mg si cumplían con criterios predefinidos de respuesta inadecuada al tratamiento. Estos criterios incluían persistencia de EMD (definido por el aumento del GMC medido por TCO, de acuerdo con puntos de corte por sexo y tipo de aparato), haber recibido 2 inyecciones consecutivas de bevacizumab, ausencia de mejoría visual reciente (sin aumento de al menos 5 letras y sin reducción del GMC de al menos 10 % comparado con mediciones previas), y visión subóptima (agudeza visual de 20/50 antes de las 24 semanas, o 20/32 o peor a partir de las 24 semanas). El desenlace principal fue el cambio promedio en la AVMC a los 2 años de seguimiento, y además se evaluaron el GMC y la seguridad al finalizar este periodo. Un total de 312 ojos (en 270 pacientes adultos) fueron asignados aleatoriamente a uno de los dos grupos: 158 ojos en el grupo de monoterapia con aflibercept (grupo 1) y 154 en el grupo de bevacizumab con posibilidad de conversión a aflibercept (grupo 2). Para fines del presente dictamen, se describirán los resultados del grupo 2 que recibió aflibercept por refractariedad a bevacizumab, ya que brinda información que permite responder a la pregunta PICO.

En el grupo 2, la edad promedio de los participantes fue 61 años (rango intercuartílico (RIC) de 54 a 67, el 52 % fueron varones, y el 95 % tenían diabetes mellitus tipo 2. La mediana de duración de enfermedad fue de 14 años (RIC 5 a 21) y la mediana de la hemoglobina glicosilada (HbA1c) fue del 8 % (RIC 6,8 a 9,4). La mediana de AVMC basal en este grupo fue de 60 letras en la escala ETDRS (RIC 65 a 51), equivalente a 20/63 en la fracción de Snellen (RIC 20/50 a 20/100). Por su parte, la mediana del GMC

basal fue de 496 μ m (RIC 407 a 628). Durante el seguimiento, el 39 % de pacientes del grupo 2 requirió conversión a aflibercept a las 24 semanas (IC 95 % [32 a 47]), 60 % a las 52 semanas (IC 95 % [53 a 68]), y el 70 % (100 ojos) a los 2 años (IC 95% [62 a 70]). Estos pacientes recibieron un promedio de $9,2 \pm 5,2$ inyecciones de bevacizumab, y $6,9 \pm 5,8$ inyecciones de aflibercept a lo largo de los 2 años. La mejora promedio en la AVMC en el grupo 2 fue de $14 \pm 8,8$ letras en la escala ETDRS a los 2 años, mientras que la reducción promedio en el GMC a los 2 años fue de 198 ± 160 μ m, ambos en comparación con la medición basal. Además, se reportó que el 36 % de los participantes en el grupo 2 experimentó eventos adversos serios, como infarto agudo de miocardio y accidente cerebrovascular (comparado con 52 % del grupo 1, $p=0,05$) y el 32 % de los participantes fue hospitalizado (comparado con 48 % del grupo 1, $p=0,02$).

Respecto al análisis crítico, el estudio de Jhaveri et al. fue un ECA que, si bien tiene un grupo de comparación, solo los resultados del grupo que recibió aflibercept posterior a bevacizumab brindan información de interés para responder a la pregunta PICO del presente dictamen. En ese contexto, no se tienen resultados comparativos frente a la mejor terapia de soporte (la observación del paciente) aunque brinda información sobre el efecto antes y después del tratamiento, así como, el perfil de seguridad. Por otro lado, los pacientes pertenecientes a este brazo cambiaron de tratamiento luego de distintos periodos de seguimiento, de manera que, en el reporte final, se incluyeron datos tanto del 70 % de participantes que cambiaron a aflibercept como del 30 % restante que continuó con bevacizumab. Estos aspectos no permiten determinar contundentemente que los desenlaces favorables, tanto visuales como anatómicos, se deban exclusivamente al cambio de tratamiento de bevacizumab a aflibercept. Se observó que casi un tercio de los participantes experimentaron eventos adversos serios y requirieron hospitalización. Por último, 7 de los 16 autores informaron conflictos de interés con Regeneron, una de las compañías que fabrican aflibercept.

Sobre el ECNA realizado por Bahrami et al. (Bahrami et al., 2017, 2019), este estudio fue de un ensayo clínico de un solo brazo y tuvo como objetivo evaluar los desenlaces anatómicos y visuales al cambiar la terapia de bevacizumab a aflibercept en pacientes con EMD. Este estudio fue inscrito en el Registro de Ensayos Clínicos de Australia y Nueva Zelanda (ACTRN12614001307695). Se incluyeron individuos referidos a un centro oftalmológico especializado en Australia de 18 años o más con diabetes mellitus tipo 1 o 2 con EMD refractario a bevacizumab, definido como un GMC mayor a 300 micrómetros medido por Tomografía de Coherencia Óptica (TCO), a pesar de haber recibido al menos 4 inyecciones intravítreas mensuales de bevacizumab (2,5 mg/0,1ml) durante los 6 meses previos. Se excluyeron individuos que habían sido sometidos a vitrectomía o terapia intravítrea con corticosteroides en los últimos tres meses, cirugía de cataratas o terapia láser macular en los últimos dos meses, mujeres embarazadas, y personas con diabetes no controlada ($HbA1c \geq 12$ %). Los pacientes incluidos recibieron aflibercept intravítreo en un solo ojo a dosis de 2 mg mensualmente por 5 meses (semana 0, 4, 8, 12 y 16), seguido por una administración bimensual (semana 24, 32 y 40). Los desenlaces evaluados de interés para el presente dictamen fueron la

AVMC medida en letras ETDRS, el GMC evaluado mediante TCO, y la incidencia de eventos adversos.

