

Stanowisko Konsultanta krajowego ds. okulistyki w sprawie zastosowania iniekcji doszkliskowych preparatu bevacizumab (Avastin, Roche) w leczeniu schorzeń siatkówki

W przeciągu ostatniej dekady preparaty anti-VEGF w znaczący sposób zmieniły leczenie chorób siatkówki, szczególnie wysiękowej postaci zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem oraz cukrzycowego obrzęku plamki. W klinicznym użyciu są obecnie trzy preparaty anti-VEGF:

- bevacizumab (Avastin, Roche),
- ranibizumab (Lucentis, Novartis),
- aflibercept (Eylea, Bayer Pharma).

Ponadto dostępny jest pegaptanib (Macugen, PharmaSwiss), który jednak w ostatnim czasie stracił na znaczeniu.

Bevacizumab jest rekombinowanym, humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym skierowanym przeciwko VEGF (z ang. *vascular endothelial growth factor*). Ranibizumab (rejestracja FDA 2006) można uznać za uproszczoną wersję bevacizumabu o zwiększonym powinowactwie do VEGF, pozbawioną domeny Fc. Aflibercept (rejestracja FDA 2011) jest rekombinowanym białkiem fuzyjnym typu "trap" składającym się z fragmentów domen zewnątrzkomórkowych ludzkich receptorów VEGF 1 i 2, połączonych z fragmentem Fc ludzkiej IgG1.

Zarówno bevacizumab jak i ranibizumab zostały stworzone przez jedną firmę - Genentech, której właścicielem od 2009 jest firma Roche. Poza USA bevacizumab sprzedawany jest przez firmę Roche, natomiast ranibizumab przez firmę Novartis. Podmiotem odpowiedzialnym za aflibercept jest firma Bayer.

W Polsce produkt leczniczy Lucentis (ranibizumab) jest wskazany do stosowania u dorosłych w celu leczenia:

- neowaskularnej (wysiękowej) postaci zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem (AMD, ang. *age-related macular degeneration*),
- zaburzeń widzenia spowodowanych neowaskularyzacją naczyniówkową (CNV, ang. *choroidal neovascularisation*),
- zaburzeń widzenia spowodowanych cukrzycowym obrzękiem plamki (DME, ang. *diabetic macular oedema*),
- zaburzeń widzenia spowodowanych obrzękiem plamki wtórnym do niedrożności naczyń żylnych siatkówki (RVO, ang. *retinal vein occlusion*), tj. przy zakrzepie żyły

środkowej siatkówki (CRVO, ang. *central RVO*) lub jej gałęzi (BRVO, ang. *branch RVO*).

W Polsce produkt leczniczy Eylea (aflibercept) jest wskazany do stosowania u dorosłych w celu leczenia:

- neowaskularnej (wysiękowej) postaci zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem,
- zaburzeń widzenia spowodowanych obrzękiem plamki wtórnym do niedrożności naczyń żylnych siatkówki,
- zaburzeń widzenia spowodowanych cukrzycowym obrzękiem plamki,
- zaburzeń widzenia spowodowanych neowaskularyzacją podsiatkówkową wtórną do krótkowzroczności.

Wskazanie rejestracyjne produktu Avastin (bevacizumab) nie obejmują wskazań okulistycznych. Mimo to lek ten jest powszechnie na świecie stosowanym preparatem, a jego skuteczność i bezpieczeństwo zostały opisane w licznych pracach naukowych.

Wyniki badań naukowych - skuteczność kliniczna

Poniżej przedstawione zostały porównania preparatu bevacizumab stosowanego poza wskazaniami (tzw. "off-label") w okulistyce z preparatami zarejestrowanymi we wskazaniach okulistycznych (ranibizumab, aflibercept). Preparaty te mogą być stosowane w sposób ciągły (comiesięczne wstrzyknięcia), w schemacie PRN (*pro re nata* - w razie potrzeby, wizyty są comiesięczne, a podanie leku jest zależne od wyniku OCT) lub w schemacie TE (*treat and extend* - odległość pomiędzy wizytami jest zależna od wyniku leczenia, ale lek podawany jest na każdej wizycie).

AMD (*Age-Related Macular Degeneration* - zwyrodnienie plamki związane z wiekiem)

Skuteczność **bevacizumabu** i **ranibizumabu** w leczeniu AMD została porównana w kilku randomizowanych badaniach:

- Badanie **CATT** (*Comparison of Age-Related Macular Degeneration Treatments Trials*)¹.

