

Refusjonsrapport

Ranibizumab (Lucentis) til behandling av våt aldersrelatert makuladegenerasjon (AMD).

Vurdering av søknad om forhåndsgodkjent refusjon § 2

06-07-2012

Statens legemiddelverk

FORORD

Statens legemiddelverk forvalter forskriften av 28. juni 2007 nr. 814 om stønad til dekning av utgifter til viktige legemidler mv. (blåreseptforskriften) § 2. Legemiddelverket vurderer, etter søknad fra legemiddelfirmaene, hvorvidt et legemiddel skal tas opp i blåreseptordningen (forhåndsgodkjent refusjon). Forskriften definerer fire faglige kriterier som alltid skal ligge til grunn ved vurdering av refusjonsverdighet av et legemiddel. Et legemiddel kan bare godkjennes for pliktmessig refusjon dersom:

- a) legemidlet skal brukes til behandling av alvorlige sykdommer eller av risikofaktorer som med høy sannsynlighet vil medføre eller forverre alvorlig sykdom,
- b) sykdommen eller risiko for sykdom som nevnt i bokstav a medfører behov eller risiko for gjentatt behandling over en langvarig periode,
- c) legemidlet har en vitenskapelig godt dokumentert og klinisk relevant virkning i en definert, aktuell pasientpopulasjon, og
- d) kostnadene ved bruk av legemidlet står i et rimelig forhold til den behandlingsmessige verdi og til kostnader forbundet med alternativ behandling.

Refusjonsverdighet av et legemiddel vurderes på bakgrunn av innsendt søknad i henhold til de fire faglige kriterier. Legemiddelverket har veiledningsplikt overfor søkere men bevisbyrden ligger alltid hos søkeren. Hovedanalysen av kostnadseffektivitet utføres av søkeren og skal legges ved søknaden.

Legemiddelverket vurderer det innsendte datagrunnlaget for alle viktige kliniske utfall, angitt ressursbruk samt gitte forutsetninger for analysen, og de presenterte resultater.

Legemiddelverket utfører vanligvis ikke egne helseøkonomiske analyser.

Legemiddelverket kan ved behov innhente tilleggsopplysninger hos søkeren eller på egen hånd søke etter oppdatert informasjon og foreta egne beregninger av kostnader og kostnadseffektivitet.

Blåreseptnemnda skal bistå Legemiddelverket med å kvalitetssikre beslutningsgrunnlaget i viktige refusjonssaker. Nemnda skal ikke gi anbefaling om refusjon i de enkelte sakene (Legemiddelforskriften § 14-17). Dette er særlig aktuelt i saker som gjelder terapeutiske nyvinninger som kan føre til vesentlige endringer i behandlingstilbudet og dermed også for ressursbruken. Nemnda bør alltid konsulteres dersom legemidlet hevdes å representere en vesentlig terapeutisk nyvinning (Legemiddelforskriften § 14-18).

Alle våre vurderinger publiseres etter at vedtaket er gjort gyldig og rapportene er tilgjengelig for allmennheten (www.legemiddelverket.no)

OPPSUMMERING

Formål:

Å vurdere forhåndsgodkjent refusjon for ranibizumab (Lucentis) etter forskrift av 28. juni 2007 nr. 814 om stønad til dekning av utgifter til viktige legemidler mv. (blåreseptforskriften) § 2.

Medisinsk godkjent indikasjon:

Ranibizumab er indisert hos voksne ved:

- behandling av neovaskulær (våt) aldersrelatert makuladegenerasjon (AMD).
- behandling av nedsatt syn som skyldes diabetisk makulaødem (DME).
- behandling av nedsatt syn som skyldes makulaødem sekundært til retinal veneokklusjon (grenvene RVO eller sentralvene RVO).

Refusjonssøknaden er avgrenset til vurdering av ranibizumab ved våt AMD.

Bakgrunn:

Neovaskulær aldersrelatert makuladegenerasjon (våt AMD) er en øyesykdom med unormal vekst av blodårer under den gule flekken (makula). Dette fører til tap av synsevne.

Ranibizumab (Lucentis) hemmer VEGF-A (vaskulær endotelial vekstfaktor) og reduserer den patologiske veksten av blodkar under makula. Ranibizumab gis ved gjentatte intravitreale injeksjoner i intervaller på 4-12 uker. Den kliniske dokumentasjonen viser at ranibizumab er sikker og effektiv behandling ved våt AMD, sammenlignet med ingen behandling og fotodynamisk terapi med verteporfin (PDT). I dag behandles våt AMD på sykehus i Norge. Diagnostisering og behandling krever utstyr og videreutdanning av spesialister i øyesykdommer.

Refusjonssøker har gjort en cost-utility-analyse der ranibizumab sammenlignes med hhv. PDT og ingen behandling (best supportive care/BSC) i to separate simuleringer. Legemiddelverket fester lit til den legemiddeløkonomiske analysen, og mener det er sannsynlig at ranibizumab er kostnadseffektiv behandling av våt AMD, sammenlignet med både PDT og BSC.

I dag er bevacizumab (Avastin) den mest brukte behandlingen av våt AMD i Norge. Dette er bruk utenfor godkjent preparatomtale. Legemiddelkostnaden (AUP eks. mva) for hver intravitreal injeksjon er kr. 7414 for ranibizumab og kr. 126 - 2518 for bevacizumab avhengig av hvor mange doser som trekkes opp fra hetteglasset. Det er gjort direkte sammenlignende studier som indikerer tilsvarende effekt og sikkerhet for bevacizumab og ranibizumab. Legemiddelverket etterspurte en legemiddeløkonomisk analyse med bevacizumab som komparator. Refusjonssøker leverte ikke dette da de mener det vil være prinsipielt galt å gjøre en sammenligning med et alternativ som brukes utenfor godkjent

preparatomtale. I ettertid har Legemiddelverket blitt kjent at det vil komme en oppdatering i preparatomtalen til bevacizumab vedrørende intravitreal bruk og sikkerhet.

Vedtak:

Det er sannsynlighetsovervekt for at behandling med ranibizumab (Lucentis) oppfyller kriterier for forhåndsgodkjent refusjon til behandling av våt AMD. Legemiddelverket mener at virkningene på folketrygdens legemiddelbudsjett vil være over bagatellgrensen på 5 millioner kroner i år 5 etter innvilget forhåndsgodkjent refusjon.

Søknaden om refusjon for ranibizumab (Lucentis) oppfyller dermed ikke vilkårene i legemiddelforskriften § 14-15 første ledd og kan dermed ikke innvilges. Søknaden vil bli behandlet etter § 14-31 og Legemiddelverkets utredning oversendes Helse- og omsorgsdepartementet jf. § 14-32.

Legemiddelverket mener at det også må tas hensyn til følgende punkter før det besluttes om ranibizumab skal innvilges forhåndsgodkjent refusjon:

- 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.

INNHOLDSFORTEGNELSE

FORORD	2
OPPSUMMERING	3
SØKNADSLOGG	6
1 BAKGRUNN	7
1.1 NEOVASKULÆR ALDERSRELATERT MAKULADEGENERASJON (VÅT AMD).....	7
1.2 BEHANDLING	8
1.2.1 <i>Behandling med ranibizumab (Lucentis)</i>	9
2 INNSENDT KLINISK DOKUMENTASJON FOR RANIBIZUMAB (LUCENTIS)	9
2.1 OVERSIKT OVER RELEVANTE, INNSENDE STUDIER	9
2.1.1 <i>Ranibizumab vs. bevacizumab</i>	11
2.2 LEGEMIDDELVERKETS VURDERING AV TILSENDE KLINISK DOKUMENTASJON	13
2.2.1 <i>Relevans for refusjonssøknaden (PICO)</i>	13
2.2.2 <i>Oppsummering</i>	14
3 INNSENDT ØKONOMISK ANALYSE AV RANIBIZUMAB (LUCENTIS)	15
3.1 MODELL, METODE OG FORUTSETNINGER	15
3.1.1 <i>Analyseperspektiv</i>	16
3.1.2 <i>Pasientpopulasjon</i>	16
3.1.3 <i>Intervensjon</i>	16
3.1.4 <i>Komparator</i>	16
3.1.5 <i>Effekt, bivirkninger og helsenytt (input data)</i>	17
3.1.6 <i>Kostnader (input data)</i>	18
3.2 RESULTATER	21
3.2.1 <i>Effekt/helsenytt/QALYs</i>	21
3.2.2 <i>Kostnader</i>	21
3.2.3 <i>Kostnadseffektivitet</i>	21
3.3 SENSITIVITETS- OG SCENARIOANALYSER	22
3.4 KRITISK VURDERING AV INNSENDT ØKONOMISK ANALYSE	24
3.4.1 <i>Relevans av analysen mht søkt PICO</i>	24
3.4.2 <i>Valg av komparator - bevacizumab</i>	25
3.4.3 <i>Modellstruktur</i>	26
3.4.4 <i>Effekt- og helsenyttedata i modellen</i>	26
3.4.5 <i>Kostnadsdata</i>	26
3.4.6 <i>Resultater av analysen</i>	27
3.5 OPPSUMMERING	27
4 DISKUSJON	27
4.1 REFUSJONSVERDIGHET I HHT LEGEMIDDELFORSKRIFTEN	27
4.2 BEHANDLING UTENFOR SYKEHUS	28
4.3 FORTRENGING AV BEVACIZUMAB	28
4.4 OPPSUMMERING	29
5 BUDSJETTKONSEKVENSER	30
6 KONKLUSJON	33
REFERANSER	34

