



**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 014-DETS-IETSI-2025 EFICACIA Y SEGURIDAD DEL IMPLANTE INTRAVÍTREO DE DEXAMETASONA EN PACIENTES ADULTOS CON EDEMA MACULAR DIABÉTICO REFRACTARIO A BEVACIZUMAB O CON CONTRAINDICACIÓN PARA AGENTES ANTI-VEGF**

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

**SUBDIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE PRODUCTOS FARMACÉUTICOS Y  
OTRAS TECNOLOGÍAS SANITARIAS-SDEPFYOTS  
DIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS-DETS  
INSTITUTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD E  
INVESTIGACIÓN-IETSI  
SEGURO SOCIAL DE SALUD-ESSALUD**

*Mayo, 2025*



## **EQUIPO REDACTOR**

1. Silvana Sam Zavala – gerente, Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias. IETSI – EsSalud.
2. Lucy Jesus Gendrau Castillo – subgerente, Subdirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias, IETSI – EsSalud.
3. William Alexander Barzola Farfán – profesional que presta servicios especializados para el IETSI.
4. Jhonatan Ricardo Mejía Santiváñez – profesional que presta servicios especializados para el IETSI.

## **CONSULTORES CLÍNICOS**

- Dr. Cristian Robles Oncoy, médico especialista en Oftalmología del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins – EsSalud.

## **CONFLICTO DE INTERÉS**

Los miembros del equipo redactor y el consultor 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 del implante intravítreo de dexametasona en pacientes adultos con edema macular diabético refractario a bevacizumab o con contraindicación para agentes anti-VEGF. Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N.º 014-DETS-IETSI-2025. Lima, Perú: IETSI – EsSalud; 2025.

## RESUMEN EJECUTIVO

### I. ANTECEDENTES

En el marco de la metodología *ad hoc* aprobada para la evaluación de solicitudes de tecnologías sanitarias (ETS), establecida mediante la Resolución N.º 111-IETSI-ESSALUD-2021 del Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación (IETSI) y ampliada por la Resolución N.º 14-IETSI-ESSALUD-2024, se ha elaborado el presente documento técnico. Este dictamen presenta la evaluación de la eficacia y seguridad del implante intravítreo de dexametasona (IID) en pacientes adultos con edema macular diabético (EMD) refractario a bevacizumab o con contraindicación para agentes contra el factor de crecimiento de endotelio vascular (anti-VEGF, por sus siglas en inglés).

De acuerdo con la Directiva N.º 003-IETSI-ESSALUD-2016, el Dr. Cristian Robles Oncoy, médico especialista en oftalmología del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, presentó al IETSI un requerimiento para el uso del IID. Este fármaco, que no se encuentra en el Petitorio Farmacológico de EsSalud, fue propuesto por el especialista como una alternativa de tratamiento para la población contemplada en el presente dictamen, dado su potencial para mejorar la agudeza visual (AV), alcanzar la resolución del EMD y mejorar la calidad de vida relacionada con la salud de los pacientes.

Con el fin de precisar los componentes de la pregunta PICO, se llevó a cabo una reunión técnica entre el médico especialista en oftalmología, el Dr. Cristian Robles Oncoy, y los representantes del equipo evaluador del IETSI. Como resultado, se formuló la siguiente pregunta PICO:

**Tabla 1. Pregunta PICO validada con la especialista**

<b>Población</b>	Pacientes adultos con diagnóstico de edema macular diabético refractario* a bevacizumab o con contraindicación† para agentes anti-VEGF
<b>Intervención</b>	Implante intravítreo de dexametasona‡
<b>Comparador</b>	Aflibercept§ Mejor terapia de soporte¶
<b>Desenlaces</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Agudeza visual<sup>m</sup></li><li>• Resolución de edema macular<sup>#</sup></li><li>• Calidad de vida</li><li>• Eventos adversos</li></ul>

\* La refractariedad se definió como la disminución de agudeza visual y/o incremento del grosor macular central a pesar del uso de 3 a 6 inyecciones de bevacizumab.

† La contraindicación para agentes anti-VEGF se definió como la hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes, la presencia de riesgo cardiovascular para infarto agudo de miocardio, enfermedad cerebrovascular, u otras contraindicaciones descritas en la ficha técnica de DIGEMID (DIGEMID, 2024a, 2024b).

‡ Implante intravítreo de Dexametasona a dosis recomendada según la etiqueta aprobada por DIGEMID (DIGEMID, 2024c).

§ Los pacientes refractarios a bevacizumab reciben actualmente aflibercept, de acuerdo con las condiciones de uso establecidas en el dictamen que aprobó el uso de esta tecnología sanitaria en EsSalud (IETSI - EsSalud, 2024).

¶ Los pacientes con contraindicación para agentes anti-VEGF reciben la mejor terapia de soporte, definida como la continuación del tratamiento para la diabetes mellitus y sus comorbilidades.

‡ Ganancia de agudeza visual mayor a 5 letras ETDRS de visión (equivalente a 1 línea).

# Reducción completa del grosor macular central medida por tomografía de coherencia óptica (TCO).

## II. ASPECTOS GENERALES

El EMD es una de las principales causas de pérdida visual en pacientes con retinopatía diabética (RD) a nivel mundial, una complicación microvascular de la diabetes mellitus (DM) tipo I y II (Shimura et al., 2025; Ziemssen et al., 2025). El EMD se caracteriza por la acumulación de fluidos exudativos en la porción central de la retina debido a la disrupción de la barrera hematorretiniana (Schmidt-Erfurth et al., 2017), lo que conlleva a un engrosamiento macular central y la formación de un edema distintivo (Klein et al., 2017).

El EMD afecta aproximadamente al 5,47% de los pacientes con DM, con una prevalencia ligeramente superior en países de ingresos bajos y medianos, donde alcanza el 5,81% (Im et al., 2022). En Latinoamérica, se estima que la prevalencia de EMD varía entre el 2,6% y el 12% (Bravo et al., 2022). En el caso del Perú, aunque no se dispone de una estimación proveniente de estudio poblacionales, se ha reportado que el 25,9% de los pacientes con DM presenta RD, de los cuales aproximadamente un tercio desarrollarían EMD (Adrianzén et al., 2019). La aparición del EMD se ve favorecida por una mayor duración de la DM, la hiperglicemia, el tratamiento con insulina, la severidad de la retinopatía diabética, así como por la presencia de pie diabético y neuropatía periférica (Kim et al., 2019; Zhang et al., 2024). Además, se ha descrito diversos factores de riesgo asociados al desarrollo de EMD, incluidos el incremento de los niveles séricos de lípidos y triglicéridos, la hipertensión arterial, la albuminuria, el aumento del nitrógeno ureico en sangre, la nefropatía diabética avanzada y el embarazo (Kim et al., 2019; Zhang et al., 2024).

Los mecanismos fisiopatológicos responsables del desarrollo del EMD aún no han sido completamente dilucidados. Sin embargo, se considera que su origen es multifactorial, con la hiperglicemia persistente como un factor clave que desencadena alteraciones estructurales en la retina a través de diversas vías y mediadores aún en investigación (Chauhan et al., 2022). Se ha propuesto que estos procesos favorecen el incremento en la producción de especies reactivas de oxígeno, la sobreexpresión del VEGF y la activación de citoquinas proinflamatorias (Chauhan et al., 2022; Hui et al., 2022). Estas alteraciones parecen contribuir a la disrupción de la barrera hematorretiniana, lo que aumenta la permeabilidad vascular, favorece la extravasación de fluidos y promueve la neovascularización, dando lugar al edema macular (Chauhan et al., 2022; Hui et al., 2022). Como resultado, la tumefacción retiniana ocasiona daños en el nervio retiniano, específicamente la pérdida de fotorreceptores, lo que conduce a un deterioro progresivo de la visión central (Chauhan et al., 2022; Cheema & Cheema, 2024).

Desde una perspectiva clínica, el EMD se manifiesta principalmente con visión borrosa y distorsión visual (metamorfopsia) (Cheema & Cheema, 2024; Schmidt-Erfurth et al., 2017). La gravedad de estos síntomas varía en función del control glicémico y el tratamiento recibido, pudiendo presentarse desde formas leves hasta casos severos que afectan significativamente la funcionalidad del paciente (Downey et al., 2021; Tatsumi, 2023). Por ello, la evaluación de la AV en estos pacientes adquiere especial relevancia. En ese sentido, la AV se evalúa mediante diversos métodos, entre los cuales destaca la cartilla del Estudio de Tratamiento Temprano de la Retinopatía Diabética (ETDRS, por sus siglas en inglés), considerada el método de elección en estudios oftalmológicos (Yu et al., 2021). Esta prueba consiste en la lectura de líneas de letras organizadas en orden decreciente de tamaño, con una disposición constante de cinco letras por línea.

El diagnóstico del EMD se basa en la identificación de hallazgos mediante la tomografía de coherencia óptica (TCO), de acuerdo con la guía del Consejo Internacional de Oftalmología (ICO, por sus siglas en inglés) de 2018 (Hui et al., 2022). Si bien se han descrito diversos marcadores tomográficos, el ICO recomienda clasificar a los pacientes en tres categorías: (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, en el cual el engrosamiento retiniano no abarca el subcampo central; y (3) ausencia de EMD, definida por la inexistencia de engrosamiento retiniano o exudados duros en la región macular (Wong et al., 2018). Asimismo, la clasificación del tipo específico de EMD es un criterio relevante para elegir el tratamiento más adecuado (Hui et al., 2022).

El manejo del EMD requiere un enfoque multidisciplinario y un inicio temprano del tratamiento, dado que se ha descrito que una intervención oportuna puede mejorar la AV a largo plazo en comparación con un manejo tardío (Sakini et al., 2024). El tratamiento inicial se enfoca en el control primario de la DM, con el objetivo de alcanzar un adecuado control glucémico y abordar otros factores de riesgo modificables (Chauhan et al., 2022). Posteriormente, las opciones terapéuticas incluyen la fotocoagulación láser, indicada en casos sin compromiso central de la mácula, y la terapia farmacológica con agentes anti-VEGF o con el uso de corticoides intravítreos, recomendados en casos de compromiso central de la mácula (American Diabetes Association, 2024; Kim et al., 2019). Entre los agentes anti-VEGF disponibles, bevacizumab, un anticuerpo monoclonal humanizado recombinante, es considerado como el tratamiento de primera línea (NICE, 2024). Esto se debe a su eficacia comprobada, perfil de seguridad favorable y menor costo en comparación con otros agentes farmacológicos (Cáceres-del-Carpio et al., 2020).

Sin embargo, se ha reportado una importante proporción de casos de refractariedad a bevacizumab, definida como una disminución de la AV y/o la ausencia de reducción en el grosor macular central (GMC) pese al tratamiento recibido (Bahrami et al., 2019). Se estima que entre el 30% y el 65% de los pacientes con EMD presentan refractariedad

luego de 24 semanas de tratamiento, la cual puede persistir en el 50% de los casos después de dos años de terapia (Sorour et al., 2023). Cabe destacar que, actualmente, no se dispone de un valor consensuado entre los estudios respecto al umbral de refractariedad para los agentes anti-VEGF (CONITEC, 2020). Además, existe un subgrupo de pacientes con contraindicaciones para el uso de bevacizumab y otros agentes anti-VEGF, entre las cuales se incluyen el embarazo, la hipersensibilidad al principio activo o a sus excipientes, un mayor riesgo cardiovascular para el desarrollo de infarto agudo de miocardio o enfermedad cerebrovascular, entre otras contraindicaciones (Cheema & Cheema, 2024; DIGEMID, 2024b, 2024a). Ante estos desafíos terapéuticos, se han propuesto diversas estrategias, como el cambio a otro agente anti-VEGF, como aflibercept, o la transición al tratamiento con corticoides intravítreos (Sorour et al., 2023).

El IID es un dispositivo en forma de varilla compuesto por una cápsula biodegradable de polímeros de ácido glicólico y láctico que libera dexametasona de manera sostenida durante un periodo de 180 días (Kishore et al., 2022; Vitiello et al., 2024). Su mecanismo de acción incluye la inhibición de la fosfolipasa A2 y de las vías del ácido araquidónico, la reducción de la expresión del VEGF y la supresión de la actividad de las citoquinas proinflamatorias (Talonì et al., 2023). El IID se comercializa bajo el nombre de Ozurdex<sup>®</sup>, el cual contiene 0,7 mg de dexametasona en una matriz polimérica y se administra por inyección intravítrea (EMA, 2024; FDA, 2024). La Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA, por sus siglas del inglés) aprobó este medicamento en junio de 2014 para el tratamiento del EMD (FDA, 2024). Asimismo, la Agencia Europea de Medicamentos (EMA, por sus siglas del inglés) lo aprobó en julio de 2014 para pacientes adultos con EMD que son pseudofáquicos<sup>1</sup>, presentan una respuesta insuficiente, o no son aptos para la terapia sin corticoides (EMA, 2024).

