



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 011-DETS-IETSI-2026 EFICACIA Y SEGURIDAD DE AFLIBERCEPT EN PACIENTES ADULTOS CON DEGENERACIÓN MACULAR RELACIONADA A LA EDAD DE TIPO EXUDATIVA CON INTOLERANCIA A BEVACIZUMAB

Documento elaborado según Resolución N.º 000136-IETSI-ESSALUD-2025

**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**

Marzo, 2026



EQUIPO REDACTOR

1. Miguel Ángel Paco Fernandez, gerente (e) de la Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias. IETSI – EsSalud.
2. Jenner Iván Solís Ricra, subgerente de la Subdirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias, IETSI–EsSalud.
3. Juana Gómez Morales, directora de la Subdirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias, IETSI–EsSalud.
4. Equipo Técnico Evaluador y Revisor de la Subdirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias, IETSI–EsSalud.

CONSULTOR CLÍNICO

- José Carlos Sucari Jaén, médico especialista en Oftalmología del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins de 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 de aflibercept en pacientes adultos con degeneración macular relacionada a la edad de tipo exudativa con intolerancia a bevacizumab. Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N.º 011-DETS-IETSI-2026. Lima, Perú: IETSI – EsSalud; 2026.

RESUMEN EJECUTIVO

I. ANTECEDENTES

En el marco de la metodología *ad hoc* aprobada para la evaluación de solicitudes de tecnologías sanitarias, mediante Resolución de Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación N.º 111-IETSI-ESSALUD-2021 y ampliada mediante Resolución N.º 000136-IETSI-ESSALUD-2025, se ha elaborado el presente dictamen. Este documento presenta la evaluación sobre la eficacia y seguridad de aflibercept en pacientes adultos con degeneración macular relacionada a la edad de tipo exudativa con intolerancia a bevacizumab.

De acuerdo con la Directiva N.º 003-IETSI-ESSALUD-2016, el Dr. José Carlos Sucari Jaén, médico especialista en Oftalmología del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, presentó al IETSI una solicitud de autorización de uso del producto farmacéutico aflibercept no incluido en el Petitorio Farmacológico de EsSalud. Según el especialista, este medicamento podría constituir una alternativa terapéutica para la población contemplada en este dictamen, con el potencial de mejorar la agudeza visual, reducir el grosor macular central y disminuir la incidencia de eventos adversos.

Luego de la revisión del expediente de solicitud y con el objetivo de hacer precisiones respecto a los componentes de la pregunta PICO (población, intervención, comparador, desenlaces), se llevó a cabo una reunión técnica con el Dr. José Carlos Sucari Jaén, y los miembros del equipo técnico del IETSI. Como resultado de esta reunión, se formuló la siguiente pregunta PICO:

Tabla 1. Pregunta PICO validada con el especialista

Población	Pacientes adultos con diagnóstico de degeneración macular relacionada a la edad de tipo exudativa con intolerancia ^a a bevacizumab
Intervención	Aflibercept 2 mg ^b
Comparador	Mejor terapia de soporte ^c
Desenlaces	<ul style="list-style-type: none">• Agudeza visual^d• Resolución de edema macular^e• Eventos adversos• Calidad de vida

^a La intolerancia a bevacizumab se definió como la hipersensibilidad al principio activo y/o excipientes tales como: vitritis, incremento de la presión intraocular, entre otros (CDA-AMC, 2015).

^b Aflibercept a dosis recomendada según la etiqueta aprobada por DIGEMID (DIGEMID, 2023).

^c La mejor terapia de soporte se definió como la observación del paciente.

^d Ganancia mayor a 5 letras en la escala de agudeza visual del Estudio de Tratamiento Temprano de la Retinopatía Diabética (ETDRS).

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

II. ASPECTOS GENERALES

La degeneración macular relacionada a la edad (DMRE) es una de las principales causas de ceguera en personas mayores de 55 años, afectando a individuos de todos los niveles socioeconómicos (Deng et al., 2021; Fleckenstein et al., 2024; Thomas et al., 2021). En 2020, se estimó que aproximadamente 196 millones de personas en el mundo padecían DMRE, y se proyecta que este número aumentará a 288 millones para el 2040 (Fleckenstein et al., 2024). Actualmente, más del 50 % de los pacientes mayores de 80 años a nivel mundial padecen esta enfermedad (Fabre et al., 2022). Según una revisión sistemática que incluyó individuos de Europa, Australia y Estados Unidos, la incidencia de las formas avanzadas de DMRE fue de 0,3 por cada 1000 personas entre los 55 y 59 años, 5,7 por 1000 entre los 75 y 79 años, y 36,7 por 1000 en individuos de 90 años o más (Rudnicka et al., 2015). Además, la magnitud de la enfermedad resulta mayor en mujeres que en varones (Fabre et al., 2022).

Si bien la edad constituye el principal factor de riesgo, se han descrito otros factores relevantes, como el antecedente de tabaquismo, el aumento del índice de masa corporal, la hipertensión arterial, la hiperlipidemia, y la predisposición genética (Fabre et al., 2022; The Royal College of Ophthalmologists, 2025; Thomas et al., 2021). La DMRE se clasifica en tres etapas: temprana, intermedia, y avanzada. Esta última se subdivide en dos formas: exudativa y no exudativa (Thomas et al., 2021). La forma no exudativa corresponde al tipo más frecuente, representando aproximadamente entre el 80 % y el 85 % de los casos diagnosticados de DMRE diagnosticados. No obstante, una proporción de estos pacientes puede progresar hacia la forma exudativa, la cual se presenta en alrededor del 10 % al 15 % de los casos (Thomas et al., 2021).

La DMRE es una enfermedad multifactorial que involucra factores asociados con la edad, la predisposición genética y diversos factores ambientales previamente descritos. La forma exudativa, predominante en la fase avanzada de la enfermedad, se caracteriza por la formación de nuevos vasos sanguíneos coroideos (Thomas et al., 2021). Se cree que estas estructuras se desarrollan debido a la acción del factor de crecimiento de endotelio vascular (*vascular endothelial growth factor*, VEGF) como respuesta al estrés oxidativo y a la activación del sistema del complemento (Fabre et al., 2022; Fleckenstein et al., 2024). Este mediador promueve la neovascularización en la región macular, generando vasos sanguíneos frágiles que son susceptibles a hemorragias y a la extravasación de líquidos hacia las capas internas de la retina o el espacio subretiniano (Fabre et al., 2022; Thomas et al., 2021). Estos cambios morfológicos favorecen la degeneración y muerte de los fotorreceptores, lo que repercute drásticamente en la agudeza visual. En ausencia de tratamiento, la enfermedad puede progresar hacia fibrosis macular y pérdida permanente de la visión (Fabre et al., 2022; Fleckenstein et al., 2024; Thomas et al., 2021).

La forma exudativa de la DMRE se asocia con un deterioro rápido y severo de la visión central, el cual puede agravarse de manera aguda o subaguda (Thomas et al., 2021).

Esta condición puede manifestarse clínicamente mediante la percepción distorsionada de las líneas rectas, conocida como metamorfopsia, así como la presencia de manchas oscuras o escotoma (Fabre et al., 2022; Thomas et al., 2021). El diagnóstico de la DMRE exudativa se basa en el uso de diferentes modalidades de imagenología ocular, las que permiten una evaluación precisa de la retina, el epitelio pigmentario de la retina y los cambios morfológicos de la coroides (Thomas et al., 2021). Entre estas técnicas se incluyen el fondo de ojo, la tomografía de coherencia óptica (TCO), la angiografía con fluoresceína o indocianina verde, y más recientemente, la angiografía por TCO (Fabre et al., 2022; Thomas et al., 2021). Asimismo, durante el seguimiento del paciente se recomienda el monitoreo continuo de la agudeza visual mediante una tabla logMAR¹ y su registro en la escala de letras del Estudio de Tratamiento Temprano de la Retinopatía Diabética (ETDRS, por sus siglas en inglés) (The Royal College of Ophthalmologists, 2025).

