



VEGF-hämmare vid behandling av våt makuladegeneration

Litteraturstudie

Simon Warren

Examensarbete i farmaci 15 hp
Receptarieprogrammet 180 hp
Rapporten godkänd: xx månad 20XX
Handledare: Jörn Schneede

Sammanfattning

Introduktion: Kroppens blodkärl påverkas av en växtfaktor, proteinet *Vascular Endothelial Growth Factor* (VEGF). Denna växtfaktor kan hos vissa individer ge upphov till bildning av nya, svagare blodkärl i ögats retina, som är benägna att brista och läcka ut blod och vätska. Om läckaget når centrum för vår synskärpa, gula fläcken, leder detta till en så kallad våt makuladegeneration. Sjukdomen är den vanligaste orsaken till grav synnedsättning bland äldre.

På senare år har nya behandlingsalternativ kommit, där läkemedel som binder till och hämmar VEGF kan injiceras i ögat. Dessa läkemedel består av ett monoklonala antikroppar. Flertalet studier har visat att de nya behandlingarna kan ge en förbättrad prognos för patienten, och läkemedlet ranibizumab (Lucentis) blev efter ett godkännande 2006 förstahandsvalet. Dessvärre har kostnaderna av ranibizumab kunnat stå för minst 10% av ett landstings totalbudget. Bevacizumab (Avastin) och aflibercept (Eylea) är två andra VEGF-hämmare som också används i dagsläget.

Syfte: Syftet med detta arbete är att jämföra VEGF-hämmarna ranibizumab, bevacizumab och aflibercept vid behandling av våt makuladegeneration. Studien ska innefatta en genomgång av läkemedlens effektivitet, säkerhetsaspekter, samt även en kostnadsanalys.

Metod: Sökning av artiklar till denna litteraturstudie har främst gjorts via databasen Pubmed. Randomiserade kontrollerade prövningar valdes ut. Eftersträvan var att studierna även skulle bestå av en jämförelse mellan läkemedelsbehandlingar "head-to-head". Även Google, FASS och Läkemedelsverkets hemsida har använts vid sökning av bakgrundsinformation.

Resultat: Samtliga åtta studier visar att aflibercept, bevacizumab och ranibizumab vid behandling av våt makuladegeneration ger upphov till medelförbättringar av synskärpan på ungefär 5-10 bokstäver på en ETDRS-tavla vid kontinuerlig dosering. "Head-to-head"-studierna visar att skillnaden mellan preparaten i effekt på synskärpan inte är signifikant vid månatligt doseringsintervall. Inga betydande skillnader i frekvens av aterotrombotiska händelser eller djupa ögoninflammationer kunde observeras mellan olika interventioner. Doskostnader för ranibizumab och aflibercept ligger på strax under 10 000 kr. Bevacizumabs doskostnad är ungefär 500 kr. Kringkostnader kommer även till detta för administrering och analysering.

Diskussion/slutsats: De skillnader i effekt som observerades bedömdes vara små i ett kliniskt sammanhang. Flera studier inkluderade över 1000 deltagare vilket gör resultaten av effektmåtten tillförlitliga. Ingen studie ingick som jämförde alla tre preparaten. Ur en säkerhetsaspekt, var deltagarantalen inte tillräckligt stora för att avgöra signifikanta skillnader i allvarliga, sällsynta biverkningar. Dock var dessa biverkningar lågfrekventa bland alla interventionerna, och det krävs en avvägning hur mycket extra det är värt att betala för ett läkemedel som kanske har en något bättre biverkningsprofil. Ranibizumab och aflibercept har fördelen att vara optimerade för ögoninjektioner, men är kotsamma. Afliberceptbehandling kan spara in kostnader genom färre doseringar. Bevacizumab som ursprungligen utvecklats för behandling av tumörsjukdomar har på senare år också blivit mer välbeprövat inom oftalmologin i och med preparatets prisnivå och nya studieresultat. Många länder och även flera svenska landsting har numera läkemedlet som förstahandsval. Ännu behövs dock nya studier samt fler behandlingsuppföljningar för att fastställa skillnader i säkerhet av VEGF-hämmarna i oftalmologin.

Nyckelord: Aflibercept, bevacizumab, ranibizumab, VEGF-hämmare, våt makuladegeneration

Appendix

Definitioner:

BCVA: *Best Corrected Visual Acuity*. En mått för synskärpa. Normalsyn är 20/20, medan exempelvis 20/40 innebär att en person klarar att identifiera lika många bokstäver från 20 feet (ca 6,1 m) som någon med normalsyn klarar av från 40 feet.

ETDRS: Kliniska studier använder ofta en standardiserad *Early Treatment Diabetic Retinopathy Study* (ETDRS) för att mäta synskärpan. Bedömning görs med hjälp av en syntavla och utifrån antalet bokstäver som kan identifieras på olika avstånd.

Fluoresceinangiografi: Fluoresceinangiografi är en kontraströntgen, där färgämnet fluorescein-isotiocyanat injiceras i blodet. En specialkamera tar sedan bilder av ögat där färgämnet kan ses läcka ur de sjukliga retinala kärlen [3, 7].

Intention To Treat-analys: En analyseringsmodell som ofta används i randomiserade kliniska prövningar. I denna modell inkluderas i studien även de deltagare som faller bort eller har protokollavvikelser, för att minska risken för bias [24].

Kontrollarm: Benämning av den behandlingsintervention som används som jämförande referenspunkt i en klinisk prövning.

Last Observation Carried Forward: Denna typ av *Intention-To-Treat*-analys innebär att alla uteblivna värden av en mätt variabel efter att en deltagare fallit bort ersätts av det senast observerade värdet hos den deltagaren [24].

”Noninferiority”-studie: En utformning av en klinisk prövning som visar att en ny behandling som testas inte är sämre än behandlingen den jämförs mot, med avseende på en specificerad gräns av utfallet för en undersökt variabel. Detta är tillämpningsbart för att kunna dra viktiga slutsatser även i studier där deltagarantalen är förhållandevis små [36].

OCT: Optisk Koherenstomografi. Denna analys utförs genom att skicka in speciella ljusstrålar som skannar av retina och ger en bild i tvärsnitt. Utifrån avbildningen erhålls information om makuladegenerationens utbredning [3, 7].

PRN-dosering: Från latin: *pro re nata* = ”vid behov”. Ett uttryck som ibland används vid dosering av läkemedel.

VFQ-25: Ett frågeformulär från *National Eye Institute*. Formuläret är ett test som ger en slutpoäng baserat på hur deltagarna besvarat 25 flervalsfrågor över synbesvärens yttrande, samt över hur vardagliga sysslor är påverkade [31].

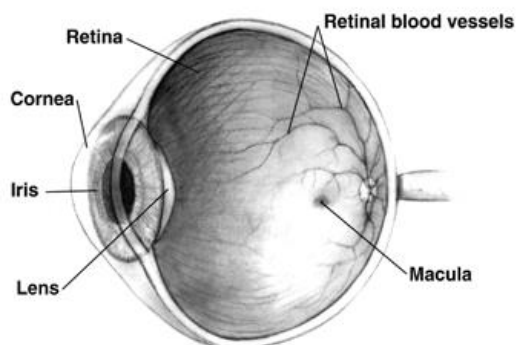
Innehållsförteckning

Sammanfattning.....	I
Appendix: Definitioner.....	III
Introduktion.....	1
1 Ranibizumab, bevacizumab och aflibercept.....	2
1.1 Administrering.....	2
1.2 Ranibizumab (Lucentis).....	2
1.3 Bevacizumab (Avastin).....	2
1.4 Aflibercept (Eylea).....	3
2. Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF)	3
2.1 VEGF-proteinerna och angiogenes.....	3
2.2 VEGF-hämning – genom bevacizumab, ranibizumab och aflibercept.....	3
3. VEGF-hämmarnas indikationer inom oftalmologin.....	5
3.1 Bakgrund – om ögat och makula.....	5
3.2 Wet AMD – våt åldersrelaterad makuladegeneration	5
3.3 DME – diabetiskt makulaödem.....	5
3.4 RVO – retinalvensocklusion.....	6
4. Syfte.....	6
5. Metod.....	6
6. Resultat.....	7
6.1 Studie 1.....	7
6.2 Studie 2.....	8
6.3 Studie 3.....	10
6.4 Studie 4.....	13
6.5 Studie 5.....	14
6.6 Studie 6.....	15
6.7 Studie 7.....	17
6.8 Studie 8.....	18
7. Diskussion.....	20
7.1 Metoddesign.....	20
7.2 Effektmått.....	21
7.3 Säkerhetsanalys.....	22
7.4 Kostnadsanalys.....	23
7.5 Styrkor och svagheter i denna litteraturstudie.....	24
8. Slutsats.....	24
9. Tackord.....	25
10. Referenser	26

Introduktion

Med en medellivslängd hos befolkningen i den utvecklade delen av världen som spås fortsätta att stadigt öka under decennier som kommer [1] är det av vikt att forskningen hittar nya läkemedel som inte bara medför en ökad överlevnad, utan även kan bidra till att upprätthålla god livskvalitet. En vanlig orsak till försämrad livskvalitet bland många äldre är kraftig synnedbättring och blindhet. Ögonsjukdomen våt åldersrelaterad makuladegeneration, våt AMD, är den allra främsta orsaken till grav synnedbättring hos personer över 65 år i västvärlden. Prognosen är dålig och tidigare har det endast funnits behandlingsmetoder som i bästa fall kunnat bromsa upp sjukdomsförloppet [2, 3]. Sedan 2006 finns det nya läkemedlet ranibizumab (Lucentis) som är indicerat för just våt AMD och har kommit att bli den behandling som idag är förstahandsvalet. Ranibizumab hör till gruppen VEGF-hämmare, som är proteiner med förmåga att hämma kärltillväxt.

Ögats makula – gula fläcken – är det området i retina, som ger upphov till vår synskärpa och det centrala synfältet. En så kallad makuladegeneration sker när skada uppstår till följd av blödningar från sjukliga kärlförändringar i ögat. Läckage av blod och vätska in under gula fläcken benämns även som ett makulaödem. Förutom åldersrelaterade kärlförändringar kan även diabetes eller blodproppar i något av näthinnans kärl ge upphov till detta. Dessa sjukdomstillstånd benämns diabetiskt makulaödem, DME, och retinalvensocklusion, RVO. Gemensamt för alla dessa ögonindikationer är att ett så kallat VEGF-protein, en växtfaktor som tros ha en central roll vid de sjukliga kärlförändringarna [4, 5]. Möjligheten att hämma detta protein har därför blivit ett hett forskningsområde.



Figur 1. Tvärsnitt av öga (Figur fritt tillgänglig från Wikipedia).

Många stora studier har visat att VEGF-hämmare har god effekt vid behandling av makuladegeneration. Administreringen sker via en injektion i ögats glaskropp, men ett problem är att behandlingen regelbundet måste upprepas för att effekten ska kvarstå. Varje injektionstillfälle är förenat med en viss risk för biverkningar i form av infektion i ögat eller allvarliga men sällsynta vaskulära händelser. I denna litteraturstudie har fokus lagts på de tre VEGF-hämmarna ranibizumab (Lucentis), bevacizumab (Avastin) och aflibercept (Eylea), inom oftalmologin.

1. Ranibizumab, bevacizumab och aflibercept

1.1 Administrering

VEGF-hämmare i oftalmologin administreras genom intravitreal injektion, det vill säga direkt injektion i ögats glaskropp, under kontrollerade aseptiska förhållanden. Proceduren, som sker under bedövning, går snabbt och ger normalt inte upphov till smärta. Den brukar följas av att patienten upplever dimsyn. Antibiotika, i form av ögondroppar, ges i anslutning till injektionen, eftersom det med alla intravitreal injektioner medföljer en liten risk för allvarliga ögoninflammationer. Endoftalmit och uveit är exempel på två djupgående inflammationer som har observerats hos enstaka individer. Den injicerade volymen av VEGF-hämmare är 50 µl, och doseringsintervallerna är normalt en månad. Utvärderingar av patientens synskärpa görs vid kontroller i samband med varje återbesök, varefter ny injektion ges om inte en maximal effekt av behandlingen kan ses. Om en maximal behandlingseffekt uppnåtts, brukar vidare injektioner ges vid behov [6, 7].