Inicialmente, se incluyeron 43 pacientes, de los cuales uno fue retirado luego de presentar un desprendimiento de retina después de la segunda inyección, y otro retiró su consentimiento después de la primera inyección. De esta manera, se incluyeron 41 participantes en el análisis final. La edad promedio fue de $62,9 \pm 9,7$ años, y el 62,7 % de los participantes fueron varones. El 88,4 % tenía diabetes mellitus tipo 2, con una duración media de la enfermedad (diabetes mellitus tipo 1 o 2) de $17,4 \pm 9,7$ años y una media de HbA1c de $8,0 \pm 1,7$ %. La mediana del número de inyecciones previas de bevacizumab fue 12 (RIC de 7 a 24), con una mediana de duración del tratamiento de 18 meses (RIC de 8 a 34). En la medición basal, la media de la AVMC fue $67,8 \pm 10,3$ letras, equivalente a 20/50 de Snellen, y el GMC promedio fue de 417 ± 91 μm .

Luego de 24 semanas de seguimiento, la AVMC mejoró de $67,8 \pm 10,3$ letras a $71,0 \pm 10,1$ letras, con una ganancia media de $3,2 \pm 6,3$ letras ($p < 0,01$). Durante el mismo periodo, el GMC disminuyó de 417 ± 91 μm a 380 ± 102 μm , con una reducción media de 37 ± 63 μm ($p < 0,01$). Respecto al perfil de seguridad, se reportaron cinco eventos adversos después de este período de seguimiento, que incluyeron el caso del paciente con desprendimiento regmatógeno de retina, celulitis en la pierna, falla renal que requirió diálisis renal, ataque isquémico transitorio y cetoacidosis diabética. Después de 48 semanas de seguimiento, la media de la AVMC mejoró a $71,7 \pm 9,6$ letras, equivalente a 20/40 de Snellen, con una ganancia media de $3,9 \pm 7$ letras en comparación con la medición basal ($p = 0,001$). En cuanto a los resultados anatómicos, la media de la GMC disminuyó a 357 ± 108 μm , con una reducción media de 59 ± 114 μm respecto a la evaluación inicial ($p = 0,002$). En cuanto al perfil de seguridad, durante esta etapa del seguimiento se reportaron ocho casos de eventos adversos, que incluyeron infarto agudo de miocardio, neumonía, hipoglicemia, bronquitis, prostatitis y fusión espinal. En contraste, no se observaron casos de progresión de cataratas ni aumento de la presión intraocular.

Respecto al análisis crítico, el estudio de Bahrami et al. fue una investigación prospectiva en pacientes con EMD refractario a bevacizumab a lo largo de 48 semanas de seguimiento. Sin embargo, la definición de refractariedad, a diferencia de los criterios del presente dictamen, demandó una menor cantidad de inyecciones de bevacizumab para poder catalogarse a un paciente como un caso de fracaso al tratamiento. Por lo tanto, la población podría no ser específica con la del presente dictamen, lo cual podría afectar la aplicabilidad de sus resultados. Asimismo, el tamaño de muestra fue de 41 participantes en el análisis final, lo que plantea dudas en la potencia estadística para detectar diferencias significativas en los desenlaces. Por otra parte, si bien se evaluó la intervención de interés del presente dictamen, este estudio careció de un grupo comparador. Esta limitación impide poder asegurar que los efectos observados sean directamente atribuibles al efecto de la modificación del fármaco anti-VEGF. En relación a los estimados puntuales, luego de 24 y 48 semanas de seguimiento, se observaron

mejoras estadísticamente significativas en la AVMC y la reducción del GMC. Sin embargo, no se reportan los intervalos de confianza de estas mediciones, lo que, sumado a la falta de un grupo comparador, impide afirmar con certeza que el cambio observado refleje un efecto real a nivel poblacional. Adicionalmente, se registraron un total de 13 eventos adversos a lo largo de las 48 semanas de seguimiento. Si bien no fue un estudio comparativo y, por lo tanto, no podría atribuirse estos eventos al cambio de tratamiento, estos resultados son relevantes para evaluar el perfil de seguridad. Además, el estudio fue patrocinado por la compañía farmacéutica fabricante de aflibercept, lo que podría introducir un sesgo de reporte de resultados que podrían no ser favorables al fármaco. En conjunto, las limitaciones mencionadas del estudio dificultan la generalización de los resultados a la población de interés de este dictamen.

