

# Ranibizumab för behandling av åldersförändringar i näthinnans gula fläck

SBU ALERT-RAPPORT NR 2008-03 • 2008-05-21 • WWW.SBU.SE/ALERT



## Sammanfattning och slutsatser

### SBU:s bedömning av kunskapsläget

- Månatlig behandling med ranibizumab har en kraftigt uppbromsande effekt på sjukdomsförloppet jämfört med fotodynamisk behandling eller simulerad injektion hos patienter med neovaskulär åldersrelaterad förändring i näthinnans gula fläck vid uppföljning upp till två år (Evidensstyrka 1)\*.
- Månatlig behandling ger i betydligt högre grad en synförbättring hos de patienter som behandlats med ranibizumab jämfört med dem som fått fotodynamisk behandling eller simulerad injektion vid uppföljning upp till två år (Evidensstyrka 1)\*.
- Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt\* om effekterna av behandlingen då denna ges mindre ofta än en gång i månaden eller under längre tid än två år.
- Det är oklart om påbörjad behandling kan avslutas eller om det krävs fortsatta behandlingsomgångar för att effekten ska bestå (otillräckligt vetenskapligt underlag)\*.
- Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt\* för att bedöma metodens kostnadseffektivitet.

\* För förklaring av evidensstyrka, se sidan 2.

**METOD OCH MÅLGRUPP** I västvärlden är åldersrelaterad förändring i näthinnans gula fläck (age-related macular degeneration, AMD) den vanligaste orsaken till synnedbrott hos personer över 60 år. Den kan leda till att den centrala synskärpan och lättsynen försvinner på det drabbade ögat, medan det perifera seendet, ledsynen, oftast finns kvar. Sjukdomen förekommer i tre olika former – en tidig och två sena, atrofisk (torr) respektive neovaskulär (våt) AMD. Huvudparten av all AMD som diagnostiseras utgörs av den tidiga formen där synskärpan helt eller till största delen finns kvar. För den tidiga formen liksom för atrofisk AMD, som ger successiv synförlust, finns idag ingen verksam behandling.

Vid neovaskulär AMD bildas nya blodkärl som från åderhinnan (koroidea) växer in i och under näthinnan eller dess pigmentepitel. De nybildade blodkärlen är ofta sköra

och kan därför läcka vätska, proteiner och blod. De läker dock så småningom, men med ärrbildning som följd. Förloppet kan vara hastigt och leda till svår synförlust på kort tid. Sjukdomen angriper i regel båda ögonen, men oftast i olika grad och med en tidsförskjutning.

Fotodynamisk terapi (PDT) har tidigare varit den helt dominerande behandlingsformen vid vissa typer av neovaskulär AMD. Denna behandlingsmetod har, liksom det andra godkända läkemedlet för behandling av neovaskulär AMD, pegaptanib (Macugen), visats ge minskad synförlust och så småningom stabiliserad synskärpa, men endast i mycket begränsad utsträckning en förbättring av synskärpan.

Ranibizumab (Lucentis) har potential att även förbättra synskärpan hos vissa patienter och är det första antikroppsbaseade läkemedlet för behandling av neovaskulär AMD. Läkemedlet innehåller en substans som hämmar en viktig tillväxtfaktor som orsakar kärlnybildning. Behandlingen sker genom att läkemedlet vid upprepade tillfällen injiceras i ögats glaskropp.

I Sverige finns för närvarande cirka 30 000 personer med neovaskulär AMD. Årligen upptäcks sjukdomen hos cirka 3 500 personer. Ofta drabbas båda ögonen och därför är antalet diagnostiserade fall (ögon) betydligt större än antalet patienter som har sjukdomen. Cirka 5 000 fall (ögon) diagnostiseras årligen. Av dessa beräknas 4 000 uppfylla kriterierna för behandling.

### FRÅGOR

- Vilken effekt ger behandling med ranibizumab på synskärpan hos patienter med neovaskulär AMD?
- Hur påverkar behandlingen den patientupplevda synförmågan?
- Vilka komplikationer och biverkningar kan behandlingen medföra?
- Vad kostar behandlingen? Är den kostnadseffektiv?

**PATIENTNYTTA** I två stora randomiserade kontrollerade studier visades att månatliga injektioner i ögats glaskropp med ranibizumab har en kraftigt uppbromsande effekt på sjukdomsförloppet vid neovaskulär AMD. Den primära

Fortsätter på nästa sida

effektvariabeln i båda studierna var synskärpa. Efter ett års behandling med ranibizumab hade 90–95 procent av patienterna (i båda studierna) stabil synskärpa, dvs minskningen av synskärpan var mindre än tre rader mätt på en standardiserad synskärpetavla. Motsvarande siffra för den kontrollgrupp som i den ena studien utgjordes av patienter som fick en simulerad injektion var 62 procent. I den andra studien där kontrollgruppen fick PDT hade 64 procent stabil synskärpa efter ett år. Resultaten vid uppföljning efter två års behandling med ranibizumab visade att effekten kvarstod hos cirka 90 procent av patienterna. I kontrollgrupperna var motsvarande siffra 53 procent (simulerad injektion) respektive 66 procent (PDT).

I de båda randomiserade studierna uppnådde dessutom mellan 33 och 40 procent av dem som behandlades med ranibizumab en förbättring av synen. Av de patienter som behandlades med PDT fick 6 procent en förbättring av synen och bland dem som fick simulerad injektion uppmättes en förbättring hos 4 procent.

I dessa studier har man även studerat patientupplevd synförmåga. Resultaten visade att behandling med ranibizumab hade en positiv effekt jämfört med simulerad injektion eller PDT.

Allvarliga biverkningar till följd av behandling med ranibizumab är ovanliga och i första hand relaterade till själva injektionen. Frekvensen endoftalmit (synhotande ögoninfektion) har angetts till mindre än 0,1 procent. Allvarliga biverkningar relaterade till läkemedlet som sådant är också relativt sällsynta, men innefattar ögoninflammation.

I en tredje randomiserad studie behandlades patienterna med ranibizumab eller simulerade injektioner en gång i månaden under de tre första månaderna. Därefter gavs behandlingen var tredje månad. Efter två år var synskärpan stabiliserad hos cirka 80 procent av patienterna som behandlats med ranibizumab jämfört med hos 41 procent av kontrollpatienterna. Dock noterades ingen genomsnittlig förbättring av synskärpan.

**EKONOMISKA ASPEKTER** Varje injektion beräknas kosta drygt 13 000 kronor, varav läkemedelskostnaden svarar för 10 000 kronor. Om hela målgruppen skulle

få behandling enligt samma princip som tillämpats i de två stora randomiserade studierna, dvs en injektion per månad, skulle det innebära en kostnad på cirka 160 000 kronor per patient och år. Om man vidare antar att två års månatliga injektioner är tillräckligt, skulle den årliga sjukvårdskostnaden för behandling av samtliga patienter uppgå till 1,3 miljarder kronor.

Idag saknas kunskap om hur ofta och hur länge behandlingen behöver ges för att effekten ska bibehållas. Krävs återkommande behandlingsomgångar under patientens resterande livstid blir kostnaden högre än den ovan angivna.

I ovanstående beräkning ingår inte indirekta kostnader, som avspeglar produktionsbortfall i samband med behandlingen. Kostnad för utredningar som krävs för att selektera patienterna ingår inte heller. Behandlingen kan också innebära en del besparingar. Till exempel kan sannolikt behovet av vård och omsorg minskas och en del fallskador undvikas genom att patienterna får en förbättrad synförmåga. Några data om detta finns inte och har därför inte kunnat inkluderas i beräkningen.

Det finns få studier av metodens kostnadseffektivitet. Resultaten från dessa är osäkra då det är oklart hur länge behandlingen behöver pågå och vilka långsiktiga effekter den kommer att ge.