En el Perú, el IID está registrado y aprobado por la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID) bajo el nombre comercial de Ozurdex<sup>®</sup> (DIGEMID, 2024c). De acuerdo con su ficha técnica, se encuentra indicado para el tratamiento del EMD. El esquema de tratamiento consiste en la administración única del implante de 0,7 mg por ojo, con la posibilidad de reinyección en caso de persistencia del edema macular. Según la EMA, la reinyección puede realizarse después de seis meses de la primera aplicación (EMA, 2024). Los detalles del registro sanitario de Ozurdex<sup>®</sup> en DIGEMID se muestran en la **Tabla 2**.

---

<sup>1</sup> Pacientes sometidos previamente a la colocación de un lente intraocular artificial.

**Tabla 2. Registro sanitario del implante intravítreo de dexametasona en la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID)**

Nombre	Registro Sanitario y vigencia	Titular de registro	Laboratorio/ Fabricante	Presentación	Costo unitario**
Ozurdex®	EE09449  23-07-2024 Vigente, en proceso de reinscripción*	ABBVIE SAS, SUCURSAL DEL PERU	ALLERGAN PHARMACEUTICALS IRELAND	Aplicador plástico conteniendo un implante de 0.7 mg de dexametasona en un sobre de aluminio	S/ 2,610.00

Fuente: Consulta en el Registro Sanitario de Productos Farmacéuticos (DIGEMID) realizada el día 28 de febrero de 2025. Disponible: <https://www.digemid.minsa.gob.pe/rsProductosFarmaceuticos/>.

\*Según DIGEMID, la vigencia del registro sanitario de este producto se tendrá por prorrogada hasta el pronunciamiento de la Autoridad Sanitaria (Numeral 13 del artículo 55º de la Ley N.º 27444, Ley del Procedimiento Administrativo General, modificado por el Decreto Legislativo N.º 1272).

\*\* El precio se obtuvo del SAP de EsSalud y hace referencia al precio unitario de cada implante de Ozurdex®. (Fecha de consulta: 04 de marzo de 2025)

Según el sistema SAP de EsSalud, el precio unitario de un implante de Ozurdex® es de S/ 2,610.00 (datos consultados el 04 de marzo de 2025). De acuerdo con las indicaciones de uso establecidas por DIGEMID y considerando la posibilidad de una reinyección luego de seis meses desde la primera aplicación, según EMA, el costo anual del tratamiento sería de S/ 5,220.00 por ojo tratado, correspondiente a 02 implantes de dexametasona.

En el contexto de EsSalud, los pacientes con EMD refractario al tratamiento con bevacizumab pueden recibir aflibercept por vía intravítrea (IETSI - EsSalud, 2024). Por otro lado, según indica el médico especialista, aquellos con contraindicación para el uso de agentes anti-VEGF reciben la mejor terapia de soporte, que incluye la continuación del tratamiento para la DM y sus comorbilidades. Sin embargo, según el especialista, el uso del IID podría ofrecer mejores resultados clínicos en comparación con aflibercept en pacientes refractarios a bevacizumab, así como en comparación con la mejor terapia de soporte en pacientes con contraindicación para agentes anti-VEGF.

Por consiguiente, el objetivo de este documento fue evaluar la mejor evidencia disponible sobre la eficacia y seguridad de IID en pacientes adultos con EMD refractario a bevacizumab o con contraindicación para agentes anti-VEGF.

### III. METODOLOGÍA

Se llevó a cabo una búsqueda bibliográfica exhaustiva para identificar la mejor evidencia disponible sobre la eficacia y seguridad del IID en pacientes adultos con EMD refractario a bevacizumab o con contraindicación para agentes anti-VEGF. La búsqueda se realizó en las bases de datos de Pubmed, *The Cochrane Library* y LILACS. Además, 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). Entre estos grupos se 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*, la *International Network of Agencies for Health Technology Assessment* (INAHTA), 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 *Trip Database*, 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 Ministerio de Salud del Perú (MINSA) y el repositorio institucional de la DIGEMID.

Adicionalmente, se llevó a cabo una búsqueda manual de GPC en los sitios web de sociedades especializadas en EMD, como la *American Academy of Ophthalmology*, la *American Society of Retina Specialists* y la *European Society of Retina Specialists* (EURETINA). Finalmente, se realizó una búsqueda manual en los portales *ClinicalTrials.gov* de los *National Institutes of Health* (NIH) y en la *International Clinical Trials registry platform* (ICTRP) de la OMS, con el objetivo de identificar ensayos clínicos en desarrollo o cuyos resultados aún no hayan sido publicados. Las búsquedas realizadas en bases de datos y sitios web incluyeron tanto términos controlados como de lenguaje libre relacionados con la población y la intervención de interés. Además, la estrategia de búsqueda fue diseñada de manera específica para cada base de datos utilizada (**Tabla 1-3. Anexo 1. Material suplementario**).

Para la selección de estudios, de acuerdo con los criterios de elegibilidad, se priorizó la inclusión de GPC, ETS, RS de ensayos clínicos con o sin meta-análisis (MA), y ensayos clínicos aleatorizados (ECA) de fase III. De persistir la ausencia de ECA, se consideraron estudios observacionales comparativos y no comparativos que hayan estudiado la población y/o intervención de interés. Si aún persistía la ausencia de evidencia, se decidió realizar la búsqueda de ECA en una población más amplia de pacientes que requerían un tratamiento de primera línea para responder a la población de pacientes con contraindicación a agentes anti-VEGF. Se incluyeron documentos sin restricción de idioma. En el caso de las GPC, se incluyeron aquellas publicadas luego de la aprobación de comercialización de IID por la FDA en junio de 2014, siempre que emplearan sistemas de gradación para el nivel de evidencia y proporcionaran el grado de las recomendaciones. Respecto a las RS, se priorizaron aquellas que incluían MA de comparaciones directas en lugar de meta-análisis en red. Se excluyeron las series y

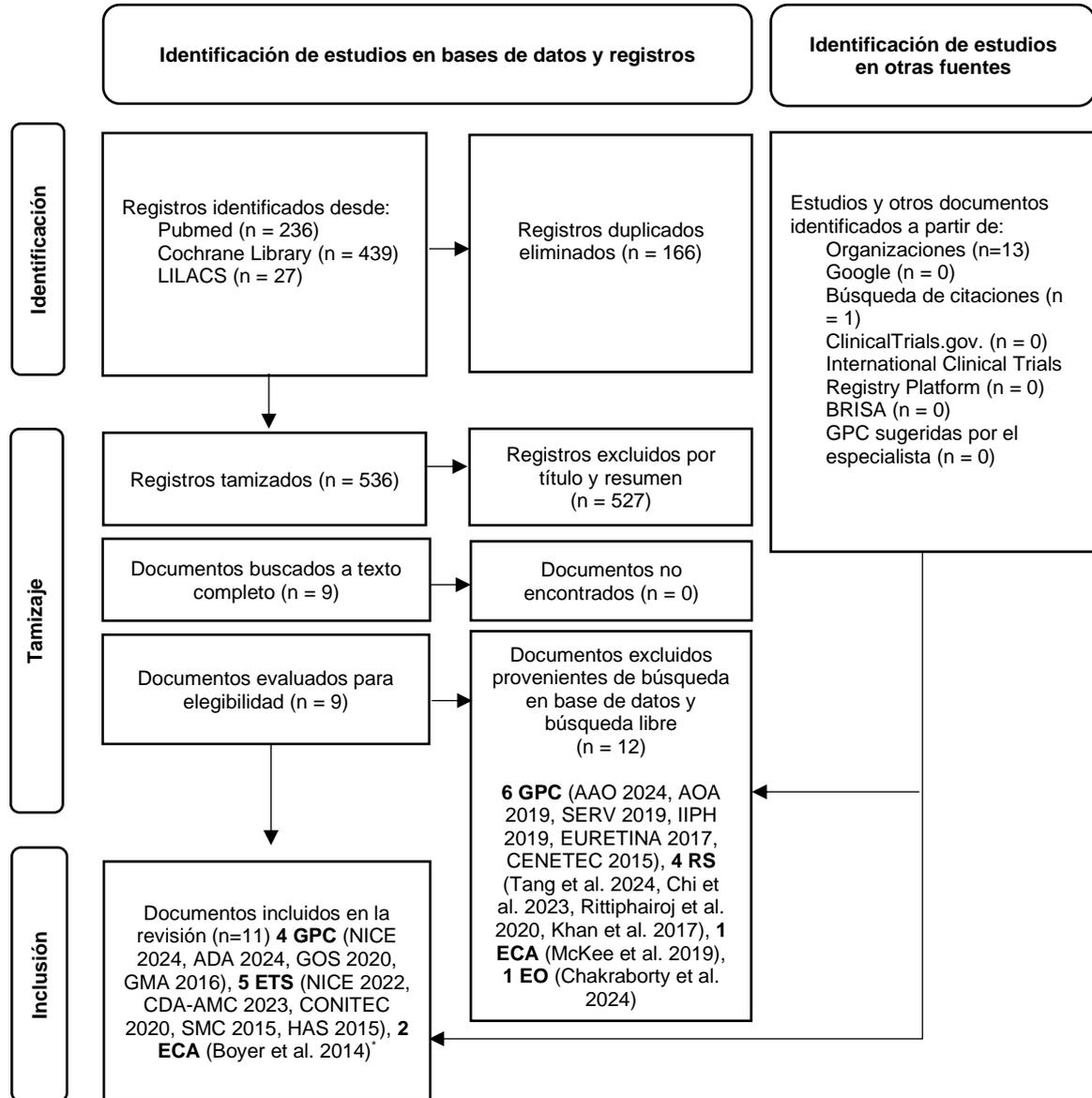
reportes de casos, las cartas al editor, los comentarios, las editoriales y los resúmenes de congresos.

Los registros obtenidos 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. En la segunda fase, uno de los evaluadores revisó a texto completo los registros preseleccionados y realizó la selección final de los estudios. La secuencia para la selección de la evidencia incluida en el presente dictamen se muestra en la Figura 1 de la sección de resultados (**Figura 1**).

Para el análisis crítico de los documentos incluidos, se utilizaron los dominios 3 y 6 del *Appraisal of Guidelines Research & Evaluation II* (AGREE-II) para las GPC, la herramienta *A Measurement Tool to Assess Systematic Reviews 2* (AMSTAR 2) para las RS, y la herramienta *Risk of Bias* (RoB) de la colaboración Cochrane para los ECA. 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. 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; AAO: *American Academy of Ophthalmology*; ADA: *American Diabetes Association*; AOA: *American Optometric Association*; BRISA: Base Regional de Informes de Evaluación de Tecnologías en Salud de las Américas; CDA-AMC: *Canada's Drug Agency*; CENETEC: Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud; CONITEC: *Comissão nacional de incorporação de tecnologías no sus*; EURETINA: *European Society of Retina Specialists*; GMA: *German Medical Association*; GOS: *German Ophthalmological Society*; HAS: *Haute Autorité de Santé*; IIPH: *Indian Institute of Public Health*; NICE: *National Institute for Health and Care Excellence*; SERV: Sociedad Española de Retina y Vítreo; SMC: *Scottish Medicines Consortium*. Esta publicación incluye el análisis combinado de dos ECA (NCT00168337 y NCT00168389) Flujograma 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.

La búsqueda bibliográfica se realizó el 25 de febrero del 2025, y luego del proceso de selección, se incluyeron cuatro GPC (American Diabetes Association, 2024; GMA, 2016; GOS, 2020; NICE, 2024) que brindaban recomendaciones para pacientes con EMD refractario a bevacizumab o con contraindicación para agentes anti-VEGF. Además, se incluyeron cinco ETS (CDA-AMC, 2023; CONITEC, 2020; HAS, 2015; NICE, 2022; SMC, 2015) que evaluaron la tecnología de interés en la población objetivo del presente dictamen. Por otro lado, no se encontraron ECA ni estudios observacionales, tanto comparativos como no comparativos, que abordaran pacientes con EMD refractario a bevacizumab y que compararan el IID con aflibercept, ni en aquellos con contraindicación para agentes anti-VEGF. En ese sentido, se incluyó el análisis combinado de dos ECA (Boyer et al., 2014), el cual proporciona evidencia comparativa entre el IID y el tratamiento simulado (TS) en pacientes con EMD en un contexto de tratamiento de primera línea.

