

Szanowni Czytelnicy, Koleżanki i Koledzy

Leczenie wysiękowej postaci AMD to nadal jeden z bardziej kontrowersyjnych tematów nurtujących środowisko okulistyczne, nie tylko w naszym kraju, ale i na całym świecie. Rok temu poznaliśmy wstępne wyniki badania CATT – pierwszego porównawczego badania oceniającego skuteczność i bezpieczeństwo ranibizumabu (Lucentis, Novartis) i bewacyzumabu (Avastin, Roche) w leczeniu AMD. Rok 2012 przyniósł kolejne wyniki i, co z tego wynika, kolejne wnioski, przemyślenia, ale również wątpliwości, z którymi spotykamy się na co dzień. Znamy już wyniki dwuletniej obserwacji pacjentów w badaniu CATT. Pojawiły się też pierwsze, roczne wyniki badania IVAN – mniejszego niż CATT, porównawczego badania prowadzonego w Wielkiej Brytanii. Czy aktualne dane wnoszą coś nowego, przełomowego do naszej wiedzy na temat leczenia Lucentisem i Avastinem? Czy spowodują zwrot w naszym myśleniu o wyborze najlepszej i najbezpieczniejszej terapii dla naszych pacjentów? A może jesteśmy już tak przekonani co do swoich racji i argumentów, że nic nie może zmienić naszych decyzji w tej kwestii? Spróbujmy przeanalizować fakty...

Ranibizumab (Lucentis) to preparat okulistyczny, który ponad 5 lat temu został zarejestrowany do leczenia wysiękowej postaci AMD. Zaprojektowany i przeznaczony wyłącznie do bezpośredniego podawania do ciała szklistego. Obecnie zarejestrowany również w leczeniu cukrzycowego obrzęku plamki (DME), jak również obrzęku plamki w przebiegu niedrożności naczyń żylnych (BRVO i CRVO). W najbliższych latach lekarze i pacjenci mogą spodziewać się pozytywnego zakończenia badań klinicznych, które doprowadzi do rejestracji ranibizumabu w kolejnych wskazaniach związanych z inhibicją VEGF. Mówi się też o trwających, zaawansowanych pracach nad znalezieniem nowego, wygodniejszego i bardziej ekonomicznego systemu podawania tego leku. Dane na temat bezpieczeństwa i skuteczności Lucentisu pochodzą z wielu badań klinicznych, jak również badań obserwacyjnych, które prowadzone są już po wprowadzeniu leku na rynek. Często spotykam się z opiniami okulistów, że jest to bez wątpienia najlepsza i najbezpieczniejsza obecnie dostępna terapia dla naszych pacjentów.

Bewacyzumab (Avastin) to lek onkologiczny, który został zarejestrowany do leczenia wielu chorób nowotworowych. Zaplanowany i wyprodukowany z myślą o podawaniu w iniekcjach dożylnych pacjentom ze schorzeniami onkologicznymi. To lek o długim okresie półtrwania w surowicy krwi, jest to niewątpliwie jego zaleta w leczeniu schorzeń onkologicznych. Koszt leku (dodajmy, że wyłącznie w okulistyce) jest niski z oczywistych i znanych nam wszystkim powodów. Analogiczny do Lucentisu mechanizm działania Avastinu zainspirował niektórych okulistów do prób eksperymentalnych zastosowania go w leczeniu schorzeń okulistycznych. Pierwsze próby zastosowania Avastinu w Polsce przypadły na rok 2005, kiedy nie było jeszcze alternatywy w leczeniu pacjentów z AMD. Lucentis nie był wówczas zarejestrowany i wprowadzony na nasz rynek. Pierwsze obserwacje i doświadczenia dotyczące skuteczności obu leków zainspirowały niezależne instytucje (amerykańskie i brytyjskie) do rozpoczęcia randomizowanych, prospektywnych badań porównawczych.

Badanie CATT (Comparison of Age-related macular degeneration Treatment Trials: ranibizumab – bevacizumab head-to-head trial) to dwuletnie, prospektywne, wieloośrodkowe, randomizowane badanie kliniczne przeprowadzone w Stanach Zjednoczonych. Pomysłodawcą i sponsorem badania był amerykański National Eye Institute. Badanie rozpoczęło się na początku 2008 roku, a kilka tygodni temu poznaliśmy jego ostateczne wyniki po dwóch latach obserwacji. Wyniki przedstawiono na początku maja na konferencji ARVO (Association for Research in Vision and Ophthalmology) w Stanach Zjednoczonych.