**ETISKA ASPEKTER** Det faktum att behandling med ranibizumab vid neovaskulär AMD å ena sidan har visat sig vara effektiv, men å andra sidan tar betydande resurser i anspråk, utgör ett etiskt dilemma. Det väcker frågan om det är etiskt försvarbart att undanhålla patienten en verksam behandling. Samtidigt kan man ifrågasätta om det är försvarbart att inleda en kostnadskrävande behandling om man inte vet hur länge den behöver pågå och inte har kunskap om behandlingseffekten på längre sikt. Dagens resurser inom ögonsjukvården, i form av utbildad personal och utrustning, är otillräckliga för att behandla alla som skulle kunna dra nytta av det. Därför kommer prioritering mellan denna behandling och andra angelägna vårdbehov, inom eller utanför ögonsjukvården, att bli nödvändig.

*\*Detta är en gradering av styrkan i det vetenskapliga underlag som en slutsats grundas på;*

*Evidensstyrka 1 – starkt vetenskapligt underlag. Slutsatsen stöds av minst två oberoende studier med högt bevisvärde eller en god systematisk översikt.*

*Evidensstyrka 2 – måttligt starkt vetenskapligt underlag. Slutsatsen stöds av en studie med högt bevisvärde och minst två studier med medelhögt bevisvärde.*

*Evidensstyrka 3 – begränsat vetenskapligt underlag. Slutsatsen stöds av minst två studier med medelhögt bevisvärde.*

*Otillräckligt vetenskapligt underlag – Inga slutsatser kan dras eftersom identifierade studier saknar tillräckligt bevisvärde.*

*Motsägande vetenskapligt underlag – Inga slutsatser kan dras när det finns studier som har samma bevisvärde men vilkas resultat är motstridiga.*

# Ranibizumab för behandling av åldersförändringar i näthinnans gula fläck

Rapporten är framtagen av SBU i samarbete med:

- **Christina Frennsson**, docent, överläkare, Ögonkliniken, Universitetssjukhuset i Linköping,
- **Magnus Gjötterberg**, docent, överläkare, senior advisor, S:t Eriks Ögonsjukhus, Stockholm,
- **Anders Kvanta**, docent, överläkare, S:t Eriks Ögonsjukhus, Stockholm.

Rapporten har granskats av:

- **Fridbert Jonasson**, professor, Avdelningen för oftalmologi, Islands universitet, Reykjavik, Island,
- **Anja Tuulonen**, professor, chef för Institutet för klinisk medicin, Uleåborgs universitet, samt klinikchef (oftalmologi), Norra Österbottens sjukvårdsdistrikt, Finland,
- **Kerstin Wickström**, PhD, utredare, Läkemiddelsverket, Uppsala.

Projektledare:

- **Helene Törnqvist**, SBU

Kontaktperson:

- **Ingemar Eckerlund**, SBU, eckerlund@sbu.se

## Problembeskrivning

I västvärlden är åldersrelaterad förändring i näthinnans gula fläck (age-related macular degeneration, AMD) den vanligaste orsaken till allvarlig synnedsättning hos personer över 60 år. Sjukdomen leder till förlust av den centrala synskärpan och lässynen, medan det perifera seendet, ledsynen, oftast finns kvar. Sjukdomen kan delas in i tre olika former – en tidig och två sena, atrofisk (torr) respektive neovaskulär (våt) AMD.

*Tidiga stadier av AMD* karakteriseras av extracellulära inlagringar, så kallade drusen<sup>1</sup> och pigmentförändringar. Vid dessa tidiga stadier är synskärpan helt eller till största delen bevarad. Man räknar med att risken för övergång till sena stadier av AMD är 25 procent inom en treårsperiod om många och stora drusen föreligger. Patienter med tidig form av AMD följs vanligtvis inte upp kontinuerligt. De uppmanas istället att kontakta ögonläkare om påtagliga synförändringar uppstår, framför allt plötsligt krokseende, fläck i synfältet eller försämring av lässynen.

<sup>1</sup> Nedbrytningsprodukter från pigmentepitelet och syncellerna.

Vid *atrofisk AMD*, som är en av de två sena formerna, förtvinar näthinnan och underliggande cellager, det retinala pigmentepitelet, till en början fläckvis och senare även inom större områden och synen blir successivt sämre. För den tidiga formen liksom för atrofisk AMD finns i dagsläget ingen medicinsk eller kirurgisk behandling att erbjuda.

Vid *neovaskulär AMD* bildas nya blodkärl. Dessa växer från åderhinnan (koroidea) in under och i näthinnan eller dess pigmentepitel. Blodkärlen är sköra och kan därför läcka vätska, proteiner och blod. De läker dock så småningom, men med ärrbildning som följd. Förloppet kan vara hastigt och leda till svår synförlust på kort tid.

Kärlnybildningarna indelas i klassiska (som ligger mellan näthinnan och pigmentepitelet) respektive ockulta (belägna bakom pigmentepitelet). I cirka 25 procent av fallen handlar det om huvudsakligen klassisk form och i 60 procent om ockult form. Resten är blandformer eller fall där större blödningar och ärrvävnad föreligger. Dessa senare är inte aktuella för behandling. Den klassiska formen av AMD har mest aggressivt förlopp. Patienter med denna typ av AMD förlorar vanligtvis det centrala seendet inom sex månader. Den ockulta formen av sjukdomen kan vara vilande upp till flera år. Det är först vid aktivitetstecken som synförsämring under den senaste tremånadersperioden, blödning i ögonbotten och/eller att man på angiografi upptäcker tillväxt av kärlnybildning som det finns behandlingsindikation för denna form.

De typiska symtomen på begynnande kärlnybildning är lässvårigheter, bildförvrängning, fläck i synfältet och framför allt krokseende, dvs då raka linjer plötsligt ter sig krokiga pga att vätska läcker från nybildade blodkärl och bildar en blåsa under näthinnan eller pigmentepitelet. Behandling av dessa kärlnybildningar ger sannolikt bäst resultat om den sätts in i tidiga stadier, medan förändringen ännu är liten och innan ärrbildning har skett. Man bör därför sträva efter att tiden från symtomdebut till diagnostik och behandling hålls så kort som möjligt.

Sjukdomen drabbar i regel båda ögonen men oftast med en tidsförskjutning. Om en patient har kärlnybildning i det ena ögat och tidiga åldersförändringar i gula fläcken i det andra, är risken cirka 60 procent att kärlnybildning uppkommer även i detta öga inom fem år. Vid samtidig blodtrycksförhöjning stiger risken till cirka 85 procent.

## Frågor och avgränsningar

- Vilken effekt ger behandling med ranibizumab på synskärpan hos patienter med neovaskulär AMD?
- Hur påverkar behandlingen den patientupplevda synförmågan?

- Vilka komplikationer och biverkningar kan behandlingen medföra?
- Vad kostar behandlingen? Är den kostnadseffektiv?

Behandling med ranibizumab jämförs med fotodynamisk behandling (PDT) respektive simulerad injektion. Vidare diskuteras etiska konsekvenser och effekter på sjukvårdens struktur och organisation av behandling med ranibizumab.

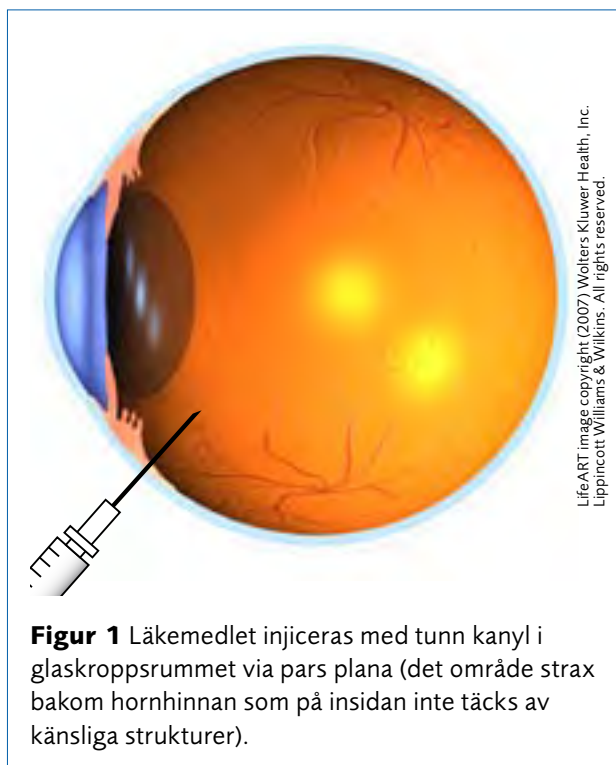
De studier som inkluderas är i första hand randomiserade kontrollerade studier (RCT). Det primära effektmåttet i dessa studier är synskärpa. Vidare studeras patientupplevd synförmåga.

