

Lovande behandling av neovaskulär åldersrelaterad makuladegeneration på väg Men till vilket pris?



CHRISTINA FRENNESSON, docent, överläkare, ögonkliniken, Universitetssjukhuset i Linköping
Christina.Frennesson@lio.se

De två behandlingsmetoder som idag används och är godkända i Sverige vid subfoveolär koroidal neovaskularisering (CNV) på grund av åldersrelaterad makuladegeneration (AMD) är dels fotodynamisk behandling med verteporfin, dels intravitreal injektioner med pegaptanib var sjätte vecka.

Jämfört med naturalförloppet minskar båda dessa behandlingar synförlusten och stabiliserar visus i 60–70 procent av fallen. Cirka 5 procent av dessa fall får förbättrad synskärpa.

Fotodynamisk behandling är en kärloklusiv behandling, medan pegaptanib representerar en ny princip inom behandlingen av åldersrelaterad makuladegeneration, nämligen att blockera den patologiska angiogenesen i ögat genom att hämma tillväxtfaktorn VEGF (vascular endothelial growth factor).

Pegaptanib är en aptamer, en RNA-sträng som med hög affinitet och specificitet binder och blockerar VEGF-isoform 165, den isoform som förefaller mest betydelsefull vid okulär kärlnybildning.

Nytt läkemedel med goda resultat

Nu är ett nytt läkemedel på väg in på den svenska marknaden, ranibizumab, som sedan juli 2006 är godkänt i USA och Schweiz. Ranibizumab är ett fragment av en rekombinant monoklonal anti-VEGF-antikropp, som visat remarkabla resultat. Läkemedlet ges i intravitreal injektioner var fjärde vecka.

I en dubbelblind, placebokontrollerad multicenterstudie inkluderades 716 patienter med subfoveolär koroidal neovaskularisering på grund av åldersrelaterad makuladegeneration.

Efter 2 års uppföljning (och 24 månatliga intravitreal injektioner) hade 91 procent av patienterna stabil synskärpa, och 34 procent av dessa uppvisade förbättrad synskärpa. Totalt 42 procent av

de behandlade patienterna fick behålla en synskärpa motsvarande körkortssyn. Endast 15 procent av patienterna var synsvaga med synskärpa 0,1 eller sämre efter 2 år [1].

Detta är den första behandling av åldersrelaterad makuladegeneration som kan förbättra synskärpan. Det är i sanning anmärkningsvärt goda resultat; med tidigare behandlingar har det endast varit möjligt att bromsa progressionen av sjukdomen.

Liknande medel fanns redan

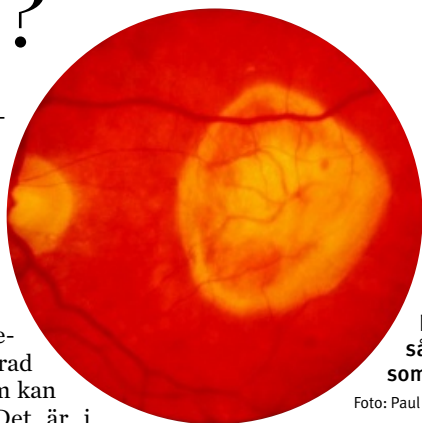
Samtidigt fanns redan på marknaden en monoklonal anti-VEGF-antikropp, bevacizumab, härstammande från samma musantikropp som ranibizumab. Bevacizumab är godkänt för behandling av metastaserad kolorektalcancer; det ges då intravenöst i kombination med kemoterapi.

Såväl bevacizumab som ranibizumab är utvecklade av Genentech. Ranibizumab, dvs fragmentet av antikroppen, utvecklades för att möjliggöra penetration genom retinas lager.

Sedan det emellertid visats att fluoresceinkonjugerat bevacizumab läckte från laserinducerade kärlnybildningar i en djurmodell initierades behandling med intravenös infusion av bevacizumab vid neovaskulär åldersrelaterad makuladegeneration i en liten, okontrollerad studie. Sammanlagt 18 patienter behandlades med 2–3 infusioner givna med 2 veckors intervall, och de följdes i 6 månader. Resultaten var goda, behandlingen föreföll säker och effektiv.

Författarnas slutsats blev emellertid att inte förorda systemisk behandling med bevacizumab vid neovaskulär åldersrelaterad makuladegeneration med tanke på de potentiella risker som kan vara förbundna med systemisk behandling med anti-VEGF [2].

I stället har behandling med intravitreal injektioner, som regel var fjärde vecka, av bevacizumab introducerats i stor omfattning världen över.



