

SMD
TEDAVİSİNDE
LUCENTİS VE AVASTİN
KARŞILAŞTIRMASI

Dr. Feyzahan EKİCİ

Prof. Dr. Berati HASANREİSOĞLU

GÜTF GÖZ HASTALIKLARI

NİSAN 2010

Senil makula dejenerasyonu (SMD) 60 yaş üzerindeki hastalarda ciddi görme kaybının en sık nedenidir. Ciddi görme kaybı genellikle eksudatif tip ile ilişkili olduğundan son yıllarda çalışmalar neovaskularizasyonu hedef almıştır. 2006 yılında Ranibizumab'ın eksudatif SMD tedavisi için FDA tarafından onaylandığı sırada Bevacizumab'ın zaten kullanılmaya başlanmış olması oftalmoloji camiasında yeni bir tartışmayı da beraberinde getirmiştir. Bevacizumab 2004 yılında FDA tarafından kolon kanseri tedavisi için ruhsat alan ranibizumaba çok benzer bir moleküldür. Ranibizumabın etkinliğini kanıtlayan randomize çok merkezli kontrollü klinik çalışmalar gibi evidence- based bilgi sağlamasa da ve intravitreal kullanımı off-label olsa da bevacizumabın SMD tedavisinde etkinliğini kanıtlayan pek çok çalışma yapılmıştır. Bu iki ajanın kullanımında etkinlik, doz aralığı, güvenlik, etik, maliyet gibi konuları karşılaştıran pek çok yazı yayınlanmış olsa da halen daha kesin sonuca ulaşılabilmemiş değildir ve tartışma bu iki ilacın her açıdan birebir karşılaştırılacağı klinik çalışma (CATT) sonuçlanana kadar sürecek gibi görünmektedir.

SMD ve VEGF ilişkisi

Senil makula dejenerasyonu bulunan otopsi gözlerinin retinal pigment epitelinde (RPE) ve cerrahi olarak eksize edilen koroidal neovasküler (CNV) membranlarının transdiferansiyasyonu olmuş RPE hücrelerinde VEGF aşırı ekspresyone edilmektedir. İntravitreal VEGF enjeksiyonları insan-dışı primatlarda koroidal endotel hücrelerinin proliferasyonunu indüklemektedir. Rekombinant humanize monoklonal VEGF antikorunun aktif bir fragmanı olan rhu-FabV2'nin tekrarlayan intravitreal enjeksiyonları primat modelinde laserle indüklenmiş CNV gelişimini inhibe etmektedir. VEGF geninin sıçan RPE'ne adenoviral transfeksiyonu, Bruch membranını bozarak klinik CNV kaçağı/sızıntısı yapan subretinal yeni damarların oluşmasıyla sonuçlanan CNV gelişimine yol açmıştır ve VEGF sekansına hedeflenmiş bir oligonükleotidin intravitreal enjeksiyonu sıçanlarda laserle indüklenmiş CNV'yi inhibe etmiştir.

VEGF'nin endotelial fenestrasyonları indükleyebildiği gösterilmiştir. RPE'den VEGF sekresyonu polarize bir sekresyondur; yani, normoksik koşullarda basal sekresyon apikal sekresyondan 2 – 7 kat daha fazladır. Hipoksik koşullarda aradaki bu fark daha da artmaktadır. Bruch membranının artmış kalınlığı ve hidrofobikliği VEGF'nin kapillerlere ulaşmasını engelleyerek atrofiye neden olur ve bu da sonuçta oluşan debrisin Bruch membranından temizlenmesini önler. İleriye doğru beslenen bu olaylar dizisi mevcut olan hipoksi ve Bruch membranı yıkımı ile birlikte VEGF'yi indükleyerek CNV'yi uyarabilir.

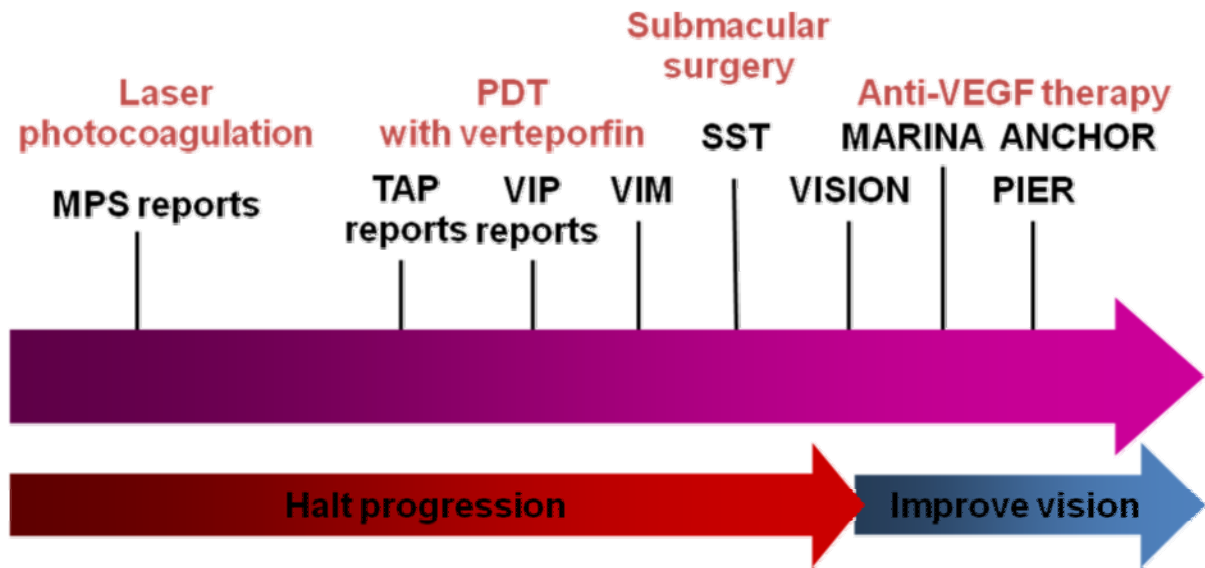
Koroidal damarlardan köken alan yeni oluşmuş damarlar ve bu damarlara eşlik eden kan ve sıvı Bruch membranını parçalayıp geçerek subretinal pigment epiteli boşluğuna ve/veya subretinal boşluğa girerek retina yüzeyinde düzensiz elevasyonlara sebep olur. Hastalar, metamorfopsi olarak adlandırılan deforme olmuş nesnelerden şikayet ederler. Bu neovaskularizasyonun kesin tetikleyicisi halen bilinmemektedir. Retinal neovaskularizasyonun önemli bir özelliği olan hipoksi CNV gelişiminde de rol oynuyor olabilir. Bruch membranında lipofilik materyalle meydana gelen kalınlaşma sonucunda Oksijenin koroidden RPE epiteline ve retinaya difüze olmasının azaldığı da öne sürülmüştür. En son kanıtlar, CNV gelişiminde VEGF-A için merkezi bir rolün söz konusu olduğunu düşündürmektedir. Cerrahi olarak eksize edilen koroidal neovasküler

