

Obligatorisk oppgave
Det medisinske embetsstudium
Det medisinske fakultet, Universitetet i Oslo



Sykdomsutvikling og behandlingsstrategier ved våt AMD

av

Stud.med. Lydia Brynstad, kull H08
Øyeavdelingen, Oslo Universitetssykehus.
lydia.brynstad@studmed.uio.no

Veileder
Morten C. Moe
Øyeavdelingen, Oslo universitetssykehus.
m.c.moe@medisin.uio.no

Abstract:

Age-related macular degeneration is a leading cause of severe visual loss and reading disability in the population >60 years of age. The incidence is high and increasing as the elderly population expands. The pathogenesis is multifactorial, and the disease affects the retina, retinal pigment epithelium (RPE), Bruchs membrane and choriocapillaries. There are two different types, or stages, of AMD: dry (atrophic) and wet (neovascular) form of AMD. About 80 % of the patients affected by AMD have the dry form, for which there is currently no effective treatment. The development of choroidal neovascularizations (CNV) inducing macular oedema is specific to wet AMD, and is the current target for treatment. Wet AMD is currently treated with intravitreal anti-angiogenic injections, first of all anti-VEGF. Despite the fact that Avastin (bevacizumab) is unlicensed for intraocular use, it has a good marketshare worldwide used off-label, because of the huge difference in price compared to Lucentis (ranibizumab) which has approval for the treatment of wet AMD. The use of cost-effective off-label drugs to treat ophthalmological diseases is an important and interesting problem to be solved, particularly since it can become a recurrent challenge in the future.

Innhold

Introduksjon	4
Metode:.....	4
Bakgrunn:	5
Øyets oppbygning.....	5
Hvordan lys ender i nervesignaler fra retina	6
Aldersrelatert makuladegenerasjon(AMD)	7
Prevalens:	7
Diagnostikk:	7
Patofysiologi:.....	8
Prognose:	9
Risikofaktorer:.....	9
Behandling av AMD	9
Fotodynamisk terapi(PDT):.....	9
Anti-angiogen behandling	10
Helseøkonomiske betraktninger	10
Forskrivning av legemidler på godkjeningsfritak:.....	10
Off-label bruk av medikamenter:	11
Klinisk utprøving av legemidler:.....	11
Legemiddeløkonomi:.....	11
Demografi:.....	12
Økonomiske analyser:	12
Cost-of-illness:	12
Cost-effectiveness:	12
Cost-utility:.....	12
Cost-benefit:	12
Drøfting	13
Konklusjon:	15
Referanseliste:	16

Introduksjon:

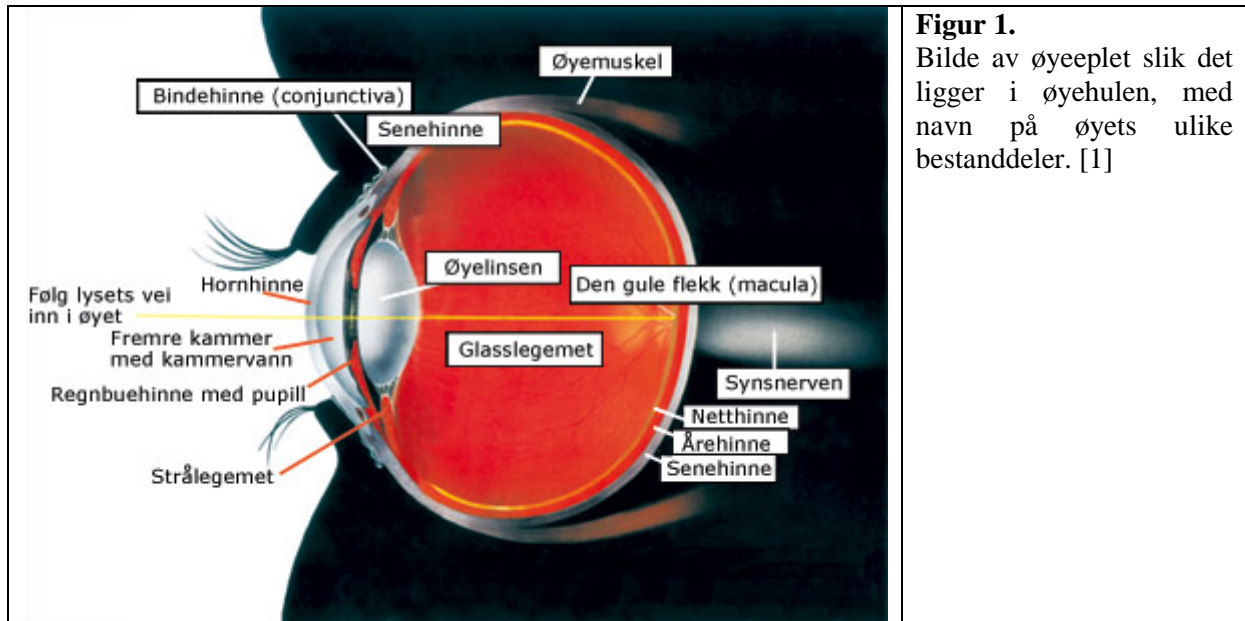
”Øyet er sjelens speil” heter det seg. Vi kommuniserer mye gjennom øynene, og de gjenspeiler ofte hvordan vi har det. Øyet gir oss, sammen med de andre sansorganene, mulighet til å ta i mot inntrykk fra omgivelsene, noe som evolusjonsmessig har vært viktig for evne til overlevelse. På tross av sin størrelse er øyet en av kroppens viktigste organer for å kommunisere med omverdenen, og det er et viktig hjelpemiddel i hverdagen. Når synet blir dårlig opplever mange et handicap som påvirker livskvaliteten i stor grad. For eldre mennesker kan det å bevare synet være avgjørende i forhold til om de klarer seg fint hjemme eller må ha så mye hjelp til stort og smått at man må flytte på aldershjem. Den vanligste årsak til blindhet hos de over 60 år i den vestlige befolkning er sykdommen AMD, som deles inn i en eksudativ(våt AMD) og atrofisk(tørr AMD) type. I en aldrende befolkning, der man forventer stor økning i antall eldre sammenlignet med den generelle befolkning, vil dette være en sykdom som rammer stadig flere. Det siste tiåret har det skjedd en revolusjon i behandlingen av den ene formen for AMD(eksudativ/våt AMD), men det er stor forskjell i pris og dermed belastning av helsebudsjettet ved de ulike medikamentene. Jeg ønsker i denne oppgava å se nærmere på denne sykdommen, utviklingen i behandlingsmuligheter, og hvilke vurderinger som ligger til grunn for valg av medikament. Jeg har i denne oppgava ikke tatt med vurdering av det nyeste medikamentet på markedet; aflibercept, men har fokusert på de to anti-VEGF-preparatene som har konkurrert om markedet siden 2007.

Metode:

Fagbøker og internett(google.no, interesseorganisasjoners hjemmesider, tidsskrifter) er brukt som bakgrunnsstoff.