1.2 Ranibizumab (Lucentis)

Läkemedlet ranibizumab är särskilt framtaget av företaget Genentech för att passa just vid ögonindikationer. Den verksamma molekylen ranibizumab är ett fragment av en antikropp. I tre randomiserade studier – MARINA, ANCHOR och PIER – med sammanlagt 1323 deltagare, har den kliniska effekten och säkerheten visat på positiva resultat vid våt AMD. Detta ledde till ett godkännande 2006 av båda amerikanska läkemedelsmyndigheten (FDA) och Läkemedelsverket. Senare har preparatet även godkänts för indikationerna DME och RVO. Den rekommenderade dosen är 0,5 mg (i 50 µl) en gång i månaden, och kostnaden per dos i Sverige var 2011 ungefär 9000 kr [6, 8, 9].

1.3 Bevacizumab (Avastin)

Bevacizumab är liksom ranibizumab utvecklat av Genentech, och marknadsförs i Europa av Roche. Den verksamma molekylen bevacizumab är en fullängdsantikropp som är utvecklad med ändamålet att behandla tumörsjukdomar. Vid onkologiskt bruk administreras preparatet i en cirka 1000 gånger högre dos jämfört med dosen vid en intravitreal injektion. I denna höga dos har en något ökad frekvens av aterotrombotiska bieffekter observerats [9]. "Off-label"-användning av Avastin för behandling av våt AMD har pågått sedan 2004, vilket innebär att läkemedlet förskrivs med en annan indikation än den det blivit godkänt för. Grunden till detta är att preparatet i små studier visade på förbättrade resultat av synskärpan vid våt AMD, och sågs som ett bättre alternativ än de tidigare gula fläcken-behandlingarna verteporfin (Visudyne) och pegaptanib (Macugen). Verteporfin, som används vid en form av laserbehandling, och pegaptanib som är en äldre VEGF-hämmare är båda godkända för våt AMD. De har dock mycket sällan visat sig ge förbättringar i synskärpa hos patienten [3, 6, 7].

Genentech har aldrig ansökt om godkännande för indikationen våt AMD, då preparatet inte varit lika välbeprövat i oftalmologiska studier som ranibizumab, och ansetts ha en mer osäker säkerhetsprofil. Kostnaden för Avastin är dock väsentligt lägre, ungefär 500 kr per dos, nästan en tjugondel av Lucentis pris på den svenska marknaden. Eftersom Avastin är godkänt för indikationen metastaserad kolorektalcancer, kan ampullerna som används vid denna behandling under aseptiska förhållanden fördelas i mindre doseringar till intravitreal injektioner. En farhåga är dock att detta förfarande kan ge upphov till en liten, men betydelsefull,

ökad risk för svårartad ögoninflammation. Doseringen är 1,25 mg bevacizumab i 50 µl vid varje injektionstillfälle [6, 7, 9, 10].

Den första "head-to-head"-studien mellan Lucentis och Avastin publicerades 2011 och presenterade en jämförelse av de två preparaten med avseende på effekt och säkerhet.

1.4 Aflibercept (Eylea)

Eylea, som ofta även kallas för "VEGF Trap-Eye", är en nykomling bland VEGF-hämmare och godkändes av Läkemedelsverket så sent som december 2012 för indikationen våt AMD [10]. Två stora studier, kallade VIEW 1 och 2, har legat till grund för godkännandet. Den verksamma molekylen aflibercept är ett fusionsprotein, som tagits fram för att hämma VEGF. Detta protein är specialdesignat för att ha en extra hög affinitet till VEGF, och preparatet har därför i sin marknadsföring av utvecklaren Regeneron och tillverkaren Bayer framhävts kunna upprätthålla behandlingseffekt även vid längre doseringsintervaller. Den rekommenderade dosen är 2 mg aflibercept i 50 µl varannan månad, efter tre initiala månadsvisa injektioner. Prissättning per dos är 8600 kr – i paritet med ranibizumab (Lucentis) [6, 11].

2. Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF)

2.1 VEGF-proteinerna och angiogenes

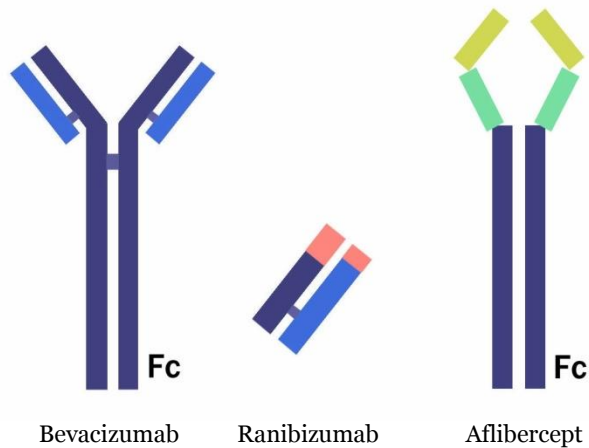
Vascular Endothelial Growth Factor är en familj av glykoproteiner, med en stimulerande effekt på tillväxten av endotelceller. Familjen innefattar VEGF-A, -B, -C, -D, och PlGF, *Placental Growth Factor*. Mest studerad är VEGF-A, som hos människan består av 8 exoner separerade av 7 introner och kodas av en enda gen. Proteinet har en N-terminal signalsekvens och en heparinbindande domän. Efter mRNA-splitsning uppkommer olika isoformer av VEGF-A som är aktiva dimerer och medverkar i processen där nya blodkärl utvecklas ur befintliga, så kallad angiogenes (från grekiska: *angio* = blodkärl, *genesis* = födelse) [13, 14, 15, 17].

VEGF och angiogenes spelar en viktig roll i flera fysiologiska processer. Det gäller exempelvis vid embryoutveckling, benbildning, utveckling av äggstockarnas gulkropp vid ägglossning och vid sårsläkning. Utöver denna påverkan av normala tillstånd i kroppen, sker ibland också en patologisk angiogenes. De två huvudområden inom patologin där VEGF har sin verkan är vid många typer av tumörtillväxt, och – centralt för denna uppsats – vid vaskulära sjukdomar i ögat [14, 15, 16].

Det råder fortfarande osäkerhet över hur regleringen av angiogenes sker, då detta är en komplex process. Flera olika tillväxtfaktorer samt inhibitorer ingår, och det krävs att en serie receptorer aktiveras för att angiogenes ska ske. Processen styrs dock ofta genom signalering av ett VEGF-protein, som det hastighetsbestämmande steget. I detta steg sker bindning till de två tyrosinkinasreceptorerna VEGFR-1 och -2, främst VEGFR-2. Vanligtvis är det VEGF-A som står för signaleringen, men även PlGF har visats spela en roll. Aktiveringen av endotelcellerna leder till att en tillväxt påbörjas och kärlen får dessutom en ökad permeabilitet. [14, 15, 16, 17, 18].

2.2 VEGF-hämning – genom bevacizumab, ranibizumab och aflibercept

VEGF-hämmarna bevacizumab, ranibizumab och aflibercept (figur 2) binder alla till VEGF-A, vilket hindrar att tillväxtfaktorn binder sig till receptorerna på endotelet. Därmed hämmas den överskjutande angiogenesen.



Figur 2. Molekylstrukturer av bevacizumab, ranibizumab och aflibercept – principiella modeller. Modifierad från figur 1, referens[13].

Bevacizumab har tagits fram ur en VEGF-antikropp från möss. Antikroppen har förmågan att känna igen alla VEGF-A-isoformerna. Humanisering av musantikroppen uppnåddes genom att överföra en specifik region från denna till en stomme av en human antikropp. Resultatet blev en 149-kDa, glykosylerad fullängds-IgG-antikropp med ett antigenbindande Fab-fragment. De två lätta kedjorna är kovalent bundna till två tunga kedjor, som i sin tur har en kovalent bindning mellan varandra. Tillverkning av bevacizumab sker i äggstockscellerna från kinesisk hamster (CHO-cells) [13]. Bevacizumab har en halveringstid i plasma på 18-20 dagar, vilket är vanligt för fullängdsantikroppar. Rapporter från studier visar att nivåerna av fria VEGF-proteiner i blodcirkulationen är kraftigt reducerade även en månad efter en injektion i glaskroppen, något som kan tyda på att även en intravitreal injektion av bevacizumab ger påverkan på systemet [9].

Ranibizumab är utvecklat från samma typ VEGF-antikropp från möss som bevacizumab. Humanisering utfördes med hjälp av en human antikropp med högre affinitet till VEGF-A. Molekylen modifierades till att bara bestå av det antigenbindande Fab-fragmentet som är 48-kDa långt, med en förbättrad affinitet och utan glykosylering. Tillverkning av detta fragment görs i *E. coli* [9, 13]. Molekylen har ingen Fc-del och har därför inte lika stor förmåga att passera den retinala blodbarriären och ta sig ut i systemkretsloppet, då Fc-delen av antikroppen medierar passagen genom denna barriär [13]. Ranibizumabs halveringstid i plasma är 2 h, och reduktionen av fritt plasma-VEGF är inte lika stor som hos bevacizumab. Dessutom finns en minskad benägenhet att interferera med metabolism, eftersom molekylen inte är glykosylerad [9, 13].

Aflibercept är ett designat fusionsprotein, med en extra hög affinitet till VEGF. Proteinet tillverkas i CHO-celler med rekombinant DNA-teknik. De två humana VEGF-receptorerna R-1 och R-2 har blivit sammanbundna med Fc-delen av en human IgG-antikropp. Denna fusion är gynnsam, då afliberceptmolekylen inte binder lika starkt till nätverket av proteiner och kolhydrater mellan cellerna, det så kallade extracellulärmatrix. Genom att bilda en ögonformad ”fälla” – *Trap Eye* – lockas VEGF-A proteiner att binda denna istället för till sina naturliga receptorer, och därmed hindras aktivering av kärltillväxt [6, 13, 19]. Efter injektion av aflibercept i glaskroppen sker övergång till blod mycket långsamt. I systemisk cirkulation är aflibercept observerat som ett stabilt komplex med VEGF, och nivåerna är låga. Systemiska effekter anses därför osannolika [6].

3. VEGF-hämmarnas indikationer inom oftalmologin

3.1 Bakgrund – om ögat och makula

Gula fläcken, makula, är ett område på 5 mm i diameter som sitter centralt på ögats retina, i bakre delen av ögat. Det här området ansvarar för att vår syn är skarp, och innehåller även en central fokalpunkt som heter fovea. Ljus som faller in i ögat fokuseras på makulan och förs vidare via syncellerna – stavar och tappar – som sänder nervsignaler till hjärnan. En degeneration av makula har därför en stor påverkan på synen och den centrala synskärpan [5, 16].

3.2 Wet AMD - våt åldersrelaterad makuladegeneration

Åldersrelaterad makuladegeneration delas upp i den torra och den våta formen. Torr form uppkommer av förtunning av retinas skyddande pigmentepitel, vilket leder till att synceller på sikt bryts ner. Oftast kan den torra AMD inte behandlas, men förloppet är dock långsamt. [4, 5].

10-15 % av all AMD är den mer svårartade våta formen, med ett mycket snabbare förlopp. Kraftig påverkan av synskärpan uppkommer ofta inom loppet av månader. Orsaken är de skador som uppkommer på makula som en följd av kärlnybildningen, koroidal neovaskularisering (CNV). De nybildade kärlen breder ut sig från lagret utanför retina som kallas återhinnan, koroidea. Inne i retina kan de svaga kärlen brista och avge blod och vätska som läcker in i eller under makula. Läckagen orsakar en svullnad av makula, varvid syncellerna tar skada [4, 5, 7]. Vid klassificeringen av våt AMD sker indelning i de två typerna klassisk och ockult koroidal neovaskularisering. Hos patienter med klassisk CNV går det att tydligt urskilja vilka blodkärl som läcker blod och vätska, medan vid den ockulta varianten är det inte möjligt att lokalisera läckande kärl. Det är vanligt med blandformer av klassisk och ockult CNV [3, 5, 20].

