



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 043-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2018 EFICACIA Y SEGURIDAD DE AFLIBERCEPT PARA EL TRATAMIENTO DE LA VASCULOPATÍA COROIDEA POLIPOIDAL REFRACTARIA A ANTIANGIOGÉNICOS (BEVACIZUMAB O RANIBIZUMAB)

**SUBDIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE PRODUCTOS FARMACEÚTICOS 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

Noviembre, 2018



EQUIPO REDACTOR:

1. Fabián Alejandro Fiestas Saldarriaga – Gerente, Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias - IETSI-ESSALUD.
2. Verónica Victoria Peralta Aguilar – Sub Gerente - Subdirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias - IETSI-ESSALUD.
3. Paula Alejandra Burela Prado – Directora, Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias - IETSI-ESSALUD.
4. Yuani Miriam Román Morillo - Equipo Técnico Evaluador, Subdirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias - IETSI-ESSALUD.
5. Doris Amparo Quiroz Cerna – Médica Oftalmóloga, Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen – ESSALUD.

CONFLICTO DE INTERÉS

Los miembros del equipo redactor manifiestan no tener conflicto de interés de tipo financiero respecto al productos farmacéuticos evaluados.

FUENTES DE FINANCIAMIENTO

Seguro Social de Salud – ESSALUD.

CITACIÓN

IETSI-EsSalud. Eficacia y seguridad de aflibercept para el tratamiento de la vasculopatía coroidea polipoidal refractaria a antiangiogénicos (bevacizumab o ranibizumab). Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N.º 043-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2018. Lima, Perú, 2018.

LISTA DE SIGLAS Y ACRÓNIMOS

Anti-VEGF	Anti vascular endothelial growth factor (anti-angiogénico)
AV	Agudeza visual
BCVA	Best corrected visual acuity
DMAE	Degeneración macular asociada con la edad
EA	Eventos adversos
ECA	Ensayo clínico aleatorizado
FDA	(US) Food and Drug Administration
GPC	Guías de Práctica Clínica
ICGA	Indocyanine green angiography
logMAR	Logaritmo del mínimo ángulo de resolución
OCT	Optical coherence tomography
PDT	Photodynamic therapy
VCP	Vasculopatía coroidea polipoidal
VEGF	Vascular endothelial growth factor

CONTENIDO

<u>I. RESUMEN EJECUTIVO</u>	5
<u>II. INTRODUCCIÓN</u>	7
A. <u>ANTECEDENTES</u>	7
B. <u>ASPECTOS GENERALES</u>	8
C. <u>TECNOLOGÍA SANITARIA DE INTERÉS: AFLIBERCEPT</u>	10
<u>III. METODOLOGÍA</u>	12
A. <u>ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA</u>	12
B. <u>CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD</u>	12
C. <u>TÉRMINOS DE BÚSQUEDA</u>	12
<u>IV. RESULTADOS</u>	13
A. <u>SINOPSIS DE LA EVIDENCIA</u>	14
B. <u>DESCRIPCIÓN Y EVALUACIÓN DE LA EVIDENCIA</u>	14
i. <u>ESTUDIOS PRIMARIOS</u>	14
<u>V. DISCUSIÓN</u>	21
<u>VI. CONCLUSIONES</u>	25
<u>VII. RECOMENDACIONES</u>	27
<u>VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS</u>	28

I. RESUMEN EJECUTIVO

- La vasculopatía coroidea polipoidal (VCP) es una afección vascular de la coroides que se caracteriza por el desarrollo de dilataciones aneurismáticas, en forma de pólipos, de los vasos de la coroides. Además, se acompaña de formación anómala de vasos sanguíneos en forma ramificada. El diagnóstico se basa en el hallazgo de dilataciones polipoideas en la angiografía con indocianina verde. Los pólipos coroideos y la neovascularización pueden conducir a episodios recurrentes de desprendimiento de retina con exudados, desprendimiento epitelial con pigmento hemorrágico y hemorragia subretiniana.
- Inicialmente el tratamiento del VCP consistía en la terapia fotodinámica (PDT, por sus siglas en inglés *photodynamic therapy*) con verteporfina. Posteriormente, este fue reemplazado por los agentes anti receptor del factor de crecimiento endotelial vascular (anti-VEGF, por sus siglas en inglés *vascular endothelial growth factor*), como bevacizumab, ranibizumab y aflibercept, en el tratamiento de primera línea en pacientes con VCP. La extensión de su uso en esta población fue a partir de los resultados de ensayos clínicos aleatorizados (ECA) en la degeneración macular asociada a la edad (DMAE), pero que no distinguieron a los pacientes con VCP a pesar de que los efectos de la terapia anti-VEGF para la VCP puede diferir de aquellos con DMAE.
- En la institución se encuentra disponible el uso de bevacizumab para el tratamiento de primera línea de los casos de VCP. Sin embargo, algunos pacientes continuaran con actividad de la enfermedad, para quienes se requiere de opciones de tratamiento. El objetivo del presente dictamen fue evaluar la mejor evidencia disponible con respecto a la eficacia y perfil tóxico de aflibercept intra-vítreo en el tratamiento de la VCP refractario a anti-angiogénicos (bevacizumab o ranibizumab).
- La búsqueda de la literatura científica no identificó ningún ensayo clínico aleatorizado en la población de interés. En su lugar solo se identificaron escasos estudios de series de casos, que representan el nivel más bajo de evidencia. Pero que, además, presentaron importantes limitaciones metodológicas que disminuyen en gran medida la confianza en sus resultados. Los problemas metodológicos se relacionaron con problemas en la definición de los pacientes, los análisis estadísticos, el reporte de los resultados, un periodo corto de seguimiento y muestras pequeñas.
- La definición de ser refractario al tratamiento con anti-VEGF estaba ausente o no era uniforme entre los estudios. Cada estudio incluyó entre 10 y 30 ojos, un número muy limitado y con alto riesgo de errores tipo I y II. Los autores realizaron múltiples comparaciones sin implementar ningún ajuste. Los resultados se

reportaron de manera incompleta sin agregar información de los valores de varianza o valores de significancia. En algunos estudios que incluyeron tanto a pacientes con VCP y DMAE, los resultados no se presentaron de manera diferenciada por diagnóstico. Respecto a los resultados reportados, no había consistencia en los desenlaces evaluados ni en las escalas con las que fueron medidas o los presentaron de manera cualitativa sin definiciones claras. Tampoco hubo uniformidad en el tratamiento con aflibercept. Así, el número de dosis de carga y de mantenimiento fueron inconsistentes, además, de que el tiempo de tratamiento fue corto (entre 3 y 6 meses) y solo un estudio presentó sus resultados a los 12 meses.

- Actualmente, no existe evidencia de calidad adecuada que informe de manera consistente acerca de los efectos de beneficio y daño en los pacientes con VCP que han recibido previamente un anti-VEGF y persisten con signos de actividad de enfermedad. Los escasos estudios de series de casos que incluyeron a este tipo de población son de muy baja calidad metodológica y solo pueden ser considerados de manera anecdótica.
- Adicionalmente, en el presente dictamen se ha identificado estudios de mayor calidad en pacientes con VCP sin tratamiento con anti-VEGF previo, en los cuales se ha comparado la monoterapia con anti-VEGF frente a la terapia combinada de anti-VEGF más PDT. Los resultados han mostrado semejanza en la ganancia de la función visual, pero con mayores tasas de cierre de pólipos con la terapia combinada. Dado que los pólipos son una marca característica del VCP, es importante estudiar estas alternativas y su efecto en el curso de la enfermedad.
- Los estudios de series de casos que incluyeron la población de interés en este dictamen no reportaron eventos adversos, o lo hicieron de manera incompleta, situación que no permite saber cuál es el perfil de toxicidad de aflibercept en los pacientes con VCP y uso previo de anti-VEGF.
- Actualmente, las inyecciones intra-vítreo de agentes anti-VEGF son el tratamiento estándar de la DMAE típicamente neovascular por más de una década, aún no se ha establecido cual es el tratamiento de elección para el VCP. Con la evidencia disponible, la incertidumbre es alta respecto a la potencial eficacia de aflibercept en el tratamiento de segunda línea en pacientes con VCP. Asimismo, la ausencia de datos de toxicidad a nivel ocular y sistémico, no permite evaluar la relación beneficio/riesgo de aflibercept.
- Por lo expuesto, el Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación IETSI no aprueba el uso de aflibercept para el tratamiento de la

vasculopatía coroidea polipoidal refractario a anti-angiogénicos (bevacizumab o ranibizumab).

