



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 023-DETS-IETSI-2024 EFICACIA Y SEGURIDAD DE FARICIMAB EN PACIENTES ADULTOS CON EDEMA MACULAR DIABÉTICO REFRACTARIO AL TRATAMIENTO CON BEVACIZUMAB

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

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

Noviembre, 2024



EQUIPO REDACTOR

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

CONSULTOR CLINICO

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

CONFLICTO DE INTERÉS

Los miembros del equipo redactor y el especialista clínico manifiestan no tener conflicto de interés de tipo financiero respecto al medicamento evaluado.

FUENTES DE FINANCIAMIENTO

Seguro Social de Salud – EsSalud.

CITACIÓN

IETSI - EsSalud. Eficacia y seguridad de faricimab en pacientes adultos con edema macular diabético refractario al tratamiento con bevacizumab. Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N.º 023-DETS-IETSI-2024. Lima, Perú: IETSI – EsSalud; 2024.

RESUMEN EJECUTIVO

I. ANTECEDENTES

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

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

Para precisar los componentes de la pregunta PICO, se llevó a cabo una reunión técnica con el médico especialista en oftalmología, el Dr. Ángel Augusto La Rosa Cárdenas, y los representantes del equipo técnico evaluador de IETSI. Luego de esta reunión, se llegó a la conclusión que los pacientes de EsSalud con EMD refractario al tratamiento con bevacizumab no disponen de una alternativa terapéutica en la actualidad y, por lo tanto, reciben la mejor terapia de soporte. La versión final de la pregunta PICO fue formulada de la siguiente manera:

Tabla 1. Pregunta PICO validada con el especialista

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

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

^b Faricimab 6 mg administrado por inyección intravítrea mensual (4 semanas) por 4 meses, seguido de una inyección cada 8 semanas con posibilidad de extensión a intervalos de cada 4 meses a criterio del médico tratante, según indica la ficha técnica del medicamento aprobada por DIGEMID.

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

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

II. ASPECTOS GENERALES

El edema macular diabético (EMD) es la principal causa de pérdida de visión en personas con diabetes en todo el mundo (Hui et al., 2022). Esta afección ocular se manifiesta por el acúmulo de contenido exudativo en la región central de la retina, a consecuencia de la alteración de la barrera hematorretiniana (Schmidt-Erfurth et al., 2017), lo que conlleva al edema y al engrosamiento característico de la mácula (Klein et al., 2017).

Un análisis global reciente estima que la prevalencia del EMD entre pacientes diabéticos es del 5.47 %, con una tasa que asciende al 5.81 % en países con ingresos bajos a medianos (Im et al., 2022). El EMD puede afectar hasta al 30 % de los adultos con diabetes diagnosticada hace 20 años o más, y hasta al 71 % de individuos con retinopatía diabética proliferativa (Kim et al., 2019). Además, se ha observado que el EMD está relacionado con otros factores, incluyendo la hiperglicemia, la elevación de lípidos y triglicéridos séricos, la hipertensión arterial, la nefropatía diabética avanzada y el embarazo (Kim et al., 2019).

La patogénesis del EMD es compleja y está influenciada por múltiples factores. Un estado de hiperglicemia crónica parece inducir cambios microvasculares en la retina a través de mecanismos aún en estudio, como el acúmulo de productos finales de glicación avanzada, la activación de proteína quinasa C, las alteraciones de las vías de los polioles y una exacerbada activación de la vía de las hexosaminas (Chauhan et al., 2022). Se considera que estos mecanismos conducen a una sobreproducción de especies reactivas de oxígeno, lo que incrementa la expresión del factor de crecimiento de endotelio vascular (*vascular endothelial growth factor*, VEGF) y de citoquinas proinflamatorias (Chauhan et al., 2022; Hui et al., 2022). El aumento de estos mediadores provocaría la alteración de la barrera hematorretiniana y la neoangiogénesis, lo que resultaría en una mayor permeabilidad vascular, la extravasación de fluidos y, en última instancia, la formación del edema (Chauhan et al., 2022; Hui et al., 2022). Con el tiempo, el edema macular causa daño al nervio retiniano, lo que resulta en una pérdida de fotorreceptores, desorganización permanente de la retina y un deterioro progresivo de la visión central (Chauhan et al., 2022).

El EMD se presenta clínicamente con visión borrosa y pérdida de la visión central, lo que se traduce en una disminución de la agudeza visual (Schmidt-Erfurth et al., 2017). No obstante, el grado de afectación de la agudeza visual puede ser considerablemente variable, dependiendo del control de la glucosa y del tratamiento oftalmológico administrado (Downey et al., 2021; Tatsumi, 2023). La velocidad de pérdida de la visión se ve influenciada por múltiples factores, como la agudeza visual inicial, el grado de retinopatía diabética y la edad del paciente (Browning et al., 2018; Yoon et al., 2019).

El diagnóstico y la clasificación del EMD se llevan a cabo mediante la Tomografía de Coherencia Óptica (TCO), la cual permite identificar tres escenarios: (1) EMD con

compromiso central, el que se caracteriza por un engrosamiento que afecta el subcampo central, un área macular de 1 mm de diámetro; (2) EMD sin compromiso central, donde el engrosamiento no cubre el subcampo central; y (3) ausencia de EMD, cuando no se detecta engrosamiento retiniano ni exudados duros en la región de la mácula (Wong et al., 2018).

