

(57)

Nowy lek VEGF Trap-Eye – Eylea – i jego wykorzystanie w leczeniu zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem, zakrzepu żyły środkowej siatkówki, cukrzycowego obrzęku plamki oraz neowaskularyzacji w przebiegu krótkowzroczności

New drug VEGF Trap-Eye – Eylea – and its use in the treatment of age-related macular degeneration, central retinal vein occlusion, diabetic macular edema, and choroidal neovascularization secondary to pathologic myopia

Robert Rejdak^{1,2}, Małgorzata Szkaradek², Wesam Taslaq², Jakub J. Kałużny³, Paweł Grieb⁴, Anselm G. M. Jünemann⁵

¹ Klinika Okulistyki Ogólnej, Katedra Okulistyki Uniwersytetu Medycznego w Lublinie
Kierownik: dr hab. n. med. Robert Rejdak, prof. nadzw. UML

² Oddział Okulistyki Wojewódzkiego Szpitala Specjalistycznego im. F. Chopina w Rzeszowie
Kierownik: lek. med. Aneta Lewicka-Chomont

³ Katedra Zdrowia Publicznego Collegium Medicum w Bydgoszczy Uniwersytetu Mikołaja Kopernika w Toruniu
Kierownik: dr hab. n. med. Krzysztof Leksowski, prof. UMK

⁴ Zakład Farmakologii Doświadczalnej Instytutu Medycyny Doświadczalnej i Klinicznej Polskiej Akademii Nauk w Warszawie
Kierownik: prof. dr hab. n. med. Paweł Grieb

⁵ Klinik für Augenheilkunde, Universitätsklinikum Erlangen, Friedrich-Alexander-Universität Erlangen – Nürnberg, Erlangen
Kierownik: Professor Friedrich E. Kruse, MD, PhD

Streszczenie: Czynniki wzrostu śródbłonna naczyniowego (VEGF) odgrywa istotną rolę w patogenezie neowaskularyzacji naczyniówkowej i siatkówkowej. Leki neutralizujące VEGF zmieniły standardy leczenia chorób oczu przebiegających z neowaskularyzacją. W artykule przedstawiamy nowy lek – VEGF Trap-Eye – oraz wyniki badań klinicznych oceniających jego skuteczność w leczeniu wysiękowej postaci zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem, zakrzepu żyły środkowej siatkówki, obrzęku plamki w przebiegu cukrzycy oraz neowaskularyzacji naczyniówkowej w przebiegu krótkowzroczności.

Słowa kluczowe: czynnik wzrostu śródbłonna naczyniowego, VEGF Trap-Eye, Eylea, neowaskularyzacja.

Summary: Vascular endothelial growth factor (VEGF) plays an important role in the pathogenesis of choroidal and retinal neovascularization. Anti-VEGF therapy changed the standard-of-care for ocular disease with neovascularisation. This article presents one promising new drug – VEGF Trap-Eye – and results of clinical trials evaluating its efficacy in the treatment of wet age-related macular degeneration, central retinal vein occlusion, diabetic macular edema and choroidal neovascularization secondary to pathologic myopia.

Key words: vascular endothelial growth factor, VEGF Trap-Eye, Eylea, neovascularization.

Czynnik wzrostu śródbłonna naczyniowego VEGF (ang. Vascular Endothelial Growth Factor) jest ważnym białkiem sygnalizującym, biorącym udział w procesie waskulogenezy i angiogenezy. VEGF wiąże się z receptorami VEGFR1 i VEGFR2 komórek śródbłonna naczyniowego, uruchamiając szlak kinazy tyrozynowej prowadzący do podziałów komórek śródbłonna i ich migracji. W warunkach patologicznych (np. hipoksji) dochodzi do zwiększonej produkcji VEGF i tworzenia nowych, nieprawidłowych naczyń oraz zwiększenia przepuszczalności naczyń włosowatych. VEGF od-

grywa istotną rolę w patogenezie chorób naczyniowych siatkówki i naczyniówki. W licznych badaniach przeprowadzanych na modelach zwierzęcych, które dotyczyły neowaskularyzacji naczyniówkowej i siatkówkowej (1-3), oraz w badaniach z udziałem pacjentów z wysiękową postacią AMD (4,5) i retinopatią cukrzycową proliferacyjną (6) wykazano zwiększoną ekspresję VEGF, potwierdzając jego kluczową rolę w procesie neowaskularyzacji. Wprowadzenie preparatów wiążących VEGF rozpoczęło nową erę w leczeniu schorzeń z neowaskularyzacją naczyniówkową i siatkówkową, sku-