II. INTRODUCCIÓN

A. ANTECEDENTES

El presente dictamen expone la evaluación del uso de aflibercept para el tratamiento de la vasculopatía coroidea polipoidal (VCP) refractaria a antiangiogénicos (bevacizumab o ranibizumab). Se realiza esta evaluación a solicitud del Dr. Charles Conde Obregón, médico oftalmólogo del Hospital Nacional Guillermo Almenara, quien a través del comité farmacoterapéutico del hospital y siguiendo la **Directiva N° 003-IETSI-ESSALUD-2016**, envía al Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación - IETSI la solicitud de uso del producto farmacéutico aflibercept no incluido en el Petitorio Farmacológico de EsSalud, según la siguiente pregunta PICO:

P	Paciente adulto con diagnóstico de vasculopatía coroidea polipoidal del ojo derecho refractario al tratamiento con ranibizumab, no tributario de tratamiento con bevacizumab ya que el ranibizumab es el segmento activo del bevacizumab que forma la cadena ligera de este por lo que el efecto sería el mismo
I	Aflibercept
C	No es posible el comparador
O	Cambio en la agudeza visual mejor corregida (AVMC) de 15 ETDRS letras Cambio desde la línea de base en la AVMC Desenlaces de función visual (sensibilidad al contraste, índice de lectura logaritmo del ángulo mínimo de resolución) Desenlaces morfológicos (tamaño de la lesión, tamaño de la neo vascularización coroidea, espesor central de la retina. Calidad de vida Eventos adversos Eventos adversos serios Muerte

Luego de la revisión del expediente durante una reunión técnica realizada con los médicos especialistas y los representantes del equipo evaluador del IETSI; se ajustaron los términos de la pregunta PICO original para satisfacer la necesidad del caso del paciente que inspiró la solicitud y las de otros pacientes con la misma condición clínica. Esta pregunta PICO además facilitará la búsqueda de la evidencia científica de una manera sistemática y consistente, reduciendo el riesgo de sesgo de selección de estudios y publicaciones. Así, la versión final de la pregunta PICO con la que se ha realizado la presente evaluación es:

P	Pacientes con diagnóstico de vasculopatía coroidea polipoidal refractario a antiangiogénicos (bevacizumab o ranibizumab)
I	Aflibercept
C	Placebo
O	Eficacia: reducción del tamaño del pólipo, neovascularización de coroides y grosor de macula, y agudeza visual Eventos adversos Mortalidad

B. ASPECTOS GENERALES

La vasculopatía coroidea polipoidal (VCP) es una afección vascular de la coroides que se caracteriza por el desarrollo de dilataciones aneurismáticas, en forma de pólipos, de los vasos de la coroides. Las lesiones polipoideas pueden asociarse con formación anómala de vasos sanguíneos en forma ramificada (Nakashizuka 2008). La presencia de pólipos coroides y la neovascularización pueden conducir a episodios recurrentes de desprendimiento de retina con exudados, desprendimiento epitelial con pigmento hemorrágico, hemorragia subretiniana y exudado subretiniano (Ciardella 2004 y Lafaut 2000).

Aunque se considera a la VCP como un subtipo de la degeneración macular asociada a la edad (DMAE), existen controversias acerca de si la VCP forma parte del espectro de presentación de la DMAE (Wong 2016 y Cheung 2014). Por ejemplo, varias marcas distintivas de la DMAE, como el drusen, cambios pigmentarios y atrofia, son infrecuentes en la VCP; mientras que los pólipos, que constituyen una característica principal de la VCP, están ausentes en la DMAE. Algunos reportes señalan que la localización de la VCP más frecuente es el área extra-macular, mientras que en la DMAE típicamente neovascular es siempre dentro del área macular (Goldman 2013 y Mantel 2012). Además, el curso natural y la respuesta al tratamiento son con frecuencia diferentes entre la DMAE neovascular y la VCP (Matsumiya 2013, Matsumiya 2011 y Honda 2009). Existen estudios que en base a las bajas concentraciones del VEGF en el humor acuoso de los pacientes con VCP, comparado a la DMAE, cuestionan su rol en la patogénesis de la VCP (Tong 2006). Por último, algunos autores sugieren una posible diferencia genética entre la DMAE y VCP (Yanagisawa 2011 y Liang 2012).

En general, el diagnóstico de VCP se basa en el hallazgo de dilataciones polipoideas en la angiografía con indocianina verde (ICGA, por sus siglas en inglés *indocyanine green angiography*). Sin el uso de la ICGA, es difícil la diferenciación precisa de la VCP, de la DMAE típica. Es por ello que, aunque el VCP es más prevalente en

poblaciones asiáticas y afroamericanas, pueda existir una variabilidad en la frecuencia reportada entre los diferentes grupos étnicos, debido a la disponibilidad y frecuencia en la realización de ICGA. Asimismo, la diferencia en la frecuencia del uso de esta técnica puede causar la heterogeneidad en la presentación clínica de la DMAE entre las diferentes razas. Se desconoce el porqué de la existencia de tales variaciones étnicas en la epidemiología de la VCP, pero algunos estudios sugieren que ciertos factores genéticos puedan estar asociados con la presentación clínica de la VCP.

Los estimados exactos de la prevalencia de la VCP son limitados debido a las dificultades en el diagnóstico de VCP por medio del examen físico y fotografías de fondo de ojo. Por medio de reportes de series de casos en pacientes asiáticos con DMAE neovascular, se ha estimado que la proporción de pacientes con VCP en base a hallazgos con ICGA, está entre el 20 % y 60 % (Cheung 2014). Por el contrario, en la población europea blanca, la proporción de VCP está entre el 8 % y 13 % de los casos en los que se realizó el ICGA (Ciardella 2004).

La historia natural de la VCP está en función de la presencia de infiltrados y ruptura de los vasos anormales que conllevan a daño estructural y pérdida de la función visual. Los pacientes pueden estar asintomáticos si no hay filtraciones o exudados de las lesiones polipoideas. Los pacientes sintomáticos pueden presentar pérdida de la visión de forma abrupta o progresiva, la cual es usualmente secundaria a la ruptura espontánea de las lesiones polipoideas, que conduce a una hemorragia submacular, y subsecuentemente a un escotoma, o incluso hemorragia en el vítreo con pérdida severa de la visión. Los pacientes también pueden presentar pérdida progresiva de la visión debido a la acumulación de fluidos debajo de la retina y exudados alrededor de la lesión polipoidea. (Nakashizuka 2008 y Stern 1985).

Respecto al tratamiento del VCP, antes del desarrollo de los anti-VEGF, se usaba ampliamente la terapia fotodinámica (PDT, por sus siglas en inglés *photodynamic therapy*) con verteporfina, reportándose mejoras en la función visual al cabo del primer y segundo año (Nowak-Sliwinska 2013 y Leal 2010). Sin embargo, la acumulación de experiencia en el manejo clínico mostró que la función visual disminuía a valores basales al cabo del tercer año (Wong 2015). Aunque esta misma limitación también se ha observado con los anti-VEGF a partir de estudios observacionales de mayor duración en pacientes con DMAE (Gilles 2015 y Rofagha 2013). Otras limitaciones del PDT incluyen la aparición, aunque rara, de complicaciones como la hemorragia subretinal, el infarto de la coroides y ruptura del epitelio pigmentado de la retina (Klais 2005). Para prevenir estos eventos adversos raros, se han propuesto modificaciones en la aplicación del PDT, como la limitación del tamaño del objetivo y reducción de la intensidad del PDT (Yamashita 2013). Actualmente, a partir de los resultados en los ECA de los agentes anti-VEGF inyectados dentro del vítreo en pacientes con DMAE, su uso se ha extendido en los pacientes con VCP como tratamiento de primera línea, reemplazando el uso de PDT. Pero estos estudios no distinguieron entre los fenotipos

de DMAE, y los efectos de la terapia anti-VEGF para la VCP, que puede diferir de aquellos con DMAE.