SØKNADSLOGG

Refusjonssøker: Novartis Norge AS

Preparat: Lucentis

Virkestoff: ranibizumab

Indikasjon: Refusjonssøknaden er avgrenset til følgende indikasjon:
Behandling av neovaskulær (våt) aldersrelatert makuladegenerasjon (AMD).

ATC-nr: S01LA04

Søknadsprosess: Søknad mottatt Statens legemiddelverk: 02-10-2011
Saksbehandling startet: 25-10-2011
Opphold i saksbehandlingen: 84 dager
Innstilling sendt til departementet: 06-07-2012
Saksbehandlingstid: 171 dager

1 BAKGRUNN

1.1 Neovaskulær aldersrelatert makuladegenerasjon (våt AMD)

Aldersrelatert makuladegenerasjon (AMD) er en øyesykdom der den gule flekken (makula) sentralt i netthinnen er svekket. Dette er den vanligste årsaken til sterk synshemming hos personer over 50 år, men den finnes også blant yngre personer. AMD gir sjelden total blindhet og synsfeltet forblir intakt, men sentralsynet svekkes. Dette kan påvirke evnen til å utføre vanlige daglige aktiviteter. AMD medfører problemer med å se på avstand og gjøre ”smått” arbeid. Ansikter kan bli vanskelige å kjenne igjen og det blir vanskeligere å skille farger. Et vanlig symptom er synsforstyrrelser som får kanter og linjer til å se ut som bølger eller buer.

Det finnes to typer AMD, en tørr og en våt. Den tørre formen forekommer hyppigst, og er resultat av svinn av vevet i makula. For denne formen finnes det ingen effektiv behandling. Den våte formen for AMD kjennetegnes ved unormal vekst av blodårer fra årehinnen (choroid) under makula. Dette fører til små blødninger og lekkasje av væske og proteiner med påfølgende arrdannelse og tap av synsevne.

Årsaken til AMD er ikke kjent, men genetiske faktorer synes å spille en viktig rolle. Et viktig element i utviklingen av våt AMD er vekstfaktorer for blodårer, særlig VEGF-A (vaskulær endotelial vekstfaktor) som er et protein som fremmer nydannelse av blodårer og øker permeabiliteten i årene.

Amsler-kart en av testene som brukes for å avdekke AMD. Dette er et rutenett med et svart punkt sentralt. Ved AMD oppleves linjene buete og bølgete og man ser et grått felt rundt det sentrale punktet. I diagnostikken brukes biomikroskopi av bakre segment i øyet for å se tegn til makuladegenerasjon. Det er viktig å skille mellom tørr og våt AMD fordi det har store behandlingsmessige konsekvenser. Til dette brukes ofte OCT (Optical Coherence Tomography). Dette gir et snitt gjennom makula slik at vevsstrukturen kan vurderes. Angiografi brukes også, dvs. at man sprøyter et kontraststoff (fluorescein eller indiocyaningrønn) inn i en blodåre og følger med på hvordan kontrasten passerer gjennom netthinnen.

Prevalensen er sterkt aldersavhengig. The European Eye Study (1) anga en prevalens på 3,46 % i aldersgruppen over 65 år i Norge. En mindre populasjonsbasert undersøkelse fra Oslo publisert i 2006 (2) anga en prevalens på 2,9 % i aldersgruppen over 71 år. På bakgrunn av disse prevalenstillene kan det antas at mellom 15 000 og 24 000 personer har våt AMD i Norge.

Legemiddelforskriftens krav til at legemidlet skal brukes til behandling av alvorlig sykdom anses oppfylt.

1.2 Behandling

Ved våt AMD benyttes i dag hovedsakelig gjentatte intravitreale injeksjoner av ranibizumab (Lucentis) eller bevacizumab (Avastin). Dette er legemidler som hemmer VEGF (vaskulær endotelial vekstfaktor) og dermed reduserer den patologiske veksten av blodkar under makula.

Bevacizumab (Avastin) er et antistoff godkjent til intravenøs behandling av ulike kreftformer. Ranibizumab (Lucentis) er et antistoffragment utviklet fra et lignende antistoff, som ble godkjent for intravitreal behandling av våt AMD i Norge våren 2007. Behandling av våt AMD med bevacizumab har vist tilsvarende effekt som ranibizumab, og har blitt brukt utenfor godkjent preparatomtale i utstrakt grad, både før og etter at ranibizumab ble godkjent.

I enkelte tilfeller av våt AMD anvendes fotodynamisk terapi (PDT), fortrinnsvis når injeksjon av VEGF-hemmere ikke har hatt tilfredsstillende effekt. Ved PDT settes verteporfin (Visudyne) intravenøst og 15 minutter senere aktiveres legemidlet ved belysning med diodelaser. Verteporfin binder seg til endotelcellene i nydannede kapillærer i choroidea. Ved laserbelysning skades disse kapillærene relativt selektivt. Verteporfin kan bremse synstapet sammenlignet med placebo, men kan sjelden restituere tapt syn (3). Salget av verteporfin har blitt redusert fra ca. 20 millioner kroner årlig (AIP) i perioden før ranibizumab kom på markedet, til ca. 3 millioner kroner det siste året (Kilde: Farmastat). VEGF-hemmere har derfor i stor grad endret behandling av våt AMD bort fra PDT.

Pegaptanib (Macugen) er også indisert ved våt AMD, og virker ved selektiv hemming av VEGF₁₆₅. Pegaptanib gis ved intravitreale injeksjoner hver 6. uke. Kliniske studier (4) har vist signifikant mindre synstap ved behandling med pegaptanib sammenlignet med simulerte injeksjoner, men etter ett års behandling hadde pasientene likevel et synstap på gjennomsnittlig -9,6 og -8 bokstaver¹ (4). Pegaptanib har nå liten plass i behandlingen av våt AMD.

Både ved intravitreal injeksjon av VEGF-hemmere og ved PDT er det viktig å starte behandlingen tidlig, helst i løpet av få uker etter subjektivt merkbar sykdomsdebut.

Nye behandlinger er under utvikling, herunder VEGF-hemmer med lengre virketid, strålebehandling og ECT (encapsulated cell technology).

Legemiddelforskriftens krav til at sykdommen medfører behov for gjentatt behandling over en langvarig periode er oppfylt.

¹ ETDRS visustesting - Synsskarphet angis som hvor mange bokstaver pasienten er i stand til å lese på en synstavle. En linje på en ETDRS synstavle utgjør 5 bokstaver.

1.2.1 Behandling med ranibizumab (Lucentis)

Ranibizumab er et rekombinant monoklonalt antistoffragment som binder seg til VEGF-A (5). Dermed hindres VEGF-A i å binde seg til sine reseptorer. Ved å blokkere VEGF-A, reduserer ranibizumab patologisk vekst av blodårer under makula og vaskulær lekkasje.

Ranibizumab er indisert for behandling av våt AMD og nedsatt syn som skyldes diabetisk makulaødem eller makulaødem sekundært til retinal veneokklusjon. Refusjonssøknaden er avgrenset til indikasjonen våt AMD.

Anbefalt dosering er 0,5 mg ranibizumab gitt månedlig som en enkel intravitreal injeksjon. Behandling gis månedlig til maksimal synsskarphet er oppnådd og er stabil over tre påfølgende månedlige kontroller. Pasientens synsskarphet bør deretter kontrolleres månedlig, og behandlingen gjenopptas dersom synsskarpheten forverres. Intervallet mellom to doser skal ikke være kortere enn 1 måned.

