

BEVACIZUMAB EN DEGENERACIÓN MACULAR RELACIONADA A LA EDAD

**INFORME INTEGRADOR DE EVALUACIÓN DE
TECNOLOGÍAS SANITARIAS Nro.023**

PROGRAMA DE ASISTENCIA TÉCNICA

**CONVENIO ENTRE LA FACULTAD DE MEDICINA U.B.A. Y EL
INSTITUTO NACIONAL DE SERVICIOS SOCIALES PARA LOS
JUBILADOS Y PENSIONADOS (INSSJP)**

**Julio 2018
Documento técnico**



**PROGRAMA de
EFECTIVIDAD
CLÍNICA**
Maestría de la
Universidad de Buenos Aires



IECS
INSTITUTO DE EFECTIVIDAD
CLÍNICA Y SANITARIA

Equipo de Evaluación de Tecnologías Sanitarias

Prof. Dr. Andrés Pichón-Riviere

Prof. Dr. Federico Augustovski

Dr. Sebastián García-Martí

Dra. Andrea Alcaraz

Dr. Ariel Bardach

Dr. Agustín Ciapponi

Lic. Daniel Comandé

Dra. Natacha Larrea Bonavento

Conflicto de interés: los autores han indicado que no tienen conflicto de interés en relación a los contenidos de este documento.

Informe Integrador de Evaluación de Tecnologías Sanitarias: este modelo de informe constituye una respuesta rápida a una solicitud de información. La búsqueda de información se focaliza principalmente en fuentes secundarias (Evaluaciones de Tecnologías Sanitarias, revisiones sistemáticas y meta-análisis, guías de práctica clínica, políticas de cobertura) y los principales estudios originales. No implica necesariamente una revisión exhaustiva del tema, ni una búsqueda sistemática de estudios primarios, ni la elaboración propia de datos.

Esta evaluación fue realizada en base a la mejor evidencia disponible al momento de su elaboración. No reemplaza la responsabilidad individual de los profesionales de la salud en tomar las decisiones apropiadas a la circunstancias del paciente individual, en consulta con el mismo paciente o sus familiares y responsables de su cuidado.

Esta evaluación fue realizada por Docentes e Investigadores de la Maestría en Efectividad Clínica y del Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria (IECS), en el contexto del Programa de Asistencia Técnica incluido en el Convenio Específico entre la Facultad de Medicina de la Universidad de Buenos Aires (Maestría en Efectividad Clínica) y el Instituto Nacional de Servicios Sociales para Jubilados y Pensionados (INSSJP).

BEVACIZUMAB EN DEGENERACIÓN MACULAR RELACIONADA A LA EDAD

CONCLUSIONES

Evidencia de moderada calidad sugiere que Bevacizumab mejora la agudeza visual y retrasa la progresión de la degeneración macular asociada a la edad. Asimismo, no muestra diferencias en mortalidad, ni eventos trombóticos, aunque tendría mayor probabilidad de presentar al menos un evento adverso serio al compararlo con ranibizumab y aflibercept.

Las guías de práctica clínica relevadas coinciden en que su eficacia y seguridad es similar a otros agentes antiangiogénicos.

Se encuentra aprobado solo por las agencias regulatorias de Brasil y Canadá, las cuales financian su uso para esta indicación. Sin embargo, su uso *off-label* ha sido sustentado por la evidencia y ampliamente utilizado dado su similar efecto y menor costo que comparadores. También presta cobertura un financiador privado de salud estadounidense.

Si bien no se encontraron estudios de costo-efectividad o análisis de impacto presupuestario en nuestro país, el costo es marcadamente inferior al de sus comparadores.

1. Contexto clínico

La degeneración macular asociada a la edad (DMAE) se caracteriza por una serie de alteraciones a nivel de la mácula, (zona de mejor visión), que evolucionan frecuentemente a una disminución de la agudeza visual, pudiendo ser causa de ceguera.¹ Afecta al 4% de la población mayor de 55 años, y su prevalencia alcanza el 8% en mayores de 75 años. Las formas precoces se caracterizan por la presencia de geodas (manchas amarillentas en el fondo de ojo que son producto del depósito de glicoproteínas entre la retina y la coroides, a nivel de la membrana de Bruch), y áreas de hiper y/o hipopigmentación del epitelio pigmentario, siendo estos cambios benignos y su presencia no implica necesariamente la evolución a estadios más avanzados. Entre las formas avanzadas se describen dos tipos: una forma seca (90%) y otra, húmeda o exudativa (10%). Si bien la forma seca es la más frecuente, el 90% de los casos de pérdida grave de la visión corresponden a la forma húmeda. Si bien ambas formas pueden coexistir en un mismo paciente o evolucionar de una forma a la otra, el pronóstico de ambas es diferente. La forma seca se caracteriza por la presencia de áreas atróficas sobre la retina pudiendo tardar varios años en evolucionar a la ceguera. En cambio, en la forma húmeda, el proceso central es el de neovascularización a nivel de las coroides, siendo estos vasos sanguíneos los responsables de la aparición de exudados con aumento del riesgo de sangrado subretinal, con posterior respuesta cicatrizal, lo que lleva a disminución de la agudeza visual.^{1,2} Se estima que el 70% de los ojos con signos de neovascularización evolucionarán a una pérdida severa de la visión a los dos años del diagnóstico.¹

