

Prescrição *Off-Label*: Análise Científica tendo como Exemplo a Utilização de Bevacizumab em Oftalmologia



Off-Label Prescribing: Scientific Analysis Taking the Use of Bevacizumab in Ophthalmology as an Example

Joana ALARCÃO^{1,2}, João COSTA^{1,2,3}, Filipa FARELEIRA¹, Margarida BORGES^{1,2}, António Vaz CARNEIRO^{1,3}
Acta Med Port 2013 Jul-Aug;26(4):409-419

RESUMO

A prescrição *off-label* levanta problemas técnicos/científicos, profissionais e éticos específicos. No presente trabalho, procurámos realizar uma análise técnico-científica da prescrição *off-label* recorrendo a um exemplo atual, clínica e economicamente relevante: o caso paradigmático da utilização de bevacizumab em patologias do foro oftalmológico para as quais não tem indicação formal aprovada. Para tal realizámos uma revisão sistemática da literatura sobre a eficácia e segurança deste medicamento, assim como de ranibizumab – o qual tem indicações oftalmológicas aprovadas, no sentido de analisar qualitativamente a evidência científica disponível sobre as duas intervenções. Este caso é exemplar para análise técnico-científica dos problemas da prescrição *off-label*, já que, de acordo com os resultados da revisão sistemática realizada, o uso do bevacizumab neste contexto possui, de facto, evidência científica de dimensão apreciável, incluindo ensaios clínicos head-to-head com ranibizumab. No entanto, os problemas de segurança identificados levantam a questão da utilização deste fármaco nas patologias oftalmológicas. Os diferentes agentes que participam no processo de decisão terapêutica (médicos, doentes e decisores institucionais) devem estar adequadamente informados sobre a evidência existente que suporta a prescrição *off-label*, a qual, por definição, deve ser sempre de carácter excecional e devidamente justificada.

Palavras-chave: Anticorpos Monoclonais Humanizados; Uso *Off-Label*; Ranibizumab; Bevacizumab; Degenerescência Macular; Edema Macular; Oclusão da Veia Retiniana.

ABSTRACT

Off-label prescribing poses specific technical/scientific, professional and ethical problems. In this study we carry out a technical and scientific analysis of the off-label prescribing using a current, clinical and economically relevant example: the paradigmatic case of the use of bevacizumab in ophthalmologic pathologies for which it has no formal indication. We conducted a systematic review of the literature on the efficacy and safety of this drug, as well as ranibizumab - which has approved ophthalmologic indications, in order to qualitatively analyze the available evidence on the two interventions. This is a typical case for technical and scientific analysis of the off-label prescribing problems. According to the results of the systematic review, the use of bevacizumab in this context has in fact scientific evidence of appreciable size, including clinical trials head-to-head with ranibizumab. However, the identified safety issues raise the question of the use of this drug in ophthalmologic pathologies. The different players involved in the treatment decisions (physicians, patients and institutional decision makers) should be adequately informed about the existing evidence that supports off-label prescribing which, by definition, must always be on an exceptional basis and properly justified.

Keywords: Antibodies, Monoclonal, Humanized; Off-Label Use; Macular Degeneration; Macular Edema; Ranibizumab; Bevacizumab; Retinal Vein Occlusion.

INTRODUÇÃO

A prescrição *off-label* define-se como ‘a prescrição para uma indicação/doença/doente fora das indicações aprovadas, ou efectuada em populações não estudadas (pediátricas, por exemplo) ou, ainda, utilizando vias de administração e dosagem não aprovadas’.¹ Na prática, existem dois tipos de prescrição *off-label*: 1) utilização de um medicamento com indicação para uma patologia específica numa outra patologia completamente diferente (por exemplo um beta-bloqueante receitado para a ansiedade); e 2) utilização do medicamento na indicação, mas fora das especificações aprovadas (por exemplo, o caso da etravirina, cujo regime terapêutico aprovado é de 200 mg duas vezes por dia, mas que é frequentemente utilizado pelos doentes numa toma única diária).

Uma reflexão sobre os problemas técnico-científicos, profissionais e éticos específicos associados à prescrição *off-label* foi recentemente publicada pelos autores.² Esta aborda-

gem deve ser sempre excecional e devidamente justificada.

No presente trabalho, procurámos realizar uma análise técnico-científica da prescrição *off-label* recorrendo a um exemplo atual, clínica e economicamente relevante: o caso paradigmático da utilização de bevacizumab em patologias do foro oftalmológico para as quais não tem indicação formal aprovada.

Bevacizumab está indicado para vários tipos de cancro em estádios avançados e/ou metastáticos. Apesar do bevacizumab ser um anticorpo anti-VEGF (*Vascular Endothelial Growth Factor*) semelhante ao ranibizumab, ao contrário deste último, não tem indicação para o tratamento da degenerescência macular relacionada com a idade (DMI), a causa mais frequente de cegueira em países industrializados^{3,4} e da perda de visão devida a edema macular diabético (EMD) ou secundário a oclusão da veia retiniana (occlusão de ramo da veia retiniana [ORVR] ou oclusão da veia central da retina [OVCR]).

1. Centro de Estudos de Medicina Baseada na Evidência. Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa. Lisboa. Portugal.

2. Laboratório de Farmacologia Clínica e Terapêutica. Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa. Lisboa. Portugal.

3. Centro Colaborador Português da Rede Cochrane Iberoamericana. Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa. Lisboa. Portugal.

Recebido: 08 de Abril de 2013 - Aceite: 06 de Junho de 2013 | Copyright © Ordem dos Médicos 2013

Neste contexto, realizámos uma revisão sistemática da literatura com o objetivo de analisar qualitativamente a evidência disponível que suporta a utilização de bevacizumab, comparativamente à de ranibizumab, nestas patologias oftalmológicas.

MATERIAIS E MÉTODOS

Estratégia de pesquisa

Foi realizada uma pesquisa electrónica nas bases de dados Medline (Pubmed) e Cochrane Library (CENTRAL) até Fevereiro de 2013. A estratégia de pesquisa utilizada para a Medline incluiu a combinação dos termos relacionados com a descrição da doença (*Macular Degeneration, Retinal Vein Occlusion, Blindness, vision, low, Visual Acuity ou Macular Edema*) com os termos relacionados com a descrição das intervenções (*bevacizumab, ranibizumab, Avastin ou Lucentis*). Os termos foram pesquisados como termos indexados e como *free-text terms* com o objectivo de aumentar a sensibilidade. Foram aplicados filtros de pesquisa para identificar ensaios clínicos⁵ e revisões sistemáticas.⁶ Adicionalmente, foram analisadas as listagens de referências dos artigos originais ou de revisão, de forma a identificar outros potenciais estudos relevantes.