El IETSI estableció mediante un dictamen la recomendación de uso de bevacizumab en el tratamiento de primera línea de la DMAE (IETSI, ETS N° 001-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2017). Esta recomendación se basó en el perfil de costo-oportunidad que ofrece bevacizumab sobre ranibizumab, con suficiente evidencia rigurosa de eficacia en términos de ganancia en la función visual y perfil de tolerancia aceptables, semejantes entre bevacizumab y ranibizumab, pero con importantes diferencias en inversión de recursos asociados con el uso de bevacizumab.

Otro agente anti-VEGF, aflibercept, ha sido aprobado por las agencias reguladoras de medicamentos (FDA y EMA) para su uso en la DMAE neovascular típico. La aprobación de su uso se basó en sus resultados de no inferioridad en los estudios VIEW (Heier 2012), los cuales compararon aflibercept con ranibizumab en pacientes con DMAE neovascular sin tratamiento previo. Sin embargo, en estos estudios no se hizo una distinción entre DMAE y VCP.

En virtud de lo expuesto, el objetivo del presente dictamen fue evaluar la mejor evidencia disponible con respecto a la eficacia y perfil tóxico de aflibercept intra-vítreo, comparado con placebo, para el tratamiento de la vasculopatía coroidea polipoidal (VCP) refractaria a anti-angiogénicos (bevacizumab o ranibizumab).

C. TECNOLOGÍA SANITARIA DE INTERÉS: AFLIBERCEPT

La solución de aflibercept para inyección (Eylea®, Bayer Pharma) es una proteína de fusión consistente en la porción Fc de la inmunoglobulina IgG humana y de derivados de péptidos del receptor de factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF). Esta proteína soluble se une a todas las formas de VEGF-A, VEGF-B y el factor de crecimiento placentario, previniendo que estos factores estimulen el crecimiento de los nuevos y frágiles vasos sanguíneos asociados con la degeneración macular asociado con la edad (FDA 2011).

La FDA aprobó el uso de aflibercept en 2011 para el tratamiento del DMAE neovascular (húmedo) sin tratamiento previo, en base a evidencia que mostro la no inferioridad de aflibercept respecto a ranibizumab en los ensayos VIEW1 y VIEW2 (Heier 2012). Posteriormente, la FDA ha aprobado su uso para tratar el edema macular posterior a la oclusión de la vena retinal, el edema macular diabético (DME) y la retinopatía diabética en pacientes con DME (FDA 2011).

Las dosis recomendadas para el DMAE neovascular es de 2 mg (0.05 mL) administrado vía inyección intra-vítreo cada cuatro semanas (mensual) por los

primeros tres meses, seguido de 2 mg (0.05 mL) vía inyección intra-vítreo una vez cada ocho semanas (dos meses). Además, se acepta que algunos pacientes puedan requerir inyecciones mensuales adicionales después de las primeras tres inyecciones. La solución inyectable de aflibercept está disponible como una formulación de 40 mg/ml, el cual una vez cargado en una jeringa se debe eliminar el excedente del medicamento hasta 0.05 ml (2 mg).

Considerando el precio unitario de un vial de Elya® (aflibercept) 40 mg/ml de S/ 3,100 y un número de 18 inyecciones para el tratamiento de dos años, el precio total ascendería a S/ 55,800 por paciente; cabe mencionar, que el periodo de tiempo (2 años) fue considerado en una evaluación previa del IETSI relacionado al tratamiento de enfermedades oculares (Dictamen N° 001—SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2017).

III. METODOLOGÍA

A. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

Se realizó una búsqueda de la literatura con respecto a la eficacia y perfil tóxico del uso de aflibercept para el tratamiento de la vasculopatía coroidea polipooidal refractaria a antiangiogénicos (bevacizumab o ranibizumab). Esta búsqueda se efectuó en los meta-buscadores: *Translating Research into Practice* (TRIPDATABASE), *National Library of Medicine* (Pubmed-Medline) y *Health Systems Evidence*. Adicionalmente, se amplió la búsqueda revisando la evidencia generada por grupos internacionales que realizan revisiones sistemáticas (RS), evaluación de tecnologías sanitarias (ETS) y guías de práctica clínica (GPC), tales como, la *Cochrane Group*, *the National Institute for Health and Care Excellence* (NICE), *the Agency for Health care Research and Quality* (AHRQ), *the Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (CADTH) y *the Scottish Medicines Consortium* (SMC). Esta búsqueda se completó ingresando a la página web www.clinicaltrials.gov, para así poder identificar ensayos clínicos en elaboración o que no hayan sido publicados aún, y así disminuir el riesgo de sesgo de publicación.

B. CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD

Se priorizó la selección de guías de práctica clínica (GPC), evaluación de tecnologías sanitarias (ETS), revisiones sistemáticas (RS) y ensayos clínicos aleatorizados (ECA) de fase III que permitieran responder a la pregunta PICO formulada. En el caso que las RS identificadas en la presente evaluación fueran de baja calidad o no solo incluyeran ensayos clínicos de fase III, se optó extraer y evaluar de forma independiente los ensayos clínicos de fase III identificados en dichas RS.

C. TÉRMINOS DE BÚSQUEDA

Con la finalidad de realizar una búsqueda específica pero lo suficientemente sensible (de acuerdo con la pregunta PICO y los criterios de elegibilidad), los términos de búsqueda utilizados consideraron la población de interés, la intervención y el diseño del estudio. Para ello se utilizaron términos Mesh¹, lenguaje libre y filtros específicos para cada buscador.

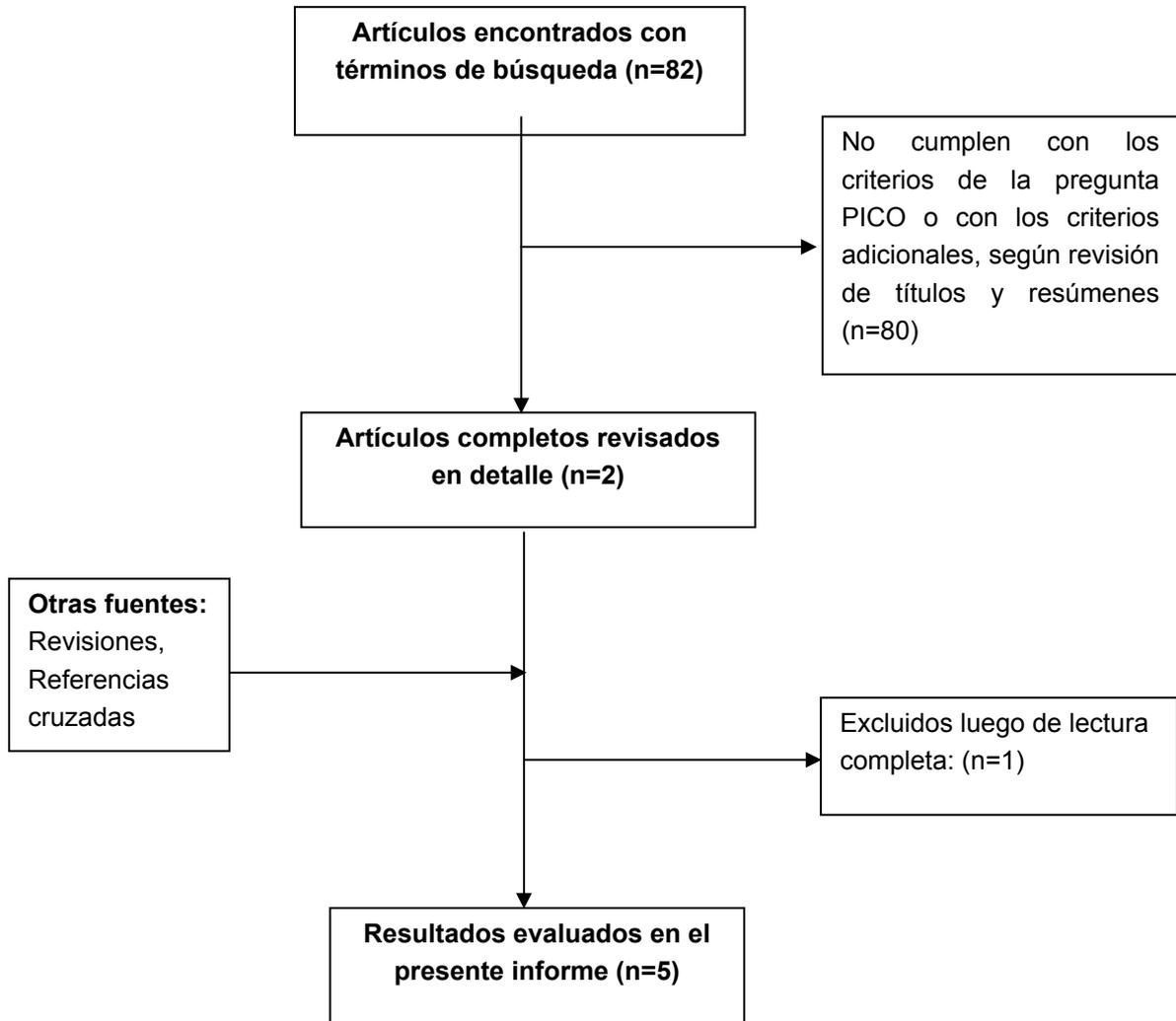
Vasculopatía coroidal polipoidea: Polypoidal Choroidal Vasculopathy, Choroid Diseases, Macular Degeneration.

