



**IECS**

INSTITUTO DE EFECTIVIDAD  
CLINICA Y SANITARIA

---

REPORTE DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS

***Inhibidores de la angiogénesis  
(bevacizumab - ranibizumab) en  
glaucoma neovascular y  
neovascularización corneal***

**Angiogenesis inhibitors (bevacizumab - ranibizumab) in  
neovascular glaucoma and corneal neovascularization**

Informe de Respuesta Rápida N°507

---

Ciudad de Buenos Aires / Argentina / [info@iecs.org.ar](mailto:info@iecs.org.ar) / [www.iecs.org.ar](http://www.iecs.org.ar)

Enero de 2017

*El Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria (IECS) es una institución independiente, sin fines de lucro, formada por un grupo de profesionales provenientes de las ciencias médicas y de las ciencias sociales dedicados a la investigación, educación y cooperación técnica para las organizaciones y los sistemas de salud. Su propósito es mejorar la eficiencia, equidad, calidad y sustentabilidad de las políticas y servicios de salud.*

## **Autores**

Dr. Martín Oubiña  
Dr. Andrés Pichon-Riviere  
Dra. Carolina Gentile  
Dr. Federico Augustovski  
Dr. Sebastián García Martí  
Dra. Andrea Alcaraz  
Dr. Ariel Bardach  
Dr. Agustín Ciapponi  
Dra. Analía López  
Dra. Lucila Rey-Ares

**Financiamiento:** esta evaluación fue realizada gracias a los aportes de entidades públicas, organizaciones no gubernamentales y empresas de medicina prepaga para el desarrollo de documentos de Evaluación de Tecnologías Sanitarias.

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

**Informe de Respuesta Rápida:** 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.

Este documento fue realizado a pedido de las instituciones sanitarias de Latinoamérica que forman parte del consorcio de evaluación de tecnologías de IECS.

**Versiones:** esta evaluación ha estado disponible por un período de 2 meses en una versión abierta a comentarios y sugerencias, realizados a través del siguiente link: [clic aquí](#). Habiendo finalizado dicho periodo, la misma ha sido reemplazada por esta versión definitiva, aunque se seguirán recibiendo comentarios en forma continua a través del mismo link.

### **Informe de Respuesta Rápida N° 507**

***Inhibidores de la angiogénesis (bevacizumab - ranibizumab) en glaucoma neovascular y neovascularización corneal.***

**Fecha de realización:** Enero de 2017  
ISSN 1668-2793

Copias de este informe pueden obtenerse del Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria, Ciudad de Buenos Aires, Argentina. Tel./Fax: (+54-11) 4777-8767. [www.iecs.org.ar](http://www.iecs.org.ar) / [info@iecs.org.ar](mailto:info@iecs.org.ar)

**IECS** – Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria. Derechos reservados. Este documento puede ser libremente utilizado solo para fines académicos. Su reproducción por o para organizaciones comerciales solo puede realizarse con la autorización expresa y por escrito del Instituto.

**DEPARTAMENTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS  
SANITARIAS Y ECONOMÍA DE LA SALUD**

**Dirección**

Dr. Andrés Pichón-Riviere  
Dr. Federico Augustovski

**Coordinación**

Dr. Sebastián García Martí  
Dra. Andrea Alcaraz

**Investigadores**

Dr. Ariel Bardach  
Dra. Viviana Brito  
Dr. Agustín Ciapponi  
Dra. María Calderón  
Lic. Daniel Comandé  
Dr. Lucas Gonzalez  
Dr. Roberto Klappenbach  
Dr. Akram Hernández Vásquez  
Dra. Natacha Larrea  
Dra. Analía López  
Dra. Cecilia Mengarelli  
Dr. Martín Oubiña  
Dra. Lucila Rey Ares  
Dra. Belén Rodriguez  
Dra. Anastasia Secco  
Lic. Mónica Soria  
Dra. Natalie Soto  
Dra. Elena Tapia López

**Para Citar este informe:**

Oubiña M, Pichon-Riviere A, Gentile C, Augustovski F, García Martí S, Alcaraz A, Bardach A, Ciapponi A, López A, Rey-Ares L. ***Inhibidores de la angiogénesis (bevacizumab - ranibizumab) en glaucoma neovascular y neovascularización corneal.*** Documentos de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, Informe de Respuesta Rápida N° 507, Buenos Aires, Argentina. Enero 2017. Disponible en [www.iecs.org.ar](http://www.iecs.org.ar).

