

c. Tratamiento de Elección

Pregunta 3: En personas con DMRE exudativa, ¿se debería utilizar antiangiogénicos para el tratamiento de la enfermedad?

Conceptos previos:

La degeneración macular relacionada a la edad presenta diferentes estadios clínicos que van desde una lesión incipiente hasta un daño extenso con compromiso de la agudeza visual del paciente. Dentro de este espectro clínico se encuentra la forma exudativa, una de las formas más severas de la enfermedad. Este estadio clínico se caracteriza por la presencia y crecimiento de neovasos de origen coroideo en el espacio subretiniano, lo cual altera la perfusión tisular y con ello la difusión de nutrientes y oxígeno. (22) Este daño de manera sostenida termina ocasiona microhemorragias y exudados en la retina, lo que finalmente conduce a la ceguera. En el proceso de neoangiogénesis, el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) cumple un rol fundamental en la fisiopatología de la enfermedad, ya que la estimulación tisular por parte de este factor origina y perpetúa la neovascularización (42).

Conociendo la fisiopatología, se diseñaron fármacos para inhibir la acción del VEGF, estos fármacos denominados antiangiogénicos han demostrado tener efecto significativo, mejorando la agudeza visual en estos pacientes (43).

Justificación de la pregunta:

Debido a que existen múltiples fármacos antiangiogénicos disponibles es necesario evaluar la evidencia científica de cada uno de ellos para determinar cuál será el fármaco de elección en el manejo de esta enfermedad. Por ello la presente GPC, incluyó la pregunta sobre el uso de antiangiogénicos para evaluar la eficacia y seguridad de su uso.

Preguntas PICO abordadas en esta pregunta clínica:

La presente pregunta clínica abordó las siguientes preguntas PICO:

Pregunta PICO	Paciente / Problema	Intervención / Comparación	Desenlaces de la intervención
3.1	Pacientes con DMRE exudativa	anti-VEGF intravítreo versus control	<ul style="list-style-type: none"> • Ganancia de ≥ 15 de AV al año • Pérdida de < 15 letras de AV • Calidad de vida • Eventos adversos
3.2	Pacientes con DMRE exudativa	anti-VEGF intravítreo versus anti-VEGF intravítreo	<ul style="list-style-type: none"> • Ganancia de ≥ 15 de AV al año • Pérdida de < 15 letras de AV • Calidad de vida • Eventos adversos

PICO 3.1 anti-VEGF intravítreo vs control:

Búsqueda de Evidencia:

RS	Puntaje en AMSTAR 2	Fecha de la búsqueda (mes y año)	Número de estudios que responden la pregunta de interés	Desenlaces críticos o importantes que son evaluados por la RS
Solomon (2019) (44)	14/16	enero 2018	6	<ul style="list-style-type: none"> • Ganancia de ≥ 15 letras de AV al año • Pérdida de < 15 letras de AV al año • Calidad de vida • Eventos adversos
NICE (2018) (13)	13/16	enero 2017	6	<ul style="list-style-type: none"> • Ganancia de ≥ 15 letras de AV al año • Pérdida de < 15 letras de AV al año • Eventos adversos

Resumen de la evidencia:

Se decidió tomar como referencia la RS de Solomon (2019) (44), debido a que es de buena calidad y en la que se realizó una búsqueda reciente incluyendo el mismo número de ECA que la RS de NICE.

Los ECA incluidos en la RS de Solomon (2019) (44) tuvieron como anti-VEGF intravítreo a ranibizumab (ANCHOR 2006; MARINA 2006; PIER 2008), bevacizumab (ABC 2010; Sacu 2009) y pegaptinib (VISION 2004). Además, la mayoría de ECA tuvieron como grupo control a las inyecciones simuladas.

• **Ganancia de ≥ 15 de AV al año**

- El GEG consideró no actualizar la RS de Solomon (2019) (44), debido a la reciente búsqueda y a su adecuada calidad metodológica.
- Resumen de la evidencia:
 - La RS de Solomon (2019) (44) realizó un MA de 6 ECA (n=2667) que encontró que la ganancia de 15 letras o más de AV al año **fue mayor** en el grupo tratado con **anti-VEGF** (n=1847) en comparación con el grupo control (n=820) (RR: 4.19; IC 95%: 2.32 a 7.55).