Aflibercept: Endothelial Growth Factor/antagonists & inhibitors, Angiogenesis Inhibitors.

¹ Encabezados de Temas Médicos (en inglés, MeSH es el acrónimo de *Medical Subject Headings*).

IV. RESULTADOS

FLUJOGRAMA DE SELECCIÓN DE BIBLIOGRAFÍA ENCONTRADA



D.

A. SINOPSIS DE LA EVIDENCIA

Estudios primarios

Publicaciones incluidas en la sección de descripción y evaluación:

- Farooq et al., 2017 - *Intravitreal Aflibercept for Neovascular Polypoidal Choroidal Vasculopathy in a Predominantly Non-Asian Population: RIVAL Results.*
- Kokame et al., 2016 - *Prospective clinical trial of Intravitreal aflibercept treatment for Polypoidal choroidal vasculopathy with hemorrhage or exudation (EPIC study): 6 month results.*
- Kawashima et al., 2014 - *Effects of aflibercept for ranibizumab-resistant neovascular age-related macular degeneration and polypoidal choroidal vasculopathy.*
- Moon et al., 2015 - *Aflibercept Treatment for Neovascular Age-related Macular Degeneration and Polypoidal Choroidal Vasculopathy Refractory to Anti-vascular Endothelial Growth Factor.*
- Saito et al., 2014. *Switching to intravitreal aflibercept injection for polypoidal choroidal vasculopathy refractory to ranibizumab.*

B. DESCRIPCIÓN Y EVALUACIÓN DE LA EVIDENCIA

Se dio prioridad a estudios que hayan incluido a la población de interés (diagnóstico de VCP y uso previo de anti-VEGF), debido a las referencias que señalan distintos patrones de patología, y respuesta al tratamiento. Los mismos son presentados a continuación según fecha de publicación.

i. ESTUDIOS PRIMARIOS

Farooq et al., 2017 - Intravitreal Aflibercept for Neovascular Polypoidal Choroidal Vasculopathy in a Predominantly Non-Asian Population: RIVAL Results

Este fue un estudio prospectivo de serie de casos en el que se evaluó los eventos adversos asociados al uso de aflibercept en pacientes con VCP (n=10 ojos) y que habían usado previamente un anti-VEGF. No se identificó el criterio para el uso de aflibercept ni tampoco hubo una definición de ser refractario a un anti-VEGF.

El objetivo primario fue examinar la incidencia y gravedad de los eventos adversos sistémicos que aparecieron durante el uso de aflibercept por 12 meses. Estos eventos adversos incluyeron: endoftalmitis, pérdida visual mayor de 30 letras, desprendimiento de retina, hemorragia intra-vítrea, muerte, y eventos tromboembólicos agudos como accidente cerebrovascular o infarto del miocardio.

Los pacientes debían tener una evaluación de la agudeza visual mejor corregida (BCVA, por sus siglas en inglés *best corrected visual acuity*) a cuatro metros entre 85 y 20 letras (Snellen 20/20 a 20/400), no haber recibido tratamiento con PDT o corticoides intraoculares 30 días antes de ser incluidos. Se excluyeron a pacientes con historia de haber recibido láser subfoveal o tener glaucoma avanzado, entre otros.

La intervención consistió en inyecciones intra-vítrea de aflibercept 2 mg mensual por tres meses y luego cada dos meses por 12 meses. Era posible administrar dosis adicionales de aflibercept y tratamiento de rescate con agentes no anti-VEGF por las siguientes razones: pérdida de la visión de 10 o más letras, fluido persistente en la tomografía de coherencia óptica (OCT, por su sigla en inglés *optical coherence tomography*) que excede el grosor central de la retina más de 100 µm respecto a la medición previa con OCT, y si los investigadores determinaban que podría beneficiar al paciente administrar PDT, corticoides intra-vítrea o láser de recate.

Resultados

Reducción del tamaño del pólipo: los autores reportaron que, de los diez ojos, ningún caso de pólipos se resolvió, tres casos mejoraron, cuatro permanecieron sin cambio, hubo un caso indeterminado y dos perdidos. Sin embargo, se debe notar que la calificación de mejoría fue cualitativa, sin especificación de criterios y fue realizada por un solo investigador.

Neovascularización de la coroides: ningún ojo presentó regresión, cuatro ojos mejoraron, tres permanecieron sin cambios, un caso fue indeterminado y dos fueron perdidos. Para este desenlace también la calificación fue cualitativa, sin especificación de criterios y realizada por un solo investigador.

Grosor de la macula: no se observaron reducciones en el grosor de la macula, respecto al valor basal $[-58.0 \pm 141.29$ (IC95 %: -242 a 196 µm)] $p=0.3$.

Agudeza Visual: no se observó ganancia en el número de letras, respecto al basal, después de 12 meses de tratamiento $(5.13 \pm 8.9$ letras, IC95 %: -8 a 17, $p=0.07$).

Eventos adversos: en los diez ojos, se observaron ocho casos de efectos adversos sistémicos, incluyendo infecciones respiratorias: neumonía (dos), un caso cada uno de bronquitis, influenza y sinusitis; además de un caso de hipotensión. Se observaron tres

casos de eventos adversos oculares: visión borrosa y flashers. No se reportaron eventos oculares significativos como endoftalmitis, hemorragia intra-vitreo o desprendimiento de retina.

Eventos adversos severos: se reportaron tres pacientes afectados con eventos adversos severos: un caso con síncope con actividad convulsiva debido a presión arterial baja, un caso de neumonía/bronquitis, y otro caso con hipertensión de reciente inicio seguido de infección por listeria.

Kokame et al., 2016 - Prospective clinical trial of Intravitreal aflibercept treatment for Polypoidal choroidal vasculopathy with hemorrhage or exudation (EPIC study): 6 month results

Este fue una serie de 21 casos de VCP prospectivos quienes recibieron tratamiento con aflibercept por seis meses. En este estudio no hubo una definición de ser refractarios al tratamiento con anti-VEGF (bevacizumab y/o ranibizumab), aunque se incluyeron a 11 pacientes que habían recibido previamente un anti-VEGF. Los otros diez pacientes no habían recibido tratamiento previo con anti-VEGF.