Crítérios de inclusão

Foram incluídos ensaios clínicos aleatorizados (RCTs), com ou sem ocultação, que avaliaram a eficácia de bevacizumab e/ou ranibizumab no tratamento da DMI, EMD, ORVR ou OVCR, e com uma duração mínima de seis meses. Apenas foram considerados os RCTs com administração intravítrea de bevacizumab e ranibizumab. Foram considerados ambos os tipos de controlo (placebo ou comparador activo). Os RCTs que compararam diferentes regimes terapêuticos de ranibizumab ou bevacizumab foram também incluídos nesta revisão sistemática.

Em relação à dimensão da amostra, apenas considerámos RCTs com um mínimo de 100 doentes, uma vez que, de acordo com os resultados para melhor acuidade visual corrigida (MAVC) em estudos prévios que compararam ranibizumab ou bevacizumab *versus* controlo não ativo (*sham*), a amostra necessária para detectar uma diferença entre os grupos de 10 letras (diferença considerada clinicamente significativa) foi de 48 doentes por grupo (assumindo um poder de 90% e um erro α de 5%).

Extração de dados

Foi extraída de forma independente por dois dos autores utilizando uma folha de dados pré-definida a informação relativa ao desenho dos estudos, número de olhos/número de doentes incluídos, local do estudo, idade média dos doentes, critérios de inclusão/exclusão, descrição das intervenções, duração do estudo, principais *outcomes* avaliados e resultados de eficácia dos estudos.

RESULTADOS

A pesquisa bibliográfica originou um total de 526 referências. De acordo com os critérios de inclusão e exclusão

explicitados, incluímos para análise 25 RCTs: dois ensaios *head-to-head* que incluíram um total de 1 818 doentes,⁷⁻⁹ 17 RCTs que avaliaram a eficácia de ranibizumab num total de 7 753 doentes¹⁰⁻³² e seis RCTs que avaliaram a eficácia de bevacizumab num total de 766 doentes.³³⁻³⁹

Ensaios ranibizumab vs. bevacizumab

A Tabela 1 mostra as características dos dois ensaios que compararam ranibizumab e bevacizumab na DMI (ensaio IVAN e CATT).^{7,8,9} Foi excluído o ensaio Subramanian et al⁴⁰ por apenas ter incluído 28 doentes e o ensaio Biswas et al⁴¹ devido ao elevado viés de seleção (o método de aleatorização não assegura a ocultação da mesma) e devido ao elevado viés de atrito (não foram tidos em consideração os resultados dos doentes que abandonaram o estudo).

Os ensaios CATT e IVAN utilizaram a dose de 0,50mg de ranibizumab e 1,25mg de bevacizumab. O bevacizumab foi adquirido comercialmente e recondicionado em ambiente asséptico.

Os resultados do ensaio CATT mostraram que ranibizumab e bevacizumab são eficazes no tratamento da DMI, não se detectando diferenças significativas entre os grupos na variação da MAVC. A proporção de doentes com resolução completa de fluido foi superior no grupo ranibizumab (43,7% vs. 19,2% aos 12 meses e 45,5% vs. 13,9% aos 24 meses; $p < 0,001$). A maior prevalência de fluido no grupo bevacizumab resultou num maior número de injeções neste grupo (7,7 vs. 6,9 aos 12 meses e 14,1 vs. 12,6 aos 24 meses). Verificou-se uma maior taxa global de efeitos adversos sistémicos graves (mortalidade, eventos trombóticos e hipertensão) nos doentes medicados com bevacizumab (24,1% vs. 19,0%, $p = 0,04$, aos 12 meses e 39,9% vs. 31,7%, $p = 0,004$, aos 24 meses).

Os resultados do ensaio IVAN foram inconclusivos, não permitindo estabelecer não-inferioridade ou equivalência. Não houve diferenças significativas para os *outcomes* secundários da função visual e qualidade de vida. Relativamente à segurança, a incidência de eventos arteriotrombóticos ou insuficiência cardíaca foi $< 2\%$, mas ocorreu com maior frequência nos doentes medicados com ranibizumab ($p = 0,03$). A frequência global de efeitos adversos sistémicos graves foi de 9,6% e 12,5%, nos grupos ranibizumab e bevacizumab, respetivamente ($p = 0,25$).

O ensaio IVAN⁷ apresentou ainda uma meta-análise com os resultados agregados dos estudos Subramanian et al, IVAN e CATT a um ano para a variação da acuidade visual, para a redução do fluido e para a segurança. A diferença média na acuidade visual (AV) foi de 1,06 letras (IC 95%: -0,29 a 2,41), favorável a ranibizumab. Em relação à espessura total da fóvea verificou-se uma diferença de 22 μ m (IC 95%: 3,94 a 40,1), favorável a ranibizumab. Não houve diferenças entre os grupos na taxa de mortalidade (*Odds Ratio* [OR]: 0,72; IC 95%: 0,37 a 1,42) ou na frequência de eventos arteriotrombóticos (OR: 1,24; IC 95%: 0,62 a 2,45). A incidência global de efeitos adversos sistémicos graves, principalmente hospitalizações, foi significativa-

Tabela 1 - Ensaios comparativos diretos: ranibizumab vs. bevacizumab.

Desenho	Nº de olhos / Doentes	Local/ Idade média	Crítérios de Inclusão	Intervenção	Outcome primário e duração	Resultados para o outcome primário
DM1 (n = 2)						
IVAN 2012 ⁷	RCT, ocultação simples, multicêntrico, não-inferioridade 610/610 (1:1:1:1)	Reino Unido/ 78	- Idade ≥ 50 anos - DMI neovascular não tratada - MAVC ≥ 25 letras	- 0,5mg RBZ mensal - 0,5mg RBZ quando necessário - 1,25mg BEVA mensal - 1,25mg BEVA quando necessário	MAVC 24 meses (a decorrer) Análise interina aos 12 meses	A comparação da MAVC entre os fármacos foi inconclusiva (diferença BEVA vs. RBZ: -1,99 letras; IC 95%: -4,04 a 0,06); BEVA não foi nem inferior nem equivalente a RBZ utilizando o limite de 3,5 letras
CATT 2011 ⁸	RCT, ocultação simples, multicêntrico, não-inferioridade 1208/1208 (1:1:1:1)	EUA/ 79:80:78:79	- Idade ≥ 50 anos - AV de 20/25 a 20/320 (Snellen equivalent) - CNV secundária a DMI não tratada	- 0,5mg RBZ mensal - 0,5mg RBZ quando necessário - 1,25mg BEVA mensal - 1,25mg BEVA quando necessário	MAVC 12 meses	BEVA foi equivalente a RBZ Varição da MAVC aos 12 meses: RBZ mensal: +8,5 letras BEVA mensal: +8,0 letras (BEVA vs. RBZ: -0,5 letras; IC 95%: -3,9 a 2,9) RBZ qd necessário: +6,8 letras BEVA qd necessário: +5,9 letras (BEVA vs. RBZ: -0,8 letras; IC 95%: -4,1 a 2,4)
CATT 2012 ⁹	RCT, ocultação simples, multicêntrico, não-inferioridade† 1107/1107 (1:1)	EUA/ 80:80:78:79:79:80	- Idade ≥ 50 anos - AV de 20/25 a 20/320 (Snellen equivalent) - CNV secundária a DMI não tratada	- 0,5mg RBZ M/M - 1,25mg BEVA M/M - 0,5mg RBZ Q/Q - 1,25mg BEVA Q/Q - 0,5mg RBZ M/Q - 1,25mg BEVA M/Q	MAVC 24 meses	Não houve diferenças significativas entre RBZ e BEVA Varição da MAVC aos 12 meses: (BEVA vs. RBZ: -1,4 letras; IC 95%: -3,7 a 0,8)

† Ao um ano, os doentes inicialmente aleatorizados para o regime de tratamento mensal (M), mantiveram o tratamento com o mesmo fármaco, mas foram novamente aleatorizados para continuar o tratamento mensal (M) ou para um regime quando necessário (Q).