Videre søkte jeg i pubmed med søkeordene ranibizumab, bevacizumab og wet AMD((ranibizumab AND bevacizumab) AND wet AMD). Dette ga 70 treff, hvorav 26 var reviews. Ved å hake av at kun artikler hvor abstract var tilgjengelig skulle inkluderes ble antallet noe redusert. Deretter leste jeg gjennom alle titlene, i tvilstilfeller også abstractet, og valgte ut artikler som var aktuelle for gjeldende tema(se referanselista). Mange artikler omtalte naturlig nok det samme, av og til med noe ulik vinkling eller ulike tall, men hvis hovedessensen var den samme valgte jeg ut en eller et par av dem. Det var ingen artikler som var eldre enn fra 2006. Jeg valgte å ikke hake av for at kun artikler gitt ut innenfor en gitt tidsperiode skulle inkluderes, og har ikke ekskludert studier ut fra er for gamle, men har valgt dem vekk der andre artikler hadde nyere og mer robust materiale. Jeg har ikke gjort noen seleksjon av artikler ut fra opprinnelsesland, men latt de som kom med på disse søkeordene vurderes på likt grunnlag. Det dukket ikke opp mer enn et par stykker hvor abstractet var på engelsk, mens resten av artikkelen var på et annet språk. Ut fra abstractets innhold å dømme var det da flere andre artikler som dekket det samme. I tillegg gjorde jeg usystematiske søk, og tok med enkelte artikler som var interessante for aktuelle tema.

Bakgrunn: Øyets oppbygning



Figur 1.

Bilde av øyeeplet slik det ligger i øyehulen, med navn på øyets ulike bestanddeler. [1]

Øyeeplet (bulbus oculi) ligger i øyehulen(orbita), og er noenlunde kuleformet. Veggen i øyeeplet består av tre lag: Senehinnen, årehinnen og netthinnen. Fortil er øyeeplet også beskyttet av konjunktiva og øyelokkene(palpebrae). I bakkant er øyeeplet beskyttet mot mekaniske skader ved at den hviler på en fettpute.

Konjunktiva (conjunctiva) er en hinne som brer seg langs innsiden av øyelokkene, danner en fold og slår seg over på selve øyeeplet. Den sørger for friksjonsløs kontakt mellom øyelokk og øyeeple. Hinnen er gjennomsiktig, har god blodforsyning, spesielt på den delen som ligger på innsiden av øyelokkene. Der den strekker seg over hornhinnen danner den et ytterste lag av uforhornet, flerlaget plateepitel.

Senehinnen (sclera) sees som den hvite delen av øyet. Denne hinnen dekker hele øyeeplet bortsett fra den fremste delen, der den går over i hornhinnen, med en overgangssone(limbus) som binder de to sammen. Senehinnen består av fast fibret bindevev. Denne strukturen beskytter de indre delene av øyet mot skader. Øyets seks muskler har feste på senehinnen.

Årehinnen (choroidea) ligger mellom senehinnen og netthinnen. Den er tynn, men rik på årer og sterkt pigmenterte celler. Den består av to ytre lag av blodkar, et indre lag av fenestrerte kapillærer, og innerst mot retina ligger en membran(Bruchs membran). Årehinnen forsyner ytre del av netthinnen med oksygen og næring. Pigmenteringen gjør at lys ikke reflekteres, noe som bidrar til bedre kontrast i bildet man oppfatter.

Netthinnen (retina) er den delen av øyet som fanger opp lysstrålene. Netthinnen består ikke av bindevev, men av et ytterste lag pigmentepitel(det retinale pigmentepitel, RPE), og innenfor der ca 130 millioner fotoreseptorer, utformet som tapper og staver(nevretina). Innenfor fotoreseptorene ligger de bipolare cellene, som mottar signaler fra fotoreseptorene. Videre innover i retina ligger gangliecellene, som får signaler fra de bipolare cellene, og sender dem langs sine aksoner til den blinde flekk, hvor aksonene samles og bryter gjennom veggen i lamina cribrosa som n. opticus. Det finnes 2 typer modulerende celler i nevretina; horisontale og amakrine celler. I indre del av retina ligger også arterieforgreininger fra a. centralis retinae, som fjerner avfallsstoffer og tilfører næring til indre del. Her ligger også forgreiningene fra v. centralis retinae. Ytre del av retina er avhengig av diffusjon fra årehinnen for å få tilført næring og fjernet avfallsstoffer.

Den gule flekk (macula lutea) sitter i den sentrale delen av netthinnen. Gulfargen skyldes xantofyl, et karoten som finns i både de bipolare cellene og gangliecellene i dette området. Ved vanlig oftalmoskopi fremstår flekken heller rødbrun enn gul. I midten av macula lutea ligger fovea centralis, som er skarpsynsområdet. Dette er den delen av netthinnen hvor det er tettest med tapper, og det er dermed her vi har best skarpsyn.

Den blinde flekk (papillen) er et område på netthinnen ca 3 mm nasalt for bakre øyepol, hvor vi ikke har noen fotoreseptorer. Dette fører til at det blir et lite blindt område i synsfeltet. Den blinde flekk er stedet hvor synsnerven(n. opticus) går ut av øyet, og kalles også papilla nervi optici. Synsnerven består av 1 million nervefibre som mottar signaler fra gangliecellene i netthinnen, og sender impulser til synsenteret i hjernen, som sitter i bakhodet.

Hornhinnen (cornea) er den fremre, gjennomsiktige delen av øyet. Den består som senehinnen av fast fibret bindevev, men de kollagene fibre er ordnet i presist mønster i forhold til hverandre og til lysets bølgelengde, derfor er den likevel gjennomsiktig. Den er ca 12 mm i diameter og fra 0,5-1,2 mm tykk. Hornhinnen krummer litt mer enn senehinnen, og står for ca 3/4 av øyets lysbryting. Den har ingen blodårer, og ernæres derfor av kammervannet i fremre kammer. Den har rikelig med sensoriske nerver fra n. opthalmicus.

Regnbuehinnen(iris) og ciliarlegemet(corpus ciliare) er fremre del av årehinnen. Regnbuehinnen inneholder glatte muskelceller(m. sphincter pupillae og m. dilatator pupillae) som regulerer pupillestørrelsen, og dermed lysmengden som slipper inn. Corpus ciliare inneholder m. ciliaris, som regulerer linsens konveksitet og dermed lysbrytningen.

Fremre kammer (camera anterior) er et væskefylt hulrom mellom hornhinnen og regnbuehinnen. Kammervannet dannes av ciliarlegemet, og gir næring til og fjerner avfallsstoffer fra linsen og hornhinnen. Det dreneres ut igjen over trabekelverket i kammervinkelen i fremre kammer.

Bakre kammer (camera posterior) er rommet mellom iris og zonulatrådene.