Badanie przeprowadzone w USA na grupie 1 208 pacjentów z 44 centrów klinicznych, typu "non-inferiority" (margines 5 liter). Stosowano leczenie ranibizumabem w dawce 0,5 mg lub bevacizumabem w dawce 1,25 mg w schemacie ciągłym co 28 dni lub PRN (w sumie u 4 grup pacjentów). Po roku leczenia, bevacizumab i ranibizumab miały ekwiwalentny wpływ na ostrość wzroku przy podawaniu według tego samego schematu. Największe zmniejszenie grubości siatkówki (196 μm vs. 152-168 μm) uzyskano przy zastosowaniu ranibizumabu co

miesiąc. W drugim roku badania obserwowano 1 107 pacjentów². Po roku pacjenci przypisani początkowo do leczenia ciągłego, zostali ponownie zrandomizowani na leczenie ciągłe lub PRN. Po 2 latach leczenia wpływ obu preparatów na ostrość wzroku był podobny. Dla obu leków uzyskano lepsze wyniki przy leczeniu ciągłym niż PRN, zarówno w pierwszym roku jak i po ponownej randomizacji.

Po drugim roku leczenia pacjenci nie uczestniczyli już w badaniu klinicznym, ale po 5 latach zostali ponownie przebadani. W przeciągu tych trzech lat średnio zrealizowano 25,3 wizyt oraz wykonano 15,4 iniekcji (różnymi preparatami). Ostrość wzroku nie utrzymała się, ale 50% pacjentów miało ostrość wzroku ponad 20/40.

- **Badanie IVAN** (Inhibition of VEGF in Age-related choroidal Neovascularisation)³. Roczna i dwuletnia obserwacja nie wykazała równoważności, ani przewagi konkretnego preparatu pod względem ostrości wzroku. W publikacji z badania IVAN po 2 letniej obserwacji⁴ na podstawie badania IVAN i meta-analizy badań CATT i IVAN utrzymano stwierdzenie o podobnej skuteczności obu preparatów. Zwrócono jednak uwagę na zwiększone ryzyko działań niepożądanych i śmierci (niezależnie od użytego preparatu) przy zastosowaniu schematu PRN oraz zwiększone ryzyko nowego zaniku geograficznego związanego z regularną comiesięczną terapią. Wyniki z terapii ciągłej były lepsze od terapii PRN w przypadku obu preparatów.

Inne badania takie jak badanie BRAMD⁵, badanie LUCAS (porównanie w protokole treat-and-extend)⁶, badanie MANTA (Multicenter Anti-VEGF Trial in Austria), badanie GEFAL (Groupe d'Evaluation Français Avastin versus Lucentis) nie wykazały wyższości ranibizumabu nad bevacizumabem pod względem ostrości wzroku. Przegląd systematyczny⁷ nie wykazał różnic w skuteczności i bezpieczeństwie stosowania tych preparatów, wykazano jedynie dużą różnicę kosztów terapii pomiędzy poszczególnymi preparatami.

DME (diabetic macular edema - cukrzycowy obrzęk plamki)

Preparaty anti-VEGF zrewolucjonizowały także leczenie cukrzycowego obrzęku plamki. Ich skuteczność została porównana w opublikowanym w 2015 roku badaniu DRCR.net. Zgodnie z wynikami wspomnianego badania, aflibercept okazał się skuteczniejszy u pacjentów z gorszą początkową ostrością widzenia, natomiast u pacjentów z lepszą wyjściową ostrością nie było różnic pomiędzy afliberceptem a ranibizumabem i bevacizumabem⁸.

RVO (retinal vein occlusion - zakrzep żył siatkówki)

Istnieje wiele publikacji retrospektywnych opisujących użycie bevacizumabu w leczeniu obrzęku plamki związanego z zakrzepem żył siatkówki i osiąganie efektów podobnych do

zastosowania ranibizumabu. Randomizowane badanie prospektywne⁹ wykazało skuteczność bevacizumabu w leczeniu obrzęku plamki po zakrzepie żyły środkowej siatkówki. Inne prospektywne, randomizowane badanie MARVEL¹⁰ wykazało skuteczność zarówno ranibizumabu i bevacizumabu w poprawie ostrości wzroku, z przewagą tego pierwszego o +2.5 litery. Centralna grubość siatkówki nie różniła się.

