

# ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΟΦΘΑΛΜΟΛΟΓΙΚΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑ



Ορμινίου 5, 115 28 Αθήνα / Τηλ - Φάξ : 210 - 72.57.823 / Κιν : 693-65.60.795  
Ιστοσελίδα : [www.eyenet.gr](http://www.eyenet.gr) / Αλληλογραφία : [office@eyenet.gr](mailto:office@eyenet.gr), [info@eyenet.gr](mailto:info@eyenet.gr)

ΕΤΟΣ ΙΔΡΥΣΕΩΣ 1931

## ΠΡΟΕΔΡΟΣ

Ε. ΠΑΡΟΙΚΑΚΗΣ  
Μαυρομichάλη 26  
145 62 Κηφισιά

## ΑΝΤΙΠΡΟΕΔΡΟΣ

Χ. ΚΟΥΡΕΝΤΗ  
Κομοτηνής 38  
136 71 Θρακομακεδόνες

## ΓΕΝ. ΓΡΑΜΜΑΤΕΑΣ

Τ. ΡΟΤΣΟΣ  
Ι. Φωκianoύ 2  
116 35 Καλλιμάραρο

## ΤΑΜΙΑΣ

Χ. ΠΙΤΣΑΣ  
Κωλέττη 46-48  
185 37 Πειραιάς

## ΕΙΔ. ΓΡΑΜΜΑΤΕΑΣ

Β. ΛΙΑΡΑΚΟΣ  
Ανδριανουπόλεως 5  
156 69 Παπάγου

## ΜΕΛΗ

Χ. ΛΙΝΑΡΔΗ  
Λαϊκών Αγώνων 35  
136 71 Κάτω Αχαρναι

Γ. ΧΑΡΩΝΗΣ  
Λ. Συγγρού 328-330  
176 73 Αθήνα

Προς Υπουργείο Υγείας  
Υπόψιν: Γεν. Γραμματέα  
Κου Γ. Γιαννόπουλου

Αρ. πρωτ. 127/12.10.2018  
Αθήνα 12 Οκτωβρίου 2018

Αξιότιμε Κύριε Γεν. Γραμματέα,

Απαντώντας στο ερώτημά σας σχετικά με τις επιστημονικές θέσεις της Ελληνικής Οφθαλμολογικής Εταιρείας (ΕΟΕ) σχετικά με τη χρήση του φαρμακευτικού σκευάσματος **Bevacizumab (Avastin)** στη θεραπευτική αντιμετώπιση των παθήσεων της ωχράς κηλίδας θα θέλαμε να σας ενημερώσουμε, με την ομόφωνη σύμφωνη γνώμη του ΔΣ της ΕΟΕ, τα ακόλουθα:

Η ΕΟΕ έχει πάρει επίσημη θέση για το θέμα του σκευάσματος **Bevacizumab (Avastin)** στη θεραπευτική αντιμετώπιση των παθήσεων της ωχράς κηλίδας και η οποία θέση έχει επίσημα γνωστοποιηθεί σε συναφή ερωτήματα της Πολιτείας με επανειλημμένες απαντήσεις προς το ΚΕΣΥ από 01/02/2012 και ακολούθως (αντίγραφα των επιστολών της ΕΟΕ σας επισυνάπτονται).

Επικαιροποιώντας τις επιστημονικές θέσεις της ΕΟΕ μέχρι σήμερα και σε ότι αφορά τις παθήσεις της ωχράς κηλίδας που επιδέχονται αντιμετώπισης με αντιαγγειογενετικούς παράγοντες, αυτές μπορούν να συνοψιστούν ως εξής:

Το **Bevacizumab (Avastin)** είναι ένα μονοκλωνικό αντίσωμα με δυνατότητα δέσμευσης του αγγειογενετικού παράγοντα VEGF-A. Είναι εγκεκριμένο για ενδοφλέβια χορήγηση στην θεραπεία μεταστατικού καρκίνου του παχέος εντέρου. Από το 2005 χρησιμοποιήθηκε αρχικώς ενδοφλεβίως και εν συνεχεία **ενδοϋαλοειδικά** για την θεραπεία της **υγρού τύπου ηλικιακής εκφύλισης της ωχράς** ως «*off-label*» θεραπεία. Πρέπει να σημειωθεί ότι ως το τέλος περίπου του 2006 δεν υπήρχε άλλη αξιόπιστη (αποτελεσματική) εναλλακτική λύση θεραπευτικής προσέγγισης αυτών των παθήσεων. Στη συνέχεια έχει δοκιμαστεί, επίσης «*off-label*», στη θεραπεία και άλλων παθήσεων της ωχράς κηλίδας, όπως το **διαβητικό οίδημα της ωχράς κηλίδας** και το **οίδημα ωχράς από φλεβικές αποφράξεις**.