Linsen(lentil) ligger rett bak pupillen. Den er glassklar, og slipper dermed lyset igjennom. Linsen bryter lyset slik at det fokuseres mot fovea centralis. Den er bikonveks, består av en fast kapsel og et bløtere sentralt parti, og er meget elastisk. I randsonen festes zonulatrådene fra corpus ciliare, som dermed gjør at når m. ciliare kontraherer, og corpus ciliare trekkes forover og innover, blir draget på linsen mindre. Når draget på linsen minsker vil den pga sin elastisitet krumme seg sterkere, og dermed bryte lyset mer.

Glasslegemet (corpus vitreum) er en klar, geléaktig masse som fyller det store hulrommet bak linsen. Denne bidrar til at øyeeplet beholder sin form.

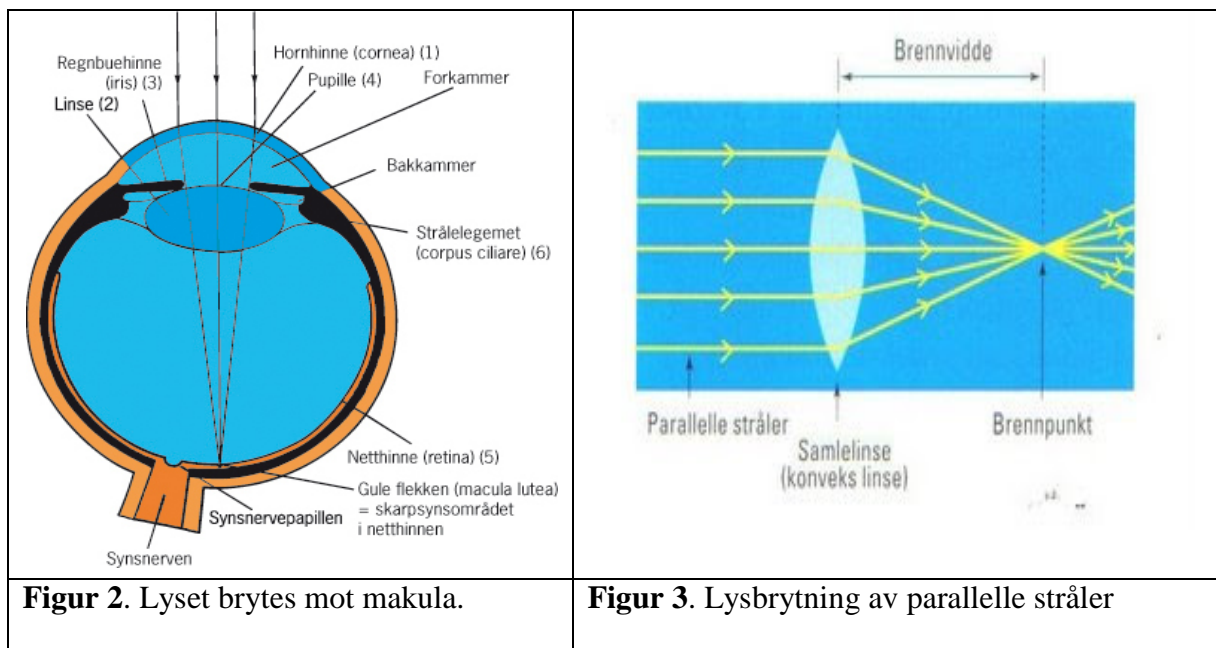
Øyemusklene gjør at vi kan bevege på øynene. Musklene er synkroniserte og jobber sammen for å "samle blikket" mot objektet vi ser på. Hvert øye har seks ytre øyemuskler.[2-5]

Hvordan lys ender i nervesignaler fra retina

Lysstrålene brytes gjennom hornhinnen, kammervannet, linsen og glasslegemet. Brennpunktet for lysstrålene, der de samles, må falle på netthinnen for at vi skal kunne se skarpt. I det emmetrope øye vil man i hvile se skarpt på langt hold, uten at m. ciliaris kontraherer. Parallele lysstråler brytes altså i hvile slik at lysstrålene samles på netthinnen. Når øyet skal fokusere på noe på nært hold kontraherer m.ciliaris, slik at corpus ciliare trekkes inn og frem. Zonulatrådene trekker da mindre på linsen og linsen blir mer konveks. Lysstrålene brytes i spissere vinkel, slik at de fortsatt samles på netthinna. Denne prosessen kalles akkomodasjon. Hos nærsynte(myope) samles strålene på et punkt foran netthinna, vanligvis fordi øyeeplet er for langt. Som følge av dette blir bildet på netthinna uskarpt.

Langsynte mennesker(hypermetrope) har et øyeeple som er for kort, slik at strålene samles på et tenkt punkt bak netthinna. Uten akkomodasjonsarbeid blir også her bildet uskarpt, men hypermetrope har mulighet til å veie opp for dette ved å akkomodere.

Når lysstrålene treffer netthinna fanges de opp av staver og tapper. Tappene oppfatter farger og gir skarpsyn. Stavene gir svart-hvitt-syn og syn i mørke. Nevrotransmittere i retinale nevroner er ikke fullstendig kartlagt, men man vet at det fra både staver og tapper til de bipolare cellene er glutamat som er transmittersubstans. De horisontale cellene bruker inhibitoriske transmittere; GABA, glycin, dopamin, acetylkolin. Sammen med pigmenteringen på øyebunnen bidrar dette til bedret kontrast i bildet vi oppfatter. Det er store forskjeller i fordelingen av celler i perifere og sentrale retina, i fovea centralis er det ingen staver, men omtrent 35000 tapper. I gjennomsnitt ledes signalet fra 60 staver og 2 tapper inn på en ganglioncelle, men i fovea centralis er antall nervefibre så å si likt med antall tapper. Dette tyder på at én gangliecelle bare mottar signal fra én tapp, noe som forklarer den store graden av visuell nøyaktighet sentralt i retina sammenlignet med perifert. [2, 6]



Aldersrelatert makuladegenerasjon(AMD)

Sykdom i bakerste del av øyet er viktigste årsak til svaksynthet i den vestlige verden, hvor aldersrelatert makuladegenerasjon (AMD) er den viktigste enkeltstående årsak til tap av lesesyn. Årsaken til at makula rammes så hardt i forhold til resten av netthinne er sannsynligvis fordi makula utsettes for mer stress. Alt lys brytes mot makula. Man ser at amblyope rammes hardere av AMD på sitt friske/dominante øye enn på det øyet hvor brytningen ikke fungerer optimalt, der lyset ikke i samme grad samles på netthinne i makula. Typiske symptomer for sykdom som rammer makula alene er at det tilkommer en svart/grå flekk sentralt i synsfeltet, metamorfopsier, nedsatt synsstyrke og/eller mikropsi. Metamorfopsier indikerer eksudativ AMD. Hvis tilstanden er dobbeltsidig vil evnen til å lese og å gjenkjenne folk være betydelig nedsatt. Det perifere synsfelt vil være intakt. [2, 7-10]