Existen diversas estrategias terapéuticas orientadas a detener el proceso de neovascularización en la DMRE exudativa. Estas incluyen tratamientos directos, como la terapia láser o fotodinámica, y tratamientos indirectos, como el uso de agentes antiangiogénicos (anti-VEGF) (Fabre et al., 2022). Los agentes anti-VEGF han demostrado ser eficaces en la mejoría de la agudeza visual, la calidad de vida relacionada con la visión, y un perfil de seguridad favorable en comparación con placebo (Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación, 2019). Este efecto se atribuye a su capacidad para inhibir la formación de nuevos vasos sanguíneos estimulados por el VEGF (Sarkar et al., 2022). Por este motivo, las guías de práctica clínica elaboradas por el National Institute for Health and Care Excellence (NICE) y el Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación (IETSI) han realizado recomendaciones a favor del uso de estos agentes en pacientes con DMRE de tipo exudativa (Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación, 2019; NICE, 2018). Entre ellos, bevacizumab, un agente anti-VEGF, es recomendado como fármaco de primera línea para estos pacientes, pese a su uso fuera de etiqueta (off-label) (Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación, 2019). Este anticuerpo monoclonal recombinante humanizado ha mostrado una alta eficacia en la mejora de la agudeza visual (Fabre et al., 2022; Moraru et al., 2024). No obstante, se ha notificado que este agente puede provocar eventos adversos que, en algunos casos, pueden limitar la continuación del tratamiento. Entre estas reacciones adversas se han descrito eventos oculares que provocan intolerancia en un subgrupo de pacientes, como la inflamación intraocular, aumento de la presión intraocular y otras reacciones de hipersensibilidad (CDA-AMC, 2015). En respuesta a estas situaciones, se han propuesto alternativas terapéuticas, como el cambio a otros agentes anti-VEGF, con el objetivo de continuar obteniendo los beneficios de la terapia antiangiogénica (CDA-AMC, 2015).

¹ Medición de agudeza visual en la tabla del logaritmo del mejor ángulo de resolución (logMAR), donde valores más cercanos a 0 indican mejor agudeza visual, mientras que valores más cercanos a 1,0, una peor capacidad visual.

Entre los agentes anti-VEGF se encuentra aflibercept, una proteína de fusión que incluye la porción Fc de la inmunoglobulina humana subclase 1 (IgG1) y los dominios extracelulares de los receptores 1 (VEGFR-1) y 2 (VEGFR-2) del factor de crecimiento de endotelio vascular (VEFG) (Deng et al., 2021; Fabre et al., 2022). Estas propiedades le otorgan una alta afinidad por todas las isoformas de VEGF-A, VEGF-B y por el factor de crecimiento placentario (*placental growth factor*, PIGF), mediadores implicados en la patogenia de la DMRE de tipo exudativa (Fabre et al., 2022; Moraru et al., 2024). Aflibercept cuenta con la autorización de comercialización de la Administración de Alimentos y Medicamentos de EE.UU. (*Food and Drug Administration*, FDA) desde noviembre del 2011 para el manejo de la DMRE de tipo exudativa en población adulta (Food and Drug Administration, 2024). De manera similar, la Agencia Europea de Medicamentos (*European Medicines Agency*, EMA) otorgó la autorización de comercialización en setiembre del 2012 para esta misma indicación (European Medicines Agency, 2024).

En Perú, aflibercept cuenta con dos registros sanitarios emitidos por la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID) bajo el nombre comercial de EYLIA e EYDENZELT®, e indicado para pacientes adultos con DMRE de tipo exudativa (DIGEMID, 2023). Según su ficha técnica, la dosis y forma de administración de este agente anti-VEGF en pacientes con DMRE consisten en una dosis inicial de 2 mg administrada por inyección intravítrea mensual durante tres dosis, seguida de una inyección cada dos meses. En función de los resultados visuales y/o anatómicos valorados por el médico tratante, el intervalo entre tratamientos puede mantenerse en dos meses o ampliarse más en un enfoque de “tratar y extender”, incrementando los intervalos en periodos de 2 o 4 semanas para mantener los desenlaces clínicos. Por el contrario, en caso de un deterioro de estos desenlaces visuales y/o anatómicos, DIGEMID sugiere reducir el intervalo entre dosis consecuentemente. Asimismo, agrega que no se han estudiado intervalos de tratamiento superiores a cuatro meses ni inferiores a 4 semanas entre inyecciones (DIGEMID, 2023). Los detalles de los registros sanitarios en DIGEMID se muestran en la **Tabla 2**.

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

Nombre	Registro Sanitario/ vigencia	Titular de registro	Laboratorio/ Fabricante	Presentación
EYLIA	BE00984/ 10-06-2025	BAYER S.A.	REGENERON PHARMACEUTICALS INC	Vial 40 mg/ml
EYDENZELT®	BE01473/ 10-12-2030	CELLTRION HEALTHCARE PERU S.A.C.	PATHEON ITALIA S.P.A.	Vial 40 mg/mL

Registro sanitario encontrado en la página web de Consulta de Registro Sanitario de Productos Farmacéuticos (<https://www.digemid.minsa.gob.pe/rsProductosFarmaceuticos/>) el día 13 de marzo de 2026.

Según el registro SAP de EsSalud, el precio unitario de aflibercept de 40 mg/ml es de S/ 2,271.57² por vial (datos consultados el 03 de diciembre del 2025). Con base en las indicaciones de uso establecidas por la DIGEMID, el costo total correspondiente a fase de carga que comprende las primeras tres dosis asciende a S/ 6,814.71 por ojo tratado. Asimismo, el costo anual del tratamiento, considerando el mejor escenario más favorable de respuesta clínica con incrementos del intervalo de administración de hasta cuatro semanas, alcanzaría aproximadamente S/ 13,629.42 por ojo tratado, equivalente al uso de seis viales de aflibercept. No obstante, la cantidad total de viales utilizados durante la fase de mantenimiento dependerá principalmente de la respuesta clínica del paciente.

En el contexto de EsSalud, los pacientes adultos con DMRE de tipo exudativa que presentan intolerancia a bevacizumab reciben actualmente la mejor terapia de soporte, en ausencia de alternativas farmacológicas disponibles en el Petitorio Farmacológico institucional. Según el especialista clínico, estos pacientes son inicialmente sometidos al manejo de la reacción de hipersensibilidad y posteriormente permanecen en observación debido a la ausencia de alternativas terapéuticas. Por lo tanto, de acuerdo con el especialista clínico, el uso de aflibercept podría proporcionar mejores resultados en términos de mejora de la agudeza visual, la disminución del grosor macular central y la reducción de eventos adversos en estos pacientes.

Por consiguiente, el objetivo de este dictamen preliminar fue evaluar de manera exhaustiva la evidencia disponible sobre la eficacia y seguridad de aflibercept en pacientes adultos con DMRE de tipo exudativa con intolerancia a bevacizumab.

III. METODOLOGIA

Se realizó una búsqueda bibliográfica exhaustiva para identificar la mejor evidencia disponible sobre la eficacia y seguridad de aflibercept en comparación con la mejor terapia de soporte en pacientes adultos con DMRE de tipo exudativa con intolerancia a bevacizumab. La búsqueda se realizó en las bases de datos de Pubmed, *The Cochrane Library* y LILACS. Adicionalmente, se amplió la búsqueda revisando la evidencia generada por grupos internacionales que realizan revisiones sistemáticas (RS), evaluaciones de tecnologías sanitarias (ETS) y guías de práctica clínica (GPC). Estos incluyen a el *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE), la *Canada's Drug Agency* (CDA-AMC), el *Scottish Medicines Consortium* (SMC), la *Scottish Intercollegiate Guidelines Network* (SIGN), la *International Database of GRADE Guidelines*, el *Institute for Quality and Efficiency in Health Care* (IQWiG), la *Agency for Healthcare Research and Quality* (AHRQ), el *National Health and Medical Research Council* (NHMRC), la *Guidelines International Network* (G-I-N), la *Haute Autorité de Santé* (HAS), el *Institute for Clinical and Economic Review* (ICER), la *Comissão nacional de incorporação de*

² El precio se obtuvo del sistema SAP de EsSalud y hace referencia al precio unitario de cada vial de aflibercept (Fecha de consulta 03 de diciembre de 2025)

tecnologías no sus (CONITEC), la *Canadian Medical Association* (CMA), las *American College of Physicians Clinical Practice Guidelines*, el Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud (CENETEC), la Base Regional de Informes de Evaluación de Tecnologías en Salud de las Américas (BRISA), el Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud (IETS), el Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria (IECS), la Organización Mundial de la Salud (OMS), el Instituto de Evaluaciones Tecnológicas en Salud e Investigación (IETSI), el Ministerio de Salud del Perú (MINSA) y el repositorio institucional de la DIGEMID.

Asimismo, se realizó una búsqueda manual de GPC en las páginas web de sociedades especializadas en DMRE de tipo exudativa como la *American Academy of Ophthalmology*, la *American Society of Retina Specialists*, la *European Society of Retina Specialists* (EURETINA), *The Royal College of Ophthalmologists* y *Optometry Australia*. Finalmente, se realizó una búsqueda manual en el portal *ClinicalTrials.gov* de los *National Institutes of Health* (NIH) y en la *International Clinical Trials registry platform* (ICTRP) de la OMS para identificar ensayos clínicos en desarrollo o cuyos resultados aún no hayan sido publicados. Las búsquedas realizadas en bases de datos y sitios web incluyeron tanto términos controlados como de lenguaje libre relacionados con la población y la intervención de interés. La estrategia de búsqueda se diseñó de manera específica para cada base de datos utilizada (**Material suplementario, Anexo A: Estrategia de búsqueda, Tabla S1-S3**).