## V. ANÁLISIS DE LA EVIDENCIA

La GPC elaborada por el NICE en 2024 recomendó considerar el uso de implantes intravítreos de corticoides, incluyendo el IID, en pacientes adultos con EMD que presenten afectación en la AV y para quienes la terapia sin corticoides no sea una opción viable (NICE, 2024). Para ello, el comité identificó las siguientes subpoblaciones dentro de este grupo: (1) pacientes con imposibilidad de asistir regularmente para la administración de agentes anti-VEGF intravítreos, (2) pacientes que no desean continuar con las inyecciones regulares, y (3) pacientes que no pueden recibir tratamiento con agentes anti-VEGF, como las mujeres gestantes. Luego de evaluar un total de 12 ECA, el comité identificó un análisis combinado de dos ECA (Boyer et al., 2014), que reportó que los pacientes con EMD tratados con IID presentaron un riesgo relativo (RR) de 1,39 (IC 95%; 0,91 a 2,12) para la mejoría en la AV<sup>2</sup> en comparación con el TS, a los 12 meses de seguimiento (certeza de evidencia moderada). Esto sugiere que, en 1000 individuos con EMD tratados con IID en lugar del TS, probablemente esto no genere impacto en la AV de los pacientes a los 12 meses de seguimiento. Sin embargo, a los 24 meses de seguimiento, los pacientes con EMD tratados con IID presentaron un RR de 1,54 (IC 95%; 1,04 a 2,26) para la mejoría en la AV en al menos 15 letras ETDRS en comparación con el TS (certeza de evidencia moderada). Esto indica que en 1000 individuos con EMD tratados con IID en lugar del TS, probablemente se generarán 57 casos (de 4 a 134 más) de mejorías en la AV a los 24 meses de seguimiento. En cuanto a la progresión de cataratas, el estudio mostró que los pacientes tratados con IID presentaron un RR de 3,89 (IC 95%; 2,75 a 5,50) a los 36 meses de seguimiento en comparación con el TS (certeza de evidencia moderada). Esto indica que, en 1000 individuos con EMD tratados con IID en lugar del TS, probablemente se causarán 280 casos (de 170 a 437 más) de progresión de cataratas luego de 36 meses de seguimiento. Asimismo, se identificó un RR de 8,99 (IC 95%; 5,05 a 16,03) para el

---

<sup>2</sup> Mejoría de AV definida como una ganancia de tres o más líneas de visión, equivalente a 15 letras ETDRS

incremento de la presión intraocular (PIO) en pacientes tratados con IID en comparación con TS, tras un seguimiento promedio de 36 meses (certeza de evidencia moderada). Esto sugiere que, por cada 1000 pacientes con EMD tratados con IID en lugar del TS, probablemente se generarán 272 casos (de 138 a 511 más) de incremento de la PIO en dicho periodo de seguimiento. De manera general, el NICE calificó a la certeza de evidencia como moderada dado que más del 33,3% del peso en el MA provino de estudios con riesgo de sesgo moderado o alto. Con base en estos hallazgos, el NICE concluyó que el uso de los implantes intravítreos de corticoides, incluyendo el de dexametasona, podría ser una alternativa para aquellos individuos con EMD que no puedan asistir regularmente a los servicios de salud o que presenten contraindicaciones para el uso de agentes anti-VEGF, garantizando así la continuidad del tratamiento y la preservación de sus beneficios terapéuticos.

Respecto al análisis crítico, la recomendación del NICE se basa en un ECA que, si bien proporciona evidencia comparativa con el TS, comparador de interés del presente dictamen, no fue realizado en población con contraindicaciones para el uso de agentes anti-VEGF. Es posible que ante a la ausencia de estudios específicos en esta población, el NICE haya extrapolado los resultados obtenidos en una población más amplia. En ese contexto, la evidencia disponible señaló que el IID mostró una mejoría ligeramente superior en la AV en comparación con el TS, aunque con una incidencia considerable de eventos adversos (EA) asociados a la progresión de cataratas y el incremento de la PIO. Esta GPC presentó una metodología adecuada conforme a los dominios 3 y 6 del instrumento AGREE-II. Esto debido a que los autores detallaron explícitamente las estrategias de búsqueda utilizadas, la cantidad de estudios identificados e incluidos, los criterios de selección de evidencia, los aspectos considerados en la formulación de las recomendaciones, la fecha de actualización, y la inclusión de un revisor externo. Asimismo, dos de los catorce miembros (14%) del comité declararon conflictos de interés con Allergan/AbbVie, fabricante de la presente tecnología sanitaria. Ante ello, el NICE no consideró que era necesario tomar alguna acción adicional, más allá de la declaración abierta de dichos conflictos. En conjunto, la GPC del NICE recomendó el uso de la tecnología sanitaria de interés como una alternativa para pacientes adultos con EMD que no pueden recibir otros tratamientos, incluidos los agentes anti-VEGF.

La GPC elaborada por Asociación Americana de Diabetes (ADA, por sus siglas en inglés) en 2024 recomendó el uso de inyecciones intravítreas de corticoides para el manejo de pacientes con EMD persistente pese al tratamiento previo con agentes anti-VEGF previo, o en aquellos que no son candidatos para estos fármacos (Nivel de evidencia A)<sup>3</sup> (American Diabetes Association, 2024). Sin embargo, la GPC no proporciona ni referencia la evidencia que sustenta esta recomendación, lo que imposibilita su evaluación crítica.

---

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

Al respecto, la recomendación no especifica qué tipos de agentes anti-VEGF deben considerarse para la refractariedad, ni si la refractariedad incluye a bevacizumab. De manera similar, la intervención sugerida resulta imprecisa, ya que no se detalla el tipo de corticoide intravítreo recomendado ni si este incluye el IID. Además, aunque la GPC califica el sustento científico como de alto nivel, no proporciona los estudios que la respaldan, lo que impide evaluar su congruencia con la recomendación formulada. Estas imprecisiones comprometen la representatividad de la población y limitan la aplicabilidad de las recomendaciones en contextos específicos. Adicionalmente, esta GPC presenta limitaciones de acuerdo con el dominio 3 del instrumento AGREE-II. Esto debido a que los autores no detallaron las estrategias de búsqueda empleadas, los estudios tamizados e incluidos, los criterios de selección del cuerpo de evidencia ni los factores considerados para la formulación de las recomendaciones. Por otra parte, esta GPC adoptó una metodología adecuada en términos de la independencia editorial, según el dominio 6 del instrumento AGREE-II. Esto se debe a que, aunque uno de los 42 miembros del comité elaborador reportó conflictos de interés con Allergan/AbbVie, la ADA señala que, en caso de que un conflicto de interés pueda influir en una recomendación específica, el participante es excluido de las conversaciones y decisiones relacionadas con ese tema específico. En síntesis, la GPC de la ADA recomienda el uso de las inyecciones de corticoides, incluyendo potencialmente el IID, en una población amplia de pacientes con EMD persistente tras el tratamiento con agentes anti-VEGF (posiblemente incluyendo bevacizumab) o con contraindicación para estos fármacos, sin referenciar los estudios específicos en los que se basó su recomendación. Por estos motivos, el uso de las recomendaciones de esta GPC para la toma de decisiones sería limitado.

La GPC elaborada por el grupo conformado por la Sociedad Alemana de Oftalmología, la Sociedad Alemana de Retina y la Asociación Profesional de Oftalmólogos de Alemania en 2020 recomendó el uso de corticoides en pacientes con EMD que no presentan respuesta o cuya respuesta a las inyecciones intravítreas con agentes anti-VEGF es insuficiente (Grado de Recomendación 0)<sup>4</sup> (GOS, 2020). Para emitir esta recomendación, el grupo elaborador de la GPC se basó en un ECA de fase III que comparó dos dosis de ranibizumab (2 mg vs 0,5 mg), un agente anti-VEGF, en pacientes con EMD, sin encontrar diferencias significativas en los desenlaces visuales o anatómicos (Sepah et al., 2016). Asimismo, el grupo elaborador consideró un ECA de fase II que investigó ranibizumab en pacientes con EMD refractarios a otros fármacos anti-VEGF, incluido bevacizumab (Maturi et al., 2018). En este estudio, la monoterapia con ranibizumab no mostró diferencias significativas en los desenlaces visuales y anatómicos al compararse con la terapia combinada con el IID.

---

<sup>4</sup> 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 si no están disponibles estudios clínicos de alta calidad directamente aplicables.

Respecto al análisis crítico, cabe resaltar que esta recomendación se dirige a una población amplia, ya que no especifica qué tipos de agentes anti-VEGF deben considerarse para la refractariedad, ni si esta refractariedad incluye a bevacizumab. Además, la intervención propuesta resulta imprecisa, ya que no se detalla el tipo de corticoide recomendado ni si este incluye el IID. La recomendación se fundamenta en dos ECA cuyos resultados, obtenidos de una población con EMD y otra con EMD refractario a otros fármacos anti-VEGF, se han extrapolado para formular una recomendación general aplicable a todos los agentes anti-VEGF. Esta discrepancia entre la recomendación formulada y la evidencia de sustento genera incertidumbre sobre la validez de la extrapolación de los resultados a una población con características distintas. Esta GPC cuenta con limitaciones de acuerdo con el dominio 3 del instrumento AGREE-II debido a que los autores no detallaron las estrategias de búsqueda empleadas, los estudios tamizados e incluidos, los criterios de selección del cuerpo de evidencia, los aspectos a considerar para la formulación de sus recomendaciones, la fecha de actualización, ni la participación de revisores externos. Asimismo, esta GPC presentó limitaciones en cuanto a la independencia editorial, según el dominio 6 del instrumento AGREE-II. Esto se debe a que dos de los seis miembros del comité elaborador (33%) reportaron conflictos de interés con la compañía farmacéutica fabricante de implante de dexametasona, los que fueron catalogados como conflictos de impacto moderado. Sin embargo, no se mencionaron las medidas tomadas para abordar estos conflictos. En resumen, esta GPC recomienda el uso de corticoides, que probablemente incluye la tecnología sanitaria de interés del presente dictamen, en una población amplia de pacientes con EMD persistente tras el tratamiento con agentes anti-VEGF (posiblemente incluyendo bevacizumab), sin incluir estudios específicos que evalúen a la población objetivo del presente dictamen. Por estos motivos, el uso de las recomendaciones de esta GPC para la toma de decisiones sería limitado.

La GPC elaborada por la Cámara Federal de Médicos de Alemania en 2016 recomendó el uso de corticoides intravítreos en pacientes con EMD con respuesta inadecuada o ausente a los agentes anti-VEGF (Grado de Recomendación 0)<sup>5</sup> (GMA, 2016). Esta recomendación se fundamentó en una RS, la cual indicó que, en pacientes con EMD refractario a fotocoagulación láser, la administración intravítrea de acetato de triamcinolona mejoró la AV en al menos una línea (equivalente a 5 letras ETDRS) en comparación con el placebo a los 3 meses (RR 2,85, IC 95%; 1,59 a 5,10), a los 6 meses (RR 1,25, IC 95%; 0,66 a 2,38) y a los 24 meses (RR 2,17, IC 95%; 1,15 a 4,11) (Grover et al., 2008).

Respecto al análisis crítico, es importante destacar que la recomendación abarca una población amplia, dentro de la cual se incluye la población objetivo del presente dictamen (refractarios a bevacizumab). La intervención sugerida, de manera similar, es imprecisa, dado que no se especifica si esta incluye el IID, aún más relevante considerando que la evidencia de sustento evalúa un corticoide intravítreo distinto.

---

<sup>5</sup> El grado de recomendación 0 indica que se basó en un consenso entre expertos.

Adicionalmente, esta recomendación se basa en un consenso de expertos sustentado en una RS que incluyó estudios realizados en una población diferente y con una intervención distinta a la considerada en el presente dictamen. Estas incongruencias entre la evidencia y la recomendación comprometen su solidez y, sumado a las imprecisiones en su formulación, limitan su aplicabilidad en la práctica clínica y en la toma de decisiones para el presente dictamen de ETS. Esta GPC presenta limitaciones metodológicas según el dominio 3 del instrumento AGREE-II. Esto debido a que los autores no detallaron aspectos clave como las estrategias de búsqueda utilizadas, los estudios tamizados e incluidos, los criterios de selección del cuerpo de evidencia, los factores considerados para la formulación de sus recomendaciones, la fecha de actualización, ni la participación de revisores externos. Por otra parte, esta GPC no presentó limitaciones en cuanto a la independencia editorial, según el dominio 6 del instrumento AGREE-II, ya que ninguno de los seis miembros del comité elaborador reportó conflictos de interés con Allergan/AbbVie. En conjunto, esta GPC recomienda el uso de corticoides, posiblemente incluyendo IID, en pacientes con EMD con respuesta insuficiente a agentes anti-VEGF, incluyendo posiblemente a bevacizumab, y sin incluir estudios específicos. Por estos motivos, el uso de la recomendación de esta GPC para la toma de decisiones en el presente dictamen sería limitado.

La ETS elaborada en Canadá por la CDA-AMC (antes llamada CADTH) en 2023 no aprobó el reembolso del IID para el tratamiento de pacientes adultos con EMD que son pseudofáquicos y han presentado una respuesta insuficiente a la terapia previa con agentes anti-VEGF (CDA-AMC, 2023). Para emitir esta recomendación, la CDA-AMC llevó a cabo una RS en la que encontró un ECA y dos EO. El ECA identificado evaluó a 50 pacientes con EMD persistente tras recibir al menos tres dosis de agentes anti-VEGF (no especificados) en los últimos cinco meses, quienes recibieron IID o bevacizumab (Shah et al., 2016). Los resultados mostraron que la mejoría promedio en la AV fue similar entre el IID (5,8 letras  $\pm$  desviación estándar [DE] 7,6) y bevacizumab (5,6 letras  $\pm$  6,1,  $p=0,785$ ). Sin embargo, la reducción en el GMC fue significativamente mayor con IID (122  $\mu\text{m} \pm 120$ ) en comparación con bevacizumab (13  $\mu\text{m} \pm 105$ ,  $p=0,001$ ) tras siete meses de seguimiento. Según estos resultados, la CDA-AMC señaló una alta incertidumbre en la eficacia comparativa debido a múltiples limitaciones, entre ellas, la ausencia de hipótesis claras, la falta de ajuste para los desenlaces, el pequeño tamaño de muestra, la heterogeneidad de la población (incluyendo pacientes fáquicos y pseudofáquicos), y los posibles confusores presentes debido a desbalances en las características basales.