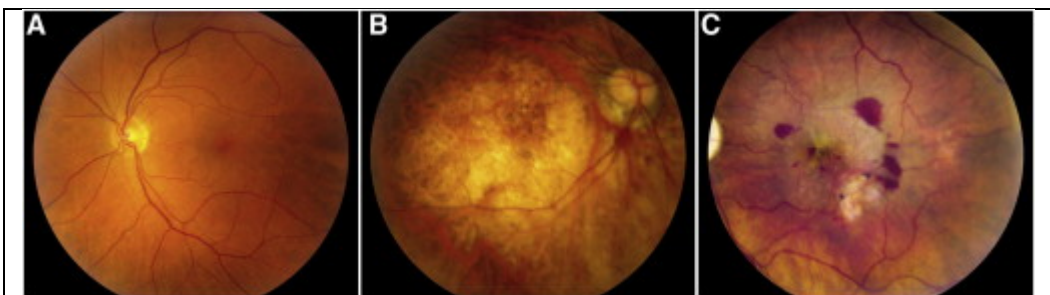
Prevalens: Opptrer sjelden før 60-årsalder, men prevalensen øker deretter eksponentielt med alderen. Sykdommen er oftest dobbeltsidig.[2] Prevalensen av våt AMD hos personer som er 65 år eller eldre er ca. 2,5 %. Ved Øyeavdelingen OUS ble 1349 pasienter behandlet mot våt AMD i 2012, med totalt 9121 injeksjoner. Basert på demografiske beregninger er det forventet en økning til 10500 injeksjoner i 2013. [9]

Diagnostikk: Diagnostisering og stadielinndeling gjøres ved hjelp av fluoresceinangiografi. Indocyaningrønn angiografi kan gi verdifull informasjon om choroidea. AMD deles i to typer,

våt og tørr AMD. Tørr AMD er den vanligste og har en andel på ca 80 %, mens ca 20 % av de rammede har tilstanden våt AMD.

Patofysiologi: Aldersrelatert makuladegenerasjon er som navnet tilsier en degenerativ sykdom som først og fremst rammer skarpsynsområdet. Man ser for seg at årsaken til at akkurat makula rammes så hardt er at det er det området i øyebunnen som utsettes for mest stress i form av lysstråler. Innerste lag av netthinna forsynes av a. centralis retina, mens ytre lag er avhengig av diffusjon fra årehinnen. Dette er et sårbart punkt, ettersom kroppen når den eldes blir mindre plastisk, og opprettholder sine funksjoner i dårligere. Når diffusjonen over Bruchs membran ikke går like uforhindret som før, mens netthinna fortsatt har et stort behov for oksygentilførsel og fjerning av avfallstoffer, blir spesielt makula skadelidende, fordi behovet der er så stort. Vevet i RPE er postmitotisk, det skjer ingen fornyelse, og er derfor like gammelt som pasienten. Etter hvert vil lipider, ytre fotoreseptormateriale og metabolsk avfall akkumuleres i RPE, og gjøre at man får en perfusjonsforstyrrelse fra choroidea. Mangel på oksygen og opphopning av lipider og fører til hypoxi og inflammasjon, som er første trinn på veien til AMD. Som følge av hypoxi og inflammasjon vil man få en økt produksjon av vekstfaktorer som VEGF, som fører til økt kardannelse. En ser for seg at de to viktigste stressorene for RPE's produksjon av VEGF-A er oksidativt stress og komplementaktivering.

- **Tørr AMD:** Også kalt atrofisk AMD. Forårsaker gradvis tap av sentralsyn.
Funn: druser og geografisk atrofi.
→ Druser er fokale lipidavleiringer i Bruchs membran, og sees som store gule flekker på fundus.
→ Geografisk atrofi er avrundede områder hvor sanseceller, pigmentepitel og choriokapillærer har gått til grunne. Man kan se de større koroidale karstammer på lys bakgrunn.
- **Våt AMD:** Kalles også neovaskulær AMD. Gir karakteristiske synsforstyrrelser, i form av metamorfopsier og nedsatt skarpsyn.
Funn: druser, som ved tørr AMD, men også choroidal nydannelse av kar. Dette er stimulert av hypoxi og påfølgende utskillelse av VEGF.
Et klinisk vendepunkt ved våt AMD er gjennombrudd av fenestret blodårer gjennom Bruchs membran og inn under netthinne. Disse lekker og fører til netthinneødem, og på kort tid sterkt nedsatt sentralsyn. AMD med gjennombruddsblødning kan gi glasslegemeblødning, og dermed også tap av perifere synsfelt. [2, 8, 9, 11-13]



Figur 4.

- A) Fundus i et friskt øye, med normal pigmentering og retinal blodårer.
- B) Tørr AMD med geografisk atrofi. Man ser store depigmenterte områder, spesielt i macula.
- C) Våt AMD. Choroidal invasjon i retina, med lekkasje fra de nydannede blodårene.

Prognose: For ubehandlet AMD er prognosen dårlig. 2/3 av de rammede øyne vil utvikle betydelig synstap innenfor en 5-årsperiode fra diagnosen stilles.

Risikofaktorer: Først og fremst stigende alder og arvelige faktorer. Man har funnet en genetisk predisposisjon ved mutasjon i ABCR-genet(kort arm på kromosom 1). Ellers ser man at hypertensjon, røyking og uttalt soleksponering spiller inn, mens kosthold har lite å si. Enkelte steder hevdes det at det er økt forekomst blant lyshudete og blant kvinner.[8] Man kjenner per i dag ikke til noen effektiv primærforebyggende metode. Sekundærforebyggende har kosttilskudd med antioksidanter, sink og kobber en mulig effekt. [2, 11]

Behandling av AMD

For tørr AMD finnes det ennå ingen annen behandling enn den sekundærforebyggende med kosttilskudd. [2, 14]

For våt AMD har det skjedd betydelige framskritt på behandlingsfronten de senere år. PDT har vært brukt en stund, og det er nå kommet flere medikamenter for intravitreale injeksjoner. Sistnevnte vil i de aller fleste tilfeller forhindre ytterligere synstap, og i noen tilfeller gi en viss synsforbedring. I Danmark har man registrert en halvering i antall tilfeller av AMD-relatert blindhet siden Lucentis ble tatt i bruk i 2007.[7, 15, 16]