AV, acuidade visual; BEVA, bevacizumab; CNV, neovascularização coroideia; DMI, degenerescência macular relacionada com a idade; MAVC, melhor acuidade visual corrigida; RBZ, ranibizumab; RCT, ensaio clínico aleatorizado;

Tabela 2 - Ensaio ranibizumab vs. controlo.

	Desenho do estudo	Nº de olhos /Doentes	Local/ Idade média	CrITÉrios de Inclusão
DMI (n = 9)				
DENALI 2012¹⁰	RCT, fase IIIb, dupla oclusação, multicêntrico.	321/321 (1:1:1)	EUA/-	-Idade ≥ 50 anos -CNV subfoveal secundária a DMI, sem tx
MONT BLANC 2012¹¹	RCT, fase II, dupla oclusação, multicêntrico.	255/255 (1:1)	Europa/ 76,8:75,5	-Idade ≥ 50 anos -CNV subfoveal secundária a DMI, sem tx
Soderberg 2012¹²	RCT, fase III, dupla oclusação.	100/100 (1:1)	Suécia/ 78:80	- Idade ≥ 50 anos - DMI primária - CNV subfoveal sem tx - AV de 20/200 a 20/40 (<i>Snellen equivalent</i>)
EXCITE 2011¹³	RCT, fase IIIb, dupla oclusação, multicêntrico.	353/353 (1:1:1)	Europa/ 75	- Idade ≥ 50 anos - AV de 20/40 a 20/320 (<i>Snellen equivalent</i>) - CNV subfoveal primária ou recorrente, secundária a DMI, sem tx
SAILOR Boyer 2009 ¹⁴	RCT, fase IIIb, oclusação simples, multicêntrico.	corde 1: 2.378 (1:1)	EUA/ 79	- Idade ≥ 50 anos - AV de 20/40 a 20/400 (<i>Snellen equivalent</i>) - CNV subfoveal secundária a DMI, com recente agravamento - Doentes <i>naïve</i> ou tx >30 dias
ANCHOR Brown 2006 ¹⁵ e 2009 ¹⁶	RCT, fase III, dupla oclusação, multicêntrico.	423/423 (1:1:1)	EUA, Europa, Austrália/ 77	- Idade ≥ 50 anos - CNV subfoveal secundária a DMI
PIER Regillo 2008 ¹⁷ e Abraham 2010 ¹⁸	RCT, fase III, dupla oclusação, multicêntrico.	184/184 (1:1:1)	EUA/ 18:79:79	- Idade ≥ 50 anos - AV de 20/40 a 20/320 (<i>Snellen equivalent</i>) - CNV subfoveal primária ou recorrente, secundária a DMI
MARINA 2006¹⁹	RCT, fase III, dupla oclusação, multicêntrico.	716/716 (1:1:1)	EUA/ 77	- Idade ≥ 50 anos - AV de 20/40 a 20/320 (<i>Snellen equivalent</i>) - CNV subfoveal primária ou recorrente, secundária DMI
FOCUS 2006 ²⁰ e 2008 ²¹	RCT, fase I/II, oclusação simples, multicêntrico.	162/162 (2:1)	EUA/ 74	- Idade ≥ 50 anos - AV de 20/40 a 20/320 (<i>Snellen equivalent</i>) - CNV subfoveal clássica, secundária a DMI

Tabela 2 - Ensaios ranibizumab vs. controlo. (continuação)

Intervenção	Outcome primário e duração	Resultados para o outcome primário
-0,5mg RBZ -0,5mg RBZ + TFD verteporfina FP - 0,5mg RBZ + TFD verteporfina FR	MAVC 12 meses	A não-inferioridade (limite 7 letras) do regime combinado vs. RBZ monoterapia não foi demonstrada. Varição da MAVC aos 12 meses: RBZ + TFD FP: +5,3 letras RBZ + TFD FR: +4,4 letras RBZ: +8,1 letras ($p = 0,07$ RBZ + TDF FP vs. RBZ) ($p = 0,12$ RBZ + TDF FR vs. RBZ)
-0,5mg RBZ + TFD verteporfina FP - 0,5mg RBZ	MAVC 12 meses	Foi demonstrada a não inferioridade do regime combinado vs. RBZ Varição da MAVC aos 12 meses: RBZ + TFD FP: +2,5 letras RBZ: +4,4 letras ($p = 0,005$ RBZ + FP vs. RBZ)
- 0,5mg RBZ + TTT (136 mW/mm) - 0,5mg RBZ	Nº injeções RBZ 24 meses	Tx com TTT reduziu significativamente o nº de injeções de RBZ Número médio de injeções aos 24 meses: RBZ+TTT: 6,3 RBZ: 8,0 ($p < 0,05$ RBZ vs. RBZ+TTT)
- 0,3 mg RBZ (6 injeções) - 0,5 mg RBZ (6 injeções) - 0,3 mg RBZ (12 injeções)	MAVC 12 meses	Foi estabelecida a não inferioridade do regime trimestral 0,3 mg vs. mensal Varição da MAVC aos 12 meses: - 0,3 mg RBZ (6 injeções): +4,9 letras - 0,5 mg RBZ (6 injeções): +3,8 letras - 0,3 mg RBZ (12 injeções): +8,3 letras ($p = 0,09$ regime trimestral 0,5 mg vs. mensal; $p = 0,0008$ regime trimestral 0,3 mg vs. mensal)
- 0,3 mg RBZ -0,5 mg RBZ	MAVC 12 meses	Varição da MAVC aos 12 meses: 0,3 mg RBZ <i>naïve</i> : +0,5 letras 0,5 mg RBZ <i>naïve</i> : +2,3 letras 0,3 mg RBZ pré-tratado: +1,7 letras 0,5 mg RBZ pré-tratado: +2,3 letras
- 0,3 mg RBZ -0,5 mg RBZ - TFD verteporfina	Proporção de doentes com perda na AV < 15 letras 24 meses	RBZ mostrou benefício significativo na AV vs. TFD aos 12 e 24 meses Proporção de doentes com perda na AV < 15 letras aos 12 meses: 0,3 mg RBZ: 94,3% 0,5 mg RBZ: 96,4% TFD: 64,3% ($p < 0,001$ RBZ vs. TFD)
- 0,3 mg RBZ -0,5 mg RBZ - sham	MAVC 24 meses	RBZ mostrou benefício significativo na AV vs. sham aos 12 e 24 meses Varição da MAVC aos 12 meses: 0,3 mg RBZ: -1,6 letras 0,5 mg RBZ: -0,2 letras Sham: -16,3 letras ($p \leq 0,0001$ RBZ vs. sham)
- 0,3 mg RBZ -0,5 mg RBZ - sham	Proporção de doentes com perda na AV < 15 letras 24 meses	RBZ mostrou benefício significativo na AV vs. sham aos 12 e 24 meses Proporção de doentes com perda na AV < 15 letras aos 12 meses: 0,3 mg RBZ: 94,5% 0,5 mg RBZ: 94,6% Sham: 62,2% ($p < 0,001$ RBZ vs. sham)
- 0,5 mg RBZ + TFD verteporfina - sham + TFD verteporfina	Proporção de doentes com perda na AV < 15 letras 24 meses	RBZ+TFD mostrou benefício significativo na AV vs. TFD aos 12 e 24 meses Proporção de doentes com perda na AV < 15 letras aos 12 meses: RBZ+TFD: 90,5% TFD: 67,9% ($p < 0,001$ RBZ + TFD vs. TFD)