La CDA-AMC también incluyó un EO de casos y controles ( $n=76$  ojos), en el que se comparó el cambio a IID frente a la continuación de la terapia anti-VEGF en pacientes con EMD persistente tras al menos tres inyecciones mensuales de estos agentes (Busch et al., 2018). Los resultados sugirieron una mejoría en la AV (6,1 vs. -0,4 letras,  $p=0,004$ ) y en el GMC (92,8  $\mu\text{m}$  vs. 18,3  $\mu\text{m}$ ) con IID frente a la continuación del tratamiento con aflibercept, bevacizumab o ranibizumab. Asimismo, la CDA-AMC incluyó una serie de

casos (n= 22 ojos) que comparó el cambio a IID con la continuación de ranibizumab en pacientes con EMD refractario a este agente, sin encontrar diferencias significativas en los desenlaces visuales (Thomas et al., 2016). Según estos resultados, la CDA-AMC indicó que los EO presentaron limitaciones similares a las del ECA, además de su diseño retrospectivo, el corto periodo de seguimiento y el reporte incompleto de los métodos empleados. En consecuencia, la CDA-AMC concluyó que el IID no representa una opción adecuada de reembolso, dado que la evidencia comparativa era incierta para demostrar un beneficio superior frente a la continuación del tratamiento con agentes anti-VEGF. Además, señaló que el IID no satisface las necesidades de los pacientes, dado que su ruta de administración es igualmente invasiva que la de los agentes anti-VEGF y que no se ha demostrado que la reducción en la frecuencia de su administración proporcione beneficios clínicamente significativos.

Respecto al análisis crítico, cabe resaltar que la CDA-AMC limita su recomendación a un subgrupo específico de pacientes con EMD: los pacientes pseudofáquicos. Además, no es posible afirmar con certeza que la población considerada refractaria a los agentes anti-VEGF incluya a bevacizumab. En cuanto a los comparadores, la CDA-AMC evaluó la continuación de la terapia anti-VEGF, una alternativa distinta al comparador empleado en el presente dictamen (cambio a aflibercept). La decisión de no aprobar la tecnología sanitaria se fundamentó en estudios que no encontraron diferencias significativas en la mejoría de la AV entre el IID y la continuación de los agentes anti-VEGF. Asimismo, el comité consideró que el IID no cubría las necesidades insatisfechas reportadas por los pacientes y reconoció que la evidencia recopilada fue inespecífica con respecto a la población objetivo. En síntesis, la decisión de la CDA-AMC de no aprobar el reembolso de IID frente a un comparador diferente al del presente dictamen se basó en la ausencia de evidencia robusta y en la percepción de que esta tecnología no cubrirá las necesidades insatisfechas de los pacientes.

La ETS elaborada en el Reino Unido por el NICE en 2022 aprobó el financiamiento del IID para el manejo de pacientes adultos con afectación visual por EMD cuya condición no haya respondido adecuadamente a la terapia sin corticoides o no puedan recibir este tratamiento (NICE, 2022). Para llegar a esta conclusión, el comité consideró diversos aspectos. En primer lugar, el NICE destacó que los pacientes con respuesta inadecuada o con contraindicación para la terapia sin corticoides carecen de opciones terapéuticas, salvo la continuación del tratamiento con agentes anti-VEGF en pacientes con respuesta insuficiente o la observación en aquellos con contraindicación para dicho tratamiento. En ese escenario, el NICE consideró que el IID podría representar una alternativa terapéutica, destacando su menor frecuencia de administración y la consiguiente reducción en el número de visitas hospitalarias en comparación con los agentes anti-VEGF. En segundo lugar, el NICE identificó en un análisis combinado de dos ECA que en pacientes con EMD, el IID (3,5 letras ETDRS) fue más eficaz que el TS (2,0 letras,  $p=0,023$ ) en términos de la mejoría de la agudeza visual mejor corregida (AVMC)<sup>6</sup> luego

---

<sup>6</sup> Medida de la mejor agudeza visual que una persona puede alcanzar utilizando lentes correctivos.

de 39 meses de seguimiento (Boyer et al., 2014). Cabe resaltar que el NICE consideró este comparador como un sustituto para la continuación de la terapia anti-VEGF. En tercer lugar, el NICE identificó que el IID sería costo-efectivo para el contexto del Reino Unido en comparación con los anti-VEGF en pacientes con refractariedad a estos agentes. Esto se debe a que la razón incremental de costo-efectividad (ICER, por sus siglas en inglés) del IID en comparación con los agentes anti-VEGF, considerando un acuerdo de reducción confidencial de precios, se asoció con un ahorro de costos por años de vida ajustados por calidad (QALYs, por sus siglas en inglés) perdidos, según el análisis del grupo revisor de la evidencia. Asimismo, los ICER encontrados superaron los GBP 30.000 (equivalente a PEN 141, 422.86, según la tasa de cambio del 19 de marzo de 2025) por QALY perdido, lo que según el NICE indicó una mayor costo-efectividad para su contexto. Adicionalmente, dado que las diferencias en QALYs entre el IID y los anti-VEGF son pequeñas, el NICE consideró que el IID sería una opción costo-efectiva en el uso de los recursos del Servicio Nacional de Salud (NHS, por sus siglas en inglés) del Reino Unido al utilizar el enfoque de beneficio monetario neto en comparación con los anti-VEGF. Por otra parte, en pacientes con contraindicación para la terapia sin corticoides, aunque no se dispone de evidencia sobre la costo-efectividad en esta población, el NICE sugirió que los resultados podrían ser similares a los de aquellos con refractariedad. Asimismo, dado que el NICE estimó que este grupo con contraindicaciones representa un porcentaje pequeño (5% a 10%), esto no tendría un impacto significativo en la costo-efectividad general. En ese sentido, el NICE consideró que el impacto financiero para el NHS sería limitado.

Respecto al análisis crítico, es importante destacar que existe incertidumbre sobre si la población considerada refractaria incluye a aquellos tratados con bevacizumab. En cuanto a los comparadores, el NICE evaluó la continuación del tratamiento con agentes anti-VEGF en pacientes refractarios, una alternativa que difiere de la contemplada en el presente dictamen. La aprobación de esta tecnología sanitaria se basó en la cobertura de necesidades clínicas insatisfechas y en la evidencia proveniente de un análisis combinado de dos ECA, el cual reportó un beneficio del IID en la mejoría de la AV comparado con el TS. Sin embargo, la evidencia no fue específica para la población objetivo y no incluyó una comparación directa con aflibercept, el principal comparador para pacientes refractarios en la PICO del presente dictamen. Además, el NICE no identificó estudios específicos en pacientes con EMD con contraindicación para agentes anti-VEGF. Estas limitaciones generan incertidumbre sobre la congruencia entre la evidencia encontrada y la recomendación final emitida para el financiamiento del fármaco. Por otra parte, se estimó que el uso del IID, en comparación con aflibercept, presentó un perfil de costo-efectividad favorable en el contexto del Reino Unido. Sin embargo, es fundamental destacar las diferencias significativas entre los sistemas de salud del Reino Unido y EsSalud (Perú), especialmente en términos de capacidad económica y disponibilidad de recursos sanitarios. En el caso de EsSalud, la institución cuenta con recursos limitados o finitos, lo que implica que invertir en nuevas tecnologías podría reducir el financiamiento destinado a otras brindadas en la actualidad. En

conjunto, el NICE aprobó el financiamiento de esta tecnología sanitaria en pacientes con EMD con respuesta insuficiente a la terapia sin corticoides (incluyendo potencialmente bevacizumab) o con contraindicación para recibir dicha terapia, basándose en la cobertura de necesidades insatisfechas, la evidencia clínica indirecta, y un perfil de costo-efectividad favorable.

La ETS elaborada en Escocia por el SMC en 2015 aprobó el financiamiento del IID para el manejo de pacientes adultos con afectación visual por EMD que sean pseudofáquicos, presenten una respuesta insuficiente o no sean aptos para recibir terapia sin corticoides (SMC, 2015). Para emitir esta aprobación, el SMC consideró distintos aspectos. En primer lugar, el SMC destacó que los pacientes con respuesta inadecuada a la terapia con agentes anti-VEGF o con contraindicación para esta terapia carecen de opciones terapéuticas. En segundo lugar, el comité fundamentó su decisión en el análisis combinado de dos ECA, previamente presentados en la ETS de NICE, en los que se evaluó el IID frente al TS (Boyer et al., 2014). A los tres años de seguimiento, la diferencia en la mejoría de la AV fue de +1,4 letras (IC 95%; +0,2 a +2,6,  $p=0,023$ ), a favor de IID en comparación con el TS. En un análisis por subgrupos, en pacientes que habían recibido tratamiento previo para EMD (médico o láser), el grupo tratado con IID ( $n=247$ ) mostró una mejoría en la AV de 3,2 letras a los tres años, en comparación con 1,5 letras en el grupo del TS ( $n=261$ ,  $p=0,024$ ). En cuanto al perfil de seguridad, el 68% (178/262) de los pacientes tratados con el IID desarrolló cataratas, frente al 20% (50/250) en el grupo de TS. Respecto al incremento de la PIO, la proporción de este evento fue del 36% (125/347) en el grupo del IID y del 5,1% (182/250) en el grupo control. Por último, el SMC indicó que en pacientes con EMD que presenten una respuesta insuficiente o que no sean aptos para recibir terapia sin corticoides, el IID superaría a la estrategia de observación al ser una alternativa más efectiva y menos costosa, con un ahorro estimado de GBP 1046 (equivalente a PEN 4.928,35, según la tasa de cambio del 19 de marzo de 2025) y una ganancia de 0,0626 QALYs.

Respecto al análisis crítico, cabe resaltar que existe incertidumbre sobre si la población considerada refractaria incluye a aquellos tratados con bevacizumab. El SMC basó su decisión en un análisis combinado de dos ECA, los que evidenciaron que el IID generó una mejoría mínima en la AV en comparación con el TS, y, de manera descriptiva, una importante incidencia de EA asociados con el incremento de la PIO y la progresión de cataratas. Sin embargo, estos estudios no fueron específicos para la población objetivo y no incluyeron una comparación directa con aflibercept, el principal comparador para pacientes refractarios en la PICO del presente dictamen. Adicionalmente, no se identificaron estudios específicos en pacientes con EMD con contraindicación para agentes anti-VEGF. Estas limitaciones generan incertidumbre sobre la correspondencia entre la evidencia disponible y la recomendación final de financiamiento del fármaco. Por otro lado, el SMC sugiere que, en comparación con la observación, el IID presentó un ICER favorable. Sin embargo, los sistemas de salud de Escocia y EsSalud (Perú), pueden presentar escenarios diferentes para la implementación de nuevas tecnologías

sanitarias, dado a los recursos limitados con los que dispone EsSalud. En síntesis, el SMC respaldó el financiamiento del IID en pacientes con EMD con respuesta insuficiente a la terapia sin corticoides (incluyendo potencialmente bevacizumab) o que no puedan recibir dicha terapia, en base a la cobertura de necesidades insatisfechas, la evidencia clínica indirecta, y un perfil de costo-efectividad favorable.

La ETS elaborada en Francia por la HAS en 2015 aprobó el reembolso del IID para el manejo de pacientes adultos con afectación visual por EMD que sean pseudofáquicos, hayan mostrado una respuesta insuficiente o no sean candidatos para recibir terapia sin corticoides (HAS, 2015). Para ello, el comité de la HAS estableció que para ser elegibles dentro de la tasa de reembolso del 30%, los pacientes deberán presentar una AV igual o inferior a 5/10 (equivalente a 50 letras ETDRS) y contar con un control optimizado de la DM. Esta decisión se fundamentó en la identificación de un beneficio moderado<sup>7</sup> del IID en esta población. Para sustentar su decisión, el comité evaluó la evidencia clínica disponible, basada en el análisis combinado de dos ECA previamente descritos en otras ETS incluidas en el presente dictamen (Boyer et al., 2014). Este análisis sugirió un posible beneficio clínico en el subgrupo de pacientes con EMD con antecedentes de tratamiento previo (láser o médico), en quienes el IID mostró una diferencia de 2,6 letras en la AV a los tres años de seguimiento en comparación con el TS ( $p=0,011$ ). En cuanto al perfil de seguridad, se observaron tasas esperadas de EA, incluidos cataratas e incremento de la PIO, mientras que la incidencia de eventos adversos serios (EAS) fue inferior al 1% de los pacientes.