Anti-angiogen behandling av våt AMD er et strålende eksempel på mekanisme-basert medisin. I 1989 fikk man klonet VEGF-A. Kombinert med kunnskap fra fagfeltet onkologi oppdaget man den sentrale rollen VEGF spiller i vaskulær biologi. Dette førte til utvikling av det første anti-VEGF-medikamentet Avastin(bevacizumab, Genentech) som fikk godkjenning som kreftmedisin i 2004. Siden det allerede i 1996 ble det identifisert VEGF-A i vevsprøver med CNV fra pasienter med AMD gikk utviklingen av anti-VEGF-A-medikamenter for behandling av våt AMD raskt. I 2004 fikk Macugen(pegabtanib, Pfizer) FDA-godkjenning(USA, tilsvarende Statens Legemiddeltilsyn i Norge) mot CNV, og i 2006 fikk Lucentis(ranibizumab, Genentech) den samme godkjenningen.[8, 9] Selv om det ikke er søkt om utvidelse av indikasjon for Avastin til også å gjelde CNV brukes dette i omtrent like stor grad som ranibizumab, da det har omtrent samme virkning, men koster vesentlig mindre. Dette har ført til spørsmål og diskusjon rundt sikkerhet og kvalitetskontroll, selv om flere store studier har vist likeverdig effekt av disse to medikamentene.[10, 17, 18] På tross av at man ikke har sett noen økning i blødningstendens, tromboemboliske tilstander eller andre systemiske bivirkninger ved bruk av bevacizumab målt opp mot ranibizumab er det funnet et signifikant fall i systemisk VEGF ved behandling med bevacizumab som ikke er funnet ved bruk av ranibizumab.[19] Sist på markedet er Eylea(VEGF-trap, aflibercept, Regeneron), som fikk markedsføringstillatelse (MT) i Norge i 2012. Det er sannsynlig at framtidig behandling av våt AMD vil kunne angripe flere proangiogene faktorer enn VEGF-A, slik som Eylea. [8, 9, 20]

Fotodynamisk terapi(PDT): Inntil intravitreale injeksjoner med anti-angiogen behandling kom på banen hadde man kun PDT til behandling ved våt AMD. Brukes i dag fortrinnsvis når behandling med VEGF-hemmere ikke har hatt tilfredsstillende effekt. Vil kun bedre makulaødemet, ved at de nydannede kapillærer som er lekk destrueres. [21]

- **Verteporfin(Visudyne):** Et porfyrinderivat som administreres intravenøst, og binder seg til endotelcellene i nydannede kapillærer i choroidea. Laserlys med bølgelengde 689 nm tromboserer relativt selektivt kapillærer som har verteporfin bundet til seg. Behandlingen må gjentas en til flere ganger årlig i flere år.
-Pasienten blir lysømfintlig i 48 t etter behandling og må beskytte øyne og hud i dagslys og i lys fra halogenlamper.

-Kontroll hver 3. måned, rebehandles ved residiv av CNV.[22]

Anti-angiogen behandling: Ved våt AMD er det økt ekspresjon av vekstfaktoren VEGF(vascular endothelial growth factor) i øyet. VEGF stimulerer til nydannelse av kar, så en antagonist vil hemme vekst av nydannede kar og dermed den vaskulære lekkasjen. Slik vil sykdommens progresjon forsinkes, og i enkelte tilfeller også gi en viss bedring av visus.[21] Effekt av behandling avhenger av flere faktorer, blant annet av hvor tidlig man kommer i gang med behandling, pasientens alder og VEGF-A-variant.[13, 23-25]

- **Ranibizumab(Lucentis):** Humanisert, rekombinant monoklonalt antistoffragment som binder seg til isoformer av VEGF-A.
 - 1 intravitreal injeksjon/måned i tre måneder, deretter nye injeksjoner med minst en måneds intervall.
 - Konsentrasjon i serum er ca. 90000 ganger lavere enn i glasslegemet.
 - Bivirkninger: Smerter, ubehag. Mild intraokulær inflammasjon. Forbigående intraokulær trykkstigning. Eventuelle alvorlige bivirkninger, som bakteriell endoftalmitt, netthinneavløsning, traumatisk katarakt, vil være knyttet til selve injeksjonsprosedyren.
 - Kontraindikasjon: Infeksjon i eller rundt øyet. Aktiv alvorlig inflammasjon.
 - Pris: 1 stk kr. 9477,10.
 - Legemiddelfirma: Novartis[22]
- **Bevacizumab(Avastin):** Humanisert, rekombinant monoklonalt VEGF-A-antistoff.
 - Brukes off-label. Trekkes opp inntil 20 doser av ett hetteglass.
 - Pris: 1 stk 4 ml 25 mg/ml kr 3089,50.
 - Legemiddelfirma: Roche[22]

I 2013 kom også Aflibercept (Eylea), men siden dette er et relativt nytt medikament mot våt AMD vil det ikke bli omtalt videre her.

Helseøkonomiske betraktninger

Forskrivning av legemidler på godkjenningfritak:

For at legemidler skal kunne omsettes i Norge må det ha markedsføringstillatelse(MT), og før reseptpliktige legemidler kan selges fra apotek må Statens legemiddelverk ha fastsatt makspris. Slik tillatelse gis etter at preparatets effekt og sikkerhet er vurdert, og man har vurdert det til å gi et positivt nytte/risikoforhold. Det er produsenten selv som velger om de vil at det skal søkes om markedsføringstillatelse eller ikke. I enkelte tilfeller ser man at produkter som har fått MT likevel ikke blir markedsført på det norske markedet pga uenighet mellom produsent og myndigheter om f.eks makspris. Noen ganger fjernes produkter fra markedet på tross av at de fortsatt har MT, f.eks pga for lave salgstall.

Man ser at det kan være behov for å bruke legemidler som ikke har markedsføringstillatelse eller som ikke er markedsført i Norge. Det er da gitt åpning for at lege eller tannlege kan søke om unntak fra kravet om markedsføringstillatelse, med en begrunnelse for hvorfor pasienten ikke kan benytte et allerede markedsført preparat. Myndighetene mener at kravet om at et legemiddel skal være markedsført, kan undergraves dersom det forskrives legemidler uten MT når det ikke foreligger en medisinsk begrunnelse for å benytte produkter som ikke er markedsført i stedet for produkter som er godkjent. I og med at prisene på legemidler uten MT ikke er regulert av norske myndigheter kan de bli uventet høye. Man kan søke om refusjon av kostnader til enkeltpasient.

Når en søknad om å benytte legemidler på godkjenningssfritak behandles blir det ikke vurdert på samme måte som før en evt. MT gis. Det kan ha blitt vurdert av andre lands myndigheter, men norske legemiddelmyndigheter har ikke gjort en vurdering av sikkerhet og effekt for aktuelle pasientgruppe. Leger og tannleger som skriver ut slike resepter og rekvisisjoner påtar seg dermed et særlig ansvar. Legemiddelverket forutsetter at legen/tannlegen har tilstrekkelig kunnskap om legemiddelet til å vurdere at forskrivningen er forsvarlig. Når medikamenter uten MT benyttes er det ekstra fordelaktig om legen/tannlegen er nøye med informasjon til pasienten. Ved rekvirering til bruk i sykehus og til pasienter i behandling på sykehusets poliklinikk må ansvarlig overlege stå som søker.[21]

Off-label bruk av medikamenter:

EU-reglene for bruk av medikamenter off-label gir åpning for at det under enkelte omstendigheter kan være riktig å bruke medikamenter utenfor deres godkjente indikasjon, så som i kliniske studier, i mangel på et godkjent alternativ med effekt, og i nødstilfeller som f.eks under pandemier. Reglene er samtidig tydelige på at bruk av medisiner off-label setter foreskrivende lege i en situasjon med en større forpliktelse og et større personlig ansvar hvis det viser seg at sikkerheten ved bruk av dette medikamentet ikke var god nok. [16, 26]

Klinisk utprøving av legemidler:

”En klinisk legemiddelutprøving er enhver systematisk studie av legemidler hvor man har som formål å få kunnskap om legemidlets sikkerhet, effekt, påvirkning av fysiologisk funksjon, interaksjoner, bivirkninger, opptak, fordeling, metabolisme og utskillelse, eller å studere deres terapeutiske verdi.”