Tabela 2 - Ensaio ranibizumab vs. controlo. (continuação)

	Desenho do estudo	Nº de olhos /Doentes	Local/ Idade média	CrITÉRIOS de Inclusão
EMD (n = 6)				
RISE 2012²²	RCT, fase III, dupla ocultação, multicêntrico	377/377 (1:1:1)	EUA, Africa Sul/ 62:63:62	- Idade ≥ 18 anos - AV de 20/40 a 20/320 (<i>Snellen equivalent</i>) - CST ≥ 275 µm - EMD tratada > 3 meses não tratada
RIDE 2012²²	RCT, fase III, dupla ocultação, multicêntrico	382/382 (1:1:1)	EUA, Africa Sul/ 63:62:64	- Idade ≥ 18 anos - AV de 20/40 a 20/320 (<i>Snellen equivalent</i>) - CST ≥ 275 µm - EMD tratada >3 meses não tratada
READ-2 2009²³ e 2010²⁴	RCT, fase II, aberto, multicêntrico	126/126 (1:1:1)	EUA/ 62	- AV de 20/40 a 20/320 (<i>Snellen equivalent</i>) - CST ≥ 250 µm - EMD tratada > 3 meses não tratada
RESOLVE 2010²⁵	RCT, fase II, dupla ocultação, multicêntrico	151/151 (1:1:1)	Europa/ 63:63:65	- AV de 20/40 a 20/160 (<i>Snellen equivalent</i>) - CST ≥ 300 µm - EMD tratada > 6 meses não tratada
RESTORE 2011²⁶	RCT, fase III, dupla ocultação, multicêntrico	345/345 (1:1:1)	Europa/ Austrália/ Canadá/Nova Zelândia/ 63:64:64	- AV de 20/32 a 20/160 (<i>Snellen equivalent</i>) - EMD focal ou difusa tratada > 3-6 meses não tratada
DRCRN Elman 2010²⁷e Elman 2011²⁸	RCT, fase III, aberto no braço ranibizumab, multicêntrico.	854/691	EUA/ 62:64:62:63	- AV de 20/32 a 20/320 (<i>Snellen equivalent</i>) - CST ≥ 250 µm - EMD com envolvimento fóvea, tratada > 4 meses não tratada
ORVR (n = 1)				
BRAVO Brown 2011²⁹ e Campochiaro 2010³⁰	RCT, fase III, dupla ocultação, multicêntrico.	397/397 (1:1:1)	EUA/66	- Idade ≥ 18 anos - Edema macular envolvendo o centro da fóvea pós ORVR < 12 meses - AV de 20/40 a 20/400 (<i>Snellen equivalent</i>) - CST ≥ 250 µm
OVCR (n = 1)				
CRUISE Campochiaro 2011³¹ e Brown 2010³²	RCT, fase III, dupla ocultação, multicêntrico.	392/392 (1:1:1)	EUA/68	- Idade ≥ 18 anos - Edema macular envolvendo o centro da fóvea pós OVCR < 12 meses - AV de 20/40 a 20/320 (<i>Snellen equivalent</i>) - CST ≥ 250 µm

AV, acuidade visual; CNV, neovascularização coroideia; CST, espessura do subcampo central; DL, *deferred laser*; DMI, degenerescência macular relacionada com a idade; EMD, edema macular diabético; FL, fotocoagulação a laser; FP, fluência padrão (50 J/cm²); FR, fluência reduzida (25 J/cm²); MAVC, melhor acuidade visual corrigida; ORVR, oclusão de ramo da veia retiniana; OVCR, oclusão da veia central da retina; PL, *prompt laser*; RBZ, ranibizumab; RCT, ensaio clinico aleatorizado; TFD, terapêutica fotodinâmica; Triam, triancinolona. TTT, termoterapia transpupilar; Tx, terapêutica;

Tabela 2 - Ensaios ranibizumab vs. controlo. (continuação)