### Beskrivning av behandlingsmetoden

Ranibizumab är ett nytt läkemedel för behandling av neovaskulär AMD. Måltavlan för denna typ av läkemedel är den kärlstimulerande tillväxtfaktorn "vascular endothelial growth factor" (VEGF)<sup>2</sup> [1,2].

Behandling med ranibizumab sker i form av upprepade injektioner i glaskroppen (intravitreal injektioner) (se Figur 1). Dessa ges av ögonläkare under sterila förhållanden i operationssal och kräver medverkan även av andra personalkategorier. Bedövningen vid ingreppet ges i form av ögondroppar. Eventuell antibiotikabehandling i förebyggande syfte ges enligt gängse lokala rutiner för intraokulära ingrepp.

<sup>2</sup> Ranibizumab är ett VEGF-neutraliserande Fab-fragment av en full-längdsantikropp.



**Figur 1** Läkemedlet injiceras med tunn kanyl i glaskroppsrummet via pars plana (det område strax bakom hornhinnan som på insidan inte täcks av känsliga strukturer).

I Sverige inleds behandlingen för närvarande vanligen med tre månatliga injektioner. Patienten får därefter gå på regelbundna kontroller hos ögonläkare för utvärdering av behovet av ytterligare behandling. Enligt FASS rekommenderas en månads intervall mellan kontrollerna. Det finns dock inga resultat från vetenskapliga studier som visar vilket intervall som är det optimala. Det är därför vanligt att lokala rutiner utarbetas. Behandling var tredje månad har visats ge en något sämre effekt än månatliga injektioner [3].

Vid samtliga kontroller utförs en undersökning av synskärpan med hjälp av en standardiserad syntavla (ETDRS- eller Snellentavla) och vanligtvis också en klinisk ögonundersökning. Undersökning med OCT ("optical coherence tomography") kan vara av god hjälp för att bedöma förekomsten av ödem i näthinnan. Om synskärpan minskat med mer än fem bokstäver på ETDRS-tavla (eller motsvarande på Snellentavla) och det föreligger tecken på en aktiv sjukdom såsom ödem eller blödningar ges ytterligare behandling.

Hittills finns resultat publicerade där uppföljning gjorts efter två års månatlig behandling med ranibizumab. Det är idag okänt om, och i så fall när, behandling och kontroller kan avslutas.

### Målgrupp

Behandling med ranibizumab är avsedd för patienter med neovaskulär AMD. I Sverige uppskattas cirka 30 000 personer ha denna form av AMD och årligen upptäcks sjukdomen hos cirka 3 500 personer. Ofta drabbas båda ögonen och därför är antalet diagnostiserade fall (ögon) större än antalet patienter som har sjukdomen. Cirka 5 000 fall (ögon) diagnostiseras årligen. Av dessa beräknas 4 000 uppfylla kriterierna för behandling.

### Andra behandlingsmetoder

#### Fotodynamisk behandling med verteporfin (Visudyne)

Fotodynamisk behandling är en kärlocklusiv<sup>3</sup> behandling. Ett ljuskänsligt ämne, verteporfin, injiceras intravenöst och aktiveras därefter genom att ögat belyses med ett svagt laserljus. Reaktiva syreföreningar bildas vilka förstör de skadliga kärlen.

Resultat från två studier visade att fotodynamisk behandling med verteporfin gav en signifikant säkerställd stabilisering av synskärpan [4,5]. Vid huvudsakligen klassisk kärlnybildning stabiliserades synskärpan hos 59 procent av de behandlade patienterna under två år jämfört med hos 31 procent av de obehandlade. Vid ockult kärlnybildning sågs en begränsad effekt med en stabiliserad syn-

<sup>3</sup> Innebär att kärlen tillsluts.

skärpa hos 45 procent av de behandlade jämfört med hos 32 procent av de obehandlade vid uppföljning efter två år. Förbättrad synskärpa uppmättes hos 9 procent i behandlingsgruppen respektive 5 procent i kontrollgruppen.

I en konfirmerande studie av patienter med ockult kärlnybildning kunde ingen statistiskt signifikant eller kliniskt relevant skillnad mellan PDT-behandlade och kontrollpatienter påvisas [6]. Efter två års behandling hade 53 procent av de behandlade patienterna och 48 procent av kontrollpatienterna stabil synskärpa. En förbättring av synskärpan uppmättes hos 3 procent i vardera gruppen. Visudyne är därför bara godkänt för undergruppen av patienter som har en huvudsakligen klassisk form av kärlnybildning.

På grund av rekanalisering måste behandlingen upprepas var tredje månad tills läkning skett. I medeltal krävs tre till fyra behandlingar under det första året, men behandlingsfrekvensen förmodas kunna minska med tiden [7].

### **Pegaptanib (Macugen)**

Pegaptanib ges som intravitreal injektioner var sjätte vecka<sup>4</sup>.

Resultat från de två pivotala<sup>5</sup> studier som låg till grund för godkännandet av läkemedlet visade att, i genomsnitt, hade 59 procent av de patienter som behandlades med pegaptanib en stabiliserad synskärpa efter två år. Motsvarande siffra i den obehandlade kontrollgruppen var 45 procent. En övertygande effekt av behandlingen sågs dock bara i en av studierna. Detta bedömdes delvis bero på en stor skillnad i graden av synbortfall mellan de två kontrollgrupperna, medan effekten av pegaptanib var likvärdig i de båda studierna [8]. Förbättring av synskärpan sågs endast i ett fåtal fall, hos 6 procent av de behandlade jämfört med hos 2 procent av de obehandlade.

Även om direkta jämförande studier saknas, förefaller de resultat som uppmätts vid behandling med pegaptanib jämförbara med dem som uppmätts vid PDT. Pegaptanib kan dock ges vid fler typer av neovaskulär AMD än vad som är fallet med PDT, men det krävs fler behandlingar. Behandlingen ges under sterila förhållanden i operations-sal.

### **Bevacizumab (Avastin)**

Bevacizumab är godkänt för behandling av metastaserande tjocktarmscancer då det ges i kombination med kemoterapi. På grund av likheten med ranibizumab har preparatet använts i intravitreal injektioner för behandling av neovaskulär AMD i stor omfattning världen över.

Behandling med bevacizumab innebär emellertid en "off-label"-förskrivning<sup>6</sup>. Det saknas såväl toxikologiska studier beträffande intravitreal användning som prospektiva, randomiserade och kontrollerade studier [9].

## **Patientnytta**

### **Hälsoeffekter**

Nedan redovisas resultat från inkluderade studier. Resultaten sammanfattas i Tabell 1.

Vid uppföljning efter två års behandling med månatliga intravitreal injektioner med ranibizumab hade 90 procent av patienterna med ockult kärlnybildning (med eller utan klassisk del) stabil synskärpa och 33 procent av dem uppvisade förbättrad synskärpa [10]. Motsvarande siffror för kontrollgruppen som fick en simulerad injektion (obehandlade patienter) var 53 procent respektive 3,8 procent. I genomsnitt förbättrades synskärpan i behandlingsgruppen med 6,6 bokstäver på synskärpetavlan jämfört med en förlust av 14,9 bokstäver i kontrollgruppen.

För patienter med huvudsakligen klassisk kärlnybildning som behandlades med ranibizumab sågs en stabilisering av synskärpan hos 90 procent vid uppföljning efter två år. Av dessa fick 41 procent förbättrad synskärpa. I genomsnitt förbättrades synskärpan med 10,7 bokstäver på synskärpetavlan. I kontrollgruppen, som erhöll fotodynamisk behandling, uppvisades en stabilisering av synskärpan hos 66 procent av patienterna, en förbättring hos 6 procent och en genomsnittlig förlust av 9,8 bokstäver på synskärpetavlan. (Resultat från ANCHOR-studien vid uppföljning efter två år, data granskade av Läke-medelsverket men ännu ej publicerade.)