De fleste bivirkningene er relatert til den intravitreale injeksjonsprosedyren (5). De mest hyppige rapporterte okulære bivirkningene er: øyesmerter, okulær hyperemi (rødt øye), økt intraokulært trykk, vitritt (inflammasjon i øyet), glasslegemeavløsning, retinal blødning, synsforstyrrelse, vitreous floaters (flekker i synsfeltet), konjunktival blødning, øyeirritasjon, følelse av fremmedlegemer i øynene, økt tåreproduksjon, blefaritt (inflammasjon i øyelokket), tørt øye og øyekløe. De mest hyppige rapporterte ikke-okulære bivirkningene er: hodepine, nasofaryngitt (inflammasjon i nese/hals) og leddsmerter. Mindre hyppig rapporterte, men mer alvorlige bivirkninger er endoftalmitt (infeksjon i øyets hulrom), blindhet, netthinneavløsning, netthinnerift og traumatisk katarakt (øyelinsen blir ugjennomsiktig).

2 INNSENDT KLINISK DOKUMENTASJON FOR RANIBIZUMAB (LUCENTIS)

2.1 Oversikt over relevante, innsendte studier

To sentrale fase 3 studier er MARINA og ANCHOR som sammenligner effekt og sikkerhet av ranibizumab ved våt AMD med hhv. ingen behandling og fotodynamisk terapi med verteporfin.

	MARINA(6)	ANCHOR(7)
Design	Randomisert Dobbeltblindet Multisenter 24 måneder	Randomisert Dobbeltblindet Multisenter 24 måneder
Pasientpopulasjon	716 pasienter våt AMD (minimal klassisk eller okkult uten klassisk koroidal neovaskularisasjon)	423 pasienter våt AMD (med overveiende klassiske CNV-lesjoner)
Intervensjon	Ranibizumab 0,3 mg Ranibizumab 0,5 mg Månedlige intravitreale injeksjoner	Ranibizumab 0,3 mg Ranibizumab 0,5 mg Månedlige intravitreale injeksjoner
Komparator	Simulerte månedlige injeksjoner	PDT med verteporfin
Primært utfallsmål	Tap av <15 bokstaver i synsskarphet	Tap av <15 bokstaver i synsskarphet
<u>Resultat* 12 måneder:</u>		
<ul style="list-style-type: none"> • Tap av <15 bokstaver i synsskarphet • Bedring med ≥ 15 bokstaver i synsskarphet • Gjennomsnittlig endring i synsskarphet 	Ranibizumab: 95 % Simulert: 62 % Ranibizumab: 33,8 % Simulert: 5 % Ranibizumab: + 7,2 bokstaver Simulert: - 10,4 bokstaver	Ranibizumab: 96 % PDT: 64 % Ranibizumab: 40 % PDT: 6 % Ranibizumab: + 11,3 bokstaver PDT: -9,6 bokstaver
<u>Resultat* 24 måneder:</u>		
<ul style="list-style-type: none"> • Tap av <15 bokstaver i synsskarphet: • Bedring med ≥ 15 bokstaver i synsskarphet • Gjennomsnittlig endring i synsskarphet 	Ranibizumab: 92 % Simulert: 53 % Ranibizumab: 33,3 % Simulert: 3,8 % Ranibizumab: + 6,6 bokstaver Simulert: - 14,9 bokstaver	Ranibizumab: 90 % PDT: 66 % Ranibizumab: 41 % PDT: 6 % Ranibizumab: + 10,7 bokstaver PDT: -9,8 bokstaver

* Resultatene for ranibizumab er for styrken 0,5 mg

I studiene MARINA og ANCHOR fikk pasientene månedlige injeksjoner med ranibizumab. Det er gjort flere studier for å vurdere ulike behandlingsregimer. Studiene PIER (8, 9) og EXCITE (10) undersøkte effekten av ranibizumab gitt som tre månedlige injeksjoner initialt, og deretter hver tredje måned. Studiene viste at effekten ikke blir opprettholdt ved kvartalsvise injeksjoner. I PRONTO-studien (11) ble ranibizumab gitt som tre initiale månedlige injeksjoner, deretter ble videre behandling bestemt etter respons på behandlingen. Synsskarpheten ble opprettholdt ved gjennomsnittlig 5,5 injeksjoner første året og 9,9 injeksjoner i løpet av 24 måneder.

2.1.1 *Ranibizumab vs. bevacizumab*

Det pågår flere studier som direkte sammenligner ranibizumab og bevacizumab, herunder CATT i USA, IVAN i Storbritannia, VIBERA i Tyskland, MANTA i Holland og LUCAS i Norge. Foreløpig er det publisert ett- og toårsdata fra CATT-studien og ettårsdata fra IVAN. Fra den norske LUCAS-studien kan det ventes ettårs-data sommeren 2013.

CATT (12, 13)

CATT-studien inkluderte 1208 pasienter med våt AMD og sammenligner ranibizumab og bevacizumab, gitt som månedlige intravitreale injeksjoner eller etter behov (pro re nata, PRN). Primærendepunkt var gjennomsnittlig endring i synsskarphet fra baseline til 1 år, og grense for non-inferiority var satt til 5 bokstaver.

Resultatene etter ett år viste at bevacizumab var ekvivalent til ranibizumab, både når legemidlene ble gitt månedlig og når de ble gitt PRN. Ranibizumab gitt månedlig var ekvivalent til ranibizumab gitt PRN. For ranibizumab og bevacizumab gitt PRN var det i gjennomsnitt henholdsvis 6,9 og 7,7 injeksjoner i løpet av 12 måneder.

I CATT-studien ble 1107 pasienter fulgt opp i 2 år. Etter det første året ble pasientene som opprinnelig var randomisert til månedlig behandling, randomisert på nytt til enten månedlig eller PRN behandling med det samme legemidlet. Det meste av endringen i synsskarphet skjedde det første året, med relativt små endringer det andre året. Ranibizumab og bevacizumab viste tilsvarende effekt på synsskarphet i denne 2-årsperioden. Forskjell i gjennomsnittlig forbedring i synsskarphet for bevacizumab sammenlignet med ranibizumab var -1,4 bokstaver (95 % KI, -3,7 til 0,8). Behandling PRN ga en mindre forbedring i synsskarphet sammenlignet med månedlige injeksjoner, og forskjellen var -2,4 bokstaver (95 % KI, -4,8 til -0,1).

Intravenøs bruk av bevacizumab i kreftbehandling har vært assosiert med økt risiko for arteriell og venøs tromboemboli, gastrointestinale perforasjoner, blødninger, hemmet sårheling og hypertensjon. Dette har medført spesiell oppmerksomhet rundt eventuell risiko for systemiske bivirkninger også når VEGF-hemmere brukes intravitrealt, og om risikoen kan være høyere for bevacizumab enn ranibizumab siden bevacizumab i større grad gjenfinnes systemisk (14). CATT-studien viste lik rate av mortalitet, hjerteinfarkt og slag mellom behandlingsgruppene over toårsperioden. Andelen pasienter med alvorlige systemiske bivirkninger var høyere med bevacizumab enn ranibizumab både etter ett og to år, med en kumulativ risikoratio på 1,30. Betydningen av dette er imidlertid usikker da forskjellen i bivirkningsforekomst ikke hovedsakelig gjaldt bivirkninger assosiert med VEGF-hemming.