Para tratar el EMD, el enfoque inicial se centra en el manejo de la diabetes mellitus con el objetivo de alcanzar un apropiado control glucémico (Chauhan et al., 2022). Además, es fundamental controlar otros factores de riesgo modificables, como la hipertensión arterial y los niveles elevados de lípidos séricos (Browning et al., 2018; Chauhan et al., 2022). Las opciones de tratamiento para el EMD incluyen la fotocoagulación láser, la terapia con agentes contra el factor de crecimiento de endotelio vascular (anti-VEGF), y el uso de implantes de corticosteroides intravítreos, entre otras estrategias oftalmológicas (American Diabetes Association, 2024; Kim et al., 2019). Actualmente, la terapia farmacológica con agentes anti-VEGF, administrada mediante inyección intravítrea, se considera la opción preferida para el tratamiento del EMD con compromiso central (Kim et al., 2019; Tatsumi, 2023).

Dentro de los agentes anti-VEGF, el bevacizumab, un anticuerpo monoclonal humanizado recombinante, se distingue como el tratamiento de primera línea según la Guía de Práctica Clínica (GPC) de IETSI. Su preferencia se debe a su eficacia comprobada, perfil de seguridad favorable y costo relativamente bajo en comparación con otros agentes similares (Cáceres-del-Carpio et al., 2020). No obstante, algunos pacientes son refractarios a este medicamento, presentando disminución en la agudeza visual mejor corregida (AVMC¹) y/o la falta de reducción en el grosor macular central (GMC), a pesar de recibir tratamiento (Bahrami et al., 2017; Sorour et al., 2023). Esta ausencia de respuesta clínica afecta entre el 30 % y el 65 % de los pacientes con EMD después de 24 semanas de tratamiento, y puede persistir en el 50 % de los casos incluso hasta luego de 2 años de tratamiento (Sorour et al., 2023). Esta problemática destaca la necesidad de investigar nuevas estrategias terapéuticas para detener la progresión de la enfermedad (Chauhan et al., 2022).

En respuesta a esta problemática, se han sugerido diversas alternativas, como el cambio a otro agente anti-VEGF, el uso de corticosteroides intravítreos, la combinación de diferentes tratamientos, la fotocoagulación láser macular o la vitrectomía (Sorour et al., 2023). Entre los agentes anti-VEGF disponibles comercialmente, el faricimab se distingue como un anticuerpo monoclonal biespecífico humanizado que actúa tanto contra el factor de crecimiento de endotelio vascular A (VEGF-A) y contra la angiopoietina-2 (Ang-2), esta última asociada con la desestabilización de las células endoteliales y la angiogénesis. (Tatsumi, 2023) Faricimab recibió la aprobación de la Administración de Alimentos y Medicamentos (*Food and Drug Administration*, FDA) en

¹ La agudeza visual mejor corregida (AVMC) se refiere a la mejor visión que una persona puede alcanzar con la ayuda de lentes o algún otro tipo de corrección, como gafas o lentes de contacto.

enero de 2022 y de la Agencia Europea de Medicamentos (*European Medicines Agency*, EMA) en setiembre de 2022 para el tratamiento del EMD (Ferro Desideri et al., 2023), en base a los resultados de la evaluación de faricimab como tratamiento de primera línea en pacientes con EMD en comparación con otros agentes anti-VEGF (1 ECA fase 2 “BOULEVARD” y dos ECA de fase 3 de no inferioridad “YOSEMITE” y “RHINE”) (Sahni et al., 2019; Wong et al., 2024).

En el Perú, faricimab está registrado y aprobado por la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID) bajo el nombre comercial de Vabysmo® para su uso en el manejo de pacientes adultos con alteración visual debido a EMD. Según su ficha técnica, la dosis y forma de administración de faricimab en pacientes con DME se inicia en una dosis de 6 mg (0,05 ml) administrada por inyección intravítrea mensual durante las primeras 4 dosis. Posteriormente, el tratamiento se individualiza (enfoque de tratar y extender) en base a los resultados anatómicos y/o visuales del paciente, a criterio del médico tratante. El intervalo de dosis se puede extender hasta 16 semanas (4 meses), en incrementos de hasta 4 semanas. En caso de deterioro de los resultados, el intervalo de administración deberá reducirse (Dirección General de Medicamentos, 2024; European Medicines Agency, 2024; Food and Drug Administration, 2024). Los detalles del registro sanitario de Vabysmo® en DIGEMID se muestran en la Tabla 2.

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

Nombre	Registro Sanitario/vigencia	Titular de registro	Laboratorio/Fabricante	Presentación	Costo*
VABYSMO	BE01303/ 01-06-2028	ROCHE FARMA (PERU) S.A.	F. HOFFMANN- LA ROCHE LTD.	Vial 120 mg/ml	S/ 3,189.39

Registro sanitario encontrado en la página web de Consulta de Registro Sanitario de Productos Farmacéuticos (<https://www.digemid.minsa.gob.pe/rsProductosFarmaceuticos/>) el día 20 de agosto de 2024.