## INHIBIDORES DE LA ANGIOGÉNESIS (BEVACIZUMAB - RANIBIZUMAB) EN GLAUCOMA NEOVASCULAR Y EN NEOVASCULARIZACIÓN CORNEAL.

### CONCLUSIONES

Evidencia de moderada calidad muestra que el bevacizumab comparado con placebo podría tener cierta efectividad para reducir la presión intraocular en pacientes con glaucoma neovascular, aunque los datos son inciertos. Al compararlo con mitomicina c como adyuvante de la cirugía de trabeculectomía, no se observaron diferencias significativas en cuanto a la disminución de la presión intraocular.

Evidencia de baja calidad indica que el ranibizumab no produciría cambios significativos en la presión intraocular al aplicarlo en pacientes con glaucoma neovascular.

Las guías de práctica clínica relevadas consideran al bevacizumab como una opción entre otras como la terapia fotodinámica o la cirugía. No se encontraron guías que recomienden el uso de ranibizumab.

Los financiadores estadounidenses relevados brindan cobertura del bevacizumab a pacientes con glaucoma neovascular. Sólo una de ellas brinda cobertura de ranibizumab para esta indicación.

En cuanto al tratamiento de la neovascularización corneal, evidencia de muy baja calidad muestra que el bevacizumab podría reducir el área de neovascularización, aunque no necesariamente esto se traduciría en beneficios clínicos concretos, y no demostró ser superior a otras alternativas terapéuticas como la terapia fotodinámica. No se encontraron estudios que comparasen ranibizumab con los tratamientos habituales. Por estos motivos las guías de práctica clínica no suelen considerarlo como una alternativa y los financiadores de salud estadounidenses relevados no prestan cobertura por considerar estos tratamientos como experimentales.

## ANGIOGENESIS INHIBITORS (BEVACIZUMAB - RANIBIZUMAB) IN NEOVASCULAR GLAUCOMA AND CORNEAL NEOVASCULARIZATION

### CONCLUSIONS

Evidence of moderate quality shows that bevacizumab, when compared with placebo, might have some effectiveness in reducing intraocular pressure in patients with neovascular glaucoma, although the information is uncertain. When compared with mitomycin c as adjuvant to trabeculectomy, no significant differences were observed in terms of intraocular pressure reduction.

Evidence of low quality shows that ranibizumab would not significantly reduce intraocular pressure when used in patients with neovascular glaucoma.

The clinical practice guidelines surveyed consider bevacizumab as an option among others including photodynamic therapy or surgery. No guidelines recommending the use of ranibizumab were found.

The United States health sponsors consulted cover bevacizumab in patients with neovascular glaucoma. Only one of them covers ranibizumab for this indication.

As regards corneal neovascularization treatment, very low-quality evidence shows that bevacizumab might reduce the neovascularization area, however this would not necessarily mean clear clinical benefits and did not prove to be superior to other therapeutic alternatives such as photodynamic therapy. No studies comparing ranibizumab with usual treatments were found. That is why the clinical practice guidelines would not consider it as an alternative and the United States health sponsors consulted do not cover it because they consider these treatments as experimental.

## 1. CONTEXTO CLÍNICO

Se denomina glaucoma a un grupo de enfermedades oculares caracterizadas habitualmente por un daño en el nervio óptico, frecuentemente asociado a una presión intraocular (PIO) elevada. Constituye la segunda causa de ceguera en el mundo luego de las cataratas. Existen formas primarias idiopáticas y formas secundarias que pueden deberse a uveítis, trauma, terapia con glucocorticoides, o retinopatías vasoproliferativas.<sup>1</sup>

El glaucoma de ángulo abierto, se caracteriza por una pérdida progresiva del campo visual. Su prevalencia es inferior al 1% en los individuos menores de 55 años de edad y alcanza el 4% a los 80 años de edad. El diagnóstico se realiza habitualmente mediante la visualización del nervio óptico con el fondo de ojo para evaluar la neuropatía. También se recurre a estudios funcionales como el campo visual computarizado.<sup>1</sup>

El glaucoma de ángulo estrecho ocurre en pacientes con cierta predisposición anatómica.<sup>1</sup> Entre las causas secundarias se encuentran la proliferación vascular del iris, que puede observarse en retinopatías proliferativas como la retinopatía diabética, y que se denomina glaucoma neovascular (GNV).<sup>2</sup>

El tratamiento del glaucoma de ángulo abierto en primera instancia es de tipo farmacológico tópico, luego terapia fotodinámica (TFD) y por último cirugía, que puede consistir en una técnica denominada trabeculectomía y tratamiento combinado con mitomicina c para evitar la cicatrización.