Intervenção	Outcome primário e duração	Resultados para o outcome primário
- 0,3mg RBZ -0,5mg RBZ - sham (laser <i>per protocolo</i>)	Proporção de doentes com ganho na AV \geq 15 letras 24 meses	RBZ mostrou melhoria significativa na AV vs. sham aos 24 meses Proporção de doentes com ganho \geq15 letras na AV aos 24 meses: 0,3mg RBZ: 44,8% 0,5mg RBZ: 39,2% sham: 18,1% ($p < 0,001$ RBZ vs. sham)
- 0,3mg RBZ -0,5mg RBZ - sham (laser <i>per protocolo</i>)	Proporção de doentes com ganho na AV \geq 15 letras aos 24 meses	RBZ mostrou melhoria significativa na AV vs. sham aos 24 meses Proporção de doentes com ganho \geq15 letras na AV aos 24 meses: 0,3mg RBZ: 33,6% 0,5mg RBZ: 45,7% sham: 12,3% ($p < 0,001$ RBZ vs. sham)
-0,5mg RBZ -FL -0,5mg RBZ + FL	MAVC 24 meses	RBZ (monoterapia ou em combinação com FL) mostrou melhoria significativa na AV vs. FL aos 6 meses Varição da MAVC aos 6 meses: RBZ: +7,24 letras FL: -0,43 letras RBZ + FL: +3,80 letras ($p = 0,01$ RBZ vs. FL)
-0,3mg RBZ -0,5mg RBZ - sham	MAVC 12 meses	RBZ mostrou melhoria significativa na AV vs sham Varição da MAVC aos 12 meses: RBZ: +10,3 letras sham: -1,4 letras ($p < 0,0001$ RBZ vs. sham)
-0,5mg RBZ -0,5mg RBZ+laser -laser	MAVC 12 meses	RBZ (monoterapia ou em combinação com laser) foi superior no ganho da AV do que o laser em monoterapia Varição da MAVC aos 12 meses: RBZ: +6,1 letras RBZ+laser: 5,9 letras laser: 0,8 letras ($p < 0,0001$ RBZ vs. laser)
-sham +PL -0,5mg RBZ+ PL -0,5mg RBZ+ DL -4mg Triam+ PL	MAVC 24 meses	RBZ mostrou melhoria significativa na AV vs sham+PL Varição da MAVC aos 12 meses: sham +PL: +3 letras 0,5mg RBZ+ PL: +9 letras 0,5mg RBZ+ DL: +9 letras 4mg Triam+ PL: +4 letras ($p < 0,001$ RBZ+PL ou RBZ+DL vs. sham+PL)
-0,3mg RBZ -0,5mg RBZ - sham durante os 6 meses de tratamento e sham+0,5mg RBZ durante os 6 meses de observação	MAVC 12 meses (6 meses de tratamento + 6 meses de follow-up)	RBZ mostrou benefício significativo na AV vs. sham aos 6 e 12 meses Varição da MAVC aos 6 meses: 0,3 mg RBZ: +16,6 letras 0,5 mg RBZ: +18,3 letras Sham: +7,3 letras ($p < 0,0001$ RBZ vs. sham)
-0,3mg RBZ -0,5mg RBZ - sham durante os 6 meses de tratamento e sham+0,5mg RBZ durante os 6 meses de observação	MAVC 12 meses (6 meses de tratamento + 6 meses de follow-up)	RBZ mostrou benefício significativo na AV vs. sham aos 6 e 12 meses Varição da MAVC aos 6 meses: 0,3 mg RBZ: +12,7 letras 0,5 mg RBZ: +14,9 letras Sham: +0,8 letras ($p < 0,0001$ RBZ vs. sham)

mente superior no grupo bevacizumab (OR: 0,74; IC 95%: 0,58 a 0,95).

Na sequência do pedido do Data and Safety Monitoring Committee (DMSC) do estudo IVAN, foram realizadas análises de segurança adicionais, incluindo uma meta-análise dos resultados do estudo IVAN até Janeiro de 2012 e dos resultados do estudo CATT aos dois anos. Esta nova análise agregada⁴² mostrou que o bevacizumab está associado a uma maior taxa de efeitos adversos sistémicos graves (OR: 0,72; IC 95%: 0,58 a 0,89; $p = 0,003$). O DMSC não recomendou a interrupção do estudo, mas informou todos os doentes que ainda estavam a tomar a medicação em estudo acerca desta questão de segurança, dando-lhes a possibilidade de abandonarem o estudo.

Ensaio ranibizumab vs. controlo

A Tabela 2 mostra as características dos ensaios que avaliaram a eficácia de ranibizumab na DMI¹⁰⁻²¹, EMD,²²⁻²⁸ ORVR^{29,30} e OVCR.^{31,32} Dos 17 RCTs, 13 foram em dupla-ocultação, dois em ocultação simples e 2 em aberto. A maioria dos estudos ($n = 16$) foram estudos multicêntricos e realizados nos EUA ($n = 9$) e Europa ($n = 4$). Dois estudos foram realizados nos EUA, Europa e Austrália e outros dois nos EUA e África do Sul. Nove estudos tiveram a duração de 24 meses, tendo os restantes estudos tido a duração de 12 meses.

Ranibizumab mostrou um benefício significativo na AV comparativamente a placebo no tratamento da DMI (variação da MAVC: -0,2 letras vs. -16,3 letras; proporção de doentes com perda na AV < 15 letras: 95% vs. 62%, aos 12 meses). Comparativamente a verteporfina, ranibizumab também mostrou um benefício significativo na AV (proporção de doentes com perda na AV < a 15 letras: 97% vs. 65%, aos 12 meses). A associação de ranibizumab e verteporfina esteve associada a um maior proporção de doentes com perda na AV < a 15 letras, aos 12 meses, comparativamente a verteporfina em monoterapia (91% vs. 68%), não se tendo verificado diferenças comparativamente a ranibizumab em monoterapia.

Ranibizumab mostrou igualmente um benefício significativo na AV comparativamente a placebo no tratamento da EMD. A variação da MAVC aos 12 meses foi de + 10,3 letras vs. -1,4 letras, nos grupos ranibizumab e placebo, respetivamente. A proporção de doentes com ganho na AV ≥ 15 letras variou entre 39% e 46% no grupo ranibizumab e entre 12% e 18% no grupo placebo, aos 24 meses. Ranibizumab, em monoterapia ou em combinação com fotocoagulação a laser, foi superior no ganho da AV comparativamente ao laser em monoterapia aos 12 meses, tendo a variação da MAVC sido de +3,80 a + 9 letras no grupo ranibizumab e -0,43 a + 3,00 letras no grupo laser em monoterapia.

Ranibizumab esteve ainda associado a uma melhoria significativa na variação da MAVC no tratamento da ORVR e OVCR, comparativamente a placebo (variação na MAVC de + 18,3 vs. + 7,3 letras no tratamento da ORVR e + 14,9 vs. + 0,8 letras no tratamento da OVCR, aos seis meses).

Ensaio bevacizumab vs. controlo

A Tabela 3 mostra as características dos ensaios que avaliaram a eficácia de bevacizumab na DMI³³⁻³⁵ e EMD.³⁶⁻³⁹ Dos seis RCTs, quatro foram em dupla-ocultação. A maioria dos estudos foi realizada na Ásia ($n = 5$). Quatro estudos tiveram a duração de 12 meses, tendo os restantes estudos a duração de seis meses.

Bevacizumab mostrou um benefício significativo na acuidade visual comparativamente à terapêutica padrão (verteporfina ou pegaptanib) no tratamento da DMI (32% vs. 3% na proporção de doentes com ganho na AV ≥ 15 letras, aos 12 meses). Comparativamente a triancinolona, não se verificaram diferenças entre os grupos na melhoria da AV aos 6 meses.

No tratamento da EMD, bevacizumab, em monoterapia ou em combinação com triancinolona, mostrou uma melhoria na AV comparativamente a placebo, mas não a triancinolona em monoterapia (variação da espessura macular central aos 6 meses de -95,7 μm no grupo bevacizumab, -92,1 μm no grupo bevacizumab + triancinolona e 34,9 μm no grupo placebo).

DISCUSSÃO

Após um complexo sistema de avaliação, um medicamento tem Autorização de Introdução no Mercado (AIM) para ser utilizado em indicações específicas, aprovadas com base na evidência científica (habitualmente ensaios clínicos de alta qualidade) submetida pelas firmas responsáveis pela investigação e desenvolvimento do fármaco. Neste contexto, as indicações são de grande importância, porque os medicamentos são aprovados segundo o perfil de benefício/risco que apresentam para tratamento de doenças específicas (e apenas para estas).