Efektywność kosztowa

Analizy farmakoekonomiczne posługują się takimi pojęciami jak QALY (z ang. *quality-adjusted life year* - liczba lat życia skorygowana jego jakością) oraz ICER (ang. *incremental - cost-effectiveness ratio* - inkrementalny współczynnik efektywności kosztów). Mają one wykazać efektywność kosztową konkretnych procedur, co ma znaczenie w kontekście ich finansowania. Ze względu na dużą różnicę cen pomiędzy stosowanymi preparatami anty-VEGF, istotne jest odniesienie ich skuteczności do kosztów terapii.

Ze względu na bardzo duże zapotrzebowanie, już w 2010 roku amerykański Medicare przeznaczał ok. 16% całego budżetu Planu B na leczenie ranibizumabem i bevacizumabem. Obliczono, że w roku 2011 w USA koszt pojedynczej dawki ranibizumabu był 40 razy wyższy niż bevacizumabu. Szacunkowo rocznie w USA leczy się 250 000 pacjentów z wysiękową postacią AMD.

Hutton et al. prognozują, że zastosowanie samego bevacizumabu zamiast ranibizumabu w perspektywie dziesięcioletniej ograniczyłoby wydatki Planu B Medicare o 18 miliardów USD, wydatki pacjentów o 4,6 miliardów USD, a wydatki całego systemu zdrowotnego o 29 miliardów USD¹¹.

W badaniu CATT po pierwszym roku średni koszt leków użytych w badaniu wynosił 23 400 USD w grupie ranibizumabu podawanego regularnie, 13 800 USD w grupie ranibizumabu podawanego PRN, 595 USD w grupie bevacizumabu podawanego ciągle oraz 385 USD w grupie bevacizumabu podawanego według schematu PRN.

W analizie efektywności kosztowej badania IVAN^{12,13} wykazano, że ranibizumab nie jest efektywny kosztowo w porównaniu z bevacizumabem i jego stosowanie daje minimalny lub żaden wzrost QALY. Najbardziej korzystne finansowo było stosowanie bevacizumabu w schemacie PRN z kosztem 2 letniej terapii wynoszącym 4 700 USD na pacjenta. Niewyjaśniona pozostaje efektywność kosztowa bevacizumabu podawanego co miesiąc w porównaniu z PRN przy prognozie 20 000 GBP za QALY.

Badania z Finlandii wykazują, że comiesięcznie podawany bevacizumab jest najbardziej efektywny kosztowo w porównaniu z rzadziej podawanym afliberceptem i comiesięcznie podawanym ranibizumabem¹⁴.

W pracy dotyczącej użycia bevacizumabu w BRVO¹⁵ wykazano, że roczna terapia typu *treat-and-extend* pozwala na osiągnięcie oszczędności rzędu 16 663,50 USD względem użycia ranibizumabu 0.5 mg w schemacie PRN. Ma to szczególne znaczenie, gdy weźmiemy pod uwagę potencjalny czas leczenia.

Ross et al. przeanalizował efektywność kosztową afliberceptu, bevacizumabu i ranibizumabu w leczeniu cukrzycowego obrzęku plamki¹⁶. Na podstawie wyliczonych inkrementalnych współczynników efektywności kosztów wykazano, że przy obecnej cenie preparaty aflibercept oraz ranibizumab nie są efektywne kosztowo w porównaniu z bevacizumabem.

W warunkach ograniczonego finansowania zasadnym wydaje się rozważanie stosowania preparatu Avastin w codziennej praktyce. Biorąc pod uwagę opłacalność, Światowa Organizacja Zdrowia (WHO) umieściła bevacizumab, a nie ranibizumab na liście niezbędnych leków¹⁷. Philip J. Rosenfeld, pionier w stosowaniu bevacizumabu, jest uznawany za jednego ze 100 najbardziej wpływowych okulistów na świecie, właśnie za rozpropagowanie użycia bevacizumabu i umożliwienie milionom ludzi skorzystania z relatywnie taniej terapii ratującej wzrok¹⁸.