IVAN (15)

IVAN-studien er en non-inferiority studie som inkluderte 610 pasienter >50 år med ubehandlet våt AMD, og som leste ≥ 25 bokstaver på ETDRS. Pasientene ble randomisert til 4 grupper: ranibizumab eller bevacizumab, gitt enten månedlig eller ved behov, med månedlig evaluering. Grense for non-inferiority var satt til 3,5 bokstaver. Primærendepunkt

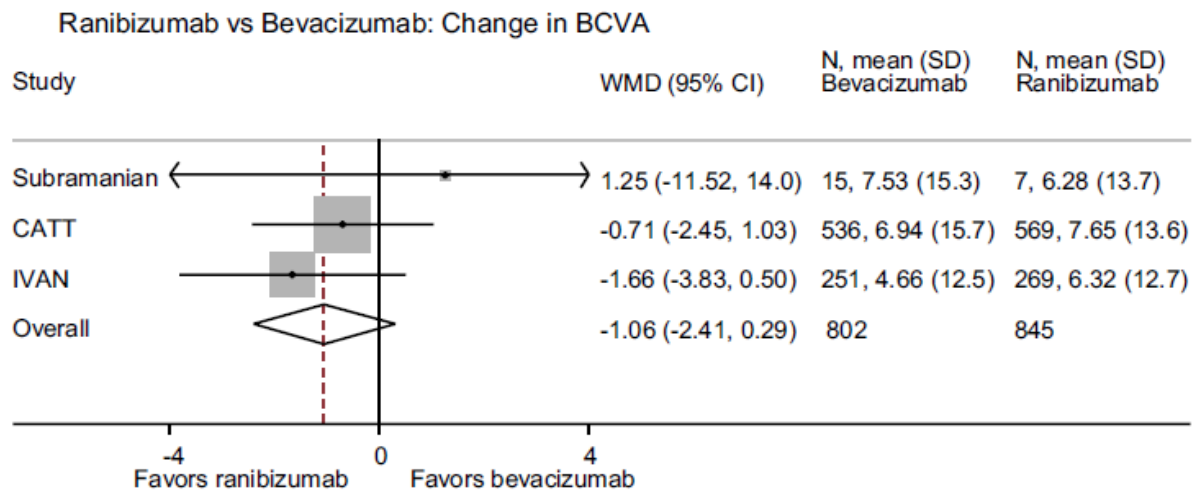
er synsskarphet målt ved ETDRS. Primærendepunkt er ved 2 år. En interimanalyse etter 1 år er nylig publisert.

Ettårs-dataene viste en gjennomsnittlig forskjell i synsskarphet mellom legemidlene på 2 bokstaver til fordel for ranibizumab (-1.99 bokstaver, 95 % KI -4.04 til 0.06). Det kan ikke konkluderes med om legemidlene har likeverdig effekt på bakgrunn av disse dataene. Dette er imidlertid en liten forskjell i et klinisk perspektiv. Behandling ved behov var ekvivalent til månedlig behandling. Det var færre pasienter som fikk bevacizumab som hadde en arteriotrombotisk hendelse eller hjertesvikt (odds ratio [OR], 0.23; 95% KI, 0.05 til 1.07; P = 0.03). Det var ingen forskjell mellom legemidlene i andelen pasienter som fikk en alvorlig systemisk bivirkning (OR, 1.35; 95 % KI, 0.80 til 2.27; P = 0.25).

Metaanalyse

I publikasjonen av IVAN-studien er det gjort metaanalyser av ettårsdata fra IVAN, CATT og en liten RCT av Subramanian et al. (16). Resultater av metaanalysene for endepunktene synsskarphet og sikkerhet er presentert under.

Tabell 1 Forskjeller mellom ranibizumab og bevacizumab i synsskarphet etter 1 år. Kilde: Chadravathy et al (15).



Tabell 2 Forskjeller mellom ranibizumab og bevacizumab i sikkerhetsendepunkter etter 1 år.
Kilde: Chadravathy et al (15).

Ranibizumab vs Bevacizumab: Safety Outcomes		OR (95% CI)	Events, Ranibizumab	Events, Bevacizumab
Death		0.58 (0.25, 1.34)	9/599	15/586
CATT		1.13 (0.34, 3.76)	6/314	5/296
IVAN		0.72 (0.37, 1.42)	15/913	20/882
Arteriothrombotic event		0.91 (0.42, 1.95)	13/599	14/586
CATT		5.75 (0.69, 48.0)	6/314	1/296
IVAN		1.24 (0.62, 2.45)	19/913	15/882
1+ Serious systemic event		0.74 (0.56, 0.98)	114/599	141/586
CATT		0.74 (0.44, 1.23)	30/314	37/296
IVAN		0.74 (0.58, 0.95)	144/913	178/882

Favors ranibizumab Favors bevacizumab

Større sykehus som bruker bevacizumab til behandling av våt AMD gjør flere opptrekk fra samme hetteglass. Dette innebærer en økt risiko for bakteriekontaminasjon og øyeinfeksjoner. Denne risikoen vil imidlertid ikke fremkomme i de kliniske studiene. I CATT- og IVAN-studiene blir bevacizumab levert i endose-beholdere for å ivareta blinding, og i den norske LUCAS-studien skal et hetteglass kun brukes til en pasient ifølge studieprotokollen.

2.2 Legemiddelverkets vurdering av tilsendt klinisk dokumentasjon

2.2.1 Relevans for refusjonssøknaden (PICO)²

I den legemiddeløkonomiske analysen er ranibizumab sammenlignet med ingen behandling (best supportive care/BSC) og fotodynamisk terapi (PDT) med verteporfin. Legemiddelverket anser derfor studiene med disse komparatorene som mest relevante for refusjonssøknaden.

Studiepopulasjon i forhold til omsøkt pasientgruppe

Det søkes om refusjon til behandling av våt AMD, og dette samsvarer med diagnosen til de pasientene som er inkludert i de aktuelle studiene.

² Patients, Intervention, Comparator, Outcome

Intervensjon i forhold til klinisk praksis

I norsk klinisk praksis brukes doseringsregimet "inject and extend." Ranibizumab gis månedlig de tre første månedene, og den fjerde injeksjonen gis 6 uker senere. Deretter tilpasses doseringsintervallet til den enkelte pasient ved at intervallet økes eller reduseres med 2 uker avhengig av om pasienten har subretinal væske eller ikke. Det korteste intervallet er 4 uker og det lengste 12 uker. Det er brukt ulike doseringsregimer for ranibizumab i de kliniske studiene, som beskrevet over. Doseringsregimet «inject and extend» er imidlertid ikke brukt i disse studiene.

Bruk av ranibizumab utover 36 måneder er ikke studert. Behandlingen kan ikke kurere våt AMD. Behandlingen vil derfor fortsette for de fleste pasientene. Langtidsdata er derfor viktig.

Komparator i forhold til klinisk praksis

I MARINA er «simulerte injeksjoner» komparator. Dette er relevant for å vise effekt eller mangel på effekt av behandlingen. I ANCHOR sammenlignes ranibizumab med fotodynamisk terapi (PDT) med verteporfin. I klinisk praksis brukes PDT i begrenset grad i dag, og da fortrinnsvis når injeksjon av VEGF-hemmere ikke har hatt tilfredsstillende effekt.

I klinisk praksis har Legemiddelverket grunn til å tro at en stor del av ranibizumab-bruk utenfor sykehus vil erstatte dagens og fremtidig bruk av bevacizumab utenfor godkjent preparatomtale på sykehus. Valg av komparator i den legemiddeløkonomiske analysen er diskutert senere i denne rapporten.

Resultater/utfallsmål (endepunkter)

I de kliniske studiene brukes ETDRS visustesting til måling av synsskarphet. Det primære utfallsmålet i studiene er prosentandel pasienter som har mistet mindre enn 15 bokstaver i synsskarphet fra baseline. Dette anses å være et klinisk relevant utfallsmål.

2.2.2 Oppsummering

Den kliniske dokumentasjonen viser at ranibizumab er sikker og effektiv behandling ved våt AMD. Kunnskapssenteret har konkludert med at dokumentasjonsstyrken er grad 1 (RCT) for ranibizumab (17).

Legemiddelverket konkluderer med at legemiddelforskriftens krav til vitenskapelig godt dokumentert og klinisk relevant virkning i en aktuell pasientpopulasjon, er oppfylt.

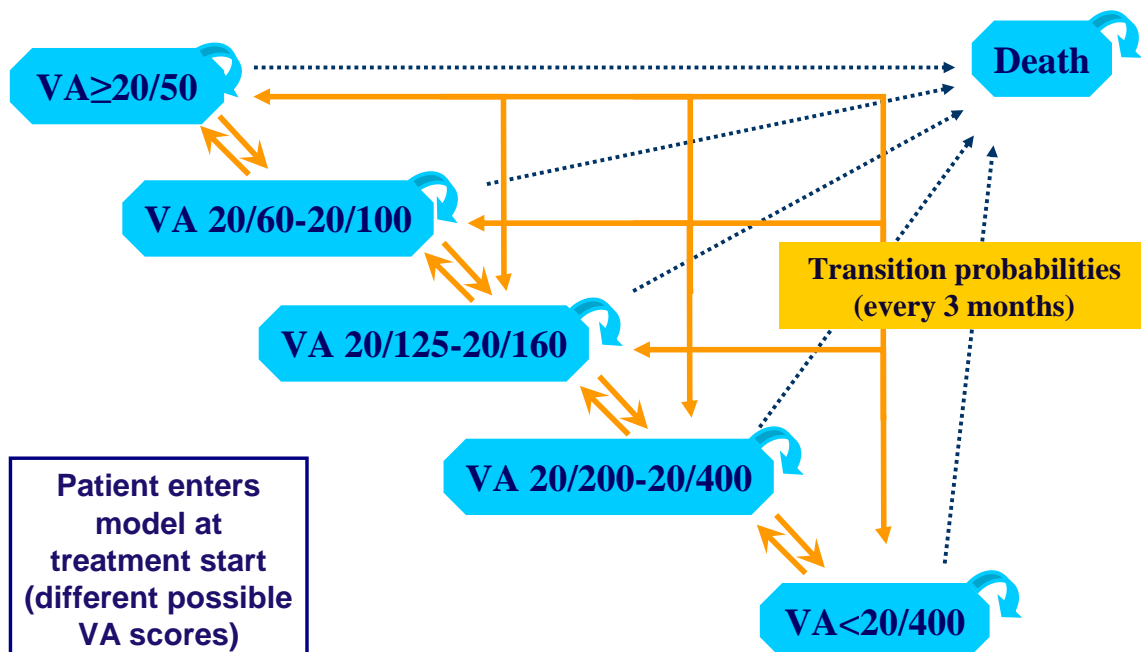
3 INNSENDT ØKONOMISK ANALYSE AV RANIBIZUMAB (LUCENTIS)