En el caso del GNV puede comprender una técnica quirúrgica que consiste en la colocación de una válvula de Ahmed.<sup>1</sup>

Se han desarrollado anticuerpos monoclonales anti-factor de crecimiento endotelial vascular A (VEGF-A, del inglés *vascular endothelial growth factor*) con propiedades inhibitoras de la angiogénesis. Entre ellos se encuentran el bevacizumab y el ranibizumab. Los mismos, administrados en forma intravítrea, podrían ser beneficiosos en el tratamiento de este tipo de glaucoma.

La neovascularización corneal (NVC) se caracteriza por la invasión de nuevos vasos sanguíneos a la córnea, lo que amenaza la transparencia corneal y la agudeza visual. Este proceso se debe habitualmente a inflamación comúnmente causada por lesión traumática, infección bacteriana y viral, quemaduras químicas o rechazo de injerto. También puede deberse a hipoxia que puede resultar del uso de lentes de contacto.<sup>3</sup>

Como tratamiento inicial de la NVC, se administran corticosteroides tópicos o anti-inflamatorios no esteroides tópicos. Los anticuerpos anti-VEGF también podrían ser efectivos para la reducción de la NVC.<sup>3</sup>

Se plantea el uso de inhibidores de la angiogénesis como bevacizumab y ranibizumab para el tratamiento del GNV y la NVC.

## 2. TECNOLOGÍA

El bevacizumab es un anticuerpo monoclonal recombinante que bloquea la interacción entre el VEGF-A y sus receptores (VEGF-1 y VEGF-2), inhibiendo la formación de nuevos vasos sanguíneos. Para el tratamiento del GNV, el bevacizumab se administra en forma intravítrea,<sup>4</sup> y para el tratamiento de la NVC se administra en forma tópica, subconjuntival, o intraocular.<sup>5</sup> La dosis para tratamiento de glaucoma neovascular es 1,25 mg administrado por inyección intravítrea una vez al mes.<sup>6</sup>

Ranibizumab es el fragmento Fab del mismo anticuerpo utilizado para crear bevacizumab, pero se une al VEGF-A con afinidad significativamente mayor. Al igual que el bevacizumab, inhibe la formación de nuevos vasos sanguíneos.<sup>5,7</sup> Los efectos secundarios más comunes son la hemorragia conjuntival, dolor ocular, flotadores vítreos, aumento de la PIO e inflamación intraocular.<sup>7</sup> Se recomienda una dosis de 0,5 mg administrada en forma intravítrea, una vez al mes para el tratamiento del glaucoma neovascular.<sup>7</sup>

El bevacizumab fue aprobado por la Administración de Drogas y Medicamentos de EE.UU. (FDA, su sigla del inglés *Food and Drug Administration*) en noviembre de 2014 para tratar el cáncer de colon metastásico, pero también ha demostrado eficacia en el tratamiento de diversas enfermedades oculares neovasculares y se usa fuera de prospecto (*off label*) para tratar la degeneración macular neovascular relacionada con la edad.<sup>5</sup> El ranibizumab también fue aprobado por la FDA en junio de 2006 para el tratamiento de distintas maculopatías.<sup>8,9</sup>

Bevacizumab también está aprobado por Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología médica (ANMAT) para el tratamiento de diferentes tipos de cáncer, entre ellos el cáncer colorrectal y el cáncer de mama, considerando su uso para glaucoma o NVC como *off label*.<sup>10</sup> El ranibizumab también está aprobado por la ANMAT desde enero de 2011 para el tratamiento de distintas maculopatías.<sup>11</sup>

## 3. OBJETIVO

Evaluar la evidencia disponible acerca de la eficacia, seguridad y aspectos relacionados a las políticas de cobertura de Inhibidores de la angiogénesis (bevacizumab y ranibizumab) en GNV y la NVC.