La mayoría de los pacientes con forma seca se manejan de manera conservadora y ocasionalmente con rehabilitación visual. En las formas húmedas, los tratamientos tienen como objetivo la destrucción de los vasos sanguíneos neoformados.²⁻⁵ Entre ellos se encuentran la fotocoagulación láser,⁵ la terapia fotodinámica,⁶ la inyección intravítrea de triamcinolona⁶, todos ellos en pacientes seleccionados y con efectividad limitada, por lo que no se consideran como tratamiento de primera elección y sólo se indican ante la imposibilidad de la aplicación del tratamiento intravítreo antiangiogénico.²⁻⁵

En la actualidad, el tratamiento de primera línea lo constituyen los fármacos inhibidores de la angiogénesis: pegaptanib (no se comercializa en Argentina), ranibizumab, aflibercept y bevacizumab. Estos compuestos están dirigidos a inhibir la acción del Factor de Crecimiento del Endotelio Vascular humano (FCEV), el cual se encuentra aumentado a nivel de estas lesiones, y se cree que es responsable de estimular el crecimiento de los nuevos vasos sanguíneos. Los cuatro compuestos mencionados se utilizan en inyección intravítrea y tienen la capacidad bioquímica de unirse al FCEV inhibiendo su acción estimulante sobre la neovascularización.^{2,4,6,7}

Se postula que el uso de bevacizumab para DMAE podría tener beneficios similares a sus comparadores con un menor costo.

2. Tecnología

El bevacizumab es un anticuerpo monoclonal completo (porción Fc y Fab) dirigido contra el factor de crecimiento derivado del endotelio (FCEV), capaz de unirse a todas sus isoformas, inhibiendo parcialmente la angiogénesis. Fue desarrollado para el tratamiento de diversos tumores como pulmón, colon y riñón.⁶ Si bien hasta hace unos meses no contaba con la aprobación para su uso intravítreo, su uso *off label* se encuentra extendido mundialmente desde el primer reporte de su utilización para DMAE en 2005, circunstancia promovida por el alto costo de otros agentes antiangiogénicos. Es importante tener en cuenta que hasta la reciente aparición de una forma comercial específica para uso intravítreo, el bevacizumab, al no ser elaborado y envasado para esta indicación, requería en todos

los casos ser preparado en la dosis correcta y para la indicación específica en farmacias con capacidad para realizar preparados.⁴ El principal efecto adverso relacionado con esta circunstancia está relacionado con un mayor riesgo de contaminación y posterior endoftalmitis. Sin embargo, cuando se maneja correctamente en condiciones estériles, esta es una complicación rara, con una incidencia de 1 en 1700 pacientes (0.06%).⁸⁻¹⁰ La opinión de expertos al respecto indica que esto no resulta en un inconveniente mayor.¹¹

La dosis recomendada es de 1.25mg administrado en forma de inyección intravítrea, con un intervalo inter-dosis mínimo de cuatro semanas. Como esquema habitual se inicia con una inyección mensual durante tres meses, continuando luego, en base a la actividad de la enfermedad, con inyecciones mensuales o según necesidad de acuerdo con el criterio médico.

En relación al marco regulatorio, bevacizumab, no cuenta con aprobación por la Administración de Drogas y Medicamentos de Estados Unidos (FDA, su sigla del inglés Food and Drug Administration), ni la Agencia Europea de Medicamentos (EMA, su sigla del inglés European Medicine Agency) para esta indicación.^{12,13} En Argentina se comercializa una forma comercial para uso intravítreo.¹⁴

3. Objetivo

El objetivo del presente informe es evaluar la evidencia disponible acerca de la eficacia, seguridad y aspectos relacionados a las políticas de cobertura del uso de bevacizumab para degeneración macular asociada a la edad.