Na prática clínica, qualquer médico pode prescrever um medicamento para uma indicação não aprovada, a chamada prescrição *off-label*. De facto, esta prática é muito frequente, por exemplo na população pediátrica (em que não existem estudos específicos em crianças na maior parte dos casos).

As justificações para a utilização de medicamentos em *off-label* incluem o conceito de efeito de classe, a extensão para quadros clínicos menos graves de terapêuticas estudadas em situações mais graves, assim como para patologias clinicamente relacionadas e em patologias com base fisiopatológicas análogas, ou para o tratamento de sintomas semelhantes aos das indicações aprovadas.²

Por outro lado, a prescrição *off-label* tem problemas reais, tais como o diminuir a eficácia da farmacovigilância (por nível deficiente de *reporting* clínico) com potencial não detecção de eventuais problemas de segurança dos medicamentos (medicamentos com bons perfis de segurança numa utilização específica - na indicação e nos doentes estudados, por exemplo - podem perdê-lo completamente em utilização não aprovadas, em doentes não previamente estudados).

A recente polémica fortemente mediatizada sobre a utilização de bevacizumab no tratamento de algumas pato-

Tabela 3 – Ensaios bevacizumab vs. controlo.

	Desenho do estudo	Nº de olhos / Doentes	Local / Idade média	Crítérios de Inclusão	Intervenção	Outcome primário e duração	Resultados para o outcome primário
DMI (n = 3)							
ABC 2010³³	RCT, dupla ocultação, multicêntrico.	131/131 (1:1)	Reino Unido/ 81	- Idade \geq 50 anos - DMI exsudativa sem tx prévio - AV 6/12 a 6/96	- 1,25mg BEVA - Tx standard (TFD verteporfina ou injeção intravítrea de pegaptanib)	Proporção de doentes com ganho \geq 15 letras 12 meses	BEVA mostrou benefício significativo na AV vs. Tx standard Proporção de doentes com ganho \geq15 letras na AV aos 12 meses: BEVA: 32% Tx standard: 3% ($p < 0,001$ BEVA vs. Tx standard)
Ahmadieh 2011³⁴	RCT, fase III, dupla ocultação, multicêntrico.	115/115 (1:1)	Irão/-	- DMI	- 1,25mg BEVA - 1,25mg BEVA + 2 mg Triam	MAVC 6 meses	Não houve diferenças significativas entre os grupos aos 6 meses Varição da MAVC aos 6 meses: BEVA: +8,7 letras BRVA+Triam: +11,3 letras ($p = 0,40$ BEVA+Triam vs. BEVA)
NATTB 2012³⁵	RCT, aberto, multicêntrico.	185/185	China/69	- Idade \geq 50 anos - CNV secundária a DMI, sem tx	- 1,25 mg BEVA (em cada 6 semanas até 8 injeções) - 1,25 mg BEVA (em cada 6 semanas nas primeiras 3 injeções, e em cada 12 semanas nas últimas 2 injeções)	MAVC 12 meses	Não houve diferenças entre os 2 regimes na melhoria da AV Varição da MAVC aos 12 meses: BEVA (8 injeções): +12,6 letras BEVA (5 injeções): +10,1 letras ($p = 0,288$ RBZ 8 injeções vs. RBZ 5 injeções)
EMD (n = 3)							
Lim 2012³⁶	RCT	111/105	República da Coreia/-	EMD	- 1,25mg BEVA - 1,25mg BEVA + 2mg Triam - 2mg Triam	MAVC e CMT 12 meses	MAVC ($p = 0,088$) e CMT ($p = 0,132$) sem diferenças significativas entre os grupos
Soheilian 2009³⁷ e 2012³⁸	RCT, dupla ocultação	150/129 (1:1:1)	Irão/ 61:62:61	- EMD não tratado - AV: 20/40 – 20/300	- 1,25mg BEVA - 1,25mg BEVA + 2mg Triam - MPC	MAVC 24 meses	Varição da MAVC aos 24 meses: ($p = 0,003$ BEVA vs. MPC; $p = 0,033$ BEVA+Triam vs. MPC; $p = 0,373$ BEVA vs. BEVA+Triam)
Ahmadieh 2008³⁹	RCT, dupla ocultação	115/101 (1:1:1)	Irão/60	- EMD refratário - AV: 20/40 ou pior	- 1,25mg BEVA - 1,25mg BEVA + 2mg Triam - Sham	CMT 6 meses	BEVA (em monoterapia ou em combinação com Triam) mostrou melhoria significativa da Varição da CMT aos 6 meses: BEVA: -95,7 μ m BEVA + Triam: -92,1 μ m Sham: 34,9 μ m

AV, acuidade visual; BEVA, bevacizumab; CMT, espessura macular central; CNV, neovascularização coróideia; DMI, degenerescência macular relacionada com a idade; EMD, edema macular diabético; MAVC, melhor acuidade visual corrigida; MPC, fotocoagulação a laser da mácula; RCT, ensaio clínico aleatorizado; TFD, terapêutica fotodinâmica; Triam, triancinolona. Tx, terapêutica;

logias oftalmológicas constituiu um caso paradigmático de prescrição *off-label*, com características muito específicas. Para análise deste problema terapêutico, fomos avaliar o conjunto da melhor evidência científica disponível sobre ranibizumab e bevacizumab no tratamento da DMI, EMD, ORVR e OVCR.

Ao fazê-lo, verificamos que, quer a quantidade, quer a qualidade da informação disponível é diferente. Os 25 ensaios que avaliaram ranibizumab incluíram 7 753 doentes, enquanto os seis ensaios que avaliaram bevacizumab nas mesmas indicações incluíram apenas 10% desses doentes. Adicionalmente, os locais onde foram realizados os ensaios também diferiram, predominando os EUA e a Europa nos ensaios com ranibizumab e a Ásia nos ensaios com bevacizumab. Este aspecto coloca questões quanto à validade externa (generalização) dos resultados para outras realidades e populações. Por outro lado, a duração dos ensaios também foi superior naqueles que avaliaram ranibizumab.

Com base na evidência disponível dos ensaios *head-to-head*, não parecem existir diferenças, estatística ou clinicamente significativas entre o ranibizumab e o bevacizumab quanto à melhoria da acuidade visual. Ranibizumab mostrou resultados significativamente superiores nos *outcomes* morfológicos, em particular na redução de fluido. O perfil de segurança foi globalmente semelhante nos dois grupos de tratamento, mas com uma incidência global de efeitos adversos sistémicos graves significativamente superior com bevacizumab.