(*) El precio se obtuvo del observatorio de precios de DIGEMID y hace referencia al precio unitario de cada vial de faricimab de 120mg/ml. (Fecha de consulta 20 de agosto de 2024)

El observatorio de precios de DIGEMID indica que el precio unitario de faricimab 120 mg/ml es de S/ 3,189.39 por vial de 0,24 ml (datos consultados el 20 de agosto de 2024). El esquema de tratamiento con faricimab inicia con una dosis de 6 mg (0,05 ml) administrada cada cuatro semanas durante las primeras cuatro dosis. Luego de esta fase de carga, dependiendo de los resultados anatómicos y/o visuales del paciente, se puede extender la administración de faricimab a intervalos de hasta 16 semanas (4 meses) en incrementos de al menos 4 semanas. En base al criterio del médico sobre los resultados anatómicos y/o visuales, el intervalo de dosis se puede ajustar y reducirse el intervalo en caso de presentar deterioro en los desenlaces clínicos. Con base en estos datos, el costo total de la fase de carga durante las primeras cuatro dosis asciende a S/ 12,757.56. El costo anual, en el mejor escenario de respuesta posible, con una administración cada 16 semanas luego de la fase de carga, sería de S/ 19,136.34 por

ojo tratado, equivalente a 6 viales de faricimab al año. Por otro lado, en el peor escenario de respuesta, con una administración cada 4 semanas luego de la fase de carga, el costo anual ascendería a S/ 44,651.46 por ojo tratado, lo que equivale a 14 viales al año.

En el contexto de EsSalud, los pacientes con EMD refractarios al tratamiento con bevacizumab no cuentan con alternativas terapéuticas adecuadas. Por lo tanto, de acuerdo con el especialista clínico, el uso de faricimab podría ofrecer mejores resultados en términos de mejoría de la agudeza visual, la reducción del GMC y reducción de eventos adversos en esta población.

En consecuencia, el objetivo de este dictamen preliminar fue evaluar de manera exhaustiva la evidencia disponible sobre la eficacia y seguridad de faricimab en pacientes diagnosticados con EMD que han mostrado refractariedad al tratamiento con bevacizumab.

III. METODOLOGIA

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

Asimismo, se realizó una búsqueda manual de GPC en las páginas web de sociedades especializadas en EMD como la *American Academy of Ophthalmology*, la *American*

Society of Retina Specialists, la *European Society of Retina Specialists (EURETINA)*, *The Royal College of Ophthalmologists* y *Optometry Australia*. Finalmente, se realizó una búsqueda manual en el portal *ClinicalTrials.gov* del National Institutes of Health (NIH) y en la *International Clinical Trials registry platform (ICTRP)* de la OMS para identificar ensayos clínicos en desarrollo o cuyos resultados aún no hayan sido publicados.

Las búsquedas realizadas en bases de datos y sitios web incluyeron tanto términos controlados como de lenguaje libre relacionados con la población y la intervención de interés. Las estrategias de búsqueda se diseñaron de manera específica para cada una de las bases de datos utilizadas (**Tabla 1-3, Material suplementario**).

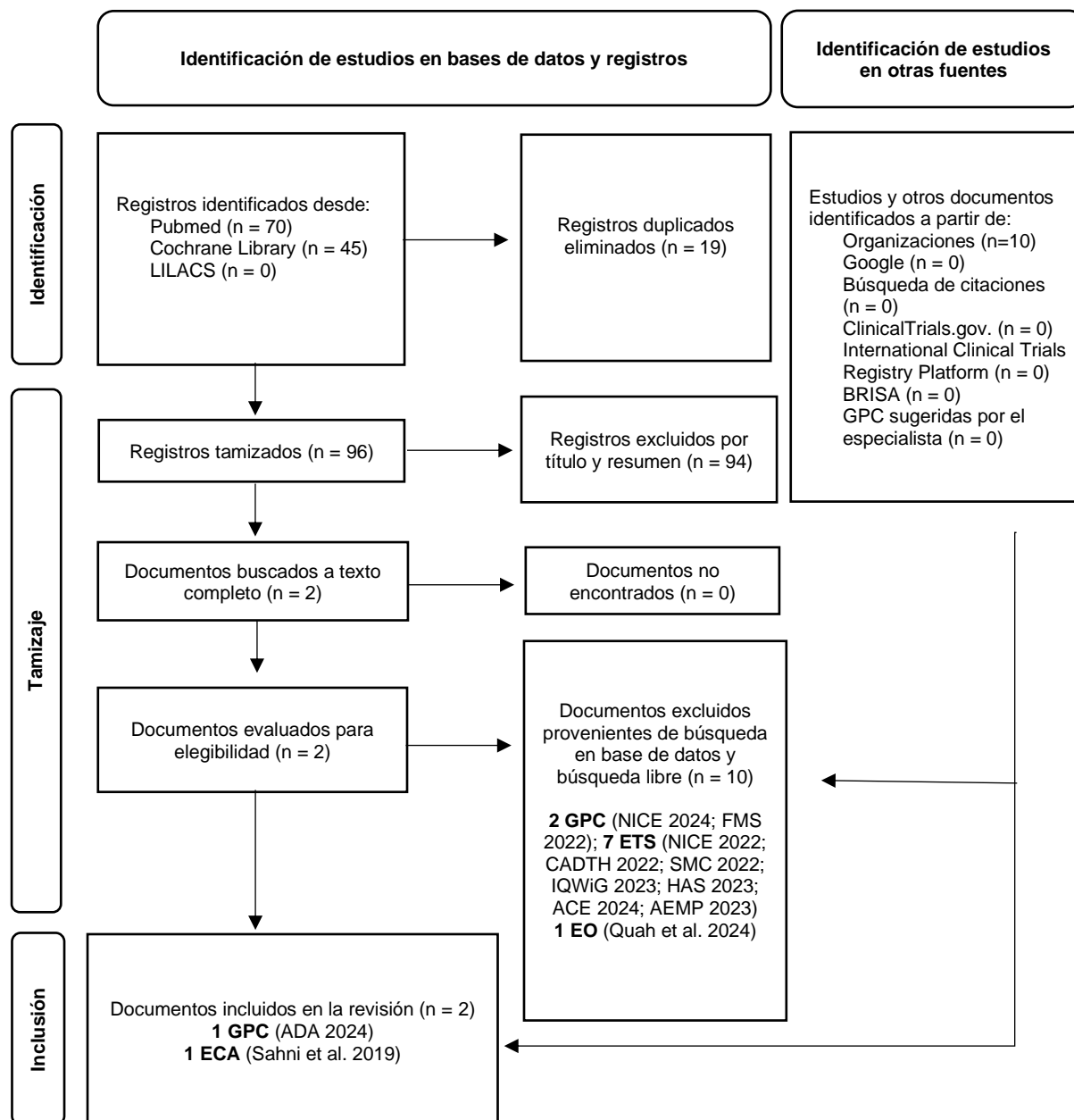
Para la selección de estudios, se priorizó la inclusión de GPC, ETS, RS de ensayos clínicos con o sin metaanálisis (MA), y ECA de fase III. Es importante mencionar que, debido a la ausencia de ECA de fase III que abordaran la pregunta PICO, se ampliaron los criterios de selección para incluir ECA de fase II y estudios observacionales comparativos. En el caso de las GPC, se incluyeron aquellas publicadas luego de la aprobación de comercialización de faricimab por la FDA en enero de 2022 para el tratamiento del EMD. Asimismo, se consideraron GPC que utilizaron sistemas de gradación para el nivel de evidencia y el grado de las recomendaciones, y que brindaron recomendaciones para la población de interés para el presente dictamen. Se incluyeron documentos sin restricción de idioma. Se excluyeron las series de casos, los reportes de casos, las cartas al editor, los comentarios, las editoriales y los resúmenes de congresos.