teczność ich działania została potwierdzona w licznych badaniach klinicznych. Niestety, skuteczne leczenie dotychczas stosowanymi lekami anti-VEGF wiąże się z wielokrotnymi iniekcjami doszkliskowymi. W celu wyeliminowania wad obecnie stosowanych leków prowadzone są badania nad nowymi metodami neutralizowania VEGF. Obiecującym nowym lekiem jest VEGF Trap-Eye (aflibercept). VEGF Trap-Eye jest rekombinowanym białkiem zbudowanym z fragmentów wiążących receptorów 1. i 2. dla VEGF oraz części Fc ludzkiego przeciwciała klasy G (IgG). VEGF Trap-Eye wiąże wszystkie izoforny VEGF oraz łożyskowy czynnik wzrostu. Podstawową zaletą VEGF Trap-Eye jest jego wysokie powinowactwo do VEGF, dzięki czemu zapewnia długotrwały efekt działania, stwarza możliwość zachowania dłuższych odstępów czasu między podaniem kolejnych dawek leku (7,8). Najnowsze doniesienia wskazują, że VEGF Trap-Eye jest bezpieczny i skuteczny w terapii wysiękowej postaci zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem (AMD), zakrzepu żyły środkowej siatkówki (CRVO) oraz cukrzycowego obrzęku plamki (DME).

VEGF Trap-Eye, w związku z pozytywnymi wynikami 3. fazy badań klinicznych VIEW 1 i 2, został w 2011 r. zarejestrowany przez U.S. FDA (U. S. Food and Drug Administration) do leczenia wysiękowej postaci AMD (9,10). Producent zaproponował nową nazwę dla preparatu – Eylea. Podjęte zostały również starania o zarejestrowanie leku w Europie. W badaniu klinicznym VIEW (VEGF Trap-Eye: Investigation of Efficacy and Safety in Wet AMD) oceniano efekt terapeutyczny VEGF Trap-Eye u pacjentów z wysiękową postacią AMD, porównując go z efektem terapeutycznym ranibizumabu. Badanie kliniczne VIEW składało się z dwóch prowadzonych równolegle badań: VIEW1, w Stanach Zjednoczonych Ameryki Północnej i Kanadzie – realizowanego przez Regeneron Pharmaceuticals, oraz VIEW2, w Europie, Azji, Japonii i Ameryce Łacińskiej – realizowanego przez Bayer HealthCare. Łącznie w obu badaniach wzięło udział 2457 pacjentów. W pierwszym roku badania pacjenci otrzymywali VEGF Trap-Eye doszkliskowo w następujących dawkach: 0,5 mg raz w miesiącu, 2,0 mg raz w miesiącu, 2,0 mg raz na dwa miesiące po 3-miesięcznym okresie podawania leku raz w miesiącu oraz 0,5 mg ranibizumabu raz w miesiącu. W drugim roku badania pacjenci przyjmowali takie same dawki leku jak w pierwszym roku badania, ale w odstępach 3-miesięcznych, ewentualnie częściej w przypadku pogorszenia stanu klinicznego. Wyniki uzyskane po pierwszym roku badania wykazały, że leczenie wysiękowej postaci AMD lekiem VEGF Trap-Eye jest równie skuteczne jak jej leczenie ranibizumabem. W badaniu VIEW1 obserwowano utrzymywanie się ostrości wzroku u 96% pacjentów otrzymujących VEGF Trap-Eye w dawce 0,5 mg raz w miesiącu, u 95% pacjentów otrzymujących lek w dawce 2,0 mg raz w miesiącu oraz u 95% pacjentów otrzymujących go w dawce 2,0 mg raz na dwa miesiące – w porównaniu z 94% pacjentów, którzy otrzymywali ranibizumab w dawce 0,5 mg raz w miesiącu. Podobne wyniki uzyskano w badaniu VIEW 2. Ostrość wzroku oceniano za pomocą tablic ETDRS (Early Treatment Diabetic Retinopathy Study). W badaniu VIEW1 najlepsze wyniki osiągnięto u pacjentów otrzymujących VEGF Trap-Eye w dawce 2,0 mg raz w miesiącu przez rok. U tych pacjentów uzyskano istotną statystycznie, większą poprawę średniej ostrości wzroku (10,9 litery) niż u pacjentów otrzymujących ranibizumab (8,1 litery) – jak wykazało porównanie. Pozostałe grupy pacjentów w badaniu VIEW1 oraz