#### 4. MÉTODOS

Se realizó una búsqueda en las principales bases de datos bibliográficas (incluyendo Medline, Cochrane y CRD), en buscadores genéricos de Internet, agencias de evaluación de tecnologías sanitarias y financiadores de salud utilizando las siguientes estrategias:

(Glaucoma, Neovascular[Mesh] OR Glaucom\*[tiab]) AND (Bevacizumab[Mesh] OR Bevacizumab[tiab] OR Avastin[tiab] OR Ranibizumab[Mesh] OR RhuFab[tiab] OR Ranibizumab[tiab] OR Lucentis[tiab]).

(Corneal Neovascularization[Mesh] OR Corneal Neovasculari\*[tiab] OR Corneal Angiogenesis[tiab]) AND (Becavizumab[Mesh] OR Becavizumab[tiab] OR Avastin[tiab] OR Ranibizumab[Mesh] OR RhuFab[tiab] OR Ranibizumab[tiab] OR Lucentis[tiab]).

Se priorizó la inclusión de revisiones sistemáticas (RS), ensayos clínicos controlados aleatorizados (ECAs), evaluaciones de tecnologías sanitarias y económicas, guías de práctica clínica y políticas de cobertura de otros sistemas de salud cuando estaban disponibles.

#### 5. RESULTADOS

En relación al tratamiento del glaucoma neovascular se incluyeron dos RS, un ensayo clínico no aleatorizado, una serie de casos, una evaluación de tecnología sanitaria y dos políticas de cobertura.

En relación al tratamiento de la neovascularización corneal se incluyeron una RS, un ECA, una guía de práctica clínica y dos políticas de cobertura.

##### ***Glaucoma Neovascular.***

Zhou y cols.<sup>4</sup> publicaron en 2016 una revisión sistemática con meta-análisis acerca de la efectividad del bevacizumab para el tratamiento del GNV, en pacientes candidatos a tratamiento quirúrgico con colocación de la válvula de Ahmed. La fecha de búsqueda fue diciembre de 2014. Se incluyeron estudios que compararon el tratamiento con bevacizumab versus placebo. Se incluyeron siete estudios (dos ECAs y cinco estudios observacionales) con 278 pacientes en total. La media de edad osciló entre 54 y 66 años. La duración promedio del seguimiento tuvo un rango de seis a 28 meses. Como resultado primario se consideró la reducción de la PIO. La diferencia de medias ponderadas para la disminución de la presión intraocular entre el grupo tratamiento y el grupo control fue 3,30 mm Hg (-1,21 a 7,80). No se observaron diferencias en cuanto a la disminución del uso de medicación antiglaucoma entre ambos grupos. El tratamiento con bevacizumab se asoció a mayores tasas de éxito completo (definido como una PIO menor a 21 mmHg) en comparación con el grupo control (OR 3,18; IC

95%: 1,41 - 7,19). En cuanto a la seguridad, el uso de bevacizumab se asoció con una menor frecuencia de hipema comparado con el grupo de control (OR 0,15; IC 95%: 0,07 - 0,32).

En 2016, Cheng y cols.<sup>12</sup> publicaron una revisión sistemática Cochrane, cuyo objetivo fue comparar la efectividad de los anti-VEGF versus algunos agentes anticicatrizantes en pacientes con diagnóstico de glaucoma sometidos a cirugía de trabeculectomía. Se incluyeron cinco ECAs con 175 pacientes. Se tomó como objetivo primario el éxito de la trabeculectomía a los 12 meses del procedimiento definido como una PIO menor a 21 mmHg. Un ECA<sup>13</sup> con bajo riesgo de sesgos, no mostró diferencias en relación a la PIO entre el grupo tratamiento bevacizumab 0,2 mg subconjuntival y el grupo placebo. Otro de los ECA<sup>14</sup> de baja calidad metodológica, incluyó 42 pacientes aleatorizados a recibir bevacizumab 2,5 mg vs. mitomicina c, y no mostró diferencias significativas en alcanzar el evento primario (OR 0,71; IC 95%: 0,46 - 1,08) a los 12 meses de seguimiento. Un ECA<sup>15</sup> (n=37 pacientes) que comparó bevacizumab 2,5 mg en forma subconjuntival y un ECA<sup>16</sup> (n= 24 pacientes) de baja calidad metodológica, que comparó ranibizumab 0,5 mg subconjuntival versus mitomicina c, mostraron una PIO media 1,86 mm Hg más alta (IC 95%: 0,15 - 3,57) en los grupos anti-VEGF en comparación con los grupos mitomicina c.