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

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

IV. RESULTADOS

Figura 1. Flujograma de selección de bibliografía encontrada



GPC: guía de práctica clínica; RS: revisión sistemática; ECA: Ensayo clínico aleatorizado; EO: Estudio Observacional; LILACS: Literatura Latinoamericana y del Caribe en Ciencias de la Salud; ETS: evaluación de tecnología sanitaria; CADTH: *Canada's Drug and Health Technology Agency*; BRISA: Base Regional de Informes de Evaluación de Tecnologías en Salud de las Américas; ADA: *American Diabetes Association*; FMS: *Federatie Medisch Specialisten*; NICE: *National Institute for Health and Care Excellence*; SMC: *Scottish Medicines Consortium*; IQWiG: *International Database of GRADE Guidelines, Institute for Quality and Efficiency in Health Care*; HAS: *Haute Autorité de Santé*; ACE: *Agency for Care Effectiveness*; AEMP: *Agencia Española de Medicamentos y Productos sanitarios*. 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 24 de julio de 2024, se identificaron una GPC (American Diabetes Association, 2024) y un ECA (Sahni et al., 2019) No se identificaron ECA fase III o fase II comparativos, ni ETS que respondan a la pregunta PICO de interés.

V. ANALISIS DE LA EVIDENCIA

La GPC de la Asociación Americana de Diabetes (ADA) del 2024 (American Diabetes Association, 2024) tuvo el objetivo de brindar recomendaciones clínicas actualizadas para el manejo integral de la diabetes. En la sección 12 de esta guía, la asociación emite recomendaciones sobre la retinopatía diabética. De esta manera señala que en pacientes con EMD persistente pese al tratamiento con anti-VEGF, o en aquellos que no son candidatos para esta terapia, se considere un cambio a la fotocoagulación macular focal o en rejilla, o a inyecciones intravítreas con corticosteroides (Nivel de evidencia A²). Sin embargo, la GPC no proporciona la evidencia específica que sustenta la generación de esta recomendación. Además, cabe señalar que la guía no precisa si la población a la que va dirigida la recomendación es refractaria a uno o más anti-VEGF.

Respecto a la calidad metodológica, la guía no proporciona las fuentes ni los estudios específicos revisados que fundamentan sus recomendaciones, y que, según la guía, estarían basadas en evidencia de alto nivel, aunque no se indicaron cuáles fueron dichos estudios. Esto no permite valorar la calidad de la evidencia de base e introduce incertidumbre sobre la confianza en dichas recomendaciones. Respecto a la independencia editorial, 2 de los 42 miembros del comité declararon conflictos de interés con la compañía farmacéutica fabricante de faricimab. En conjunto, las limitaciones metodológicas de esta guía dificultan la posibilidad de extraer conclusiones sólidas y genera incertidumbre sobre la validez y aplicabilidad de sus recomendaciones.