Σε σχέση με τα άλλα «εγκεκριμένα» σκευάσματα για τη θεραπεία των αντιστοιχών παθήσεων, αυτά είναι ουσιαστικά σήμερα το **ranibizumab (Lucentis)** και το **aflibercept (Eylea)**.

Το **ranibizumab** είναι ένα τροποποιημένο, ανθρωποποιημένο τμήμα του αρχικού μονοκλωνικού αντισώματος που μετά από κλινικές μελέτες Phase III (μελέτες *MARINA* και *ANCHOR*), πήρε έγκριση το 2006 για την θεραπεία της υγρού τύπου ηλικιακής εκφύλισης της ωχράς κηλίδας, και το 2010 η έγκριση επεκτάθηκε για την αντιμετώπιση του οιδήματος ωχράς κηλίδας συνεπεία διαβήτη (μελέτες *RISE* και *RIDE*) και θρόμβωσης φλέβας αμφιβληστροειδούς (μελέτες *BRAVO* και *CRUISE*). Ακολούθως έχει πάρει έγκριση θεραπείας της μυωπικής χοριοειδικής νεοαγγείωσης (μελέτη *RADIANCE*). Το **afibercept** είναι νεώτερο σκεύασμα, μία πρωτεΐνη σύντηξης που αποτελείται από τμήματα των εξωκυτταρικών περιοχών των υποδοχέων 1 και 2 του ανθρώπινου VEGF (αγγειακός ενδοθηλιακός αυξητικός παράγοντας), που μπλοκάρει τον VEGF. Έχει επίσης δοκιμαστεί σε αντίστοιχες μελέτες και έχει πάρει έγκριση για την θεραπεία της νεοαγγειακής (υγρού τύπου) ηλικιακής εκφύλισης της ωχράς κηλίδας (2011), του διαβητικού οιδήματος της ωχράς κηλίδας (2014-5) για το δευτεροπαθές οίδημα της ωχράς κηλίδας από απόφραξη φλέβας του αμφιβληστροειδούς (κλαδικής ή κεντρικής) (EU 2013) και της μυωπικής χοριοειδικής νεοαγγείωσης (EU 2015).

Στην κλινική πράξη, παρά τις εγκρίσεις που έχουν λάβει το Lucentis και το Eylea, πολλοί οφθαλμίατροι συνέχισαν και μετά το 2006 να χρησιμοποιούν το Avastin, για την αντιμετώπιση των αναφερομένων παθήσεων της ωχράς κηλίδας, δεδομένου ότι πιστεύουν ότι είναι εξίσου αποτελεσματικό και ασφαλές με τα εγκεκριμένα σκευάσματα, όντας ταυτόχρονα πολύ πιο οικονομικό. Η χρήση του Bevacizumab (Avastin) στις διάφορες χώρες του εξωτερικού διαφέρει από χώρα σε χώρα, και ουσιαστικά αυτό οφείλεται στα θέματα που διέπουν τη χορήγηση «*off-label*» θεραπειών σε σχέση με τις «εγκεκριμένες» θεραπείες. Βέβαια η χρήση «*μη εγκεκριμένων σκευασμάτων*» για συγκεκριμένες ενδείξεις είναι συχνή και διαδεδομένη πρακτική παγκοσμίως στην Ιατρική αλλά και στην Οφθαλμολογία (ενδοϋαλοειδικά αντιβιοτικά, κορτικοειδή, χρωστικές, αντιμεταβολίτες στη χειρουργική του γλαυκώματος είναι μη εγκεκριμένα). Σε ορισμένες χώρες (ΗΠΑ, Ηνωμένο Βασίλειο, Γερμανία) χρησιμοποιούνται και τα τρία σκευάσματα., αφού ενημερωθούν οι ασθενείς και αυτοί αποφασίζουν για τη θεραπεία που θα λάβουν, τόσο στον ιδιωτικό, όσο και στο δημόσιο τομέα υγείας. Το Αμερικανικό FDA επιτρέπει τη χρήση «*off-label*» θεραπειών, εφόσον οι κλινικοί ιατροί είναι σωστά ενημερωμένοι για τα προϊόντα και οι επιστημονικές μελέτες αποδεικνύουν ότι τα σκευάσματα είναι ωφέλιμα. Σημαντικό σημείο που διασφαλίζει την ασφάλεια και την αποφυγή κινδύνου λοιμώξεων με τη χρήση του Avastin, θεωρείται η σωστή προετοιμασία του σε επιστημονικά αξιόπιστα αποστειρωμένες μονοδόσεις, καθόσον η αρχική συσκευασία του είναι σε μεγάλο φιαλίδιο και όχι σε έτοιμες αποστειρωμένες μονοδόσεις, όπως τα «εγκεκριμένα» σκευάσματα.