Badanie CATT miało przede wszystkim dać odpowiedź, czy Avastin jest mniej skuteczny od Lucentisu. Pierwotnym punktem końcowym była ocena BCVA po dwóch latach obserwacji w porównaniu do wartości wyjściowych. Patrząc na konstrukcję badania i relatywnie małe grupy pacjentów, można było spodziewać się, że nie przyniesie ono przełomowych wniosków odnośnie różnic dotyczących bezpieczeństwa. Ocena „safety” była drugorzędowym celem tego badania. CATT jako badanie typu „non-inferiority” zostało skonstruowane w taki sposób, aby wykazać, że Avastin jest nie mniej skuteczny od Lucentisu – obowiązującego standardu w leczeniu wysiękowej postaci AMD. Limit liter ustalono na pięć (na tablicach ETDRS). Różnica po dwóch latach okazała się mniejsza. Według kryteriów równoważności, które zastosowano w tym badaniu, okazało się, że Avastin nie jest „gorszy” od Lucentisu w kategorii poprawy BCVA. Czy to oznacza, że oba te leki działają identycznie? W badaniu CATT warto odnotować obserwację, że w zakresie BCVA numeryczną przewagę ma Lucentis.

Po dwóch latach w grupie leczonej co miesiąc Lucentisem odnotowano średnią poprawę BCVA +8,8 litery (vs Avastin +7,8); natomiast w grupie PRN +6,7 litery (vs Avastin +5,0 liter). Porównując wyniki badania po roku z wynikami po dwóch latach, również można zaobserwować numeryczne różnice na korzyść Lucentisu (nie są znamienne statystycznie wg kryteriów CATT): w grupie leczonej Lucentisem podawanym co miesiąc BCVA uzyskana po roku (+8,5 litery) utrzymała się po dwóch latach (+8,8 litery), podobnie w grupie PRN +6,8 litery po pierwszym roku vs +6,7 litery po dwóch latach. Natomiast u pacjentów leczonych Avastinem odnotowano pogorszenie BCVA po dwóch latach w stosunku do pierwszego roku obserwacji: +8,0 liter po roku vs +7,8 litery po dwóch latach w grupie otrzymującej iniekcje co miesiąc i większy spadek w grupie Avastin-PRN +6,7 litery po roku vs 5,0 liter po dwóch latach obserwacji. Warto podkreślić fakt, że wspomniane lepsze numerycznie wyniki BCVA w grupie pacjentów leczonych Lucentisem odnotowano, stosując mniejszą liczbę iniekcji (12,6) vs 14,1 iniekcji zastosowanych średnio w ciągu dwóch lat u pacjentów leczonych Avastinem (dotyczy grup PRN). Wartości te są znamienne statystycznie ($p = 0,01$). Zwróćmy również uwagę na to, że do badania CATT włączani byli pacjenci z lepszą wyjściową BCVA niż w badaniach rejestracyjnych Lucentisu (MARINA, ANCHOR). W takiej sytuacji uzyskanie różnicy ponad 5 liter stało się jeszcze trudniejsze. Zasadność potrzeby wykonania mniejszej liczby iniekcji w grupie pacjentów leczonych Lucentisem znalazła również wytłumaczenie w lepszych parametrach oceniających morfologię siatkówki. W grupie pacjentów leczonych Lucentisem zaobserwowano większą redukcję grubości siatkówki, lepszą resorpcję płynu śródsiatkówkowego i mniejszy przeciek w obrębie CNV.

Czy dowiedzieliśmy się czegoś nowego odnośnie różnic w profilu bezpieczeństwa obu leków? Obserwuję ostatnio tematykę publikacji i wystąpień na zjazdach polskich oraz zagranicznych i odnoszę wrażenie, że nie tylko coraz bardziej zaczynamy zwracać uwagę na potencjalne miejscowe działania niepożądane, które potrafimy rozpoznawać i leczyć, ale zastanawiamy się również nad tym, czy nasz pacjent, którego poddajemy iniekcjom anti-VEGF, jest narażony na ogólnoustrojowe działania niepożądane.