Con respecto al ECA de fase 2 “BOULEVARD” (Sahni et al., 2019) fue un ECA doble ciego, multicéntrico (59 centros en Estados Unidos), que tuvo el objetivo de comparar la eficacia y seguridad de faricimab frente a otro agente anti-VEGF (ranibizumab) en pacientes con EMD con o sin tratamiento previo con anti-VEGF (registrado en Clinicaltrials.gov bajo el código NCT02699450). Se incluyeron pacientes de 18 o más años con EMD con compromiso central, una AVMC de entre 73 a 24 letras ETDRS de visión (equivalente a 20/40 a 20/320 en la escala de Snellen), y un GMC de al menos 325 µm. Se excluyeron pacientes con retinopatía diabética proliferativa de alto riesgo, quienes habían recibido fotocoagulación de toda la retina, fotocoagulación macular laser en los últimos 3 meses, uso previo de implantes de corticosteroides, y tratamiento con anti-VEGF en los últimos 3 meses antes del inicio del ensayo.

² Un nivel de evidencia A indica que se basó en ECA grandes bien diseñados o en RS con MA de alta calidad.

Los pacientes se dividieron inicialmente en dos grupos: aquellos con tratamiento previo con anti-VEGF y aquellos sin tratamiento previo. Los pacientes sin tratamiento previo (n=168) fueron asignados en una proporción de 1:1:1 a recibir faricimab 6 mg intravítreo, faricimab 1,5 mg, o ranibizumab 0,3 mg. Mientras tanto, los pacientes con tratamiento previo con anti-VEGF (n=61) fueron asignados en una proporción de 1:1 a recibir faricimab 6 mg intravítreo (n=29) o ranibizumab 0,3 mg (n=31). Los pacientes recibieron tratamiento cada 4 semanas durante 20 semanas, seguido de un periodo de seguimiento sin tratamiento hasta la semana 36 para evaluar la durabilidad de la terapia. Los desenlaces principales del estudio incluyeron el cambio promedio en la AVMC y GMC entre el valor basal y la semana 24. Para fines del presente dictamen preliminar, se describirán los resultados del subgrupo que brinda información relevante para responder a la pregunta PICO de interés (aquellos pacientes con tratamiento previo con anti-VEGF y que recibieron faricimab).

En el subgrupo de pacientes con tratamiento previo con un anti-VEGF (n=61), 29 participantes recibieron faricimab 6 mg. En este subgrupo, la edad promedio de los participantes fue de 61,5 años, y 13 pacientes (44,8 %) eran varones. La duración promedio de la diabetes fue de 16,6 años, del EMD fue de 3,3 años y la media de la hemoglobina glicosilada (HbA1c) fue de 7,7 %. En cuanto al tratamiento previo con anti-VEGF, 6 (20,7 %) participantes había recibido una dosis previa, 4 (13,8 %), entre 2 y 3 dosis, 4 (13,8 %), entre 4 y 9 dosis, 1 (3,4%), al menos 10 dosis de anti-VEGF y 14 (48,3 %) desconocían la cantidad exacta. Cabe resaltar que los investigadores no brindaron detalles sobre el tipo de agente anti-VEGF empleado previamente.

Los valores basales promedio de AVMC y GMC fueron de 58,6 letras ETDRS y 465,7 µm, respectivamente. Luego de 24 semanas de seguimiento (aproximadamente 6 meses), las ganancias promedio en la AVMC fueron de 9,6 letras (IC 80 % [7,0 a 12,3]). El 59,8 % de los pacientes (IC 80 % [46,9 a 71,5]) ganó 10 o más letras ETDRS y el 23,2% (IC 80 % [14,1 a 35,7]), 15 o más letras. Asimismo, la reducción promedio en el GMC fue de -186,6 µm (IC 80 % [-206,9 a -166,4]) al finalizar este periodo de seguimiento. Por último, en cuanto al perfil de seguridad, cabe resaltar que no se realizó un análisis por subgrupos basado en el antecedente tratamiento anti-VEGF. No se reportaron eventos adversos oculares, como inflamación intraocular, endoftalmitis, o desprendimiento de retina. Sin embargo, se reportó hemorragia vítrea en el 1,8 % de participantes (4/224; 1 en el grupo de faricimab 6 mg). Asimismo, un 1,8 % (4/224; 2 en el grupo de faricimab 6 mg) presentó eventos sistémicos clasificados por la Colaboración de Investigadores de Ensayos Clínicos de Antiagregantes plaquetarios (*Anti-Platelet Trialists' Collaboration, APTC*). Estos eventos incluyeron infarto de miocardio no mortal e insuficiencia cardiaca en el grupo de faricimab. En total, se registraron cinco muertes, una en el grupo de faricimab 1,5 g, y dos, en el grupo de faricimab 6 mg.

Respecto al análisis crítico, el ECA "BOULEVARD" fue un ensayo clínico de fase 2 que comparó la eficacia y seguridad de faricimab frente a otro agente anti-VEGF en pacientes con EMD, con o sin tratamiento previo con anti-VEGF. Si bien este estudio

fue comparativo, únicamente los resultados del subgrupo de pacientes con EMD con antecedente de uso de anti-VEGF brindaron información descriptiva relevante para la pregunta PICO. Estos resultados descriptivos, que comparan los desenlaces luego de 24 semanas de tratamiento con faricimab respecto a la medición basal, brindan información sobre cambios en la AVMC y GMC. No obstante, los investigadores emplearon intervalos de confianza del 80 % en sus estimaciones, un nivel menos conservador que el estándar del 95 %, lo que reduce la precisión y fiabilidad de los resultados. Aunado a esto, no se reportaron los valores p de los análisis estadísticos, lo que dificulta la evaluación del significado estadístico de los hallazgos. Además, considerando que no se disponen de resultados comparativos entre el uso de faricimab y la mejor terapia de soporte, según lo planteado en la pregunta PICO de interés, no es posible atribuir estos desenlaces directamente al cambio a faricimab.