Nya lovande behandlingsalternativ vid neovaskulär åldersrelaterad makuladegeneration inger inte bara hopp utan reser också såväl ekonomiska som etiska frågor.

Foto: Paul Parker/Science Photo Library

Mindre och okontrollerade studier har publicerats och rapporterar resultat liknande dem med ranibizumab beträffande både synförbättring och biverkningsprofil [3].

För-emot ranibizumab och bevacizumab

Tänkbara fördelar med ranibizumab är att preparatet är utvecklat för intraokulärt bruk, med cirka 100 gånger högre affinitet för VEGF än bevacizumab. Det är ett fragment av en antikropp, vilket torde penetrera retinas alla lager bättre och i avsaknad av Fc-del möjligen vara mindre benäget att inducera inflammatorisk reaktion i ögat.

Ranibizumab har en halveringstid på 15 timmar i serum mot 21 dagar för bevacizumab, vilket skulle kunna tala för mindre risk för systembiverkan.

Tänkbara fördelar med bevacizumab är att molekylerna är cirka 3 gånger större än ranibizumab med en längre halveringstid i glaskroppen, vilket skulle kunna innebära färre injektioner med ett

SAMMANFATTAT

Ranibizumab är ett nytt läkemedel på väg in på svensk marknad. En placebo-kontrollerad multicenterstudie har visat anmärkningsvärt goda resultat vid neovaskulär åldersrelaterad makuladegeneration.

Ett liknande preparat, bevacizumab, finns redan på marknaden, godkänt för annan indikation. Mindre, okontrollerade studier har vid åldersrelaterad makuladegeneration rapporterat resultat liknande dem med ranibizumab.

Detta reser en rad såväl ekonomiska som etiska frågor, vilka förhoppningsvis kan besvaras i den stora multicenterstudie som NIH i USA nu initierat.

längre behandlingsintervall. För närvarande saknas dock farmakokinetiska studier angående intraokulär användning.

Klokt med stor, jämförande studie

Behandling med bevacizumab innebär »off-label«-föreskrivning och kostar en bråkdel av vad behandling med ranibizumab sannolikt kommer att kosta. »Off-label«-föreskrivning innebär föreskrivning och användning av ett läkemedel utanför godkända begränsningar. Förutsättningen för sådan användning är dock att andra möjliga läkemedelsterapier redan prövats, alternativt att något godkänt preparat för den aktuella indikationen inte är tillgängligt [4].

Vad får en ny behandling kosta? Vad har vi råd att betala för en lovande behandling – ekonomiskt och säkerhetsmässigt?

I en kommentar av Robert Steinbrook i oktobernumret av New England Journal of Medicine ställs de båda behandlingarna mot varandra [5]. Är det etiskt försvarbart att använda ett preparat i stor skala utan att det prövats i fas II- och fas III-studier för det aktuella användningsområdet? Vad har vi för ekonomiskt ansvar i ett vidare perspektiv? Är ett etiskt nästa steg att jämföra de båda preparaten sida vid sida i en väl designad studie?

Det är säkert klokt att National Institutes of Health i USA har beslutat att finansiera en stor multicenterstudie där ranibizumab och bevacizumab jämförs; studiestarten planeras till första kvartalet 2007.

■ *Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Författaren har haft utbildningsuppdrag för Novartis samt är medlem i Pfizer Advisory Board AMD.*

REFERENSER

1. Rosenfeld PJ, Brown DM, Heier JS, Boyer DS, Kaiser PK, Chung CY, et al; MARINA Study Group. Ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration. N Engl J Med. 2006;355:1419-31.
2. Moshfeghi AA, Rosenfeld PJ, Puliafito CA, Michels S, Marcus EN, Lenchus JD, et al. Systemic bevacizumab (Avastin) therapy for neovascular age-related macular degeneration: twenty-four-week results of an uncontrolled open-label clinical study. Ophthalmology. 2006;113(11):2002.e1-12.
3. Spaide RF, Laud K, Fine HF, Klancnik JM Jr, Meyerle CB, Yannuzzi LA, et al. Intravitreal bevacizumab treatment of choroidal neovascularization secondary to age-related macular degeneration. Retina. 2006;26:383-90.
4. Rane A. Läkemedelskommittéerna bör inte rekommendera föreskrivning »off-label«. Läkartidningen. 2006;103:1219.
5. Steinbrook R. The price of sight – ranibizumab, bevacizumab and the treatment of macular degeneration. N Engl J Med. 2006;355:1409-12.

Det finns fler än 30 000 artiklar i Läkartidningens artikelarkiv.

Som medlem i Sveriges läkarförbund når du arkivet via vår webbplats www.lakartidningen.se



Utmanande
saklig

Läkartidningen