4. Métodos

Se realizó una búsqueda en las principales bases de datos bibliográficas, en buscadores genéricos de internet, y financiadores de salud. Se priorizó la inclusión de revisiones sistemáticas (RS), ensayos clínicos controlados aleatorizados (ECAs), evaluaciones de tecnologías sanitarias (ETS), evaluaciones económicas, guías de práctica clínica (GPC) y políticas de cobertura de diferentes sistemas de salud.

En PubMed se utilizó la estrategia de búsqueda que se detalla en el Anexo I.

En CRD (del inglés *Centre for Reviews and Dissemination- University of York*), en *Triptatabase*, en los sitios web de financiadores de salud y de sociedades científicas, así como en los buscadores genéricos de internet se buscó con el nombre de la tecnología y sus sinónimos y/o la patología.

La evaluación y selección de los estudios identificados en la búsqueda bibliográfica fue realizada sobre la base de los criterios presentados en la Tabla 1. Se presenta en la Figura 1 del Anexo I el diagrama de flujo de los estudios identificados y seleccionados.

La metodología utilizada en la matriz de valoración y sección de conclusiones se describe también en el Anexo I.

Tabla 1. Criterios de inclusión. Pregunta PICO

Población	Pacientes con Degeneración Macular Asociada a la Edad
Intervención	Bevacizumab
Comparador	Ranibizumab Aflibercept
Resultados (en orden decreciente de importancia)	Eficacia: agudeza visual, espesor central de la retina. Seguridad: número de muertes asociadas al tratamiento, incidencia de eventos adversos graves.
Diseño	Revisiones sistemáticas y meta-análisis, ensayos clínicos controlados aleatorizados, informes de evaluación de tecnologías, evaluaciones económicas, guías de práctica clínica, políticas de cobertura.

5. Resultados

Se incluyeron una RS, tres GPC, seis informes de ETS, y ocho informes de políticas de cobertura de bevacizumab para degeneración macular asociada a la edad.

Las definiciones de los desenlaces y las escalas utilizadas en los estudios se describen en el Anexo II.

5.1 Eficacia y seguridad

Nguyen y cols. publicaron en 2018 una RS con meta-análisis, con fecha de búsqueda hasta junio de 2016, para evaluar eficacia y seguridad de las drogas antiangiogénicas en el tratamiento de la degeneración macular asociada a la edad.¹⁵ Se incluyeron 15 ECAs (n=8320), de los cuales dos compararon pegaptanib y tres ranibizumab versus control, ocho estudios compararon la eficacia de bevacizumab frente a ranibizumab, mientras que dos estudios compararon el efecto del aflibercept con el de ranibizumab. No se encontraron diferencias en agudeza visual a uno y dos años entre bevacizumab y ranibizumab. Mientras que ranibizumab fue más efectivo que bevacizumab en reducir el espesor macular central a un año (diferencia de medias ponderada: 4,49; IC 95%: 1,13 – 7,84; P = 0,009). En cuanto a seguridad, no hubo diferencias significativas a uno y dos años de seguimiento en mortalidad ni eventos tromboticos entre ranibizumab, bevacizumab y aflibercept. Bevacizumab demostró mayor riesgo de presentar al menos un evento adverso sistémico serio que ranibizumab a uno y dos años de seguimiento.

5.2 Evaluaciones de tecnologías sanitarias

El Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud de Colombia publicó en 2016 un análisis de costo-efectividad de ranibizumab comparado con aflibercept y bevacizumab para el tratamiento de DMAE tipo neovascular en Colombia.¹⁶ Desde la perspectiva del sistema de salud colombiano tanto

ranibizumab como aflibercept no son estrategias costo-efectivas frente a bevacizumab tanto con protocolo de aplicación mensual o según requerimiento.

La agencia de Tecnología y Drogas de Canadá (CADTH, su sigla del inglés: *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*) realizó en 2017 una ETS sobre seguridad de los tratamientos antiangiogénicos en indicaciones retinianas y un análisis de costo efectividad en 2014 acerca del tratamiento a largo plazo de DMAE con ranibizumab. Reportan que bevacizumab es comparable en eficacia y seguridad a ranibizumab y aflibercept. Asimismo, refieren que, si bien el riesgo de eventos tromboembólicos y endoftalmitis están presentes, este riesgo no sería más pronunciado en un agente anti-VEGF que en otro, aunque enfatizan la importancia de procedimientos estériles adecuados al momento de preparar bevacizumab para inyección intravítrea.¹⁷ En cuanto a costo-efectividad el tratamiento mensual con bevacizumab resultó ser más costo-efectivo que el tratamiento mensual con ranibizumab, no así en el tratamiento según necesidad. Mencionan que bevacizumab no presenta aprobación para esta indicación.¹⁸