Tang y cols.<sup>17</sup> publicaron en un estudio prospectivo no aleatorizado acerca del uso del ranibizumab en pacientes con GNV tratados quirúrgicamente con válvula de Ahmed. Se incluyeron 43 pacientes, 21 de los cuales recibieron ranibizumab en forma intravítrea en una dosis de 0,5 mg de tres a 14 días antes de la colocación de la válvula; mientras que 22 recibieron el implante de la válvula únicamente. El tiempo de seguimiento fue de seis a 12 meses. El éxito quirúrgico se definió como una presión intraocular mayor o igual a seis mmHg y menor o igual a 21 mmHg, con o sin el uso de medicamentos antiglaucoma, y sin complicaciones graves o reoperación. La tasa de éxito en el grupo ranibizumab fue 73,7% versus 71,4% en el grupo control a los seis meses (p=0,87), mientras que fue 72,2% en el grupo ranibizumab versus 68,4% en el grupo control a los 12 meses (p=1,00). No hubo diferencias significativas en los dos grupos con respecto a la PIO, la agudeza visual corregida, el uso de medicación antiglaucoma o complicaciones postoperatorias a los seis o 12 meses.

Kitnarong y cols.<sup>18</sup> publicaron en 2015 una serie de casos cuyo objetivo fue evaluar la efectividad del ranibizumab intravítreo como tratamiento adicional a la trabeculectomía asociada a mitomicina c. Se incluyeron 15 ojos de 14 pacientes con GNV. El tiempo de seguimiento medio fue 39 semanas. Cada paciente recibió una dosis de ranibizumab subconjuntival una semana antes de recibir mitomicina c. El resultado primario fue la PIO post mitomicina c y la cantidad de medicamentos antiglaucoma requeridos posteriormente a la cirugía. Como resultados secundarios se incluyeron la recurrencia de la neovascularización del iris y las complicaciones postquirúrgicas. La PIO media fue de 37,9 mmHg antes de la

aplicación de ranibizumab y de 36,1 mmHg después ( $p = 0,62$ ). La regresión absoluta de la neovascularización del iris se observó luego de una semana después de la administración del ranibizumab en todos los ojos. Después del tratamiento con mitomicina c, la presión intraocular media se redujo significativamente de 36,1 mmHg (rango 17 - 60 mmHg) en el preoperatorio, a 15,6 mmHg (rango 3 - 32 mmHg) en el primer día postoperatorio ( $p < 0,01$ ).

El Instituto Nacional de Salud y Cuidados de Excelencia del Reino Unido<sup>19</sup> (NICE, su sigla del inglés *National Institute for Health and Clinical Excellence*) publicó en 2012 una evaluación de tecnología sanitaria acerca de uso de bevacizumab en patologías oculares. En la misma considera dicha tecnología como una opción para tratamiento del GNV asociado a oclusión de la vena central de la retina o a la retinopatía diabética.

No se encontraron guías de práctica clínica acerca del tratamiento del GNV con ranibizumab.

Los agentes financiadores de salud consultados como Aetna<sup>7</sup> y United Health Care<sup>20</sup> coinciden en que el bevacizumab intravítreo es médicamente necesario para el tratamiento del GNV, entre otras indicaciones como ciertos tipos de maculopatías y retinopatías. Aetna también contempla el ranibizumab para GNV, mientras que United Health Care no menciona esta droga para esta indicación.

### **Neovascularización corneal**

Papathanassiou y cols.<sup>21</sup> publicaron en 2013 una revisión sistemática con meta-análisis acerca del efecto terapéutico del bevacizumab en la NVC. La fecha de búsqueda fue junio de 2010. Se seleccionaron siete estudios observacionales prospectivos, que incluyeron en total 85 ojos que presentaban en su mayoría queratitis herpética y que recibieron bevacizumab en forma tópica o subconjuntival. Se observó una reducción del área neovascularizada corneal de 36% (IC 95%: 18 - 54%).

Hamdan y cols.<sup>22</sup> publicaron en 2015 una serie de casos que comparó bevacizumab subconjuntival versus TFD con verteporfin versus bevacizumab subconjuntival asociado a TFD en pacientes con NVC. Se incluyeron siete pacientes y el período de seguimiento fue de seis meses. En el grupo bevacizumab se observó una disminución del área neovascularizada en un 34% DS +/- 8%, en el grupo TFD se observó una reducción de 42% DS +/- 28%, mientras que en el grupo bevacizumab asociado a TFD 52% DS +/- 19%.