El criterio de inclusión era tener hemorragia activa, exudados o reciente disminución de la visión. Los criterios de exclusión fueron los siguientes: historia previa de vitrectomía, historia de cirugía de cataratas dentro de los dos meses previos, y no tener historia previa de uso de un anti-VEGF. Llama la atención este último criterio de exclusión ya que se participaron 11 pacientes con historia de uso de estos agentes.

Aunque en este dictamen, la población de interés son los pacientes que son refractarios a algún anti-VEGF, en este estudio no diferenciaron los resultados de acuerdo con el tratamiento previo con un anti-VEGF. Por ello, los resultados presentados a continuación corresponden a la población general (21 pacientes, con y sin tratamiento previo con anti-VEGF) después de seis meses de tratamiento con aflibercept.

Resultados

Reducción del tamaño del pólipo: los autores reportaron que los pólipos se resolvieron en seis ojos (29 %). En un ojo (5 %) se observó incremento en el número y tamaño de los pólipos con el tratamiento con aflibercept y permanecieron estables en seis pacientes (29 %).

Neovascularización de la corooides: la neovascularización ramificante disminuyó en un paciente (5 %) y permaneció del mismo tamaño en 20 ojos (95 %).

Grosor de la macula: se reportó una disminución estadísticamente significativa de 75 μm en todos los pacientes, pero los autores no reportaron los valores de varianza ni los valores de significancia, por lo tanto, es incierto saber si hubo una disminución significativa respecto al valor basal.

Agudeza Visual (AV): no se observaron diferencias en la AV a los seis meses de tratamiento, respecto al basal (2.76 letras, ($p=0.15$)). Igualmente, para este desenlace los autores no aportaron los valores de varianza que permita estimar los intervalos de confianza.

Eventos adversos: no hubo una descripción adecuada de los eventos adversos tras el uso de aflibercept por seis meses, a pesar que el estudio fue prospectivo. Los autores se limitaron a señalar solamente que no se observaron reacciones adversas oculares o sistémicas.

Kawashima et al., 2014 - Effects of aflibercept for ranibizumab-resistant neovascular age-related macular degeneration and polypoidal choroidal vasculopathy

Este fue una serie de casos prospectivos en el que se describen los efectos de cambiar de tratamiento de ranibizumab a aflibercept en pacientes con DMAE ($n=15$) y VCP ($n=26$).

Se incluyeron de manera consecutiva a pacientes que habían recibido tratamiento con ranibizumab por más de seis meses, y que mostraron tener exudados recurrentes o residuales después de las últimas tres inyecciones mensuales. Se excluyeron a los pacientes que recibieron PDT durante los seis meses antes de cambiar a aflibercept.

Resultados

Reducción del tamaño del pólipo: este desenlace no fue reportado.

Neovascularización de la coroides: este desenlace no fue reportado.

Grosor de la macula: no se observaron cambios en el grosor de la macula [20.5 ± 57.3 μm (IC95 % -1.53 a 42.53)].

Agudeza Visual: se observó una mejora en el logMAR: -0.09 ± 0.14 , IC95 % (-0.14 a -0.04) en los pacientes con VCP, aunque con valores mínimos de significancia clínica limitada.

Eventos adversos: los autores no reportaron información respecto a los eventos adversos.

Moon et al., 2015 - Aflibercept Treatment for Neovascular Age-related Macular Degeneration and Polypoidal Choroidal Vasculopathy Refractory to Anti-vascular Endothelial Growth Factor

Este fue un reporte retrospectivo de 32 ojos en 29 pacientes (18 casos de DMAE neovascular y 14 casos de VCP) que fueron tratados con aflibercept por ser considerados como refractarios a ranibizumab o bevacizumab.

La VCP se diagnosticó mediante angiografía de fluoresceína y angiografía con indocianina verde. Se consideró como refractario al tratamiento con ranibizumab o bevacizumab si el paciente tenía presencia de fluidos persistentes o recurrentes en el OCT, o infiltrados en la angiografía después de tres o más tratamientos con anti-VEGF.

Resultados: en este reporte, los autores señalaron que, de los 29 pacientes, ocho recibieron solo las dosis de carga con aflibercept (3 - 4 inyecciones), diez volvieron a recibir bevacizumab (el agente que habían recibido antes) después de recibir aflibercept. Respecto a las razones por las que estos diez pacientes regresaron a bevacizumab, los autores señalaron que estaban relacionadas con la seguridad o eficacia de aflibercept. En este estudio no se reportan los desenlaces según se trate de casos de VCP o DMAE, por ello se ha optado por presentar los desenlaces de aquellos pacientes que tuvieron un seguimiento de seis meses (14 pacientes).

Reducción del tamaño del pólipo: no evaluado.

Neovascularización de la coroides: no evaluado.

Grosor de la macula: no se observaron diferencias en este desenlace, respecto al valor basal (321 to 327 μm , $p=0.29$).

Agudeza Visual: la agudeza visual medida como BCVA se mantuvo sin diferencias respecto al basal (logMAR 0.81 a 0.81, $p=1.0$).

Efectos adversos: los autores reportaron que no se observaron eventos adversos oculares como endoftalmitis, desprendimiento de la retina, rupturas del epitelio pigmentado de la retina, hemorragia submacular, uveítis o incremento de la presión intraocular con requerimiento de tratamiento.

Del total de 29 pacientes, diez se trataron nuevamente con bevacizumab (switching-back treatment) después de tres o cuatro inyecciones con aflibercept. Los autores no especificaron las razones específicas, señalando en general que se debieron a razones médicas y no médicas.

Se reportó que hubo una mejora estadísticamente significativa en el BCVA en todos los pacientes incluidos, pero los autores no reportaron los valores de la diferencia ni los intervalos de confianza, solo presentaron un gráfico señalando un valor de $p < 0.05$. Por otro lado, en el mismo gráfico se señaló que el BCVA no fue estadísticamente significativa en los casos que continuaron con aflibercept ni en los casos que regresaron al tratamiento anterior durante el periodo de seguimiento.

En este reporte de casos, el uso de aflibercept por seis meses en pacientes con VCP o DMAE no se asoció con mejoras de la función visual medida como BAV, no se midieron otros desenlaces clínicos como la reducción del tamaño de los pólipos en los pacientes con VCP, la neovascularización de la coroides o el grosor de la macula. El reporte de este estudio es incompleto y el desarrollo del estudio poco sistemático. De los 14 pacientes con seguimiento de seis meses, se desconoce cuántos tenían VCP, tampoco se sabe cuántos fueron tratados nuevamente con bevacizumab (a pesar de haber sido considerados refractarios o recurrentes al tratamiento). No hubo uniformidad en el tratamiento (dosis de carga y mantenimiento). Todo ello, hace difícil la interpretación de sus resultados.

Saito et al., 2014. Switching to intravitreal aflibercept injection for polypoidal choroidal vasculopathy refractory to ranibizumab

Esta fue una revisión retrospectiva en 42 pacientes (43 ojos) con VCP que fueron tratados con aflibercept (2 mg/0.05 ml) después de ser considerados como refractarios al tratamiento con ranibizumab. No hubo grupo comparador y se reportan los resultados después de tres meses de tratamiento con aflibercept.

En este estudio la definición de ser refractario a ranibizumab incluyó la presencia de fluidos subretinianos o intraretinianos persistentes, observados con OCT y AV sin cambios o disminuida comparado al basal, a pesar de haber recibido al menos tres inyecciones consecutivas mensuales de ranibizumab, después de 12 meses desde la inyección inicial de ranibizumab (es decir todos los pacientes incluidos en esta revisión habían recibido al menos tratamiento por 15 meses con ranibizumab: 3 dosis de inducción y 12 de mantenimiento).