• **Pérdida de < 15 de AV al año**

- El GEG consideró no actualizar la RS de Solomon (2019) (44), debido a la reciente búsqueda y a su adecuada calidad metodológica.
- Resumen de la evidencia:
 - La RS de Solomon (2019) (44) realizó un MA de 6 ECA (n=2667) que encontró que la pérdida de menos de 15 letras de AV al año **fue mayor** en el grupo tratado con **anti-VEGF** (n=1847) en comparación con el grupo control (n=820) (RR: 1.40; IC 95%: 1.27 a 1.55).

- **Calidad de vida relacionada con la visión al año**
 - El GEG consideró no actualizar la RS de Solomon (2019) (44), debido a la reciente búsqueda y a su adecuada calidad metodológica.
 - Resumen de la evidencia:
 - La RS de Solomon (2019) (44) realizó un MA de 2 ECA (n=1134) que encontró que la diferencia de medias del puntaje de calidad de vida relacionada con la visión al año fue 6.69 (3.38 a 9.99) **a favor** del grupo tratado con anti-VEGF (n=754) en comparación con el grupo control (n=380).
- **Eventos adversos sistémicos al año**
 - El GEG consideró no actualizar la RS de Solomon (2019) (44), debido a la reciente búsqueda y a su adecuada calidad metodológica.
 - Resumen de la evidencia:
 - La RS de Solomon (2019) (44) realizó un MA de 6 ECA (n=2667) que encontró que la incidencia de eventos adversos sistémicos al año **fue similar** en el grupo tratado con **anti-VEGF** en comparación con el grupo control (RR: 0.17; IC 95%: 0.01 a 4.24 – RR: 2.08; IC 95%: 0.23 a 18.45).
- **Eventos adversos oculares al año**
 - El GEG consideró no actualizar la RS de Solomon (2019) (44), debido a la reciente búsqueda y a su adecuada calidad metodológica.
 - Resumen de la evidencia:
 - La RS de Solomon (2019) (44) realizó un MA de 6 ECA (n=2667) que encontró que la incidencia de eventos adversos oculares al año **fue similar** en el grupo tratado con **anti-VEGF** en comparación con el grupo control (RR: 0.52; IC 95%: 0.03 a 8.25 – RR: 2.71; IC 95%: 1.36 a 5.42).

Balance beneficios/riesgos y calidad de la evidencia:

- En comparación con el grupo control, la inyección intravítrea de antiangiogénicos presentó:
 - Mayor ganancia de 15 letras o más de AV al año (calidad de la evidencia: **Moderada**, ver **Anexo N° 4**)
 - Mayor pérdida de menos de 15 letras de AV al año (calidad de la evidencia: **Alta**, ver **Anexo N° 4**)

- Mayor calidad de vida relacionada a la visión al año (calidad de la evidencia: **Moderada**, ver **Anexo N° 4**)
- Similar incidencia de eventos adversos sistémicos (calidad de la evidencia: **Moderada**, ver **Anexo N° 4**)
- Similar incidencia de eventos adversos oculares (calidad de la evidencia: **Moderada**, ver **Anexo N° 4**)
- **Conclusión:** La inyección intravítrea de es más beneficioso que no darla (calidad de la evidencia: **Moderada**).

Valoración de los desenlaces por los pacientes: El GEG consideró que los desenlaces priorizados serían relevantes para los pacientes.

Preferencias de los pacientes/familiares: El GEG consideró que los pacientes/familiares estarían de acuerdo con recibir la inyección intravítrea de antiangiogénico, debido a que es de rápida administración y de uso ambulatorio.

Aceptabilidad de los profesionales de la salud: El GEG consideró que los médicos especialistas aceptarían con facilidad el uso de la inyección intravítrea de antiangiogénico, ya que es una práctica habitual.

Factibilidad: El GEG consideró que el uso de la inyección intravítrea de antiangiogénico es factible, ya que se encuentra disponible en la institución.

Uso de recursos: El GEG consideró que el uso de la inyección intravítrea de antiangiogénico es a largo plazo menos costoso, dado que el tratamiento oportuno de la DMRE exudativa previene la ceguera y la discapacidad relacionada.

Dirección y fuerza de la recomendación:

- **Dirección de la recomendación:** Considerando que la inyección intravítrea de antiangiogénico es más beneficiosa que no darla, en el tratamiento de la DMRE exudativa, se decidió emitir una recomendación **a favor del uso de la inyección intravítrea de antiangiogénico**.
- **Fuerza de la recomendación:** Considerando que la calidad de la evidencia fue moderada; y que el uso de la inyección intravítrea de antiangiogénico es factible, aceptada por los pacientes y especialistas, se decidió establecer una recomendación como **fuerte**.