Por otro lado, respecto a la población de estudio, no se proporcionaron detalles cruciales sobre las razones por las cuales los pacientes interrumpieron el tratamiento previo con anti-VEGF, lo que impide determinar si esto se debió a refractariedad u otras causas. Además, es relevante señalar que más de un tercio de los pacientes recibió menos de 4 dosis de anti-VEGF previamente. En ese sentido, no es posible determinar que todos los pacientes recibieron faricimab en un contexto de refractariedad. Adicional a ello, los investigadores no especificaron el tipo de anti-VEGF que habían recibido previamente, ni si se utilizó específicamente bevacizumab. Esta falta de información sobre el tipo de agente anti-VEGF utilizado anteriormente y la falta de claridad sobre el estado de refractariedad de los pacientes sugiere una posible heterogeneidad en la población estudiada, ya que algunos pacientes podrían haber dejado estos anti-VEGF por causas distintas a la refractariedad, o haber recibido, en mayor proporción, agentes anti-VEGF distintos a bevacizumab. Esta situación introduce incertidumbre acerca de qué tan representativa es la población estudiada con respecto a la población objetivo del presente dictamen (pacientes con EMD refractarios a bevacizumab). Adicionalmente, cabe resaltar que el estudio fue patrocinado por Hoffmann-La Roche, la compañía fabricante de faricimab, la cual no solo brindó apoyo financiero para el estudio, sino que también participó en el diseño del estudio, la realización del estudio, la recopilación, gestión, análisis e interpretación de los datos, así como en la preparación, revisión y aprobación del manuscrito. Estas limitaciones previamente mencionadas, limitan la capacidad de extraer conclusiones robustas sobre la eficacia y seguridad del faricimab en pacientes previamente tratados con anti-VEGF y que puedan ser extrapolables a los pacientes objetivos de la presente evaluación: pacientes con EMD refractarios a bevacizumab.

En términos generales, la GPC de ADA 2024 brinda una recomendación dirigida a una población amplia de pacientes con EMD refractario a agentes anti-VEGF, que incluye nuestra población objetivo: pacientes con EMD refractarios a bevacizumab. La guía sugiere optar por otras alternativas terapéuticas y no considera la conversión a otro agente anti-VEGF, como faricimab. Sin embargo, es importante señalar que esta guía no precisa si la recomendación está dirigida a pacientes refractarios a uno o más anti-

VEGF, no reporta la evidencia que respalda dichas sugerencias ni incluye estudios específicos en pacientes con EMD refractario a bevacizumab. Por su parte, el ECA “BOULEVARD” evaluó la eficacia de faricimab frente a otro agente anti-VEGF en pacientes con DME, con o sin tratamiento previo con otros agentes anti-VEGF. Sin embargo, solo un subgrupo de este ECA brinda información que permite responder a la PICO, y dicha información es de tipo descriptiva. Además, no se proporcionaron detalles sobre si los pacientes previamente tratados fueron refractarios a los anti-VEGF ni si habían recibido bevacizumab como tratamiento previo. Esta situación genera incertidumbre sobre la representatividad de la población estudiada en relación con la del presente dictamen. Todo esto impide atribuir los desenlaces observados directamente al efecto de la intervención, lo que dificulta la extrapolación de los resultados a nuestro contexto clínico.

En conclusión, con todo lo mencionado previamente se consideraron los siguientes aspectos: i) El EMD es una enfermedad crónica, degenerativa, siendo la principal causa de ceguera irreversible en pacientes con diabetes mellitus, ii) la GPC no incluye en sus recomendaciones el uso de faricimab en pacientes refractarios a anti-VEGF. No obstante, no precisa si esta recomendación está dirigida a pacientes refractarios a uno o más anti-VEGF o, específicamente, a refractarios a bevacizumab, ni precisa la evidencia que sustenta esta recomendación; iii) el ECA “BOULEVARD” brinda información descriptiva sobre el uso de faricimab en pacientes que recibieron previamente anti-VEGF, la cual proviene de un subgrupo de la población de estudio. Si bien se reportan cambios en AVMC y GMC a la semana 24 respecto al basal, existe incertidumbre en estos resultados debido a que se consideró un menor nivel de confianza en las estimaciones (del 80 %), a que no se precisa quiénes recibieron o no bevacizumab, y a que no está claro si los pacientes fueron refractarios a anti-VEGF o simplemente dejaron de recibir el anti-VEGF debido a otras razones. Todo esto limita la extrapolación de sus resultados a nuestro contexto clínico y dificulta el poder atribuir los hallazgos observados al efecto directo de la intervención; iv) existe incertidumbre acerca del perfil de seguridad de faricimab en estos pacientes, debido a la incidencia de eventos adversos serios, incluyendo el reporte de algunas muertes en pacientes que recibieron faricimab; y v) no se encontró evidencia suficiente, ya sea directa o indirecta, que demuestre técnicamente un perfil favorable de eficacia y seguridad sobre el uso de faricimab en pacientes con EMD refractario a bevacizumab frente a la mejor terapia de soporte.