De första symtomen av våt AMD brukar vara att linjer upplevs som vågiga, och att centrala synfältet blir förvrängt. Eftersom detaljseendet försämras blir det svårt för många drabbade att utföra vardagliga sysslor som bilkörning eller läsning. Den försämrade förmågan att urskilja kontraster ger problem att känna igen ansikten. Däremot påverkas inte det perifera synfältet på samma sätt, och även i sena skeden av sjukdomen kan patienterna ha kvar en ledsyn [4, 7]. Omkring 3 500 personer i Sverige drabbas årligen av den våta formen. Sjukdomen förekommer i huvudsak på befolkning över 50 år, och risken ökar kraftigt upp i höga åldrar. 70% av alla drabbade får makuladegeneration på båda ögonen. Förutom hög ålder tycks de största riskfaktorerna för att utveckla våt AMD vara ärftlighet, rökning, vit etnicitet, ljusa ögon, och exponering till UV-strålning [3, 5, 7, 21].

3.3 DME – diabetiskt makulaödem

Retinopati är en samlingsbenämning på olika kärlrelaterade problem som kan uppstå i retina till följd av långvarig eller okontrollerad diabetes. Till dessa hör sjuklig kärlnybildning och makulaödem, DME. Vanliga symtom inkluderar suddigt seende, förvrängda linjer i centrala synfältet och försämrat kontrastseende. För att behandla diabetiskt makulaödem har laserbehandling länge varit standardbehandling, men även VEGF-hämmare har kommit att bli användbart hos många patienter [5, 22].

3.4 RVO - retinalvensocklusion

Retinalvensocklusioner kan uppstå antingen i den stora centrala venen som löper ut från retina, eller i de mindre förgreningarna av vener inuti retina. Ocklusionerna uppstår till följd av kärlförtjockningar som slutligen leder till en blockad, och en trombos inträffar. Central retinalvensocklusion, CRVO, finns i både en ischemisk och en icke-ischemisk variant. Var gränsdragningen mellan dessa två går är ibland svårt att avgöra, men den icke-ischemiska formen är den mindre allvarliga. Vanliga följder är retinala blödningar, makulaödem, förstörade retinala kärl, och en försämrad retinal blodförsörjning. En ökad produktion av VEGF-protein efter retinal ischemisk skada, kan i sin tur leda till skadlig kärlnybildning. CRVO drabbar nästan 5% av alla över 80 år, och hälften av patienterna är över 65 år. Ungefär en fjärdedel får den allvarliga CRVO-formen som inte sällan resulterar i glaukom eller blindhet [5, 22].

Retinal grenvensocklusion, BRVO, är ungefär tre gånger så vanligt som CRVO. Beroende på ocklusionens lokalisering kan svårighetsgraden av BRVO variera mycket från fall till fall, men de olika typer av skadliga efterverkningar som uppstår är lika dem hos CRVO-patienter.

Vanliga symtom vid en RVO är dimsyn och plötsliga synförluster. Flera faktorer som högt blodtryck, hyperkolesterolemi, diabetes och rökning ökar risken att drabbas [5, 22].

4. Syfte

Syftet med denna litteraturstudie är att jämföra VEGF-hämmarna ranibizumab (Lucentis), bevacizumab (Avastin), och aflibercept (Eylea) vid behandling av våt makuladegeneration. Studien omfattar en genomgång av läkemedlens effektivitet, säkerhetsaspekter, samt en kostnadsanalys.

5. Metod

Sökning av artiklar till denna litteraturstudie har framförallt gjorts i databasen Pubmed under perioden 20130403 till 20130526. Till en början kombinerades söktermerna 'ranibizumab', 'bevacizumab', 'aflibercept' med varandra sinsemellan med hjälp av ordet "AND". Detta för att i första hand hitta de studier som var jämförande mot en annan behandling, så kallade "head-to-head"-studier. För att vidare begränsa sökträffarna har även kombinationer med sökorden 'macular edema', 'macular degeneration', 'AMD', eller 'ophthalmology' använts.

Randomiserade kontrollerade prövningar var ett inklusionskriterie. Studier som var stora, humana, och prospektiva valdes ut. Urvalet styrdes även efter tillgängligheten av randomiserade kontrollerade prövningar och "head-to-head"-studier. Som ett tillägg användes U.S. National Institutes of Health's sökmotor ClinicalTrials.gov, för att få en bredare överblick av studierna som gjorts inom området VEGF-hämmare i oftalmologin.

Med hjälp av FASS, Läkemedelsverkets hemsida, Google, svenska och brittiska sjukvårdsupplysningar hittades bakgrundsinformation. Även referenser från utvalda artiklar har sökts upp för att hitta bakgrund om bland annat preparatens farmakologiska egenskaper.

6. Resultat

6.1 Studie 1:

“Ranibizumab for Neovascular Age-Related Macular Degeneration” [23].

År 2006 publicerades 2006 den s.k. MARINA-studien, en randomiserad, dubbelblind multicenterstudie fas III studie som utfördes i USA. Syftet med studien var att utvärdera behandling av våt AMD hos en grupp patienter över 50 år med ranibizumab.

Totalt 716 personer inkluderades mellan mars 2003 och december 2003. Inklusionskriterierna var att synskärpan låg mellan 20/40 och 20/320 (73 till 24 ETDRS-bokstäver), samt att symtomförsämring hade uppkommit nyligen. Dessutom fick CNV inte vara av ren klassisk typ. En uppdelning skedde beroende på om patienternas CNV klassificerades som antingen ockult eller minimalt klassisk. Inom båda grupperna randomiserades deltagarna i förhållande 1:1:1 till att få antingen ranibizumab 0,3 mg eller 0,5 mg eller placeboinjektion månadsvis i det ena ögat. Uppföljning av patienterna skedde efter 12 och 24 månader.

Den satta primära slutpunkten var andelen deltagare som förlorat färre än 15 bokstäver under ett år, vilket motsvarar 3 rader på en standardiserad ETDRS-syntavla. Sekundär slutpunkt var medelförändringen av synskärpa från baslinjen. Med hjälp av modellen *Last Observation Carried Forward*, hanterades bortfall av deltagare.

Efter 12 månader hade 94,5% (behandlad med 0,3 mg ranibizumab) och 94,6% (behandlad med 0,5 mg ranibizumab) av deltagarna förlorat färre än 15 ETDRS-bokstäver [tabell 1]. Efter 24 månader var siffrorna 92,0% för ranibizumab 0,3 mg och 90,0% för ranibizumab 0,5 mg. Hos kontrollgruppen hade 62,2% förlorat färre än 15 bokstäver vid 12 månaders behandling och 52,9% vid 24 månaders behandling.

De deltagare som förbättrat sin synskärpa med minst 15 bokstäver var efter 12 månader 24,8% för ranibizumab 0,3 mg, 33,8% för ranibizumab 0,5 mg och 5,0% för placebo. Liknande effekt sågs även efter 24 månaders uppföljning, där motsvarande andelar var 26,1%, 33,3% och 3,8%.

Genomsnittlig förbättring av synskärpa efter 12 månader var för grupp med 0,3 mg ranibizumab 6,5 bokstäver och för grupp med 0,5 mg ranibizumab 7,2 bokstäver. För kontrollgruppen sågs istället en genomsnittlig minskning på 10,4 bokstäver. Inga större förändringar i dessa resultat kunde påvisas efter 24 månader.

Skillnaden i effekt mellan ranibizumab-grupperna och placebo var signifikant ($p < 0,001$).

Tabell 1. Effektutfall efter 12 respektive 24 månader för grupperna 0,3 mg ranibizumab, 0,5 mg ranibizumab och placebo. Omarbetat från Figur 2, referens [23].

Interventioner 12 mån / 24 mån	< 15 förlorade bokstäver	≥ 15 vunna bokstäver	Synskärpa, medelförändring
(N = 238, 240, 238)	n / %	n / %	(antal bokstäver)
0,3 mg ranibizumab	225 / 94,5	59 / 24,8	+6,5
0,5 mg ranibizumab	227 / 94,6	81 / 33,8	+7,2
placebo	148 / 62,2	19 / 5,0	-10,4
0,3 mg ranibizumab	219 / 92,0	62 / 26,1	+5,4
0,5 mg ranibizumab	216 / 90,0	80 / 33,3	+6,6
placebo	126 / 52,9	9 / 3,8	-14,9

Bland ranibizumabpatienterna bekräftades 1 fall av endoftalmit och 6 fall av uveit [tabell 2]. I placebogruppen sågs inget fall. Övergående ökning av intraokulärt tryck sågs hos patienterna med aktiv behandling och i mindre utsträckning hos placebo-gruppen. Bland de aterotrombotiska händelser som inträffade kunde inte någon tydlig skillnad ses mellan interventionerna över 24 månader.

Tabell 2. Förekomst av vaskulära händelser och svåra ögoninfektioner för grupperna 0,3 mg ranibizumab, 0,5 mg ranibizumab och placebo. Omarbetat från Tabell 2, referens [23].

Intervention	Hjärtinfarkt, icke-dödlig	Stroke, icke-dödlig	Vaskulärt dödsfall	Endoftalmit	Uveit
	n / %	n / %	n / %	n / %	n / %
0,3 mg ranibizumab (N=238)	6 / 2,5	3 / 1,3	3 / 1,3	2* / 0,8*	3 / 1,3
0,5 mg ranibizumab (N=239)	3 / 1,3	6 / 2,5	3 / 1,3	3* / 1,3*	3 / 1,3
placebo (N=236)	4 / 1,7	2 / 0,8	4 / 1,7	0	0

* Efter analys bekräftades endast ett fall av endoftalmit, av fem förmodade fall.

6.2 Studie 2:

“Efficacy and Safety of Monthly versus Quarterly Ranibizumab Treatment in Neovascular Age-Related Macular Degeneration: The EXCITE Study” [25].

I en randomiserad, dubbelblind, aktivt kontrollerad multicenterstudie där patienter i Europa, Australien, Brasilien och Israel med våt AMD ingick, var syftet att jämföra behandling med ranibizumab i antingen en kvartalsvis eller en månadsvis dosregim. Med 353 deltagare från 59 centra, skedde allokering i förhållandet 1:1:1 till interventionerna 0,3 mg eller 0,5 mg ranibizumab kvartalsvis, eller till den aktiva kontrollgruppen 0,3 mg ranibizumab månadsvis. De olika grupperna balanserades vid baslinjen med avseende på utgångsvärden av synskärpa, retinal tjocklek och om AMD var av klassisk, minimalt klassisk eller ockult typ. Alla patienter var över 50 år och hade en aktiv kärlnybildning med en area motsvarande minst 50% av lesionens

storlek. För att inkluderas fick baslinjesynskärpan på det studerade ögat inte vara bättre än 73 bokstäver på ETDRS-tavlan, eller sämre än 24 bokstäver. Patienterna exkluderades om de tidigare behandlats för våt AMD. Interventionerna studerades med avseende både på en *Intention-To-Treat*-analys, där bortfallen inkluderades, och en ”per protokoll”-analys (PP), vilken inkluderade alla deltagare som genomgått studien utan väsentliga protokollavvikelser och där ett mått på BCVA fanns vid månad 12. *Last Observation Carried Forward* användes som ITT-modell.

Studietiden sattes till 1 år. Även de två grupperna med kvartalsvis dosregim gavs intravitreal injektioner av ranibizumab vid sina tre första besök på behandlingskliniken. Därefter gavs injektioner vid månad 5, 8 och 11. För att maskera dosregimen för dessa patienter, användes placeboinjektioner vid resterande månatliga återbesök. Det primära målet var medelförändringen av synskärpan, BCVA, för de olika interventionerna vid studiens slut. Sekundära mål innefattade andel patienter som vunnit minst 15 bokstäver i synskärpa, andel som förlorat mindre än 15 bokstäver, förändringar i den retinala tjockleken, och areaförändringar av CNV-lesioner. En medelförändring av synskärpan på 6,8 ETDRS-bokstäver vid studietidens slut var satt som den ”*non-inferiority*”-gräns som med $\geq 83\%$ statistisk säkerhet förkastar nollhypotesen att ingen signifikant skillnad av effektutfallen finns mellan ranibizumab kvartalsvis regim och den aktiva kontrollarmen ranibizumab månadsvis regim.

I tabell 3 ses andelen deltagare som fullföljde studien för respektive intervention, samt andelen deltagare som fullföljde utan betydande protokollavvikelser – den så kallade PP-populationen. Uppkomst av biverkningar var den vanligaste orsaken till bortfall i samtliga grupper.

Tabell 3. Antal deltagare vid studiens början, antal deltagare som fullföljt studien, samt antal deltagare som fullföljt studien utan betydande protokollavvikelser.