El estudio de Laiginhas et al., 2018 (Laiginhas et al., 2018) fue un estudio retrospectivo que investigó los desenlaces anatómicos y funcionales del cambio a aflibercept en pacientes con EMD con una respuesta inadecuada a bevacizumab. Los autores revisaron las historias clínicas electrónicas de pacientes tratados en un centro oftalmológico especializado en Portugal entre enero y diciembre de 2015. Se incluyeron pacientes de 18 años o más con diabetes mellitus tipo 1 o 2, historia de EMD y un GMC superior a 300 μm medido por TCO. Se excluyeron aquellos que recibieron un tratamiento intravítreo diferente a bevacizumab en los 6 meses previos al cambio, así como aquellos con otras condiciones retinianas o cirugía ocular en los últimos 6 meses. Todos los participantes incluidos debieron contar con un seguimiento retrospectivo de 3 meses antes de la conversión a aflibercept (2 mg/0,05ml) y recibieron al menos tres inyecciones consecutivas de bevacizumab (1,25 mg/0,05ml). Las indicaciones para el cambio incluyeron la persistencia de líquido intra-retiniano o subretiniano en la TCO. Los desenlaces evaluados incluyeron la AVMC medida en la escala de Snellen y convertida a unidades del logaritmo del mínimo ángulo de resolución (logMAR), así como el GMC medido por TCO. Es importante aclarar que cuanto más se acerque el valor de logMAR a 0, indica una agudeza visual más cercana a 20/20 en la escala de Snellen, que se considera visión normal. Por otro lado, valores cercanos a 1 indican una agudeza visual peor, comparable a 20/200 en la escala de Snellen, lo que representa una visión severamente reducida. Se incluyeron pacientes que recibieron al menos una aplicación de aflibercept y fueron evaluados dentro de las 3-4 semanas siguientes a la última administración.

Se incluyeron 49 ojos que cumplían con los criterios de inclusión. La edad media fue de $65,8 \pm 8,8$ años, y el 63 % de los participantes fueron varones. El 92% tenía diabetes mellitus tipo 2, el 54 % contaba con una duración de enfermedad de 20 años o más, y la media de HbA1c fue de $7,3 \pm 1,0$ %. La mediana de inyecciones intravítreas de bevacizumab previo a la conversión fue 6 (RIC 6), mientras que la media de inyecciones de aflibercept fue de $2,2 \pm 0,9$. El seguimiento medio después de la conversión fue de $2,4 \pm 2,1$ meses. La media de la AVMC varió de $0,55 \pm 0,32$ a $0,46 \pm 0,33$ logMAR ($p= 0,038$) tras el cambio a aflibercept, lo que indica una mejora promedio de $0,06 \pm 0,19$ logMAR. Luego de la conversión, el 38 % de ojos mostraron mejoría (cambio $\leq -0,01$

logMAR), el 51 % permaneció estable (variación entre -0,01 y +0,01 logMAR), y 12 % empeoró su agudeza visual (cambio $\geq 0,01$ logMAR). La media de GMC varió de 473 ± 146 a 349 ± 85 μm ($p < 0,001$) tras la conversión. El 73 % de ojos experimentaron una reducción mayor al 10 % en GMC, el 25 % presentaron resolución del edema (GMC < 300 μm sin evidencia de líquido intrarretiniano o subretiniano), mientras que el 27 % mostró una respuesta insatisfactoria (reducción de GMC menor a 10 %). Respecto al perfil de seguridad, el presente estudio no reportó la ocurrencia de eventos adversos.

Respecto al análisis crítico, el estudio de Laiginhas et al., es importante resaltar que el diseño retrospectivo y no comparativo del estudio implica limitaciones inherentes, como la imposibilidad de controlar variables de confusión. Asimismo, la ausencia de un grupo comparador impide establecer una relación de causalidad entre la intervención y los desenlaces observados. Cabe resaltar que, al emplear datos de una fuente secundaria, no se podría descartar la posibilidad de incurrir en sesgo de información. Esto se debe a que estos datos no fueron originalmente recolectados para el propósito del estudio, lo que podría afectar la validez de los resultados descritos. En este estudio, se administró una cantidad de aplicaciones de aflibercept menor al régimen recomendado (Dirección General de Medicamentos, 2024; Food and Drug Administration, 2024). Esto sugiere que la dosis aplicada pudo ser insuficiente lo que podría afectar la capacidad de observar desenlaces, especialmente a largo plazo, dado el corto período de seguimiento. Asimismo, no se realizó un cálculo de muestra ni del poder estadístico correspondiente, lo que, sumado a una muestra pequeña de 49 participantes, plantearía dudas sobre la capacidad del estudio para detectar diferencias significativas en los resultados. Por último, tres de los nueve autores declararon conflictos de interés con Bayer, lo que podría introducir un sesgo de reporte de resultados desfavorables al fármaco. En conjunto, estas importantes limitaciones metodológicas dificultan la generalización de los resultados a la población de interés para este dictamen.

En términos generales, las GPC incluidas emitieron recomendaciones dirigidas a una población amplia con EMD refractario a anti-VEGF, que incluiría a nuestra población objetivo (refractario a bevacizumab). Las estrategias de tratamiento propuestas fueron variables, dado que se consideraron tanto la conversión a otro agente anti-VEGF como el empleo de otras terapias farmacológicas y no farmacológicas. Es importante destacar que la evidencia que sustentó dichas recomendaciones no incluyó estudios específicos en pacientes con EMD refractarios a bevacizumab, lo que refleja la naturaleza general de las recomendaciones formuladas. Un punto en común entre todas estas directrices es la recomendación de cambiar la terapia en caso de refractariedad a un anti-VEGF, ya sea hacia otro agente anti-VEGF o a otras terapias. Esto sugiere que no brindar ninguna terapia, es decir, limitarse a la observación del paciente o, incluso, el mantenimiento de bevacizumab no produciría mejoras sustanciales en estos pacientes, subrayando la necesidad de nuevas estrategias terapéuticas. Por su parte, la ETS de la CADTH, aprueba el financiamiento del uso de aflibercept en pacientes con EMD que no responden a bevacizumab, fundamentando su decisión en evidencia científica que evalúa aflibercept frente a otros anti-VEGF en pacientes con EMD en general. Así, en

base a esta evidencia, la CADTH consideró que, en casos de fracaso al tratamiento con bevacizumab, considerar alguno de los otros agentes anti-VEGF podría ser beneficioso, destacando que aflibercept podría ofrecer un beneficio ligeramente superior.