membranlardaki fibroblastik hücrelerde ve transdiferansiye olmuş RPE hücrelerinde VEGF-A mevcuttur. CNV gelişimi açısından yüksek bir risk taşıyan AMD hastalarının makulalarında bulunan RPE hücrelerinde ve deneysel hayvan modellerinde de VEGF-A ekspresyonu artmaktadır. Sağlıklı kontrol olgularıyla karşılaştırıldığında, AMD ve CNV'si bulunan hastalarda VEGF-A düzeylerinin belirgin bir şekilde daha yüksek olduğu saptanmıştır.

AMD'de CNV patogenezi için olası bir senaryo;

İn vitro koşullarda, normal RPE hücreleri basolateral kenardan koryokapillaris'e doğru VEGF-A salgılar. Basolateral taraftaki VEGF-A sekresyonu in vitro koşullarda hipoksi esnasında belirgin bir şekilde artmaktadır. İn vivo olarak, normal gözlerde VEGFR'lerin her üçü RPE hücrelerine bakan koryokapillaris endoteli tarafında lokalize bulunmaktadır. Bu durum, RPE hücreleri ile koryokapillaris arasında parakrin bir ilişkiyi düşündürmektedir. Yaşlanmayla, ama özellikle de AMD durumunda, Bruch membranının kalınlaşmasıyla bu parakrin ilişkinin bozulması olasıdır. Böylece VEGF-A, destekte bulunmak üzere koryokapillaris'e ulaşamıyor olabilir. Bu durum, yaşlanmakta olan gözlerde gerçekten de gözlenen koryokapillaris atrofisi ile uyumludur. RPE hücrelerinin deneysel bir şekilde tahrip edilmesinin koryokapillaris atrofisi ile sonuçlandığının gözlenmesi bunu desteklemektedir. Bunun sonucunda dış retinada hipoksi gelişebilmekte ve Bruch membranının RPE tarafında VEGF-A akümülyasyonuna yol açmaktadır. Bunun CNV'ye yol açmasının CNV'yi indüklemeye yetecek düzeyde olduğu saptanmıştır. Bu bulgular birlikte değerlendirildiğinde AMD ile ilişkili CNV patogenezinde VEGF-A'nin önemli bir rolü olduğunu düşündürmektedir.

NEOVASKÜLER AMD TEDAVİSİNDE EVRİM BASAMAKLARI



Son yıllarda neovasküler SMD tedavisinde vizyonu stabilize etmekten ziyade vizyon artırıcı yöntemler geliştirmek amaçlanmaya başlanmıştır. Konvansiyonel yöntemlerin spesifiklikten uzak olmaları, komşu retina destrüksiyonuna neden olmaları ve yeni damar oluşumunu önleyememeleri gibi önemli kısıtlayıcı özellikleri olması ve son yıllarda yapılan VISION, MARINA, ANCHOR ve PIER gibi çalışmalarda tedavi hedefinin VEGF molekülü olması gerektiğini göstermesi nedeniyle anti-VEGF ajanlara yönelme izlenmektedir. Anti-VEGF ajanlar ile tedavi amacı ve beklentileri büyük ölçüde değişikliğe uğramıştır.

2000 yılında verteporfin (Visudyne) ile CNV tedavisinde yeni bir dönem başlamış oldu. Ancak visudyne ile tedavi edilen CNV hastalarında tatmin edici görsel sonuç elde edilememesi nedeniyle zaten MPS çalışması sonucunda foveal fotokoagülasyonu da terketmiş olan retina uzmanlarını yeni arayışlara itti. Tam bu esnada SMD hastalarında hedef molekülün VEGF olması gerektiğini işaret eden çalışmalar gündeme geldi. Visudyne ile hayal kırıklığına uğrayan ilaç endüstrisi bu sefer anti-VEGF ajan olan Pegaptanip (Macugen)e yöneldi. 2 yıl kadar Macugen yaygın olarak kullanıldı ve çalışmalar yayınlandı. Ancak yine vizyon arttırıcı olmayıp mevcut vizyonu stabilize eden bir ajanla karşı karşıyaydık. 2 yıl boyunca her 6 haftada bir yapılan enjeksiyon neticesinde final vizyon 20/200'den daha iyi değildi.

Tam da bu sırada yani 2005 yılında kendimizi daha önce karşılaşılmamış bir durumun içinde bulduk. Daha önce çalışılmamış ve intraoküler kullanımı onaylanmamış bir ajan olan bevacizumab (Avastin) yaygın olarak klinik pratiğe adapte edilip kullanılmaya başlandı. Bu ajana bu denli ümit bağlanmasının nedeni önceki tedavilerin hem hastaları hem de bizleri hayal kırıklığına uğratması ve o sırada -1 yıllık süre boyunca- 2006 Haziran ayına kadar Ranibizumabın (Lucentis) klinik kullanıma girmemiş olmasıydı. Lucentis Avastinden elde edilen ve CNV tedavisinde vizüel iyileşme sağladığı kanıtlanan tek ajandı. Lucentis geniş serilerde ve randomize kontrollü trialler ile çalışıldı ve gözlerin %40' ında iki sıra ve daha fazla görme artışı sağladığı ve bu artışın 2 yılsonunda koruduğu kanıtlandı. Eş zamanlı olarak Avastin ile ilgili çok sayıda seriler sonuçlanmaya başladı ve Avastin pek çok klinikte Macugen ve PDT' nin yerini almaya başladı ve iyi olan yönü ise bu ilacın ucuz olmasıydı. Lucentisin kabul edilmesi le birlikte oftalmologlar ilk defa bu kadar pahalı bir tedavi ile karşı karşıya kaldılar. Enjeksiyon başına maliyet 2000 \$ olup eğer bu tedavinin iki yıl her ay tekrarlanacağını düşünürsek göz başına 48000 \$ gibi bir rakam ortaya çıkıyordu. Bu ise hem ülke bütçesine ağır bir yük yüklemek manasına geliyordu hem de herhengi bir nedenle güvence ilacı karşılamazsa hasta kendi imkanlarıyla ilacı almak zorundaydı. Ancak ilacı alma imkanı olmayanların tedaviyi reddetme gibi ihtimallerine karşın off-label olmasına karşın klinik pratikte Avastin yaygın olarak tercih edilmeye başlandı.

