



Medicinska Retinaklubbens (MRK) rekommendation rörande terapival vid våt makuladegeneration (AMD)

Uppdaterad 2021-03-17

I sin hälsoekonomiska utvärdering av Beovu, det senast godkända läkemedlet för behandling av våt åldersförändring i gula fläcken, makuladegeneration (våt AMD), anser TLV det relevant att jämföra med det för ögonanvändning ej godkända cancerläkemedlet Avastin [1]. Baserat på TLVs utvärdering rekommenderar NT-rådet i ett yttrande till regionerna [2] att Beovu visserligen kan vara ett alternativ vid behandling av våt AMD men endast om det är billigare än andra alternativ och man konstaterar att Avastin ofta har det lägsta priset.

MRK anser att det icke godkända Avastin utgör ett sämre alternativ för behandling av våt AMD främst på grund av dess kortare effektduration vilket innebär fler ögoninjektioner jämfört med de andra anti-VEGF läkemedlen.

MRK:s rekommendation rörande terapival vid våt AMD är:

- att använda godkända säkra läkemedel med god effektduration för att minska vårdbördan för behandlande kliniker
- att använda läkemedel som begränsar behovet av besök och behandlingar i en åldrande patientgrupp

Vår rekommendation rörande terapival vid våt AMD grundar sig på följande:

- Effektdurationen hos olika anti-VEGF läkemedel
- Patientperspektiv
- Logistiska utmaningar



Effektdurationen hos olika anti-VEGF läkemedel

Våt AMD behandlas med anti-VEGF-läkemedel som ges som intravitreal injektioner [3-6]. Behandlingen bromsar synförsämringen. Ungefär en tredjedel av patienterna upplever synförbättring efter påbörjad behandling [3,4]. Det finns idag tre anti-VEGF-preparat som är utprovade och godkända för behandling av våt AMD: ranibizumab (Lucentis), aflibercept (Eylea) och brolucizumab (Beovu) [3-6]. Anti-VEGF-läkemedlet bevacizumab (Avastin) är utprovat och godkänt för behandling av spridd cancersjukdom och används utanför godkänd indikation (off-label) för behandling av våt AMD.

Intravitreal behandling med anti-VEGF-läkemedel för våt AMD inleds med tre månatliga injektioner. Fortsatt behandling med upprepade läkemedelsinjektioner behövs därefter under lång tid, för många patienter livslångt. Kontroller och behandling fortsätter så länge ögat har kvarvarande synfunktion. I de tidiga kliniska prövningarna gavs behandling med läkemedelsinjektioner som standard var 4:e vecka [3,4] men det har visat sig att AMD-sjukdomens allvarlighetsgrad varierar stort mellan patienter och att behovet av behandling är individuellt. Intravitreal läkemedelsinjektion är inte helt ofarligt utan kan orsaka blödning, inflammation, näthinneavlossning och infektion inne i ögat, endoftalmit. Av dessa komplikationer är endoftalmit den mest fruktade och kan leda till allvarlig synförlust. På senare tid har det även kommit flera rapporter om att silikonpartiklar kan frigöras från sprutor och kanyler som inte är avsedda för ögonbruk. Detta kan orsaka besvärande glaskroppsgrumlingar som i vissa fall kan leda till att vitrektomi behöver utföras. Rekommendationen idag är att endast använda sprutor och nålar som medföljer ögonläkemedel, som är särskilt utformade och märkta för intravitreal injektion för att minska risken för att silikonprickar och inflammation eller irritation skall uppstå [7]. Avastin ges idag vanligtvis med en spruta som har en silikonbeläggning som kan frigöras vid injektionstillfället. Ögonsjukvården strävar efter att individualisera anti-VEGF-behandlingen så att den enskilda patienten uppnår så bra synfunktionsresultat som möjligt med så få läkemedelsinjektioner, biverkningar och långa behandlingsintervall som möjligt.