Intervention	Baslinje N	1 år N (fullföljt) / %	1 år N (PP) / %
0,3 mg ranibizumab/ kvartal	120	106 / 88,3	104 / 86,7
0,5 mg ranibizumab/ kvartal	118	95 / 80,5	88 / 74,6
0,3 mg ranibizumab/ månad	115	103 / 89,6	101 / 87,8

I PP-populationen visade alla grupperna upp likvärdiga medelförbättringar av synskärpan fram till 3:e månaden av studien, när samtliga interventioner fått injiceringar vid sina föregående besök på det centra där behandling gavs. Hos kvartalsvisa grupperna var förbättringen 6,8 och 6,6 bokstäver för 0,3 mg respektive 0,5 mg, att jämföra mot 7,5 bokstäver för den aktiva kontrollarmen. Mellan månad 3 och 12 minskade däremot i genomsnitt gruppen 0,3 mg ranibizumab kvartalsvis med 1,8 bokstäver, och 0,5 mg gruppen med 2,8 bokstäver. Samtidigt stod kontrollarmen 0,3 mg ranibizumab månadsvis för en medelökning på 0,8 bokstäver. Resultaten visade att gruppen 0,5 mg ranibizumab kvartalsvis inte uppfyllde ”*non-inferiority*” till den aktiva kontrollgruppen (95% KI -7,9 till -0,7). Det lägre värdet i konfidensintervallet låg under ”*non-inferiority*”-gränsen 6,8 bokstäver. Ur konfidensintervallet hos 0,3 mg ranibizumab kvartalsvis (95% KI -5,6 till 0,22) gick det ej att dra någon slutsats om teoretisk ”*non-inferiority*” till den månadsvisa ranibizumabgruppen. Hos ITT-populationen var resultaten av synskärpan medelförbättring liknande resultaten hos PP-populationen. Här nådde dock ingen av de kvartalsvisa grupperna ”*non-inferiority*” utifrån 95% KI.

Minskningen av den retinala tjockleken var efter 1 år liknande för de tre interventionerna i ITT-populationen. Gällande den genomsnittliga minskningen av aktiv kärlnybildning, visade gruppen 0,5 mg ranibizumab kvartalsvis upp bättre resultat än de övriga två, även om skillnaden inte var statistiskt signifikant.

Konjunktivala blödningar och ögonsmärta var de vanligaste okulära biverkningarna. Uppkomna aterotrombotiska biverkningar visade inte på någon skillnad mellan den grupp som fick en injektion/månad och den grupp som fick en injektion/kvartal. I gruppen 0,5 mg ranibizumab/kvartal drog sig 11% av deltagarna ur studien på grund av biverkningar, att jämföra med 3,3% och 5,2% för grupperna 0,3 mg ranibizumab/kvartal respektive 0,3 mg ranibizumab/månad.

6.3 Studie 3:

“Ranibizumab and Bevacizumab for Treatment of Neovascular Age-Related Macular Degeneration” [26, 27].

Resultaten efter 1 och 2 års uppföljning av den första omfattande ”head-to-head”-jämförelsen mellan ranibizumab och bevacizumab vid behandling av våt AMD redovisades 2011 och 2012. Studien benämndes *Comparison of Age-related Macular Degeneration Treatment Trials* (CATT).

Denna enkelblinda, “noninferiority”, multicenterstudie blockrandomiserade 1208 patienter vid 44 olika centra i USA i förhållande 1:1:1:1 till de fyra interventionerna ranibizumab 0,50 mg injicerat intravitrealt månadsvis eller vid behov, eller bevacizumab 1,25 mg intravitrealt antingen månadsvis eller vid behov. Ett center kom att exkluderas varvid deltagarantalet fick revideras till 1185. ”Noninferiority”-gränsen var satt till 5 bokstäver. Urvalsstorleken, ”sample-size”, hade räknats fram att ge 90% statistisk säkerhet om det var minst 277 deltagare i varje grupp. Analyser skedde med hjälp av *Intention-To-Treat*-modellen.

Rekrytering av deltagare pågick mellan februari 2008 och december 2009. Inklusionskriterier var en ålder på minst 50 år, att patienten hade en obehandlad nykärnbildning på ett öga, samt en synskärpa inom spannet 20/25 till 20/320.

Primärt mål var medelförändring i synskärpa efter ett år. Sekundära mål var patientandel som vunnit minst 15 bokstäver, förändringen av den retinala tjockleken, förekomst av vätska vid OCT-analys, uppkomna okulära och systemiska biverkningar, samt den årliga kostnaden för läkemedlet i varje intervention. Deltagare som fått månadsvis behandling tilldelades slumpvist efter ett år en intervention med samma preparat men antingen som månatlig eller vid behovsbehandling, medan ”vid-behovs-grupperna” behöll sina interventioner.

Efter varje månad utvärderades ”vid-behovs-grupperna” med hjälp av OCT, av oftalmologer, som inte kände till interventionen. Därefter togs beslut om varje individ var i behov av en ny behandling. Om spår av vätska fanns i OCT-analysen, var detta ett tecken på aktiv kärlnybildning.

Vid ett års uppföljning fanns data över effekt för 1105 patienter. Bortfall skedde genom att patienter missade besök vid behandlingsklinik, drog sig ur på grund av biverkningar eller dog (patienterna var ofta multisjuka).

I det primära utfallet för gruppen som fick månadsvisa injektioner av bevacizumab sågs en medelförbättring i synskärpa på 8,0 EDTRS-bokstäver från baslinjen, och

”vid-behovs-gruppen” hade 5,9 bokstävers förbättring. För ranibizumab var motsvarande värden 8,5 och 6,8 vunna bokstäver i ”månadsvisa” respektive ”vid-behovs-gruppen”. Efter att de fyra olika grupperna ställts i jämförelse mot varandra parvis, sågs inga signifikanta skillnader. Trots att ”vid-behovs-gruppen” av bevacizumab hade det något lägre värdet av de fyra, kunde ingen slutsats om detta dras. Övriga gruppers parvisa jämförelser ansågs ekvivalenta.

I det sekundära utfallet visade 31,3% av patienterna i bevacizumab månadsvisa gruppen en förbättring om minst 15 bokstäver. Siffrorna för bevacizumab vid behov låg på 28,0%. Ranibizumab månadsvis respektive vid behov låg på 34,2% och 24,9%. Skillnaderna var ej signifikanta. Primära och sekundära utfall visas i Tabell 4. En liten avvikelse sågs i andelen bevacizumab- och ranibizumabpatienter som uppvisade frånvaro av vätska under retina vid OCT-analys. Som följd av detta behövde bevacizumab ”vid-behovs-gruppen” i snitt 0,8 fler injektioner per patient under första året jämfört med ranibizumab ”vid-behovs-gruppen”.

Tabell 4. Resultat från CATT-studien år 1. Primära och sekundära mål av förändringar i synskärpa och anatomiska retinala förändringar hos patienterna som behandlades med bevacizumab eller ranibizumab, jämfört med baslinjevärden. Omarbetat från Tabell 2, referens [26].

Intervention	Synskärpa, medelförändring (antal bokstäver)	≥ 15 vunna bokstäver n / %	≥ 15 förlorade bokstäver n / %	Retinaltjocklek, medelförändring (µm)	Frånvaro av vätska på OCT n / %
Bevacizumab 4v (N = 265)	+8,0	83 / 31,3	16 / 6,0	-164	69 / 26,0
Bevacizumab v.b. (N = 271)	+5,9	76 / 28,0	23 / 8,5	-152	52 / 19,2
Ranibizumab 4v (N = 284)	+8,5	97 / 34,2	16 / 5,6	-196	124 / 43,7
Ranibizumab v.b. (N = 285)	+6,8	71 / 24,9	13 / 4,6	-168	68 / 23,9

Det förekom inga signifikanta skillnader i antalet dödsfall eller aterotrombotiska händelser mellan grupperna ($p > 0,20$). Bevacizumabpatienterna uppvisade högre andel systemiska biverkningar, 24,1%, jämfört med ranibizumabpatienter, 19,0% (95% KI, 1,01 till 1,66).

Patienterna som efter första året randomiserades om från en månatlig grupp till en ”vid-behovs-grupp”, kom att jämföras vid 2 års uppföljning mot data från år 1, medan övriga deltagare jämfördes mot baslinjen.

Med den nya dosregimen sågs resultat som var på likvärdig nivå med resultaten hos deltagarna som varit i en ”vid-behovs-grupp” under hela studien. En genomsnittlig försämring i synskärpa på -1,8 bokstäver förelåg vid ranibizumabs dosregimskifte, medan försämring för bevacizumabpatienter var -3,6. Även retinaltjockleken hade en liten ökning, och andelen patienter som var helt utan vätska vid OCT-analys var mindre än hos dem som stått kvar på sin månatliga intervention.

Medelförbättring av synskärpan och vinster/förluster i EDTRS-bokstäver hos grupperna med oförändrad dosregim var likvärdiga med resultaten från år ett (Tabell 5). Skillnaden sett till preparat var 1,4 bokstäver till ranibizumabs fördel ($p = 0,21$). Vid OCT-mätningarna sågs högre andel patienter utan vätska i de månatliga grupperna.

Tabell 5. Resultat från CATT-studien år 2. Primära och sekundära mål av förändringar i synskärpa och anatomaiska retinala förändringar hos patienterna som behandlades med bevacizumab eller ranibizumab, jämfört med baslinjevärden. Omarbetat efter Tabell 2, referens [27]

Intervention	Synskärpa, medelförändring (antal bokstäver)	≥ 15 vunna bokstäver n / %	≥ 15 förlorade bokstäver n / %	Retinaltjocklek, medelförändring (μm)	Frånvaro av vätska på OCT n / %
Bevacizumab 4v (N = 129)	+7,8	41 / 31,8	10 / 7,8	-84	39 / 30,2
Bevacizumab v.b. (N = 251)	+5,0	71 / 28,3	29 / 11,6	-84	35 / 13,9
Ranibizumab 4v (N = 134)	+8,8	44 / 33,2	9 / 6,7	-91	61 / 45,5
Ranibizumab v.b. (N = 264)	+6,7	81 / 30,7	19 / 7,2	-78	59 / 22,3

Aterotrombotiska händelser uppvisade inte någon signifikant skillnad mellan interventionerna ($p > 0,60$). Däremot var andelen deltagare som fått en eller flera betydande systemiska biverkningar överrepresenterade i bevacizumabgrupperna, 39,9% - jämfört med 31,7% för ranibizumab ($p = 0,009$). Detta gällde inte minst gastrointestinala störningar som förekommit hos 4,8% bland patienter med bevacizumab, men bara hos 1,8% i ranibizumabgrupperna ($p = 0,005$). Svårartade ögoninfektionen endoftalmit hade en frekvens på 7 deltagare i bevacizumabgrupperna och 4 deltagare i ranibizumabgrupperna.

Tabell 6. Säkerhetsprofil efter 2 år – Bevacizumab Vs. Ranibizumab. Antal uppkomna fall av allvarliga händelser hos deltagarna, för respektive preparat. Omarbetad från tabell 4, referens [27].

Preparat	Hjärtinfarkt, icke-dödlig n / %	Stroke, icke-dödlig n / %	Vaskulärt dödsfall n / %	Venös trombotisk händelse n / %	≥ 1 allvarlig icke-okulär biverkning n / %	Endoftalmit n / %
Bevacizumab (N=586)	7 / 1,2	8 / 1,4	14 / 2,4	10 / 1,7	234 / 39,9	7 / 1,2
Ranibizumab (N=599)	9 / 1,5	8 / 1,3	12 / 2,0	3 / 0,5	190 / 31,7	4 / 0,7

De genomsnittliga årliga läkemedelskostnaderna för varje patient hade 35-40 faldiga skillnader ”head-to-head”, till bevacizumabs fördel (Tabell 7).

Tabell 7. Läkemedelskostnader per patient. Omarbetat från tabell 2; referens [26], och tabell 2; referens [27].

Intervention	Läkemedelskostnad per patient, efter 1 år (\$)	Läkemedelskostnad per patient, efter 2 år (\$)
Bevacizumab 4v	595	1 170
Bevacizumab v.b.	385	705
Ranibizumab 4v	23 400	44 800
Ranibizumab v.b.	13 800	25 200

6.4 Studie 4:

“Ranibizumab versus Bevacizumab to Treat Neovascular Age-Related Macular Degeneration: One-Year Findings from the IVAN Randomized Trial” [28].