Por su parte, los estudios de Bahrami et al. (Bahrami et al., 2017, 2019), Jhaveri et al. (Jhaveri et al., 2022), y Laiginhas et al. (Laiginhas et al., 2018), evaluaron el efecto de cambiar a aflibercept en pacientes con EMD refractario a bevacizumab. A pesar de las limitaciones previamente descritas, los estudios revisados sugieren que el uso de aflibercept en pacientes con EMD refractario a bevacizumab podría mejorar tanto la agudeza visual (ganancia de 5 letras ETDRS) como reducir el GMC (entre 37 y 198 μm) a los 6 meses y 2 años, respecto al estado basal, con diferencias estadísticamente significativas. Asimismo, los análisis post hoc de los ECA de VIVID y VISTA y *Protocol T* han encontrado una correlación de intensidad moderada entre AVMC y GMC en EMD (Bressler et al., 2019; Nanegrungsunk et al., 2022). En contraste, cabe señalar que un ECA (Rodrigues et al., 2020) reportó que, en pacientes con EMD refractarios a bevacizumab, continuar con la terapia con bevacizumab durante 24 semanas no mostró diferencias significativas en la AVMC ($0,50 \pm 0,00$ logMAR (20/63 Snellen o 60 letras ETDRS) vs. $0,50 \pm 0,10$ logMAR (20/63 Snellen o 60 letras ETDRS), $p > 0,05$), ni en el GMC ($447,2 \pm 24,4$ μm vs. $369,9 \pm 23,3$ μm , $p > 0,05$) en comparación con la medición basal. Asimismo, este estudio reportó que 2 de estos pacientes (4 %) requirieron gotas oftálmicas para reducir la presión intraocular al menos una vez. Esto sugiere que, en pacientes con EMD con fracaso al tratamiento a bevacizumab, continuar con este fármaco no se traduciría en una mejora de la agudeza visual ni la resolución del edema macular, a diferencia de las mejoras observadas con aflibercept, según los estudios incluidos en el presente dictamen.

Desde una perspectiva de plausibilidad biológica, es posible que aflibercept brinde un mayor beneficio en pacientes refractarios a bevacizumab, dado a su alta afinidad por los receptores de factor de crecimiento de endotelio vascular y su capacidad adicional para unirse a otros mediadores de la neovascularización y extravasación en la retina, como el factor de crecimiento placentario (Tatsumi, 2023). Respecto al perfil de seguridad, si bien dos estudios prospectivos reportaron eventos adversos en casi un tercio de sus muestras poblacionales, su diseño no comparativo impide atribuir estos eventos directamente a la intervención de interés. Por último, es importante señalar que ninguno de los estudios incluidos evaluó desenlaces asociados con la calidad de vida relacionada con la salud.

En el contexto de EsSalud, actualmente no se dispone de una alternativa terapéutica para este grupo de pacientes con EMD refractario a bevacizumab, por lo que, según los especialistas de EsSalud, estos pacientes solo serían observados debido al vacío terapéutico existente. En este escenario, los pacientes podrían presentar progresión del EMD. Según un estudio de cohortes retrospectivo (Lent-Schochet et al., 2021), la pérdida de la visión (definida como la disminución de al menos dos líneas en la escala de Snellen o 1-2 líneas luego de dos visitas consecutivas) podría ocurrir en un promedio

de 15 meses (66,4 semanas) luego de un seguimiento por $5,1 \pm 3,3$ años en pacientes con EMD con una buena agudeza visual inicial y que no recibieron tratamiento. Este periodo de progresión podría ser incluso más corto en pacientes con una agudeza visual ya deteriorada al inicio, lo que sugiere que limitarse a la observación del paciente conllevaría a un potencial deterioro de su visión e, incluso, a la ceguera. Asimismo, en el contexto de EsSalud, se ha elaborado previamente un dictamen que aprueba el uso de la tecnología aflibercept en pacientes con degeneración macular relacionada con la edad, un escenario clínico similar al de la población del presente dictamen (IETSI - EsSalud, 2021). Esto sugiere que aflibercept podría ser una alternativa aceptable y segura en este contexto.

En conclusión, con todo lo mencionado previamente se consideraron los siguientes aspectos: i) El EMD es una enfermedad crónica, degenerativa, y la principal causa de ceguera irreversible en pacientes con diabetes mellitus, lo que impacta negativamente en la vida cotidiana de los pacientes; ii) actualmente, en el contexto de EsSalud, no se cuenta con alternativas terapéuticas para el manejo de pacientes con EMD refractario a bevacizumab, lo que conlleva a una situación de vacío terapéutico y, por ende, una progresión en el deterioro de la agudeza visual; iii) las GPC recomiendan, en caso de falla al tratamiento con un anti-VEGF, cambiar la terapéutica a otro anti-VEGF entre otras terapias, aunque basado en evidencia general que no incluye específicamente a pacientes refractarios a bevacizumab; iv) la ETS opta por aprobar el uso de aflibercept para pacientes con EMD que no responden a bevacizumab, en base a estudios que evaluaron diferentes anti-VEGF (entre ellos bevacizumab) en pacientes con EMD en general, no específicamente refractarios a bevacizumab; así, la CADTH consideró que, en casos de fracaso al tratamiento con bevacizumab, el uso de otros agentes anti-VEGF podría ser beneficioso, destacando que aflibercept podría ofrecer un beneficio ligeramente superior en términos de mejor agudeza visual; v) los estudios incluidos, aunque de baja calidad, sugieren que aflibercept podría ofrecer beneficios en la mejora de la agudeza visual y en la reducción del grosor macular central en pacientes con EMD refractario a bevacizumab evaluados a los 6 meses y 2 años respecto al estado basal; vi) la evidencia incluida no reportó un perfil de seguridad desfavorable significativo de aflibercept en la población de estudio; y vi) en la institución se cuenta con experiencia en el uso de la tecnología solicitada en pacientes con degeneración macular relacionada con la edad refractario a bevacizumab, un escenario clínico similar al de la población del presente dictamen. Esto sugiere que aflibercept podría ser una alternativa aceptable y segura en este contexto.