PICO 3.2 anti-VEGF intravítreo vs anti-VEGF intravítreo:

Búsqueda de Evidencia:

Para esta pregunta no se realizó una búsqueda ya que se contó con el Dictamen de IETSI-EsSalud 2017 (33) que respondía a la PICO abordada por la pregunta. A continuación, se resume las características del dictamen encontrado:

RS	Puntaje en AMSTAR 2	Fecha de la búsqueda (mes y año)	Número de estudios que responden la pregunta de interés	Desenlaces críticos o importantes que son evaluados por la RS
IETSI-EsSalud (2017) (45)	12/16	Enero 2017	1 RS (7 ECA) 1 ECA	<ul style="list-style-type: none"> • Ganancia de 15 letras o más al año. • Ganancia de 15 letras o más a los 2 años. • Eventos adversos • Costo-minimización

Resumen de la evidencia:

Tratándose de una normativa institucional se decidió tomar como fundamento el Dictamen de IETSI-EsSalud 2017 (45). El Dictamen precitado resumen la evidencia de la siguiente manera:

- **Mejora en la agudeza visual corregida a los 12 meses**
 - El Dictamen de IETSI-EsSalud 2017, muestra la evidencia de 8 ECA (3144 pacientes) en los que se comparó el uso de bevacizumab (n=1542) versus ranibizumab (n=1602). No se hallaron diferencias entre los grupos para una mejora en la agudeza visual corregida a los 12 meses (ganancia mayor o igual a 15 letras) (bevacizumab: 371/1542= 24,0%; ranibizumab: 403/1602= 25,1%; RR 0.96; IC95% 0.85 – 1.08).

- **Mejora en la agudeza visual a los 24 meses**
 - El Dictamen de IETSI-EsSalud 2017 muestra la evidencia 2 ECA (1295 pacientes) en los que se comparó el uso de bevacizumab (n=629) versus ranibizumab (n=666). No se hallaron diferencias entre los grupos para una mejora en la agudeza visual corregida a los 24 meses (ganancia mayor o igual a 15 letras) (bevacizumab: 153/629= 24,3%; ranibizumab: 188/666= 28,2%; RR 0.86; IC95% 0.72 – 1.03).

- **Eventos Adversos al año**
 - El Dictamen RS de IETSI-EsSalud 2017, muestra la evidencia de cuatro ECA (2486 pacientes) en la que se comparó el uso bevacizumab (n=1227) versus ranibizumab (n=1259). En ella se comparó 4 eventos adversos:
 - Muerte. No se halló diferencias entre los grupos con respecto a este evento adverso (bevacizumab: 25/1227= 2,0%; ranibizumab: 20/1259= 1.6%; RR 1.28; IC95% 0.72 – 2.30).

- Eventos aterotrombóticos. No se halló diferencias entre los grupos con respecto a este evento adverso (bevacizumab: 21/1227= 1,7%; ranibizumab: 23/1259= 1.82%; RR 0.94; IC95% 0.52 – 1.69).
 - Trombosis venosa. No se halló diferencias entre los grupos con respecto a este evento adverso (bevacizumab: 8/1227= 0,6%; ranibizumab: 2/1259= 0.15%; RR 3.06; IC95% 0.83 – 11.25).
 - Al menos un evento sistémico serio. Se halló una ligera diferencia entre los grupos con respecto a este evento adverso en contra de bevacizumab (bevacizumab: 228/1227= 18,6%; ranibizumab: 188/1259= 14.9; RR 1.24; IC95% 1.04 – 1.48). Sin embargo, el resultado es impreciso y el evento adverso incluye tanto los eventos adversos sistémicos relacionados y no relacionados al tratamiento, por lo cual hay variables confusoras que no fueron controladas al registrar este evento y por ende en su posterior análisis.
- **Eventos Adversos a los dos años**
 - El Dictamen de IETSI-EsSalud 2017, muestra la evidencia de dos ECA (1795 pacientes) en la que se comparó el uso bevacizumab (n=882) versus ranibizumab (n=913). En ella se compararon 4 eventos adversos:
 - Muerte. No se halló diferencias entre los grupos con respecto a este evento adverso (bevacizumab: 51/1227= 4,2%; ranibizumab: 47/1259=3.7%; RR 1.12%; IC95% 0.76 – 1.65).
 - Eventos aterotrombóticos. No se halló diferencias entre los grupos con respecto a este evento adverso (bevacizumab: 39/1227= 3,2%; ranibizumab: 41/1259= 3.3%; RR 0.98; IC95% 0.64 – 1.51).
 - Trombosis venosa. No se halló diferencias entre los grupos con respecto a este evento adverso (bevacizumab: 14/1227= 1,1%; ranibizumab: 6/1259= 0.5%; RR 2.42; IC95% 0.93 – 6.28).
 - Al menos un evento sistémico serio. Se halló una ligera diferencia entre los grupos con respecto a este evento adverso en contra de bevacizumab (bevacizumab: 314/1227= 25,6%; ranibizumab: 261/1259= 20.7%; RR 1.20; IC95% 1.05 – 1.37). De igual forma que en el resultado al primer año, la imprecisión del estimado y el no distinguir entre eventos relacionados y no relacionados al tratamiento, genera que la certeza de esta información no sea adecuada.
- **Estudio de Costo-minimización:**
 - El uso bevacizumab en vez de Ranibizumab, implicaría menores gastos para la institución, permitiendo ahorrar 41 000 a 44 000 soles por cada paciente tratado en 2 años.