La descripción de los tratamientos previos en los 43 ojos incluidos es la siguiente: 14 ojos recibieron monoterapia con ranibizumab, 17 ojos tratamiento combinado con ranibizumab y PDT, y 12 ojos monoterapia con PDT. Treinta ojos tenían lesiones

polipoideas cuando empezaron a recibir aflibercept, los restantes 13 ojos consiguieron la regresión de las lesiones polipoideas con la aplicación de PDT previas (8 ojos) o por las inyecciones intra-vitreo con ranibizumab (5 ojos), pero que, debido a persistente y recurrente infiltración de exudados a partir de las redes vasculares ramificadas, cambiaron de tratamiento a aflibercept y fueron incluidos en este reporte.

Resultados

Reducción del tamaño del pólipo: de los 30 ojos con lesiones polipoideas al inicio, la ICGA mostró regresión completa en 15 ojos (50 %), y disminución de las lesiones en seis ojos.

Neovascularización de la coroides: la red vascular de vasos ramificados persistió en los 43 ojos.

Grosor de la macula: según descripción del estudio, los autores reportan que hubo una disminución significativa, pero no describen el valor del cambio promedio ni los valores de variabilidad.

Agudeza Visual: al cabo de tres meses la AV mejoró significativamente al valor basal en 0.47 líneas.

Reacciones adversas: los autores describieron que no se incrementaron las hemorragias subretinianas (>1 disco diámetros), la inflamación, la elevación de la presión intraocular >21 mmHg, la pérdida de la visión severa, endoftalmítis, progresión de las cataratas y eventos adversos sistémicos.

V. DISCUSIÓN

Se realizó una revisión de la mejor evidencia disponible, según la pregunta PICO de este dictamen, sobre la eficacia y perfil tóxico del uso de aflibercept intra-vítreo para el tratamiento de la vasculopatía coroidea polipoidal (VCP) refractario a anti-angiogénicos (bevacizumab o ranibizumab). La búsqueda de la literatura científica no identificó ninguna GPC o ETS o ECA que incluyera a pacientes con VCP, o pacientes con DMAE neovascular típica y que sean refractarios a los agentes anti-VEGF. En su lugar, solo se identificaron reportes de series de casos que padecen de múltiples limitaciones metodológicas, incluyendo un número limitado de pacientes y corto periodo de seguimiento.

Debido a la falta de evidencia de mayor calidad, en este dictamen se incluyeron cinco estudios de series de casos (dos prospectivos y tres retrospectivos). Aunque se incluyeron pacientes con VCP que habían usado previamente algún anti-VEGF, estos estudios padecen de limitaciones metodológicas importantes relacionados con la definición de los pacientes, el número de pacientes incluidos, los análisis estadísticos, el reporte de resultados y el tiempo de seguimiento.

No existía una definición uniforme de ser refractario al tratamiento con anti-VEGF. Aunque algunos estudios incluyeron a pacientes con VCP que habían usado previamente un anti-VEGF, la definición de ser refractario a un anti-VEGF estaba ausente, era poco clara o no era uniforme entre los estudios. Algunos estudios solo lo consideraban si el examen con angiografía mostraba exudados sin otra especificación adicional. Otro estudio agregó la evaluación de la AV como un criterio adicional, además de la presencia de exudados evaluados con AF y OCT; otros dos estudios especificaron la duración con el anti-VEGF previo (el cual fue variable, uno por seis meses y otro por 12 meses), o el número de inyecciones durante los cuales persistían los infiltrados (tres).

Cada estudio incluyó entre 10 y 30 ojos, un número muy limitado con alto riesgo de errores tipo I y II. Los autores realizaron múltiples comparaciones aparte de las diferencias respecto a los valores basales sin implementar ningún ajuste y en casi la mitad de los estudios, además, los resultados se reportaron de manera incompleta sin agregar información de los valores de varianza o valores de significancia (confiabilidad).

En algunos estudios que incluyeron tanto a pacientes con VCP y DMAE, los resultados no se presentaron de manera diferenciada por diagnóstico. Respecto a los resultados reportados, no había consistencia en los desenlaces evaluados ni en las escalas con las que fueron medidas. Dos estudios reportaron la ganancia en la función visual en términos del número de letras, un estudio en el número de líneas, otro en logMAR y uno describió que este mejoró, pero no agregó algún valor de medición o no se especificaron los criterios. Así como también algunos desenlaces de importancia para

este dictamen como el cambio en la neovascularización, fueron catalogados de manera cualitativa sin ninguna clara definición para determinar mejoría.

De los tres estudios que brindaron información suficiente en el cambio de la función visual; se observó ganancia, respecto al basal, en dos estudios, pero ninguna en el tercero. Respecto a los cambios anatómicos, de los tres estudios que evaluaron los cambios en los pólipos, dos estudios reportaron resolución en aproximadamente la tercera parte de los pacientes, a los tres y seis meses de tratamiento; pero en el único estudio de mayor duración (12 meses) no se observó ningún caso de resolución de pólipos. De los dos estudios que reportaron resultados del grosor de la macula, no se observó disminución del grosor de la macula respecto al basal. Cuatro estudios reportaron los cambios en la neovascularización de la coroides, un estudio describió de manera cualitativa que 4 de 10 ojos mejoraron y ningún caso involucionó. En los otros dos estudios no se observaron cambios en la gran mayoría o en todos los pacientes.

Los resultados reportados en estos estudios de series de casos son poco informativos y difíciles de interpretar. Se tratan de estudios con el más bajo nivel de evidencia debido a su pobre validez interna debido a su diseño. Pero que además de esta limitante, se suman errores metodológicos importantes descritos. Se trataba de estudios con un número pequeño de pacientes, que condiciona un error aleatorio grande y de poca validez externa. La información se recogió de manera retrospectiva en la mayoría o sin especificación clara y uniforme de criterios de inclusión y exclusión. No hay consistencia en las definiciones de ser refractario a un anti-VEGF, ni consistencia en los desenlaces clínicos medidos. No se reportan el uso de tratamientos concomitantes o de rescate.

El reporte de los eventos adversos estaba ausente o era muy limitado, en cuyo caso los autores se limitaron a señalar que no se reportaron eventos adversos serios de endoftalmítis o trombosis. A pesar de todas estas limitaciones mencionadas, los resultados son incluso heterogéneos sin sugerir alguna mejora consistente en la función visual y cambios anatómicos.

El nivel de evidencia del uso de aflibercept en la población de interés para este dictamen es muy bajo. Cualesquiera sean los resultados que provengan de este tipo de estudios son considerados como casos anecdóticos, ya que no contienen información sistematizada ni existe control de los sesgos y confusores (incluso en un estudio, la mitad de los pacientes volvieron a recibir el anti-VEGF previo después de usar aflibercept); y lo más importante, no pueden determinar la eficacia de una intervención debido a la falta de un comparador. Cualquier cambio observado puede deberse a múltiples factores difíciles de determinar en este tipo de diseño. Por ello, se requieren de estudios de adecuada calidad metodológica, controlados, que incluyan definiciones claras de ser refractario, de los desenlaces a medir, con criterios de inclusión y exclusión determinados a priori, que permita establecer cuál es la eficacia

clínica de aflibercept en pacientes con VCP y que han mostrado ser refractarios a un anti-VEGF previo.

El VCP es una forma compleja de neovascularización de crecimiento lento que tiene una red vascular ramificante con dilataciones aneurismáticas que aparecen en el borde externo de la red. Algunos estudiosos afirman que los vasos sanguíneos en forma ramificada usualmente se expanden en años y que los aneurismas pueden crecer, desaparecer o ser reemplazados por nuevas redes de vasos. La presencia de desprendimiento epitelial con pigmento hemorrágico y de hemorragia subretiniana, son menos comunes en la DMAE, siendo signos frecuentes de la VCP especialmente si hay mucha hemorragia. La falta de información de esta población en los estudios publicados y las diferencias en su fisiopatología y curso clínico, ameritan que sea estudiado de manera específica.