Działania niepożądane

Po podaniu dożylkowym wszystkie trzy preparaty (bevacizumab, ranibizumab, aflibercept) szybko dostają się do krążenia systemowego. Ranibizumab bardzo szybko usuwany jest z krążenia, natomiast bevacizumab i aflibercept dłużej pozostają w krążeniu i powodują zmniejszenie ilości wolnego niezwiązanego VEGF¹⁹.

W badaniu CATT po roku obserwacji¹ częstość występowania ogólnoustrojowych działań niepożądanych, takich jak śmierć, tętnicze epizody zakrzepowe oraz żylny epizody zakrzepowe, była nieistotna statystycznie ($p > 0.05$); częstsza dla bevacizumabu w porównaniu z ranibizumabem. Inne poważne działania niepożądane wystąpiły u 21.5% pacjentów, z przewagą pacjentów leczonych bevacizumabem ($p < 0.05$, 24.1% pacjentów leczonych bevacizumabem i 19.0% pacjentów leczonych ranibizumabem). Jednak po klasyfikacji poszczególnych jednostek chorobowych do konkretnych grup chorób, nie udało się wykazać różnic pomiędzy lekami.

Największe różnice występowały w częstości hospitalizacji z powodu infekcji oraz częstości zaburzeń żołądkowo - jelitowych, które nie są literaturowo powiązane z działaniami niepożądanymi preparatów anti-VEGF. W dwuletniej analizie badania CATT² wykazano podobne zależności, działania niepożądane występowały częściej przy stosowaniu

bevacizumabu (39.9% vs. 31.7%), jednak w większości nie były to działania niepożądane wcześniej wiązane z terapią anti-VEGF.

W badaniu IVAN nie było różnic pomiędzy bevacizumabem i ranibizumabem w częstości tętnicznych incydentów zakrzepowych oraz przyjęć do szpitala z powodu niewydolności serca. Wykazano natomiast większą śmiertelność dla podań w schemacie PRN niezależnie od leku⁴. W badaniu BRAMD nie było różnic w działaniach niepożądanych pomiędzy bevacizumabem i ranibizumabem⁵. Niektórzy autorzy w swoich pracach przeglądowych i metaanalizach sugerowali ostrożność w stosowaniu bevacizumabu ze względu na działania niepożądane²⁰.

W przeglądzie z bazy Cochrane'a²¹ niezależnych randomizowanych badań w kierunku AMD wykazano ryzyko powstania poważnych działań niepożądanych dla ranibizumabu na poziomie 222/1000 oraz dla bevacizumabu 240 / 1000. Przypadki śmiertelne wydawały się nie mieć związku z terapią anti-VEGF.

Inna metaanaliza²² wskazuje na częstsze występowanie żylnych epizodów zakrzepowych przy zastosowaniu bevacizumabu. Jednak skuteczność lecznicza, częstość występowania przypadków śmiertelnych oraz tętnicznych epizodów zakrzepowo-zatorowych była podobna dla obu substancji.

Natomiast w badaniu LUCAS było istotnie statystycznie więcej tętnicznych epizodów zakrzepowych w grupie leczonej ranibizumabem niż bevacizumabem. Jednak mogło to być związane z częstszym występowaniem wcześniejszych zawałów serca w wywiadzie u osób leczonych ranibizumabem.

Zapalenie wnętrza gałki ocznej

Do powikłań związanych z iniekcjami doszklistkowymi należą rozwój zaćmy, przedarcia siatkówki oraz zapalenie wnętrza gałki ocznej. Jednak ich występowanie jest rzadkie i wydaje się być związane z samą procedurą iniekcji a nie zastosowanym preparatem.

Gregori et al. oszacowali występowanie zapaleń w USA na 0,053%. W przypadku ośrodka autorów wyniosło ono 0,012% dla bevacizumabu, 0,018% dla ranibizumabu oraz 0,031% dla afliberceptu. Pacjenci z zapaleniem wnętrza gałki ocznej przeważnie zgłaszali się w ciągu 3 dni od iniekcji, a najczęściej wyhodowanym czynnikiem etiologicznym był gronkowiec koagulazo-ujemny^{23,24}.

Moshfeghi et al. w pracy analizującej skutki realizacji 60 322 iniekcji, określili częstość zapaleń po podaniu bevacizumabu na poziomie 0,018% oraz 0,027% po podaniu ranibizumabu²⁴.