Lucentis onaylandığına göre artık Avastin terk edilmeli miydi?

2006 yılında USA'da Lucentis onaylandığından beri direkt Avastin ve Lucentisi birebir karşılaştıran geniş çaplı randomize kontrollü bir çalışma yapılmadı. Önce SMD ilişkili CNV tedavisinde Avastin kullanımına bakacak olursak; Avastin ilk olarak intravenöz olarak denendi ancak ciddi sistemik yan etkiler nedeniyle kabul görmedi. Daha sonra ilk kez intravitreal kullanım *Ophthalmology* Şubat 2006 sayısında *Intravitreal Bevacizumab (Avastin) for Neovascular Age-Related Macular Degeneration* başlıklı makalede yayınlandı. İlk seride 81 hasta mevcuttu ve Macugen veya PDT 'ye rağmen vizyonda ve OCT bulgularında kötüleşme olan hasta dahil edilmmişti. Hastalar aylık enjeksiyon uygulandı ve 8 haftanın sonunda ortalama GK 20/200'den 20/80'e çıkmıştı ve OCT 'de ödem ve kalınlıkta azalma

izlendi. Daha sonra Retina’da yayınlanan ve New York’dan yapılan 266 gözün dahil edildiği bir çalışmada Avastin hem kurtarma terapisi şeklinde hem de primer tedavi olarak uygulandı. Bu iki grup arasında vizüel açıdan fark yoktu ve %38 görsel iyileşme sağlanmıştı. Beyrut’ tan yapılan 17 hastalık bir çalışma yeni tanı SMD ilişkili CNV hastalarını dahil etmesi nedeniyle Lucentis çalışmaları ile karşılaştırılabilmesi açısından önemliydi. Bu çalışmanın sonucunda 3 aylık takipte GK 20/200 den 20/50 ye çıktı ve Avastin etkinliği Lucentis ile benzer bulundu.

Avastinin güvenliği ile ilgili de hem insan çalışması hem de deneysel pek çok çalışma yapıldı. Bu çalışmalardan en geniş kapsamlı olanı : *The International Intravitreal Bevacizumab Safety Survey: using the internet to assess drug safety worldwide* çalışmasında bildirilen korneal abrazyon, lens hasarı, endoftalmi, retina dekolmanı, inflamasyon veya üveit, katarakt progresyonu, akut görme kaybı, santral retinal arter oklüzyonu, subretinal hemoraji, retinal pigment epitel yırtıkları, kan basıncı yükselmesi, geçici iskemik atak, serebrovasküler atak ve ölüm gibi istenmeyen yan etki oranının % 0.21 olduğu saptandı. Sonuç olarak bu çalışma ile kısa dönemde Avastinin güvenli olduğu bildirildi. Hem avastin hem de Lucentisin üveite neden olduğu konusunda çeşitli bildiriler oldu. Ancak bu reaksiyon genellikle topikal tedavi ile geriledi ve nadiren tedaviyi sonlandırmayı gerektirdi.

Yine Avastin ile ilgili Pan-American Collaborative Retina Study Group (Pacores) tarafından yapılan 1265 hasta ve 4303 enjeksiyonun incelendiği bir güvenlik çalışmasında *“Twelve-month safety of intravitreal injections of bevacizumab (Avastin): results of the Pan-American Collaborative Retina Study Group (Pacores). Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol (2007)”* sistemik yan etki oranı %1.5 olarak saptandı. Bunlar MI, iliac arter anevrizması, serebrovasküler olay, akut kan basıncı yükselmesi, ölüm şeklindeydi. Bu iki geniş serili çalışmada bildirilen yan etki oranları Ranibizumab çalışmalarındaki yan etki oranlarından farklı değildi.

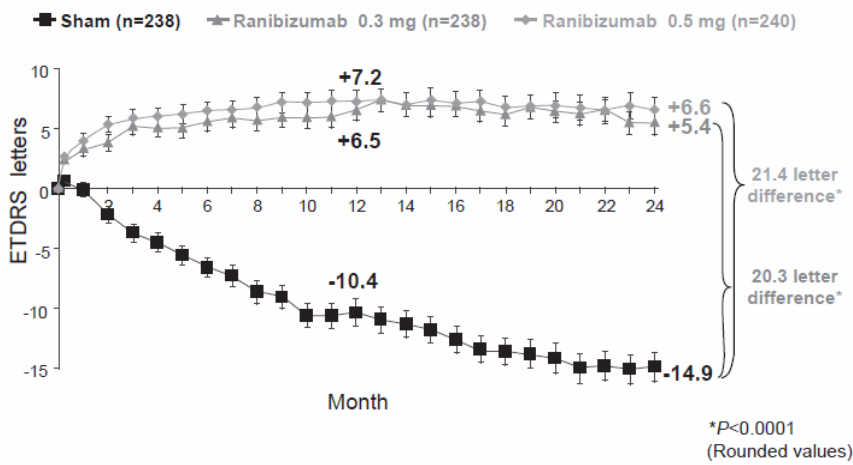
Bir diğer soru da ; Lucentisi maddi nedenlerden dolayı karşılamayan ve güvencesi olmayan hastalarda Avastin kullanabilir miyiz? Avastin Lucentis kadar iyi mi?