I Norge er legemiddelindustrien involvert i ca ¾ av alle slike studier, enten som oppdragsgiver eller sponsor. De kan i tillegg gi bidrag til klinikere som har formulert problemstilling uavhengig av bidragsyter. Uavhengige institusjoner som Norges Forskningsråd og helseforetakene kan også gi støtte til klinisk legemiddelutprøving.

Før en slik studie settes i gang bør det vurderes om studien er relevant, nødvendig, etisk forsvarlig og interessant, om det anvendes så gode metoder som mulig og om studien kan gi valide og troverdige resultater. Legen eller tannlegen som utfører klinisk utprøving (utprøver), har et helt sentralt ansvar, både på de faglige, etiske og formelle sider av denne type forskning og produktkontroll.[21]

Legemiddeløkonomi:

Økonomisk teori dreier seg først og fremst om å få mest mulig nytte, herunder helse, fra knappe ressurser. Når økonomisk teori anvendes på helsevesenet, kaller man disiplinen *helseøkonomi*. I mange land, herunder Norge, er helseøkonomi tatt i bruk for å vurdere i hvilken grad legemidler skal finansieres over offentlige budsjetter. På verdensbasis ble det omsatt legemidler for ca. 900 milliarder dollar i 2011, mens tallet for Norge var 18 milliarder kroner. Det utgjør i størrelsesorden 7 % av Norges helsetjenesteutgifter justert for merverdiavgift. Denne andelen er lavere enn i de fleste andre industriland, men det betyr ikke at det ikke er god grunn til å vurdere legemiddelbruken kritisk. Legemiddeløkonomi dreier seg i liten grad om å spare penger, det dreier seg først og fremst om å bruke knappe ressurser slik at pasienter og samfunn får mest mulig helse for pengene. Ressurser har alltid en alternativ anvendelse, dersom det brukes ressurser på én pasient blir det tilsvarende mindre ressurser for en annen pasient. Behandlingseffekt og total behandlingstkostnad er viktige stikkord. Å forskrive legemidler uten dokumentert effekt er i utgangspunktet ikke økonomisk fordelaktig.

Som hovedregel skal man velge det billigste alternativet hvis det er flere legemidler som har samme behandlingseffekt. Når det finnes flere legemidler for samme tilstand må man vurdere

kostnad og nytte, slik at hvis man velger et dyrere legemiddel bør det også ha bedre behandlingseffekt. [21]

Demografi:

Vi står ovenfor en endret aldersfordeling i befolkningen, med en stadig økende andel eldre, et fenomen omtalt som "eldrebølgen". Man ser dette både i den norske befolkning og i andre land det er naturlig å sammenligne seg med. Bakgrunnen for dette er et bedret helsetilbud, økt velferd, økt fokus på god hygiene og sunn livsstil, samtidig med høye fødselstall i etterkrigsårene og fallende fødselstall de senere tiår. I Norge forventer man at antallet eldre > 67 år vil dobles innen 2060, fra det nåværende tallet på 0,7 millioner mennesker til 1,5 millioner. I samme periode forventer man at antallet eldre >80 vil tredobles.[27] Vi vet at antall personer i Norge i aldersgruppen 67 år og over med antatt middelvekst vil passere 1 million ca. i året 2030. I tillegg vet vi at prosent av folketallet som er over 80 år i Oslo og Akershus vil i året 2025 være ca. 4 %, tyder alt på at pasientgruppen med behandlingstrengende våt AMD vil øke sterkt i årene som kommer.[9]

Økonomiske analyser:

Til bruk i legemiddeløkonomiske avveininger.

Cost-of-illness: Sier noe om samfunnets kostnad ved en sykdom: Summen av behandlingstkostnader(direkte kostnad) og kostnaden ved sykefraværet(indirekte kostnad). Har ingen egen plass i helseøkonomiske avveininger, fordi analysen ikke sier noe om nytte av behandlingen.

Cost-effectiveness:

Tallfester merkostnad og mereffekt av en behandling opp mot en annen, altså hvor mye mer det vil koste og hvor mye mer nytte man vil ha av den ene behandlingen i forhold til den andre. Forholdet mellom disse to gir et estimat på merkostnad per vunne leveår. Vanligvis vil man så rangere tiltakene etter stigende kostnad-effekt-forhold, og prioritere tiltakene som koster minst per vunne leveår. Man kan også bruke andre mål på effekt, som f.eks unngåtte lårhalsbrudd.

Cost-utility:

QALY – Quality Adjusted Life Years. En kostnad-nytteberegning som bunner i at ikke alle behandlinger har kun, eller i det hele tatt, innvirkning på livslengde, men kan likevel være viktige fordi de har innvirkning på livskvalitet. Beregnes som "cost-effectiveness-analyser", men tar med andre parametre som f.eks smerte, angst, kvalme. Gjør at man kan sammenligne behandlinger og tiltak mot ulike tilstander opp mot hverandre, f.eks kostnad og nytte av å unngå et hjerteinfarkt målt opp mot kostnad og nytte for å beholde synet. Ett års overlevelse med full helsemessig livskvalitet har verdien 1,0. Død verdsettes til 0,0. Ett års overlevelse med 60 % livskvalitet settes til 0,6. (Samfunnsmedisin; Larsen, Alvik, Hagestad, Nylenna)

Cost-benefit: Ulike effektmål får en prislapp, en verdi i kroner og øre. Verdien av å beholde synet, leve et år ekstra, unngå et hjerteinfarkt blir satt til en konkret sum. Denne monetære enheten måles så opp mot kostnaden av behandlingen for å oppnå dette målet. Hvis kostnaden er lavere enn verdien av gevinsten tilsier analysen at behandlingen skal gjennomføres. Fordelen med denne analysen er at den er tenkt å skulle ta med i beregningen alle konsekvenser av en beslutning. Ulempen er at det er vanskelig, nesten umulig å sette en prislapp på liv og helse. [21, 28]

Drøfting

Aldersrelatert makuladegenerasjon er som beskrevet en sykdom som følger av aldring. I aldersgruppen <60 år er det svært få som er rammet, mens for de >60 år er det i den vestlige verden den vanligste årsaken til uttalt synstap. I en befolkning der vi får flere og flere eldre blir det spesielt viktig at man jobber for å få gode behandlingsmuligheter for slike sykdommer. Det er viktig for det enkeltmennesket som rammes, da dårlig syn vil by på mange utfordringer i hverdagen og begrense handlingsfriheten i en slik grad at det kan føre til nedsatt livskvalitet. Det er også viktig for samfunnet, da kostnadene ved at mange eldre utvikler nedsatt syn kan bli store, både i form av behov for hjelp fra det offentlige og i form av pårørendes produksjonstap. Det er derfor viktig at forskningen på dette området fortsetter, at man jobber videre med utvikling av medikamenter.