Rayess et al. opisali w retrospektywnym badaniu obejmującym wykonanie 503 890 iniekcji, wystąpienie 183 przypadków zapaleń. Częstość występowania dla bevacizumabu, ranibizumabu i afliberceptu były podobne (0,039% vs. 0,035% vs. 0,035%). Podobne były także efekty leczenia²⁵.

W badaniu CATT po rocznej obserwacji zapalenie wnętrza gałki ocznej rozwinęło się w przypadku 0,04% iniekcji ranibizumabu oraz 0,07% iniekcji bevacizumabu ($p > 0,05$). Po dwuletniej obserwacji nadal różnica nie była istotna statystycznie, w tym 10 z 11 przypadków dotyczyło schematu ciągłego podawania.

W polskiej pracy opisano retrospektywnie częstość zapaleń wnętrza gałki ocznej na poziomie 0,048% dla iniekcji doszklistkowych²⁶.

Williams et al. opisali retrospektywną analizę 66 356 iniekcji doszklistkowych pod kątem nieinfekcyjnego zapalenia ciała szklistego²⁷. Zdefiniowano je jako epizody zapalenia bez leczenia antybiotykami doszklistkowo. Częstość jego występowania w tej analizie wyniosła 0,1% dla bevacizumabu, 0,02% dla ranibizumabu oraz 0,16% dla afliberceptu, a przypadki miały tendencję do występowania seriami.

Większe działanie prozapalne bevacizumabu może być związane z różnicą w budowie i metodzie wytwarzania tego przeciwciała²⁸. Domena Fc, która jest częścią bevacizumabu, ale nie ranibizumabu, umożliwia aktywację fagocytów oraz wiązanie białek układu dopełniacza, co może tłumaczyć większe działanie pro-zapalne²⁹. Ponadto bevacizumab jest produkowany przez linię komórkową, a produkt jest glikozylowany, co może skutkować większą immunogennością w porównaniu do ranibizumabu, który jest produkowany przez zmodyfikowaną E.Coli (brak glikozylacji).

Zapalenie wnętrza gałki ocznej a sposób przygotowania leków.

Mimo że zapalenie wnętrza gałki po iniekcjach doszklistkowych można uznać za rzadkie, niezależnie od użytego preparatu, może być tragiczne w skutkach. W literaturze opisywane są serie zapaleń po iniekcjach doszklistkowych zarówno przy dzieleniu leku w aptece jak i w przypadku przygotowywania bezpośrednio przed podaniem³⁰. W związku z tym kontrowersje budzi dzielenie preparatów i związane z tym bezpieczeństwo.

Zapalenia wnętrza gałki ocznej po iniekcjach należy wiązać raczej z techniką przygotowywania, niż z rodzajem użytego preparatu. Dogłębnie opisuje to w swojej pracy Gonzalez et al.³¹. Praca "Avastin doesn't blind people, people blind people" wskazuje, że to błędy ludzkie, a nie lek jest przyczyną problemów. Autorzy twierdzą, że stosowanie się do wymogów dzielenia leków (United States Pharmacopeia Chapter 797) stwarza warunki lepszej sterylności niż przy podaniu bezpośrednio z pojemnika firmowego. Wielokrotne

pobieranie leku za pomocą igły z tego samego opakowania stwarza zagrożenie nieszczelności pojemnika i zakażenia.

Użycie poza zarejestrowanymi wskazaniami - off-label.

Użycie bevacizumabu w okulistyce jest użyciem "off-label" - poza wskazaniami. W USA do 20% leków jest stosowanych w ten sposób. Takie użycie jest ryzykowne zarówno dla lekarza jak i pacjenta, dlatego musi być świadome i przemyślane. Istnieje teoretyczna możliwość pozwów sądowych, szczególnie w USA skąd pochodzi większość danych. Bevacizumab można jednak uznać za intensywnie przebadany pod kątem działań niepożądanych oraz powikłań i na podstawie dotychczasowych danych nie należy mieć w tym względzie wątpliwości.

O zastosowaniu pozarejestracyjnym można mówić, gdy lek jest stosowany poza Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) – zarówno odnośnie wskazań do stosowania, jak i dawkowania lub drogi podania.

Należy także zwrócić uwagę na fakt, że do procesu rejestracji produkt musi zgłosić producent. Proces ten wymaga przedstawienia obszernych badań, które są bardzo kosztowne, dlatego niektórzy producenci nie finansują rejestracji kolejnych wskazań dla swoich produktów. Należy zwrócić uwagę, że w związku z tym wiele produktów leczniczych jest stosowanych poza ChPL.