Bu soruları cevaplamak için tekrar klinik çalışma sonuçlarına dönmeliyiz. Şu artık açık ki kısa dönem sonuçlara göre SMD ilişkili CNV tedavisinde Avastin vizüel iyileşme sağlıyor. Tek mevcut alternatif PDT ve Macugen olduğu zamanlarda Avastin kullanmak her ne kadar uzun dönem sonuçlar mevcut değilse de ve kontrollü çalışma yoksa da bir derece kabul edilebilirdi. Tek başına avastin etkinliği araştırılan çalışmalar bile yine de Lucentis çalışmaları kadar randomize çok merkezli ve kontrollü olmayacağı için karşılaştırma yapmak zor olacaktır. SMD ilişkili CNV yavaş ilerleyen ancak progresif seyirli bir hastalık olduğundan ve vizüel iyileşme çok da beklenmediğinden Avastinin kısa dönemde sağladıkları açısından ümitli olmak durumundayız. Ancak yine de uzun dönem sonuçları olmadan temkinli olmak zorundayız. Literatürde şimdiye kadar Avastin etkinliği ile ilgili çok sayıda çalışma yayınlandı. *“A systematic review on the effect of bevacizumab in exudative age-related macular degeneration”* başlıklı Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol (2009) 247. sayısında yayınlanan derlemede 561 yayın incelendi ve sonuç olarak Avastinin yaşa bağlı makula dejenerasyonunda hem görsel olarak iyileşme hem de santral foveal kalınlıkta (SFK) azalma sağladığı gösterildi. Ortalama harf kazancı 8.6 idi ve SFK da ortalama 90 µm azalma sağlandı. Bu çalışmaların bir özelliği de bevacizumabın PDT ‘ye göre önemli ölçüde bir üstünlük de sağlamış olmasıydı.

Lucentis cephesinde durum ne?

2006 yılı Haziran ayında Lucentis iki büyük klinik trial sonuçları neticesinde FDA tarafından ruhsatlandırıldı.

MARINA (Minimally Classic/Occult Trial of the Anti-VEGF Antibody Ranibizumab in the Treatment of Neovascular Age-Related Macular Degeneration) çalışmasının primer etkinlik kriteri 1 yıl sonunda <15 harf kaybetmemesi idi. Diğer araştırılan noktalar ise; zaman içinde ortalama değişim, 15 harften daha fazla harf kazancı, 20/200 altına düşen hasta sayısı idi. Hastalar 1:1:1 şeklinde 0.3 mg Ranibizumab, 0.5 mg Ranibizumab ve sham grubu olarak randomize edildi. 1 yıl sonunda 15 harften daha az kaybeden hasta yüzdesi sırasıyla %94.5, %94.6 ve %62 idi. 15 harften daha fazla kazanan ise sırasıyla %26.1, %33 ve %3.8 idi. Bu çalışma ile Ranibizumabın eksudatif SMD tedavisinde etkin olduğu kanıtlanmış oldu.

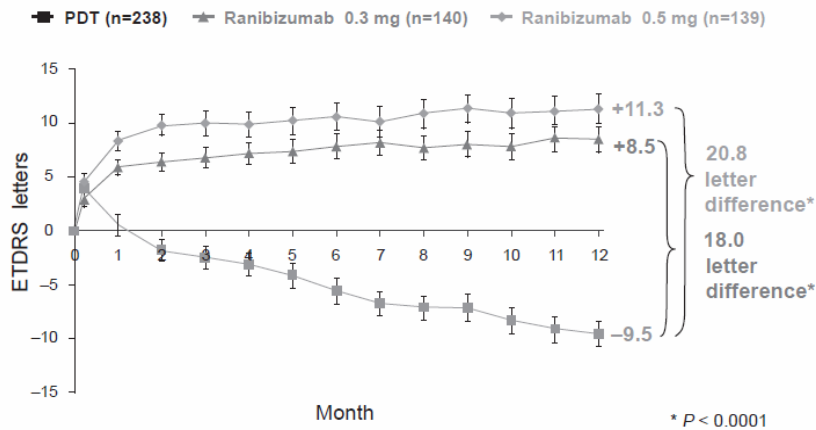


Note: Vertical bars are $\pm$ one standard error of the mean

Figure 7 MARINA 2 year visual acuity results (Genentech, South San Francisco, CA).

ANCHOR (Anti-VEGF Antibody for the Treatment of Predominantly Classic Choroidal Neovascularization

in Age-Related Macular Degeneration) çalışmasında ise hastalar 0.3 Ranibizumab, 0.5 mg Ranibizumab ve PDT grupları şeklinde randomize edildi. 15 harften daha az kayıp sırasıyla %94,% 96 ve %64 idi. 15 harften daha fazla kazanç ise % 35, %40 ve %5.6 idi.



Note: Vertical bars are $\pm$ one standard error of the mean

Figure 8 ANCHOR 1 year visual acuity results (Genentech, South San Francisco, CA).

Aylık 0.5 mg Lucentis enjeksiyonu yapılan hastaların 1 yılın sonunda %34'ünde 3 veya daha fazla sıra kazancı görüldü. 2 yıl sonunda ise gözlerin %40'ı 20/40 veya daha iyi bir vizyona sahipti. ANCHOR çalışmasına göre de 1 yılın sonunda ortalama 11 harf kazancı görüldü. Bu çalışmaya predominant klasik lezyonlar dahil edilmişti ve kontrol PDT grubunda ortalama 9.5 harf kayıp izlendi. Lezyon tipi açısından da Avastin ve Lucentis çalışmalarını görsel açıdan karşılaştırmak zor olmaktadır. Çünkü ANCHOR ve MARINA çalışmalarının tersine Avastin çalışmaları genelde nonklasik lezyonlarda yapılmıştır. Genel anlamda vizyon artışı sağlaması veya mevcut vizyonu stabilize etmesine bakılacak olursa her iki ajanın da benzer sonuçlandığı ve %90-95 arasında vizyon stabilizasyonu/artışı sağladığı görülmektedir. İki ajan da tüm hastalarda 3 veya daha fazla sıra kaybını önlemiştir. 3-5 sıra artış oranı Avastin %38, Lucentis için ise %30 olarak bulunmuştur. Buradaki major sorun Lucentisin sağladığı vizyon artışının 2 yıl stabil kaldığı gösterilmişken Avastin çalışmalarının kısa süreli kalmış olmasıdır. Bu iki ilacı karşılaştıran kontrollü çalışma olmadığı için hiçbir zaman kesin bir yargıya varamasak da Lucentisin %40 hastada 20/40 ve Avastinin de hastaların üçte birinde 20/50 vizyona ulaşmaları çarpıcıdır. Bir sorun da Avastin çalışmalarının Snellen eşeli ile yapılmış olması ve ETDRS e göre daha az güvenilir olmasıdır. Bir diğer nokta da Avastinin genelde daha önceki tedavilere yanıt vermeyen ve vizüel beklentinin düşük olduğu gözlerde tercih edilmesi ve Lucentis gibi primer tedavi olarak genelde kullanılmamasıdır. Avastin ve Lucentis ile ilgili etkinlik karşılaştıran pek çok çalışma yapılmıştır. Bunlardan birisi olan AJO 2009 Aralık sayısında yayınlanan *“Bevacizumab vs ranibizumab for age-related macular degeneration: early results of a prospective double-masked, randomized clinical trial.”* çalışmasına göre her iki ilaç da görme keskinliği değişimi ve enjeksiyon sayısı açısından farklı bulunmamıştır.