I en senare studie inkluderades patienter med såväl huvudsakligen klassisk som ockult kärlnybildning. Inledningsvis fick patienterna tre doser av ranibizumab med en månads intervall. Därefter gavs behandlingen var tredje månad. Den genomsnittliga synskärpan förbättrades initialt, men minskade därefter till samma nivå som utgångsynskärpan. Den synförbättring hos behandlingsgruppen som påvisades i MARINA- och ANCHOR-studierna kunde alltså inte noteras i denna studie. Vid uppföljning efter två år hade cirka 80 procent av patienterna som fick ranibizumab stabil synskärpa. I kontrollgruppen som erhöll simulerade injektioner uppvisade 41 procent stabil syn. Patienterna som erhöll ranibizumab förlorade efter 24 månader i genomsnitt 2 bokstäver på synskärpetavlan medan kontrollgruppen förlorade 21 bokstäver. Tolkingen av studiedata kompliceras dock av att ett betydande antal patienter från kontrollgruppen korsade över till en aktiv behandling under det andra året. (Resultat från PIER-studien vid uppföljning efter två år, data granskade av Läke-medelsverket men ännu ej publicerade.)

<sup>4</sup> Pegaptanib är en aptamer, en RNA-sträng, som genom att selektivt binda till VEGF-isoform 165 förhindrar aktivering av VEGF-receptorn.

<sup>5</sup> Den eller de studier som är viktigast vid registreringen av ett nytt läkemedel.

<sup>6</sup> Förskrivning utanför det officiella godkännandeområdet.

I en mindre, prospektiv, icke randomiserad studie fick patienterna månatliga injektioner med ranibizumab de tre första månaderna och därefter förnyad injektion om synskärpan försämrades med 5 bokstäver i kombination med ökad svullnad av centrala näthinnan [11]. Resultaten var i paritet med dem som uppnåddes i studier med månatliga injektioner. Under 12 månader var synskärpan stabil i 95 procent av fallen och förbättrades i 35 procent av fallen. Den genomsnittliga synskärpan ökade med 9,3 bokstäver

på syntavlan. Studien har dock bedömts vara av låg kvalitet och medger därför inga säkra slutsatser.

Patienterna som inkluderades i dessa studier var över 50 år, hade neovaskulär AMD med kärlnybildning under de centrala delarna av gula fläcken och en synskärpa mellan 0,06 och 0,5. Huvudsakligen klassisk kärlnybildning fick vara högst 5,4 mm i diameter och permanenta skador i de centrala delarna av gula fläcken fick inte förekomma. Vid

**Tabell 1** Randomiserade kontrollerade studier (RCT) där ranibizumab jämförts med simulerad injektion respektive fotodynamisk terapi (PDT).

| Studieakronym<br>Författare<br>År, referens                   | Studiedesign<br>Studietyper<br>Studieupplägg   | Studiegrupper<br>Behandlingsarm<br>Antal patienter  | Resultat  | Kommentarer  | Bevisvärde |
|---|--|---|---|--|------------|
| MARINA<br>Rosenfeld et al<br>2006 [10]                        | <ul style="list-style-type: none"> <li>RCT</li> <li>Dubbelmaskerad</li> <li>Ranibizumab vs simulerad injektion</li> <li>Ockult och "minimally classic" koroidal kärlnybildning</li> </ul>      | I1: 0,3 mg ranibizumab, n=240<br>I2: 0,5 mg ranibizumab, n=240<br>K: simulerad injektion, n=238 | <u>Stabiliserad synskärpa (bortfall &lt;15 bokstäver)</u><br><br>Uppföljning efter 12 månader<br>I1: 94,5%<br>I2: 94,6%<br>K: 62,2%<br><br>Uppföljning efter 24 månader<br>I1: 92,0%<br>I2: 90,0%<br>K: 52,9% | Månatliga injektioner  | Högt       |
| ANCHOR<br>Brown et al<br>2006 [12]<br><br>EPAR, Lucentis [13] | <ul style="list-style-type: none"> <li>RCT</li> <li>Dubbelmaskerad</li> <li>Ranibizumab vs PDT</li> <li>Huvudsakligen klassisk koroidal kärlnybildning</li> </ul>                              | I1: 0,3 mg ranibizumab, n=140<br>I2: 0,5 mg ranibizumab, n=140<br>K: PDT, n=143                 | <u>Stabiliserad synskärpa (bortfall &lt;15 bokstäver)</u><br><br>Uppföljning efter 12 månader<br>I1: 94,3%<br>I2: 96,4%<br>K: 64,3%<br><br>Uppföljning efter 24 månader<br>I1: 90,0%<br>I2: 89,9%<br>K: 65,7% | Månatliga injektioner  | Högt       |
| FOCUS<br>Heier et al<br>2006 [14]                             | <ul style="list-style-type: none"> <li>RCT</li> <li>Enkelmaskerad</li> <li>Ranibizumab + PDT vs PDT</li> <li>Huvudsakligen klassisk koroidal kärlnybildning</li> </ul>                         | I: PDT + 0,5 mg ranibizumab, n=106<br>K: PDT, n=56  | <u>Stabiliserad synskärpa (bortfall &lt;15 bokstäver)</u><br><br>Uppföljning efter 12 månader<br>I: 90,5%<br>K: 67,9%   | Månatliga injektioner  | Högt       |
| PIER<br>Regillo et al<br>2008 [3]<br><br>EPAR, Lucentis [13]  | <ul style="list-style-type: none"> <li>RCT</li> <li>Dubbelmaskerad</li> <li>Ranibizumab vs simulerad injektion</li> <li>Variabelt dosintervall</li> <li>All koroidal kärlnybildning</li> </ul> | I1: 0,3 mg ranibizumab, n=60<br>I2: 0,5 mg ranibizumab, n=61<br>K: simulerad injektion, n=63    | <u>Stabiliserad synskärpa (bortfall &lt;15 bokstäver)</u><br><br>Uppföljning efter 12 månader<br>I1: 83,3%<br>I2: 90,2%<br>K: 49,2%<br><br>Uppföljning efter 24 månader<br>I1: 78,3%<br>I2: 82,0%<br>K: 41,3% | 3 månatliga injektioner, därefter injektion var tredje månad | Högt       |

I = Interventionsgrupp; K = Kontrollgrupp

ockult kärnlybildning med eller utan klassisk del krävdes aktivitetstecken i form av blödning, aktuell synförlust eller aktuell tillväxt av kärnlybildningen. De nybildade blodkärnen utgjorde  $\geq 50$  procent av makulaförändringen, vars totala yta inte fick överstiga  $32 \text{ mm}^2$  (diameter = 6,4 mm).

### Patientupplevd synförmåga

I de pivotala studierna användes NEI-VFQ-25 (National Eye Institute Visual Functioning Questionnaire 25), ett frågeformulär som är utvecklat för att mäta patientens subjektiva uppskattning av sin synförmåga. Patientupplevd synförmåga är ett binokulärt fenomen, dvs mäter funktionen när man tittar med båda ögonen samtidigt. Inom ramen för MARINA-studien har man framför allt använt de frågor som avser att bedöma avståndssyn, närsynskärpa och synrelaterat beroende/oberoende. NEI-VFQ-25 är validerat för flera ögonåkommor – exempelvis katarakt, glaukom och diabetesretinopati<sup>7</sup> – och räknas som tillförlitligt och användarvänligt. Patienternas svar poängsätts, ju högre poäng desto bättre synrelaterad funktion. Flera studier har visat att tio poängs skillnad i NEI-VFQ-25 motsvarar tre raders skillnad i syn på ETDRS-tavlan, en skillnad som bedömts som kliniskt betydelsefull.