VI. CONCLUSIÓN

Por lo expuesto, el Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación (IETSI) no aprueba el uso de faricimab en pacientes con edema macular diabético refractario a tratamiento con bevacizumab.

VII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- American Diabetes Association. (2024). 12. Retinopathy, Neuropathy, and Foot Care: Standards of Care in Diabetes—2024. *Diabetes Care*, *47*, S231–S243. <https://doi.org/10.2337/dc24-S012>
- Bahrami, B., Hong, T., Zhu, M., Schlub, T. E., & Chang, A. (2017). Switching therapy from bevacizumab to aflibercept for the management of persistent diabetic macular edema. *Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology = Albrecht von Graefes Archiv Fur Klinische Und Experimentelle Ophthalmologie*, *255*(6), 1133–1140. <https://doi.org/10.1007/S00417-017-3624-Y>
- Browning, D. J., Stewart, M. W., & Lee, C. (2018). Diabetic macular edema: Evidence-based management. In *Indian Journal of Ophthalmology* (Vol. 66, Issue 12, pp. 1736–1750). Wolters Kluwer Medknow Publications. https://doi.org/10.4103/ijo.IJO_1240_18
- Cáceres-del-Carpio, J. H., Cañote Flores, R., Montes-Alvis, J., Pacheco-Barríos, K., Quiroz-Cerna, D., Luján-Donayre, V. C., Reátegui-Escalante, G., Escobedo-Arriola, R. R., García-Rodríguez, P. M., Chacón-Rosello, E., Chahua-Torres, J. Y., Honorio-Morales, H. A., Touzett-Valera, A. M., Shimabuku-Ysa, H. E., Chávez-Rimache, L., Taype-Rondan, A., Timaná-Ruiz, R., Cáceres-del-Carpio, J. H., Cañote Flores, R., ... Timaná-Ruiz, R. (2020). Diagnóstico y tratamiento de la retinopatía diabética y edema macular diabético: guía de práctica clínica del Seguro Social de Salud del Perú (EsSalud). *Anales de La Facultad de Medicina*, *81*(1), 113–122. <https://doi.org/10.15381/ANALES.V81I1.17792>
- Chauhan, M. Z., Rather, P. A., Samarah, S. M., Elhusseiny, A. M., & Sallam, A. B. (2022). Current and Novel Therapeutic Approaches for Treatment of Diabetic Macular Edema. *Cells*, *11*(12). <https://doi.org/10.3390/CELLS11121950>
- Dirección General de Medicamentos, I. y Drogas. (2024). *Consulta Fichas Técnicas de Especialidades Farmacéuticas. Vabysmo. Faricimab 120mg/mL*. https://www.digemid.minsa.gob.pe/Archivos/FichasTecnicas/Biologicos/FT_PB_B E01303_V01.pdf
- Downey, L., Acharya, N., Devonport, H., Gale, R., Habib, M., Manjunath, V., Mukherjee, R., & Severn, P. (2021). Treatment choices for diabetic macular oedema: a guideline for when to consider an intravitreal corticosteroid, including adaptations for the COVID-19 era. *BMJ Open Ophthalmology*, *6*(1). <https://doi.org/10.1136/BMJOPHTH-2020-000696>
- European Medicines Agency. (2024). *Vabysmo*. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/vabysmo>
- Ferro Desideri, L., Traverso, C. E., Nicolò, M., & Munk, M. R. (2023). Faricimab for the Treatment of Diabetic Macular Edema and Neovascular Age-Related Macular Degeneration. *Pharmaceutics*, *15*(5). <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics15051413>
- Food and Drug Administration. (2024). *VABYSMO*. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2022/761235s000lbl.pdf