I en brittisk randomiserad ”noninferiority” multicenterstudie som löpte parallellt med CATT-studien [26, 27], jämfördes bevacizumab och ranibizumab med avseende på effekt och säkerhet vid behandling av våt AMD. Dessutom gjordes en kostnadsanalys. I studien deltog 610 patienter vid 23 sjukhus. De tilldelades interventionerna bevacizumab 1,25 mg eller ranibizumab 0,5 mg, antingen som månatlig behandling eller vid behov. Ett tillägg gentemot CATT-studien, var att i denna studie ingick även en faktoriell design, som möjliggjorde att median serumkoncentrationer av VEGF uppmättes hos deltagarna.

Patienterna allokerades genom blockrandomisering, med lika stor sannolikhet till alla de fyra behandlingsalternativen. Preparattilldelningen var blindad, men inte huruvida behandlingen skulle ges kontinuerligt eller ej. För att ingå krävdes en ålder av minst 50 år, att synskärpan uppnådde minst 25 bokstäver på EDTRS-tavlan, samt att det studerade ögat var tidigare obehandlat för våt AMD. Under första besöket vid behandlingskliniken gavs alla fyra interventionerna en intravitreal injicering av läkemedlet, vilket även skedde vid de två första månatliga återbesöken. Därefter startade hos ”vid-behovs-gruppen” utvärderingar vid varje återbesök, med hjälp av OCT-analys, angiografi och ögonbottenfotografering för att bedöma om ny injicering var aktuell. Bedömning gjordes utifrån statusen av retinal vätska eller spår av färskt blod, och om ny behandling var nödvändig utfördes den åter med 3 doser med månadsvisa intervall.

Studiens primära mål var medelförbättringen av synskärpan gentemot baslinjen efter två år. Skillnader i uppkomst av aterotrombotiska händelser eller hjärtsvikt mellan preparaten studerades också parallellt som en säkerhetsjämförelse.

I mellanrapporten som presenterade resultat efter ett års behandling, sågs en skillnad i förbättring av synskärpan på 1,99 bokstäver till ranibizumabs fördel. Resultatet innebar i och med den satta ”noninferiority”-gräsen på 3,5 bokstäver, att skillnaden i effekt mellan preparaten ej var kliniskt signifikant. Dessutom konstaterades att ”vid-behovs”-behandling hade en kliniskt ekvivalent effekt med månatlig behandling, med en skillnad på 0,35 bokstäver till den månatliga behandlingens fördel.

Anatomiska förändringar beträffande retinal tjocklek och andel patienter som uppvisade läckage av vätska på kontraströntgen av ögat, visade ej på signifikant skillnad i utfall mellan de två preparaten ($p = 0,90$ respektive $p = 0,36$). Däremot sågs en signifikant minskning av retinal tjocklek på 9% hos deltagare med månatlig dosregim ($p = 0,005$), och en signifikant lägre andel med läckage av vätska ($p = 0,002$) jämfört med icke-kontinuerlig dosregim.

Bevacizumabbehandling uppvisade lägre serum VEGF-koncentration jämfört med ranibizumab. Även kontinuerlig behandling uppmätte lägre serumkoncentration jämfört med "vid-behovs"-behandling.

Ingen signifikant skillnad kunde fastställas av aterotrombotiska händelser mellan grupperna ($p = 0,34$). Hjärtsvikt uppkom hos 3 patienter med ranibizumab och 1 patient med bevacizumab. En högre andel patienter i bevacizumabgrupperna, 12,5% drabbades av systemiska biverkningar, jämfört med 9,6% i ranibizumabgrupperna ($p = 0,25$). Biverkningsprofil ses i Tabell 8.

Tabell 8. Antal allvarliga biverkningar/aterotrombotiska händelser hos patienterna, för respektive preparat, vid uppföljning efter ett år. Omarbetat från tabell 3, referens [28].

Preparat	Hjärtinfarkt, icke-dödlig n / %	Stroke, icke-dödlig n / %	Vaskulärt dödsfall n / %	Hjärtsvikt n / %	≥ 1 allvarlig icke-okulär biverkning n / %
Bevacizumab (N = 296)	1 / 0,3	0	0	1 / 0,3	37 / 12,5
Ranibizumab (N = 314)	2 / 0,6	3 / 1,0	1 / 0,3	3 / 1,0	30 / 9,6

I kostnadsanalysen var preparatkostnaden 15-faldig för ranibizumab jämfört med bevacizumab. Även kostnader för administrering, olika analyser och sjukhusvistelser till följd av biverkningar, var inräknade i IVAN-studien. Huvudkostaden för ranibizumab, 85%, var för själva läkemedlet. Bevacizumabs huvudkostnad, 64%, var i form av administrering och monitoreringar.

Uppföljning efter 2-år har ännu inte publicerats.

6.5 Studie 5:

“A Randomised Double-Masked Trial Comparing the Visual Outcome after Treatment with Ranibizumab or Bevacizumab in Patients with Neovascular Age-Related Macular Degeneration” [29].

I denna randomiserade dubbelblinda multicenterstudien jämfördes bevacizumab och ranibizumab. Den genomfördes på 317 patienter med våt AMD på 10 kliniska centra i Österrike.

Deltagarna som rekryterades hade ett sedan innan obehandlat makulaödem på det studerade ögat, synskärpan låg mellan 20/40 och 20/320, och åldern var minst 50 år. Patienter med sjukdomen på båda ögonen, fick även en av studien oberoende behandling på det mindre drabbade ögat. Deltagarna allokerades genom blockrandomisering till interventionerna 1,25 mg bevacizumab och 0,5 mg ranibizumab, i block om 20. Till skillnad mot CATT-, och IVAN-studierna skedde allokeringen endast till två interventioner, vilket innebar att alla deltagarna

utvärderades för en ”vid-behovs”-injicering i samband med varje månatligt återbesök, en så kallad dosregim ”*pro re nata*” (PRN). Under de 3 första besöken fick alla patienter intravitreal injektioner. Behandling vid följande återbesök gavs om resultat av OCT-analyser, fluoresceinangiografi eller observerade förändringar i synskärpan uppfyllde minst ett av på förhand uppsatta kriterier för återinjicering. Kriterierna omfattade retinal tjockleksökning på minst 100 µm, ny area av klassisk kärlnybildning, ny blödning i gula fläcken eller minst 5 förlorade bokstäver med samtidig närvaro av vätska på OCT/kontraströntgen.

Primärt mål var medelförbättring i synskärpa efter ett år. Vinster/förluster i ETDRS-bokstäver studerades även. Med ”noninferiority”-gränsen satt till 7 bokstäver, uppnådde studien 95% statistisk säkerhet. Sekundära anatomiska mål var förändring i retinal tjocklek och areaförändringar av kärlnybildningslesioner.

Last Observation Carried Forward tillämpades i effektanalyserna. Efter ett år hade resultaten av synskärpan fullföljts för 78,6% i bevacizumabgruppen och 77,9% i ranibizumabgruppen. Medelförbättringen var 4,9 bokstäver hos patienterna med bevacizumab och 4,1 bokstäver hos dem med ranibizumab, och denna skillnad var inte signifikant ($p=0,78$). Ålder och utgångsvärdet på synskärpan vägdes in vid justering av resultatet. Inga signifikanta skillnader kunde heller ses av förändringar i retinal tjocklek och kärlnybildningslesioner ($p=0,81$ respektive $p=0,55$).

Tabell 9. Resultat av MANTA-studien. Primära och sekundära mål av förändringar i synskärpa och anatomaiska retinala förändringar hos patienter som behandlades med bevacizumab eller ranibizumab, jämfört med baslinjevärden.

Intervention	Synskärpa, medelförändring (antal bokstäver)	≥ 15 vunna bokstäver n / %	≥ 15 förlorade bokstäver n / %	Retinaltjocklek, medelförändring (µm)	CNV-lesion, medelförändring (optisk diskarea)
Bevacizumab (N = 154)	+4,9	36 / 23,4	8 / 5,2	-86,3	-2,34
Ranibizumab (N = 163)	+4,1	35 / 21,5	10 / 6,1	-89,9	-2,22

Aterotrombotiska händelser inträffade hos 5 patienter i bevacizumabgruppen (2 dödsfall), medan ranibizumabgruppen hade 3 händelser (2 dödsfall). Detta motsvarade 3,2% respektive 1,9% av interventionernas deltagare. Sammanlagt var 19 allvarliga biverkningar rapporterade i bevacizumabgruppen mot 15 i ranibizumabgruppen. Inga fall av endoftalmit sågs i studien.

6.6 Studie 6:

“Intravitreal Aflibercept Injection for Macular Edema Secondary to Central Retinal Vein Occlusion: 1-Year Results From the Phase 3 COPERNICUS Study” [30].

I en randomiserad, dubbelblind, fas III, multicenterstudie som inleddes 2009 i 70 centra över USA, Canada, Colombia, Indien och Israel, var syftet att studera aflibercepts effekt och säkerhet vid behandling av makulaödem, som orsakats av RVO. Studiens längd var satt till 2 år. Sammanlagt deltog 189 patienter, över 18 år,

med ett konstaterat RVO på ena ögat inom 9 månader före studiens start. Dessutom var ett kriterium att BCVA låg i ett intervall mellan 20/40 till 20/320, vilket motsvarar 24-73 bokstäver på EDTRS-tavlan. Retinala tjockleken fick ej understiga 250 µm.

Under 24 veckor gavs patienterna aflibercept 2 mg intravitrealt eller en placebo-injektion var fjärde vecka, efter att ha tilldelats dessa interventioner i förhållandet 3:2. Därefter fortsatte utvärderingar var fjärde vecka, som bestämde om deltagarna var i behov av en afliberceptinjicering. Detta gällde för båda ursprungliga interventionerna. Beslut om "vid-behovs"-behandling togs utifrån eventuella negativa retinala förändringar på OCT, samt även utifrån förlorade bokstäver, sedan senaste mätning. Primära målet var andelen ögon som vunnit minst 15 EDTRS bokstäver efter 24 veckor. Genomsnittlig förbättring av synskärpa, förändring i retinal tjocklek och resultat på National Eye Institutes frågeformulär VFQ-25, var uppsatta sekundära mål. VFQ-25.

Resultat efter 24 veckor visade att 56,1 % av afliberceptpatienterna hade förbättrat sig med 15 bokstäver eller mer, att jämföra mot 12,3% för placebo ($p < 0,001$). Vid en uppföljning efter 1 år stod den ursprungliga placebogruppen, som nu hade fått en "vid-behovs"-afliberceptregim, för en ökning till 30,1% av deltagarna som nådde målet om 15 bokstäver. Samtidigt hade i den ursprungliga afliberceptgruppen 55,3% av deltagarna minst 15 bokstävers vinst, även efter skiftet till "vid-behovs"-behandling.

I subgruppsanalys kunde konstateras att tydligare förbättringar sågs hos patienter som fått RVO-diagnos inom 2 månader före studien, jämfört med övriga.

Medelförbättring i synskärpa var för afliberceptgruppen 17,3 bokstäver vid 24 veckor, och 16,2 bokstäver efter 1 år. I gruppen som ursprungligen stod på placebo, var motsvarande siffror -4,0 och +3,8 bokstäver. Efter skiftet till aflibercept "vid-behovs"-behandling ökade därmed placebogruppen med 7,8 bokstäver.

Efter påbörjad intervention uppvisade afliberceptgruppen en drastisk minskning i retinal tjocklek, CRT. Efter 24 veckor var förändringen -457,2 µm, att jämföra med -144,8 µm för placebo. CRT efter 1 år var -413,0 µm för afliberceptgruppen sett från baslinjen, och -381,8 µm i gruppen som ursprungligen allokerats till placebo.

I VFQ-25 formuläret uppvisade båda grupperna en relevant visuell förbättring efter 1 år när poängen i testet bedömdes. Dock var skillnaden i effekt mellan aflibercept och placebo+aflibercept inte signifikant.

Snarlika frekvenser av okulära biverkningar sågs mellan interventionerna. De vanligaste var försämrad synskärpa, konjunktival blödning, ökat intraokulärt tryck och smärta. Ett fall av endoftalmit inträffade i afliberceptgruppen. Aterotrombotiska händelser förekom hos två patienter i placebogruppen och en patient i afliberceptgruppen, och de två vaskulära dödsfall som inträffade var båda före vecka 24 i placebogruppen.