Para la selección de estudios, se priorizó la inclusión de GPC, ETS, RS de ensayos clínicos con metaanálisis (MA), y ensayos clínicos controlados aleatorizados (ECA) de fase III que respondan a la pregunta PICO del presente dictamen. Sin embargo, debido a la ausencia de ECA de fase III que respondieran a la pregunta PICO, así como de ECA de fase II y estudios observacionales comparativos, se ampliaron los criterios de selección. En ese sentido, se incluyeron RS con MA o ECA de fase III que compararon aflibercept y bevacizumab en un contexto de tratamiento de primera línea o, en su defecto, RS con meta-análisis en red (MAR) de comparaciones indirectas entre ambos agentes. Este criterio fue considerado dado que, si un paciente no puede recibir bevacizumab debido a intolerancia, el aflibercept podría ser una opción viable, siempre y cuando ofrezca, al menos, una eficacia y seguridad similar a bevacizumab. Se incluyeron documentos sin restricción de idioma. En el caso de las GPC, se incluyeron aquellas publicadas luego de la primera aprobación de comercialización de aflibercept brindada por la FDA en noviembre de 2011. Asimismo, se consideraron GPC que utilizaron sistemas de gradación para el nivel de evidencia y que proporcionaron el grado de las recomendaciones. Se excluyeron las series de casos, los reportes de casos, las cartas al editor, los comentarios, las editoriales y los resúmenes de congresos.

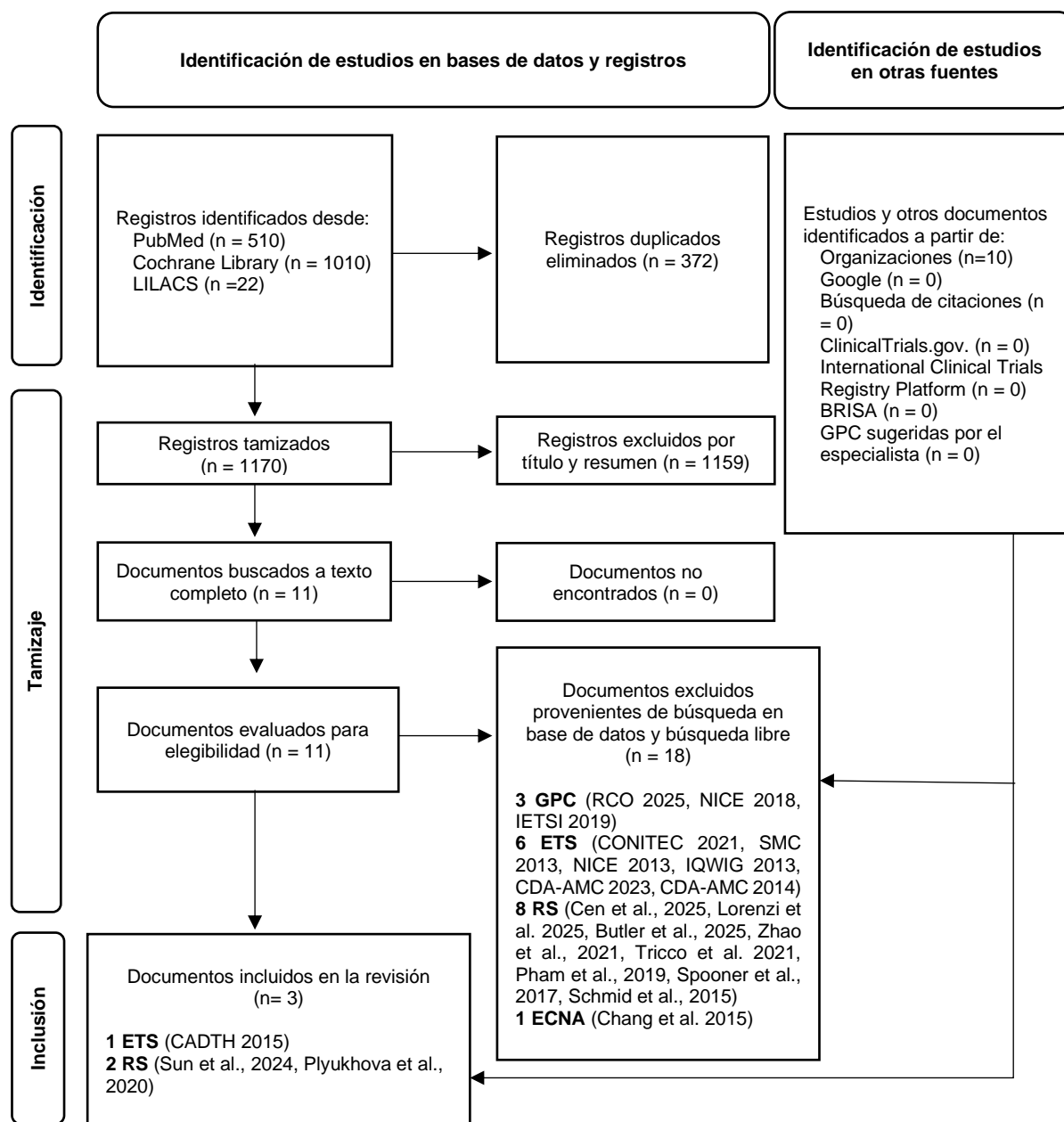
Los registros obtenidos se importaron a un programa de gestión de referencias para eliminar duplicados. Posteriormente, los registros filtrados fueron importados al aplicativo web Rayyan (<http://rayyan.dcri.org/>). La selección de documentos se realizó en dos fases. En la primera fase, dos evaluadores del Equipo Técnico de IETSI revisaron

de manera independiente los títulos y resúmenes de las publicaciones para preseleccionar los estudios a incluir o aquellos que requerían más información. En caso de discrepancias, se buscó alcanzar un consenso entre ambos para resolver los conflictos. En la segunda fase, uno de los evaluadores realizó la revisión a texto completo de los estudios preseleccionados para determinar la selección final de documentos incluidos en el presente dictamen. El proceso de la selección final de la evidencia se describe en el flujograma de selección bibliográfica en la sección de resultados (**Figura 1**). Los motivos de exclusión de los documentos revisados a texto completo se presentan en la Tabla S4 (**Material Suplementario, Anexo B: Estudios excluidos a texto completo, Tabla S4**).

Para evaluar las GPC, se utilizó el dominio 3 y 6 del Appraisal of Guidelines Research & Evaluation II (AGREE-II); para las RS, se aplicó la herramienta *A Measurement Tool to Assess Systematic Reviews 2* (AMSTAR 2); y para los ECA, se empleó la herramienta *Risk of Bias 2* (RoB 2) de Cochrane como parte del análisis crítico de los documentos incluidos (**Material suplementario, Anexo C: Resultados de las herramientas utilizadas para la evaluación de la calidad de la evidencia, Tabla S5**). 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 tecnologías sanitarias; RS: revisión sistemática; ECNA: Ensayo clínico no aleatorizado; LILACS: Literatura Latinoamericana y del Caribe en Ciencias de la Salud; ETS: evaluación de tecnología sanitaria; CDA-AMC: *Canada's Drug Agency*; CONITEC: *Comissão nacional de incorporação de tecnologías no sus*; IETSI: Instituto de Evaluaciones Tecnológicas en Salud e Investigación; IQWiG: *International Database of GRADE Guidelines, Institute for Quality and Efficiency in Health Care*; NICE: *National Institute for Health and Care Excellence*; RCO: *Royal College of Ophthalmologists*; SMC: *Scottish Medicines Consortium*. 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.

Luego de la búsqueda bibliográfica hasta el 03 de diciembre de 2025, se identificó una ETS, la cual proporciona información sobre la población, la intervención y los desenlaces de interés (CDA-AMC, 2015). Sin embargo, no incluyó evidencia comparativa directa del uso de aflibercept en pacientes con DMRE de tipo exudativa con intolerancia a bevacizumab. Adicionalmente, debido a la ausencia de ECA de fase III, ECA de fase II o estudios observacionales comparativos que respondieran a la pregunta PICO, se ampliaron los criterios de selección para incluir RS con MA o ECA de fase III que compararan aflibercept y bevacizumab en un contexto de tratamiento de primera línea, o, en su defecto, RS con MAR de comparaciones indirectas entre ambos agentes. En ese sentido, se incluyeron dos RS con MAR que ofrecen una comparación indirecta entre aflibercept y bevacizumab en DMRE de tipo exudativa (Plyukhova et al., 2020; Sun et al., 2024).