Respecto al análisis crítico, es relevante mencionar que HAS establece criterios específicos de inclusión relacionados con la AV y el control optimizado de la DM como requisitos para la administración del fármaco. Sin embargo, al igual que en otras ETS, existe incertidumbre respecto a si la población con respuesta insuficiente incluye a aquellos tratados con bevacizumab. En cuanto a los comparadores, HAS consideró la observación, lo que difiere del comparador designado en pacientes refractarios en el presente dictamen. La evidencia empleada consistió en un análisis combinado de dos ECA, cuya población no es completamente representativa de la considerada en la PICO del presente dictamen. Esto se debe a que incluyó pacientes refractarios a múltiples tratamientos y no incorporó una comparación directa con aflibercept, el comparador establecido para pacientes refractarios en este dictamen. Además, no se identificaron estudios específicos en pacientes con EMD con contraindicación para agentes anti-VEGF, lo que generó incertidumbre respecto a la aplicabilidad de la evidencia disponible en la recomendación final de financiamiento del fármaco. Por otro lado, aunque no se encontraron datos específicos sobre la costo-efectividad del IID, el comité optó por otorgar un reembolso parcial del 30%. Sin embargo, las particularidades entre los contextos sanitarios de Francia y EsSalud podrían dificultar implementación de nuevas tecnologías, debido a la limitada disponibilidad de recursos en EsSalud. En conjunto, la

---

<sup>7</sup> En el análisis de Boyer et al., los efectos observados con IID fueron ligeramente superiores en comparación con el TS, pero no clínicamente relevantes y sin significancia estadística para la mejoría en la AV en uno de los estudios.

ETS de HAS aprobó el reembolso del IID en pacientes con EMD con respuesta insuficiente a la terapia sin corticoides (incluyendo potencialmente bevacizumab) o que no puedan recibir dicha terapia, basándose en evidencia clínica indirecta.

La ETS elaborada en Brasil por la CONITEC en 2020 no aprobó el financiamiento del IID para el manejo de pacientes adultos con EMD que presenten una respuesta insuficiente a la terapia previa con agentes anti-VEGF (CONITEC, 2020). Para llegar a esta conclusión, el comité se basó en la evidencia proveniente de una RS, dos ECA y siete EO. En la RS con MA, se observó una ganancia de cuatro líneas o 20 letras ETDRS en la AV de pacientes con EMD refractario a anti-VEGF tratados con el IID, tras un seguimiento promedio de seis meses, en comparación con la continuación del tratamiento (Khan et al., 2017). Además, en los dos ECA incluidos, se reportó una reducción del GMC de 117,3  $\mu\text{m}$  y 127,8  $\mu\text{m}$  en aquellos que recibieron IID, en comparación con una reducción de 62,1  $\mu\text{m}$  en aquellos que recibieron el TS ( $p < 0,001$ ) (Augustin et al., 2015; Danis et al., 2016). La CONITEC presentó una tabla de resumen de evidencia (SoF, por sus siglas en inglés) en la que señala que, a partir de seis EO ( $n=237$ ) y un ECA ( $n= 25$  IID frente  $n=26$  TS), se obtuvieron resultados consistentes con el meta-análisis en términos de mejoría de la AVMC y aumento significativo del número de letras o líneas de visión en todos los estudios, en relación con la medición basal (certeza de evidencia baja). En cuanto al GMC, tres EO ( $n=67$ ) reportaron una disminución estadísticamente significativa, la cual se mantuvo durante un mínimo de cinco meses de seguimiento. Respecto a los EA, a partir de dos EO ( $n=86$ ) y un ECA ( $n= 247$  IID frente  $n=261$  TS), se identificó que la PIO no presentó aumentos significativos luego de 12 meses comparado con la medición basal. Los EA más frecuentes fueron desprendimiento de retina, inflamación de cámara anterior, dolor ocular, queratitis u opacidad vítrea, y cataratas (certeza de evidencia moderada). Sin embargo, la tabla SoF no presentó estimaciones puntuales para ninguno de los desenlaces de eficacia ni seguridad.

Por otra parte, la CONITEC estimó que la inclusión del IID resultaría en un ICER de BRL 54.568,99 (equivalente a PEN 34.952,14, según la tasa de cambio al 19 de marzo de 2025) por porcentaje de mejora en la AVMC de 15 o más letras por paciente, con un costo incremental de BRL 9.569,16 (equivalente a PEN 6.118,78, según la tasa de cambio al 19 de marzo de 2025), comparado con el TS o la falta de tratamiento, considerando un horizonte temporal de tres años. Asimismo, el comité estimó un ICER de BRL 6.516,18 (equivalente a PEN 4.173,94, según la tasa de cambio al 19 de marzo de 2025) por cada 1% de mejora en la agudeza visual en una comparación similar. Adicionalmente, CONITEC realizó un análisis de impacto presupuestario en el que evaluó dos escenarios. En el escenario base, se estimó un impacto total de BRL 1,76 mil millones (equivalente a PEN 1,125 millones, según la tasa de cambio al 19 de marzo de 2025) en una estimación epidemiológica, y de BRL 158,61 millones (equivalente a PEN 101,15 millones, según la tasa de cambio al 19 de marzo de 2025) en una estimación por demanda medida. Por otro lado, en el escenario por protocolo, se proyectó un ahorro

acumulado de BRL 39,11 millones (equivalente a PEN 25,05 millones, según la tasa de cambio al 19 de marzo de 2025) en una estimación epidemiológica, y de BRL 3,50 millones (equivalente a PEN 2,24 millones, según la tasa de cambio al 19 de marzo de 2025) en la estimación por demanda medida, ambos escenarios con un horizonte temporal de cinco años. En consecuencia, CONITEC concluyó que aún existen aspectos no definidos en el manejo del EMD, como el umbral de refractariedad a anti-VEGF, y que la evidencia disponible no es lo suficientemente sólida para respaldar la sustitución de los agentes anti-VEGF ni para justificar la creación de una segunda línea de tratamiento para el EMD en quienes presenten una respuesta insuficiente a la terapia previa con anti-VEGF.

Respecto al análisis crítico, es importante resaltar que no se puede afirmar con certeza que la población considerada refractaria incluya pacientes tratados con bevacizumab. CONITEC consideró como comparador al TS, en contraste con la PICO del presente dictamen, que considera aflibercept como comparador. La decisión de no aprobar el financiamiento del IID se fundamentó en la falta de robustez del cuerpo de la evidencia que respalde su superioridad sobre los agentes anti-VEGF. Por último, cabe resaltar que la evaluación económica arrojó un ICER diferente al de las ETS previas, lo que puede derivarse del uso de la observación como comparador y la inclusión de costos asociados a consultas médicas y monitoreo de EA en un horizonte temporal de tres años, lo que indica un perfil de costo-efectividad desfavorable. Esto también fue evidenciado en el análisis de impacto presupuestario realizado por CONITEC. En conjunto, CONITEC determinó que el IID no cuenta con un respaldo suficiente en términos de eficacia y seguridad para justificar su financiamiento.

Dado que no se encontraron estudios comparativos en población con EMD que presentara contraindicación para agentes anti-VEGF, se optó por analizar la evidencia proveniente de ECA que compararon el IID con el TS en un contexto de tratamiento de primera línea. Por este motivo, se decidió incluir el análisis combinado de los ECA pivotaes del IID (Boyer et al., 2014).

Esta publicación presenta un análisis combinado de dos ECA de fase III (NCT00168337 y NCT00168389) aleatorizados, multicéntricos, enmascarados y controlados con el TS. Estos ECA fueron llevados a cabo en 131 centros de investigación en 22 países con una duración de tres años. Se incluyeron pacientes de 18 años o más con DM tipo 1 o 2 y EMD, que hubieran recibido tratamiento previo con láser o terapia médica, así como aquellos sin tratamiento previo que rechazaron el láser o que fueron considerados que no se beneficiarían de dicho tratamiento. Además, los criterios de inclusión requerían una AVMC en el ojo de estudio entre 34 y 68 letras ETDRS (equivalente a Snellen de 20/200 a 20/50) y un GMC  $\geq$  300  $\mu$ m, medido por TCO. Se excluyeron pacientes con DM mal controlada (hemoglobina glicosilada > 10%) u otra enfermedad sistémica, aquellos que hubieran recibido agentes anti-VEGF en los últimos tres meses o acetato de triamcinolona en los últimos seis meses, con uso actual o previo de corticoides

sistémicos, con glaucoma, antecedente de incremento de PIO inducido por corticoides, una PIO >23 mmHg sin tratamiento, una PIO >21 mmHg tratada con un medicamento o un incremento de la PIO tratada con  $\geq 2$  medicamentos antiglaucomatosos. Adicionalmente, se excluyeron pacientes con afaquia, con un lente intraocular en la cámara anterior en el ojo de estudio, con antecedentes de cirugía intraocular con láser o incisional en los últimos 90 días, antecedentes de vitrectomía vía pars plana o con neovascularización activa del iris o de la retina en el ojo del estudio.

En caso de que ambos ojos fueran elegibles, se seleccionó aquel con menor duración del EMD, el cual recibía el tratamiento. Los pacientes fueron aleatorizados en una razón de 1:1:1 para recibir IID 0,7 mg, IID 0,5 mg o el TS. La asignación se realizó mediante un sistema de respuesta interactiva por voz o web, basado en un esquema de aleatorización computarizada proporcionado por el patrocinador (Allergan). Se utilizó un sistema de aplicación para insertar el IID en el vítreo del ojo de estudio a través de la pars plana, mientras que en el grupo control (TS), se utilizó un aplicador sin aguja contra la conjuntiva del ojo del estudio. Cada centro contaba con un investigador tratante, quien administró el tratamiento y realizó las evaluaciones de seguridad hasta el día 21 después de cada inyección. Tanto el personal del estudio encargado de recopilar los datos de eficacia, como un investigador de seguimiento que realizaba evaluaciones de seguridad en otras visitas, desconocían la asignación del tratamiento. Los pacientes también permanecieron enmascarados respecto a su grupo de tratamiento.

Los pacientes fueron evaluados en al menos 40 visitas programadas, cada 1,5 meses en el primer año, y cada tres meses en el segundo y tercer año. Por otra parte, se realizaron evaluaciones de seguridad a los 1, 7 y 21 días después de cada aplicación o retratamiento. Los pacientes podían ser retirados del estudio en cualquier momento por decisión del propio paciente o del investigador. Aquellos que requirieran terapia de rescate en el ojo de estudio (cualquier tratamiento para el EMD diferente al del estudio) debían ser retirados antes de su administración. Asimismo, los pacientes que presentaran una pérdida de 15 letras en la AVMC, confirmada en dos visitas consecutivas con un intervalo de cuatro semanas y atribuida al EMD, podían ser retirados del estudio a criterio del investigador. Los pacientes fueron candidatos para retratamiento con el IID si habían transcurrido seis meses desde la última administración del tratamiento del estudio y si existía evidencia de edema residual. Se evaluaron desenlaces como el cambio promedio en la AVMC desde la evaluación basal, la proporción de pacientes con una mejoría de al menos 15 letras en la AVMC, el cambio promedio en el GMC, la incidencia de EA, la PIO, entre otros. Para la imputación de datos faltantes, se utilizó el método de imputación de la última observación trasladada (LOCF, por sus siglas en inglés). Todos los desenlaces fueron analizados bajo el principio de intención de tratar.

Un total de 1048 pacientes participaron en el estudio, presentando características basales similares entre los grupos de tratamiento. De estos, 351 ojos fueron asignados

al grupo del IID 0,7 mg y 350 ojos al grupo de TS. Para los fines del presente dictamen, se presentan los resultados de la comparación entre ambos grupos. A los 12 meses, completaron el seguimiento 292 ojos (83,2%) en el grupo de IID 0,7 mg y 221 ojos (63,1%) en el grupo de TS. A los 24 meses, estos valores fueron de 254 ojos (72,4%) y 174 ojos (49,7%), respectivamente, mientras que, a los 36 meses, finalizaron el estudio 225 (64,1%) en el grupo de IID y 152 ojos (43,4%) en el grupo de TS. En este último grupo, el principal motivo de retiro fue la percepción de falta de eficacia.