Dwuletnie wyniki badania CATT potwierdziły to, czego dowiedzieliśmy się rok temu. W drugim roku badania odnotowano więcej wszystkich ogólnoustrojowych poważnych działań niepożądanych w grupie pacjentów leczonych Avastinem (24,4%) vs 18,0% w grupie pacjentów leczonych Lucentisem. Dane te są znamienne statystycznie ($p = 0,009$). Zbiorcze dane z dwóch lat również wypadają na niekorzyść Avastinu (39,9%) vs 31,7% w grupie pacjentów leczonych Lucentisem – te wyniki są również znamienne statystycznie ($p = 0,004$). Ryzyko wystąpienia zatem jakiegokolwiek ogólnoustrojowego poważnego działania niepożądanego jest o 30% wyższe w przypadku pacjenta leczonego Avastinem (risk ratio 1,3). Badanie ze względu na swoją konstrukcję i relatywnie małe grupy pacjentów nie miało mocy statystycznej w wykazaniu różnic w zakresie liczby zgonów, udarów i tętniczko-żylnych epizodów zakrzepowych. Zwraca jednak uwagę numerycznie większa liczba wspomnianych zdarzeń w grupie pacjentów leczonych Avastinem. Wyniki te niewątpliwie rzucają kolejne światło na problem systemowego bezpieczeństwa pacjentów leczonych preparatami anti-VEGF. Badanie CATT poszerza naszą wiedzę, którą dotąd czerpaliśmy z wcześniejszych publikacji. Curtis i wsp. (2010) w analizie retrospektywnej dokonanej na bardzo dużych grupach pacjentów (19026 pacjentów leczonych Lucentisem i 21815 pacjentów leczonych Avastinem) donoszą o statystycznie znamienym większym ryzyku wystąpienia zgonów (o 16%) i udarów (o 28%) w grupie leczonych Avastinem vs w grupie leczonych Lucentisem. Na zeszłorocznej konferencji ARVO Gower i wsp. przedstawili inną, obszerną, retrospektywną analizę (42056 osób leczonych Avastinem i 35827 osób leczonych Lucentisem), z której wynikają podobne wnioski: ryzyko zgonu w grupie pacjentów leczonych Avastinem było o 11% wyższe w porównaniu do ryzyka zgonu w grupie leczonych Lucentisem, ryzyko wystąpienia udaru krwotocznego zaś – odpowiednio wyższe (o 57%).

Badanie CATT przyniosło również pewne dane nt. bezpieczeństwa miejscowego stosowania iniekcji anti-VEGF. Powikłaniem, którego oczywiście obawiamy się najbardziej, jest endoftalmit. Wystąpił on u 7 pacjentów leczonych Avastinem (1,2%) i u 4 pacjentów leczonych Lucentisem (0,7%). Wyniki te nie okazały się znamienne statystycznie ze względu na relatywnie nieduże grupy pacjentów.

Zwróćmy jednak uwagę na fakt, że Avastin podawany w badaniu CATT pochodził z jednorazowych ampulek, przygotowanych specjalnie na potrzeby tego badania. Sytuacja ta nie odzwierciedla procedury, jaka istnieje w rzeczywistości. W praktyce lek pobiera się z ampulek 4 ml lub 16 ml, resztę pozostawia się w lodówce (w celu kolejnych iniekcji) na wiele dni. Jeśli ten lek byłby przygotowywany i podawany tak, jak postępuje się w codziennej praktyce, czy wzrosłaby liczba endoftalmiitów? Podejrzewam, że tak. Niewątpliwie natomiast wzrosłaby (i to znacznie) cena konfekcjonowanego do jednorazowych ampulek Avastinu. Być może po pierwszym lipca 2012 roku dowiemy się więcej o rzeczywistej liczbie powikłań po leku stosowanym „off-label”. Od tego momentu wg nowej ustawy również pacjent będzie mógł zgłaszać do producenta leku wszelkie działania

niepożądane, a ten będzie zobowiązany przekazywać te informacje do odpowiednich Urzędów Regulatorowych. „Rewolucyjność nowego rozwiązania polega na tym, że chory będzie mógł sam (bez pośrednictwa lekarza) poinformować producenta lub Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych o niepokojących go objawach związanych z terapią” – donosi Gazeta Prawna z dn. 22.05.2012 r. Do tej pory mogli to robić wyłącznie lekarze, farmaceuci i firmy farmaceutyczne.