Existe evidencia de mayor calidad metodológica en la población específica de VCP, aunque *naïve* al tratamiento con anti-VEGF. Se trata de ECA que evaluaron la ganancia de agregar un anti-VEGF al PDT (Koh 2012 y 2017). Este diseño fue desarrollado a partir de estudios previos de menor calidad que sugerían que la monoterapia con ranibizumab ofrecía mejoras en la agudeza visual, pero sin cambios importantes en la regresión de los pólipos, a diferencia del PDT que lograba altas tasas de cierre de pólipos. Estos estudios no fueron incluidos por no corresponder a la población de interés del presente dictamen que señala que son refractarios a algún anti-VEGF.

El estudio EVEREST-I fue el primer ECA en pacientes con VCP que comparó la eficacia y seguridad de la monoterapia de ranibizumab, la monoterapia del PDT y el tratamiento combinado de ranibizumab más PDT en 61 pacientes (Koh 2012). Los resultados mostraron que, a los seis meses, el PDT solo o combinado con ranibizumab logró una tasa de regresión de pólipos significativamente más alta (71.4 % - 77.8 %) comparado con la monoterapia con ranibizumab (28.6 %) y sin diferencias en la ganancia visual entre los tres brazos comparados.

Posteriormente, el estudio EVEREST-II comparó la monoterapia de ranibizumab con la terapia combinada de ranibizumab más PDT en un mayor tiempo de seguimiento en 332 pacientes (Koh 2017). A los 12 meses, no hubo diferencias significativas en la ganancia visual entre los dos brazos, aunque la tasa de regresión completa de pólipos fue superior en el brazo combinado, respecto a la monoterapia con ranibizumab (69.3 % vs 34.7 %; $p < 0.001$). Se reportaron hemorragias en la cámara del vítreo como el único evento adverso serio [un caso (0.6 %) en el brazo combinado y tres en el brazo de monoterapia (2 %)]. Además, el brazo combinado recibió una media de cuatro inyecciones de ranibizumab comparado con siete en el brazo de monoterapia. Este último aspecto es importante evaluarlo en mayor extensión, ya que puede ser un factor importante en la costo-efectividad de la intervención.

Considerando los resultados de las más recientes publicaciones, la terapia combinada es probablemente la modalidad más efectiva del tratamiento de la VCP, incluso con menor requerimiento en el número de inyecciones de anti-VEGF. Sin embargo, se requieren de mayores estudios que incluyan un mayor número de pacientes y con mayor tiempo de seguimiento, para determinar la eficacia, el perfil de seguridad y la durabilidad de cada modalidad de tratamiento.

En la actualidad, no existe evidencia de calidad adecuada que informe sobre los efectos de beneficio y daño en la población de interés del presente dictamen, que son pacientes con VCP que han recibido previamente un anti-VEGF y persisten con signos de actividad de enfermedad. Los escasos estudios que incluyeron a este tipo de población son de muy baja calidad metodológica y solo pueden ser considerados de manera anecdótica. No constituyen evidencia alguna de la potencial eficacia de aflibercept en la población de interés, debido a su diseño.

La extensión de uso de los anti-VEGF como tratamiento de primera línea en el VCP, se ha derivado de los estudios pivotaes en población con DMAE, sin diferenciación de los casos de VCP. El uso de aflibercept también tiene la misma historia, aunque su aprobación se basó en mostrar que era no inferior a ranibizumab. Esto último es importante de recalcar, debido a que se propone que aflibercept sea diferente al resto de agentes a causa de que su bloqueo se extiende tanto a los VEGF A y VEGF B. Sin embargo, el mismo estudio por el que fue autorizado, mostró que aflibercept era no inferior a ranibizumab; por qué entonces se debería asumir que aflibercept ofrece efectos diferentes a otro anti-VEGF que el paciente no haya utilizado.

Respecto a los eventos adversos, según los ensayos VIEW, se observaron incidencias similares de eventos adversos entre aflibercept y ranibizumab. La incidencia de eventos tromboembólicos arteriales (incluyendo el infarto de miocardio no fatal o accidentes cerebrovasculares no fatales o vasculares), los cuales están potencialmente relacionados con el tratamiento anti-VEGF, también fueron similares entre aflibercept y ranibizumab. Sin embargo, los estudios de series de casos que incluyeron la población de interés en este dictamen no reportaron los eventos adversos, o lo hicieron de manera incompleta, situación que no permite saber cuál es el perfil de toxicidad de aflibercept en los pacientes con VCP y uso previo de anti-VEGF.

Actualmente, mientras la inyección intra-vítrea de agentes anti-VEGF han sido el tratamiento estándar del DMAE típicamente neovascular por más de una década, no se ha establecido aun cual es el tratamiento de elección para el VCP. Con la información disponible, la incertidumbre es alta respecto a la potencial eficacia de aflibercept en el tratamiento de segunda línea en pacientes con VCP. Asimismo, la

ausencia de datos de toxicidad oculares y sistémicos, no permite evaluar la relación beneficio/riesgo de aflibercept.

VI. CONCLUSIONES

- La vasculopatía coroidea polipoidal (VCP) es una afección vascular de la coroides que se caracteriza por el desarrollo de dilataciones aneurismáticas, en forma de pólipos, de los vasos de la coroides.
- Aunque se considera a la VCP como un subtipo de la DMAE, existen controversias acerca de si la VCP forma parte del espectro de presentación de la DMAE. Existen varias marcas distintivas en la patología entre ambas, además de diferencias en el curso clínico, respuesta a los tratamientos, incluso algunos estudios proponen diferentes factores de riesgo genéticos.
- El reemplazo del uso del PDT por el de los agentes anti-VEGF intra-vítreo en pacientes con VCP como tratamiento de primera línea se derivó de los resultados de los ECA en pacientes con DMAE. Pero estos estudios no distinguieron entre los fenotipos de DMAE, y los efectos de la terapia anti-VEGF para la VCP, que puede diferir de aquellos con DMAE.
- La información disponible del uso de aflibercept en pacientes con VCP y respuesta inadecuada al tratamiento previo con anti-VEGF proviene de unos escasos estudios de series de casos, en un número limitado de pacientes y por un corto periodo de seguimiento. Estos estudios padecen de limitaciones metodológicas importantes relacionados con la definición de los pacientes, el número de pacientes incluidos, los análisis estadísticos, el reporte de resultados y el tiempo de seguimiento.
- El nivel de evidencia respecto a los efectos de aflibercept en pacientes con VCP refractarios a un agente anti-VEGF es muy bajo. Pero, además se suman limitaciones metodológicas de los estudios que afectan en gran medida su validez y confiabilidad. Asimismo, está comprometida la validez externa debido a las muestras pequeñas de los pacientes incluidos.
- No es posible evaluar el perfil de toxicidad de aflibercept en la población de interés del este dictamen. Los estudios de series de casos no reportaron los eventos adversos, o lo hicieron de manera incompleta, situación que no permite saber cuál es el perfil de toxicidad de aflibercept en los pacientes con VCP y uso previo de anti-VEGF.
- Con la información disponible, la incertidumbre es alta respecto a la potencial eficacia de aflibercept en el tratamiento de segunda línea en pacientes con VCP. Asimismo, la ausencia de datos de toxicidad oculares y sistémicos, no permite evaluar la relación beneficio/riesgo de este medicamento.

- Por lo expuesto, el Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación IETSI no aprueba el uso de aflibercept para el tratamiento de la vasculopatía coroidea polipoidal refractario a anti-angiogénicos (bevacizumab o ranibizumab).

VII. RECOMENDACIONES

Los médicos especialistas en caso de identificar otras alternativas existentes con adecuada evidencia científica en el mercado peruano para ser usadas en el grupo de pacientes con vasculopatía coroidea polipoidal refractaria a antiangiogénicos, pueden enviar sus propuestas para ser evaluadas por el IETSI en el marco de la Directiva N° 003-IETSI-ESSALUD-2016.

VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Nakashizuka H, Mitsumata M, Okisaka S, et al. Clinicopathologic findings in polypoidal choroidal vasculopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2008; 49:4729–4737

Wong CW, Yanagi Y, Lee WK, et al. Age-related macular degeneration and polypoidal choroidal vasculopathy in Asians. *Prog Retin Eye Res*. 2016; 53:107e139.