Patienterna som behandlats med ranibizumab upplevde en förbättring av synförmågan med båda ögonen [15]. Detta gällde både den totala synförmågan och förmågan till synkrävande aktiviteter på såväl långt som nära håll. De upplevde även ett minskat synrelaterat beroende. För de obehandlade patienterna försämrades synförmågan. Skillnaden mellan de båda patientgrupperna var kliniskt betydelsefull och statistiskt signifikant redan en månad efter behandlingsstart. Skillnaden ökade sedan ytterligare till de behandlade patienternas fördel. Flertalet patienter behandlades i det öga som de hade sämst synskärpa på. Detta gällde för 54 procent av patienterna som fick ranibizumab och för 62 procent av dem som fick simulerade injektioner. Rimligtvis borde effekten av behandlingen blivit mer uttalad om ögat med bästa synskärpan hade behandlats. Resultat för behandling av ett öga med bättre respektive sämre synskärpa har ännu inte särredovisats.

De övriga studierna (ANCHOR och PIER) visade liknande resultat beträffande patientupplevd synförmåga.

### Komplikationer och biverkningar

Studieresultatet har inte visat någon ökad risk för allvarliga systemeffekter vid behandling med ranibizumab. Det ska dock påpekas att ingen av dessa studier har varit dimensionerad för att kunna påvisa eventuella ovanliga biverkningar.

Systemisk behandling med bevacizumab (Avastin), som är närbesläktat med ranibizumab, ger en ökad risk för arteriell tromboembolism (t ex cerebrovaskulär skada) [16]. Vid intravitreal injektion uppnås en avsevärt lägre koncentration av anti-VEGF-läkemedel i blodet än vid systemisk behandling [17].

Flertalet av de lokala biverkningarna efter behandling med ranibizumab kan tillskrivas det intravitreal ingreppet. I MARINA- och ANCHOR-studierna observerades väsentliga och frekventa biverkningar i form av intraokulär inflammation ( $>10$  procent) och övergående förhöjt intraokulärt tryck [13]. Det förra är förmodligen relaterat till läkemedlet som sådant, det senare vanligtvis till injektionen i glaskroppen. Biverkningarna var i de flesta av fallen relativt lindriga och av övergående karaktär, även om ett fåtal svårare inflammationer och allvarigare tryckstegringar rapporterades. Risken för allvarlig komplikation i samband med och efter injektion är dock, vid rätt handhavande, mycket liten ( $<0,1$  procent) [10,12,18]. Fall där kanylen har orsakat skada på lins och näthinna har beskrivits och ofta uppstår en liten övergående blödning i ögats bindhinna (konjunktiva) vid injektionsstället. Fall av näthinneavlossning och ruptur av pigmentepitelet har beskrivits [19–23]. Endoftalmit (synhotande ögoninfektion) är, liksom vid andra intraokulära ingrepp, en ovanlig men allvarlig komplikation efter intravitreal injektion. Frekvensen endoftalmit var i MARINA-studien 5 fall på 10 443 injektioner [10].

Säkerheten av administrering av verteporfin-PDT och ranibizumab samma dag har utvärderats i en niomånaders öppen studie. Begränsade data från denna studie visar en biverkningsprofil som är jämförbar med den som tidigare har observerats för ranibizumab. (Resultat från PROTECT-studien, data granskade av Läkemedelsverket men ännu ej publicerade.)

### Ekonomiska aspekter

#### Kostnad

Hälso- och sjukvårdens kostnader för behandling med ranibizumab utgörs av kostnaden för själva läkemedlet, kostnaden för att tillföra det genom upprepade injektioner i ögat samt kostnader för uppföljande undersökningar.

Varje injektion kostar drygt 13 000 kronor, varav läkemedelskostnaden svarar för 10 000 kronor. Om hela målgruppen skulle få behandling enligt samma princip som tillämpats i de två stora randomiserade effektstudierna, dvs en injektion per månad, skulle det innebära en kostnad på cirka 160 000 kronor per patient och år. Om man vidare antar att behandlingen kan avslutas efter två års månatliga injektioner, skulle den årliga sjukvårdskostnaden för behandling av samtliga patienter uppgå till 1,3 miljarder kronor.

<sup>7</sup> Näthinneförändringar orsakade av diabetes.

Om intervallet mellan behandlingarna kan glesas ut, eller om behandlingen kan avslutas inom två år, blir kostnaden givetvis lägre. Krävs återkommande behandlingsomgångar under patientens resterande livstid blir kostnaden dock, trots glesare intervall, högre än den ovan angivna.

Eftersom det idag saknas kunskap om hur ofta och hur länge behandlingen behöver ges för att effekten ska bibehållas, är det oklart hur många injektioner som krävs i genomsnitt per patient. Om man antar att det krävs åtta injektioner per patient under det första året och fem under det andra, blir den direkta sjukvårdskostnaden cirka 170 000 kronor under de första två åren.

Eftersom studierna inte sträcker sig över längre tid än två år saknas data om behandlingsbehovet på längre sikt. Det är dock ett rimligt antagande att antalet injektioner kommer att vara lägre under de följande åren. Om man antar att antalet behandlingar som krävs är fyra, tre och två per år under tredje, fjärde respektive femte året, blir den genomsnittliga direkta vårdkostnaden under de fem första åren cirka 300 000 kronor. Motsvarande kostnad för PDT, den idag mest använda behandlingen vid neovaskulär AMD, beräknas till cirka 60 000 kronor.

Indirekta kostnader i form av produktionsbortfall uppstår till följd av att behandlingen och uppföljande undersökningar tar tid både för patienter och anhöriga. En beräkning av de totala kostnaderna för behandling med ranibizumab bör i princip innefatta kostnader för produktionsbortfall, kostnader för resor samt eventuella besparingar inom den kommunala vården. Idag saknas underlag för en sådan beräkning.

### Kostnadseffektivitet

Hälsorelaterad livskvalitet är det mest relevanta effektmåttet vid hälsoekonomisk utvärdering av behandling av neovaskulär AMD. Kvalitetsjusterade levnadsår (QALY) är en sammanvägning av antalet räddade levnadsår och behandlingens inverkan på livskvaliteten.

Två modellanalyser av kostnadseffektiviteten vid behandling med ranibizumab har identifierats. Det är dels en tysk studie [24], dels en modellanalys från tillverkaren, Novartis. Den senare låg till grund för företagets ansökan till Läkemedelsförmånsnämnden (LFN) om subvention av läkemedlet.

I den tyska studien jämfördes ranibizumab med PDT respektive simulerad injektion. Data hämtades från de två stora kliniska prövningarna av ranibizumab (MARINA och ANCHOR) vid beräkning av effekten under de två första åren. I analysen antogs att det krävs 12 behandlingar under de två första åren. Kostnadseffektiviteten (kronor per QALY)\* beräknades för tre olika patientgrupper med olika typer av AMD:

|                                 |                     |
|---------------------------------|---------------------|
| Klassisk form av AMD            | 159 000 kronor/QALY |
| "Minimally classic" form av AMD | 233 000 kronor/QALY |
| Ockult form av AMD              | 246 000 kronor/QALY |

\* Kurs vid omräkning: 1 euro = 9,39 kronor

I den andra studien använde man sig av en tidshorisont av tio år vid beräkning av effekter och kostnader. Beräkningen baserades på sammanlagt åtta behandlingar per öga. På basis av övriga antaganden om effekt beräknades den genomsnittliga kostnadseffektkvoten till 200 000 kronor per vunnen QALY. Beräkningen bygger på flera osäkra antaganden. Bland annat har man använt sig av en något annorlunda patientsammansättning när det gäller typ av AMD än vad som gäller i Sverige. Den fördelning som gäller i Sverige skulle ge ett något högre genomsnittligt resultat på cirka 220 000 kronor per QALY.

De kostnader och livskvalitetsvikter som använts för beräkning av QALYs är osäkra. Detta medför att även kostnadseffektivitetsberäkningen blir osäker. Om man istället utgår från de begränsade data som finns kan de extra kostnaderna för ranibizumab jämfört med PDT relateras till behandlingseffekten i de publicerade studierna. Efter 12 månader hade betydligt fler av de patienter som behandlats med ranibizumab stabiliserad synskärpa (<15 bokstävers försämring) jämfört med dem som behandlats med PDT (cirka 94 procent respektive 64 procent) [12]. Merkostnaden för behandling med ranibizumab jämfört med PDT är under det första året 50 000–70 000 kronor, vilket innebär att kostnaden för att undvika försämring av synskärpan hos en patient blir 160 000–230 000 kronor (per år av stabiliserad synskärpa). Det bör dock observeras att behandling med PDT är aktuell endast för de 25 procent av patienterna med neovaskulär AMD som har den huvudsakligen klassiska formen av kärlnybildning.