Bu iki ilacın dozajlanması konusunda bildiklerimiz ne kadar? Her iki ilaç da yabancı protein oldukları için intraoküler inflamasyona neden olurlar. Lucentisin 500 µg üzerinde inflamasyona neden olduğu hayvan deneylerinde gösterilmiştir. Avastinin de üveite neden olduğu çeşitli çalışmalarda gösterildi. Avastinin molekül ağırlığı 149000 D, Lucentisin ise 48000 D'dur. Avastin 0.05 cc/ 1.25 mg olarak enjekte edildiğine ve vitreus hacmi de 4.5 cc olarak düşünülürse, Avastin vitreus konsantrasyonu 1.86 mikromolar, aynı yöntemle hesaplanırsa Lucentisin vitreus konsantrasyonu ise 2.31 mikromolardır. Görüldüğü gibi Avastin dozu iki farklı çalışmada çalışılan Lucentis dozlarının arasında yer almaktadır. Avastin ile ilgili yapılan *“Two Different Doses of Intravitreal Bevacizumab for Treatment of Choroidal Neovascularization Associated with Age-related Macular Degeneration”* ve *“Intravitreal injection of 2.5 mg versus 1.25 mg bevacizumab for treatment of CNV associated with AMD”* çalışmalarda 2.5 mg dozunun yan etki oranını arttırdığı halde ek görsel iyilik sağlamadığı ve 1.25 mg dozunun da yeterince etkin olduğu gösterildi.

Lucentis Doz aralığını azaltmak amacıyla yapılan PIER çalışmasında ilk 3 aylık yükleme dozu sonrası aylık yerine 3 ayda bir enjeksiyon yapılarak sham grubuna yine üstünlük sağlandığı ancak MARINA ve ANCHOR çalışmaları gibi harf kazancı elde edilemediği görüldü. Pronto çalışmasında ise ilk 3 ay yükleme sonrası PRN enjeksiyon yapılarak enjeksiyon

sayısı azaltılmaya çalışıldı ve sonuçta ortalama enjeksiyon sayısı 5.5 enjeksiyon idi ve her ay yani 12 enjeksiyon gerektiren hasta oranı %5 idi. GK' de ise 9.3 harf artış sağlandı.

Niye Avastin ile devam etmiyoruz? Yoksa Avastin Lucentisin sadece daha ucuz bir formu değil mi?

Avastin daha büyük bir molekül olduğu için vitreusta daha uzun süre kalır ve 6-8 hafta arayla enjeksiyon yeterli olabilmektedir. Aslında Lucentis çok daha farklı bir molekül. Genentech firmasının bilim adamı olan Ferrara tarafından yapılan bu çalışmada- *Development of ranibizumab, an anti-vascular endothelial growth factor antigen binding fragment, as therapy of neovascular age-related macular degeneration. Retina 2006;26:859-870.* - Lucentis ve Avastin molekülleri karşılaştırılmıştır. Ferrara VEGF molekülünü ilk izole eden bilim adamıdır. Lucentis sadece Avastin molekülünün Fab kısmı değildir. Lucentis farklı bir derive edilmiş olup tüm VEGF isoformlarına Avastinden 5-10 kat daha fazla afinite ile bağlanır. Lucentis 3 kat daha küçük bir molekül olduğundan retinaya daha iyi penetre olur. Hayvan modellerinde Avastinin retina penetrasyonu ciddi şekilde çalışıldı ve retinanın iç ve dış pleksiform tabakaları Avastine en dirençli kısımları olduğu görüldü. Avastin tam kat retina penetrasyonu sağlamıyordu. Ranibizumab ise daha küçük molekül olduğundan intravitreal konsantrasyonunun %50'si kadar koroidal konsantrasyon sağlayabiliyordu. **Peki Avastin retinaya penetre olamıyorsa nasıl etkin olabiliyor? Eğer etkinse niye Lucentise geçiyoruz?** Her iki ilaçta Macugenin tersine sadece VEGF 165 izoformuna değil tüm VEGF reseptörlerine bağlanan çok potent anti-VEGF ajanlardır. Avastin sağlıklı retinada tam kat penetrasyon sağlamasa da ödemli ve hasarlı retinaya penetre olabilmektedir. Ayrıca vitreusta serbest VEGF inhibisyonu da sağlayabilmektedir. Lucentis VEGF molekülüne daha yüksek afiniteli olsa da Avastin de klinik olarak Lucentis ile benzer sonuçları sağlayacak şekilde VEGF inhibisyonu sağlamaktadır. Ancak hastalık tedavi edildikçe retina hasarı ve ödemi azalacak ve ilerleyen dönemlerde Avastin penetrasyonunun ve dolayısıyla etkisinin azalması gibi durum ortaya çıkacak ve Lucentis bu durumda daha avantajlı duruma geçebilecektir.

Bu iki ajanla ilgili en önemli tartışma konularından biri de maliyet konusudur. Bevacizumab enjeksiyon başına 25-75\$, yıllık ise tahmini 41 milyon \$'a mal olmakta, Ranibizumabta ise bu rakamlar enjeksiyon başına 2000 \$ ve yıllık 1.8 milyar \$ şeklindedir. Ranibizumab kullanımında hem ülke ekonomisi açısından hem de sağlık güvencesi olmayan hastaların kendilerinin karşılayamaması gibi sorunlar mevcuttur. *"Ranibizumab versus Bevacizumab: modelling cost effectiveness"* adlı çalışmada Ranibizumabın bevacizumab ile eşit derecede cost effective olabilmesi için 2.5 kat daha etkin olması gerektiği ortaya konulmuştur. Maliyet ve etkinlik konusundaki tartışmaları neticelendirmek için de yine bu iki ajanı karşılaştıran kontrollü klinik çalışmalara ihtiyaç vardır.