Όσον αφορά τις συγκριτικές μελέτες αποτελεσματικότητας, ασφάλειας και κόστους μεταξύ των τριών σκευασμάτων, αυτές είναι πολυάριθμες στη διεθνή βιβλιογραφία.

Ενδεικτικά αναφέρουμε για την **αντιμετώπιση της υγρής ηλικιακής εκφύλισης της ωχράς**, την **πολυνοσοκομειακή μελέτη CATT** που συγκρίνει τα φάρμακα Lucentis και Avastin μεταξύ τους, η οποία κατέδειξε ότι « ..οι ασθενείς κέρδισαν όραση στα 2 χρόνια θεραπείας και με τα 2 σκευάσματα, που δεν διατηρήθηκε όμως στα 5 χρόνια. Παρόλα αυτά το 50% των οφθαλμών διατήρησε όραση 20/40 (5/10) που επιβεβαίωσε ότι οι αντιαγγειογενετικοί παράγοντες αποτελούν σημαντικό σταθμό στη θεραπεία της υγρής ηλικιακής εκφύλισης της ωχράς κηλίδας. Δεν

*υπήρχε στατιστικά σημαντική διαφορά στην αποτελεσματικότητα μεταξύ των δύο φαρμάκων...». Παρόμοια ευρήματα προέκυψαν και από τη μελέτη IVAN, που έθεσε περαιτέρω την προσοχή σε σπάνια αλλά σοβαρά αρτηριοθρομβωτικά επεισόδια. Οι συγκριτικές μελέτες κόστους και αποτελεσματικότητας μεταξύ των 3 σκευασμάτων για την αντιμετώπιση της εξιδρωματικής ηλικιακής εκφύλισης της ωχράς κηλίδας έδειξαν ότι «το bevacizumab λόγω χαμηλού κόστους έχει την καλύτερη σχέση κόστους – αποτελεσματικότητας».*

Όσον αφορά την αντιμετώπιση του **διαβητικού οιδήματος της ωχράς κηλίδας** μπορεί να αναφερθεί η πολυκεντρική τυχαιοποιημένη (ΗΠΑ) μελέτη από το DRRCR.net που φέρει την επωνυμία “**Protocol T**” και συγκρίνει το aflibercept, το bevacizumab και το ranibizumab για την αντιμετώπιση του διαβητικού οιδήματος ωχράς, που επηρεάζει την όραση. Τα αποτελέσματα της μελέτης συνοψίζονται ως ακολούθως: «Στον πρώτο χρόνο όλα τα σκευάσματα βελτίωσαν την όραση. Δεν υπήρχε ουσιαστική διαφορά μεταξύ των τριών σκευασμάτων, όταν η αρχική οπτική οξύτητα ήταν σχετικά καλή, αλλά το aflibercept φάνηκε να πλεονεκτεί στον πρώτο χρόνο, όταν η αρχική οξύτητα ήταν κακή. Στα δύο χρόνια το aflibercept φαινόταν να διατηρεί το πλεονέκτημα από το bevacizumab, αλλά όχι πια από το ranibizumab. Όλα τα σκευάσματα αυτά είχαν συγκρίσιμο προφίλ ασφάλειας. Προσοχή πρέπει να δίνεται σε ασθενείς με ιστορικό έμφρακτου μυοκαρδίου ή εγκεφαλικού. Το bevacizumab μπορεί να φαινόταν λιγότερο αποτελεσματικό, αλλά λόγω του πολύ μειωμένου κόστους, έχει καλή σχέση κόστους-αποτελεσματικότητας».