I CATT-studien, som TLV refererar till [8], jämfördes Lucentis med Avastin, dels behandling var 4:e vecka, dels individuellt anpassad vid-behovs-behandling. För de patienter som fick individanpassad behandling krävdes i medeltal 1 extra Avastin-injektion per år för att uppnå samma synfunktionsresultat som med individanpassad Lucentis-behandling [8]. I den välgjorda kliniska prövningen LUCAS jämfördes också individanpassad Lucentis med Avastin och även i denna studie krävdes i medeltal 1 extra Avastin-injektion per år för samma synfunktionsresultat som med Lucentis [9]. Ett år efter behandlingsstart behövde nästan hälften



(47 %) av patienterna som fick Avastin behandling var 4:e vecka jämfört med en tredjedel (33 %) av patienterna som fick Lucentis [8]. Bara 25 % av Avastin-behandlade patienter hade sjukdomskontroll med läkemedelsbehandling var 3:e månad jämfört med 37 % av Lucentis-behandlade patienter [8]. I VIEW-studierna uppnåddes likvärdigt synfunktionsresultat med Eylea givet varannan månad [5]. I HAWK/HARRIER-studierna uppnådde 50 % av patienterna sjukdomskontroll med Beovu var 3:e månad [6]. Att välja Avastin innebär således för väldigt många patienter att fler intravitreal injektioner med tätare behandlingsintervall krävs för att uppnå samma synfunktionsresultat som med något av de tre för ögonbehandling framforskade och godkända läkemedelsalternativen Lucentis, Eylea eller Beovu.

Patientperspektiv

NT-rådets sammanvägda bedömning gällande läkemedlet Beovu baseras på en värdering utifrån den etiska plattformen för prioriteringar och dess tre principer: människovärdesprincipen, behovs-solidaritetsprincipen och kostnadseffektivitetsprincipen. NT-rådet har valt att endast fokusera på kostnadseffektivitetsprincipen, medan människovärdesprincipen och solidaritetsprincipen inte alls har beaktats. I sin rekommendation nämner NT-rådet att ”Utöver priset på respektive läkemedel påverkas den hälsoekonomiska bedömningen av rekommenderat doseringsintervall. Ett tätare doseringsintervall innebär högre kostnader för vårdbesök i samband med behandlingen”. Ett tätare dosintervall har dock inte endast en kostnadsaspekt utan bör även belysas utifrån människovärdesprincipen och solidaritetsprincipen.

Behandling av våt AMD innebär en stor börda för patienter, vårdgivare och kliniker. Medelåldern för en patient som förbehandlas för våt AMD är cirka 80 år. Varje besök kan vara besvärlig logistiskt för patienten och förknippas i många fall med både ångest och väsentliga egna kostnader. En hög frekvens av injektioner ökar således bördan för denna patientkategori som ofta har andra medicinska problem som kräver läkarvård. Det är därför av vikt att använda läkemedel som kan ges så sällan som möjligt för att begränsa antalet besök och behandlingar. Detta har blivit än viktigare under nuvarande pandemi.

Vad innebär det för patienten att behöva besöka sjukvården och få en injektion i ögat varje månad mot att göra detta var tredje månad? En review-studie har visat att följsamheten att komma på planerade injektioner minskar när behandlingsfrekvensen ökar [10]. I denna studie uppgav 70% av patienterna hög behandlingsbörda som orsak till att upphöra med behandling. En för tidigt avslutad behandling får konsekvenser för patienten i form av försämrad syn, något som på sikt även medför försämring i allmänt välmående. Utöver detta får man inte glömma



den ökande risken för allvarlig infektion i ögat, endoftalmit, vid ökat antal injektioner. Detta är ytterligare ett skäl att sträva efter så få besök som möjligt.

Många quality of life studier av patienter med våt AMD har visat att patienter med våt AMD även lider av depressioner, ångest, ökad risk för fall och praktiska svårigheter att röra sig i dagligt liv [11], och att dessa tillstånd korrelerar till försämrad syn. Många är beroende av medföljare till sjukhusvård. Att i denna patientgrupp inte ta i beaktande vad tätare dosintervall med månatliga injektioner kontra var tredje månad innebär för patienten, kan inte ses som etiskt försvarbart.

I detta sammanhang bör också nämnas en merkostnad inte bara för fler injektioner och kliniska besök men även kostnad i transport och assistans i samband med sjukhusbesöket [12].

Logistiska utmaningar

Våt AMD är en kronisk sjukdom som kräver livslång uppföljning och behandling. Flera studier har visat hur svårt det är att avsluta behandling även hos patienter som inte har haft någon uppenbar sjukdomsaktivitet under lång tid [12]. Detta innebär att patientvolymerna kommer fortsätta att öka i en åldrande befolkning.

För vårdgivaren är det betungande med täta besök och behandlingar. Enligt det Svenska Makularegistret så ökade antalet intravitreal injektioner från drygt 38 tusen 2014 till över 93 tusen 2019. Detta innebär en ökning på nästan 150 % under denna 5 års period. På många kliniker har man redan nått en punkt där det inte längre går att öka antalet besök och injektioner.