La proporción de pacientes que alcanzaron una ganancia de 15 o más letras fue mayor en el grupo del IID (22,2%, 78/351) en comparación con el grupo de TS a los 36 meses (12%, 42/350,  $p < 0,001$ ). En ese sentido, la probabilidad de obtener una ganancia de 15 o más letras en el grupo que recibió IID fue 83% mayor en comparación con el grupo que recibió el TS a los 36 meses de seguimiento (RR 1,83, IC 95%; 1,30 a 2,58,  $p < 0,001$ )<sup>8</sup>. Esto sugiere que, en pacientes con EMD tratados con IID en lugar de TS, podrían generarse 100 casos (de 36 a 190 más) de mejoría en al menos 15 letras. Por otro lado, el cambio promedio en la AVMC desde la medición basal fue de  $3,5 \pm 8,4$  letras en el grupo de IID y  $2,0 \pm 8,0$  letras en el grupo de TS a los 36 meses ( $p = 0,023$ ). En ese escenario, el uso del IID conllevó a un ligero incremento en la AV comparado con el TS a los 36 meses (diferencia de medias [DME] +1,5 letras, IC 95%; +0,28 a +2,72,  $p = 0,016$ )<sup>9</sup>. Esto sugiere que, en pacientes con EMD que reciben IID en lugar de TS, podría ser que se incremente la AV en promedio 1,5 letras. Respecto al GMC, el IID mostró una mayor reducción del GMC en comparación con el TS a los 36 meses (DME -69,7  $\mu\text{m}$ , IC 95%; -88,3 a -51,1  $\mu\text{m}$ ,  $p < 0,001$ )<sup>10</sup>. Esto indica que, en pacientes con EMD tratados con IID en lugar de TS, el GMC podría disminuir en promedio 69,7  $\mu\text{m}$ .

La incidencia global de EA fue del 96% en el grupo de IID y del 80,3% en el de TS a los 36 meses. En ese sentido, la probabilidad de desarrollar EA en el grupo que recibió IID fue 20% mayor en comparación con el grupo que recibió el TS (RR 1,20, IC 95%; 1,13 a 1,26,  $p < 0,001$ )<sup>11</sup>. Esto sugiere que, en 1000 pacientes con EMD tratados con IID en lugar de TS, podríamos causar 161 casos (de 104 a 209 más) de EA. La incidencia de progresión de cataratas fue del 37,8% en el grupo de IID y del 9,7% en el grupo de TS a los 36 meses, mientras que el incremento de la PIO ocurrió en 30,8% y en 3,4%, respectivamente, donde la mayoría requirieron tratamiento médico para su control. En ese sentido, la probabilidad de progresión de cataratas en el grupo del IID fue 2,89 veces mayor comparado con el grupo de TS luego de 36 meses de seguimiento (RR 3,89, IC

---

<sup>8</sup> El valor de RR fue calculado por el equipo evaluador del IETSI, haciendo uso del comando `csi 77 42 274 308` en el software Stata 18.0.

<sup>9</sup> El valor de la DME fue calculado por el equipo evaluador del IETSI, haciendo uso del comando `ttesti 351 3.5 8.4 350 2.0 8.0` en el software Stata 18.0.

<sup>10</sup> El valor de la DME fue calculado por el equipo evaluador del IETSI, haciendo uso del comando `ttesti 351 111.6 134.1 350 41.9 116` en el software Stata 18.0.

<sup>11</sup> El valor de RR fue calculado por el equipo evaluador del IETSI, haciendo uso del comando `csi 333 281 14 69` en el software Stata 18.0.

95%; 2,75 a 5,50,  $p < 0,001$ )<sup>12</sup>. Respecto a incrementar la PIO, la probabilidad de este desenlace en el grupo que recibió IID fue casi 8 veces mayor en comparación con el grupo que recibió el TS a los 36 meses de seguimiento (RR 8,99, IC 95%; 5,05 a 16,03,  $p < 0,001$ )<sup>13</sup>. Asimismo, la probabilidad de requerir tratamiento farmacológico para reducir la PIO fue 3,54 veces mayor en el grupo con IID comparado con el grupo con TS (RR 4,54, IC 95%; 3,19 a 6,46,  $p < 0,001$ )<sup>14</sup>. Esto indica que, en 1000 pacientes con EMD tratados con IID en lugar de TS, podríamos causar 281 casos (de 170 a 437 más) de progresión de cataratas, 274 casos (de 139 a 515 más) de incremento de PIO, y 324 casos (de 200 a 499 más) de uso de medicamentos para reducir la PIO a los 36 meses.

Respecto a los EAS, la incidencia fue del 33,1% en el grupo de IID y del 23,7% en el grupo de TS. En ese contexto, la probabilidad de desarrollar EAS en el grupo con IID fue 40% mayor en comparación con el grupo con TS a los 36 meses de seguimiento (RR 1,40, IC 95%; 1,10 a 1,78,  $p = 0,006$ )<sup>15</sup>. Esto sugiere que, en 1000 pacientes con EMD que reciban IID en lugar del TS, podríamos causar 95 casos (de 24 a 185 más) de EAS, aunque la evidencia es muy incierta. A nivel ocular, se reportaron 6,9% casos de EAS para el grupo de IID y 1,1% para el TS, lo que indica que, la probabilidad de desarrollar EAS oculares en el grupo que recibió el IID fue 5,05 veces mayor comparado con el grupo que recibió el TS a los 36 meses de seguimiento (RR 6,05, IC 95%; 2,12 a 17,36,  $p < 0,001$ )<sup>16</sup>. Esto sugiere que, en 1000 pacientes con EMD tratados con IID en lugar de TS, podríamos causar 58 casos (de 13 a 186 más) de EAS oculares. Entre estos, se reportaron cataratas (2,3%, 8/347 en IID vs. 0,3%, 1/350 en TS), cataratas subcapsulares (0,6% en IID vs. ninguno en TS), luxación de cristalino, edema macular, retinitis necrotizante, desprendimiento de retina, adherencias vítreas y endoftalmitis (0,3% en IID vs. ninguno en TS). A nivel sistémico, se reportaron casos de insuficiencia cardíaca congestiva (0,9% en IID vs. 0,6% en TS), enfermedad coronaria (0,9% en ambos grupos), infarto de miocardio (0,3% en IID vs. 1,1% en TS), accidente cerebrovascular (1,2% en IID vs. 1,1% en TS), entre otros. Por último, las tasas de mortalidad fueron del 2,6% en el grupo de IID y del 1,4% en el grupo de TS, sin que los autores consideraran que estos eventos estuvieran relacionados con el tratamiento. Esto sugiere que la probabilidad de muerte en el grupo con IID fue 82% mayor comparado con el grupo con TS a los 36 meses de seguimiento (RR 1,82, IC 95%; 0,61 a 5,36,  $p = 0,273$ )<sup>17</sup>.

---

<sup>12</sup> El valor de RR fue calculado por el equipo evaluador del IETSI, haciendo uso del comando `csi 131 34 216 316` en el software Stata 18.0.

<sup>13</sup> El valor de RR fue calculado por el equipo evaluador del IETSI, haciendo uso del comando `csi 107 12 240 338` en el software Stata 18.0.

<sup>14</sup> El valor de RR fue calculado por el equipo evaluador del IETSI, haciendo uso del comando `csi 144 32 203 318` en el software Stata 18.0.

<sup>15</sup> El valor de RR fue calculado por el equipo evaluador del IETSI, haciendo uso del comando `csi 115 83 232 267` en el software Stata 18.0.

<sup>16</sup> El valor de RR fue calculado por el equipo evaluador del IETSI, haciendo uso del comando `csi 24 4 323 346` en el software Stata 18.0.

<sup>17</sup> El valor de RR fue calculado por el equipo evaluador del IETSI, haciendo uso del comando `csi 9 5 338 345` en el software Stata 18.0.

Respecto al análisis de riesgo de sesgo, el estudio fue considerado de alto riesgo de sesgo según la herramienta RoB de Cochrane. Esto fue debido a que, durante el seguimiento de tres años se registró una pérdida sustancial de participantes, con diferencias en la tasa de abandono entre los grupos de tratamiento resultando en un sesgo de desgaste. Esta situación podría afectar la estimación real del efecto comparativo de la intervención, lo que se consideró como un alto riesgo de sesgo. Al respecto, se emplearon métodos para abordar estas pérdidas, incluyendo un análisis por intención de tratar y el uso de métodos de imputación. No obstante, esta última, al asumir que no se produciría modificación de la enfermedad tras el abandono del tratamiento, podría introducir sesgos en una dirección impredecible, lo que conllevaría a sobreestimar o subestimar los resultados (Mavridis et al., 2019). Este efecto dependerá de factores como la probabilidad de abandono en cada grupo de tratamiento, el tamaño del efecto del tratamiento en diversos puntos del seguimiento, y el intervalo de tiempo entre la última observación y el momento del abandono (Olsen et al., 2012). En ese sentido, el uso de LOCF podría introducir sesgos tanto en la magnitud como en la dirección del efecto, subestimar el error estándar y aumentar la probabilidad de obtener resultados falsos positivos, dado que no considera la incertidumbre asociada con la imputación de datos faltantes (Mavridis et al., 2019; Olsen et al., 2012). En cuanto a los demás dominios de RoB, estos presentaron un bajo riesgo de sesgo, incluyendo la evaluación del sesgo de selección, realización, detección y la notificación selectiva. Estas características indican un bajo riesgo de sesgo en la mayoría de los dominios, excepto en el sesgo de desgaste, motivo por el que el equipo técnico del IETSI consideró que la certeza de la evidencia disminuiría. Asimismo, el uso de evidencia indirecta también reduciría esta certeza, dado que el análisis combinado de los ECA evaluados no cumplió con uno de los componentes de la PICO del presente dictamen (población). Sin embargo, estos estudios fueron considerados debido a que representan una aproximación a un tratamiento de primera línea para aquellos pacientes con contraindicaciones para el uso de anti-VEGF. Adicionalmente, en algunos casos los resultados fueron imprecisos, debido a que el IC 95% incluyó los valores de no efecto, lo que afectaría la confianza en dichos estimados.

En términos de eficacia, el IID se asoció con un incremento de 1,5 letras en la AV y una mayor reducción en el GMC. Sin embargo, la mejoría en la AV no alcanzó el umbral de diferencia mínima clínicamente importante establecido en el presente dictamen, definido como una ganancia mayor a 5 letras (Beck et al., 2007). En cuanto a la seguridad, el IID presentó un mayor riesgo de EA en comparación con el TS debido a una mayor incidencia global de EA, la progresión de cataratas, el incremento de la PIO, la necesidad de tratamiento para reducir la PIO y los EAS. Por último, el estudio fue patrocinado por Allergan, fabricante del IID, que participó en el diseño del estudio, la gestión y análisis de los datos, la interpretación de los resultados, así como en la preparación, revisión y aprobación del manuscrito. Además, dado que todos los autores declararon conflictos de interés con Allergan, estos factores podrían haber influido en la interpretación y notificación de resultados. En conjunto, este análisis combinado de dos

ECA que comparan IID y TS en pacientes con EMD, sugiere que la eficacia del IID podría ser superior al TS en términos de mejoría de AV y reducción del GMC, aunque con un perfil de seguridad desfavorable.

En términos generales, la GPC de la ADA, GOS y GMA coinciden en recomendar el uso de inyecciones de corticoides intravítreos, incluyendo probablemente el IID, para el manejo de pacientes con EMD refractarios a agentes anti-VEGF (incluyendo probablemente bevacizumab) o con contraindicación para estos agentes (American Diabetes Association, 2024; GMA, 2016; GOS, 2020). Sin embargo, estas GPC no identificaron estudios específicos que respondieran a la pregunta PICO del presente dictamen ni que permitieran sustentar con solidez sus recomendaciones. Por su parte, la GPC del NICE recomienda el uso de IID en pacientes con contraindicación para agentes anti-VEGF (NICE, 2024). No obstante, el estudio en el que NICE basó su recomendación no evaluó específicamente la población descrita. Por otro lado, brindó datos comparativos entre el IID y el TS mostrando una ligera mejoría en la AV, pero con una alta incidencia de EA asociados a la progresión de cataratas y el incremento de la PIO.

Respecto a las ETS, las agencias evaluadoras emitieron diferentes decisiones. Los comités de NICE, HAS y SMC aprobaron el reembolso del IID con base en evidencia no específica para la población con EMD refractaria o con contraindicación para agentes anti-VEGF (HAS, 2015; NICE, 2022; SMC, 2015). Cabe resaltar que la evidencia empleada por estas agencias mostró un beneficio mínimo en la AV en comparación con el TS, sin establecer puntos de corte para la mejora mínima clínicamente significativa. A pesar de ello, la decisión de aprobación consideró la evidencia obtenida, la cobertura de necesidades clínicas, así como un perfil de costo-efectividad favorable para el Reino Unido, Francia y Escocia, respectivamente, en comparación con la continuación de agentes anti-VEGF o la observación en esta población. Por el contrario, la CDA-AMC no aprobó el reembolso del IID en pacientes con EMD refractario a agentes anti-VEGF debido a la ausencia de estudios que demuestren con solidez un mayor beneficio del IID frente a la continuación de los agentes anti-VEGF (comparador distinto al del presente dictamen) y que no cubriría adecuadamente las necesidades de los pacientes (CDA-AMC, 2023). De manera similar, en Latinoamérica, la CONITEC rechazó el financiamiento del IID en pacientes refractarios a agentes anti-VEGF, basado en la falta de evidencia clínica sólida para definir adecuadamente la refractariedad y justificar la sustitución de los agentes anti-VEGF por el IID, así como la creación de una segunda línea de tratamiento (CONITEC, 2020). Además, la evaluación económica comparativa entre el IID y la observación del paciente mostró un perfil de costo-efectividad desfavorable para Brasil. Es posible que la diferencia en las decisiones entre las agencias se deba a la variación en los comparadores empleados (continuación de agentes anti-VEGF u observación), así como a la consideración de puntos de corte para identificar diferencias mínimas clínicamente significativas en los desenlaces.