3.1 Modell, metode og forutsetninger

Søker har i samarbeid med IMS Health utarbeidet en Markovmodell for å modellere kostnadseffektivitet av ranibizumab for våt AMD. Pasientene grupperes etter synsfunksjon og hver gruppe tildeles en livskvalitet, kostnader relatert til redusert synsevne og legemiddelkostnad (avhengig av behandlingsgruppe). Pasientene flyter gjennom modellen etter definerte overgangssannsynligheter og etter et valgt tidsperspektiv. Deretter summeres livskvalitet og kostnader i de forskjellige behandlingsgruppene. Norske kostnader og ressursbruk er innhentet av Link Medical Research AS på oppdrag fra søker.

Pasientene deles inn ulike grupper etter synsfunksjon (VA = visual acuity). Modellen opererer med sykluser som hver varer i 3 måneder, og pasientene kan bytte gruppe etter definerte overgangssannsynligheter. Søker har laget en figur som viser modellens struktur.

Figur 1 Modellens struktur



Modellen anvendes likt for både intervensjon og komparator, og opererer med et 10 års perspektiv. Intervensjonskostnader og effekter påløper i de første to årene av simuleringen. Effekt etter siste injeksjon antas å ha en varighet på 3 måneder, og deretter ekstrapoleres det ingen effekt. Effekter og kostnader er diskontert med 4 %.

3.1.1 Analyseperspektiv

Perspektivet i analysen er samfunnets. Legemiddelkostnadene er regnet i AUP eks mva.

3.1.2 Pasientpopulasjon

I modellen simuleres pasienter som ved behandlingens start befinner seg i ulike VA-grupper som registrert i de kliniske studiene. Basert på tall fra Norsk Pasientregister (NPR) velger søker en gjennomsnittlig startalder ved modellens begynnelse på 76 år. Tall fra NPR vises i Tabell 3. Tabellen viser at hovedandelen av de behandlede pasientene er over 67 år.

Tabell 3 Aldersfordeling for AMD-behandlinger fra NPR

	0 – 18 år	19 – 49 år	50 – 66 år	67 -79 år	80 år og eldre	Totalt
Antall utførte AMD-behandlinger 2010	0	256	1 324	4 383	6 570	12 534
% av total	0	2,0 %	10,6 %	35,0 %	52,4 %	100 %

Kjønnsfordelingen i de kliniske studiene er relativt lik.

3.1.3 Intervensjon

Pasientene i behandlingsarmen får ranibizumab (Lucentis) i doser på 0,5 mg (0,05 ml). Det antas i hovedanalysen at ranibizumab gis i gjennomsnitt 8 ganger første år og 6 ganger andre år.

3.1.4 Komparator

I den legemiddeløkonomiske analysen gjør søker to modell-simuleringer med to ulike komparatorer:

- Fotodynamisk terapi (PDT) med verteporfin (Visudyne)
For omtale av PDT, se kapittel 1.2.

- Ingen behandling (Best Supportive Care/BSC)

Denne gruppen mottar ikke legemiddelbehandling for våt AMD, men blir regelmessig fulgt opp med diagnostiske prosedyrer hos øyelege for å følge med på sykdomsutviklingen. I følge Dr Bettina Kinge ved Aleris øyeklinikk - Retinaklinikken, som søker har vært i kontakt med, er det vanlig at disse pasientene følges opp 6 ganger i året med OCT (Optical Coherence Tomography) og fluoresceinoangiografi, i tillegg til visus og oftalmoskop. Hyppigheten på oppfølgingene avhenger imidlertid av sykdomsutvikling.

3.1.5 Effekt, bivirkninger og helsenytt (input data)

Effekt

Ranibizumab har gjennom flere studier vist effekt mot våt AMD, se kapittel 2. I den helseøkonomiske analysen er det effekten vist i de kliniske studiene som påvirker overgangssannsynlighetene til de ulike stadiene i Markovmodellen. Hovedsakelig skjer en forsinket progresjon av sykdommen, men også til dels en bedring av synsevne.

Bivirkninger

Søker skriver at ranibizumab generelt var godt tolerert i de kliniske studiene, og det tas ikke hensyn til eventuelle bivirkninger i den legemiddeløkonomiske analysen. Totalt sett var det ingen kostbare bivirkninger som skilte seg ut i de kliniske studiene.

Helsenytte

Søker presenterer en tabell som kort beskriver karakteristika for ulike synsfunksjonsgrupper.

Tabell 4 Synsfunksjonsgrupper i modellen

Pasientgruppe og synsevne	Praktiske konsekvenser for pasientene
VA \geq 20/50	Mildt synstap, klare de fleste dagligdagse gjøremål uten problemer. Grense for bilkjøring går ved 20/40.
VA 20/60 – 20/100	Mildt til moderat synstap. Vanskeligheter med å gjenkjenne ansikter, undertegne dokumenter, skille penger fra hverandre.
VA 20/125 – 20/160	Moderat synstap. Avhengig av hjelp til enkelte gjøremål.
VA 20/200 – 20/400	Juridisk blindhet. Store vanskeligheter med daglige gjøremål.
VA $<$ 20/400	Alvorlig synstap. Store mobilitetsvanskeligheter.

Det er disse gruppene pasientene plasseres i gjennom overganger i Markovmodellen, og disse gruppene er tilegnet helsenytt i form av QALYs. Dette gjør søker både gjennom en egen studie og et litteratursøk. Novartis' egen studie er utført ved School of Health and related research (ScHARR) i Sheffield. Studien er ikke publisert. Søker skriver at formålet med studien var å estimere livskvalitet relatert til synsevne for den generelle populasjonen basert på Time-Trade-Off metoden (TTO). Personene som deltok i studien ble utstyrt med kontaktlinser for å begrense synsevnen. De ble deretter bedt om å utføre en rekke daglige gjøremål og fylle inn et HUI3 spørreskjema og et TTO-skjema for å estimere livskvalitet. Hver person gjennomgikk denne prosessen 3 ganger med 3 forskjellige kontaktlinser for å estimere livskvalitet for 3 forskjellige synsevnegrupper. Kontaktlinsene ble gitt i en tilfeldig rekkefølge for å unngå en eventuell effekt av en bestemt rekkefølge.

Søker skriver at utgangsverdiene (uten kontaktlinser for å redusere synsevne) målt ved TTO var 0,96 (95 % KI 0,938 – 0,982). Det ble funnet en klar sammenheng mellom synsevne og livskvalitet, og verdiene fra studien er vist i tabellen nedenfor sammen med resultater fra litteratursøk. En generell utfordring med studiene fra litteratursøket var at ikke alle hadde samme inndeling i synsevnegrupper, slik at i enkelte tilfeller måtte søker estimere verdier for en eller flere manglende grupper (markert med * i tabellen). Ved en slik estimering antas det en jevn forverring i nytte med avtakende synsevne.