Um aspecto relevante é a extrapolação dos resultados dos ensaios *head-to-head* para a prática clínica corrente. No ensaio CATT, o bevacizumab foi disponibilizado por um fornecedor sob a forma de unidose, num kit individual. Na prática corrente, o bevacizumab é adquirido pelos hospitais em frascos para injectáveis, aprovados para administração intravenosa em doentes oncológicos e recondicionado para utilização intravítrea, o que requer manipulação de dose e de embalagem, e portanto, um potencial maior risco de contaminação microbiana.

De facto, foi recentemente publicada uma revisão sistemática e meta-análise com o objetivo de avaliar a segurança do uso *off-label* de bevacizumab, comparativamente ao uso de ranibizumab no tratamento da DMI.⁴³ A proporção de doentes com infecções graves e perturbações gastrointestinais foi significativamente superior no grupo bevacizu-

mab (*Risk Ratio* [RR]: 1,3; IC 95%: 1,0 a 1,7), comparativamente a ranibizumab. A taxa de efeitos adversos oculares graves, embora reduzida em ambos os grupos, também foi superior com bevacizumab (RR: 2,8; IC 95%: 1,2 a 6,5). Os autores justificam este resultado devido aos processos de manipulação e preparação das seringas de bevacizumab.

Este exemplo de prescrição *off-label* demonstra que, apesar de haver evidência científica sobre os benefícios da utilização de bevacizumab em doenças oftalmológicas, os problemas de segurança levantam a questão da utilização deste fármaco nas patologias oftalmológicas.

CONCLUSÃO

Em conclusão, a quantidade e qualidade da informação científica existente é substancialmente menor no caso de bevacizumab, o que aumenta o grau de incerteza quanto à sua eficácia e segurança, comparativamente ao uso de ranibizumab.

Este aspecto é particularmente relevante quando se discute a utilização *off-label* de um medicamento, a qual levanta naturalmente problemas técnicos, científicos e éticos, para além, no caso do bevacizumab, de questões não esclarecidas relativamente à sua segurança na prática clínica corrente.

Os diferentes agentes que participam no processo de decisão terapêutica (médicos, doentes e decisores institucionais) devem estar informados sobre a evidência existente que suporta a prescrição *off-label*, a qual por definição deve ser sempre de carácter excepcional e devidamente justificada.

CONFLITO DE INTERESSES

Os autores não declaram qualquer tipo de conflito de interesses.

FONTES DE FINANCIAMENTO

Nos últimos 15 anos, o Centro de Estudos de Medicina Baseada na Evidência (CEMBE) da Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa prestou serviços de consultoria na área da avaliação de novas tecnologias da saúde, financiados por mais de 20 empresas na área da indústria farmacêutica. Uma dessas empresas foi a Novartis Farma SA, detentora da autorização de introdução no mercado de ranibizumab (Lucentis®). A Novartis não interferiu direta ou indiretamente, em qualquer etapa do projeto.

REFERÊNCIAS

- Gazarian M, Kelly M, McPhee JR, Graudins LV, Ward RL, Campbell TJ. Off-label use of medicines: consensus recommendations for evaluating appropriateness. *Med J Aust*. 2006;185:544-8.
- Carneiro AV, Costa J. A prescrição fora das indicações aprovadas (*off-label*): prática e problemas. *Rev Port Card*. 2013. (In press).
- Congdon N, O'Colmain B, Klaver CC, Klein R, Muñoz B, Friedman DS, et al. Eye Diseases Prevalence Research Group. Causes and prevalence of visual impairment among adults in the United States. *Arch Ophthalmol*. 2004;122:477-8.
- Bunce C, Wormald R. Leading causes of certification for blindness and partial sight in England & Wales. *BMC Public Health*. 2006;6:58.
- Haynes RB, McKibbin KA, Wilczynski NL, Walter SD, Werre SR, Hedges Team. Optimal search strategies for retrieving scientifically strong studies of treatment from Medline: analytical survey. *BMJ*. 2005;330:1179.
- Montori VM, Wilczynski NL, Morgan D, Haynes RB, Hedges Team. Optimal search strategies for retrieving systematic reviews from Medline: analytical survey. *BMJ*. 2005;330:68.
- IVAN Study Investigators, Chakravarthy U, Harding SP, Rogers CA, Downes SM, Lotery AJ, et al. Ranibizumab versus bevacizumab to treat neovascular age-related macular degeneration: one-year findings from the IVAN randomized trial. *Ophthalmology*. 2012;119:1399-411.
- CATT Research Group, Martin DF, Maguire MG, Ying GS, Grunwald JE, Fine SL, et al. Ranibizumab and bevacizumab for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med*. 2011;364:1897-908.