CATT (Comparison of Age-Related Macular Degeneration Treatments Trials)

Bevacizumab ve Ranibizumab konusundaki tüm tartışmaları sonuçlandırmak için 2008 yılında National Eye Institute tarafından 44 merkezin katılımıyla randomize kontrollü ve bu iki ajanı birebir karşılaştıran firma desteksiz bir trial başlatıldı. Primer sonuç kriteri 1 yıl sonunda görme keskinliğindeki değişim idi. Sekonder kriterler ise enjeksiyon sayısı, görme keskinliğindeki 15 harf değişimi, OCT sıvı miktarı ve FFA 'da lezyon boyutunda değişim,

enjeksiyon komplikasyonları , sistemik yan etkiler ve maliyet idi. Hastalar aşağıdaki dört grup şeklinde randomize edildi:

- 1) Lucentis 1 yıl boyunca her ay, sonrasında gerektiğinde
- 2) Avastin 1 yıl boyunca her ay, sonrasında gerektiğinde
- 3) Lucentis ilk doz sonrası her ay muayene ve 2 yıl boyunca gerektiğinde
- 4) Avastin ilk doz sonrası her ay muayene ve 2 yıl boyunca gerektiğinde

CATT çalışması sonucunun 2011 yılı başlarında yayınlanması bekleniyor.

Özetle niçin CATT çalışmasına ihtiyaç var?

Oftalmoloji camiası eksudatif AMD tedavisi konusunda keskin bir viraj aşamasında bulunmaktadır. Her ikisi de VEGF inhibitörü olan ranibizumab ve bevacizumab aynı şartlarda birebir karşılaştırıldıkları bir çalışmaya konu olmaktadır.

Bevacizumab molekülünün antikor fragmanı olan ve tüm VEGF izoformlarına yüksek afinite ile bağlanan Ranibizumab, subfoveal neovasküler AMD tüm subtiplerinde kullanımı için U.S. Food and Drug Administration tarafından 2006 yılında onaylanmıştır. Bu onay, daha önce bahsedilen iki randomize kontrollü çalışmada gösterilen 12 ay boyunca her ay yapılan enjeksiyon ile %95 oranında 15 harf ve daha az kayıp sağlanması temeline dayanmaktadır. Bu oran PDT grubunda % 64, sham grubunda ise %62 olarak bulunmuştur. Ek olarak her üç hastanın birinde vizyon artışı sağlanmıştır. İki yıllık tedavi sonucunda ciddi oküler yan etki oranı da %1-2 olarak bulunmuştur.

Ranibizumabın tersine, 2004 yılında metastatik kolon kanseri için onay alan bevacizumab AMD için geliştirilmemiş olup AMD 'de kullanımı için de onaylanmamıştır. Buna rağmen 2005 yılında, ranibizumab daha lisans almadan önce, bevacizumab off-label tedavi şeklinde AMD için kullanılmaya başlanmıştır. Bevacizumabın intravitreal kullanımının etkinliği ve güvenilirliği pek çok küçük ölçekli çalışma ile gösterilmiş olsa da, bu çalışmalar az hasta sayıları, kısa takip süresi, yetersiz maskeleme, vizyon ölçümünde standardizasyon eksikliği gibi nedenlerden dolayı hiçbir zaman faz 3 çalışmaların gerektirdiği kriterleri karşılamamaktadırlar. PDT ile karşılaştırıldığında bevacizumabın, ranibizumab ile benzer görsel sonuçlar sağladığı gösterilmişse de hasta sayısının 50'den az olması ve uzun dönem etkilerinin ve doz aralığının bilinmemesi gibi çalışmaların kısıtlayıcı yönleri vardır.

Maliyet açısından bakıldığında ranibizumab bevacizumaba göre oldukça dezavantajlıdır. Aylık 0.5 mg ranibizumab enjeksiyonu hasta başına 23.000\$' a mal olmaktadır. Tüm ranibizumab gerektiren hasta sayısı düşünüldüğünde bu maliyet ulusal sağlık sistemine oldukça fazla bir yük yüklemektedir. Bevacizumab maliyeti ise enjeksiyon başına 17-50 \$, yıllık ≤600 \$ olup daha kabul edilebilirdir.

Maliyet farkı o kadar çarpıcıydı ki kontrollü çalışmalardan gelecek kesin sonuçlar o kadar önemsenmedi. Onun yerine bevacizumab etkinliği pek çok küçük çaplı çalışmada çalışıldı. Bu

Çalışmaların en geniş çaplı olanlarından Pan American Collaborative Retina Study Group alışması veya international intravitreal bevacizumab safety survey bile, metodolojik açıdan zayıf olması, kontrol grubu olmaması, kısa takip süreleri ve yan etkilerin yeterli değerlendirilmemesi nedeniyle değeri kısıtlıdır.

Lisanslı olan ve kontrollü çalışmalarla dikkatli bir şekilde etkinliği kanıtlanan bir ilaç yerine daha ucuz bir alternatifini kullanmak hem pratik hem de etik ikilemleri gündeme getirmektedir. Aynı zamanda ülkenin sağlık kaynaklarını boşa harcamak etik mi sorusu da gündeme geliyor. Yine de her şeye rağmen bevacizumabın intravitreal kullanımının kesin ve güvenilir kaynaklara dayanmadığını da unutmamak gerekmektedir.

Şu anda bu iki VEGF inhibitörünü birebir karşılaştıran randomize, kontrollü çalışma bulunmamaktadır. Etkinlik çalışmalarındaki ciddi kalite farkı nedeniyle bevacizumab ve ranibizumabın güvenilir bir şekilde karşılaştırılması mümkün olmamaktadır.

Bevacizumab ve ranibizumab moleküler açıdan da birbirinden farklıdır. Bevacizumab üç kat daha büyük bir molekdr, göz içinde daha uzun süre kalır ve bu yüzden de daha az enjeksiyon yeterli olabilmektedir. Ancak klinik pratikte bevacizumab ve ranibizumab için öngörülen dozaj ve takip aralıklarının aynı olduğu görülmektedir. Bu tedavi modalitelerinin modifiye edilmeye ihtiyaç duyulup duyulmadığı da ancak uygun trial sonrası anlaşılabacaktır.