Det er per dags dato ingen behandling for tørr AMD, som står for 80% av tilfellene med AMD. Det er også slik at AMD er en multifaktoriell sykdom, hvor de enkelte faktorer kan spille en større eller mindre rolle hos de ulike pasientene. Dette vil gjenspeiles i respons på behandling. Det finnes for eksempel flere genvarianter av VEGF-A, hvor man har funnet ut at pasienter med den ene varianten responderer dårligere på den behandlingen vi har i dag enn andre pasienter. Kostnadene ved behandling går ikke bare på utgiftene til selve medikamentet, men også til driften av den behandlingsinstansen som skal ivareta dette. Ved OUS gjøres nå mye av dette arbeidet på kveldstid, da det ikke er kapasitet nok ellers. Hvis man kunne funnet fram til medikamenter der det ikke trengtes så hyppige injeksjoner og kontroller ville det spart sykehuset for mye utgifter, og det ville frigjort arbeidstid som kunne vært brukt på andre områder. Færre injeksjoner vil også tilsi mindre tid vekk fra arbeid, og dermed lavere produksjonstap, for pasienter hvor dette er aktuelt. Imidlertid er våt AMD en sykdom som først og fremst rammer mennesker i pensjonsalder. Dette gjør kostnadene vanskeligere å beregne, man må vurdere verdien tapet av fritiden tilsvarende, for eksempel ut fra pensjonen. Pårørendes tidsbruk på å følge til behandling, og derav tid vekk fra arbeid, må også regnes inn. Det er også et poeng å se om man kan finne fram til behandlinger som har andre angrepspunkter enn anti-VEGF. Dette kan åpne for bedre individbasert behandling, og forskning på dette området vil naturlig nok føre til bedre forståelse av sykdommen i seg selv. Dette kan bedre mulighetene for tidlig intervensjon, og kanskje også for forebyggende tiltak.

Helseøkonomi dreier seg først og fremst om å bruke de ressursene man har slik at pasienter og samfunn får mest mulig helse for pengene. Ressurser har alltid en alternativ anvendelse, dersom det brukes på én pasient blir det tilsvarende mindre for en annen pasient. Utfordringen kommer når man da skal beregne hvor mye ”ekstra helse” man får for de ulike behandlingene. Man har, som beskrevet tidligere i oppgaven, mange økonomiske modeller for slike beregninger. Den mest brukte er QALY-metoden, som inkluderer andre parametre enn overlevelse, og gir mulighet til å rangere hvor mye ekstra effekt man får for ekstra kostnad. Dette muliggjør at valg foretas som ønsket: Som hovedregel skal man velge det billigste alternativet hvis det er flere legemidler med samme behandlingseffekt. Når det finnes flere legemidler for samme tilstand skal man vurdere kostnad og nytte, slik at hvis man velger et dyrere legemiddel bør det også ha bedre behandlingseffekt. Den kliniske dokumentasjonen viser at ranibizumab er sikker og kostnadseffektiv behandling ved våt AMD, sammenlignet med ingen behandling og fotodynamisk terapi med verteporfin - PDT (Statens Legemiddelverk 11/13635-10). Imidlertid er kostnadene ved behandlingen så høye, og betydelig over den såkalte bagatellgrensen, slik at Legemiddelverket ikke har fullmakt til å gi medikamentet godkjenning for blåresept, og dette ligger derfor nå til behandling hos Helse – og Omsorgsdepartementet. Avslutningsvis i sammendraget fra denne rapporten peker

Legemiddelverket på 2 sentrale spørsmål når det gjelder beslutningen om Lucentis burde omfattes av blåreseptordningen:

- Om det er hensiktsmessig å åpne for behandling av våt AMD utenfor sykehus, eller om helseforetakene fortsatt bør ha ansvaret for behandling og finansiering.
- Det er sannsynlig at ranibizumab ved eventuell forhåndsgodkjent refusjon vil fortrenge bruk av bevacizumab utenfor godkjent preparatomtale. En slik fortrengeing er sannsynligvis ikke kostnadseffektiv og vil medføre økte utgifter for samfunnet.

Dette fører oss inn på spørsmålet om off-label bruk. For å få markedsføringstillatelse(MT) bruker legemiddelfirmaet mye penger på å forske fram mulige behandlingsmetoder, framstille medikamentet, utføre store og tidkrevende kliniske studier, for å få kartlagt virkning og bivirkninger. Selve søkeprosessen krever også midler. Når man er så strenge på at det ikke tillates bruk av medikamenter uten MT er det for å sikre at medikamentet har vært gjennom nøye utførte kliniske studier, slik at man slipper uforutsette skader og bivirkninger og store skandaler i den retning. Hvis det hadde vært fritt fram å bruke medikamenter uten MT ville mange fått behandling som ikke hadde vært gjennom slik vurdering. Det ville blitt lite interessant å bruke penger på kvalitetssikring, da legemiddelfirmaer som ville holde seg til det etisk forsvarlige ville fått økonomiske vansker som følge av at de konkurrerte mot legemiddelfirmaer med vesentlig lavere utgifter på medikamentet før det sto klart for salg. Legemiddelindustrien (LMI) mener derfor at off-label bruk vil undergrave ordningen med MT. Samtidig er det slik at man er pålagt å velge det billigste alternativet dersom man står med to likeverdige behandlinger i forhold til effekt og bivirkninger.

Når det er snakk om slike prisforskjeller som det er mellom Avastin og Lucentis, havner legen som portvakt i et moralsk dilemma. Her er det snakk om to medikamenter med antatt likeverdig effekt, antatt likhet i bivirkningsprofil, og gigantisk prisforskjell i disfavør av medikamentet med våt AMD som godkjent indikasjon. Det er en ikke uvesentlig andel av befolkningen som behandles mot denne sykdommen, og eldrebølgen tatt i betraktning er det ingen grunn for å tro annet enn at antallet med denne sykdommen vil øke betydelig i årene som kommer. Man frykter også at det mange steder i verden vil være umulig å bruke så mye penger på behandling av en slik sykdom, slik at det ender opp med at pasienter ikke får reell tilgang på behandling, eller starter for sent. Det er gode holdepunkter for at tidlig oppstart er avgjørende for behandlingseffekt. I tilfellet vi har å gjøre med her er det ikke aktuelt å søke om godkjenningfritak, da pris og samfunnsøkonomiske avveininger ikke er av årsakene som aksepteres for å gjøre unntak. Klinisk utprøving er godkjent grunn, og ved OUS foregår nå en stor studie(LUCAS-studien) som sammenligner Avastin og Lucentis, samtidig med CATT, IVAN og flere andre studier på samme problemstilling. Men man er ikke i mål bare med dette. For det første er det langt fra alle pasienter som kan være med i studien, de velges ut etter et sett med kriterier. For det andre vil halvparten få Avastin og den andre halvparten få Lucentis. For det tredje koster kliniske studier en del i seg selv, og i dette tilfellet vil neppe resultatet fra studien føre til at Avastin ender opp med MT, uansett hva studiene viser. Det er slik at det fortsatt kun er Roche, legemiddelprodusenten, som kan søke om utvidet indikasjon. Roche og Novartis, som produserer Lucentis, har mange av de samme eierne. De vil altså kunne tape på at Avastin blir godkjent for bruk mot AMD.