V. ANALISIS DE LA EVIDENCIA

La ETS elaborada por la CDA-AMC en 2015, evaluó la eficacia, seguridad y costo-efectividad de los agentes anti-VEGF para el tratamiento de diversas condiciones a nivel retiniano, entre ellas, el DMRE de tipo exudativa (CDA-AMC, 2015). La CDA-AMC recomendó que, en pacientes con DMRE de tipo exudativa que presenten intolerancia a bevacizumab se debería cambiar a otro fármaco anti-VEGF, como aflibercept o ranibizumab. Para esto, los autores definieron la intolerancia a bevacizumab como la ocurrencia de eventos adversos durante la fase inicial de tratamiento como tromboembolismo, incremento de presión intraocular mayor a 21 mmHg, endoftalmitis bacteriana, o desprendimiento de retina.

Para emitir esta recomendación, la CDA-AMC llevó a cabo una RS con MA de la literatura hasta noviembre del 2015, la cual incluyó un total de 13 ECA realizados en pacientes con DMRE de tipo exudativa de 18 años o más tratados con aflibercept, bevacizumab o ranibizumab. A partir de estos estudios, se efectuó un MA de comparaciones directas entre estos agentes, así como un MAR. La CDA-AMC no encontró diferencias estadísticas en la mejoría de la agudeza visual promedio medido en letras ETDRS al comparar bevacizumab con ranibizumab (7 ECA, 2769 pacientes, DM³: +0,51; IC 95 %: -0,82 a +1,83), ni al comparar aflibercept con ranibizumab (2 ECA, 1907 pacientes, DM: +0,10; IC 95 %: -5,43 a +5,64). En cuanto el perfil de seguridad, no se identificaron diferencias significativas entre las comparaciones de los agentes anti-VEGF previamente mencionados respecto a la incidencia de eventos adversos, eventos adversos serios, abandono de tratamiento por eventos adversos y mortalidad. Sin embargo, la CDA-AMC no encontró estudios comparativos entre aflibercept y bevacizumab en la población de interés. Respecto al MAR, el comité de la CDA-AMC no encontró diferencias significativas en la proporción de individuos que alcanzó una ganancia de agudeza visual de al menos 15 letras ETDRS entre aflibercept y

³ Diferencia de medias

bevacizumab (OR⁴: 1,17; Intervalo de credibilidad 95 % [Icr 95 %]: 0,54 a 2,63), ni entre los otros agentes anti-VEGF. A partir de estos hallazgos, la CDA-AMC sugirió que, en casos de intolerancia a bevacizumab, optar por alguno de los otros agentes anti-VEGF, como aflibercept, podría ser una alternativa razonable, considerando que no se reportaron diferencias clínicamente significativas entre los diferentes agentes anti-VEGF en torno a sus efectos en los cambios en la agudeza visual. Respecto a la evaluación económica, el comité indicó que no se encontraron estudios de costo-efectividad aplicables al contexto canadiense.

La ETS elaborada por la CDA-AMC respalda el financiamiento de aflibercept en pacientes canadienses con DMRE de tipo exudativa que presentan intolerancia a bevacizumab. No obstante, es importante señalar que, a diferencia de los criterios contemplados en el presente dictamen, las reacciones de hipersensibilidad intraocular no fueron incluidas explícitamente dentro de los criterios de intolerancia a bevacizumab establecidos por la CDA-AMC. Esta diferencia plantea dudas acerca de la transferibilidad de su decisión a la población evaluada en el presente dictamen. El comité de la CDA-AMC concluyó que la eficacia de los agentes anti-VEGF evaluados (entre ellos aflibercept y bevacizumab) sería similar, basándose en un MA de ECA comparativos y un MAR. En ambos casos, no se identificaron diferencias significativas en términos de mejoría de la agudeza visual entre los agentes. Es importante mencionar que la falta de diferencias significativas podría atribuirse no solo a la equivalencia entre los tratamientos, sino también a un bajo poder estadístico para detectar diferencias pequeñas, pero clínicamente relevantes. Asimismo, el MAR no incluyó la evaluación de desenlaces de seguridad entre los agentes anti-VEGF (entre ellos aflibercept y bevacizumab). En conjunto, estas limitaciones metodológicas podrían introducir incertidumbre respecto a la eficacia y seguridad de aflibercept en pacientes que no toleraron previamente bevacizumab. Adicionalmente, es importante resaltar que existen diferencias significativas entre el contexto del sistema sanitario canadiense y el de EsSalud en términos de capacidad sanitaria, disponibilidad de recursos y restricciones presupuestarias. Estas diferencias podrían limitar la extrapolación directa de las recomendaciones emitidas por la CDA-AMC al contexto específico del sistema de salud peruano.

Respecto a la RS con MAR de Sun et al., 2024, este estudio tuvo el objetivo de comparar la eficacia y seguridad a lo largo de dos años de diversos agentes anti-VEGF para el manejo de la DMRE de tipo exudativa (Sun et al., 2024). Esta RS contó con un protocolo registrado en el repositorio de PROSPERO (CRD42023417124). Los autores llevaron a cabo una búsqueda sistemática en las bases de datos como PubMed, *Web of Science*, EMBASE, *Cochrane Library* y en *Clinicaltrials.gov* hasta abril del 2023, con una actualización en junio de 2024. Los criterios de elegibilidad fueron: 1) ECA en pacientes con DMRE de tipo exudativa sin tratamiento previo; 2) intervención con un agente anti-VEGF; 3) comparación con otros regímenes de agentes anti-VEGF; 4) seguimiento

⁴ Odds ratio

mínimo de dos años con algún desenlace de interés. Los desenlaces evaluados incluyeron la proporción de individuos con una mejoría de la agudeza visual de al menos 15 letras en la escala ETDRS, la proporción de pacientes con una visión estable (pérdida menor a 15 letras), los cambios en la agudeza visual, la incidencia de eventos adversos oculares serios, la incidencia de eventos adversos que conllevaron a la discontinuación del tratamiento y mortalidad por cualquier causa a los dos años. Los autores excluyeron estudios de diseño diferente (informes de caso, series de casos, revisiones narrativas, estudios observacionales, protocolos de investigación y meta-análisis previos), estudios con menos de 96 semanas de seguimiento, tamaños muestrales inferiores a 100 participantes o aquellos en los que los regímenes de tratamiento se modificaron durante el seguimiento. La selección de estudios y la extracción de datos fueron realizadas por dos autores de manera independiente, resolviéndose las discrepancias mediante un tercer autor. Para evaluar la calidad metodológica de los estudios incluidos, se utilizó la herramienta *Risk of Bias* de Cochrane. Las variables categóricas se presentaron como riesgos relativos (RR), mientras que las numéricas se expresaron en diferencia de medias estandarizadas (DME), ambas con sus respectivos intervalos de confianza del 95 % (IC 95 %). La heterogeneidad se evaluó mediante la prueba Q de Cochrane y el estadístico I². Para el MAR se crearon diagramas de red para visualizar las comparaciones entre las intervenciones y asegurar la viabilidad del análisis. En ese sentido, se excluyeron los ECA cuyos regímenes no podían conectarse con los demás.

Se incluyeron 19 ensayos clínicos aleatorizados (ECA) con un total de 12,654 pacientes, en los que se evaluaron 25 regímenes de tratamiento con fármacos anti-VEGF. De estos, siete compararon aflibercept con otros regímenes de fármacos anti-VEGF, y dos compararon bevacizumab con otros regímenes de fármacos antiangiogénicos. No obstante, en el conjunto de ECA incluidos, no se identificaron estudios que compararan directamente aflibercept con bevacizumab, sino que presentaron como comparador común a ranibizumab. Respecto al riesgo de sesgo, los estudios no presentaron un riesgo alto de sesgo, a excepción de 2 ECA con alto riesgo de sesgo en sus dominios de cegamiento de participantes. Se consideró el régimen de aflibercept de 2 mg administrado en un enfoque de tratar y extender con un ajuste cada dos semanas luego de tres inyecciones iniciales mensuales ("2-week T&E") para la evaluación de desenlaces en el MAR, debido a su compatibilidad con el régimen del presente dictamen.