9. Comparison of Age-related Macular Degeneration Treatments Trials (CATT) Research Group, Martin DF, Maguire MG, Fine SL, Ying GS, Jaffe GJ, et al. Ranibizumab and bevacizumab for treatment of neovascular age-related macular degeneration: two-year results. *Ophthalmology*. 2012;119:1388-98.
10. Kaiser PK, Boyer DS, Cruess AF, Slakter JS, Pilz S, Weisberger A, et al. Verteporfin plus Ranibizumab for Choroidal Neovascularization in Age-Related Macular Degeneration: Twelve-Month Results of the DENALI Study. *Ophthalmology*. 2012;119:1001-10.
11. Larsen M, Schmidt-Erfurth U, Lanzetta P, Wolf S, Simader C, Tokaji E, et al. Verteporfin plus Ranibizumab for choroidal neovascularization in age-related macular degeneration: Twelve-month MONT BLANC study results. *Ophthalmology*. 2012;119:992-1000.
12. Söderberg AC, Algere PV, Hengstler JC, Söderberg P, Seregard S, Kvant A. Combination therapy with low-dose transpupillary thermotherapy and intravitreal ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration: a 24-month prospective randomised clinical study. *Br J Ophthalmol*. 2012;96:714-8.
13. Schmidt-Erfurth U, Eldem B, Guymer R, Korobelnik JF, Schlingemann RO, Axer-Siegel R, et al. Efficacy and safety of monthly versus quarterly ranibizumab treatment in neovascular age-related macular degeneration: the EXCITE study. *Ophthalmology*. 2011;118:831-9.
14. Boyer DS, Heier JS, Brown DM, Francom SF, Ianchulev T, Rubio RG. A Phase IIIb study to evaluate the safety of ranibizumab in subjects with neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology*. 2009;116:1731-9.
15. Brown DM, Kaiser PK, Michels M, Soubrane G, Heier JS, Kim RY, et al. Ranibizumab versus verteporfin for neovascular age-related macular degeneration. *N Eng J Med*. 2006;355:1432-44.
16. Brown DM, Michels M, Kaiser PK, Heier JS, Sy JP, Ianchulev T, et al. Ranibizumab versus verteporfin photodynamic therapy for neovascular age-related macular degeneration: Two-year results of the ANCHOR study. *Ophthalmology*. 2009;116:57-65.
17. Regillo CD, Brown DM, Abraham P, Yue H, Ianchulev T, Schneider S, et al. Randomized, doublemasked, sham-controlled trial of ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration: PIER Study year 1. *Am J Ophthalmol*. 2008;145:239-48.
18. Abraham P, Yue H, Wilson L. Randomized, double-masked, sham-controlled trial of ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration: PIER study year 2. *Am J Ophthalmol*. 2010;150:315-24.
19. Rosenfeld PJ, Brown DM, Heier JS, Boyer DS, Kaiser PK, Chung CY, et al. Ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration. *N Eng J Med*. 2006;355:1419-31.
20. Heier JS, Boyer DS, Ciulla TA, Ferrone PJ, Jumper JM, Gentile RC, et al. Ranibizumab combined with verteporfin photodynamic therapy in neovascular age-related macular degeneration: year 1 results of the FOCUS study. *Arch Ophthalmol*. 2006;124:1532-42.
21. Antoszyk AN, Tuomi L, Chung CY, Singh A; FOCUS Study Group. Ranibizumab combined with verteporfin photodynamic therapy in neovascular age-related macular degeneration (FOCUS): year 2 results. *Am J Ophthalmol*. 2008;145:862-74.
22. Nguyen QD, Brown DM, Marcus DM, Boyer DS, Patel S, Feiner L, et al. Ranibizumab for diabetic macular edema: results from 2 phase III randomized trials: RISE and RIDE. *Ophthalmology*. 2012;119:789-801.
23. Nguyen QD, Shah SM, Heier JS, Do DV, Lim J, Boyer D, et al. Primary End Point (Six Months) Results of the Ranibizumab for Edema of the macula in diabetes (READ-2) study. *Ophthalmology*. 2009;116:2175-81.
24. Nguyen QD, Shah SM, Khwaja AA, Channa R, Hattef E, Do DV, et al. Two-year outcomes of the ranibizumab for edema of the macula in diabetes (READ-2) study. *Ophthalmology*. 2010;117:2146-51.
25. Massin P, Bandello F, Garweg JG, Hansen LL, Harding SP, Larsen M, et al. Safety and efficacy of ranibizumab in diabetic macular edema (RESOLVE Study): a 12-month, randomized, controlled, double-masked, multicenter phase II study. *Diabetes Care*. 2010;33:2399-405.
26. Mitchell P, Bandello F, Schmidt-Erfurth U, Lang GE, Massin P, Schlingemann RO, et al. The RESTORE study: ranibizumab monotherapy or combined with laser versus laser monotherapy for diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 2011;118:615-25.
27. Diabetic Retinopathy Clinical Research Network, Elman M, Aiello L, Beck RW, Bressler NM, Bressler SB, et al. Randomized trial evaluating ranibizumab plus prompt or deferred laser or triamcinolone plus prompt laser for diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 2010;117:1064-77.
28. Elman MJ, Bressler NM, Qin H, Beck RW, Ferris FL 3rd, Friedman SM, et al. Expanded 2-year follow-up of ranibizumab plus prompt or deferred laser or triamcinolone plus prompt laser for diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 2011;118:609-14.
29. Brown DM, Campochiaro PA, Bhisitkul RB, Ho AC, Gray S, Saroj N, et al. Sustained benefits from ranibizumab for macular edema following branch retinal vein occlusion: 12-month outcomes of a phase III study. *Ophthalmology*. 2011;118:1594-602.
30. Campochiaro PA, Heier JS, Feiner L, Gray S, Saroj N, Rundle AC, et al. Ranibizumab for macular edema following branch retinal vein occlusion: six-month primary end point results of a phase III study. *Ophthalmology*. 2010;117:1102-12.
31. Campochiaro PA, Brown DM, Awh CC, Lee SY, Gray S, Saroj N, et al. Sustained benefits from ranibizumab for macular edema following central retinal vein occlusion: twelve-month outcomes of a phase III study. *Ophthalmology*. 2011;118:2041-9.
32. Brown DM, Campochiaro PA, Singh RP, Li Z, Gray S, Saroj N, et al. CRUISE Investigators. Ranibizumab for macular edema following central retinal vein occlusion: six-month primary end point results of a phase III study. *Ophthalmology*. 2010;117:1124-33.
33. Tufail A, Patel PJ, Egan C, Hykin P, da Cruz L, Gregor Z, et al. Bevacizumab for neovascular age related macular degeneration (ABC Trial): multicentre randomised double masked study. *BMJ*. 2010;340:c2459.
34. Ahmadi H, Taei R, Riazi-Esfahani M, Piri N, Homayouni M, Daftarian N, et al. Intravitreal bevacizumab versus combined intravitreal bevacizumab and triamcinolone for neovascular age-related macular degeneration: six-month results of a randomized clinical trial. *Retina*. 2011;31:1819-26.
35. Li X, Hu Y, Sun X, Zhang J, Zhang M. Neovascular Age-Related Macular Degeneration Treatment Trial Using Bevacizumab (NATTB). Bevacizumab for neovascular age-related macular degeneration in China. *Ophthalmology*. 2012;119:2087-93.
36. Lim JW, Lee HK, Shin MC. Comparison of intravitreal bevacizumab alone or combined with triamcinolone versus triamcinolone in diabetic macular edema: a randomized clinical trial. *Ophthalmologica*. 2012;227:100-6.
37. Soheilian M, Ramezani A, Obudi A, Bijanzadeh B, Salehipour M, Yaseri M, et al. Randomized trial of intravitreal bevacizumab alone or combined with triamcinolone versus macular photocoagulation in diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 2009;116:1142-50.
38. Soheilian M, Garfami KH, Ramezani A, Yaseri M, Peyman GA. Two-year results of a randomized trial of intravitreal bevacizumab alone or combined with triamcinolone versus laser in diabetic macular edema. *Retina*. 2012;32:314-21.
39. Ahmadi H, Ramezani A, Shoeibi N, Bijanzadeh B, Tabatabaei A, Azarmina M, et al. Intravitreal bevacizumab with or without triamcinolone for refractory diabetic macular edema: a placebo-controlled, randomized clinical trial. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2008;246:483-9.
40. Subramanian ML, Abedi G, Ness S, Ahmed E, Fenberg M, Daly MK, et al. Bevacizumab vs ranibizumab for age-related macular degeneration: 1-year outcomes of a prospective, double-masked randomised clinical trial. *Eye*. 2010;24:1708-15.
41. Biswas P, Sengupta S, Choudhary R, Home S, Paul A, Sinha S. Comparative role of intravitreal ranibizumab versus bevacizumab in choroidal neovascular membrane in age-related macular degeneration. *Indian J Ophthalmol*. 2011;59:191-6.
42. Belfast Health and Social Care Trust. Letter to IVAN PI's, Study Team Members and Patient's GP. Belfast: BHSC; 2012.
43. Schmucker C, Ehlken C, Agostini HT, Antes G, Ruecker G, Lelgemann M, et al. A safety review and meta-analysis of bevacizumab and ranibizumab: off-label versus goldstandard. *PLoS One*. 2012;7:e42701.