Kim y cols.<sup>23</sup> publicaron en 2013 un ECA que comparó el tratamiento con bevacizumab versus ranibizumab por vía subconjuntival o intraestromal en el tratamiento de NVC. Incluyó 16 pacientes que presentaban en su mayoría queratitis o rechazo de injerto. El seguimiento fue durante un mes. La disminución media del área neovascularizada en el grupo bevacizumab fue 28,4%, DS +/- 9.01, mientras que en el grupo ranibizumab fue 4,51%, DS +/- 11.64 ( $p = 0,001$ ). No se observaron diferencias en cuanto a la agudeza visual entre los dos grupos.

No se encontraron estudios que comparasen ranibizumab con otros tratamientos habituales.

La Academia Estadounidense de Oftalmología<sup>3</sup> (AAO, su sigla del inglés *American Academy of Ophthalmology*) publicó en 2013 una guía de práctica clínica acerca de la NVC. En la misma refiere que el tratamiento tópico o subconjuntival con inhibidores de la angiogénesis ha demostrado resultados promisorios en el corto plazo. Sin embargo, aún se considera experimental, dado que no existe evidencia de su efectividad a largo plazo.

El agente financiador de salud estadounidense Aetna<sup>7</sup> considera como experimental el tratamiento para NVC con bevacizumab o ranibizumab. El financiador United Health Care<sup>20</sup> no menciona esta indicación para ninguna de las dos drogas.

Los costos mensuales del tratamiento con bevacizumab oscilan alrededor de ARS 250 (pesos argentinos, diciembre/2016), equivalentes a USD 16 (dólares estadounidenses, diciembre/2016).

Los costos mensuales del tratamiento ranibizumab oscilan entre ARS 1.640 (pesos argentinos, diciembre/2016), equivalentes a USD 102 (dólares estadounidenses, diciembre/2016).