Her ne kadar bevacizumab klinik pratikte yaygın olarak kullanılıyorsa da güvenlik ile ilgili yetersiz data olması bu durumu haklı ıkartmamaktadır. Diğer yandan major bir ikilem de tekrarlayan enjeksiyon gerektiren hastalardaki ranibizumab maliyetidir. Bu durum, off-label olarak bevacizumab kullanılmadığı takdirde, hastayı maddi nedenlerle anti-VEGF tedaviyi reddeder konuma getirebilecektir. Özellikle bu ikilem ve çıkmaz nedeniyle bu iki anti-VEGF ajanı birebir karşılaştıran çalışmaya ihtiyaç vardır.

Şu andaki mevcut durum her iki ajanın da aynı firma tarafından üretilmesi ve doğal olarak bu firmanın da ekonomik olarak bağımsız olmaması ve bu yüzden de böyle bir klinik çalışmanın yapılmasına istekli olamayacağı gibi nedenlerle oldukça komplekstir. İşte tam da bu nedenle herhangi bir farmakolojik firma destekli olmayan İngiltere’de IVAN, USA’da CATT, Hollanda’da EQUAL, Avusturya’da MANTA alışmaları gibi bevacizumab ve ranibizumabı birebir karşılaştıran bağımsız çalışmalara ihtiyaç vardır. Bu alışmalar halen devam etmekte olup, erken dönem sonuçlarının 2010 yılı sonlarına doğru yayınlanması beklenmektedir. Bu alışmalar ile etkinlik, güvenilirlik, yaşam kalitesi, tedavi modaliteleri ve maliyet gibi konular ele alınacak ve soru işareti çözüme kavuşacaktır.

KAYNAKLAR

- 1) RobertsWG, Palade GE: Increased microvascular permeability and endothelial fenestration induced by vascular endothelial growth factor. J Cell Sci 108:2369–79, 1995
- 2) Gass JD: Drusen and disciform macular detachment and degeneration. Arch Ophthalmol 90:206–17, 1973
- 3) Blaauwgeers HG, Holtkamp GM, Rutten H, et al: Polarized vascular endothelial growth factor secretion by human retinal pigment epithelium and localization of vascular endothelial growth factor receptors on the inner choriocapillaris. Evidence for a trophic paracrine relation. Am J Pathol 155:421–8, 1999
- 4) Holz, F.G., Sheraidah, G., Pauleikhoff, D., Bird, A.C., 1994. Analysis of lipid deposits extracted from human macular and peripheral Bruch’s membrane. Arch. Ophthalmol. 112, 402–406
- 5) Avery RL, Pieramici DJ, Rabena MD, Castellarin AA, NasirMA, Giust MJ. Intravitreal bevacizumab (Avastin) for neovascular age-related macular degeneration. Ophthalmology.2006;113:363–372.

- 6) Spaide RF, Laud K, Fine HF, et al. Intravitreal bevacizumab treatment of choroidal neovascularization secondary to age related macular degeneration. *Retina* 2006;26:383–390.
- 7) Bashshur ZF, Bazarbachi A, Schakal A, Haddad ZA, El Haibi CP, Nouredin BN. Intravitreal bevacizumab for the management of choroidal neovascularization in age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol* 2006;142:1–9.
- 8) Ferrara N, Damico L, Shams N, Lowman H, Kim R. Development of ranibizumab, an anti-vascular endothelial growth factor antigen binding fragment, as therapy of neovascular age-related macular degeneration. *Retina* 2006;26:859–870.
- 9) Schmucker Christine; Antes Gerd; Legemann Monika Position paper: the need for head-to-head studies comparing Avastin versus Lucentis. *Survey of ophthalmology* 2009;54(6):705–7
- 10) Wu L, Martinez-Castellanos MA, Quiroz-Mercado H, et al. Twelve-month safety of intravitreal injections of bevacizumab (Avastin): results of the Pan-American Collaborative Retina Study Group (PACORES). *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2008;246:81–7
- 11) Fung AE, Rosenfeld PJ, Reichel E. The international intravitreal bevacizumab safety survey: using the internet to assess drug safety worldwide. *Br J Ophthalmol.* 2006;90:1344–9
- 12) Macular Photocoagulation Study Group. Laser photocoagulation for juxtafoveal choroidal neovascularization. Five-year results from randomized clinical trials. *Arch Ophthalmol* 1994;112:500–509.
- 13) Blinder KJ, Bradley S, Bressler NM, et al. Effect of lesion size, visual acuity, and lesion composition on visual acuity change with and without verteporfin therapy for choroidal neovascularization secondary to age-related macular degeneration: TAP and VIP report no. 1. *Am J Ophthalmol* 2003;136:407–418.
- 14) *Ophthalmol Clin North Am.* 2006 Sep Molecular biology of choroidal neovascularization. [Lu M](#), [Adamis AP](#). Vantage Eye Center,, USA. *Am J Ophthalmol.* 2006 Oct
- 15) Antivascular endothelial growth factor agents and their development: therapeutic implications in ocular diseases. [Kaiser PK](#). Cleveland Clinic, USA Expert Opin Investig Drugs. 2006 Jul
- 16) Promising new treatments for neovascular age-related macular degeneration. [Michels S](#), [Schmidt-Erfurth U](#), [Rosenfeld PJ](#) Medizinische Universität Wien *Can J Ophthalmol.* 2005 Jun
- 17) Targeting angiogenesis, the underlying disorder in neovascular age-related macular degeneration. [Ng EW](#), [Adamis AP](#). New York, USA. *Br J Ophthalmol.* 2006 Dec
- 18) Systemic bevacizumab (Avastin) therapy for neovascular age-related macular degeneration twelve-week results of an uncontrolled open-label clinical study. Michels S, Rosenfeld PJ, Puliafito CA, Marcus EN, Venkatraman AS. *Ophthalmology* 2005;112:1035–1047.
- 19) *Ophthalmology.* 2006 Mar;113(3):363–372.e5. Epub 2006 Feb 3. Intravitreal bevacizumab (Avastin) for neovascular age-related macular degeneration. [Avery RL](#), [Pieramici DJ](#), [Rabena MD](#), [Castellarin AA](#), [Nasir MA](#), [Giust MJ](#).
- 20) Rosenfeld PJ, Moshfeghi AA, Puliafito CA. 2005. Optical coherence tomography findings after an intravitreal injection of bevacizumab (avastin) for neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging*,
- 21) A systematic review on the effect of bevacizumab in exudative age-related macular degeneration Jan S. A. G. Schouten & Ellen C. La Heij & Carroll A. B. Webers & Igor J. Lundqvist & Fred Hendrikse Graefes *Arch Clin Exp Ophthalmol* (2009) 247:1–11
- 22) *17th Congress of the European Society of Ophthalmology, June 2009, Amsterdam, the Netherlands.* Praveen J Patel, Catey Bunce, Adnan Tufail, and the ABC Trial Investigators Trials. 2008 A randomised, double-masked phase III/IV study of the efficacy and safety of Avastin® (Bevacizumab) intravitreal injections compared to standard therapy in subjects with choroidal neovascularisation secondary to age-related macular degeneration: clinical trial design
- 23) Ranibizumab for the Treatment of Neovascular Age-Related Macular Degeneration: A Review Helen Kourlas, BS, PharmD, Paris Abrams clinical therapeutics 2009, volume 29
- 24) [Landa G](#), [Amde W](#), [Doshi V](#), [Ali A](#), [McGevna L](#), [Gentile RC](#), [Muldoon TO](#), [Walsh JB](#), [Rosen RB](#). *Ophthalmologica.* 2009 Comparative study of intravitreal bevacizumab (Avastin) versus ranibizumab (Lucentis) in the treatment of neovascular age-related macular degeneration.
- 25) [Chang TS](#), [Kokame G](#), [Casey R](#), [Prenner J](#), [Feiner L](#), [Anderson N](#). *Retina.* 2009 Oct Short-term effectiveness of intravitreal bevacizumab versus ranibizumab injections for patients with neovascular age-related macular degeneration.
- 26) [Subramanian ML](#), [Ness S](#), [Abedi G](#), [Ahmed E](#), [Daly M](#), [Feinberg E](#), [Bhatia S](#), [Patel P](#), [Nguyen M](#), [Houranieh A](#). *Am J Ophthalmol.* 2009 Dec Bevacizumab vs ranibizumab for age-related macular degeneration: early results of a prospective double-masked, randomized clinical trial.