En las comparaciones del MAR, aflibercept presentó una proporción similar de pacientes que alcanzaron una ganancia de agudeza visual de al menos 15 letras comparado con bevacizumab 1,25 mg a demanda o PRN (RR = 1,00; IC 95 %: 0,51 a 1,98), bevacizumab 1,25 mg en régimen de "2-week T&E" (RR = 0,73; IC 95 %: 0,40 a 1,33), y bevacizumab 1,25 mg mensual (RR = 0,89; IC 95 %: 0,44 a 1,79). De igual manera, la proporción de pérdida de menos de 15 letras (visión estable) fue similar entre aflibercept y bevacizumab PRN (RR = 1,11; IC 95 %: 0,98 a 1,27), en régimen de "2-week T&E" (RR = 0,98; IC 95 %: 0,89 a 1,07), y de administración mensual (RR = 1,07; IC 95 %: 0,93 a 1,22). Respecto a los cambios en agudeza visual en función a la medición basal,

la diferencia en la agudeza visual mejor corregida fue similar entre aflibercept y bevacizumab en sus 3 regímenes (DME = +0,21; IC 95 %: -0,16 a +0,58; DME = -0,14; IC 95 %: -0,48 a +0,20; DME = +0,04; IC 95 %: -0,36 a +0,43). En cuanto el perfil de seguridad, la incidencia de eventos adversos que conllevaron a la discontinuación del tratamiento fue similar entre aflibercept y bevacizumab en el régimen de tratar y extender, el único régimen reportado (RR = 0,87; IC 95 %: 0,29 a 2,62). Respecto a la muerte por cualquier causa, la incidencia fue similar entre aflibercept y bevacizumab en sus 3 regímenes (RR = 1,31; IC 95 %: 0,18 a 9,74; RR = 1,75; IC 95 %: 0,37 a 8,19; RR = 3,59; IC 95 %: 0,34 a 38,23). Por último, no se identificaron inconsistencias ni heterogeneidades significativas en las comparaciones directas e indirectas para los desenlaces previamente mencionados ($p > 0,05$). Todos los desenlaces mostraron un estadístico I^2 de 0 %, con la excepción de la mortalidad con un 29,3 % ($p > 0,05$).

Respecto al análisis crítico, se identificaron limitaciones importantes en la RS con MAR. Esta revisión no identificó estudios específicos que evaluaran a pacientes con DMRE de tipo exudativa intolerantes a bevacizumab, ni estudios comparativos primarios entre aflibercept y bevacizumab. Esta situación podría comprometer la aplicabilidad y representatividad de los resultados para nuestra población objetivo. Sin embargo, a pesar de ello, se decidió incluir dado que aportaría una comparación indirecta entre ambos agentes en un contexto de tratamiento de primera línea. El MAR empleó 9 ECA (7 para aflibercept y 2 para bevacizumab) para realizar una comparación indirecta entre ambos tratamientos, utilizando como comparador común a ranibizumab, otro agente anti-VEGF. Las poblaciones de estudio entre las comparaciones no mostraron diferencias significativas en cuanto a la heterogeneidad e inconsistencia, lo que sugiere que el MAR resulta transitivo para la mayoría de los desenlaces y, por tanto, las poblaciones fueron similares. Esta revisión no reportó diferencias estadísticamente significativas en términos de eficacia ni en el perfil de seguridad entre aflibercept y bevacizumab. Sin embargo, no se presentaron resultados para la incidencia de eventos adversos oculares severos. Estas omisiones generan incertidumbre sobre estos aspectos clave del perfil de seguridad, lo que podría ser relevante para la toma de decisiones en salud. Respecto a la evaluación metodológica mediante AMSTAR-2, la confianza en los resultados de la RS fue críticamente baja, dado a la afectación de algunos dominios críticos de la herramienta como aquellos relacionados con la falta de una justificación adecuada para la exclusión de ciertos estudios (dominio 7) y de reporte del sesgo de publicación (dominio 15) (**Material suplementario, Anexo C: Resultados de las herramientas utilizadas para la evaluación de la calidad de la evidencia, Tabla S5**). Por último, los autores no reportaron conflictos de interés de ninguna índole. En conjunto, estas limitaciones metodológicas comprometen la robustez y la fiabilidad de los hallazgos reportados, así como su extrapolación a otros contextos clínicos como el nuestro.

Respecto a la RS con MAR de Plyukhova et al., 2020, este estudio tuvo el objetivo de evaluar el perfil de seguridad de tres agentes anti-VEGF (aflibercept, bevacizumab y ranibizumab) en el manejo de DMRE de tipo exudativa (Plyukhova et al., 2020). Los

autores realizaron una búsqueda sistemática en las bases de PubMed, EMBASE y Cochrane Library hasta marzo de 2019. Se incluyeron ECA que compararon estos tres agentes anti-VEGF con un periodo de seguimiento de al menos un año y bajo los siguientes regímenes: bevacizumab 1,25 mg (administrado mensualmente, PRN o mediante un esquema de tratar y extender), ranibizumab 0,5 mg (mensual, PRN o tratar y extender) y aflibercept 2 mg (cada dos meses o bajo un enfoque de tratar y extender luego de tres dosis iniciales mensuales). Los desenlaces de interés fueron la incidencia de eventos adversos oculares serios como la endoftalmitis, la pseudo-endoftalmitis, el desgarro de epitelio pigmentario de la retina, y la atrofia macular de reciente aparición. Adicionalmente, se evaluó la incidencia de eventos adversos sistémicos serios y la muerte. Se excluyeron estudios sin grupo control, sin control activo, análisis secundarios y revisiones. La selección de estudios fue realizada por dos autores de manera independiente, al igual que la extracción de datos. En caso de discrepancias en ambos procesos, esto fue resuelto mediante una discusión grupal. Para evaluar la calidad metodológica de los estudios incluidos, se empleó la herramienta *Risk of Bias* de Cochrane. Las variables categóricas fueron presentadas en razones de tasa de incidencia (IRR) con sus respectivos IC 95 %. La heterogeneidad fue evaluada mediante el estadístico I^2 .

Se incluyeron 12 ECA con 4952 pacientes, de los cuales 9 compararon ranibizumab con bevacizumab, y 3 compararon aflibercept con ranibizumab. En las comparaciones por pares del MAR bajo un modelo de efectos aleatorios, la tasa de mortalidad por cualquier causa fue similar entre aflibercept y bevacizumab (IRR = 1,12; IC 95 %: 0,47 a 2,63), al igual que la muerte por causas cardiovasculares (IRR = 2,63; IC 95 %: 0,67 a 10,33), eventos aterotrombóticos (IRR = 1,02; IC 95 %: 0,54 a 1,92), y eventos adversos sistémicos serios (IRR = 0,90; IC 95 %: 0,71 a 1,14). De igual manera, la tasa de incidencia de eventos adversos oculares serios fue similar entre aflibercept y bevacizumab (IRR = 1,07; IC 95 %: 0,55 a 2,08), incluyendo la endoftalmitis (IRR = 0,41; IC 95 %: 0,04 a 4,19), el desgarro de epitelio pigmentario de retina (IRR = 5,27; IC 95 %: 0,40 a 70,16), y la atrofia macular de reciente aparición (IRR = 0,98; IC 95 %: 0,48 a 1,99). Por último, no se identificaron inconsistencias ni heterogeneidades significativas en las comparaciones para los desenlaces previamente mencionados ($p > 0,05$). Todos los desenlaces mostraron un estadístico I^2 de 0 %, con la excepción de la atrofia macular con un 42,8 % ($p > 0,05$).

Respecto al análisis crítico, esta RS no incluyó estudios específicos en pacientes con DMRE de tipo exudativa con intolerancia a bevacizumab, ni estudios primarios que compararan aflibercept con bevacizumab. Aunque este vacío en la evidencia podría dificultar la aplicabilidad de los resultados para la población objetivo del presente dictamen, la inclusión de esta RS con MAR aportaría una comparación indirecta sobre la seguridad entre ambos agentes en un contexto de tratamiento de primera línea. El MAR utilizó 11 ECA (9 para bevacizumab y 3 para aflibercept) para realizar una comparación indirecta entre ambos tratamientos, empleando como comparador común otro agente anti-VEGF. Las poblaciones de los estudios incluidos no mostraron

diferencias significativas en cuanto a la heterogeneidad e inconsistencia, lo que respalda la transitividad del MAR para los desenlaces evaluados y sugiere que las poblaciones fueron comparables. Esta RS con MAR no encontró diferencias estadísticamente significativas en el perfil de seguridad entre aflibercept y bevacizumab. Respecto a la evaluación metodológica mediante AMSTAR-2, la confianza en los resultados de la RS fue clasificada como críticamente baja, debido a deficiencias en algunos dominios críticos como la ausencia de un protocolo publicado previamente (dominio 2), la falta de justificación para la exclusión de ciertos estudios (dominio 7) y la ausencia de un reporte del sesgo de publicación (dominio 15) (**Material suplementario, Anexo C: Resultados de las herramientas utilizadas para la evaluación de la calidad de la evidencia, Tabla S5**). Por último, los autores declararon no tener conflictos de interés. En suma, estas limitaciones metodológicas afectan la robustez y la fiabilidad de los hallazgos reportados y, por ende, su extrapolación a nuestro contexto clínico específico.

En términos generales, la ETS de la CDA-AMC, aprueba el financiamiento del uso de aflibercept en pacientes con DMRE de tipo exudativa que presentan intolerancia a bevacizumab. Esta decisión se fundamentó en un MAR que no encontró diferencias significativas en la mejoría de la agudeza visual entre aflibercept y otros agentes anti-VEGF, entre ellos bevacizumab. En ese sentido, la CDA-AMC consideró que, en casos de intolerancia a bevacizumab, optar por otros agentes anti-VEGF, como aflibercept, constituye una alternativa razonable, dado que podría ofrecer un perfil de eficacia similar en el tratamiento de DMRE exudativa.