wszystkie grupy pacjentów w badaniu VIEW2, którym podawano VEGF Trap-Eye, nie różniły się statystycznie od grupy pacjentów leczonych ranibizumabem. Udowodniono, że VEGF Trap-Eye we wszystkich schematach dawkowania ma skuteczność porównywalną ze skutecznością ranibizumabu podawanego w dawce 0,5 mg co miesiąc. Ponadto VEGF Trap-Eye przyjmowany co 2 miesiące jest równie skuteczny jak ten, przyjmowany raz w miesiącu. Na podstawie uzyskanych wyników zaproponowano następujący schemat dawkowania preparatu Eylea – 2 mg doszkliskowo co 4 tygodnie przez pierwsze 3 miesiące, następnie 2 mg co 8 tygodni. Taki schemat dawkowania zmniejsza ryzyko powikłań oraz pozwala uniknąć comiesięcznych kontroli. VEGF Trap-Eye podawany we wszystkich ww. dawkach i według wszystkich ww. schematów dawkowania był dobrze tolerowany. Miejscowe efekty uboczne działania leku były głównie związane z procedurą jego podania. Najczęstsze powikłania to krwotok podspojówkowy, ból oka, męty szkliski, odłączenie ciała szklistego oraz podwyższone ciśnienie wewnątrzgałkowe. Poważne powikłania występowały rzadko (<0,1%) i obejmowały m.in. zapalenie wnętrza gałki ocznej. Efekty uboczne nieokulistyczne występowały sporadycznie i były podobne do tych, które odnotowano u starszych pacjentów poddanych terapii lekami wychwytyjącymi VEGF doszkliskowo (np. ranibizumabem) (11).

Skuteczność VEGF Trap-Eye oceniano również w leczeniu obrzęku plamki w przebiegu CRVO. Przeprowadzono dwa badania kliniczne o podobnej strukturze – Copernicus (Controlled Phase 3 Evaluation of Repeated intravitreal administration of VEGF Trap-Eye In Central Retinal Vein Occlusion: Utility and Safety) i Galileo (General Assessment Limiting Infiltration of Exudates in Central Retinal Vein Occlusion with VEGF Trap-Eye). W obu badaniach porównywano efekt działania VEGF Trap-Eye z placebo. VEGF Trap-Eye podawano doszkliskowo w dawce 2 mg co 4 tygodnie przez 6 pierwszych miesięcy, przez kolejne 6 miesięcy częstość podania leku była zależna od stanu klinicznego pacjenta. Wyniki badań – Galileo oraz Copernicus – przedstawiono na World Ophthalmology Congress w Abu Dhabi w lutym 2012 r. W badaniach – zarówno Galileo, jak i Copernicus – zaobserwowano pozytywny efekt terapii VEGF Trap-Eye. W badaniu Galileo po 52 tygodniach podawania VEGF Trap-Eye poprawę widzenia o przynajmniej 15 liter według tablic ETDRS uzyskano u 60,2% pacjentów – w porównaniu z 32,4% pacjentów otrzymujących placebo. Średnia poprawa ostrości widzenia u pacjentów otrzymujących VEGF Trap-Eye wynosiła 16,9 litery w porównaniu z poprawą o 3,8 litery u pacjentów otrzymujących placebo. Wyniki otrzymane po 52 tygodniach nie odbiegały znacząco od wyników otrzymanych po 24 tygodniach badania, zaobserwowano obniżenie średniej ostrości wzroku o 1,1 litery (z 18 liter w 24. tygodniu na 16,9 litery w 52. tygodniu) u pacjentów stosujących VEGF Trap-Eye. Średnia liczba iniekcji VEGF Trap-Eye podawanych między 24. a 52. tygodniem badania wynosiła 2,5. W badaniu Copernicus po 52 tygodniach podawania VEGF Trap-Eye poprawę widzenia o przynajmniej 15 liter według tablic ETDRS uzyskano u 55,3% pacjentów – w porównaniu z 30,1% pacjentów otrzymujących placebo. Średnia poprawa ostrości widzenia u pacjentów otrzymujących VEGF Trap-Eye wynosiła 16,2 litery w porównaniu z poprawą o 3,8 litery u pacjentów otrzymujących placebo. Badanie wykazało również, że efekt terapeutyczny jest tym lepszy, im wcześniej zostanie rozpoczęte leczenie. W obu badaniach preparat był dobrze tolerowany, podobnie jak w przy-