Una ETS sobre el uso de bevacizumab en DMAE de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (A.N.M.A.T.) publicada en 2016 concluye que bevacizumab es similar y no inferior a ranibizumab en eficacia y seguridad con un costo aproximado 40 veces menor. Asimismo, refiere que su uso *off-label* se realiza ininterrumpidamente en muchos países del mundo desde el año 2006.¹⁹

La Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía publicó en 2011 una ETS para evaluar eficacia y seguridad de ranibizumab y bevacizumab en DMAE.²⁰ Reportan que ambos fármacos son similares en mejoría de la agudeza visual, reducción de la pérdida visual a 1 año de seguimiento y en su perfil de seguridad.

5.3 Costos de la tecnología

El costo aproximado en pesos argentinos (\$) de un frasco ampolla por 400 mg/16ml de Bevacizumab solución intravenosa es de \$ 89.300, de un frasco ampolla por 100 mg/5ml de solución intravenosa es de \$24.500 y de 1 frasco ampolla 5mg/0.2ml de solución para inyección intravítrea es de \$5.600.¹⁴

5.4 Guías de práctica clínica y políticas de cobertura

A continuación, se detalla el contenido de las políticas de cobertura, guías de práctica clínica y recomendaciones de sociedades científicas de diferentes países de Latinoamérica y el mundo. Para favorecer la comparación, se muestran sintéticamente en la Tabla 1

El Instituto Nacional de Salud y Cuidados de Excelencia del Reino Unido (NICE, su sigla del inglés National Institute for Health and Clinical Excellence) publicó en 2018 una guía sobre DMAE en la que concluye que bevacizumab, ranibizumab y aflibercept son equivalentes en efectividad y seguridad. Refiere que bevacizumab no posee licencia en Reino Unido para esta indicación.²¹ El Colegio Real de Oftalmología del Reino Unido (del inglés, *The Royal College of Ophthalmologists*) archivó su GPC del año 2013 y realizó una declaración conjunta con la guía anteriormente mencionada.²²

Las GPC de la Academia Americana de Oftalmología (AOA, del inglés *American Academy of Ophthalmologists*) del 2015 y la de la Sociedad Europea de Especialistas en Retina (del inglés *European Society of Retina Specialists - EURETINA*) del 2014 recomiendan el uso de las tres drogas (bevacizumab, ranibizumab y aflibercept) para esta indicación. La última destaca que la comparación ranibizumab-bevacizumab demostró resultados similares cuando bevacizumab es utilizado mensualmente.²³⁻²⁵

Entre los financiadores públicos de salud relevados, solo prestan cobertura para el uso de bevacizumab intravítreo (uso *off-label*) la Comisión Nacional de Incorporación de Tecnologías al Sistema de Salud de

Brasil (CONITEC, su sigla del portugués *Comissão Nacional De Incorporação De Tecnologias No Sus*) y la Agencia Canadiense de Drogas y Tecnologías en Salud (CADTH, su sigla del inglés *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*).^{26,27} También su uso se encuentra contemplado por un financiador privado estadounidense.

En el Anexo II se muestra un ejemplo de política de cobertura basado en la información relevada en este documento que podría servir de insumo en caso de que su institución decidiera brindar cobertura a esta tecnología.