VI. CONCLUSIÓN

Por lo expuesto, el Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación aprueba el uso de aflibercept en pacientes adultos con edema macular diabético refractario a tratamiento con 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 un año a partir de la fecha de publicación. Así, la continuación de aprobación de uso estará sujeta a la evaluación de los resultados obtenidos y de la nueva evidencia que surja en el tiempo.

VII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- American Diabetes Association. (2024). 12. Retinopathy, Neuropathy, and Foot Care: Standards of Care in Diabetes—2024. *Diabetes Care*, 47, S231–S243. <https://doi.org/10.2337/dc24-S012>
- Bahrami, B., Hong, T., Schlub, T. E., & Chang, A. A. (2019). AFLIBERCEPT FOR PERSISTENT DIABETIC MACULAR EDEMA: Forty-Eight-Week Outcomes. *Retina*, 39(1), 61–68. <https://doi.org/10.1097/IAE.0000000000002253>
- Bahrami, B., Hong, T., Zhu, M., Schlub, T. E., & Chang, A. (2017). Switching therapy from bevacizumab to aflibercept for the management of persistent diabetic macular edema. *Graefe's archive for clinical and experimental ophthalmology = Albrecht von Graefes Archiv fur klinische und experimentelle Ophthalmologie*, 255(6), 1133–1140. <https://doi.org/10.1007/S00417-017-3624-Y>
- Bressler, N. M., Odia, I., Maguire, M., Glassman, A. R., Jampol, L. M., MacCumber, M. W., Shah, C., Rosberger, D., & Sun, J. K. (2019). Association between Change in Visual Acuity and Change in Central Subfield Thickness during Treatment of Diabetic Macular Edema in Participants Randomized to Aflibercept, Bevacizumab, or Ranibizumab: A Post Hoc Analysis of the Protocol T Randomized Clinical Trial. *JAMA Ophthalmology*, 137(9), 977–985. <https://doi.org/10.1001/jamaophthalmol.2019.1963>
- Brown, D. M., Schmidt-Erfurth, U., Do, D. V., Holz, F. G., Boyer, D. S., Midena, E., Heier, J. S., Terasaki, H., Kaiser, P. K., Marcus, D. M., Nguyen, Q. D., Jaffe, G. J., Slakter, J. S., Simader, C., Soo, Y., Schmelter, T., Yancopoulos, G. D., Stahl, N., Vitti, R., ... Korobelnik, J. F. (2015). Intravitreal aflibercept for diabetic macular edema: 100-week results from the VISTA and VIVID studies. *Ophthalmology*, 122(10), 2044–2052. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2015.06.017>
- Bundesärztekammer, Kassenärztliche Bundesvereinigung, & Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften. (2015). *Nationale VersorgungsLeitlinie Prävention und Therapie von Netzhautkomplikationen bei Diabetes - Langfassung, 2. Auflage. Version 2. 2015*. <https://doi.org/DOI: 10.6101/AZQ/000318>
- Busch, C., Zur, D., Fraser-Bell, S., Laíns, I., Santos, A. R., Lupidi, M., Cagini, C., Gabrielle, P. H., Couturier, A., Mané-Tauty, V., Giancipoli, E., Ricci, G. D. A., Cebeci, Z., Rodríguez-Valdés, P. J., Chaikitmongkol, V., Amphornphruet, A., Hindi, I., Agrawal, K., Chhablani, J., ... Rehak, M. (2018). Shall we stay, or shall we switch? Continued anti-VEGF therapy versus early switch to dexamethasone implant in refractory diabetic macular edema. *Acta Diabetologica*, 55(8), 789–796. <https://doi.org/10.1007/s00592-018-1151-x>
- Cáceres-del-Carpio, J. H., Cañote Flores, R., Montes-Alvis, J., Pacheco-Barrios, K., Quiroz-Cerna, D., Luján-Donayre, V. C., Reátegui-Escalante, G., Escobedo-Arriola, R. R., García-Rodríguez, P. M., Chacón-Rosello, E., Chahua-Torres, J. Y., Honorio-Morales, H. A., Touzatt-Valera, A. M., Shimabuku-Ysa, H. E., Chávez-Rimache, L., Taype-Rondan, A., Timaná-Ruiz, R., Cáceres-del-Carpio, J. H., Cañote Flores, R., ... Timaná-Ruiz, R. (2020). Diagnóstico y tratamiento de la retinopatía diabética y edema macular diabético: guía de práctica clínica del Seguro Social de Salud del Perú (EsSalud). *Anales de la Facultad de Medicina*, 81(1), 113–122. <https://doi.org/10.15381/ANALES.V81I1.17792>