El análisis combinado de los ECA incluidos se basó en una primera línea de tratamiento considerada relevante para la evaluación de la población con EMD con contraindicación para agentes anti-VEGF (Boyer et al., 2014). Los autores reportaron que el IID presentó una mejoría superior de 1,5 letras ETDRS en comparación con el TS a los 36 meses. Sin embargo, este valor no alcanzó el umbral de diferencia mínima clínicamente importante establecido en el presente dictamen, definido como una ganancia mayor a 5 letras según el ETDRS (Beck et al., 2007). Este criterio se fundamenta en un estudio que determinó que existe una alta probabilidad (>90%) de que un cambio en la AV de  $\geq 5$  letras ETDRS entre dos puntos temporales represente un cambio real en la AV y no un efecto del azar en pacientes con una visión superior a 45 letras (20/100 Snellen) (Beck et al., 2007). Adicionalmente, si bien se reportó una reducción significativa en el GMC con el IID frente al TS, este desenlace no tendría un impacto clínicamente relevante. Esto se debe a que, según una RS con MA, no se ha identificado una asociación significativa entre el cambio en el GMC y el cambio en la AVMC en pacientes con EMD, dado que encontró un incremento de 0,12 unidades del logaritmo del mínimo ángulo de resolución (logMAR, por sus siglas en inglés)<sup>18</sup> por cada reducción de 100  $\mu\text{m}$  del GMC, pero con un IC que incluyó el valor de no efecto (IC 95%; -0,124 a +2,47 logMAR) (Wang et al., 2022). Adicionalmente, los ECA incluidos encontraron que el IID aumentó significativamente el riesgo global de EA, la progresión de cataratas, el incremento de la PIO, el uso de tratamiento para la reducción de la PIO y la incidencia de EAS en comparación con el TS.

Por otra parte, respecto a la población de pacientes con EMD refractarios a bevacizumab, no se encontró evidencia comparativa sobre la eficacia y seguridad del IID frente a aflibercept. Sin embargo, un EO en pacientes con EMD refractario a ranibizumab, un agente anti-VEGF distinto a bevacizumab, comparó el IID y aflibercept, encontrando una mejoría en la AV similar en ambos grupos a los tres meses (de 44 a 59 letras ETDRS<sup>19</sup> en cada grupo, es decir, un cambio de 15 letras ETDRS,  $p < 0,01$ ) (Chakraborty et al., 2024). Asimismo, se encontró una reducción promedio similar en el GMC entre el grupo de IID ( $-169 \pm 51 \mu\text{m}$ ) y aflibercept ( $-174 \pm 49 \mu\text{m}$ ,  $p = 0,67$ ) luego de 12 meses de seguimiento. Sin embargo, la PIO fue significativamente mayor en el grupo con IID a los seis y nueve meses, con cinco ojos (13%) requiriendo tratamiento para ello. En ese sentido, aunque se trata de un EO realizado en una población distinta, este estudio sugiere que la eficacia del IID y aflibercept podría ser similar en términos de la mejoría visual y la reducción del GMC, pero con un mayor riesgo de incremento de la PIO con el uso de IID. Por lo tanto, el IID podría ser similar al tratamiento con aflibercept en pacientes con EMD refractario a bevacizumab.

---

<sup>18</sup> El logMAR es una escala logarítmica utilizada para medir la agudeza visual, en la que valores más bajos representan una mejor visión y valores más altos, una peor visión. Así, un valor de 0 equivale a una agudeza visual de 20/20 en la escala de Snellen, mientras que un valor de 1 corresponde a 20/200.

<sup>19</sup> Cambio de  $0,83 \pm 0,15$  logMAR a  $0,52 \pm 0,10$  logMAR en cada grupo

En el contexto de EsSalud, los pacientes con EMD refractario a bevacizumab disponen del uso de aflibercept, cuya aprobación se realizó en una evaluación previa (IETSI - EsSalud, 2024). Por otro lado, para aquellos con contraindicación para agentes anti-VEGF, actualmente no se dispone de una alternativa terapéutica, por lo que, según los especialistas de EsSalud, estos pacientes recibirían la mejor terapia de soporte debido al vacío terapéutico existente. Sin embargo, la evidencia reportada en pacientes tratados con TS (n=350) indica que este grupo presentó una mejoría de  $2,0 \pm 8,0$  letras en la AVMC en comparación con la medición basal luego de un seguimiento de 36 meses (Boyer et al., 2014). Asimismo, el 75% de los pacientes mantuvo su AVMC basal o presentó una ganancia en la AVMC, de los cuales el 37,5% logró un incremento de al menos 5 letras ETDRS (Yoon et al., 2019). Estos hallazgos sugieren que, a pesar de no recibir tratamiento activo, los pacientes con EMD con contraindicación para agentes anti-VEGF podrían no experimentar un deterioro sustancial en la AV, lo que indica que, en ciertos casos, la historia natural de la enfermedad no conllevaría a una pérdida visual significativa en un periodo de al menos 36 meses. Por lo tanto, no sería adecuado brindar IID debido a que no se obtendría un beneficio sustancial y, además, se expondría a los pacientes a diferentes EA reportados en los ECA incluidos, tales como la progresión de cataratas, el incremento de la PIO, el uso de tratamiento para la reducción de la PIO y la incidencia de EAS.

En conclusión, con todo lo mencionado previamente se consideraron los siguientes aspectos: i) En el contexto de EsSalud, los pacientes adultos con EMD refractario a bevacizumab reciben actualmente aflibercept, mientras que aquellos con contraindicación para agentes anti-VEGF reciben la mejor terapia de soporte. Sin embargo, la evidencia sugiere que la observación de estos pacientes no conllevaría un deterioro significativo en la AVMC durante al menos 36 meses. ii) Las GPC recomiendan el uso de corticoides intravítreos en pacientes con EMD refractario a agentes anti-VEGF o con contraindicación para estos fármacos. Sin embargo, dichas recomendaciones no se sustentan en estudios específicos que respalden con solidez sus conclusiones. iii) Las ETS emitieron diferentes decisiones ya que dos de ellas rechazaron el financiamiento del IID debido a la ausencia de evidencia sólida, la percepción de no satisfacer necesidades clínicas, y un perfil de costo-efectividad desfavorable en comparación con la observación. Por otro lado, tres instituciones aprobaron su uso considerando una ligera mejoría en la AV, aunque con una alta incidencia de EA asociados al IID comparado con el TS. iv) El análisis combinado de dos ECA que compararon el IID con el TS como primera línea de tratamiento para pacientes con EMD sugieren que el IID mostró una mejoría ligeramente superior al TS a los 36 meses, pero que no superó el umbral de diferencia mínima clínicamente importante. En contraste, se identificó que el IID aumentó significativamente el riesgo global de EA, la progresión de cataratas, el incremento de la PIO, el uso de tratamiento para la reducción de la PIO y la incidencia de EAS en comparación con el TS, lo que representa un perfil de seguridad desfavorable. v) No se identificó evidencia que compare el IID con el aflibercept en pacientes con EMD refractarios a bevacizumab. vi) Por los motivos expuestos y

considerando los recursos limitados del contexto de EsSalud, el IETSI concluye que esta tecnología presenta un perfil de costo-oportunidad desfavorable para alcanzar el objetivo institucional de maximizar los beneficios para los asegurados con los recursos disponibles. Esto es especialmente relevante, ya que no resulta adecuado financiar una tecnología que no ha demostrado una mayor eficacia y cuyo perfil de seguridad es desfavorable. En consecuencia, no se identificaron fundamentos técnicos suficientes para justificar su financiamiento en la actualidad.

## VI. CONCLUSIÓN

Por lo expuesto, el Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación (IETSI) no aprueba el uso del implante intravítreo de dexametasona en pacientes adultos con edema macular diabético refractario a bevacizumab o con contraindicación para agentes anti-VEGF.

## VII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Adrianzén, R. E., Rioja, M., & Manrique, A. (2019). Frecuencia y severidad de retinopatía diabética en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 en el Instituto Regional de Oftalmología. *Revista Peruana de Medicina Experimental y Salud Publica*, 36(2), 260–264. <https://doi.org/10.17843/RPMESP.2019.362.4076>
- American Diabetes Association. (2024). 12. Retinopathy, Neuropathy, and Foot Care: Standards of Care in Diabetes-2024. *Diabetes care*, 47(Suppl 1), S231–S243. <https://doi.org/10.2337/DC24-S012>
- Augustin, A. J., Kuppermann, B. D., Lanzetta, P., Loewenstein, A., Li, X. Y., Cui, H., Hashad, Y., Whitcup, S. M., Abujamra, S., Acton, J., Ali, F., Antoszyk, A., Awh, C. C., Barak, A., Bartz-Schmidt, K. U., Baumal, C. R., Belfort, R., Bhende, M., Boyer, D. S., ... Zimmer-Galler, I. E. (2015). Dexamethasone intravitreal implant in previously treated patients with diabetic macular edema: subgroup analysis of the MEAD study. *BMC ophthalmology*, 15(1), 150. <https://doi.org/10.1186/S12886-015-0148-2>
- Bahrami, B., Hong, T., Schlub, T. E., & Chang, A. A. (2019). AFLIBERCEPT FOR PERSISTENT DIABETIC MACULAR EDEMA: Forty-Eight-Week Outcomes. *Retina (Philadelphia, Pa.)*, 39(1), 61–68. <https://doi.org/10.1097/IAE.0000000000002253>
- Beck, R. W., Maguire, M. G., Bressler, N. M., Glassman, A. R., Lindblad, A. S., & Ferris, F. L. (2007). Visual acuity as an outcome measure in clinical trials of retinal diseases. *Ophthalmology*, 114(10), 1804–1809. <https://doi.org/10.1016/J.OPHTHA.2007.06.047>
- Boyer, D. S., Yoon, Y. H., Belfort, R., Bandello, F., Maturi, R. K., Augustin, A. J., Li, X. Y., Cui, H., Hashad, Y., & Whitcup, S. M. (2014). Three-year, randomized, sham-controlled trial of dexamethasone intravitreal implant in patients with diabetic macular edema. *Ophthalmology*, 121(10), 1904–1914. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2014.04.024>
- Bravo, J. D., Correa, A., Bravo, A., Bravo, R., & Villada, O. A. (2022). Retinopatía diabética y edema macular diabético en población de Antioquia. Estudio transversal. *Iatreia*, 35(2), 98–107. <https://doi.org/10.17533/udea.iatreia.125>
- 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., Touzett-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>

CDA-AMC. (2023). *CADTH Reimbursement Recommendation Dexamethasone Intravitreal Implant (Ozurdex)*. <https://www.cda-amc.ca/sites/default/files/DRR/2023/SR0739-Ozurdex.pdf>

Chakraborty, D., Mondal, S., Sengupta, S., Maiti, A., Boral, S., Das, A., Sinha, T. K., & Nandi, K. (2024). Aflibercept vs. dexamethasone implant for recalcitrant diabetic macular edema in pseudophakic eyes - 1-year outcomes from a quazi-randomized study in India. *Indian journal of ophthalmology*, 72(7), 1001–1006.  
[https://doi.org/10.4103/IJO.IJO\\_1447\\_23](https://doi.org/10.4103/IJO.IJO_1447_23)

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), 1950. <https://doi.org/10.3390/CELLS11121950>

Cheema, A. A., & Cheema, H. R. (2024). Diabetic Macular Edema Management: A Review of Anti-Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) Therapies. *Cureus*, 16(1), e52676. <https://doi.org/10.7759/CUREUS.52676>

CONITEC. (2020). *Implante biodegradável de dexametasona no tratamento do Edema Macular Diabético em pacientes não responsivos à terapia prévia com anti-VEGF*. [http://antigo-conitec.saude.gov.br/images/Relatorios/2020/Relatorio\\_Dexametasona\\_EMD\\_57\\_5\\_2020.pdf](http://antigo-conitec.saude.gov.br/images/Relatorios/2020/Relatorio_Dexametasona_EMD_57_5_2020.pdf)

Danis, R. P., Sadda, S., Li, X. Y., Cui, H., Hashad, Y., & Whitcup, S. M. (2016). Anatomical effects of dexamethasone intravitreal implant in diabetic macular oedema: a pooled analysis of 3-year phase III trials. *The British journal of ophthalmology*, 100(6), 796–801. <https://doi.org/10.1136/BJOPHTHALMOL-2015-306823>

DIGEMID. (2024a). *Consulta Fichas Técnicas de Especialidades Farmacéuticas. Eylea. Aflibercept 40mg/mL*. [https://www.digemid.minsa.gob.pe/Archivos/FichasTecnicas/Biologicos/FT\\_PB\\_BE00984\\_V01.pdf](https://www.digemid.minsa.gob.pe/Archivos/FichasTecnicas/Biologicos/FT_PB_BE00984_V01.pdf)