För att få ett gott behandlingsresultat krävs att behandlingar görs på planerad tid och inte fördröjs på grund av bristande kapacitet. Ett försenat besök på några veckor kan innebära att en svullnad i gula fläcken återkommer med icke reversibel synnedsättning som följd. Det finns en uppenbar risk att läkemedel med en kortare effektduration kan orsaka kapacitetsproblem med försenade behandlingar som följd.

Huvudtemat för forskning kring nya behandlingar av våt AMD är att hitta läkemedel med längre behandlingsintervall. Detta är absolut nödvändigt för att kunna möta det snabbt växande behovet av intravitreal injektioner. Det ter sig därför märkligt att använda ett läkemedel med den kortaste effektdurationen som skulle skicka många kliniker till randen av en logistisk kollaps. Det skulle knappast inte heller stimulera till ytterligare forskning mot nya mer effektiva läkemedel om endast kostnadsperspektivet skall gälla.

Vår rekommendation är därför att använda säkra godkända läkemedel med god effektduration för att få ihop det logistiska pusslet och minska vårdbördan för denna åldrande patientgrupp.



Referenser

1. TLVs hälsoekonomiska värdering av Beovu
https://www.tlv.se/download/18.5c2f3aab1764c57e1bdb9e/1607612636605/bes201130_underlag_beovu.pdf
2. NT-rådets yttrande till regionerna 2021-01-29 Beovu (brolucizumab) vid neovaskulär (våt) åldersrelaterad makuladegeneration (AMD)
[https://janusinfo.se/download/18.759da6c1177103a284ab51c3/1611922787937/Beovu-\(brolucizumab\)-210129.pdf](https://janusinfo.se/download/18.759da6c1177103a284ab51c3/1611922787937/Beovu-(brolucizumab)-210129.pdf)
3. Brown DM, Kaiser PK, Michels M, Soubrane G, Heier JS, Kim RY, Sy JP, Schneider S for the ANCHOR study group. Ranibizumab versus verteporfin for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med* 2006;355:1432-44.
4. Rosenfeld PJ, Brown DM, Heier JS, Boyer DS, Kaiser PK, Chung CY, Kim RY, MARINA study group. Ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med* 2006;355:1419-31.
5. 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, Anderesi M, Groetzbach G, Sommerauer B, Sandbrink R, Simader C, Schmidt-Erfuth U for the VIEW 1 and VIEW 2 study groups. Intravitreal aflibercept (VEGF Trap-Eye) in wet age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2012;119:2537–2548.
6. Dugel PU, Koh A, Ogura Y, Jaffe GJ, Schmidt-Erfurth U, Borwn DM, Gomes AV, Warburton J, Weichselberger A, Holz FG on behalf of the HAWK and HARRIER study investigators. *Ophthalmology* 2020;127:72-84.
7. Becton-Dickinson säkerhetsmeddelande på Läkemedelsverkets hemsida
<https://www.lakemedelsverket.se/49271b/globalassets/dokument/medicinteknik/sakerhettsinformation-fran-tillverkare/2020-106209-becton-dickinson-and-company-och-becton-dickinson-sa-fsn.pdf>
8. The CATT Research Group. Ranibizumab and bevacizumab for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med* 2011;364:1897-908.
9. Berg K, Pedersen TR, Sandvik L, Bragadóttir R. Comparison of ranibizumab and bevacizumab for neovascular age-related macular degeneration according to LUCAS treat-and-extend protocol. *Ophthalmology* 2015;122:146-152.
10. Ehlken C, Ziemssen F, Eter N, Lanzl I, Kaymak H, Lommatzsch A, Schuster AK. Systematic review: non-adherence and non-persistence in intravitreal treatment. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2020 Oct;258(10):2077-2090.



11. Bennion AE, Shaw RL, Gibson JM. What do we know about the experience of age related maculardegeneration? a systematic review and meta-synthesis of qualitative research. *Soc Sci Med.* 2012;75(6):976-985.
12. Lotery A, Xu X, Zlatava G, Loftus J. Burden of illness, visual impairment and health resource utilisation of patients with neovascular age-related macular degeneration: results from the UK cohort of a five-country cross-sectional study. *Br J Ophthalmol.* 2007 Oct;91(10):1303-7.
- 12 Nguyen V, Vaze A, Fraser-Bell S, et al; Fight Retinal Blindness! Study Group. Outcomes of Suspending VEGF Inhibitors for Neovascular Age-Related Macular Degeneration When Lesions Have Been Inactive for 3 Months. *Ophthalmol Retina.* 2019;3:623-628.