Konklusjon:

Mange behandlere i helsevesenet velger å forholde seg til kun bruk av legemidler med MT for aktuelle indikasjon, mens andre velger å bruke det billigste preparatet off-label for å muliggjøre behandling av alle rammede, eventuelt for å gjøre handlingsrommet for behandling av andre pasienter større. LMI er ikke fornøyd med dette, og mener at leger ikke bør ta den risikoen på pasienters vegne som det er å velge et medikament uten MT. Kliniske studier på temaet vil, om ikke annet, gi behandlende lege større sikkerhet om at legemidlene er likeverdige, og dermed også bedre ryggdekning for sin praksis. LMI og flere andre frykter også at ved bruk av medikamenter off-label stimuleres det mindre til forskning på nye medikamenter, da den økonomiske gevinsten ikke er sikret. Motargument til dette er at det ikke er snakk om utstrakt eller systematisk bruk off-label, i form av at det gjelder mange sykdommer og mange medikamenter, dette er et unntakstilfelle pga at to likeverdige medikamenter har en vesentlig prisforskjell, mens det billigste medikamentet ikke får MT fordi legemiddelprodusenten vil tjene mest på at det forblir uten godkjenning. Samtidig kan dette komme til å gjelde flere framtidige medisiner, så man hadde tjent på å komme til en enighet om praksis. Kunne vesentlig forskjell i belastning av helsebudsjettet som årsak vært innvilget godkjenningsfritak, såfremt store og gode nok studier viste at alternativt medikament var like sikkert og ga like god effekt? Kunne man innført en ordning a la patentordningen, slik at det bare var legemiddelprodusenten som kunne søke om MT i en viss tid, mens det etter dette var åpent for andre å gjøre det? Enn så lenge er det slik jeg ser det gode grunner for å velge både den ene og den andre måten å forholde seg til problemet, men samfunnsøkonomiske betraktninger bør stå sentralt i en leges vurderinger, tatt i betraktning den tilliten man har fått til å forvalte det norske folks skattepenger.

Referanseliste:

1. www.brasyn.no. www.brasyn.no.
2. Peter Fahmy, S.H., Michael Larsen, Anne Katrine Sjølie, *Praktisk oftalmologi*. 2007.
3. R. Putz, R.P., *Sobotta Atlas of Human Anatomy*. 2006.
4. Hans A. Dahl, E.R., *Menneskets funksjonelle anatomi*. 2009.
5. Geneser, F., *Histologi - på molekylærbiologisk grunnlag*. 1999.
6. Artur C. Guyton, J.E.H., *Textbook of medical physiology*. 2006.
7. www.blindeforbundet.no. www.blindeforbundet.no
8. Ambati, J. and Benjamin J. Fowler, *Mechanisms of Age-Related Macular Degeneration*. *Neuron*, 2012. **75**(1): p. 26-39.
9. Øyeavdelingen, O., *Kvalitetsregistrering av injeksjonsbehandling for våt AMD ved Øyeavdelingen, Oslo universitetssykehus*.
10. Dhoot DS, K.P., *Ranibizumab for age-related macular degeneration*. 2012.
11. Novartis, *Refusjonsrapport. Ranibizumab (Lucentis) til behandling av våt aldersrelatert makuladegenerasjon (AMD)*. 2012.
12. Nowak JC, B.W., *Age-related macular degeneration(AMD): etiopathogenesis and therapeutic strategies*. 2007.
13. Agosta E, L.S., Orlandi P, Figus M, Fioravanti A, Di Desidero T, Sartini MS, Nardi M, Danesi R, Bocci G., *Pharmacogenetics of antiangiogenic and antineovascular therapies of age-related macular degeneration*. 2012.
14. Sayen A, H.I., Berrod JP, [*Age related macular degeneration*]. 2011.
15. Samdal, K., *Cost-Utility Analysis of replacing photodynamic therapy with verteporfin by anti-VEGF treatment with ranibizumab on patients with predominantly classic neovascular age-related macular degeneration*. 2007.
16. www.dagensmedisin.no. www.dagensmedisin.no.
17. Sivaprasad S, H.P., *What is new in the management of wet age-related macular degeneration?* 2013.
18. Carneiro AM, M.L., Falcão MS, Fonseca SL, Brandão EM, Falcão-Reis FM., *Comparative study of I+PRN ranibizumab versus bevacizumab in the clinical setting*. 2012.
19. Carneiro AM, C.R., Falcão MS, Barthelmes D, Mendonça LS, Fonseca SL, Gonçalves R, Gonçalves C, Falcão-Reis FM, Soares R., *Vascular endothelial growth factor plasma levels before and after treatment of neovascular age-related macular degeneration with bevacizumab or ranibizumab*. 2012.
20. Lally DR, G.A., Regillo CD., *Preferred therapies for neovascular age-related macular degeneration*. 2012.
21. www.legemiddelhandboka.no. www.legemiddelhandboka.no.
22. www.felleskatalogen.no. www.felleskatalogen.no
23. Abedi F, W.S., Richardson AJ, Makalic E, Schmidt DF, Sandhu SS, Baird PN, Guymer RH, *Variants in the VEGFA gene and treatment outcome after anti-VEGF treatment for neovascular age-related macular degeneration*. 2013.
24. Ying GS, H.J., Maguire MG, Jaffe GJ, Grunwald JE, Toth C, Daniel E, Klein M, Pieramici D, Wells J, Martin DF; Comparison of Age-related Macular Degeneration Treatments Trials Research Group., *Baseline predictors for one-year visual outcomes with ranibizumab or bevacizumab for neovascular age-related macular degeneration*. 2013.
25. Lim JH, W.S., Xie J, Chauhan DS, Baird PN, Robman LD, Hageman G, Guymer RH., *Delay to treatment and visual outcomes in patients treated with anti-vascular endothelial growth factor for age-related macular degeneration*. 2012.

26. Kaiser PK, C.A., Bogaert P, Khunti K, Kelly SP., *Balancing risk in ophthalmic prescribing: assessing the safety of anti-VEGF therapies and the risks associated with unlicensed medicines.* 2012.
27. Evensen, E.N., *NHO Østfolds årskonferanse - Eldrebølgen.* 2011.
28. Øyvind Larsen, A.A., Kristian Hagestad, Magne Nylenna, *Samfunnsmedisin.* 2008.