- CADTH. (2015). *Anti-vascular endothelial growth factor (VEGF) drugs for the treatment of retinal conditions*.
- Chauhan, M. Z., Rather, P. A., Samarah, S. M., Elhusseiny, A. M., & Sallam, A. B. (2022). Current and Novel Therapeutic Approaches for Treatment of Diabetic Macular Edema. *Cells*, 11(12). <https://doi.org/10.3390/CELLS11121950>
- Dirección General de Medicamentos, I. y Drogas. (2024). *Consulta Fichas Técnicas de Especialidades Farmacéuticas. Eylea. Aflibercept 40mg/ml*. https://www.digemid.minsa.gob.pe/Archivos/FichasTecnicas/Biologicos/FT_PB_BE00984_V01.pdf
- Downey, L., Acharya, N., Devonport, H., Gale, R., Habib, M., Manjunath, V., Mukherjee, R., & Severn, P. (2021). Treatment choices for diabetic macular oedema: a guideline for when to consider an intravitreal corticosteroid, including adaptations for the COVID-19 era. *BMJ open ophthalmology*, 6(1). <https://doi.org/10.1136/BMJOPHTH-2020-000696>
- European Medicines Agency. (2024). *Eylea*. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/eylea#product-info>
- Food and Drug Administration. (2024). *Eylea*. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2023/125387s084lbl.pdf
- Grover, D., Li, T. J., & Chong, C. C. W. (2008). Intravitreal steroids for macular edema in diabetes. *The Cochrane database of systematic reviews*, 1. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD005656.PUB2>
- Hui, V. W. K., Szeto, S. K. H., Tang, F., Yang, D., Chen, H., Lai, T. Y. Y., Rong, A., Zhang, S., Zhao, P., Ruamviboonsuk, P., Lai, C. C., Chang, A., Das, T., Ohji, M., Huang, S. S., Sivaprasad, S., Wong, T. Y., Lam, D. S. C., & Cheung, C. Y. (2022). Optical Coherence Tomography Classification Systems for Diabetic Macular Edema and Their Associations With Visual Outcome and Treatment Responses - An Updated Review. *Asia-Pacific journal of ophthalmology (Philadelphia, Pa.)*, 11(3), 247–257. <https://doi.org/10.1097/APO.0000000000000468>
- IETSI - EsSalud. (2021). *Eficacia y seguridad de aflibercept para el tratamiento de pacientes con degeneración macular relacionada a la edad de tipo neovascular, luego del tratamiento con bevacizumab. Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N.º 023-DETS-IETSI-2021*.
- Im, J. H. B., Jin, Y. P., Chow, R., & Yan, P. (2022). Prevalence of diabetic macular edema based on optical coherence tomography in people with diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Survey of ophthalmology*, 67(4), 1244–1251. <https://doi.org/10.1016/J.SURVOPHTHAL.2022.01.009>
- Jhaveri, C. D., Glassman, A. R., Ferris, F. L., Liu, D., Maguire, M. G., Allen, J. B., Baker, C. W., Browning, D., Cunningham, M. A., Friedman, S. M., Jampol, L. M., Marcus, D. M., Martin, D. F., Preston, C. M., Stockdale, C. R., & Sun, J. K. (2022). Aflibercept Monotherapy or Bevacizumab First for Diabetic Macular Edema. *New England Journal of Medicine*, 387(8), 692–703. <https://doi.org/10.1056/nejmoa2204225>
- Kim, E. J., Lin, W. V., Rodriguez, S. M., Chen, A., Loya, A., & Weng, C. Y. (2019). Treatment of Diabetic Macular Edema. *Current Diabetes Reports*, 19(9), 1–10. <https://doi.org/10.1007/S11892-019-1188-4/METRICS>
- Klein, K. A., Cleary, T. S., & Reichel, E. (2017). Effect of intravitreal aflibercept on recalcitrant diabetic macular edema. *International journal of retina and vitreous*, 3(1). <https://doi.org/10.1186/S40942-017-0064-0>