6.7 Studie 7:

“VEGF Trap-Eye for Macular Oedema Secondary to Central Retinal Vein Occlusion: 6-Month Results of the Phase III GALILEO Study. *Ophthalmology*” [32].

Denna randomiserade, dubbelblinda, placebokontrollerade studie sattes upp vid 63 centra i Europa, Asien och Oceanien. Syftet var att analysera och utvärdera aflibercepts effektivitet och säkerhet vid behandling av RVO.

Till studien rekryterades 177 deltagare. De behandlades med antingen 2 mg aflibercept eller placebo var fjärde vecka, med allokering i förhållande 3:2 till respektive intervention. Åldersgräns var satt från 18 år. För att ingå krävdes ett obehandlat makulaödem som uppkommit till följd av RVO högst 9 månader innan start av behandling. Dessutom skulle CRT vara minst 250 µm, medan BCVA skulle ligga i intervallet 20/40 till 20/230.

En primär slutpunkt sattes upp, med andel patienter som erhållit minst 15 bokstäver jämfört med baslinje i BVCA efter 24 veckors behandling. Den huvudsakliga sekundära slutpunkten var förändringen i retinal tjocklek.

Efter 24 veckor hade 60,2 % (62/103) av patienterna i afliberceptgruppen förbättrad syn med minst 15 bokstäver, jämfört med 22,1% (15/68) i kontrollgruppen. Den genomsnittliga förbättringen av antal bokstäver var 18,0 respektive 3,3 st per deltagare. Skillnaderna var signifikanta ($p < 0,0001$). I en subgruppsanalys över personer som haft RVO-diagnos i mindre än 2 månader innan studien, sågs en ännu tydligare skillnad mellan de två interventionerna - 70,9% i afliberceptgruppen och 20,0% i kontrollgruppen visade en förbättring av minst 15 bokstäver.

Det antal deltagare som vid 24-veckorsuppföljningen hade förlorat en bokstav eller mer i synskärpa var 10,7% (11/103) i afliberceptgruppen och 39,7% (27/68) i kontrollgruppen. Andelen som förlorat 10 bokstäver eller mer var 7,8% (8/103) respektive 25,0% (17/68).

Den centrala retinala tjockleken hade minskat med 448,6 µm i medeltal hos afliberceptgruppen, medan kontrollgruppen uppvisade en minskning med 169,3 µm.

Det fanns en högre andel biverkningar som hade anknytning till ökat intraokulärt tryck i afliberceptgruppen, 9,6% (10/104), jämfört med 5,9% (4/68) i kontrollgruppen. Flera av dessa fall var dock förknippade med själva proceduren och inte läkemedlet i sig. I övrigt var också biverkningar som ögonsmärta och blödningar i konjunktivitan överrepresenterade i afliberceptgruppen. Den svårartade ögonglobsinfektionen endoftalmit förekom inte hos någon av deltagarna, däremot ett lindrigt fall av uveit i afliberceptgruppen. Inga tromboemboliska händelser eller dödsfall inträffade i någon av grupperna, under de 24 första veckorna.

6.8 Studie 8:

“Intravitreal Aflibercept (VEGF Trap-Eye) in Wet Age-Related Macular Degeneration” [33].

I dessa studierna jämfördes aflibercept *“head-to-head”* med månatlig ranibizumab-behandling, både i effekt och ur en säkerhetsaspekt. Hypotesen som testades gällde huruvida aflibercepts förhöjda affinitet till VEGF-proteinet skulle ge en mer långvarig effekt av *“vid-behovs”*-medicineringar jämfört med ranibizumab. I VIEW 1 randomiserades 1217 patienter vid 154 centra i USA och Canada, medan VIEW 2 hade 1240 patienter vid 172 centra i Europa, Mellanöstern, Asien och Latinamerika ingående i randomisering. Studierna pågick mellan 2007 och 2010.

De tre doseringsregimerna av aflibercept som jämfördes var 0,5 mg var 4:e vecka, 2 mg var 4:e vecka eller 2 mg var 8:e vecka, där randomisering skedde i förhållande 1:1:1 mot 0,5 mg ranibizumab var 4:e vecka. Deltagarna rekryterades enligt kriterier som återspeglade tidigare pivotala ranibizumab-studier. Åldersgränsen var 50 år, och makulaödem förelåg till följd av våt AMD. Dessutom skulle befintliga skador i gula fläcken till minst 50% bestå av koroidal kärlnybildning. Synskärpan skulle ligga i intervallet 25-73 EDTRS-bokstäver.

Fotografering och kontraströntgen som utfördes på retina, utvärderades av ett oberoende centra, liksom OCT-analyser. I samråd med myndigheter sattes mått upp för vad som skulle motsvara *“klinisk ekvivalens”* och för studierna aktuella *“noninferiority”*-gränser vid de primära och sekundära målen. *Intention-To-Treat*-modellen användes för att minska risken för bortfallsbias.

I resultaten vid uppföljningarna efter 1 år av VIEW 1 och 2, låg alla aflibercept-grupperna inom *“noninferiority”*-gränsen (10%) i förhållande till ranibizumab för det primära målet andel patienter som förlorat färre än 15 EDTRS-bokstäver. Dessutom låg resultaten inom *“noninferiority”*-gränsen för klinisk ekvivalens (5%).

I de sekundära målen uppvisades snarlika resultat mellan grupperna i en integrerad analys av VIEW 1 och 2 beträffande medelförbättring i synskärpa. Här sågs en drastisk förbättring direkt efter första injektionen, och vidare ökningar höll i sig över de 52 veckorna. Det intressanta fyndet var att 2 mg aflibercept var 8:e vecka resulterade i en medelförbättring som låg 0,3 bokstäver från interventionen månatlig ranibizumab (KI < 2 bokstäver).

Sekundära mål var även uppställda utifrån anatomiska förändringar. Mellan grupperna jämfördes areaförändring av aktiv kärlnybildning på kontraströntgen, förändring av retinal tjocklek och andel patienter som uppvisade frånvaro av retinal vätska vid OCT-analys. Resultaten för afliberceptgrupperna ansågs jämförbara *“head-to-head”* med ranibizumabgruppen. Utmärkande var att i de två aflibercept-interventionerna med 2 mg dosering sågs en extra hög andel patienter med frånvaro av vätska på OCT.

Tabell 10. Utfall av VIEW 1- och 2-studierna efter 52 veckor. Primär slutpunkt (antal patienter som förlorade <15 bokstäver) och sekundära slutpunkter. Omarbetad från tabell 2, referens [33].

Intervention	< 15 förlorade bokstäver	Synskärpa, medelförändring (antal bokstäver)	≥ 15 vunna bokstäver	Retinaltjocklek, medelförändring (µm)	Frånvaro av vätska på OCT
VIEW 1 / VIEW 2	n / %		n / %		n / %
2 mg aflib. 4v	289 / 95,1	+10,9	114 / 37,5	-116,8	184 / 64,8
0,5 mg aflib. 4v	286 / 95,0	+6,9	75 / 24,9	-115,6	148 / 56,7
2 mg aflib. 8v	284 / 94,4	+7,9	92 / 30,6	-128,5	168 / 63,4
0,5 mg ranib. 4v (N = 304, 301, 301, 304)	285 / 93,8	+8,1	94 / 30,9	-116,8	171 / 63,6
2 mg aflib. 4v	292 / 94,5	+7,6	91 / 29,4	-156,8	220 / 80,3
0,5 mg aflib. 4v	282 / 95,3	+9,7	103 / 34,8	-129,8	170 / 63,9
2 mg aflib. 8v	292 / 95,4	+8,9	96 / 31,4	-149,2	197 / 71,9
0,5 mg ranib. 4v (N = 309, 296, 306, 291)	291 / 94,8	+9,4	99 / 34,0	-138,5	162 / 60,4

Ur säkerhetsperspektiv, sågs ingen signifikant överrepresentation av varken okulära eller systemiska biverkningar i någon av grupperna i VIEW 1 och 2 [tabell 11]. Systemiska biverkningar uppkom oftare i VIEW 1-studien, men med likartad fördelning mellan grupper. Aterotrombiska händelser (vaskulärt dödsfall eller icke-dödlig hjärtinfarkt/stroke) hade också de en likartad förekomst i respektive intervention.

Tabell 11. Säkerhetsprofil för studierna VIEW 1 och 2. Antal uppkomna fall av allvarliga systemiska och lokala händelser för respektive intervention. Omarbetad från tabell 3, referens [33]

Intervention -	Aterotrombotisk händelse	≥ 1 allvarlig icke-okulär biverkning	≥ 1 allvarlig okulär biverkning	Endoftalmit
VIEW 1 / VIEW 2	n / %	n / %	n / %	n / %
2 mg aflib. 4v	2 / 0,7	40 / 13,2	7 / 2,3	3 / 1,0
0,5 mg aflib. 4v	7 / 2,3	50 / 16,4	6 / 2,0	0
2 mg aflib. 8v	6 / 2,0	51 / 16,8	3 / 1,0	0
0,5 mg ranib. 4v (N= 304, 304, 303, 304)	5 / 1,6	57 / 18,8	10 / 3,3	3 / 1,0
2 mg aflib. 4v	4 / 1,3	36 / 11,7	6 / 1,9	0
0,5 mg aflib. 4v	5 / 1,7	37 / 12,5	5 / 1,7	0
2 mg aflib. 8v	8 / 2,6	38 / 12,5	9 / 2,9	0
0,5 mg ranib. 4v (N = 309, 297, 307, 291)	5 / 1,7	26 / 8,9	9 / 3,1	0

7. Diskussion

Syftet med denna litteraturstudie var att jämföra ranibizumab, bevacizumab och aflibercept, vilka är de tre VEGF-hämmarna som i huvudsak används idag vid behandling av våt makuladegeneration.

Sammanfattningsvis kan sägas att för samtliga tre preparat visar resultaten att behandling med VEGF-hämmare förhindrar fortsatt synbortfall hos många patienter, vilket även kan ge vinster i livskvalitet. I studierna pekade också parvisa jämförelser mellan (ranibizumab och bevacizumab) samt (ranibizumab och aflibercept) på att läkemedlen kan anses likvärdiga sett till effektmått. Dock har de tre VEGF-hämmarna lite olika farmakologiska egenskaper. Detta medför exempelvis att bevacizumab kommit att bli ett "off-label"-alternativ, medan aflibercept kan ges med färre antal årliga doseringar jämfört med övriga två. Positivt är att det fanns många stora studier som har utförts inom området, och dessutom några som varit "head-to-head".

7.1 Metoddesign

Studiernas design har såväl flera styrkor som svagheter. Förutom att de studier som valdes ut hade ett högt deltagarantal, var även samtliga randomiserade och prospektiva. Detta sammantaget har bidragit till en ökad tillförlitlighet i resultaten. Ursprungligen var genomgående alla patienter och all analyserande personal, såsom oftalmologer, maskerade mot allokeringen till interventionerna. I den stora CATT-studien [26, 27] togs det dock upp i avsnittet om *assignment* att patienterna i ranibizumabgruppen fick hem räkningar där preparatnamnet stod med. Risken för bedömningsbias skulle i teorin ha kunnat öka i och med att den initiala maskeringen för många deltagare därmed upphörde. CATT-studien var också den enda av de åtta vilken angavs som enkelblind [26], möjligen beroende på detta.

I tabellerna över baslinjedemografi och livsstilsfaktorer fanns brister i studierna på flera punkter, vilka kan ha gett upphov till selektionsbias. I flera studier [23, 25, 26, 30, 32] togs ingen hänsyn till om patienterna var rökare eller inte. Det är känt att rökning är en riskfaktor för makuladegeneration, och kan antas vara en möjlig *confounder*. Här utmärkte sig IVAN-studien [28] som balanserade deltagarna utifrån deras rökvanor. En tänkbar *confounder* i IVAN-studien var i stället att ingen hänsyn togs till deltagarnas biologiska ursprung. På denna punkt var övriga studier bättre. I och med att ärftlighet tycks vara betydande vid uppkomst makulaödem, och vit population är överrepresenterad, bör detta vägas in vid en balansering. I ett förlängt perspektiv förekommer det dock interindividuella skillnader av riskbild också i en vit population, då individer med ljusa ögon drabbas mer. En studie, MANTA [29], angav ingen tabell över baslinjevariabler i artikeln. Medelförändring i synskärpa var uppsatt som primärt mål i fyra studier [25, 26, 28, 29], medan resterande studier hade detta som ett sekundärt mål. Samtliga studier använde en standardiserad ETDRS-syntavla. En fördel med att de uppsatta mätvariablerna var lika mellan studierna, är att det underlättar att sätta resultaten i relation till varandra. Direkta jämförelser mellan studierna medför dock risk för flera bias.