Francuska agencja do spraw leków wystosowała pismo do formy Roche, prosząc o więcej informacji na temat stosowania bevacizumabu we wskazaniach okulistycznych, chcąc zalecić jego powszechne stosowanie w AMD. Firma Roche w stanowisku z 2014 roku wyjaśniła, że bevacizumab nie był testowany pod kątem zastosowania w AMD i firma nie przewiduje przeprowadzenia przedmiotowych badań. Natomiast rejestracja preparatu w omawianym wskazaniu wiąże się z koniecznością przeprowadzenia badań II i III fazy u dużej liczby pacjentów i jest procesem długotrwałym. (<http://www.rnib.org.uk/nb-online/avastin-dilemma>)

Zastosowanie na świecie

W USA Medicare refunduje każdy z leków anti-VEGF, a użycie konkretnego zależy od lekarza. W USA bevacizumab jest przez płatnika traktowany na równi z innymi lekami. Także AAO (American Academy of Ophthalmology) nie zaleca konkretnego preparatu.

Praca porównująca zastosowanie preparatów anti-VEGF zależnie od płatnika w USA uwzględnia 959 945 iniekcji wykonanych w latach 2006-2015³². Wykazano, że liczba iniekcji rośnie z roku na rok, 67,2% iniekcji dotyczyło AMD, a w 64,6% przypadków użyto

bevacizumabu. Był on najczęściej używanym anti-VEGF pomimo braku rejestracji FDA do zastosowania w okulistyce. W latach 2009-2015 rosło także użycie bevacizumabu w chorobach siatkówki związanych z cukrzycą.

W USA w 2013 roku zaostrzono przepisy dotyczące dzielenia leków i wprowadzono "patient-specific-prescriptions". Spowodowało to obciążenie dodatkowymi obowiązkami biurokratycznymi lekarzy chcących leczyć za pomocą bevacizumabu dzielonego w aptekach i spowodowało spadek użycia z 32,7% do poziomu 28,6% - porównując okresy przed i po wprowadzeniu zmian administracyjnych. Lekarze woleli stosować preparaty, których zastosowanie nie wymaga dodatkowych czynności administracyjnych³³.

We Włoszech w 2014 roku firmy Roche i Novartis zostały zobligowane do zapłacenia 180 milionów euro kary za sztuczne generowanie popytu na droższy lek³⁴.

W Republice Czeskiej powstał rejestr AMADEUS do monitorowania pacjentów leczonych z powodu AMD³⁵. Projekt jest wspierany przez firmy Novartis i Bayer. Obecnie obejmuje on 12 centrów medycznych i monitoruje 9 665 pacjentów. Publikowane są wnioski na temat efektywności terapeutycznej oraz poziomu generowanych kosztów³⁶⁻³⁸.

Podsumowując:

1. Przeprowadzone badania potwierdzają skuteczność leczniczą bevacizumabu podawanego doszkliskowo porównywalną do najnowszych preparatów dostępnych na rynku, przy zachowanym bezpieczeństwie stosowania. Na podstawie dostępnej literatury, leczenie z zastosowaniem preparatu bevacizumab można uznać za leczenie oparte na faktach i zgodne z najnowszymi standardami wiedzy medycznej.
2. Leczenie doszkliskowe preparatem bevacizumab jest korzystne pod względem finansowym.
3. Leczenie doszkliskowe preparatem bevacizumab w ramach leczenia poza wskazaniami nie jest w Polsce zabronione, w wielu przypadkach pozostaje rutynową praktyką.

Bibliografia:

1. CATT Research Group i in. Ranibizumab and bevacizumab for neovascular age-related macular degeneration. *N. Engl. J. Med.* **364**, 1897–1908 (2011).
2. Comparison of Age-related Macular Degeneration Treatments Trials (CATT) Research Group i in. Ranibizumab and bevacizumab for treatment of neovascular age-related macular degeneration: two-year results. *Ophthalmology* **119**, 1388–1398 (2012).
3. IVAN Study Investigators i in. Ranibizumab versus bevacizumab to treat neovascular age-related macular degeneration: one-year findings from the IVAN randomized trial. *Ophthalmology* **119**,