- Laiginhas, R., Silva, M. I., Rosas, V., Penas, S., Fernandes, V. A., Rocha-Sousa, A., Carneiro, Â., Falcão-Reis, F., & Falcão, M. S. (2018). Aflibercept in diabetic macular edema refractory to previous bevacizumab: outcomes and predictors of success. *Graefe's archive for clinical and experimental ophthalmology = Albrecht von Graefes Archiv fur klinische und experimentelle Ophthalmologie*, 256(1), 83–89. <https://doi.org/10.1007/S00417-017-3836-1>
- Lent-Schochet, D., Lo, T., Luu, K. Y., Tran, S., Wilson, M. D., Moshiri, A., Park, S. S., & Yiu, G. (2021). NATURAL HISTORY and PREDICTORS of VISION LOSS in EYES with DIABETIC MACULAR EDEMA and GOOD INITIAL VISUAL ACUITY. *Retina*, 41(10), 2132–2139. <https://doi.org/10.1097/IAE.00000000000003167>
- Liu, Y., Cheng, J., Gao, Y., Qin, L., Min, X., & Zhang, M. (2020). Efficacy of switching therapy to aflibercept for patients with persistent diabetic macular edema: a systematic review and meta-analysis. *Annals of translational medicine*, 8(6), 382–382. <https://doi.org/10.21037/ATM.2020.02.04>
- Maturi, R. K., Glassman, A. R., Liu, D., Beck, R. W., Bhavsar, A. R., Bressler, N. M., Jampol, L. M., Melia, M., Punjabi, O. S., Salehi-Had, H., Sun, J. K., Browning, D., Antoszyk, A. N., Price, A. K., Herby, J. T., Jones, T. S., Fredenberg, S. L., Mahr, C., Fleming, C. J., ... Martin, D. (2018). Effect of Adding Dexamethasone to Continued Ranibizumab Treatment in Patients With Persistent Diabetic Macular Edema: A DRCR Network Phase 2 Randomized Clinical Trial. *JAMA Ophthalmology*, 136(1), 29–38. <https://doi.org/10.1001/JAMAOPHTHALMOL.2017.4914>
- Nanegrungsunk, O., Gu, S. Z., Bressler, S. B., Du, W., Amer, F., Moini, H., & Bressler, N. M. (2022). Correlation of Change in Macular Thickness With Change in Visual Acuity in Diabetic Macular Edema: Post Hoc Analysis of VISTA and VIVID Trials. *Journal of VitreoRetinal Diseases*, 6(4), 284–289. <https://doi.org/10.1177/24741264221099429>
- Rodrigues, M. W., Cardillo, J. A., Messias, A., Siqueira, R. C., Scott, I. U., & Jorge, R. (2020). Bevacizumab versus triamcinolone for persistent diabetic macular edema: a randomized clinical trial. *Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology*, 258(3), 479–490. <https://doi.org/10.1007/s00417-019-04564-z>
- Schmidt-Erfurth, U., Garcia-Arumi, J., Bandello, F., Berg, K., Chakravarthy, U., Gerendas, B. S., Jonas, J., Larsen, M., Tadayoni, R., & Loewenstein, A. (2017). Guidelines for the Management of Diabetic Macular Edema by the European Society of Retina Specialists (EURETINA). *Ophthalmologica. Journal internationale d'ophtalmologie. International journal of ophthalmology. Zeitschrift fur Augenheilkunde*, 237(4), 185–222. <https://doi.org/10.1159/000458539>
- Sepah, Y. J., Sadiq, M. A., Boyer, D., Callanan, D. G., Gallemore, R., Bennett, M., Marcus, D., Halperin, L., Hassan, M., Campochiaro, P. A., Nguyen, Q. D., Do, D. V., Lit, E., Kruger, E., Pollack, J., Zhang, K., Symons, A., Abraham, P., Conway, B. P., ... Greer, L. (2016). Twenty-four-Month Outcomes of the Ranibizumab for Edema of the Macula in Diabetes - Protocol 3 with High Dose (READ-3) Study. *Ophthalmology*, 123(12), 2581–2587. <https://doi.org/10.1016/J.OPHTHA.2016.08.040>
- Sorour, O. A., Levine, E. S., Baumal, C. R., Elnahry, A. G., Braun, P., Girgis, J., & Waheed, N. K. (2023). Persistent diabetic macular edema: Definition, incidence, biomarkers, and treatment methods. *Survey of ophthalmology*, 68(2), 147–174. <https://doi.org/10.1016/J.SURVOPHTHAL.2022.11.008>
- Tatsumi, T. (2023). Current Treatments for Diabetic Macular Edema. *International Journal of Molecular Sciences*, 24(11). <https://doi.org/10.3390/IJMS24119591>
- Wang, P., Hu, Z., Hou, M., Norman, P. A., Chin, E. K., & Almeida, D. R. P. (2023). Relationship Between Macular Thickness and Visual Acuity in the Treatment of Diabetic Macular Edema

With Anti-VEGF Therapy: Systematic Review. *Journal of Vitreoretinal Diseases*, 7(1), 57.
<https://doi.org/10.1177/24741264221138722>

Wells JA, Glassman, A., Ayala, A., Jampol, L., Aiello, L., & Antoszyk, A. (2015). Aflibercept, bevacizumab, or ranibizumab for diabetic macular edema. *The New England journal of medicine*, 372(13), 1193–1203. <https://doi.org/10.1056/NEJMOA1414264>

Wong, T. Y., Sun, J., Kawasaki, R., Ruamviboonsuk, P., Gupta, N., Lansingh, V. C., Maia, M., Mathenge, W., Moreker, S., Muqit, M. M. K., Resnikoff, S., Verdaguer, J., Zhao, P., Ferris, F., Aiello, L. P., & Taylor, H. R. (2018). Guidelines on Diabetic Eye Care: The International Council of Ophthalmology Recommendations for Screening, Follow-up, Referral, and Treatment Based on Resource Settings. *Ophthalmology*, 125(10), 1608–1622. <https://doi.org/10.1016/J.OPHTHA.2018.04.007>

Ziemssen, F., Spital, G., Lemmen, K., Lang, G. E., & Agostini, H. (2019). *Stellungnahme der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft, der Retinologischen Gesellschaft und des Berufsverbandes der Augenärzte Deutschlands Therapie des diabetischen Makulaödems Bertram und die Makulakommission.*

VIII. ANEXOS

Anexo N.º 1. Condiciones de Uso

El paciente considerado para recibir aflibercept debe cumplir con los siguientes criterios clínicos. Estos criterios deben ser acreditados por el médico tratante* al momento de solicitar la aprobación del medicamento al Comité Farmacoterapéutico correspondiente en cada paciente específico (Directiva N.º 003-IETSI-ESSALUD-2016):