Tabell 5 Livskvalitetsverdier relatert til synsevne inkludert i modellen

	Brown 00 TTO(18)	Brown 00 SG(18)	Sharma 00(19)	Brown 02(20)	Stein 03(21)	Espallargues TTO(22)	Espallargues HUI3(22)	Shah (TTO)(23)	Mean from publications	Novartis study (ikke publisert)
>=20/50	0,81	0,88	0,66	0,80	0,93	0,77	0,47	0,88	0,78	0,86
20/60-20/100	0,57	0,69	0,61	0,71	0,87	0,58	0,35	0,90	0,66	0,78
20/125- 20/160	0,49*	0,62*	0,57	0,65*	0,84*	0,61*	0,35*	0,83*	0,62	0,69
20/200- 20/400	0,52	0,71	0,54	0,59	0,81	0,64	0,35	0,76	0,61	0,64
< 20/400	0,40	0,55	0,53	0,59*	0,81*	0,58	0,23	0,76*	0,56	0,50
Death	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00

Tabellen viser noe forskjell i utvikling i helsenytt for de ulike synsfunksjonsgruppene. Mens både Stein 03 og Shah (TTO) oppgir en forskjell på 0,12 mellom alvorlig synstap og mildt synstap, viser Brown 00 TTO en forskjell mellom de samme gruppene på 0,41. Dette tas hensyn til i sensitivitetsberegningene som søker selv har utført.

3.1.6 Kostnader (input data)

Søker har kun inkludert direkte kostnader. Indirekte kostnader er ikke inkludert da gjennomsnittlig alder for en AMD-pasient er høyere enn pensjonsalder.

Legemiddelkostnader

Tabellen nedenfor viser legemiddelkostnader for intervensjon og komparator. Lucentis har fått ny pris gjeldende fra 1. november 2011, og det er denne prisen som er vist i tabellen nedenfor.

Tabell 6 Legemiddelkostnader

Legemiddel	Pakning	AUP (kr)	AUP eks mva (kr)
Visudyne	1 x 15 mg	12 001,40	9 601,10
Lucentis	1 x 0,23 ml, 10 mg/ml	9 267,6	7 414,10

Behandlingshyppighet

I studieprogrammet til ranibizumab ble det benyttet forskjellige doseringsregimer, månedlig eller etter behov (PRN). Søker skriver at det i Norge vanligvis benyttes et "inject and extend" regime som i praksis innebærer behandling etter behov. De skriver videre at ifølge Dr Bettina Kinge ved Aleris øyeklinikk - Retinaklinikken benyttes det i Norge i gjennomsnitt 7 injeksjoner det første året og 5 injeksjoner det andre året med ranibizumab. I modellarmen "Lucentis monthly" antas det et oppfølgingsregime med i gjennomsnitt 8 injeksjoner det første året og 6 injeksjoner det andre året. I PRONTO-studien (11) ble det benyttet henholdsvis 5,6 og 3,4 injeksjoner. På tidspunkt for refusjonssøknaden var det publisert resultater fra CATT-studien (12) som viste at ranibizumab PRN med 6,9 injeksjoner første året var like effektivt som ranibizumab med månedlige injeksjoner det første året. På bakgrunn av disse resultatene fra CATT og andre ranibizumab-studier antas det at et behandlingsregime med 8 + 6 injeksjoner over to år er i overkant av doseringen som benyttes i klinisk praksis.

For PDT antar søker 3,1 behandlinger første år (hentet direkte fra ANCHOR-studien(7)) og 2,3 andre år (forutsetning om avtakende behandlingshyppighet). Til sammenligning oppgir Dr Bettina Kinge at det benyttes gjennomsnittlig 4 og 2 PDT-behandlinger første og andre år i Norge. Det antas derfor at søkers antakelse er representativ for Norge.

Oppfølgings- og administrasjonskostnader

For oppfølgings- og administrasjonskostnader har søker benyttet Link Medical Research til å innhente disse. De antar at pasienter behandlet med ranibizumab utløser en kostnad til diagnostiske undersøkelser på kr 1701, samt kr 924 i administrasjonskostnad per behandling.

For PDT antas det diagnostiske undersøkelser a kr 1701 hver 3. måned, samt kr 1701 i administrasjonskostnader ved hver behandling.

I BSC-gruppen antas det 6 oppfølgingskonsultasjoner per år til en kostnad a kr 1701.

Kostnader til synshjelpemidler

I modellen inkluderes kostnader til synshjelpemidler (low vision aids) relatert til synsevne. Disse kostnadene er også fremskaffet av Link Medical Research AS og er vist i tabellen nedenfor.

Tabell 7 Kostnad for hjelpemidler og førerhund for personer med våt AMD

Visual acuity	Synshjelpemidler per år	Førerhund per år	Total kostnad for hjelpemidler per kvartal
≥20/50	kr 0	kr 0	kr 0
20/60-20/100	kr 1 874	kr 0	kr 469
20/125-20/160	kr 3 748	kr 0	kr 937
20/200-20/400	kr 5 623	kr 0	kr 1 406
<20/400	kr 7 497	kr 4 101	kr 2 900

Kostnader relatert til synskomplikasjoner

Andre kostnader relatert til svekket syn, også fremskaffet av Link Medical Research AS, legges inn i modellen som kostnad for ”potentially vision related complications”. Benyttede kostnader er vist i tabellen nedenfor.

Tabell 8 Kostnader relatert til synskomplikasjoner

Visual Acuity	Kostnad for hjemmehjelp per år	Kostnad for sykehjem per år	Kostnad for psykiske lidelser per år	Kostnad for hoftebrudd per år	Kostnad per år	Total kostnad per kvartal
≥20/50	kr 6 190	kr 54 211	kr 1 269	kr 1 561	kr 63 232	kr 15 808
20/60-20/100	kr 12 517	kr 55 837	kr 1 915	kr 1 624	kr 71 893	kr 17 973
20/125-20/160	kr 18 734	kr 56 922	kr 2 501	kr 1 676	kr 79 832	kr 19 958
20/200-20/400	kr 86 850	kr 58 006	kr 3 147	kr 1 728	kr 149 731	kr 37 433
<20/400	kr 108 491	kr 59 090	kr 3 147	kr 1 780	kr 172 507	kr 43 127

Engangskostnad ved blindhet

Søker legger også inn i modellen en engangskostnad på kr. 94 399 når en pasient kommer fra en bedre synsevnegruppe og får en synsstyrke på dårligere enn 20/200, som er den juridiske grensen for blindhet. Kostnaden settes lik kostnaden for rehabiliteringskurs for blinde og sterkt svaksynte. Benyttet kostnad er fremskaffet av Link Medical Research AS.

3.2 Resultater

3.2.1 Effekt/helsenytte/QALYs

Markovmodellens simulering gir en samlet QALY-verdi på 4,90 for ranibizumab-armen. Dette er med 10 års analyseperspektiv. Til sammenligning ville de samme 10 årene med perfekt helse gitt en QALY- verdi på 10. Analysen gir QALY- verdier for de to komparatorerne PDT og BSC på henholdsvis 4,55 og 4,57. Dette indikerer at ranibizumab er det foretrukne alternativet med hensyn på QALY-gevinst med en inkrementell QALY-verdi på 0,35 og 0,33 sammenlignet med henholdsvis PDT og BSC.

3.2.2 Kostnader

Søker oppgir samlede kostnader for ranibizumab og komparatorer. Kostnadene er delt i tre grupper som vist i tabellen nedenfor. Det går klart frem av denne at ranibizumab er det rimeligste alternativet basert på modellens kostnader.

Tabell 9 Kostnader i hovedanalysen i et 10 års perspektiv

Comparison	Luc_Monthly	BSC	PDT (Visudyne)
AMD Treatment	99 184	69 350	58 308
Consultations & testing	85 346	0	62 895
Blindness & low vision care	764 977	885 309	902 402
	949 507	954 659	1 023 605

3.2.3 Kostnadseffektivitet

Som indikert i punktene ovenfor, er resultatet av søkers analyse at ranibizumab er et dominant alternativ til både PDT og BSC. Dette fordi ranibizumab gjennom analysen synes å være billigere samtidig som det gir bedre helsenytte.

Tabell 10 Resultat hovedanalyse

Lucentis Monthly (ANCHOR) Versus PDT (ANCHOR)	PDT	Costs (kr)	QALY	Cost /QALY gained
	Luc_Monthly	949 507	4,90	
	PDT	1 023 605	4,55	
	Incremental	- 74 098	0,35	Dominant
Monthly Lucentis (MARINA) Versus BSC (MARINA)	BSC	Costs (kr)	QALY	Cost /QALY gained
	Luc_Monthly	949 507	4,90	
	BSC	954 659	4,57	
	Incremental	- 5 152	0,33	

3.3 Sensitivitets- og scenarionalyser

Søker har utført en rekke enveis sensitivitetsanalyser for å vise hvordan hver enkelt parameter påvirker resultatet. Søker velger å utføre analysene med ranibizumab månedlig mot BSC. Tabellen nedenfor oppsummerer verdiene som blir endret. Vedrørende nytteverdiene benyttes studien med lavest forskjell i livskvalitet mellom alvorlig synstap og mildt synstap i scenarionet ”lav verdi” og studien med høyest forskjell i livskvalitet i scenarionet ”høy verdi”.