Adicionalmente, las RS con MAR incluidas, aunque centradas en evaluar el uso de aflibercept y bevacizumab como tratamientos de primera línea, brindaron información relevante en el contexto específico de pacientes que no pueden recibir bevacizumab, como la población objetivo del presente dictamen. Ambas RS coincidieron en sugerir que, basándose en comparaciones indirectas, aflibercept muestra un perfil de eficacia y seguridad comparable al de bevacizumab. Si bien no se identificaron datos sobre la incidencia de reacciones de hipersensibilidad ocular asociadas con aflibercept, se dispone de información sustancial respecto a otros eventos adversos relevantes en pacientes con DMRE de tipo exudativa. Estos eventos no parecieron diferir en frecuencia respecto a los observados con bevacizumab, lo que refuerza la idea de que ambos tratamientos presentan perfiles de seguridad similares en esta población.

En el contexto de EsSalud, los pacientes con DMRE de tipo exudativa reciben actualmente bevacizumab como tratamiento de primera línea. Sin embargo, en casos de intolerancia a este fármaco, no se dispone de una alternativa terapéutica para este subgrupo de pacientes con DMRE de tipo exudativa. Según los especialistas de EsSalud, estos pacientes son inicialmente sometidos al manejo de la reacción de hipersensibilidad y posteriormente permanecen en observación debido al vacío terapéutico existente. Este escenario pone de manifiesto un vacío en el manejo clínico, lo que podría propiciar la progresión de la enfermedad y un deterioro marcado de la calidad de vida de los pacientes afectados. Según una RS de estudios de intervención

en 4362 pacientes con DMRE de tipo exudativa sin tratamiento, la pérdida promedio de la agudeza visual mostró una tendencia progresiva, aumentando de 0,1 logMAR⁵ a los 3 meses (equivalente a una línea o 5 letras ETDRS) a 0,3 logMAR a los 12 meses (2,7 líneas o 14 letras ETDRS) y alcanzando 0,4 logMAR a los 24 meses (4 líneas o 20 letras ETDRS) (Wong et al., 2008). Asimismo, la proporción de pacientes que desarrollaron una pérdida severa de la visión (definida como una reducción de 6 líneas o 30 letras ETDRS) se incrementó de 21,3 % a los 6 meses al 41,9 % a los 3 años. Estos hallazgos sugieren que la ausencia de tratamiento se asocia con un deterioro progresivo de la visión. Por lo tanto, la observación del paciente sin brindar tratamiento alguno no sería una opción adecuada para este subgrupo. Esto subraya la necesidad urgente de identificar y disponer de alternativas terapéuticas para pacientes con DMRE de tipo exudativa con intolerancia a bevacizumab.

Asimismo, en el contexto de EsSalud, se han emitido previamente dictámenes que aprobaron el uso de aflibercept en pacientes con DMRE de tipo exudativa con respuesta inadecuada al tratamiento con bevacizumab, así como en pacientes con edema macular diabético refractario a este último fármaco (IETSI - EsSalud, 2021; IETSI - EsSalud., 2024). Estos antecedentes sugieren que aflibercept constituye una alternativa terapéutica aceptable y segura en condiciones similares a la de interés del presente dictamen de ETS, con un perfil de uso ya conocido dentro de EsSalud.

En conclusión, con todo lo mencionado previamente se consideraron los siguientes aspectos: i) Actualmente, en EsSalud, los pacientes con degeneración macular relacionada con la edad (DMRE) de tipo exudativa reciben bevacizumab como tratamiento de primera línea. No obstante, en los casos en los que se presenta intolerancia a este fármaco, no se dispone de una alternativa terapéutica dentro de la institución para este subgrupo de pacientes, lo que genera una situación de vacío terapéutico. ii) La ETS elaborada por la Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CDA-AMC) aprobó el uso de aflibercept en pacientes con DMRE exudativa con intolerancia a bevacizumab, en base a una RS con MAR que no encontró diferencias significativas en la mejoría de la agudeza visual entre aflibercept y bevacizumab como tratamientos de primera línea. En ese contexto, la CDA-AMC consideró que, en casos de intolerancia a bevacizumab, el uso de otros agentes anti-VEGF, como aflibercept, constituye una alternativa terapéutica razonable, dado su perfil de eficacia comparable en el tratamiento de la DMRE de tipo exudativa. iii) La evidencia disponible, aunque presenta limitaciones metodológicas y se basa en comparaciones indirectas, sugiere que aflibercept presenta un perfil de eficacia y seguridad similar a bevacizumab. Si bien no se identificaron datos específicos sobre la incidencia de reacciones de hipersensibilidad ocular asociadas con aflibercept, se dispone de información relevante sobre otros eventos adversos importantes en pacientes con DMRE de tipo exudativa que permiten considerar que aflibercept tendría un perfil de seguridad aceptable. iv) A nivel institucional, se cuenta con experiencia en el uso de aflibercept en pacientes con

⁵ Medición de agudeza visual en la tabla del logaritmo del mejor ángulo de resolución (logMAR), donde valores más cercanos a 0 indican mejor agudeza visual, mientras que valores más cercanos a 1,0, una peor capacidad visual.

DMRE de tipo exudativa refractaria a bevacizumab, así como en pacientes con edema macular diabético refractario al mismo fármaco. Estas condiciones clínicas comparten características relevantes con la población evaluada en el presente dictamen, lo que sugiere que aflibercept constituye una alternativa terapéutica aceptable y segura, con un perfil de uso ya conocido dentro de EsSalud.

VI. CONCLUSIÓN

Por lo expuesto, el Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación (IETSI) aprueba el uso de aflibercept en pacientes adultos con degeneración macular relacionada a la edad de tipo exudativa con intolerancia a bevacizumab, como producto farmacéutico no incluido en el Petitorio Farmacológico de EsSalud, según lo establecido en el Anexo N.º 1. La vigencia del presente dictamen preliminar es de dos años contados a partir de la fecha de su publicación. La continuidad de su aprobación estará sujeta a la evaluación de los resultados obtenidos y de la nueva evidencia que surja en el tiempo.

VII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Butler, E. T. S., Arnold-Vangsted, A., Schou, M. G., Anguita, R., Bjerager, J., Borrelli, E., Cehofski, L. J., Ferro Desideri, L., van Dijk, E. H. C., Faber, C., Grauslund, J., Hajari, J. N., Huemer, J., Klefter, O. N., Krogh Nielsen, M., Sabaner, M. C., Schneider, M., & Subhi, Y. (2025). Comparative efficacy of intravitreal anti-VEGF therapy for neovascular age-related macular degeneration: A systematic review with network meta-analysis. *Acta ophthalmologica*, 103(7), 741–763. <https://doi.org/10.1111/AOS.17506>
- CDA-AMC. (2014). *CDEC FINAL RECOMMENDATION- AFLIBERCEPT (Eylea — Bayer Inc.)*. https://www.cda-amc.ca/sites/default/files/cdr/complete/cdr_complete_SR0361-000_eylea_october_22_2014.pdf
- CDA-AMC. (2015). *Anti-vascular endothelial growth factor (VEGF) drugs for the treatment of retinal conditions*.
- Gen, S., Liu, S., Zhao, M., & Tang, L. (2025). Comparative efficacy and safety of faricimab, aflibercept, conbercept, and ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration: A systematic review and network meta-analysis. *European journal of pharmacology*, 1010, 178406. <https://doi.org/10.1016/J.EJPBAR.2025.178406>
- Chang, A. A., Broadhead, G. K., Hong, T., Joachim, N., Syed, A., Schlub, T. E., Toth, L., Peto, T., & Zhu, M. (2015). Intravitreal Aflibercept for Treatment-Resistant Neovascular Age-Related Macular Degeneration: 12-Month Safety and Efficacy Outcomes. *Ophthalmic research*, 55(2), 84–90. <https://doi.org/10.1159/000440886>
- CONITEC. (2021). *Aflibercepte e ranibizumabe para tratamento de Degeneração Macular Relacionada à Idade (DMRI) neovascular em pacientes acima de 60 anos*. https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/relatorios/2021/20210510_relatorio_608_aflibercepte_e_ranibizumabe_dmri.pdf
- Deng, Y., Qiao, L., Du, M., Qu, C., Wan, L., Li, J., & Huang, L. (2021). Age-related macular degeneration: Epidemiology, genetics, pathophysiology, diagnosis, and targeted therapy. *Genes & diseases*, 9(1), 62–79. <https://doi.org/10.1016/J.GENDIS.2021.02.009>
- DIGEMID. (2023). *Consulta Fichas Técnicas de Productos Biológicos. Eylea. Aflibercept 40mg/ml*. https://www.digemid.minsa.gob.pe/Archivos/FichasTecnicas/Biologicos/FT_PB_B_E00984_V01.pdf
- European Medicines Agency. (2024). *Eylea*. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/eylea#product-info>
- Fabre, M., Mateo, L., Lamaa, D., Baillif, S., Pagès, G., Demange, L., Ronco, C., & Benhida, R. (2022). Recent Advances in Age-Related Macular Degeneration Therapies. *Molecules*, 27(16), 5089. <https://doi.org/10.3390/MOLECULES27165089>