I CATT- och IVAN-studierna [26, 27, 28] togs god hänsyn till att populationen som studerades inkluderade många väldigt gamla och multisjuka personer, och vid allokeringen hade balansering med avseende på vaskulär sjukdomshistoria gjorts. Den höga medelåldern har överlag i studierna lett till bortfall. Ytterligare en potentiell risk för selektionsbias fanns i studierna med placebo grupp som kontrollarm [29, 30, 32], i och med att placebo gruppens deltagare i större utsträckning föll bort på grund av utebliven behandlingseffekt. I CATT-studien

försämrades också den statistiska säkerheten i samband med att det efter första året blev sex interventioner efter omrandomisering, med färre deltagare i fyra av dessa interventioner.

Positivt var att så många som fyra stora *“head-to-head”*-studier [26, 28, 29, 33] hittades för denna litteraturstudie. Normalt när olika läkemedel testas i kliniska prövningar, brukar företagen vara försiktiga just med att utföra försök mot andra nya eller etablerade behandlingsmetoder, då det finns en risk att utfallen av studien kan komma att väga emot deras läkemedel. Hellre används äldre behandlingsmetoder, som anses vara *“sämre”*, att studera mot. I studierna VIEW 1 och 2 [33], som finansierades av aflibercepts utvecklare, jämfördes preparatet mot det välbeprövade ranibizumab.

7.2 Effektmått

I resultaten över effektmått sågs för alla tre preparaten en positiv effekt av medelförbättringen av synskärpan vid månatlig behandling av patienter med våt makuladegeneration. Ranibizumab uppvisade i MARINA-studien [23] en signifikant bättre effekt jämfört med placebo. EXCITE-studien [25] visade att regelbunden månatlig användning av ranibizumab erhöll en bättre effekt jämfört med ett längre doseringsintervall, vilket är i linje med rekommendationen att preparatet bör ges månatligt för att upprätthålla behandlingseffekt.

Nämnvärda är resultaten av den 2-års uppföljda CATT-studien [27]. Detta var den första stora studien med bevacizumab inom oftalmologisk användning, och dessutom i en *“head-to-head”*-jämförelse med ett välbeprövat läkemedel. *“Off-label”*-användning hade under många år visat att bevacizumab haft en viss effekt på förbättringar i synskärpan [9]. Resultaten visade att det inte fanns någon kliniskt signifikant skillnad i effekt gentemot ranibizumab. Dessa observationer gjordes i ytterligare två studier [28, 29]. I CATT-studien kunde mer vätska på OCT-analys ses hos bevacizumabgruppen. Detta fynd kan peka på att bevacizumab behöver doseras något mer frekvent gentemot ranibizumab. Vidare går det att konstatera att också att *“vid-behovs”*-grupperna för båda preparaten visade ännu högre tendens till vätska på OCT, vilket talar för att månatlig dosregim är optimal.

I de två stora VIEW-studierna [33] bekräftades hypotesen att den specialkonstruerade afliberceptmolekylen är ändamålsenlig för att hämma VEGF, och effekt på synskärpa kunde upprätthållas även vid längre doseringsintervaller. Detta är ett betydande fynd när det dessutom sammanvägs med preparatets goda säkerhetsprofil som setts i flera studier [30, 32, 33].

Direkta jämförelser studierna sinsemellan är svårt att göra, då flera avvikelser i studiedesignen kan föreligga och dessutom måste hänsyn tas till att det fanns variationer i baslinjevärden hos deltagarna. Vad som ändå kan poängteras om fynden, är att i ett kliniskt sammanhang var de skillnader som sågs i förbättringar av synskärpan små. Detta är något som även författarna till IVAN-studien konstaterar [28].

I övrigt konstateras att de två studierna [30, 32] som behandlade patienter med CRVO-indikation uppvisar mycket högre värden av bokstavsvinster, vid test av synskärpan för deltagarna. Enligt Bayer beror de bättre värden på att studierna är anpassade för en annan VEGF-nivå i ögat [11]. En svaghet i IVAN- och MANTA-studierna [28, 29] var att inte alla resultat av effektmått redovisades i tabeller i artiklarna. Dock var IVAN-studien en halvtidsrapportering.

7.3 Säkerhetsanalys

I resultaten av säkerhetsanalyserna visade både aflibercept och ranibizumab upp gynnsamma profiler över biverkningar i förhållande till placebogrupper [23, 30, 32]. Även om studierna COPERNICUS och GALILEO (tillsammans 366 deltagare) hade en allokering i förhållande 3:2 mellan afliberceptgruppen och placebo, är det ändå värt att nämna att de få aterotrombotiska händelser som uppkom hade en högre frekvens i placebogruppen. Dessutom sågs bara ett fall vardera av de två djupa ögoninflammationerna endoftalmit och uveit. I de två stora VIEW-studierna sågs 3 fall av djupa ögoninflammationer i afliberceptgruppen och 3 i ranibizumabgruppen, där afliberceptpatienterna visserligen fick färre injektioner i den ena dosregimen med 8 veckors intervall.

I "head-to-head"-studierna mellan ranibizumab och bevacizumab [26, 28, 29] var även där de aterotrombotiska händelserna och djupa ögoninflammationerna jämnt fördelade mellan interventionerna. Eftersom alla randomiserade prövningar kan innehålla oförutsedda faktorer som inte går att bedöma, är det väldigt svårt att dra slutsatser om lågfrekventa biverkningar i studierna. Det hade behövts betydligt större deltagarantal och längre uppföljningstider, för att detektera en signifikant skillnad av en allvarlig händelse/biverkning som uppträder i låga frekvenser [26]. En vidare aspekt av detta är att i 1 års uppföljningen av CATT-studien, hade "vid-behovs"-grupperna för både bevacizumab och ranibizumab högre andel allvarliga systembiverkningar jämfört med grupperna som fick preparatet kontinuerligt. Detta pekar på att slumpen kan ha haft en inverkan, då överrepresentationen borde ha förekommit hos grupperna som fick läkemedel oftare.

I CATT-studiens första uppföljning [26] hade patienterna som fick bevacizumab fler systemiska händelser (39,9%) än de som fick ranibizumab (31,7%), och speciellt de gastrointestinala bieffekterna var vanligare. Denna överrepresentation skulle kunna förklaras med bevacizumabmolekylens farmakologiska egenskaper. Som en fullängdsantikropp är molekylen inte optimerad för behandlingar i ögat, och kan snabbare passera ut i blodcirkulationen där den har en mycket längre halveringstid än ranibizumab. Trots detta kunde inte författarna i CATT-studien dra slutsatsen att skillnaden i systemeffekter mellan preparaten var signifikant. Det gick inte att utesluta inverkan av andra faktorer [27].

Innan CATT-studien hade det varit svårt att bedöma bevacizumabs säkerhet, eftersom "off-label"-användande inte i samma utsträckning förs in i register [34]. En slutsats som kan dras efter denna studie är att om det skulle föreligga en signifikant förhöjd risk för aterotrombotiska biverkningar gentemot ranibizumab – vilket inte gick att avgöra – så visar ändå resultaten i studien på att det rör sig om biverkningar som är lågfrekventa. Detsamma gällde uppkomsten av endoftalmit. En viss ökad risk för de djupgående ögoninflammationerna tros finnas i och med ompackningsförfarandet. I LäkeMedelsverkets inventering av kunskapsläget hänvisas till en undersökning [34] som drog slutsatsen att ompackningen mellan sprutor av bevacizumab misstänktes leda till högre andel partiklar och proteinaggregat vilket skulle medföra ökad risk för inflammation i ögat [9].

Många väldigt gamla och multisjuka patienter ingick i studierna, vilket är en störande faktor vid bedömning av säkerhetsprofiler. Medelåldern i CATT-studien var nästan 80 år. Ett intressant fynd är att deltagarna i VIEW 2-studien hade en medelålder på ungefär 74 år att jämföra med ungefär 78 år i VIEW 1-studien. I VIEW 2-studien sågs också en tydlig lägre andel allvarliga icke-okulära händelser. Detta talar för att deltagarnas höga ålder är den klart dominerande faktorn som spelar in i säkerhetsprofilerna, och inte risken med själva behandlingen.

Gällande bias i studierna med avseende på säkerhetsvärderingen, bör nämnas att exempelvis en och samma patient kan ha fått flera olika biverkningar. Här fanns en styrka i CATT-studien, då det angavs i tabeller att biverkningar inom samma kategori bara räknats en gång per patient. I tabellen över säkerhet i MANTA-studien, angavs inte om flera biverkningar förekom hos samma patient. En möjlig källa till bias i MANTA-studien var att deltagarna fick behandling vid stora oftalmologiska enheter, med bland annat optimala möjligheter till aseptiska förhållanden. Detta spekuleras ha gett en lägre frekvens av allvarliga ögoninflammationer[29].

7.4 Kostnadsanalys

När det gäller kostnaden för ranibizumab, bevacizumab och aflibercept var detta något som togs upp kortfattat i en del av artiklarna. Studiernas huvudsyfte var jämförelser av effektmått och säkerhetspekter. CATT-studien [26, 27] tog upp de rena doskostnaderna medan IVAN-studien [28] valde att väga in totalkostnader, innefattande kostnader för administrering av läkemedel, analyseringar, sjukhusinläggningar och behandling av uppkomna svåra biverkningar. Sett till helhetskostnader är skillnaden inte lika stor mellan behandlingarna ranibizumab och bevacizumab, i och med att det krävs så mycket resurser runtomkring. Skillnaden sett till själva preparatet var dock 40-faldig till bevacizumabs fördel, när CATT-studien genomfördes.

På grund av den högre andelen allvarliga systemiska händelser i bevacizumab-gruppen, går det att anta att gentemot ranibizumab föreligger ökade kostnader för behandling av oönskade bieffekter. Trots det, är nog dessa kostnader en liten parameter i sammanhanget, eftersom uppkomna systemeffekter inte kunde fastställas ha statistiskt signifikanta skillnader mellan interventionerna. Gällande aflibercept, som inte kräver lika frekventa injektioner, kan stora besparingar göras inte bara sett till mindre läkemedelskostnader, utan även genom alla resursbesparingar. Samtidigt är det värt att poängtera att färre injektioner även leder till en stor vinst för patienten, då det är rimligt att anta att det upplevs som en börda att behöva gå igenom injektionsproceduren varje månad.

I dagsläget är ”off-label”-användning av bevacizumab förstahandsvalet i många länder vid gula fläcken-relaterade sjukdomar. I Sverige är Läkemedelsverkets riktlinjer att endast det godkända ranibizumab bör användas [35]. Det är svårt för en statlig myndighet att förordna en behandling där det finns bristande tillgång av studier över effekt och säkerhet. Noterbart är dock att de två ”head-to-head”-studierna IVAN och MANTA är publicerade efter att Läkemedelsverket skrev dokumentet över sin ställning i frågan ”Lucentis Vs Avastin”. De positiva utfallen för båda preparaten i CATT-studien, som baserades på över 1000 deltagare och dessutom var första större studien som bevacizumab testats i, har lett till att flera landsting nu har börjat gå över till ”off-label”-behandling av våt AMD. Den i dagsläget nästan tjugofaldiga prisskillnaden preparaten emellan belastar sjukvårdens ekonomi, och det är inte ovanligt att behandling med ranibizumab kan stå för minst 10 % av ett landstings totalbudget [8].