- Hui, V. W. K., Szeto, S. K. H., Tang, F., Yang, D., Chen, H., Lai, T. Y. Y., Rong, A., Zhang, S., Zhao, P., Ruamviboonsuk, P., Lai, C. C., Chang, A., Das, T., Ohji, M., Huang, S. S., Sivaprasad, S., Wong, T. Y., Lam, D. S. C., & Cheung, C. Y. (2022). Optical Coherence Tomography Classification Systems for Diabetic Macular Edema and Their Associations With Visual Outcome and Treatment Responses - An Updated Review. *Asia-Pacific Journal of Ophthalmology (Philadelphia, Pa.)*, 11(3), 247–257. <https://doi.org/10.1097/APO.0000000000000468>
- Im, J. H. B., Jin, Y. P., Chow, R., & Yan, P. (2022). Prevalence of diabetic macular edema based on optical coherence tomography in people with diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Survey of Ophthalmology*, 67(4), 1244–1251. <https://doi.org/10.1016/J.SURVOPHTHAL.2022.01.009>
- Kim, E. J., Lin, W. V., Rodriguez, S. M., Chen, A., Loya, A., & Weng, C. Y. (2019). Treatment of Diabetic Macular Edema. *Current Diabetes Reports*, 19(9), 1–10. <https://doi.org/10.1007/S11892-019-1188-4/METRICS>
- Klein, K. A., Cleary, T. S., & Reichel, E. (2017). Effect of intravitreal aflibercept on recalcitrant diabetic macular edema. *International Journal of Retina and Vitreous*, 3(1). <https://doi.org/10.1186/S40942-017-0064-0>
- Sahni, J., Patel, S. S., Dugel, P. U., Khanani, A. M., Jhaveri, C. D., Wyckoff, C. C., Hershberger, V. S., Pauly-Evers, M., Sadikhov, S., Szczesny, P., Schwab, D., Nogoceke, E., Osborne, A., Weikert, R., & Fauser, S. (2019). Simultaneous Inhibition of Angiopoietin-2 and Vascular Endothelial Growth Factor-A with Faricimab in Diabetic Macular Edema: BOULEVARD Phase 2 Randomized Trial. *Ophthalmology*, 126(8), 1155–1170. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2019.03.023>
- Schmidt-Erfurth, U., Garcia-Arumi, J., Bandello, F., Berg, K., Chakravarthy, U., Gerendas, B. S., Jonas, J., Larsen, M., Tadayoni, R., & Loewenstein, A. (2017). Guidelines for the Management of Diabetic Macular Edema by the European Society of Retina Specialists (EURETINA). *Ophthalmologica. Journal International d'ophtalmologie. International Journal of Ophthalmology. Zeitschrift Fur Augenheilkunde*, 237(4), 185–222. <https://doi.org/10.1159/000458539>
- Sorour, O. A., Levine, E. S., Baumal, C. R., Elnahry, A. G., Braun, P., Girgis, J., & Waheed, N. K. (2023). Persistent diabetic macular edema: Definition, incidence, biomarkers, and treatment methods. *Survey of Ophthalmology*, 68(2), 147–174. <https://doi.org/10.1016/J.SURVOPHTHAL.2022.11.008>
- Tatsumi, T. (2023). Current Treatments for Diabetic Macular Edema. *International Journal of Molecular Sciences*, 24(11). <https://doi.org/10.3390/IJMS24119591>
- Wong, T. Y., Haskova, Z., Asik, K., Baumal, C. R., Csaky, K. G., Eter, N., Ives, J. A., Jaffe, G. J., Korobelnik, J. F., Lin, H., Murata, T., Ruamviboonsuk, P., Schlottmann, P. G., Seres, A. I., Silverman, D., Sun, X., Tang, Y., Wells, J. A., Yoon, Y. H., ... Zheutlin, J. (2024). Faricimab Treat-and-Extend for Diabetic Macular Edema: Two-Year Results from the Randomized Phase 3 YOSEMITE and RHINE Trials. *Ophthalmology*, 131(6), 708–723. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2023.12.026>
- Wong, T. Y., Sun, J., Kawasaki, R., Ruamviboonsuk, P., Gupta, N., Lansingh, V. C., Maia, M., Mathenge, W., Moreker, S., Muqit, M. M. K., Resnikoff, S., Verdaguer, J., Zhao, P., Ferris, F., Aiello, L. P., & Taylor, H. R. (2018). Guidelines on Diabetic Eye Care: The International Council of Ophthalmology Recommendations for

Screening, Follow-up, Referral, and Treatment Based on Resource Settings.
Ophthalmology, 125(10), 1608–1622.
<https://doi.org/10.1016/J.OPHTHA.2018.04.007>

Yoon, Y. H., Boyer, D. S., Maturi, R. K., Bandello, F., Belfort, R., Augustin, A. J., Li, X. Y., Bai, Z., & Hashad, Y. (2019). Natural history of diabetic macular edema and factors predicting outcomes in sham-treated patients (MEAD study). *Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology*, 257(12), 2639–2653.
<https://doi.org/10.1007/s00417-019-04464-2>

VIII. MATERIAL SUPLEMENTARIO

ESTRATEGIAS DE BÚSQUEDAS

Tabla 1. Estrategia de Búsqueda para PubMed

Base de datos	PubMed Fecha de búsqueda: 24 de julio de 2024		Resultado
Estrategia	#1	(Diabetic Retinopathy[Mesh] OR Diabetic Macular[tiab] OR Diabetic Retinopath*[tiab] OR Diabetic Edema*[tiab]) AND (Faricimab[Supplementary Concept] OR Faricimab[tiab] OR Vabysmo[tiab])	70

Tabla 2. Estrategia de Búsqueda para Cochrane Library

Base de datos	Cochrane Library Fecha de búsqueda: 24 de julio de 2024		Resultado
Estrategia	#1	MH Diabetic Retinopathy	119
	#2	(Diabetic NEAR/1 Macular):ti,ab,kw	1997
	#3	(Diabetic NEAR/1 Retinopath*):ti,ab,kw	4771
	#4	(Diabetic NEAR/2 Edema*):ti,ab,kw	1907
	#5	#1 OR #2 OR #3 OR #4	5722
	#6	Faricimab:ti,ab,kw	86
	#7	Vabysmo:ti,ab,kw	4
	#8	#6 OR #7	86
	#9	#5 AND #8	45

Tabla 3. Estrategia de Búsqueda para LILACS

Base de datos	LILACS Fecha de búsqueda: 24 de julio de 2024		Resultado
Estrategia	#1	((faricimab) OR (vabysmo)) AND DB:(lilacs)	0