- Fleckenstein, M., Schmitz-Valckenberg, S., & Chakravarthy, U. (2024). Age-Related Macular Degeneration: A Review. *JAMA*, 331(2), 147–157. <https://doi.org/10.1001/JAMA.2023.26074>
- Food and Drug Administration. (2024). *Eylea*. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2023/125387s084lbl.pdf
- Hao, Q., & Bailey, S. (2023). *CADTH Health Technology Review Anti-Vascular Endothelial Growth Factor Drugs for Age-Related Macular Degeneration*. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK598219/pdf/Bookshelf_NBK598219.pdf
- IETSI - EsSalud. (2021). *Eficacia y seguridad de aflibercept para el tratamiento de pacientes con degeneración macular relacionada a la edad de tipo neovascular, luego del tratamiento con bevacizumab. Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N.º 023-DETS-IETSI-2021*.
- 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*.
- Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación. (2019). *GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA PARA EL DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE LA DEGENERACIÓN MACULAR RELACIONADA A LA EDAD*.
- IQWiG. (2013). *[A12-19] Aflibercept - Benefit assessment according to § 35a Social Code Book V (dossier assessment)*. <https://www.iqwig.de/en/projects/a12-19.html>
- Lorenzi, M., Ebohon, S., Kissner, J., Comiskey, J., Paap, M., Bouchet, C., Garnham, A., & Wissinger, E. (2025). Network Meta-Analysis of Bevacizumab Gamma Versus Competing Interventions for Treating Neovascular Age-Related Macular Degeneration in the United Kingdom. *Journal of Market Access & Health Policy*, 13(4), 58. <https://doi.org/10.3390/JMAHP13040058>
- Moraru, A. D., Danielescu, C., Iorga, R. E., Moraru, R. L., Zemba, M., & Branisteanu, D. C. (2024). Review of Guideline Recommendations for Optimal Anti-VEGF Therapy in Age-Related Macular Degeneration. *Life*, 14(10), 1220. <https://doi.org/10.3390/LIFE14101220>
- NICE. (2013). *Aflibercept solution for injection for treating wet age-related macular degeneration*. NICE. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta294>
- NICE. (2018). *Age-related macular degeneration*. NICE.
- Pham, B., Thomas, S. M., Lillie, E., Lee, T., Hamid, J., Richter, T., Janoudi, G., Agarwal, A., Sharpe, J. P., Scott, A., Warren, R., Brahmbhatt, R., MacDonald, E., Straus, S. E., & Tricco, A. C. (2019). Anti-vascular endothelial growth factor treatment for retinal conditions: a systematic review and meta-analysis. *BMJ open*, 9(5). <https://doi.org/10.1136/BMJOPEN-2018-022031>
- Plyukhova, A. A., Budzinskaya, M. V., Starostin, K. M., Rejdak, R., Bucolo, C., Reibaldi, M., & Toro, M. D. (2020). Comparative Safety of Bevacizumab, Ranibizumab, and Aflibercept for Treatment of Neovascular Age-Related Macular Degeneration (AMD): A Systematic Review and Network Meta-Analysis of Direct Comparative Studies. *Journal of clinical medicine*, 9(5). <https://doi.org/10.3390/JCM9051522>

- Rudnicka, A. R., Kapetanakis, V. V., Jarrar, Z., Wathern, A. K., Wormald, R., Fletcher, A. E., Cook, D. G., & Owen, C. G. (2015). Incidence of Late-Stage Age-Related Macular Degeneration in American Whites: Systematic Review and Meta-analysis. *American journal of ophthalmology*, *160*(1), 85-93. e3. <https://doi.org/10.1016/J.AJO.2015.04.003>
- Sarkar, A., Jayesh Sodha, S., Junnuthula, V., Kolimi, P., & Dyawanapelly, S. (2022). Novel and investigational therapies for wet and dry age-related macular degeneration. *Drug discovery today*, *27*(8), 2322–2332. <https://doi.org/10.1016/J.DRUDIS.2022.04.013>
- Schmid, M. K., Bachmann, L. M., Fäs, L., Kessels, A. G., Job, O. M., & Thiel, M. A. (2015). Efficacy and adverse events of aflibercept, ranibizumab and bevacizumab in age-related macular degeneration: a trade-off analysis. *British Journal of Ophthalmology*, *99*(2), 141–146. <https://doi.org/10.1136/BJOPHTHALMOL-2014-305149>
- SMC. (2013). *aflibercept 40mg/mL solution for intravitreal injection (Eylea®)*. https://scottishmedicines.org.uk/media/1217/aflibercept_eylea_final_march_2013_amended_030413_for_website.pdf
- Spooner, K., Hong, T., Wijeyakumar, W., & Chang, A. A. (2017). Switching to aflibercept among patients with treatment-resistant neovascular age-related macular degeneration: a systematic review with meta-analysis. *Clinical ophthalmology (Auckland, N.Z.)*, *11*, 161–177. <https://doi.org/10.2147/OPHTH.S125676>
- Sun, H., Li, L., Bu, F., Xin, X., Yan, J., & Huang, T. (2024). Two-year efficacy and safety of different anti-vascular endothelial growth factor regimens for neovascular age-related macular degeneration: a network meta-analysis of randomized controlled trials. *Eye*, *38*(18), 3473–3480. <https://doi.org/10.1038/s41433-024-03327-3>
- Tatsumi, T. (2023). Current Treatments for Diabetic Macular Edema. *International Journal of Molecular Sciences*, *24*(11). <https://doi.org/10.3390/IJMS24119591>
- The Royal College of Ophthalmologists. (2025). *Age Related Macular Degeneration Services: Recommendations*. <https://www.rcophth.ac.uk/wp-content/uploads/2021/08/AMD-Services-Commissioning-Guidance-Recommendations.pdf>
- Thomas, C. J., Mirza, R. G., & Gill, M. K. (2021). Age-Related Macular Degeneration. *The Medical clinics of North America*, *105*(3), 473–491. <https://doi.org/10.1016/J.MCNA.2021.01.003>
- Tricco, A. C., Thomas, S. M., Lillie, E., Veroniki, A. A., Hamid, J. S., Pham, B., Lee, T., Agarwal, A., Sharpe, J. P., Scott, A., Warren, R., Brahmabhatt, R., Macdonald, E., Janoudi, G., Muni, R. H., Francisconi, C. L. M., Richter, T., & Straus, S. E. (2021). Anti-vascular endothelial growth factor therapy for age-related macular degeneration: a systematic review and network meta-analysis. *Systematic reviews*, *10*(1), 315. <https://doi.org/10.1186/S13643-021-01864-6>
- Wong, T., Chakravarthy, U., Klein, R., Mitchell, P., Zlateva, G., Buggage, R., Fahrback, K., Probst, C., & Sledge, I. (2008). The natural history and prognosis of neovascular age-related macular degeneration: a systematic review of the literature and meta-analysis. *Ophthalmology*, *115*(1). <https://doi.org/10.1016/J.OPHTHA.2007.03.008>

Zhao, X. Y., Meng, L. H., Liu, S. zhi, & Chen, Y. X. (2021). Efficacy and safety of different agents, dosages and strategies of anti-vascular endothelial growth factor treatment for neovascular age-related macular degeneration: a network meta-analysis of randomized controlled trials. *Acta ophthalmologica*, 99(7), e1041–e1050. <https://doi.org/10.1111/AOS.14756>

VIII. ANEXOS

Anexo N.º 1. Condiciones de Uso

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

Diagnóstico/condición de salud	Pacientes adultos con degeneración macular relacionada a la edad de tipo exudativa con intolerancia a bevacizumab**
Grupo etario	50 años o más
Tiempo máximo que el Comité Farmacoterapéutico puede aprobar el uso del medicamento en cada paciente	6 meses
Condición clínica del paciente para ser apto de recibir el tratamiento[§]	Se debe acreditar con documentos de la historia clínica todos los siguientes criterios: <ul style="list-style-type: none"> - Paciente con el diagnóstico de base de degeneración macular relacionada a la edad de tipo exudativa mediante tomografía de coherencia óptica. - Reporte de intolerancia** a tratamiento con bevacizumab descrito en la historia clínica. - Ausencia de contraindicación[€] de uso de aflibercept, según lo estipulado en el inserto del medicamento aprobado por DIGEMID^º.
Presentar la siguiente información en los reportes de seguimiento[§] utilizando el Anexo N.º 7	Presentar la siguiente información después de iniciado el tratamiento: <ul style="list-style-type: none"> - Evolución del cuadro clínico del paciente por el médico tratante* (respuesta clínica[£]). - Notificación de sospecha de reacción adversa registrada en el ESSI (ítem de notificación de RAM^º) y con resultado de la evaluación de causalidad como definitivo o probable por el Comité de Farmacovigilancia † del centro asistencial de corresponder.
Criterios para la suspensión del medicamento	<ul style="list-style-type: none"> - Intolerancia, reacción alérgica o sospecha de reacción adversa seria al producto. - Falta de respuesta clínica[£]. - Otros según información de la etiqueta del producto aprobada por DIGEMID.