Cheung CM, Li X, Mathur R, et al. A prospective study of treatment patterns and 1-year outcome of Asian age-related macular degeneration and polypoidal choroidal vasculopathy. *PLoS One*. 2014;9(6):e101057.

Nakashizuka H, Mitsumata M, Okisaka S, et al. Clinicopathologic findings in polypoidal choroidal vasculopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2008;49:4729–4737.

Stern RM, Zakov ZN, Zegarra H, Gutman FA. Multiple recurrent serosanguineous retinal pigment epithelial detachments in black women. *Am J Ophthalmol* 1985;100:560–569.

Tong JP, Chan WM, Liu DT, et al. Aqueous humor levels of vascular endothelial growth factor and pigment epithelium-derived factor in polypoidal choroidal vasculopathy and choroidal neovascularization. *Am J Ophthalmol*. 2006;141(3):456-462.

Ciardella AP, Donsoff IM, Huang SJ, et al. Polypoidal choroidal vasculopathy. *Surv Ophthalmol* 2004; 49:25–37.

Lafaut BA, Leys AM, Snyers B, et al. Polypoidal choroidal vasculopathy in Caucasians. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2000; 238:752–759.

IETSI-EsSalud. Eficacia y seguridad de ranibizumab comparado con bevacizumab para el tratamiento de pacientes con degeneración macular relacionada a la edad (DMRE) de tipo neovascular. Dictamen Definitivo de Evaluación de Tecnología Sanitaria N° 001—SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2017. Lima, Peru. 2017

Cheung CM, Li X, Cheng CY, et al. Prevalence, racial variations, and risk factors of age-related macular degeneration in Singaporean Chinese, Indians, and Malays. *Ophthalmology*. 2014;121(8):1598-1603.

Ciardella AP, Donsoff IM, Huang SJ, et al. Polypoidal choroidal vasculopathy. *Surv Ophthalmol*. 2004;49(1):25-37.

Goldman DR, Freund KB, McCannel CA, et al. Peripheral polypoidal choroidal vasculopathy as a cause of peripheral exudative hemorrhagic chorioretinopathy: a report of 10 eyes. *Retina* 2013; 33: 48–55.

Mantel I, Schalenbourg A, Zografos L. Peripheral exudative hemorrhagic chorioretinopathy: polypoidal choroidal vasculopathy and hemodynamic modifications. *Am J Ophthalmol* 2012; 153: 910–922.

Matsumiya W, Honda S, Kusuhara S, et al. Effectiveness of intravitreal ranibizumab in exudative age-related macular degeneration (DMAE): comparison between typical neovascular DMAE and polypoidal choroidal vasculopathy over a 1-year follow-up. *BMC Ophthalmol* 2013; 13: 10.

Matsumiya W, Honda S, Bessho H, et al. Early responses to intravitreal ranibizumab in typical neovascular age-related macular degeneration and polypoidal choroidal vasculopathy. *J Ophthalmol* 2011; 2011: 742020.

Honda S, Kurimoto Y, Kagotani Y, et al: Photodynamic therapy for typical age-related macular degeneration and polypoidal choroidal vasculopathy: a 30-month multicenter study in Hyogo, Japan. *Jpn J Ophthalmol* 2009; 53: 593–597.

Yanagisawa S, Kondo N, Miki A, et al. Difference between age-related macular degeneration and polypoidal choroidal vasculopathy in the hereditary contribution of the A69S variant of the age-related maculopathy susceptibility 2 gene (ARMS2). *Mol Vis* 2011; 17: 3574–3582.

Liang XY, Lai TY, Liu DT et al. Differentiation of exudative age-related macular degeneration and polypoidal choroidal vasculopathy in the ARMS2/HTRA1 locus. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2012; 53: 3175–3182.

Miki A, Honda S, Kondo N, et al. The association of age-related maculopathy susceptibility 2 (ARMS2) and complement factor H (CFH) variants with two angiographic subtypes of polypoidal choroidal vasculopathy. *Ophthalmic Genet* 2013; 34: 146–150.

Nowak-Sliwinska P, van den Bergh H, Sickenberg M, et al. Photodynamic therapy for polypoidal choroidal vasculopathy. *Prog Retin Eye Res.* 2013; 37:182-199.

Leal S, Silva R, Figueira J, et al. Photodynamic therapy with verteporfin in polypoidal choroidal vasculopathy: results after 3 years of follow-up. *Retina.* 2010;30(8):1197-1205.

Wong CW, Cheung CM, Mathur R, et al. Three-year results of polypoidal choroidal vasculopathy treated with photodynamic therapy: retrospective study and systematic review. *Retina.* 2015;35(8):1577-1593.

Klais CM, Ober MD, Freund KB, et al. Choroidal infarction following photodynamic therapy with verteporfin. *Arch Ophthalmol.* 2005;123(8):1149-1153.

Yamashita A, Shiraga F, Shiragami C, et al. Two-year results of reduced-fluence photodynamic therapy for polypoidal choroidal vasculopathy. *Am J Ophthalmol.* 2013;155(1):96-102.e101.

Heier JS, Brown DM, Chong V, et al. Intravitreal aflibercept (VEGF trap-eye) in wet age-related macular degeneration. *Ophthalmology.* 2012;119(12):2537-2548.

FDA-2011. Summary Review. Eylea (Aflibercept). 2011. Disponible en: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2011/125387Orig1s000SumR.pdf

Farooq A, Frazier H, Marcus WB, et al. Intravitreal Aflibercept for Neovascular Polypoidal Choroidal Vasculopathy in a Predominantly Non-Asian Population: RIVAL Results. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina.* 2017 Jan 1;48(1):34-52.

Kokame GT, Lai JC, Wee R, et al. Prospective clinical trial of Intravitreal aflibercept treatment for Polypoidal choroidal vasculopathy with hemorrhage or exudation (EPIC study): 6 month results. *BMC Ophthalmol.* 2016 Jul 27; 16:127.

Kawashima Y, Oishi A, Tsujikawa A, et al. Effects of aflibercept for ranibizumab-resistant neovascular age-related macular degeneration and polypoidal choroidal vasculopathy. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2015 Sep;253(9):1471-7.

Moon DRC, Lee DK, Kim SH, et al. Aflibercept Treatment for Neovascular Age-related Macular Degeneration and Polypoidal Choroidal Vasculopathy Refractory to Anti-Vascular Endothelial Growth Factor. *Korean J Ophthalmol*. 2015 Aug;29(4):226-32

Saito M, Kano M, Itagaki K, et al. Switching to intravitreal aflibercept injection for polypoidal choroidal vasculopathy refractory to ranibizumab. *Retina*. 2014 Nov;34(11):2192-201

Rosenfeld PJ, Brown DM, Heier JS, et al. Ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med*. 2006;355(14):1419-1431.

Koh A, Lee WK, Chen LJ, et al. EVEREST study: efficacy and safety of verteporfin photodynamic therapy in combination with ranibizumab or alone versus ranibizumab monotherapy in patients with symptomatic macular polypoidal choroidal vasculopathy. *Retina*. 2012;32(8):1453-1464.

Koh A, Lai TYY, Takahashi K, et al. Efficacy and safety of ranibizumab with or without verteporfin photodynamic therapy for polypoidal choroidal vasculopathy: a randomized clinical trial. *JAMA Ophthalmol*. 2017;135(11):1206e1213.

Gillies MC, Campain A, Barthelmes D et al. Long-Term Outcomes of Treatment of Neovascular Age-Related Macular Degeneration: Data from an Observational Study. *Ophthalmol*. 2015; 122:1837-45.

Rofagha S, Bhisitkul RB, Boyer DS et al. Seven-year outcomes in ranibizumab-treated patients in ANCHOR, MARINA, and HORIZON: a multicenter cohort study (SEVEN-UP). *Ophthalmol*. 2013 Nov; 120:2292-9