Tabell 11 Parametere som blir endret i enveis sensitivitetsanalyser

Parameter	Base case	Lav verdi	Høy verdi
Synsevne ved baseline	Gjennomsnitt alle studier	ANCHOR studien	EXCITE studien
Alder	76 år	70 år	82 år
Tidshorisont	10 år	2 år	
Behandlingsvarighet	2 år	1 år	3 år
Behandlingsstopp	Ingen	Ved syn under 20/400	-
Effekt av siste behandling	3 måneder	1 måned	-
Diskontering (kostnader og nytte)	4 %	2 %	6 %
Diskontering	4 %	Kostnad 4 % Nytte 2 %	-
Kostnader relatert til svekket syn	Som oppgitt	- 20 %	+ 20 %
Kostnader ved administrasjon og oppfølging	Som oppgitt	- 20 %	+ 20 %
Nytteverdier	Novartis studie	Stein 03	Brown 00 TTO
Overdødelighet ved blindhet	50 %	0 %	-
Pris Lucentis	7 414,1	- 10 %	+ 10 %

Resultater fra disse enveis sensitivitetsanalysene er gjengitt i tabellen nedenfor.

Tabell 12 Resultater enveis sensitivitetsanalyser

Analyse	Merkostnad Luc (kr)	Mereffekt Luc (QALY)	Kostnad/QALY
Base case	- 5 152	0,33	Dominant
Behandlingsstopp	- 6 022	0,33	Dominant
Adm kostnader legemiddel			
- 20 %	- 8 351	0,33	Dominant
+ 20 %	- 1 953	0,33	Dominant
Diskontering			
2 %	- 6 782	0,34	Dominant
6 %	- 3 645	0,32	Dominant
Kostnad 4 % - nytte 2 %	- 5 152	0,34	Dominant
Effekt av siste behandling 1 måned	1 117	0,31	3 592
Ingen overdødelighet ved blindhet	- 9 340	0,31	Dominant
Alder – lav (70 år)	- 8 630	0,33	Dominant
Alder – høy (82 år)	1 938	0,31	6 427
Lucentis pris – 10 %	- 15 070	0,33	Dominant
Lucentis pris + 10 %	4 766	0,33	14 477
Synsevne ved baseline			
Lav	4 977	0,32	15 437
Høy	- 5 184	0,33	Dominant
Kostnader relatert til svekket syn			
- 20 %	11 891	0,33	36 158
+ 20 %	- 29 218	0,33	Dominant
Behandlingsvarighet 1 år	- 11 007	0,22	Dominant
Behandlingsvarighet 3 år	- 36 724	0,43	Dominant
Nytteverdier – lav	- 5 152	0,17	Dominant
Nytteverdier - høy	- 5 152	0,37	Dominant
Tidshorisont – 2 år	29 711	0,16	191 153

Søker har også presentert to «worst case» scenarier, og disse er gjengitt her:

1) Ingen oppfølgingskostnader i BSC gruppen og ingen kostnader assosiert med svekket syn

I dette scenarieret registreres det kun kostnader til ranibizumab, oppfølgingskostnader i ranibizumab-armen, samt livskvalitet i begge gruppene. Totale kostnader i ranibizumab månedlig gruppen er kr 134 301 mot kr 0 i BSC- gruppen. Dividert på nyttegevinsten gir dette en merkostnad per QALY på kr 408 386.

2) Ingen oppfølgingskostnader i BSC gruppen, ingen kostnader assosiert med svekket syn og de mest konservative nytteverdiene

Dette er identisk med analyse 1, men søker benytter i tillegg de livskvalitetsverdiene hvor det er minst forskjell mellom synsfunksjonsgruppene. Dette gir en merkostnad på kr 134 301 og en merkostnad per vunnet QALY på kr 793 123.

Søker har også utført en probabilistisk sensitivitetsanalyse der alle parametere endres innenfor 95 % konfidensintervall. For kostnader ble det benyttet en gammadistribusjon innenfor +/- 20 % av verdien. Effekt og nytteverdier ble lagt inn med en betafordeling. Injeksjonshyppighet ble trukket innenfor basecase +/- 3 injeksjoner per år. Alder ble variert etter en normalfordeling med gjennomsnitt på 76 år og standardavvik på 7,8 år. Modellen ble så kjørt 1000 ganger, og for hver av kjøringene ble det trukket nye verdier av hver enkelt parameter slik at merkostnad per QALY ble ulik i hver enkelt kjøring. Dette resulterte i gjennomsnittlig merkostnad i ranibizumab månedlig gruppen på 19 762 kr med gjennomsnittlig vunnet antall QALY på 0,341. I 77,5 % av tilfellene ble ranibizumab månedlig en dominant strategi sammenlignet med BSC, og 100 % av modellkjøringene ga en merkostnad per vunnet QALY på under 500 000 kr.

3.4 Kritisk vurdering av innsendt økonomisk analyse

3.4.1 Relevans av analysen mht søkt PICO

Legemiddelverket har gjort en vurdering av innsendte analyses relevans med hensyn på PICO:

- **Populasjon** – Populasjonen er plassert i synsfunksjonsgrupper ved modellens start basert på et gjennomsnitt fra alle studiene av ranibizumab mot våt AMD. I sensitivitetsanalyser brukes data fra henholdsvis EXCITE (10) og ANCHOR (7). Pasientene i EXCITE har bedre synsevne, og pasientene i ANCHOR dårligere synsevne ved start enn gjennomsnittet fra alle studiene. I henhold til dette synes populasjonen å være relevant i forhold til analysens mål.
- **Intervensjon** – Intervensjonen som utføres; behandling med ranibizumab mot våt AMD synes å få frem den relevante effekten av legemidlet, og i tillegg transformere denne til helsenytte. Det gjøres flere valideringer av denne transformeringen underveis.
- **Komparator** – Valget av PDT og BSC som komparatorer synes å være relevant for å vise om dagens behandling av våt AMD er kostnadseffektiv. Hvorvidt bevacizumab er relevant som komparator diskuteres i kapittel 3.4.2.
- **Utfallsmål** – Bruk av resultater fra kliniske studier som gjennom transformeringer til helsenytte sammenligner helseeffekt for både intervensjon og komparator synes relevant.

3.4.2 Valg av komparator - bevacizumab

I dag er bevacizumab den mest brukte behandlingen av våt AMD i Norge. Dette er dokumentert gjennom tall på utløste DRG-takster fra Helsedirektoratet hvor bevacizumab og ranibizumab har hver sin DRG-takst til behandling av våt AMD.

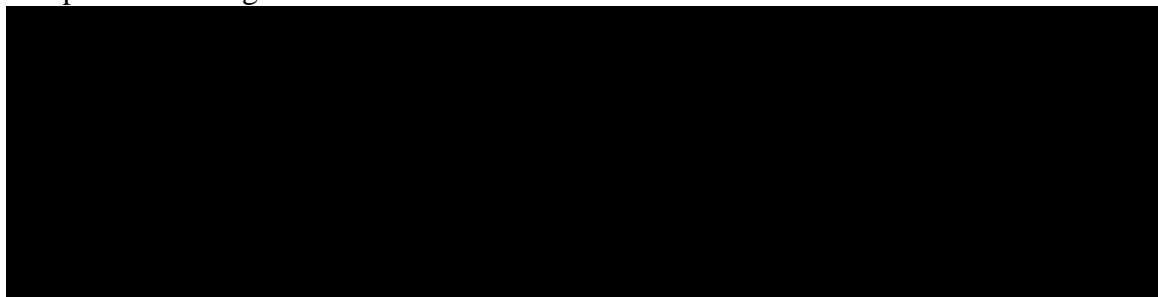
Bevacizumab har en betydelig lavere legemiddelkostnad sammenlignet med ranibizumab. Bevacizumab kommer i hetteglass på 4 ml, og det er vanlig å gjøre flere opptrekk fra samme hetteglass for å redusere legemiddelkostnadene. Tabellen under viser legemiddelkostnaden for hhv. bevacizumab og ranibizumab avhengig av antall doser som trekkes opp fra hvert hetteglass.