Diagnóstico/condición de salud	Pacientes adultos con edema macular diabético refractario a bevacizumab **
Grupo etario	18 años o más
Tiempo máximo que el Comité Farmacoterapéutico puede aprobar el uso del medicamento en cada paciente	6 meses
Condición clínica del paciente para ser apto de recibir el tratamiento[§]	Se debe acreditar con documentos de la historia clínica todos los siguientes criterios: <ul style="list-style-type: none"> - Paciente con el diagnóstico de base de edema macular diabético mediante tomografía de coherencia óptica. - Reporte de refractariedad** a tratamiento con bevacizumab descrito en la historia clínica. - Ausencia de contraindicación[€] de uso de aflibercept, según lo estipulado en el inserto del medicamento aprobado por DIGEMID^º.
Presentar la siguiente información en los reportes de seguimiento[§] utilizando el Anexo N.º 7	Presentar la siguiente información después de iniciado el tratamiento: <ul style="list-style-type: none"> - Evolución del cuadro clínico del paciente por el médico tratante* (respuesta clínica[£]) - Notificación de sospecha de reacción adversa registrada en el ESSI (ítem de notificación de RAM^º) y con resultado de la evaluación de causalidad como definitivo o probable por el Comité de Farmacovigilancia[†] del centro asistencial de corresponder.
Criterios para la suspensión del medicamento	<ul style="list-style-type: none"> - Intolerancia, reacción alérgica o sospecha de reacción adversa seria al producto. - Falta de respuesta clínica[£]. - Otros según información de la etiqueta del producto.

* El médico especialista solicitante debe pertenecer a la especialidad de oftalmología.

** Refractariedad: disminución de agudeza visual y/o incremento del grosor macular a pesar del uso de 3 a 6 inyecciones de bevacizumab luego de 3 a 6 meses de tratamiento.

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

€ Contraindicaciones: a) hipersensibilidad al principio activo y/o alguno de los excipientes incluidos en la sección; b) infección ocular o periocular activa o sospecha de estas; c) inflamación intraocular activa grave.

£ Respuesta clínica: ganancia o mantenimiento de agudeza visual y/o disminución o mantenimiento del grosor macular

§ El solicitante se responsabiliza de la veracidad de la información, la cual puede ser verificable en la historia clínica digital o física

† Según lo establecido en la Directiva N.º 002-IETSI-ESSALUD-2019 V.01 "Directiva que Regula el Sistema de Farmacovigilancia y Tecnovigilancia de EsSalud"

º DIGEMID: Dirección General de Medicamentos Insumos y

º RAM: reacción adversa a medicamentos.

IX. MATERIAL SUPLEMENTARIO

ESTRATEGIAS DE BÚSQUEDAS

Tabla 1. Estrategia de Búsqueda para PubMed

Base de datos	PubMed Fecha de búsqueda: 8 de julio de 2024		Resultado
Estrategia	#1	(Macular Edema[Mesh] OR Macular Edema*[tiab] OR Irvine-Gass[tiab] OR Cystoid Macular[tiab] OR Retinal Edema*[tiab]) AND (Aflibercept[Supplementary Concept] OR Aflibercept[tiab] OR Zaltrap[tiab] OR Eylea[tiab] OR Trap-Eye[tiab] OR Trap-Regeneron[tiab]) AND (Systematic Review[sb] OR Systematic Review[tiab] OR Meta-Analysis[pt] OR Meta-Analys*[tiab] OR "Cochrane Database Syst Rev"[ta] OR Metaanalysis[tiab] OR Metanalysis[tiab] OR (MEDLINE[tiab] AND Cochrane[tiab]) OR Guideline[pt] OR Practice Guideline[pt] OR Guideline*[ti] OR Guide Line*[tiab] OR Consensus[tiab] OR Recommendation*[ti] OR Randomized Controlled Trial[pt] OR Random*[ti] OR Controlled Trial*[tiab] OR Control Trial*[tiab] OR Technology Assessment, Biomedical[Mesh] OR Technology Assessment[tiab] OR Technology Appraisal[tiab] OR HTA[tiab] OR Overview[ti] OR (Review[ti] AND Literature[ti]))	256

Tabla 2. Estrategia de Búsqueda para Cochrane Library

Base de datos	Cochrane Library Fecha de búsqueda: 8 de julio de 2024		Resultado
Estrategia	#1	MH Macular Edema	88
	#2	(Macular NEAR/1 Edema*):ti,ab,kw	3858
	#3	Irvine-Gass:ti,ab,kw	12
	#4	(Cystoid NEAR/1 Macular):ti,ab,kw	515
	#5	(Retinal NEAR/1 Edema*):ti,ab,kw	93
	#6	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5	3969
	#7	Aflibercept:ti,ab,kw	1221
	#8	Zaltrap:ti,ab,kw	17
	#9	Eylea:ti,ab,kw	180
	#10	Trap-Eye:ti,ab,kw	44
	#11	(Trap NEAR/1 Regeneron):ti,ab,kw	0
	#12	#7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11	1265
	#13	#6 AND #12	505

Tabla 3. Estrategia de Búsqueda para LILACS

Base de datos	LILACS (iAHx) Fecha de búsqueda: 8 de julio de 2024		Resultado
Estrategia	#1	((mh:(macular edema) OR (macular edema*) OR (edema macular) OR (irvine-gass) OR (cystoid macular) OR (cistoide macular) OR (macular cistoide) OR (retinal edema*) OR (edema retinal) OR (edema retina*)) AND ((aflibercept) OR (zaltrap) OR (eylea) OR (trap-eye) OR (trap-regeneron))) AND (db:("LILACS"))	9