Tabla 2: Resumen de las políticas de cobertura y recomendaciones relevadas

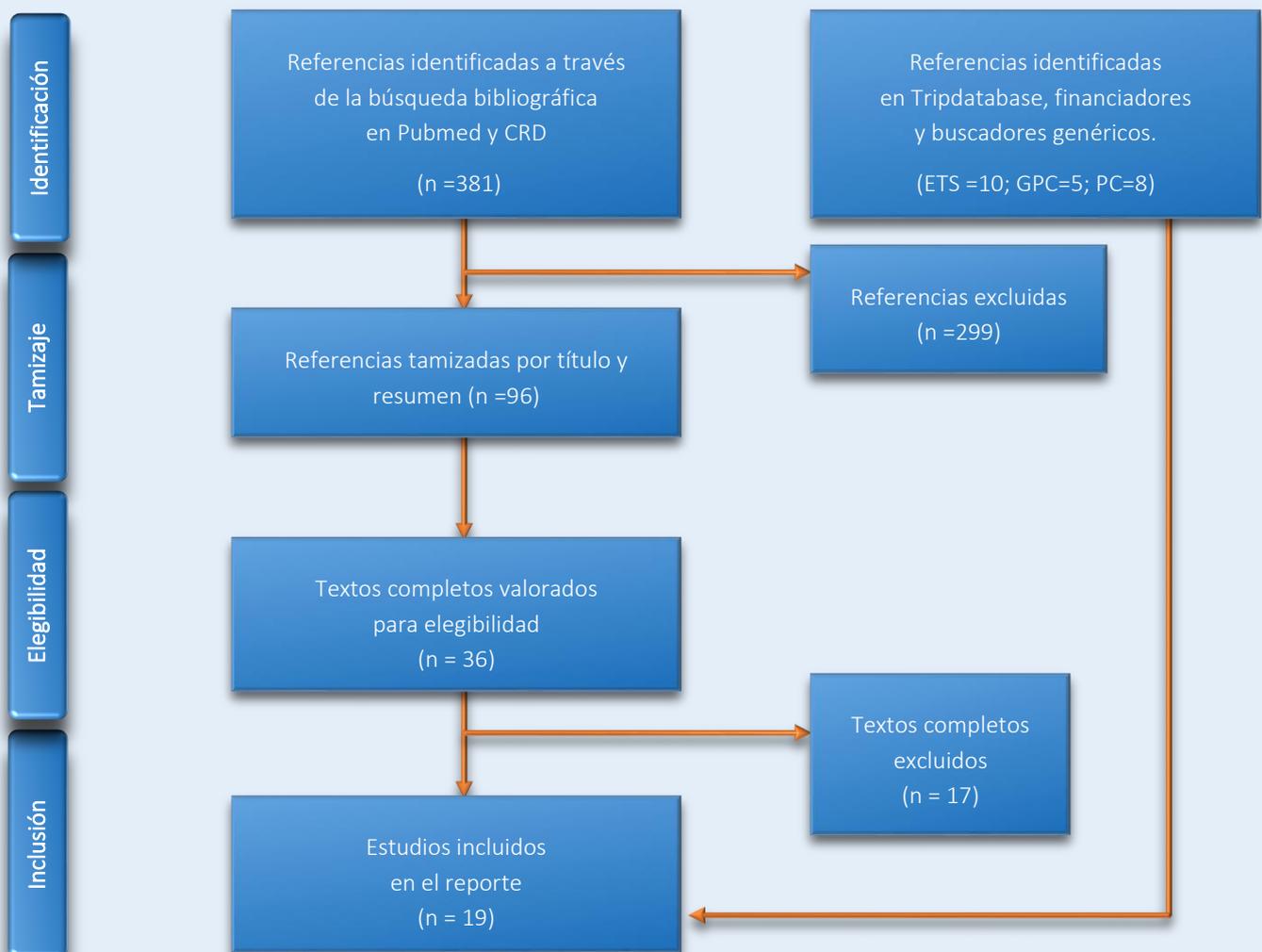
	Financiador o Institución	País	Año	DMAE húmeda o neovascular
Políticas de Cobertura	ARGENTINA			
	Superintendencia de Servicios de Salud (PMO/SUR) (#) ^{28,29}	Argentina	2018	NM*
	OTROS PAÍSES DE LATINOAMÉRICA			
	Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologías no SUS ²⁶	Brasil	2017	Si
	Agência Nacional de Saúde Suplementar ³⁰	Brasil	2018	NM
	Garantías Explícitas en Salud (#) ³¹	Chile	2018	NM*
	POS (#) ³²	Colombia	2018	NM*
	Cuadro Básico y Catálogo de Medicamentos CSG (#) ³³	México	2018	NM*
	Fondo Nacional de Recursos (#) ³⁴	Uruguay	2018	NM*
	OTROS PAÍSES			
	Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA)	Alemania	2018	NM
	Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC) (#) ³⁵	Australia	2018	NM*
	Provincial Funding Summary ¹⁷	Canadá	2017	NM
	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) ²⁷	Canada	2017	Si
	Haute Autorité de Santé (HAS) ³⁶	Francia	2018	NM
	Centers for Medicare and Medicaid Services (CMS) ³⁷	EE.UU.	2018	NM
	Aetna ³⁸	EE.UU.	2017	Si
Anthem ³⁹	EE.UU.	2018	NM	
Cigna ⁴⁰	EE.UU.	2018	NM	
National Institute for Health and Care Excellence (NICE) ⁴¹	Reino Unido	2018	No	
Guías de práctica	Academia Americana de Oftalmología ²⁵	EE.UU.	2015	Si
	Sociedad Europea de Especialistas en Retina ²³	Internacional	2014	Si
	National Institute for Health and Care Excellence (NICE) ²¹	Reino Unido	2018	Si

Fuente: Elaboración propia en base a las políticas de cobertura y recomendaciones relevadas. En aquellas celdas donde dice NM es porque la política relevada no hacía mención a la tecnología evaluada o no especifica la indicación para su utilización. En el caso de los listados positivos (#), se coloca "NM*" en color rojo.