Effekternas varaktighet över längre tid med de respektive behandlingarna är i dagsläget osäker. Även om kostnadseffektiviteten blir bättre med längre uppföljningstid är det kanske inte rimligt att förvänta sig att kostnaden per år av stabiliserad synskärpa kommer att understiga 100 000 kronor. Detta innebär att "stabiliserad synskärpa" måste ge en livskvalitetsvinst motsvarande minst en QALY-vikt på 0,2 under ett år för att kostnaden per QALY ska understiga 500 000 kronor.

Utöver dessa studier finns en brittisk modellstudie där ranibizumab (Lucentis) jämförts med bevacizumab (Avastin) som kostar betydligt mindre men inte är godkänt för behandling av neovaskulär AMD [25]. I studien kom man fram till att ranibizumab måste vara 2,5 gånger mer effektivt (effekt på synförmåga) än bevacizumab för att kostnadseffektkvoten ska hamna på en nivå som i Storbritannien uppfattas som en acceptabel kostnadseffektivitet (30 000 GBP/QALY).



## Sjukvårdens struktur och organisation

Behandlingen utförs huvudsakligen av erfarna ögonkirurger. En kort utbildning i den speciella injektionstekniken anordnas av läkemedelstillverkaren. Vidare behövs minst en operationsassistent (operations- eller ögonsjuksköterska) med utbildning i sterilteknik. För säker diagnostik och uppföljning behövs OCT och fluoresceinangiografi. För injektionen behövs ett rum med enklare operationsstandard.

Om behandling med ranibizumab införs kommer verksamheten naturligen att koncentreras till de enheter som idag har de resurser och den kompetens som behövs. Sannolikt behöver man även på flera kliniker komplettera sin utrustning. Framför allt kommer användningen av ranibizumab att leda till ett ökat behov av OCT, en utrustning som inte finns på alla ögonkliniker. Kostnaden för denna utrustning är cirka 1 miljon kronor. Minst en ögonklinik i varje landsting och flera i stora landsting/regioner kommer förmodligen att behöva ha en sådan utrustning. Volymerna kommer att bli så stora att många vårdgivare får tillräckligt patientunderlag för att kunna utföra ingreppen med hög precision.

Någon större påverkan på sjukvårdsstrukturen förväntas inte metoden ge, men ökade besöksvolymerna i kombination med begränsad kapacitet kommer att ställa stora krav på sjukvårdens organisation. Att upprätta vårdprogram och delta i kvalitetsregister kan fungera som stöd för verksamheten.

## Etiska och sociala aspekter

De som drabbas av neovaskulär AMD är framför allt äldre personer som ofta även har andra sjukdomar och funktionshinder. Behandling med ranibizumab minskar synförlusten och stabiliserar synskärpan. Det innebär att de som får denna behandling kan komma att få minskat behov av hjälpinsatser från andra. Det innebär i sin tur att de får större möjligheter till självständighet, bevarad personlig integritet och förbättrad livskvalitet.

De kunskapsbrister som finns om behandlingen utgör även ur etiskt perspektiv ett problem, eftersom självbestämmandet förutsätter att personer som ska behandlas ska ha ett gott underlag för att kunna ta ställning till om de önskar genomgå behandlingen eller inte. För ranibizumab saknas för närvarande kunskap om hur länge behandlingen behöver pågå och hur många injektioner som behövs.

Även andra grundläggande etiska frågor som gäller människovärde och rättvisa är viktiga att ta hänsyn till. Ska dessa kunna tillgodoses bör alla med sjukdomen erbjudas samma behandlingsmöjlighet, oavsett ålder eller var man är bosatt i landet.

Såväl injektionerna med ranibizumab som uppföljande undersökningar utförs av ögonläkare med särskild utbildning för detta. Eftersom det för närvarande finns för få ögonspecialister med sådan utbildning är det praktiskt omöjligt att behandla alla patienter som kan ha nytta av det. Att utbilda fler ögonläkare för dessa uppgifter bedöms inte kunna lösa problemet. Det bedöms inte heller som en möjlig lösning att utbilda t ex ögonsjuksköterskor för dessa uppgifter, då det råder brist även på denna personalkategori.

Även kostnaderna för att införa metoden kommer sannolikt att bli ett problem. Om det inte finns extra medel att anslå till denna behandling, och man ändå vill prioritera den, så måste andra uppgifter inom sjukvården nedprioriteras. Sådana prioriteringar kan endera ske genom omfördelningar inom ögonsjukvården eller genom omfördelningar från andra medicinska verksamhetsområden till ögonsjukvården.

I Tabell 2 redovisas ett försök att identifiera för- och nackdelar för olika aktörer/intressenter om alla patienter som uppfyller behandlingskriterierna får behandling.

## Användning av metoden i Sverige

I september 2007 sände Sveriges ögonläkarförening ut en enkät till alla verksamhetschefer på ögonklinikerna i Sverige. Enkätsvaren visade att användningen av ranibizumab varierade mycket mellan olika kliniker. Några kliniker behandlade samtliga patienter som uppfyllde kriterierna medan andra avvaktade. En viktig orsak till det senare var att finansieringsfrågan inte var löst. På flera håll hade finansieringen givits som ett tillfälligt, och ibland mycket begränsat, anslag. Vid flertalet kliniker tillämpades någon form av prioritering, exempelvis genom att man gav förtur åt de patienter som drabbats av AMD på sitt andra öga och samtidigt hade nedsatt synskärpa på det först drabbade ögat. En uppföljande enkät i december 2007 visade att förutsättningarna fortfarande varierade mycket (se Tabell 3).

Sammanfattningsvis kan konstateras att praxis beträffande behandling med ranibizumab för närvarande varierar påtagligt. Detta avspeglar till stor del skillnader i såväl finansiering som tillgång till ögonspecialister.

## Pågående studier

CATT (Comparison of Age-Related Macular Degeneration Treatments Trials) är en amerikansk randomiserad, kontrollerad multicenterstudie som startat 2008. I studien, som är sponsrad av Food and Drug Administration (FDA) i USA, kommer effekten av ranibizumab att jämföras med intravitreal bevacizumab. Man planerar att inkludera 1 200 patienter fördelade på fyra behandlingsgrupper (grupp 1 får ranibizumab varje månad, grupp 2 får bevacizumab varje månad, grupp 3 får ranibizumab endast vid

**Tabell 2** För- och nackdelar för olika aktörer/intressenter om alla patienter som uppfyller behandlingskriterierna får behandling.