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

**Intolerancia a bevacizumab: Hipersensibilidad al principio activo y/o excipientes tales como vitritis, incremento de la presión intraocular, entre otros.

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

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

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

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

º DIGEMID: Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas

º RAM: Reacción adversa medicamentosa.

IX. MATERIAL SUPLEMENTARIO

ANEXO A: ESTRATEGIAS DE BÚSQUEDA

Tabla S1. Estrategia de Búsqueda para PubMed

Base de datos	PubMed Fecha de búsqueda: 03 de diciembre de 2025	Resultado
Estrategia	#1 (Macular Degeneration[Mesh] OR Macular Degeneration*[tiab] OR Macular Dystroph*[tiab] OR Maculopath*[tiab] OR Geographic Atroph*[tiab] OR Macular Edema*[tiab] OR Irvine-Gass[tiab] OR AMD[tiab]) AND (Aflibercept[nm] OR Aflibercept[tiab] OR Zaltrap[tiab] OR Eylea[tiab] OR Eyllia[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]))	510

Tabla S2. Estrategia de Búsqueda para Cochrane Library

Base de datos	Cochrane Library Fecha de búsqueda: 03 de diciembre de 2025	Resultado
Estrategia	#1 MH Macular Degeneration	64
	#2 (Macular NEAR/1 Degeneration*):ti,ab,kw	4161
	#3 (Macular NEAR/1 Dystroph*):ti,ab,kw	37
	#4 Maculopath*:ti,ab,kw	465
	#5 (Geographic NEAR/1 Atroph*):ti,ab,kw	562
	#6 (Macular NEAR/1 Edema*):ti,ab,kw	3992
	#7 Irvine-Gass:ti,ab,kw	13
	#8 AMD:ti,ab,kw	3215
	#9 #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8	8974
	#10 MH Aflibercept	23
	#11 Aflibercept:ti,ab,kw	1341
	#12 Zaltrap:ti,ab,kw	18
	#13 Eylea:ti,ab,kw	194
	#14 Eyllia:ti,ab,kw	0
	#15 #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14	1375
	#16 #9 AND #15	1010
	#17 #9 AND #16	1010

Tabla S3. Estrategia de Búsqueda para LILACS

Base de datos	LILACS Fecha de búsqueda: 03 de diciembre de 2025	Resultado
Estrategia	#1 ((mh:(macular degeneration) OR (macular degeneration*) OR (degeneracion macular) OR (degeneração macular) OR (macular dystroph*) OR (distrofia macular) OR (maculopath*) OR (maculopat*) OR (geographic atroph*) OR (atrofia geografica) OR (macular edema*) OR (edema macular) OR (irvine-gass) OR (amd)) AND ((aflibercept) OR (zaltrap) OR (eylea) OR (eyllia))) AND db:("BRISA" OR "LILACS") AND instance:"lilacsplus"	22

ANEXO B: ESTUDIOS EXCLUIDOS A TEXTO COMPLETO

Tabla S4. Motivos de exclusión de los documentos revisados a texto completo

Cita	Diseño o tipo de documento	Motivo de exclusión
(NICE, 2018)	GPC	No aborda pacientes con DMRE con intolerancia a bevacizumab
(The Royal College of Ophthalmologists, 2025)	GPC	No emplea un sistema de gradación de la evidencia.
(Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación, 2019)	GPC	No aborda pacientes con DMRE con intolerancia a bevacizumab
(SMC, 2013)	ETS	No evalúa la tecnología en pacientes con DMRE con intolerancia a bevacizumab
(NICE, 2013)	GPC	No evalúa la tecnología en pacientes con DMRE con intolerancia a bevacizumab
(IQWiG, 2013)	ETS	No evalúa la tecnología en pacientes con DMRE con intolerancia a bevacizumab
(CONITEC, 2021)	ETS	No evalúa la tecnología en pacientes con DMRE con intolerancia a bevacizumab
(CDA-AMC, 2014)	ETS	No evalúa la tecnología en pacientes con DMRE con intolerancia a bevacizumab
(Hao & Bailey, 2023)	ETS	No evalúa la tecnología en pacientes con DMRE con intolerancia a bevacizumab
(Schmid et al., 2015)	RS con MAR	No aborda pacientes con DMRE con intolerancia a bevacizumab ni realiza comparaciones entre los agentes de interés
(Tricco et al., 2021)	RS con MAR	No aborda pacientes con DMRE con intolerancia a bevacizumab ni realiza comparaciones entre los agentes de interés
(Zhao et al., 2021)	RS con MAR	No aborda pacientes con DMRE con intolerancia a bevacizumab ni realiza comparaciones entre los agentes de interés
(Cen et al., 2025)	RS con MAR	No aborda pacientes con DMRE con intolerancia a bevacizumab ni realiza comparaciones entre los agentes de interés
(Lorenzi et al., 2025)	RS con MAR	No aborda pacientes con DMRE con intolerancia a bevacizumab ni realiza comparaciones entre los agentes de interés
(Butler et al., 2025)	RS con MAR	No aborda pacientes con DMRE con intolerancia a bevacizumab ni realiza comparaciones entre los agentes de interés
(Pham et al., 2019)	RS con MA	No aborda pacientes con DMRE con intolerancia a bevacizumab ni realiza comparaciones entre los agentes de interés
(Spooner et al., 2017)	RS con MA	No aborda pacientes con DMRE con intolerancia a bevacizumab ni realiza comparaciones entre los agentes de interés
(Chang et al., 2015)	ECA	No aborda pacientes con DMRE con intolerancia a bevacizumab

ANEXO C: RESULTADOS DE LAS HERRAMIENTAS UTILIZADAS PARA LA EVALUACIÓN DE LA CALIDAD DE LA EVIDENCIA

Tabla S5. Evaluación metodológica de revisiones sistemáticas según el instrumento AMSTAR 2 modificado por el IETSI

Ítem del instrumento AMSTAR 2	Sun et al., 2024	Plyukhova et al., 2020
1. ¿Las preguntas de investigación y los criterios de inclusión para la revisión incluyen los componentes PICO?	Si	Si
2. ¿El reporte de la revisión contiene una declaración explícita de que los métodos de la revisión fueron establecidos con anterioridad a su realización y justifica cualquier desviación significativa del protocolo?	Si	No
3. ¿Los autores de la revisión explicaron su decisión sobre los diseños de estudio a incluir en la revisión?	Si	Si
4. ¿Los autores de la revisión usaron una estrategia de búsqueda bibliográfica exhaustiva?	Si	Si
5. ¿Los autores de la revisión realizaron la selección de estudios por duplicado?	Si	Si
6. ¿Los autores de la revisión realizaron la extracción de datos por duplicado?	Si	Si
7. ¿Los autores de la revisión proporcionaron una lista de estudios excluidos y justificaron las exclusiones?	No	No
8. ¿Los autores de la revisión describieron los estudios incluidos con suficiente detalle?	Si	Si
9. ¿Los autores de la revisión usaron una técnica satisfactoria para evaluar el riesgo de sesgo de los estudios individuales incluidos en la revisión?	Si	Si
10. ¿Los autores de la revisión reportaron las fuentes de financiación de los estudios incluidos en la revisión?	No	No
11. Si se realizó un meta-análisis, ¿los autores de la revisión usaron métodos apropiados para la combinación estadística de resultados?	Si	Si
12. Si se realizó un meta-análisis, ¿los autores de la revisión evaluaron el impacto potencial del riesgo de sesgo en estudios individuales sobre los resultados del meta-análisis u otra síntesis de evidencia?	Si	Si
13. ¿Los autores de la revisión consideraron el riesgo de sesgo de los estudios individuales al interpretar / discutir los resultados de la revisión?	Si	Si
14. ¿Los autores de la revisión proporcionaron una explicación satisfactoria y discutieron cualquier heterogeneidad observada en los resultados de la revisión?	Si	Si
15. Si se realizó síntesis cuantitativa ¿los autores de la revisión llevaron a cabo una adecuada investigación del sesgo de publicación (sesgo de estudio pequeño) y discutieron su probable impacto en los resultados de la revisión?	No	No
16. ¿Los autores de la revisión informaron de cualquier fuente potencial de conflicto de intereses, incluyendo cualquier financiamiento recibido para llevar a cabo la revisión?	Si	Si