Anexo I. METODOLOGÍA

La fecha de búsqueda de información fue hasta el 10 de Julio de 2018. Para la búsqueda en Pubmed se utilizó la siguiente estrategia de búsqueda: **(Macular Degeneration[Mesh] OR Macular Degenerat*[tiab] OR Maculopath*[tiab] OR Macular Dystroph*[tiab] OR Retinal Artery Occlusion[Mesh] OR Retinal Arter*[tiab] OR Artery Occlusion*[tiab]) AND (Bevacizumab[Mesh] OR Bevacizumab[tiab] OR Avastin[tiab]) AND (Systematic Review[sb] OR Systematic Review[tiab] OR Meta-Analysis[pt] OR Meta-Analys*[tiab] OR "Cochrane Database Syst Rev"[ta] OR Metaanalysis[tiab] OR Metanalysis[tiab] OR Sysrev_Methods[sb] OR (MEDLINE[tiab] AND Cochrane[tiab]) OR Guideline[pt] OR Practice Guideline[pt] OR Guideline*[ti] OR Guide Line*[tiab] OR Consensus[tiab] OR Recommendation*[ti] OR Randomized Controlled Trial[pt] OR Random*[ti] OR Controlled Trial*[tiab] OR Control Trial*[tiab] OR Technology Assessment, Biomedical[Mesh] OR Technology Assessment[tiab] OR Technology Appraisal[tiab] OR HTA[tiab] OR Overview[ti] OR (Review[ti] AND Literature[ti]))**

Figura 1. Diagrama de flujo de los estudios identificados y seleccionados



ETS, Evaluaciones de tecnologías sanitarias. GPC, Guías de práctica clínica. PC, políticas de cobertura.

ANEXO II. EJEMPLO DE POLÍTICA DE COBERTURA: Bevacizumab en Degeneración Macular asociada a la Edad

Si su institución quisiera brindar cobertura a esta tecnología, este ejemplo que surge luego de analizar las principales políticas de cobertura identificadas en la confección de este documento, podría servir como insumo para la definición de la misma.

**SEXO, GRUPO ETARIO, PATOLOGÍA, SUBTIPO/ESTADIO**

Pacientes adultos mayores de 18 años con DMAE forma húmeda o neovascular con:

- evidencia de progresión reciente de la enfermedad (crecimiento de vasos sanguíneos, en angiografía con fluoresceína o cambios recientes en la agudeza visual)
- Sin daño estructural permanente en la fovea central
- Pacientes con agudeza visual corregida entre 6/12 y 6/96.

**DOSIS, TIEMPO, CRITERIOS DE MANTENIMIENTO Y DE SUSPENSIÓN**

Bevacizumab en inyección intravítrea 1.25mg/0.15 ml cada 4 semanas las primeras 12 semanas.

Seguimiento según evolución de la enfermedad y/o criterio del especialista.

La aplicación debe ser realizada por médicos especialistas en oftalmología entrenados en la práctica.

Controles mensuales con evaluación de agudeza visual, y actividad de la enfermedad. (fondo de ojo, imágenes).

**REQUISITOS PARA EVALUAR LA COBERTURA**

Diagnóstico de DMAE forma húmeda, sin daño estructural permanente en la fovea certificado por médico especialista en oftalmología.