| Perspektiv  | Fördelar   | Nackdelar  |
|---|--|--|
| Patient   | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Synförmågan kan hållas stabil och även förbättras i betydligt större utsträckning än vid annat behandlingsalternativ</li> <li>• Möjlighet till förbättrad livskvalitet</li> <li>• Möjlighet att längre kunna klara sitt dagliga liv utan hjälp (laga mat, läsa, gå ut etc)</li> <li>• Risken för fallolyckor skulle kunna minska</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Många läkarbesök</li> <li>• Ofta återkommande injektioner i ögat kan upplevas som påfrestande</li> <li>• Behandlingar och uppföljande undersökningar kan kräva assistans från anhörig eller annan medföljande</li> <li>• Långsiktiga effekter och biverkningar är okända</li> <li>• Okänt hur länge behandlingarna behöver fortsätta</li> </ul> |
| Anhöriga  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Då patienten får möjlighet att klara sig själv i större utsträckning blir anhörigas tid inte lika uppbunden</li> </ul>  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Det krävs ofta att en anhörig till patienten följer med vid behandlingar och uppföljande undersökningar. Detta innebär tidsåtgång och kan även kräva ekonomiska uppoffringar</li> </ul>   |
| Behandlande personal  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Möjlighet att ge verksam behandling för en sjukdom som påverkar patientens livskvalitet</li> <li>• Att erbjuda det behandlingsalternativ som har bäst effekt överensstämmer med gängse medicinsk tradition</li> <li>• Kan ge möjlighet att anställa fler på kliniken</li> </ul>   | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Resursbrist</li> <li>• Kan uppkomma undanträngningseffekter för andra patientkategorier inom ögonsjukvården</li> </ul>  |
| Administrativ ledning på klinik-, sjukhus- och landstingsnivå | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Möjlighet att ge verksam behandling för en sjukdom som påverkar patientens livskvalitet</li> </ul>  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Kan kräva nya investeringar</li> <li>• Rekrytering av ny personal kan krävas</li> <li>• Kan vara problematiskt att dimensionera för en behandling som man inte kan överblicka långsiktiga effekter och omfattning av</li> </ul>   |
| Administrativ ledning på kommunal nivå                        | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Kan innebära minskat vård- och omsorgsbehov för patientgruppen</li> </ul>   |  |
| Politiker   | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Om en efterfrågad behandling införs skulle det kunna ses som positivt hos befolkningen och öka möjligheten till omval</li> <li>• Teoretiskt finns även möjligheten att patienterna i mindre grad råkar ut för fallolyckor och därmed kan det innebära minskat vårdutnyttjande</li> </ul>  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Kan vara svårt att fatta beslut när det finns stora frågetecken runt metoden och när kostnaderna är mycket höga</li> <li>• Kan behöva tas ställning till prioriteringar mellan olika specialiteter eller patientgrupper</li> <li>• Undanträngningseffekter kan bli ett problem</li> </ul>   |
| Samhälle  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Kan ge möjlighet att uppfylla behovs- och solidaritetsprinciperna</li> <li>• Kan leda till minskad förekomst av fallolyckor, både i och utanför hemmet</li> </ul>   | <ul style="list-style-type: none"> <li>• De höga kostnaderna för behandlingen utgör ett problem liksom risken för undanträngning</li> </ul>  |
| Producent   | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Skulle få sälja mer av läkemedlet</li> </ul>  |  |

klinisk indikation och grupp 4 får bevacizumab endast vid klinisk indikation). Studien beräknas pågå i två år.

DENALI (amerikansk multicenterstudie) och MONT BLANC (europeisk multicenterstudie) är två nyligen startade studier med syfte att utröna om antalet intravitrealinjektioner med ranibizumab kan minskas om behandlingen kombineras med PDT. Ungefär 300 patienter kommer att rekryteras till vardera studien och de beräknas pågå i två år [26].

Det pågår ytterligare ett antal studier. En europeisk epidemiologisk studie är i rekryteringsfasen. En stor studie omfattande mer än 4 000 patienter (med två doser ranibizumab, SAILOR) pågår.

### Identifierade kunskapsluckor

- Det är oklart vilken effekt som uppnås om injektionerna ges mindre ofta än en gång i månaden.
- Det saknas kunskap om effekterna av behandling under längre tid än två år.
- Det är oklart om påbörjad behandling kan avslutas eller om det krävs återkommande behandlingsomgångar för att effekten ska bestå.
- Kunskapen om värdet av att kombinera behandling med ranibizumab med PDT är otillräcklig.
- Kunskapen om metodens kostnadseffektivitet är otillräcklig.

**Tabell 3** Behandling med ranibizumab vid neovaskulär AMD. Indikation/prioritering, finansiering samt antal kliniker.

| Indikation/prioritering   | Finansiering  | Antal kliniker |
|---|---|----------------|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>Behandlar enbart det sist drabbade ögat</li> </ul>   | Finansiering klar för två, medan tre inte fått den ordnad men har börjat ändå             | 5              |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>Behandlar enbart det först drabbade ögat</li> <li>Aktiva membraner, dvs aktivitetstecken som synförsämring under den senaste tremånadersperioden, blödning i ögonbotten och/eller att man på angiografi upptäcker tillväxt av kärlnybildning (&gt;10%)</li> <li>Alla typer av AMD</li> </ul> | Finansiering klar för tre, medan en startat utan att finansieringen var ordnad            | 4              |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>Behandlar samtliga fall med klassisk kärlnybildning</li> <li>Behandlar endast det sist drabbade ögat (ej vid synskärpa &lt;0,1) vid okkult kärlnybildning</li> </ul>   | Tillfällig finansiering   | 1              |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>Behandlar samtliga fall med klassisk kärlnybildning</li> <li>Aktiva membraner</li> <li>Behandlar i högst 6 månader</li> <li>Behandlar endast vid synskärpa &gt;0,1</li> </ul>  | Finansieringen ordnad   | 1              |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>Behandlar i stort sett alla, men ej vissa myoper (patienter med närsynthet)</li> <li>PDT endast vid PCV eller om patienten avböjer injektion</li> </ul>  | Finansiering är löst för en klinik men endast tillfälligt eller inte alls löst för övriga | 5              |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>Behandlar alla typer av CNV pga AMD utan restriktioner om patienten inte avböjer behandling</li> <li>Behandlar PCV med PDT eftersom det har god effekt i dessa fall</li> </ul>   | Finansieringen delvis ordnad  | 1              |

AMD = Åldersrelaterad makuladegeneration; CNV = Koroidal kärlnybildning; PCV = Polypoidal choroidal vasculopathy; PDT = Fotodynamisk terapi

### Följande producent har givits möjlighet att kommentera manus

- Novartis AB

### Litteratursökning och kvalitetsgranskning

Litteratursökning har utförts i databaserna PubMed, Cochrane Library och Embase t o m januari 2008. För en mer detaljerad beskrivning av vilka söktermer och begränsningar som använts, se Tabell 4. Dessutom har information om de berörda läkemedlen hämtats från respektive European Public Assessment Report (EPAR) i EMEA:s databas över godkända läkemedel. Förutom sökningar i databaser har referenslistor granskats i relevanta arbeten.

De studier som inkluderats är i första hand randomiserade kontrollerade studier (RCT). De kriterier som legat till grund för bedömningen av studiernas bevisvärde är förutom studiedesign också faktorer som populationens storlek, bortfall, uppföljningstid, effektmått och klinisk relevans.

### Bindningar och jäv

Sakkunniga och granskare har i enlighet med SBU:s krav inlämnat deklARATION rörande bindningar och jäv. Dessa dokument finns tillgängliga på SBU:s kansli. SBU har bedömt att jäv inte föreligger.

**Tabell 4** Sökstrategi.

| PubMed 1950–2008 (januari)   |     |   |
|--|-----|---|
| <b>Sökstrategi: effekt av ranibizumab och ekonomiska aspekter</b>                  |     |   |
| Macular degeneration   | AND | Ranibizumab (SN)<br>Ranibizumab (TW)<br>Lucentis (TW) |
| OR   |     |   |
| Macular degeneration (TW)<br>Amd (TW)  | AND | Ranibizumab (TW)<br>Lucentis (TW)                     |
| Cochrane library vers 1–2008   |     |   |
| <b>Sökstrategi: effekt av ranibizumab och ekonomiska aspekter</b>                  |     |   |
| Macular degeneration<br>"macular degeneration"<br>(ti, ab, kw)<br>amd (ti, ab, kw) | AND | Ranibizumab (ti, ab, kw)<br>Lucentis (ti, ab, kw)     |
| Embase 1974–2008 (januari)   |     |   |
| <b>Sökstrategi: effekt av ranibizumab</b>  |     |   |
| Ranibizumab  | AND | Retina macula age related degeneration                |
| <i>Limits: Humans</i>  |     |   |

Söktermerna i PubMed har utgjorts av MeSH-termer (NLM:s kontrollerade nyckelord, Medical Subject Heading) om inget annat anges. **TW** = text word; **SN** = substance name

Söktermerna i Cochrane library har utgjorts av MeSH-termer (NLM:s kontrollerade nyckelord, Medical Subject Heading) om inget annat anges. **ti** = title; **ab** = abstract; **kw** = keyword

Söktermerna i Embase har utgjorts av nyckelord specifika för databasen.