Odnoszę wrażenie, że roczne wyniki badania IVAN również nie okazały się przełomowe. Badanie było sponzorowane przez niezależną brytyjską agencję (UK National Institute for Health Research). W tym badaniu, podobnie jak w badaniu CATT, Lucentis okazał się numerycznie lepszy w poprawie BCVA (poprawa +7,2 litery vs +5,0 liter w grupie leczonych Avastinem). Avastin zgodnie z przyjętymi kryteriami równoważności (limit liter ustalono na trzy i pół litery) uznano za nie mniej skuteczny od Lucentisu. Dane dotyczące skuteczności są nie do końca przekonywujące z powodu małych grup pacjentów oraz tego, że oceniano łącznie dane dotyczące obu schematów leczenia (miesięcznego i PRN), wrzucając je do jednego „dużego worka”. Już na wstępie sami autorzy badania piszą, że wyniki te są „inconclusive”, czyli nieprzekonujące. Do badania IVAN włączono dwa razy mniejszą grupę pacjentów niż do badania CATT. Tym bardziej nie można było liczyć na znamienne statystycznie różnice w występowaniu poważnych ogólnoustrojowych działań niepożądanych. Nie dowiedzieliśmy się również nic nowego odnośnie wymaganej liczby iniekcji poszczególnych preparatów. Zastosowany schemat – trzy iniekcje na początku badania, a następnie „w razie potrzeby” za każdym razem obligatoryjnie kolejne trzy iniekcje – zupełnie nie odzwierciedla codziennej praktyki. Tak jak w badaniu CATT Avastin podawany był ze specjalnie przygotowanych wcześniej ampułkostrzykawek, również to nie znajduje odzwierciedlenia w codziennych realiach. Ciekawym aspektem badania IVAN była niewątpliwie ocena poziomu VEGF w surowicy krwi. Wcześniejsze doniesienia (Matsuyama i wsp. – Br J Ophthalmol 2010 – oraz Carneiro i wsp. – Acta Ophthalmologica 2011) czekały bowiem na kolejne potwierdzenie. Również w tym badaniu zaobserwowano znacząco większe obniżenie poziomu VEGF w surowicy krwi u pacjentów po doszkliskowym podaniu Avastinu w porównaniu z pacjentami leczonymi Lucentisem ($p < 0,0001$). Dane te okazały się znamienne statystycznie. Daje to wiele do myślenia, albowiem wiadomo, że obniżenie poziomu fizjologicznego VEGF w surowicy krwi może tłumaczyć występowanie poważnych systemowych działań niepożądanych.

Wybór między Lucentisem a Avastinem zapewne nadal pozostanie kontrowersyjnym tematem. Czy stwierdzenie, że dany lek nie jest „gorszy” od sprawdzonego standardu oznacza, że te leki są takie same? Różnic jest wiele – począwszy od budowy cząsteczki, ich farmakokinetyki, poprzez liczbę i jakość wiarygodnych i dobrze zaprojektowanych badań klinicznych, kończąc na kwestiach statusu rejestracyjnego i odpowiedzialności prawnej. Jeśli te leki są identyczne i chcemy je stosować zamiennie, to po co nam cały system rejestracji produktów leczniczych? Czy odpowiedzialność producenta za jakość danego leku, jego bezpieczeństwo i skuteczność nie ma żadnego znaczenia? Nawet leki generyczne, które są „identyczną kopią” swoich oryginalnych odpowiedników, muszą przejść cały proces rejestracji, w którym ocenia się ich skuteczność i bezpieczeństwo. A może jako środowisko okulistyczne powinniśmy mniej ulegać decydom, którzy twierdzą, że naszego kraju nie stać na dobre, innowacyjne leczenie?

Pamiętajmy o tych wielu skomplikowanych kwestiach, podejmując decyzję terapeutyczną, a tym samym biorąc na siebie odpowiedzialność za zdrowie i życie pacjenta.

Prof. dr hab. n. med. Andrzej Stankiewicz