BIBLIOGRAFÍA

1. Chopdar A, Chakravarthy U, Verma D. Age related macular degeneration. *BMJ* 2003; 326(7387): 485-8.
2. Gomez-Ulla F, Abraldes MJ, Basauri E, et al. [SERV clinical practice guidelines: management of retinal vein occlusion. Sociedad Espanola de Retina y Vitreo]. *Arch Soc Esp Oftalmol*. Sep 2010;85(9):294-309.
3. Rosenfeld PJ, Rich RM, Lalwani GA. Ranibizumab: Phase III clinical trial results. *Ophthalmol Clin North Am*. Sep 2006;19(3):361-372.
4. Mitchell P. A systematic review of the efficacy and safety outcomes of anti-VEGF agents used for treating neovascular age-related macular degeneration: comparison of ranibizumab and bevacizumab. *Curr Med Res Opin*. Jul 2011;27(7):1465-1475.
5. Ranibizumab and pegaptanib for the treatment of age-related macular degeneration. London: NICE; 2008: <http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/TA155guidance.pdf>.
6. Cime. Centro de información de medicamentos. Facultad de ciencias químicas. Universidad nacional de Córdoba. Ranibizumab y Bevacizumab en la degeneración macular asociada a la edad. 2010. <http://cime.fcq.unc.edu.ar/boletin%20ranibizumab%20y%20bevacizumab.pdf>. Accessed julio 2018.
7. Martin DF, Maguire MG, Fine SL, et al. Ranibizumab and Bevacizumab for Treatment of Neovascular Age-related Macular Degeneration: Two-Year Results. *Ophthalmology*. Jul 2012;119(7):1388-1398.
8. World Health Organization (WHO). 21st Expert Committee on Selection and Use of Essential Medicines Peer Review Report Bevacizumab. 2017. http://www.who.int/selection_medicines/committees/expert/21/reviews/Bevacizumab_Review2.pdf. Accessed Julio de 2018.
9. Meredith TA, McCannel CA, Barr C, et al. Post-Injection Endophthalmitis in the Comparison of AMD Treatments Trials (CATT). *Ophthalmology*. 2015;122(4):817-821. .
10. WHO Technical Report Series. The Selection and Use of Essential Medicines. Report of the WHO Expert Committee, 2017. <http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/259481/9789241210157eng.pdf;jsessionid=D3F8EEDB25FC35E3EE1D247A712864B2?sequence=1>. Accessed Julio de 2018.
11. Zambrano A, Donato O, Bastián A, Dodds E, Iribarren G, Larrea P. Consenso de la Sociedad Argentina de Retina y Vítreo para el Manejo de la Degeneración Macular Asociada a la Edad Neovascular con Terapia Antiangiogénica. 2008: <https://oftalmologos.org.ar/oce/items/show/194>. Accessed Julio de 2018.
12. Food and Drug Administration (FDA). 2018. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2013/125085s267lbl.pdf. Accessed Julio de 2018.
13. European Medicine Agency (EMA) 2018. <http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=search.jsp&q=bevacizumab+intravitreal&btnG=Search&mid=>. Accessed Julio de 2018.
14. Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT). Vademecum Nacional de Medicamentos (VNM). <https://servicios.pami.org.ar/vademecum/views/consultaPublica/listado.zul>. Accessed Julio de 2018.
15. Nguyen CL, Oh LJ, Wong E, Wei J, Chilov M. Anti-vascular endothelial growth factor for neovascular age-related macular degeneration: a meta-analysis of randomized controlled trials. *BMC ophthalmology*. May 30 2018;18(1):130.
16. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS. Análisis de costo-efectividad de ranibizumab comparado con aflibercept y bevacizumab para el tratamiento de pacientes con degeneración macular relacionada con la edad (DMRE) de tipo neovascular en Colombia. 2016. <http://www.iets.org.co/reportes-iets/Documentacin%20Reportes/Reporte%20EE-146%20Ranibizumab%20para%20DMRE.pdf#search=bevacizumab> Accessed Julio de 2018.

17. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) Anti-vascular endothelial growth factor drugs for the treatment of retinal conditions: A Review of the Safety. Ottawa: CADTH; 2017 Feb. (CADTH rapid response report: summary with critical appraisal). <https://www.cadth.ca/sites/default/files/pdf/htis/2017/RC0857%20Bevacizumab%20safety%20Final.pdf>. Accessed Julio de 2018.
18. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). Long-Term Use of Bevacizumab for the Treatment of Age-Related Macular Degeneration: Safety (Rapid Response Report). 2014. <https://www.cadth.ca/sites/default/files/pdf/htis/dec-2014/RB0717%20Long%20Term%20Safety%20of%20Becavizumab%20Final.pdf>. Accessed Julio de 2018.
19. Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos, y Tecnología Médica (A.N.M.A.T.) Evaluación Rápida de Tecnología Sanitaria. Bevacizumab para Degeneración Macular Húmeda del Adulto. Eficacia, Efectividad, Seguridad, Costo Efectividad. 2016. http://www.anmat.gov.ar/ets/Becavizumab_resumen_ejecutivo.pdf. Accessed Julio de 2018.
20. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía. Eficacia y Seguridad de los Fármacos Antiangiogénicos Ranibizumab y Bevacizumab en la Degeneración Macular asociada a la Edad. 2011. http://www.aetsa.org/download/publicaciones/antiguas/AETSA_2011_DMAE_2011.pdf . Accessed Julio de 2018.
21. National Institute for Health and Clinical Excellence. Age-related macular degeneration NICE guideline [NG82]. 2018. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng82>. Accessed Julio de 2018.
22. The Royal College of Ophthalmologists. New NICE Age Related Macular Degeneration guidance supports potential cost savings for the NHS. 2018. <https://www.rcophth.ac.uk/2018/01/new-nice-age-related-macular-degeneration-guidance-supports-potential-cost-savings-for-the-nhs/>. Accessed Julio de 2018.
23. Schmidt-Erfurth U, Chong V, Loewenstein A, et al. Guidelines for the management of neovascular age-related macular degeneration by the European Society of Retina Specialists (EURETINA). The British Journal of Ophthalmology. 06/20/received 06/23/accepted 2014;98(9):1144-1167.
24. The Royal College of Ophthalmologists Age-Related Macular Degeneration: Guidelines for Management. 2013: <http://www.rcophth.ac.uk/wp-content/uploads/2014/12/2013-SCI-318-RCophth-AMD-Guidelines-Sept-2013-FINAL-2.pdf>. Accessed Julio de 2018.
25. American Academy of Ophthalmology. Age-Related Macular Degeneration. Updated 2015. <https://www.aao.org/preferred-practice-pattern/age-related-macular-degeneration-ppp-2015>. Accessed Julio 2018.
26. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC). Protocolo do Uso do medicamento Bevacizumabe na Degeneração Macular Relacionada à Idade (forma neovascular) http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2018/Recomendacao/Relatorio_ProtocoloUso_DMRI_Recomendacao.pdf. Accessed Julio 2018.
27. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). Anti-Vascular Endothelial Growth Factor Drugs for the Treatment of Retinal Conditions: A Review of the Safety. 2017. <https://www.cadth.ca/sites/default/files/pdf/htis/2017/RC0857%20Bevacizumab%20safety%20Final.pdf> Accessed Julio de 2018.
28. Superintendencia de Servicios de Salud. Sistema Único de Reintegros (S.U.R.). Resolución 400/2016. Argentina 2016.: <https://www.sssalud.gob.ar/index.php?cat=institucion&page=novedadesdetalle&id=5066>. Accessed Julio 2018.
29. Resolución 201/2002. Programa Médico Obligatorio (P.M.O.) Superintendencia de Servicios de Salud: <http://www.sssalud.gov.ar/index/index.php?cat=pmo&opc=pmoprincipal>. Accessed Julio de 2018.
30. Agência Nacional de Saúde Suplementar. Pareceres Técnicos da ANS. Brasil. 2018: <http://www.ans.gov.br/resultado-da-busca?q=sbrt&f=1>. Accessed Julio 2018.

31. Superintendencia de Salud. Garantías Explícitas en Salud. (AUGE o GES). Chile.: <http://www.supersalud.gob.cl/difusion/665/w3-propertyvalue-1962.html>. Accessed Julio 2018.
32. Ministerio de Salud de Colombia. Plan Obligatorio de Salud (POS). <https://www.minsalud.gov.co/proteccionsocial/Paginas/pos.aspx>. Accessed Julio 2018.
33. Cuadro Básico y Catálogo de Medicamentos. México: Cuadro Básico y Catálogo de Medicamentos; 2018: http://www.csg.gob.mx/descargas/pdfs/cuadro_basico/CB2014/index/EDICION_2015_MEDICAMENTOS.pdf. Accessed Julio de 2018.
34. Fondo Nacional de Recursos. Técnicas. Uruguay.: <http://www.fnr.gub.uy/tecnicas>. Accessed Julio 2018. .
35. The Pharmaceutical Benefits Scheme. Department of Health Australian Government: <http://www.pbs.gov.au/medicine/item/10206E> Accessed Julio de 2018.
36. Haute Autorité de Santé. Francia. 2018: <https://www.has-sante.fr> Accessed Julio 2018.
37. Centers for Medicare and Medicaid Services (CMS). Estados Unidos. . <https://www.cms.gov/>. Accessed Julio 2018.
38. Aetna. Age-Related Macular Degeneration Policy number 0765. 2018. United States. http://www.aetna.com/cpb/medical/data/700_799/0765.html. Accessed Julio de 2018.
39. Anthem. Unites States. 2018: <https://www.anthem.com/search/?q=bevacizumab>. Accessed Julio de 2018.
40. Cigna. Estados Unidos. 2018. <https://www.cigna.com/search?query=bevacizumab>. Accessed Julio de 2018.
41. The National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE); 2018: <https://www.nice.org.uk/> Accessed Julio de 2018.