padku leczenia AMD (12). W związku z pozytywnymi wynikami badań Copernicus i Galileo producent wystąpił o zarejestrowanie VEGF Trap-Eye jako leku w terapii CRVO.

Na World Ophthalmology Congress w Abu Dhabi zostały również przedstawione pozytywne wyniki II fazy badania klinicznego Da Vinci (DME And VEGF Trap-Eye: Investigation of Clinical Impact), które oceniały skuteczność VEGF Trap-Eye w leczeniu obrzęku plamki w przebiegu cukrzycy. W badaniu Da Vinci pacjenci otrzymywali VEGF Trap-Eye według jednego z następujących schematów: 0,5 mg co 4 tygodnie, 2,0 mg co 4 tygodnie, 2,0 mg co 4 tygodnie przez pierwsze 3 miesiące, następnie co 8 tygodni lub 2,0 mg co 4 tygodnie przez pierwsze 3 miesiące, następnie w zależności od stanu klinicznego. Efekt działania VEGF Trap-Eye porównywano z efektem standardowej terapii stosowanej w przypadku DME, którą jest laseroterapia plamki. Po 24 tygodniach leczenia zaobserwowano poprawę widzenia u pacjentów ze wszystkich badanych grup. Poprawa widzenia była znacznie większa u pacjentów poddanych terapii VEGF Trap-Eye (średnio od 8,5 do 11,4 litery) w porównaniu z pacjentami, u których zastosowano laseroterapię (średnio 2,5 litery). Oceniano również zmianę grubości centralnej siatkówki. Średnio grubość siatkówki centralnej u pacjentów z 4 grup leczonych VEGF Trap-Eye zmniejszyła się o 127,3–194,5 μm – dla porównania u pacjentów z grupy poddanej laseroterapii zmniejszyła się ona tylko o 67,9 μm . Leczenie VEGF Trap-Eye było dobrze tolerowane i nie zaobserwowano poważnych efektów ubocznych (13).

W krajach azjatyckich, tj. Japonii, Chinach, Korei, Singapurze, Tajwanie, rozpoczęto badanie Myrror w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa VEGF Trap-Eye w leczeniu neowaskularyzacji naczyniówkowej w przebiegu krótkowzroczności. VEGF Trap-Eye do oka z neowaskularyzacją naczyniówkową podawano 3 pacjentom spośród 4 biorących udział w badaniu, placebo zaś przyjmował 1 pacjent spośród 4 uczestniczących w badaniu. Decyzja o każdej kolejnej iniekcji była zależna od stanu klinicznego pacjenta. Pierwsze podsumowanie wyników zostało przeprowadzone po 24 tygodniach terapii. Zaplanowano, że całe badanie będzie trwało 48 tygodni i zostanie ukończone pod koniec 2012 r. Między 24. a 48. tygodniem badania wszyscy pacjenci będą poddani aktywnemu leczeniu (14,15).

VEGF Trap-Eye to lek o udowodnionej skuteczności, zarejestrowany do terapii neowaskularnej postaci AMD. Przedstawione badania pokazują, jak szerokie może być zastosowanie VEGF Trap-Eye w okulistyce. Co więcej, proponowane są już kolejne wskazania dla VEGF Trap-Eye, są nimi: retinopatia wcześniacza, retinopatia cukrzycowa proliferacyjna czy jaskra neowaskularna. Od stycznia 2012 r. w USA lek jest powszechnie dostępny dla lekarzy okulistów i ich pacjentów. Prawdopodobnie w niedalekiej przyszłości VEGF Trap-Eye będzie również dostępny w Polsce.