Όσον αφορά την αντιμετώπιση του **οιδήματος της ωχράς κηλίδας από φλεβικές αποφράξεις**, η συστηματική βιβλιογραφική αναδρομή στις δημοσιευμένες μελέτες και η μετα-ανάλυση τους έδειξε ότι «και τα τρία σκευάσματα είναι πιο αποτελεσματικά από τη χορήγηση placebo (sham) στη μείωση του πάχους του αμφιβληστροειδούς και στην οπτική οξύτητα. Δε μπορεί να στοιχειοθετηθεί με ακρίβεια η υπεροχή του ενός έναντι των άλλων προς το παρόν και η επιλογή σκευάσματος πρέπει να εξατομικεύεται με βάση τα χαρακτηριστικά και το ιστορικό του ασθενούς, το κόστος και τη διαθεσιμότητα των σκευασμάτων».

Συμπερασματικά, υπάρχουν πολλά βιβλιογραφικά δεδομένα και σοβαρά εμπειρικά στοιχεία, που μπορούν να στοιχειοθετήσουν την ενδοϋαλοειδική χορήγηση του Avastin για τις συγκεκριμένες παθήσεις της ωχράς κηλίδας και στη χώρα μας, όπως γίνεται σε αρκετές χώρες του εξωτερικού.

Τα αποτελέσματα από τη χρήση του Avastin στον περιορισμό της οικονομικής δαπάνης για τη θεραπεία των παθήσεων της ωχράς κηλίδας των πασχόντων ασθενών θα ήταν χωρίς αμφιβολία πολύ σημαντικά. Μέχρι σήμερα, η χρήση του Avastin στο δημόσιο περισσότερο, και λιγότερο στον ιδιωτικό τομέα υγείας, αναστέλλεται σοβαρά από το γεγονός ότι το φάρμακο αυτό δεν είναι προς το παρόν εγκεκριμένο διεθνώς, καθώς και στην Ελλάδα (επομένως δεν είναι δυνατή η συνταγογράφηση του, δεν έχει προβλεφθεί ο αποστειρωμένος τρόπος παρασκευής μονοδόσεων και η νομική ευθύνη για τις όποιες ενδεχόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες ή επιπλοκές –ανεξάρτητα από το αν είναι τυχαίες ή όχι- μπορεί να βαρύνουν το Νοσοκομείο στο οποίο θα γίνει η έγχυσή και το θεράποντα ιατρό). Εφόσον από την Πολιτεία γίνει δυνατή η επίλυση των νομικών και ουσιαστικών θεμάτων και γίνεται απρόσκοπτα η

δυνατότητα χρήσης του Avastin, αυτή αναμένεται να αυξηθεί εντυπωσιακά, με σημαντική εξοικονόμηση πόρων για το σύστημα υγείας.

Η Ελληνική Οφθαλμολογική Εταιρεία, ως επίσημος επιστημονικός φορέας για το γνωστικό αντικείμενο της Οφθαλμολογίας, είναι αρωγός της Πολιτείας και παραμένει στη διάθεση της για περαιτέρω διευκρινίσεις ή επιπρόσθετες επιστημονικές εισηγήσεις με γνώμονα την προάσπιση και συνεχή αναβάθμιση της υγείας του κοινωνικού συνόλου της χώρας μας.

Για το ΔΣ

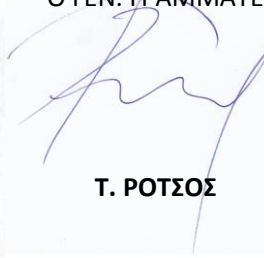
Ο ΠΡΟΕΔΡΟΣ



**Ε. ΠΑΡΟΙΚΑΚΗΣ**



Ο ΓΕΝ. ΓΡΑΜΜΑΤΕΑΣ



**Τ. ΡΟΤΣΟΣ**