## BIBLIOGRAFÍA

1. Jacobs D. Open angle glaucoma: Epidemiology, clinical presentation, and diagnosis. UpToDate; 2016: www.uptodate.com. Accessed 2016 11 26.
2. Weizer J. Angle-closure glaucoma. UpToDate; 2016: www.uptodate.com. Accessed 2016 12 02.
3. Chiang H HH, Scott I, Fekrat S. Treatment of Corneal Neovascularization. American Academy of Ophthalmology; 2013: <https://www.aao.org/eyenet/article/treatment-of-corneal-neovascularization?october-2013>. Accessed 2016 12 02.
4. Zhou M, Xu X, Zhang X, Sun X. Clinical Outcomes of Ahmed Glaucoma Valve Implantation With or Without Intravitreal Bevacizumab Pretreatment for Neovascular Glaucoma: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of glaucoma*. Jul 2016;25(7):551-557.
5. Chang J GN, Lunde E, Han K, Jain S, Azar D. Corneal Neovascularization: An Anti-VEGF Therapy Review. United Kingdom: National Institute of Health; 2012: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3709023/>. Accessed 2016 12 02.
6. Martin DF, Maguire MG, Ying GS, Grunwald JE, Fine SL, Jaffe GJ. Ranibizumab and bevacizumab for neovascular age-related macular degeneration. *The New England journal of medicine*. May 19 2011;364(20):1897-1908.
7. Vascular Endothelial Growth Factor Inhibitors for Ocular Indications. Aetna; 2016: [http://www.aetna.com/cpb/medical/data/700\\_799/0701.html](http://www.aetna.com/cpb/medical/data/700_799/0701.html). Accessed 2016 12 02.
8. Lucentis Approval History. Food and Drug Administration; 2016: <https://www.drugs.com/history/lucentis.html>. Accessed 2016 12 08.
9. Lucentis® (ranibizumab). United Health Care: [https://www.unitedhealthcareonline.com/ccmcontent/ProviderII/UHC/en-US/Main%20Menu/Tools%20&%20Resources/Policies%20and%20Protocols/Medicare%20Advantage%20Policy%20Guidelines/Lucentis\\_Ranibizumab.pdf](https://www.unitedhealthcareonline.com/ccmcontent/ProviderII/UHC/en-US/Main%20Menu/Tools%20&%20Resources/Policies%20and%20Protocols/Medicare%20Advantage%20Policy%20Guidelines/Lucentis_Ranibizumab.pdf). Accessed 2016 12 08.
10. Disposición 6069. Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT); 2016: [http://www.anmat.gov.ar/boletin\\_anmat/junio\\_2016/Dispo\\_6069-16.pdf](http://www.anmat.gov.ar/boletin_anmat/junio_2016/Dispo_6069-16.pdf). Accessed 2016 12 02.
11. Disposición 0303-11. Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; 2011: [http://www.anmat.gov.ar/boletin\\_anmat/enero\\_2011/Dispo\\_0303-11.pdf](http://www.anmat.gov.ar/boletin_anmat/enero_2011/Dispo_0303-11.pdf). Accessed 2016 12 07.
12. Cheng JW, Cheng SW, Wei RL, Lu GC. Anti-vascular endothelial growth factor for control of wound healing in glaucoma surgery. *The Cochrane database of systematic reviews*. Jan 15 2016(1):CD009782.
13. Sedghipour MR, Mostafaei A, Taghavi Y. Low-dose subconjunctival bevacizumab to augment trabeculectomy for glaucoma. *Clinical ophthalmology (Auckland, N.Z.)*. 2011;5:797-800.
14. Akkan JU, Cilsim S. Role of subconjunctival bevacizumab as an adjuvant to primary trabeculectomy: a prospective randomized comparative 1-year follow-up study. *Journal of glaucoma*. Jan 2015;24(1):1-8.
15. Nilforushan N, Yadgari M, Kish SK, Nassiri N. Subconjunctival bevacizumab versus mitomycin C adjunctive to trabeculectomy. *American journal of ophthalmology*. Feb 2012;153(2):352-357 e351.
16. Pro MJ, Freidl KB, Neylan CJ, Sawchyn AK, Wizov SS, Moster MR. Ranibizumab versus mitomycin C in primary trabeculectomy--a pilot study. *Current eye research*. May 2015;40(5):510-515.
17. Tang M, Fu Y, Wang Y, et al. Efficacy of intravitreal ranibizumab combined with Ahmed glaucoma valve implantation for the treatment of neovascular glaucoma. *BMC ophthalmology*. Jan 09 2016;16:7.
18. Kitnarong N, Sriyakul C, Chinwattanakul S. A Prospective Study to Evaluate Intravitreal Ranibizumab as Adjunctive Treatment for Trabeculectomy in Neovascular Glaucoma. *Ophthalmology and therapy*. Jun 2015;4(1):33-41.
19. Poku E, Rathbone J E-HE, Essat M, Wong R, Pandor A, Wailoo A. Bevacizumab In Eye Conditions. *Issues Related To Quality, Use, Efficacy And Safety*: National Institute for Health and Clinical Excellence; 2012: <http://www.nicedsu.org.uk/Bevacizumab%20report%20-%20NICE%20published%20version%2011.04.13.pdf>. Accessed 2016 12 02.
20. Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) Inhibitors. *Ophthalmologic Policy*: United Healthcare; 2016: [https://www.unitedhealthcareonline.com/ccmcontent/ProviderII/UHC/en-US/Assets/ProviderStaticFiles/ProviderStaticFilesPdf/Tools%20and%20Resources/Policies%20and%20Protocols/Medical%20Policies/Drug%20Policies/opth%20VEGF\\_DP.pdf](https://www.unitedhealthcareonline.com/ccmcontent/ProviderII/UHC/en-US/Assets/ProviderStaticFiles/ProviderStaticFilesPdf/Tools%20and%20Resources/Policies%20and%20Protocols/Medical%20Policies/Drug%20Policies/opth%20VEGF_DP.pdf). Accessed 2016 12 02.
21. Papathanassiou M, Theodoropoulou S, Analitis A, Tzonou A, Theodossiadi PG. Vascular endothelial growth factor inhibitors for treatment of corneal neovascularization: a meta-analysis. *Cornea*. Apr 2013;32(4):435-444.

22. Hamdan J, Boulze M, Aziz A, Alessi G, Hoffart L. [Corneal neovascularisation treatments compared: Subconjunctival bevacizumab injections and/or photodynamic therapy]. *Journal francais d'ophtalmologie*. Dec 2015; 38(10):924-933.
23. Kim JH, Seo HW, Han HC, Lee JH, Choi SK, Lee D. The effect of bevacizumab versus ranibizumab in the treatment of corneal neovascularization: a preliminary study. *Korean journal of ophthalmology : KJO*. Aug 2013; 27(4):235-242.