Piśmiennictwo:

1. Yi X, Ogata N, Komada M, Yamamoto C, Takahashi K, Omori K, Uyama M: *Vascular endothelial growth factor expression in choroidal neovascularization in rats*. Lab Invest 1997, 235, 313-319.
2. Kwak N, Okamoto N, Wood JM, Campochiaro PA: *VEGF Is Major Stimulator in Model of Choroidal Neovascularization*. IVOS 2000, 41(10), 3158-3164.
3. Pierce EA, Avery RL, Foley ED, Aiello LP, Smith LE: *Vascular endothelial growth factor/vascular permeability factor expression in*

a mouse model of retinal neovascularization. Proc Natl Acad Sci USA 1995 Jan 31, 92(3), 905-909.

4. Frank RN, Amin RH, Elliott D, Puklin JE, Abrams GW: *Basic fibroblast growth factor and vascular endothelial growth factor are present in epiretinal and choroidal neovascular membranes*. Am J Ophthalmol 1996, 122, 393-403.
5. Kvant A, Algvare PV, Berlin L, Seregard S: *Subfoveal fibrovascular membranes in age-related macular degeneration express vascular endothelial growth factor*. Invest Ophthalmol Vis Sci 1996, 37, 1929-1934.
6. Aiello LP, Avery RL, Arrigg PG, Keyt BA, Jampel HD, Shah ST, Pasquale LR, Thieme H, Iwamoto MA, Park JE et al.: *Vascular endothelial growth factor in ocular fluid of patients with diabetic retinopathy and other retinal disorders*. N Engl J Med 1994 Dec 1, 331(22), 1480-1487.
7. Ni Z, Hui P: *Emerging pharmacologic therapies for wet age-related macular degeneration*. Ophthalmologica 2009, 223(6), 401-410.
8. Dixon JA, Oliver SC, Olson JL, Mandava N: *VEGF Trap-Eye for the treatment of neovascular age-related macular degeneration*. Expert Opin Investig Drugs 2009 Oct, 18(10), 1573-1580.
9. Nordqvist Ch: *VEGF Trap-Eye For Wet Age-related Macular Degeneration Unanimously Approved By FDA Panel*. Medical News Today. MediLexicon, Intl., 17 Jun 2011. Web.
10. *FDA approves Eylea for eye disorder in older people*. <http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/2011/ucm280601.htm>
11. *Bayer and Regeneron Report Positive Top-Line Results of Two Phase 3 Studies with VEGF Trap-Eye in Wet Age-related Macular Degeneration*. <http://investor.regeneron.com/releasedetail.cfm?ReleaseID=532099>
12. Bayer HealthCare. *Bayer And Regeneron Report Positive Results For VEGF Trap-Eye In Second Phase 3 Study In Central Retinal Vein Occlusion*. Medical News Today. MediLexicon, Intl., 7 May. 2011. Web.
13. Do DV, Schmidt-Erfurth U, Gonzalez VH, Gordon CM, Tolentino M, Berliner AJ, Vitti R, Rückert R, Sandbrink R, Stein D, Yang K, Beckmann K, Heier JS: *The DA VINCI Study: phase 2 primary results of VEGF Trap-Eye in patients with diabetic macular edema*. Ophthalmology 2011 Sep, 118(9), 1819-1826.
14. *Regeneron and Bayer Start Phase 3 Trial to Extend Ophthalmology Research & Development Program for VEGF Trap-Eye in Asia*. http://files.shareholder.com/downloads/REGN/0x0x435500/9ae8d0f5-9d10-4c56-8797-33314cc91ddb/REGN_News_2011_1_18_General_Releases.pdf
15. *VEGF Trap-Eye in Choroidal Neovascularization Secondary to Pathologic Myopia (mCNV) (Myrror)*. <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01249664?term=MYRROR&rank=1>

Praca wpłynęła do Redakcji 20.05.2012 r. (1378)

Zakwalifikowano do druku 30.09.2012 r.

Adres do korespondencji (Reprint requests to):
dr hab. n. med. Robert Rejdak
Klinika Okulistyki Ogólnej UM w Lublinie
ul. Chmielna 1
20-079 Lublin
e-mail: robertrejdak@yahoo.com