Dictamen Definitivo de Evaluación de Tecnología Sanitaria

El GEG consideró importante señalar al bevacizumab intravítreo como el tratamiento de elección para EsSalud, de acuerdo a la normativa vigente en el Dictamen de IETSI-EsSalud 2017 (45). El Dictamen precitado concluye que “la revisión de la evidencia científica sugiere que tanto ranibizumab como bevacizumab tienen una eficacia, efectividad y seguridad similar, pero el costo de ranibizumab para inyección intravítrea, en el contexto peruano es aproximadamente 12 a 35 veces el costo de bevacizumab.” En ese sentido, el dictamen recomienda excluir del petitorio farmacológico de EsSalud al producto farmacéutico ranibizumab, considerando que bevacizumab se encuentra incluido en el petitorio farmacológico de EsSalud y está indicado en DMRE (Dictamen Definitivo de Evaluación de Tecnología Sanitaria).

Planteamiento de puntos de buenas prácticas clínicas:

1. El GEG consideró importante señalar que el inicio de tratamiento con bevacizumab intravítreo se realizará en personas con DMRE exudativa con pérdida de la agudeza visual aguda o subaguda y que no tengan daño estructural permanente de la fovea (atrofia o cicatriz fibrosa), tal como recomienda la GPC NICE (2018) (13).
2. El GEG consideró importante mencionar las siguientes indicaciones en relación al uso de bevacizumab fuera de etiqueta:
 - Realizar el consentimiento informado antes de su aplicación.
 - Aplicar 1.25 mg en 0.05 ml por inyección intravítrea.
 - Considerar usar el esquema: Tres dosis de carga con intervalo mensual, seguido de la aplicación del fármaco según necesidad (PRN) a criterio del médico tratante.
 - Seguir el protocolo de preparación y administración elaborado por IETSI EsSalud.
3. El GEG consideró importante evaluar la posibilidad de administrar tratamiento con bevacizumab intravítreo en personas con DMRE exudativa con atrofia o cicatriz fibrosa, en quienes se espera un beneficio en la función visual general (si el ojo afectado es el de mejor agudeza visual), tal como recomienda la GPC NICE (2018) (13).

Recomendaciones y puntos de buenas prácticas clínicas:

Recomendaciones:

1. En personas con DMRE exudativa, recomendamos utilizar antiangiogénicos intravítreos.

Recomendación fuerte en a favor

Calidad de la evidencia: Moderada (⊕⊕⊕⊖)

Dictamen Definitivo de Evaluación de Tecnología Sanitaria

2. En personas con DMRE exudativa, el bevacizumab intravítreo es el tratamiento de primera línea.

Puntos de buena práctica clínica:

3. Iniciar el tratamiento con bevacizumab intravítreo en personas con DMRE exudativa con pérdida de la agudeza visual aguda o subaguda y que no tengan daño estructural permanente de la fovea (atrofia o cicatriz fibrosa).
4. Con respecto al uso de bevacizumab fuera de la etiqueta:
 - Realizar el consentimiento informado antes de su aplicación.
 - Aplicar 1.25 mg en 0.05 ml por inyección intravítrea.
 - Considerar usar el esquema: Tres dosis de carga con intervalo mensual, seguido de la aplicación del fármaco según necesidad (PRN) a criterio del médico tratante.
 - Seguir el protocolo de preparación y administración elaborado por IETSI EsSalud.
5. En personas con DMRE exudativa con atrofia o cicatriz fibrosa, considerar el tratamiento con bevacizumab intravítreo solo si se espera un beneficio en la función visual general de la persona (si el ojo afectado es el de mejor agudeza visual).