- 27) Heier JS, Antoszyk AN, Pavan PR, et al. Ranibizumab for treatment of neovascular age-related macular degeneration: A phase 1/11 multicenter, controlled, multidose study. *Ophthalmology*. 2006
- 28) Rosenfeld PJ, Brown DM, Heier JS, et al, for the **MARINA** Study Group. Ranibizumab For neovascular age related macular degeneration. *N Engl J Med*. 2006
- 29) Heier JS, Boyer DS, Ciulla TA, et al, for the **FOCUS** Study Group. Ranibizumab combined with verteporfin photodynamic therapy in neovascular age-related macular degeneration: Year 1 results of the FOCUS Study *Arch Ophthalmol*. 2007
- 30) Brown DM, Kaiser PK, Michels M, et al, for the **ANCHOR** Study Group. Ranibizumab versus verteporfin for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med*. 2006
- 31) SAFETY OF REPEAT INTRAVITREAL INJECTIONS OF BEVACIZUMAB VERSUS RANIBIZUMAB: Our Experience After 2,000 Injections Retina: March 2009 - Volume 29 - Issue 3 LADAS, IOANNIS D. MD; KARAGIANNIS, DIMITRIOS A. MD; ROUVAS, ALEXANDROS A. MD; KOTSOLIS, ATHANASIOS I. MD; LIOTSOU, ANDROMACHI MD; VERGADOS, IOANNIS MD
- 32) INTRAVITREAL INJECTION OF 2.5 mg VERSUS 1.25 mg BEVACIZUMAB (AVASTIN) FOR TREATMENT OF CNV ASSOCIATED WITH AMD Retina: March 2009 MODARRES, MEHDI MD; NASERIPOUR, MASOOD MD; FALAVARJANI, KHALIL GHASEMI MD; NIKEGHBALI, AMINOLLAH MD; HASHEMI, MASIH MD; PARVARESH, MOHAMMAD MEHDI MD
- 33) Two Different Doses of Intravitreal Bevacizumab for Treatment of Choroidal Neovascularization Associated with Age-related Macular Degeneration Mehdi Modarreszadeh, MD; Masood Naseripour, MD; Khalil Ghasemi-Falavarjani, MD Aminollah Nikeghbali, MD; Masih Hashemi, MD; Mohammad-Mehdi Parvareh, MD *Am J Ophthalmol*. 2009 Jul
- 34) A variable-dosing regimen with intravitreal ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration: year 2 of the **PrONTO** Study [Lalwani GA](#), [Rosenfeld PJ](#), [Fung AE](#), [Dubovy SR](#), [Michels S](#), [Feuer W](#), [Davis JL](#), [Flynn HW Jr](#), [Esquiabro M](#)
- 35) *Am J Ophthalmol*. 2008 Feb Randomized, double-masked, sham-controlled trial of ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration: **PIER** Study year 1 [Regillo CD](#), [Brown DM](#), [Abraham P](#), [Yue H](#), [Ianchulev T](#), [Schneider S](#), [Shams N](#)
- 36) Ferrara N, Damico L, Shams N, Lowman H, Kim R. Development of ranibizumab, an anti-vascular endothelial growth factor antigen binding fragment, as therapy of neovascular age-related macular degeneration. *Retina* 2006;26:859–870
- 37) [Retina](#). 2006 Oct;26(8):853-8. Avastin and new treatments for AMD: where are we? [Freeman WR](#), [Falkenstein I](#).
- 38) Lucentis versus Avastin for the Treatment of Wet Age-related Macular Degeneration George A. Williams, M.D. Beaumont Eye Institute Royal Oak, MI www.visionrf.org
- 39) Lucentis is safe and effective for neovascular AMD: SAILOR results *Ophthalmology*. 2009;116(9):1731-1739.
- 40) Gennady Landa Wendewessen Amde Vatsal Doshi Amro Ali Laura McGevna Ronald C. Gentile Thomas O. Muldoon Joseph B. Walsh Richard B. Rosen Comparative Study of Intravitreal Bevacizumab(Avastin) versus Ranibizumab (Lucentis) in the Treatment of Neovascular Age-Related Macular Degeneration *Ophthalmologica* 2009;223:370–375