## Referenser

- Ferrara N, Damico L, Shams N, Lowman H, Kim R. Development of ranibizumab, an anti-vascular endothelial growth factor antigen binding fragment, as therapy for neovascular age-related macular degeneration. *Retina* 2006;26(8):859-70.
- Narayanan R, Kuppermann BD, Jones C, Kirkpatrick P. Ranibizumab. *Nat Rev Drug Discov* 2006;5(10):815-6.
- Regillo CD, Brown DM, Abraham P, Yue H, Ianchulev T, Schneider S et al. Randomized, Double-Masked, Sham-Controlled Trial of Ranibizumab for Neovascular Age-related Macular Degeneration: PIER Study Year 1. *Am J Ophthalmol* 2008;145(2):239-48.
- Verteporfin In Photodynamic Therapy Study Group. Verteporfin therapy of subfoveal choroidal neovascularization in age-related macular degeneration: two-year results of a randomized clinical trial including lesions with occult with no classic choroidal neovascularization – verteporfin in photodynamic therapy report 2. *Am J Ophthalmol* 2001;131(5):541-60.
- Bressler NM. Photodynamic therapy of subfoveal choroidal neovascularization in age-related macular degeneration with verteporfin: two-year results of 2 randomized clinical trials–tap report 2. *Arch Ophthalmol* 2001;119(2):198-207.
- European Medicines Agency (EMA). European Public Assessment Report (EPAR) – Visudyne. Scientific discussion. <http://www.emea.europa.eu/humandocs/Humans/EPAR/visudyne/visudyne.htm>.
- European Medicines Agency (EMA). European Public Assessment Report (EPAR) – Visudyne. Product information. <http://www.emea.europa.eu/humandocs/Humans/EPAR/visudyne/visudyne.htm>.
- European Medicines Agency (EMA). European Public Assessment Report (EPAR) – Macugen. Scientific discussion. <http://www.emea.europa.eu/humandocs/Humans/EPAR/macugen/macugen.htm>.
- Rosenfeld PJ. Intravitreal avastin: the low cost alternative to lucentis? *Am J Ophthalmol* 2006;142(1):141-3.
- Rosenfeld PJ, Brown DM, Heier JS, Boyer DS, Kaiser PK, Chung CY et al. Ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med* 2006;355(14):1419-31.
- Fung AE, Lalwani GA, Rosenfeld PJ, Dubovy SR, Michels S, Feuer WJ et al. An optical coherence tomography-guided, variable dosing regimen with intravitreal ranibizumab (Lucentis) for neovascular age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol* 2007;143(4):566-83.
- Brown DM, Kaiser PK, Michels M, Soubrane G, Heier JS, Kim RY et al. Ranibizumab versus verteporfin for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med* 2006;355(14):1432-44.
- European Medicines Agency (EMA). European Public Assessment Report (EPAR) – Lucentis. Scientific discussion. <http://www.emea.europa.eu/humandocs/Humans/EPAR/Lucentis/Lucentis.htm>.
- Heier JS, Boyer DS, Ciulla TA, Ferrone PJ, Jumper JM, Gentile RC et al. Ranibizumab combined with verteporfin photodynamic therapy in neovascular age-related macular degeneration: year 1 results of the FOCUS Study. *Arch Ophthalmol* 2006;124(11):1532-42.
- Chang TS, Bressler NM, Fine JT, Dolan CM, Ward J, Klesert TR. Improved vision-related function after ranibizumab treatment of neovascular age-related macular degeneration: results of a randomized clinical trial. *Arch Ophthalmol* 2007;125(11):1460-9.
- la Cour M. Intravitreal VEGF-inhibitors: is Avastin a generic substitute for Lucentis? *Acta Ophthalmol Scand* 2007;85(1):2-4.
- Gaudreault J, Fei D, Rusit J, Suboc P, Shiu V. Preclinical pharmacokinetics of Ranibizumab (rhuFabV2) after a single intravitreal administration. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2005;46(2):726-33.
- Heier JS, Antoszyk AN, Pavan PR, Leff SR, Rosenfeld PJ, Ciulla TA et al. Ranibizumab for treatment of neovascular age-related macular degeneration: a phase I/II multicenter, controlled, multidose study. *Ophthalmology* 2006;113(4):633.e1-4.
- Apte RS. Retinal pigment epithelial tear after intravitreal ranibizumab for subfoveal CNV secondary to AMD. *Int Ophthalmol* 2007;27(1):59-61.
- Bakri SJ, Kitzmann AS. Retinal pigment epithelial tear after intravitreal ranibizumab. *Am J Ophthalmol* 2007;143(3):505-7.
- Carvounis PE, Kopel AC, Benz MS. Retinal pigment epithelium tears following ranibizumab for exudative age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol* 2007;143(3):504-5.
- Kiss C, Michels S, Prager F, Geitzenauer W, Schmidt-Erfurth U. Retinal pigment epithelium tears following intravitreal ranibizumab therapy. *Acta Ophthalmol Scand* 2007;85(8):902-3.
- Lee GK, Lai TY, Chan WM, Lam DS. Retinal pigment epithelial tear following intravitreal ranibizumab injections for neovascular age-related macular degeneration. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2007;245(8):1225-7.
- Neubauer AS, Holz FG, Schrader W, Back EI, Kühn T, Hirneiss C et al. [Cost-utility analysis of ranibizumab (Lucentis) in neovascular macular degeneration]. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 2007;224(9):727-32.
- Raftery J, Clegg A, Jones J, Tan SC, Lotery A. Ranibizumab (Lucentis) versus bevacizumab (Avastin): modelling cost effectiveness. *Br J Ophthalmol* 2007;91(9):1244-6.
- Kaiser PK. Verteporfin photodynamic therapy and anti-angiogenic drugs: potential for combination therapy in exudative age-related macular degeneration. *Curr Med Res Opin* 2007;23(3):477-87.

### SBU – Statens beredning för medicinsk utvärdering

SBU är en statlig myndighet som kritiskt granskar hälso- och sjukvårdens metoder och utvärderar metodernas nytta, risker och kostnader. Målet är ett bättre beslutsunderlag för alla som avgör vilken sjukvård som ska bedrivas.

I rapporterna från SBU Alert redovisas kunskapsläget rörande nya metoder inom hälso- och sjukvården avseende patientnytta, ekonomiska och etiska konsekvenser samt påverkan på sjukvårdens organisation och struktur. Rapporterna skrivs och publiceras i samarbete med sakkunniga inom respektive ämnesområde, Socialstyrelsen, Läkemedelsverket och Sveriges Kommuner och Landsting samt med en särskild rådsgrupp (Alerträdet), knuten till SBU Alert.

Publicering av SBU Alert-rapporter sker på SBU:s hemsida där det även finns en kostnadsfri prenumerationstjänst.

SBU Alert-rapport nr 2008-03. ISSN 1652-7151 (webb).

Ansvarig utgivare: Måns Rosén, Direktör SBU

SBU, Box 5650, 114 86 Stockholm  
[www.sbu.se/alert](http://www.sbu.se/alert) • [alert@sbu.se](mailto:alert@sbu.se)

### SBU Alert

Ingemar Eckerlund, Programsamordnare  
 Anne Christine Berg, Projektassistent  
 Karin Rydin, Projektledare och ansvarig för litteratursökning  
 Elin Rye, Publikationskoordinator  
 Helene Törnqvist, Projektledare  
 Lena Wallgren, Projektassistent  
 Johan Wallin, Projektledare

### Alerträdet

Jan-Erik Johansson, Ordförande, Professor, Urologi  
 Christel Bahtsevani, Universitetsadjunkt, Omvårdnad  
 Bo Carlberg, Docent, Internmedicin  
 Jane Carlsson, Professor, Sjukgymnastik  
 Per Carlsson, Professor, Hälsoekonomi  
 Björn-Erik Erlandson, Professor, Medicinsk teknik  
 Mårten Fernö, Professor, Experimentell onkologi  
 Stefan Jutterdal, Utvecklingsdirektör  
 Viveca Odling, Professor, Gynekologi  
 Thomas Tegenfeldt, Dr, Anestesi och Intensivvård  
 Jan Wahlström, Professor emeritus, Klinisk genetik  
 Katrine Åhlström Riklund, Professor, Medicinsk radiologi och Nuklearmedicin