DIGEMID. (2024b). *Consulta Fichas Técnicas de Especialidades Farmacéuticas. Mvasi. Bevacizumab 100 mg/4 mL*. [https://www.digemid.minsa.gob.pe/Archivos/FichasTecnicas/Biologicos/FT\\_PB\\_BE01197\\_V01.pdf](https://www.digemid.minsa.gob.pe/Archivos/FichasTecnicas/Biologicos/FT_PB_BE01197_V01.pdf)

- DIGEMID. (2024c). *Consulta Fichas Técnicas de Especialidades Farmacéuticas. Ozurdex. Dexametasona 0,70 mg/ dosis.* [https://www.digemid.minsa.gob.pe/Archivos/FichasTecnicas/EspecialidadesFarma ceuticas/2021/EE09449\\_FT\\_V01.pdf](https://www.digemid.minsa.gob.pe/Archivos/FichasTecnicas/EspecialidadesFarma ceuticas/2021/EE09449_FT_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), e000696. <https://doi.org/10.1136/BMJOPHTH-2020-000696>
- EMA. (2024). *Ozurdex.* <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/ozurdex>
- FDA. (2024). *Ozurdex.* [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2014/022315s009lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2014/022315s009lbl.pdf)
- GMA. (2016). CLINICAL PRACTICE GUIDELINE: The prevention and treatment of retinal complications in diabetes. *Deutsches Arzteblatt International*, 113(48), 816–823. <https://doi.org/10.3238/arztebl.2016.0816>
- GOS. (2020). Statement of the German Ophthalmological Society, the German Retina Society, and the Professional Association of Ophthalmologists in Germany on treatment of diabetic macular edema. *Ophthalmologe*, 118, 40–67. <https://doi.org/10.1007/s00347-020-01244-w>
- Grover, D., Li, T. J., & Chong, C. C. W. (2008). Intravitreal steroids for macular edema in diabetes. *The Cochrane database of systematic reviews*, 1, CD005656. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD005656.PUB2>
- HAS. (2015). *BRIEF SUMMARY OF THE TRANSPARENCY COMMITTEE OPINION OZURDEX (dexamethasone), corticosteroid.* [www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr)
- 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. (2024). *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.* Seguro Social de Salud (EsSalud). <https://repositorio.essalud.gob.pe/handle/20.500.12959/5334>
- 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>
- Khan, Z., Kuriakose, R. K., Khan, M., Chin, E. K., & Almeida, D. R. P. (2017). Efficacy of the Intravitreal Sustained-Release Dexamethasone Implant for Diabetic Macular Edema Refractory to Anti-Vascular Endothelial Growth Factor Therapy: Meta-

- Analysis and Clinical Implications. *Ophthalmic surgery, lasers & imaging retina*, 48(2), 160–166. <https://doi.org/10.3928/23258160-20170130-10>
- 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(68), 1–10. <https://doi.org/10.1007/S11892-019-1188-4/METRICS>
- Kishore, K., Bhat, P. V., Venkatesh, P., & Canizela, C. C. (2022). Dexamethasone Intravitreal Implant for the Treatment of Macular Edema and Uveitis: A Comprehensive Narrative Review. *Clinical ophthalmology (Auckland, N.Z.)*, 16, 1019–1045. <https://doi.org/10.2147/OPHTH.S209395>
- 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>
- 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>
- Mavridis, D., Salanti, G., Furukawa, T. A., Cipriani, A., Chaimani, A., & White, I. R. (2019). Allowing for uncertainty due to missing and LOCF imputed outcomes in meta-analysis. *Statistics in medicine*, 38(5), 720–737. <https://doi.org/10.1002/SIM.8009>
- NICE. (2022). *Dexamethasone intravitreal implant for treating diabetic macular oedema*. [www.nice.org.uk/guidance/ta824](http://www.nice.org.uk/guidance/ta824)
- NICE. (2024). *Diabetic retinopathy: management and monitoring*. NICE. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng242>
- Olsen, M. K., Stechuchak, K. M., Edinger, J. D., Ulmer, C. S., & Woolson, R. F. (2012). Move over LOCF: principled methods for handling missing data in sleep disorder trials. *Sleep medicine*, 13(2), 123–132. <https://doi.org/10.1016/J.SLEEP.2011.09.007>
- Sakini, A. S. Al, Hamid, A. K., Alkhuzaie, Z. A., Al-Aish, S. T., Al-Zubaidi, S., Tayem, A. A., Alobi, M. A., Sakini, A. S. Al, Al-Aish, R. T., Al-Shami, K., Hanifa, H., & Khunda, S. S. (2024). Diabetic macular edema (DME): dissecting pathogenesis, prognostication, diagnostic modalities along with current and futuristic therapeutic insights. *International journal of retina and vitreous*, 10(1), 83. <https://doi.org/10.1186/S40942-024-00603-Y>
- 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>
- Shah, S. U., Harless, A., Bleau, L., & Maturi, R. K. (2016). PROSPECTIVE RANDOMIZED SUBJECT-MASKED STUDY OF INTRAVITREAL BEVACIZUMAB MONOTHERAPY VERSUS DEXAMETHASONE IMPLANT MONOTHERAPY IN THE TREATMENT OF PERSISTENT DIABETIC MACULAR EDEMA. *Retina (Philadelphia, Pa.)*, 36(10), 1986–1996. <https://doi.org/10.1097/IAE.0000000000001038>
- Shimura, M., Hirano, T., Tsuiki, E., Takamura, Y., Morizane, Y., Akiyama, K., Yamamoto, K., Hikichi, T., Koto, T., Kinoshita, T., Kusuhara, S., Yoshida, S., Sakamoto, S. I., Kimura, K., Sugimoto, M., Kida, T., Mitamura, Y., Takatsuna, Y., Washio, N., ... Sakamoto, T. (2025). Alteration of treatment choices and the visual prognosis for diabetic macular edema in the era of anti-VEGF drugs: Analysis of the STREAT-DME 2 study. *Retina*, 45(2), 335–344. <https://doi.org/10.1097/IAE.0000000000004301>
- SMC. (2015). *dexamethasone 700 micrograms intravitreal implant in applicator (Ozurdex®)*. [https://scottishmedicines.org.uk/media/1558/dexamethasone\\_ozurdex\\_final\\_april\\_2015\\_updated\\_060515\\_for\\_website.pdf](https://scottishmedicines.org.uk/media/1558/dexamethasone_ozurdex_final_april_2015_updated_060515_for_website.pdf)
- 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>
- Taloni, A., Coco, G., Rastelli, D., Buffon, G., Scorcìa, V., & Giannaccare, G. (2023). Safety and Efficacy of Dexamethasone Intravitreal Implant Given Either First-Line or Second-Line in Diabetic Macular Edema. *Patient preference and adherence*, 17, 3307–3329. <https://doi.org/10.2147/PPA.S427209>
- Tatsumi, T. (2023). Current Treatments for Diabetic Macular Edema. *International Journal of Molecular Sciences 2023, Vol. 24, Page 9591*, 24(11), 9591. <https://doi.org/10.3390/IJMS24119591>
- Thomas, B. J., Yonekawa, Y., Wolfe, J. D., & Hassan, T. S. (2016). Contralateral eye-to-eye comparison of intravitreal ranibizumab and a sustained-release dexamethasone intravitreal implant in recalcitrant diabetic macular edema. *Clinical ophthalmology (Auckland, N.Z.)*, 10, 1679–1684. <https://doi.org/10.2147/OPHTH.S110789>
- Vitiello, L., Salerno, G., Coppola, A., De Pascale, I., Abbinante, G., Gagliardi, V., Lixi, F., Pellegrino, A., & Giannaccare, G. (2024). Switching to an Intravitreal Dexamethasone Implant after Intravitreal Anti-VEGF Therapy for Diabetic Macular Edema: A Review. *Life (Basel, Switzerland)*, 14(6), 725. <https://doi.org/10.3390/LIFE14060725>

- Wang, P., Hu, Z., Hou, M., Norman, P. A., Chin, E. K., & Almeida, D. R. P. (2022). 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), 57–64. <https://doi.org/10.1177/24741264221138722>
- 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>
- Yoon, Y. H., Boyer, D. S., Maturi, R. K., Bandello, F., Belfort, R., Augustin, A. J., Li, X. Y., Bai, Z., & Hashad, Y. (2019). Natural history of diabetic macular edema and factors predicting outcomes in sham-treated patients (MEAD study). *Graefe's archive for clinical and experimental ophthalmology*, 257(12), 2639–2653. <https://doi.org/10.1007/S00417-019-04464-2>
- Yu, H. J., Kaiser, P. K., Zamora, D., Bocanegra, M., Cone, C., Brown, D. M., Sadda, S. V. R., & Wykoff, C. C. (2021). Visual Acuity Variability: Comparing Discrepancies between Snellen and ETDRS Measurements among Subjects Entering Prospective Trials. *Ophthalmology. Retina*, 5(3), 224–233. <https://doi.org/10.1016/J.ORET.2020.04.011>
- Zhang, G., Chen, W., Chen, H., Lin, J., Cen, L. P., Xie, P., Zheng, Y., Ng, T. K., Brelén, M. E., Zhang, M., & Pang, C. P. (2024). Risk factors for diabetic retinopathy, diabetic macular edema, and sight-threatening diabetic retinopathy. *Asia-Pacific journal of ophthalmology (Philadelphia, Pa.)*, 13(3). <https://doi.org/10.1016/J.APJO.2024.100067>
- Ziemssen, F., Sylvanowicz, M., Amoaku, W. M., Aslam, T., Eldem, B., Finger, R. P., Gale, R. P., Kodjikian, L., Korobelnik, J. F., Lin, X., Loewenstein, A., Mitchell, P., Murphy, M., Owens, D. R., Parker, N., Pearce, I., Rodríguez, F. J., Stern, J., Talks, S. J., ... Barratt, J. (2025). Improving Clinical Management of Diabetic Macular Edema: Insights from a Global Survey of Patients, Healthcare Providers, and Clinic Staff. *Ophthalmology and therapy*, 14(1), 229–246. <https://doi.org/10.1007/S40123-024-01060-4>

## VIII. MATERIAL SUPLEMENTARIO

### ANEXO 1. ESTRATEGIAS DE BÚSQUEDA

**Tabla 1. Estrategia de Búsqueda para PubMed**

Base de datos	PubMed Fecha de búsqueda: 25 de febrero de 2025	Resultado
Estrategia	#1 (Diabetic Retinopathy[Mesh] OR Diabetic Macular[tiab] OR Diabetic Retinopath*[tiab] OR Diabetic Edema*[tiab] OR Macular Edema[Mesh] OR Macular Edema*[tiab] OR Irvine-Gass[tiab]) AND (Dexamethasone[Mesh] OR Dexamethasone[tiab] OR Hexadecadrol[tiab] OR Oradexon*[tiab] OR Hexadrol[tiab] OR Dexasone[tiab] OR Decaspray[tiab] OR Decaject[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]))	236

**Tabla 2. Estrategia de Búsqueda para Cochrane Library**

Base de datos	Cochrane Library Fecha de búsqueda: 25 de febrero de 2025	Resultado
Estrategia	#1 MH Diabetic Retinopathy	119
	#2 (Diabetic NEAR/1 Macular):ti,ab,kw	1987
	#3 (Diabetic NEAR/1 Retinopath*):ti,ab,kw	4781
	#4 (Diabetic NEAR/2 Edema*):ti,ab,kw	1895
	#5 MH Macular Edema	86
	#6 (Macular NEAR/1 Edema*):ti,ab,kw	3836
	#7 Irvine-Gass:ti,ab,kw	13
	#8 #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7	7239
	#9 MH Dexamethasone	328
	#10 Dexamethasone:ti,ab,kw	16632
	#11 Hexadecadrol:ti,ab,kw	5
	#12 Oradexon*:ti,ab,kw	10
	#13 Hexadrol:ti,ab,kw	3
	#14 Dexasone:ti,ab,kw	1
	#15 Decaspray:ti,ab,kw	0
	#16 Decaject:ti,ab,kw	0
	#17 #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16	16745
	#18 #8 AND #17	439

**Tabla 3. Estrategia de Búsqueda para LILACS**

Base de datos	LILACS Fecha de búsqueda: 25 de febrero de 2025	Resultado
Estrategia	#1 ((mh:(diabetic retinopathy) OR (diabetic macular) OR (macular diabetico) OR (diabetic retinopath*) OR (retinopatía diabetica) OR (diabetic edema*) OR (macular diabetico) OR mh:(macular edema) OR (macular edema*) OR (edema macuar) OR (irvine-gass)) AND (mh:(dexamethasone) OR (dexamethason*) OR (dexametason*) OR (hexadecadrol) OR (oradexon*) OR (hexadrol) OR (dexason*) OR (decaspray) OR (decaject))) AND db:("LILACS" OR "BRISA") AND instance:"lilacsplus"	27