- 1399–1411 (2012).
4. Chakravarthy, U. *i in*. Alternative treatments to inhibit VEGF in age-related choroidal neovascularisation: 2-year findings of the IVAN randomised controlled trial. *Lancet* **382**, 1258–1267 (2013).
 5. Schauwvlieghe, A. M. E. *i in*. Comparing the Effectiveness of Bevacizumab to Ranibizumab in Patients with Exudative Age-Related Macular Degeneration. The BRAMD Study. *PLoS One* **11**, e0153052 (2016).
 6. Berg, K., Pedersen, T. R., Sandvik, L. & Bragadóttir, R. Comparison of ranibizumab and bevacizumab for neovascular age-related macular degeneration according to LUCAS treat-and-extend protocol. *Ophthalmology* **122**, 146–152 (2015).
 7. Solomon, S. D., Lindsley, K. B., Krzystolik, M. G., Vedula, S. S. & Hawkins, B. S. Intravitreal Bevacizumab Versus Ranibizumab for Treatment of Neovascular Age-Related Macular Degeneration: Findings from a Cochrane Systematic Review. *Ophthalmology* **123**, 70–77.e1 (2016).
 8. Diabetic Retinopathy Clinical Research Network *i in*. Aflibercept, bevacizumab, or ranibizumab for diabetic macular edema. *N. Engl. J. Med.* **372**, 1193–1203 (2015).
 9. Epstein, D. L., Algvere, P. V., von Wendt, G., Seregard, S. & Kvanta, A. Benefit from bevacizumab for macular edema in central retinal vein occlusion: twelve-month results of a prospective, randomized study. *Ophthalmology* **119**, 2587–2591 (2012).
 10. Narayanan, R. *i in*. A randomised, double-masked, controlled study of the efficacy and safety of intravitreal bevacizumab versus ranibizumab in the treatment of macular oedema due to branch retinal vein occlusion: MARVEL Report No. 1. *Br. J. Ophthalmol.* **99**, 954–959 (2015).
 11. Hutton, D., Newman-Casey, P. A., Tavag, M., Zacks, D. & Stein, J. Switching to less expensive blindness drug could save medicare part B \$18 billion over a ten-year period. *Health Aff.* **33**, 931–939 (2014).
 12. Dakin, H. A. *i in*. Cost-effectiveness of ranibizumab and bevacizumab for age-related macular degeneration: 2-year findings from the IVAN randomised trial. *BMJ Open* **4**, e005094 (2014).
 13. Chakravarthy, U. *i in*. A randomised controlled trial to assess the clinical effectiveness and cost-effectiveness of alternative treatments to Inhibit VEGF in Age-related choroidal Neovascularisation (IVAN). *Health Technol. Assess.* **19**, 1–298 (2015).
 14. Vottonen, P. & Kankaanpää, E. Cost-effectiveness of treating wet age-related macular degeneration at the Kuopio University Hospital in Finland based on a two-eye Markov transition model. *Acta Ophthalmol.* **94**, 652–656 (2016).
 15. Rush, R. B., Simunovic, M. P., Aragon, A. V., 2nd & Ysasaga, J. E. Treat-and-extend intravitreal bevacizumab for branch retinal vein occlusion. *Ophthalmic Surg. Lasers Imaging Retina* **45**, 212–216 (2014).
 16. Ross, E. L. *i in*. Cost-effectiveness of Aflibercept, Bevacizumab, and Ranibizumab for Diabetic Macular Edema Treatment: Analysis From the Diabetic Retinopathy Clinical Research Network Comparative Effectiveness Trial. *JAMA Ophthalmol.* **134**, 888–896 (2016).
 17. 19th WHO Model List of Essential Medicines (April 2015).