Numera har prissättningen av ranibizumab på flera länders marknader blivit halverad, vilket kan tyda på att denna inte är i relation till det faktiska priset rent produktionstekniskt. Generellt kan sägas att i många fall där det finns ett verkligt stort folkhälsoproblem, och en behandlingsform visar sig vara väldigt effektiv, har läkemedelsföretag en tendens att tycka att själva produktionskostnaden är ointressant vid prissättningen. Av relevant betydelse i detta fall är att företaget Genentech ligger bakom utvecklingen av de båda läkemedlen bevacizumab och ranibizumab. Viljan är inte lika stor att ansöka om ett godkännande för bevacizumab

när ranibizumab redan är godkänt för ögonindikationer. Ståndpunkten hos Sveriges ögonläkarförening är att det är OK att använda bevacizumab, i och med att klinisk beprövad erfarenhet numera finns globalt sett. Beslutet är taget i samråd med Socialstyrelsen och deras vetenskapliga råd [10]. Ett svårt dilemma vid "off-label"-användning är dock konsekvenserna som uppstår om något går fel vid en behandling. Det går inte att ta lätt på det faktum att några enskilda individer kan drabbas av mycket allvarliga biverkningar. Frågan är om skillnaden i säkerhetsaspekter är värd att betala så mycket extra pengar för?

7.5 Styrkor och svagheter i denna litteraturstudie

Gällande styrkor och svagheter i denna litteraturstudie, går det att nämna just det att så många av studierna som valdes var jämförelser av läkemedel "head-to-head" [26, 27, 28, 29, 33] vilket ger resultaten mycket mer tyngd. Däremot är det en svaghet att det inte fanns någon studie som gjorts över alla tre preparaten ranibizumab, bevacizumab och aflibercept i en direkt jämförelse.

Ytterligare en svaghet med denna litteraturstudie är att den i huvudsak tar upp VEGF-hämmarbehandling vid indikationen våt AMD. Jämförande effektdata av bevacizumab för indikationerna DME och RVO finns dock inte ännu i några studier, enligt Läkemedelsverket [35]. Att dra slutsatser om bevacizumabs effekt vid dessa indikationer är därför svårt. Även om patienterna med DME och RVO rimligen kan förväntas ha en liknande kärlsjukdomsproblematik, är det ändå två andra behandlingsindikationer varför separata studier för detta hade behövts.

Vidare är en felkälla att vid undersökande av denna litteraturstudies frågeställningar, fanns en begränsad tidsram som försvårade att hinna få en riktigt bred överblick av området. Även om strävan har varit att välja ut relevanta artiklar, hade ett ännu större referensunderlag gett ytterligare inblick i ämnet.

8. Slutsats

Utifrån de artiklar som studerades går det att säga att VEGF-hämmare visar på en god behandlingseffekt vid regelbunden behandling av patienter med våt makuladegeneration. Det finns även skäl att tro att aflibercept, bevacizumab och ranibizumab alla har en snarlik effekt på förbättringen av synskärpan. Aflibercept visar även på bibehållen effekt vid längre doseringsintervaller. Stora, randomiserade prövningar, som dessutom jämfört behandlingar "head-to-head" har gett bra tillförlitlighet åt studier i detta arbete.

Ur en säkerhetsaspekt finns det en tendens till att fler systemiska händelser inträffar med bevacizumabbehandling, vilket tros bero på läkemedlets farmakologiska egenskaper. Som en fullängdsantikropp är molekylerna inte optimerade för behandlingar i ögat, och kan snabbare passera ut i blodcirkulationen där den har en mycket längre halveringstid än ranibizumab. Frekvensen av uppkomna aterotrombotiska händelser (icke-dödlig hjärtinfarkt/stroke, vaskulärt dödsfall) var låg och visade inte någon betydande variation mellan något av preparaten. En väldigt hög ålder hos många av deltagarna var en störande faktor. Djupgående ögoninflammationer var sällsynta i alla grupper, varför en betydligt större studie behövs för att kunna detektera om det finns någon statistiskt signifikant skillnad mellan interventioner. Även om en sådan skillnad skulle finnas, visar resultaten i studierna ändå på att det rör sig om lågfrekventa biverkningar.

Bevacizumab är det överlägset billigaste alternativet och *"off-label"*-användning avlastar sjukvårdens strama budget. En fråga är hur mycket extra det är värt att betala för en behandling med ranibizumab för att få en möjligt liten sänkt risk för allvarliga men sällsynta biverkningar.

9. Tackord

Jag vill speciellt tacka min handledare Jörn Schneede som alltid varit tillgänglig, varit ett stort stöd och gett många goda råd vilket bidragit till arbetets framskridande!

10. Referenser

1. Medellivslängd. SCB.se [www]. Uppdaterad 2013-03-06. <http://www.scb.se>
2. Åldersförändringar i gula fläcken. Vårdguiden [www]. Uppdaterad 2011-10-04. <http://www.varldguiden.se>
3. Makuladegeneration, åldersrelaterad. Internetmedicin.se [www]. Uppdaterad 2013. <http://www.internetmedicin.se>
4. Åldersförändringar i gula fläcken. 1177 [www]. Uppdaterad 2011-09-23. <http://www.1177.se>
5. Age-related Macular Degeneration. Retinal Vein Occlusions. Patient.co.uk [www]. Uppdaterat 2010-08-23/ 2012-01-19. <http://www.patient.co.uk>
6. Avastin. Eylea. Lucentis. Produktresuméer. Fass.se [www]. Uppdaterat 2013-02-22/2012-11-22/2013-03-01 <http://www.fass.se>
7. Macular Degeneration. National Health Services [www]. Uppdaterad 2012-02-01. <http://www.nhs.co.uk>
8. Patientinformation. Hur mycket kostar Lucentis?. Norrbottens läns landsting [www]. <http://vis.nll.se/process/care/Lists/PublishedDocuments/ACT/MED/3-97/Patientinformation%20-%20Avastin%20Fr%C3%A5gor%20och%20Svar.pdf>
9. Inventering av kunskapsläget – Lucentis och Avastin. Lakemedelsverket.se [www]. Uppdaterad 2012-03-16. http://www.lakemedelsverket.se/upload/nyheter/2012/kunskapslaget_Lucentis_Avastin_2012-03-16.pdf
10. Avastin. Eylea. Sveriges ögonläkarförening [www]. <http://swedeye.org>.
11. Eyleas kostnad. Copernicus-/Galileo-studierna. Håkan Olsson. Ulf Jersenius. Personlig kontakt med Bayer.
12. Ferrara N. VEGF and the Quest for Tumour Angiogenesis Factors. Nature Reviews Cancer. 2002 October; 2(10): 795-803.
13. Chong V. Biological, Preclinical and Clinical Characteristics of Inhibitors of Vascular Endothelial Growth Factors. Ophthalmologica. 2012; 227: 2-10.
14. Ferrara N, Gerber H-P, LeCouter J. The Biology of VEGF and Its Receptors. Nature Medicine. 2003 Juni; 9: 669-76.
15. Witmer AN, Vrensen GFJM, Van Noorden CJF, Schlingemann RO. Vascular Endothelial Growth Factors and Angiogenesis in Eye Disease. Progress in Retinal and Eye Research. 2003; 22: 1-29.
16. Saladin KS. Anatomy and Physiology: The Unity of Form and Function. Fifth Edition. 2010.
17. Papadopoulos N, Martin J, Ruan Q, Rafique A, Rosconi MP, Shi E, Pyles EA, Yancopoulos GD, Stahl N, Wiegand SJ. Binding and Neutralization of Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) and Related Ligands by VEGF Trap, Ranibizumab and Bevacizumab. Angiogenesis. 2012 Juni; 15: 171-185.
18. Ferrara N, Mass RD, Campa C, Kim R. Targeting VEGF-A to Treat Cancer and Age-Related Macular Degeneration. Annual Reviews of Medicine. 2007; 58: 491-504.
19. Extracellulärmatrix. Erlanson-Albertsson C. Gullberg U. Cellbiologi. Upplaga 2:3. 2007.
20. "classic", "occult" AMD. AMD-alliance [www]. <http://amdalliance.org>
21. Makuladegeneration. Räddasynen.se [www]. <http://www.raddasynen.se>
22. DME. RVO. Medscape [www]. <http://emedicine.medscape.com>
23. Rosenfeld PJ, Brown DM, Heier JS, Boyer DS, Kaiser PK, Chung CY, Kim RY. Ranibizumab for Neovascular Age-Related Macular Degeneration. New England Journal of Medicine. 2006 October; 355:1419-31.
24. Intention To Treat. Last Observation Carried Forward. Intention To Treat. Consort-statement.org [www]. [Hämtat 2013-05-19]. Hämtat från <http://www.consort-statement.org>

25. Schmidt-Erfurth U, Eldem B, Guymer R, Korobelnik JF, Schlingemann RO, Axer-Siegel R, Wiedemann P, Simader C, Gekkieva M, Weichselberger A. Efficacy and Safety of Monthly versus Quarterly Ranibizumab Treatment in Neovascular Age-Related Macular Degeneration: The EXCITE Study. *Ophthalmology*. 2011 May; 188:831-839.
26. Martin DF, Maguire MG, Fine SL, Ying G-S, Jaffe GJ, Grunwald JE. Ranibizumab and Bevacizumab for Treatment of Neovascular Age-related Macular Degeneration. *New England Journal of Medicine*. 2011 April; 364:1897-908.
27. Martin DF, Maguire MG, Fine SL, Ying G-S, Jaffe GJ, Grunwald JE, Toth C, Redford M, Ferris FL. Ranibizumab and Bevacizumab for Treatment of Neovascular Age-related Macular Degeneration: Two-Year Results. *Ophthalmology*. 2012 July; 119:1388-1398.
28. Chakravarthy U, Harding SP, Rogers CA, Downes SM, Lotery AJ, Wordsworth S, Reeves BC. Ranibizumab versus Bevacizumab to Treat Neovascular Age-Related Macular Degeneration: One-Year Findings from the IVAN Randomized Trial. *Ophthalmology*. 2012 July; 119: 1399-1411.
29. Krebs I, Schmetterer L, Boltz A, Told R, Vécsei-Marlovits V, Egger S, Schönherr U, Haas A, Ansari-Shahrezaei S, Binder S. A Randomised Double-Masked Trial Comparing the Visual Outcome after Treatment with Ranibizumab or Bevacizumab in Patients with Neovascular Age-Related Macular Degeneration. *Ophthalmology*. 2013 Mars; 97: 266-271.
30. Brown DM, Heier JS, Lloyd Clark W, Boyer DS, Vitti R, Berliner AJ, Zeitz O, Sandbrink R, Zhu X, Haller JA. Intravitreal Aflibercept Injection for Macular Edema Secondary to Central Retinal Vein Occlusion: 1-Year Results From the Phase 3 COPERNICUS Study. *Ophthalmology*. 2013 Mars; 155: 429-437.
31. VFQ-25. National Eye Institute. [www]. [Hämtat 2013-05-18]. Hämtat från http://www.nei.nih.gov/resources/visionfunction/manual_cm2000.pdf
32. Holz FG, Roeder J, Ogura Y, Korobelnik J-F, Simader C, Groetzbach G, Vitti R, Berliner Alyson J, Hiemeyer F, Beckman K, Zeitz O, Sandbrink R. VEGF Trap-Eye for Macular Oedema Secondary to Central Retinal Vein Occlusion: 6-Month Results of the Phase III GALILEO Study. *Ophthalmology*. 2013 January; 97:278-284.
33. Heier JS, Brown DM, Chong V, Korobelnik J-F, Kaiser PK, Nguyen QD, Kirchhof B, Ho A, Ogura Y, Yancopoulos GD, Stahl N, Vitti R, Berliner AJ, Soo Y. Intravitreal Aflibercept (VEGF Trap-Eye) in Wet Age-Related Macular Degeneration. *Ophthalmology*. 2012 December; 119: 2537-2548.
34. Liu L, Ammar DA, Ross LA, Mandava N, Kahook MY, Carpenter JF. Silicone Oil Microdroplets and Protein Aggregates in Repackaged Bevacizumab and Ranibizumab: Effects of Long-term Storage and Product Mishandling. *Invest Ophthalmology Vis Sci*. 2011 February; 52(2): 1023-34.
35. Läkemedelsverkets position avseende Lucentis och Avastin. <http://www.lakemedelsverket.se/Alla-nyheter/NYHETER-2012/Lakemedelsverket-position-avseende-Lucentis-och-Avastin/>
36. Noninferiority Trials. Snapinn SM. Noninferiority Trials. 2000. BioMed Central.



Kemiska institutionen
901 87 Umeå, Sweden
Telefon : 090-786 50 00
Texttelefon 090-786 59 00
www.umu.se