18. Philip J. Rosenfeld. *The Ophthalmologist* Dostępne na: <https://theophthalmologist.com/power-list/2016/philip-j-rosenfeld/>. (Udostępniono: 17. styczeń 2017)
19. Avery, R. L. *i in.* Systemic pharmacokinetics following intravitreal injections of ranibizumab, bevacizumab or aflibercept in patients with neovascular AMD. *Br. J. Ophthalmol.* **98**, 1636–1641 (2014).
20. Schmucker, C. *i in.* A safety review and meta-analyses of bevacizumab and ranibizumab: off-label versus goldstandard. *PLoS One* **7**, e42701 (2012).
21. Moja, L. *i in.* Systemic safety of bevacizumab versus ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration. *Cochrane Database Syst. Rev.* CD011230 (2014).
22. Zhang, X.-Y. *i in.* Comparison of bevacizumab and ranibizumab in age-related macular degeneration: a systematic review and meta-analysis. *Int. J. Ophthalmol.* **7**, 355–364 (2014).
23. Sachdeva, M. M., Moshiri, A., Leder, H. A. & Scott, A. W. Endophthalmitis following intravitreal injection of anti-VEGF agents: long-term outcomes and the identification of unusual microorganisms. *J. Ophthalmic Inflamm. Infect.* **6**, 2 (2016).
24. Moshfeghi, A. A. *i in.* Endophthalmitis after intravitreal vascular [corrected] endothelial growth factor antagonists: a six-year experience at a university referral center. *Retina* **31**, 662–668 (2011).
25. Rayess, N. *i in.* Postinjection Endophthalmitis Rates and Characteristics Following Intravitreal Bevacizumab, Ranibizumab, and Aflibercept. *Am. J. Ophthalmol.* **165**, 88–93 (2016).
26. Kubicka-Trząska, A., Jędrychowska-Jamhorska, J. J., Kulig-Stochmal, A., Morawski, K. & Romanowska-Dixon, B. [Endophthalmitis as a complication of intravitreal anti-VEGF therapy in patients with exudative age-related macular degeneration and degenerative myopia]. *Klin. Oczna* **117**, 35–39 (2015).
27. Williams, P. D., Chong, D., Fuller, T. & Callanan, D. NONINFECTIOUS VITRITIS AFTER INTRAVITREAL INJECTION OF ANTI-VEGF AGENTS: Variations in Rates and Presentation by Medication. *Retina* **36**, 909–913 (2016).
28. Schmidt-Erfurth, U., Pollreisz, A., Mitsch, C. & Bolz, M. Antivascular endothelial growth factors in age-related macular degeneration. *Dev. Ophthalmol.* **46**, 21–38 (2010).
29. Taubitz, T. *i in.* Effects of intravitreally injected Fc fragment on rat eyes. *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.* **254**, 2401–2409 (2016).
30. Goldberg, R. A., Flynn, H. W., Jr, Isom, R. F., Miller, D. & Gonzalez, S. An outbreak of streptococcus endophthalmitis after intravitreal injection of bevacizumab. *Am. J. Ophthalmol.* **153**, 204–208.e1 (2012).
31. Gonzalez, S., Rosenfeld, P. J., Stewart, M. W., Brown, J. & Murphy, S. P. Avastin doesn't blind people, people blind people. *Am. J. Ophthalmol.* **153**, 196–203.e1 (2012).
32. Parikh, R. *i in.* Trends of Anti-Vascular Endothelial Growth Factor Use in Ophthalmology Among Privately Insured and Medicare Advantage Patients. *Ophthalmology* (2016). doi:10.1016/j.ophtha.2016.10.036
33. Holfinger, S. *i in.* Effect of Regulatory Requirement for Patient-Specific Prescriptions for Off-Label Medications on the Use of Intravitreal Bevacizumab. *JAMA Ophthalmol.* **134**, 45–48

- (2016).
34. Roche and Novartis unable to kill €180M fine in Avastin vs. Lucentis case | FiercePharma. Dostępne na: <http://www.fiercepharma.com/regulatory/roche-and-novartis-unable-to-kill-%E2%82%AC180m-fine-avastin-vs-lucentis-case> (Udostępniono: 14. styczeń 2017)
 35. amadeus-analiza-2014-09.
 36. Studnicka, J. i in. Effects of treatment change in patients with neovascular age-related macular degeneration; results from the Czech National Registry. *Biomed. Pap. Med. Fac. Univ. Palacky Olomouc Czech. Repub.* **156**, 359–364 (2012).
 37. Studnička, J. i in. Cost and effectiveness of therapy for wet age-related macular degeneration in routine clinical practice. *Ophthalmologica* **230**, 34–42 (2013).
 38. Chrapek, O. i in. Prognostic factors of early morphological response to treatment with ranibizumab in patients with wet age-related macular degeneration. *J. Ophthalmol.* **2015**, 867479 (2015).

Warszawa, 06. 1/2/2017

Prof. dr hab. n. med. Marek Rękas

Consultant krajowy w dziedzinie okulistyki