Tabell 13 Sammenligning av legemiddelkostnad for bevacizumab og ranibizumab

Legemiddel	Mengde pr hetteglass	Mengde pr dose	Maks AUP (kr)	Maks AUP eks. mva	Antall opptrekk	Kostnad per dosering
Avastin (bevacizumab)	4 ml	1,25 mg (0,05 ml)	3 147,40	2517,92	1-20	2518 - 126
Lucentis (ranibizumab)	0,23 ml	0,5 mg (0,05 ml)	9 267,60	7414,08	1	7414

Legemiddelverket mener det er grunn til å tro at en stor del av ranibizumab-bruk utenfor sykehus vil erstatte dagens og fremtidig bevacizumab-bruk på sykehus dersom ranibizumab innvilges forhåndsgodkjent refusjon. På bakgrunn av dette ba Legemiddelverket søker om en helseøkonomisk analyse også med bevacizumab som komparator.

Novartis har ikke levert en legemiddeløkonomisk analyse med ranibizumab som komparator. Utdrag av svar fra Novartis av 12.03.212:



I sitt svar legger søker vekt på forskjeller i egenskaper og formulering mellom ranibizumab og bevacizumab. Søker viser også til de forskjeller i effekt og sikkerhet som fremkommer i studiene CATT (12, 13) og IVAN (15).

I etterkant er Legemiddelverket blitt kjent med at det vil komme en presisering i preparatomtalen til bevacizumab vedrørende intravitreal bruk og sikkerhet. Endringen er til behandling hos europeiske legemiddelmyndigheter. Legemiddelverket synes det er problematisk å kreve bevacizumab som komparator hvis det kommer en tydelig advarsel mot intravitreal bruk av bevacizumab i preparatomtalen.

3.4.3 Modellstruktur

Modellstrukturen synes relevant til å belyse legemidlets kostnadseffektivitet. Markovmodellen som benyttes synes å fange opp alle relevante synsfunksjonsgrupper, og sykluser på 3 måneder synes relevant med hensyn på data om varighet av effekt fra kliniske studier. Søker kjører også flere analyser for å vurdere modellens evne til å estimere resultater sammenlignet med observerte resultater i kliniske studier. En helhetsvurdering av analysene peker i retning av at modellens evne til å estimere klinisk effekt samsvarer godt med kliniske studier som ligger til grunn for analysen.

3.4.4 Effekt- og helsenyttedata i modellen

Analysen bruker transformerte effektdata fra kliniske studier som mål på helsenytt. I det disse effektdataene hentes direkte ut fra kliniske studier, vil disse dataene være godt validert. Imidlertid vil transformasjonsprosessen fra effekt til helsenytt være mer usikker, og søker bruker tid på å validere data fra en egendesignet studie opp mot andre studier. Sammenlignet med andre studier viser søkers egen studie stort sett en større forskjell i helsenytt mellom ulike synsfunksjonsgrupper. Jo større forskjell mellom de ulike gruppene, jo bedre resultater vil en forbedring i synsfunksjon kunne gi. Mens søkers egen studie viser en forskjell på 0,36 mellom beste ($\geq 20/50$) og verste ($< 20/400$) synsfunksjonsgruppe, viser snittet av de andre 8 studiene en forskjell på 0,22. Dette indikerer at søker ikke anvender en konservativ tilnærming på dette punktet.

Det er i tillegg verdt å bemerke at ved å transformere kliniske effektdata til helsenytt på den måten søker gjør, utelates hensyn til bivirkninger. Deltagerne som brukte kontaktlinser for å simulere ulike synsevnegrupper, for deretter å svare på hvilken livskvalitet de opplevde i disse gruppene, ble så vidt vi vet, ikke bedt om å ta i betraktning eventuelle bivirkninger av behandlingen. Søker skriver at bivirkninger utelates fra modellen kostnadmessig. Da det kan synes som om bivirkningene ikke er spesielt kostbare, kan Legemiddelverket langt på vei være enig i dette. Når det gjelder eventuell forringelse av livskvalitet, er det usikkert i hvilken retning analysen ville blitt påvirket ved inklusjon av bivirkninger.

3.4.5 Kostnadsdata

De presenterte kostnadsdata synes å være relevante og godt dokumentert. Det synes imidlertid å være mindre dokumentasjon rundt antall konsultasjoner per år for BSC-armen, der antall konsultasjoner synes satt noe høyt. Dette blir det imidlertid tatt hensyn til i sensitivitetsberegningene.

3.4.6 Resultater av analysen

Legemiddelverket fester lit til analysen som viser at ranibizumab er et dominant behandlingsalternativ sammenlignet med både PDT og BSC, dvs. at ranibizumab er både et billigere og et bedre behandlingsalternativ. Legemiddelverket vurderer også at det andre ”worst case”-scenarioet presentert av søker synes å være et teoretisk verst tenkelig scenario, samtlige faktorer tatt i betraktning. Dette er også et scenario som synes lite sannsynlig.

3.5 Oppsummering

Etter en helhetsvurdering av samtlige variabler i analysen, og de presenterte ”worst case”-analyser, finner Legemiddelverket at det er sannsynlighetsovervekt for at ranibizumab er et kostnadseffektivt behandlingsalternativ ved våt AMD, sammenlignet med både BSC og PDT.

Legemiddelverket vurderer at ranibizumab tilfredsstillende legemiddelforskriftens § 14-13 faglige kriterie mht kostnadseffektivitet, sammenlignet med BSC og PDT.

4 DISKUSJON

4.1 Refusjonsverdighet i hht legemiddelforskriften

Etter Legemiddelverkets vurdering er vilkårene for forhåndsgodkjent refusjon oppfylt:

1. Våt AMD er en alvorlig sykdom. Ubehandlet kan våt AMD føre til blindhet.
2. Pasienter med våt AMD har behov for langvarig behandling. Behandling med ranibizumab gis som gjentatte intravitreale injeksjoner i intervaller på 4-12 uker.
3. Refusjonssøker har dokumentert klinisk effekt i relevant pasientpopulasjon.
4. Det er sannsynlig at ranibizumab er kostnadseffektiv behandling ved våt AMD, sammenlignet med BSC og PDT. Legemiddelverket har *ikke* vurdert om ranibizumab er et kostnadseffektivt alternativ sammenlignet med bevacizumab til behandling av våt AMD.

I vurderingen av om forhåndsgodkjent refusjon skal innvilges må det også tas stilling til om dette er behandling som er egnet til å flyttes ut av sykehus, og hvilke følger det kan ha om dagens bruk av bevacizumab utenfor godkjent preparatomtale fortrenses. Dette er diskutert under.

4.2 Behandling utenfor sykehus

I dag behandles våt AMD på sykehus i Norge. Legemiddelverket er ikke kjent med at det foregår helprivat behandling av våt AMD utenfor sykehus. Norsk Oftalmologisk Forening mener det kan vurderes å flytte deler av intravitreal injeksjonsbehandling ut av sykehus. For noen pasienter kunne dette redusere reisekostnader og ulempe forbundet med lange og relativt hyppige reiser.

Utstyr som er nødvendig for å stille diagnose og behandle våt AMD, er OCT (Optical Coherence Tomography), fluoresceinangiografi og ICG (indiocyaningrønn angiografi). Noen private senter har slikt utstyr i dag. Det vil også være nødvendig at senteret har egnet lokale til å gjennomføre intravitreale prosedyrer under aseptiske forhold.

En viktig utfordring vil være riktig diagnostikk. Dette vil kreve videreutdanning av aktuelle avtalespesialister, og at disse opparbeider seg nødvendig erfaring til å stille diagnosen. Øyeavdelingen ved Oslo Universitetssykehus (OUS) ser at et betydelig antall av de pasientene som er henvist av privatpraktiserende øyespesialister med mulig diagnose våt AMD, viser seg å ha en annen diagnose.

Tidsaspektet er viktig i behandlingen av våt AMD. Behandlingen må igangsettes tidlig for å opprettholde en best mulig prognose. Dette har medført at denne pasientgruppen har rett til prioritert helsehjelp med en maksimumsfrist på 6 uker (24). Videre må de intravitreale injeksjonene gjentas i gitte intervaller, og for å ivareta dette må private senter kunne gi et stabilt tilbud, også i ferieperioder.

Det vil være behov for innføring av nye takster for selve prosedyren før dette eventuelt vil bli implementert i noen større grad hos avtalespesialister.

De budsjettmessige konsekvensene ved å åpne for behandling av våt AMD utenfor sykehus er belyst i kapittel 5.

4.3 Fortrenging av bevacizumab

Som beskrevet tidligere i rapporten er bevacizumab den mest brukte behandlingen av våt AMD i dag pga. en betydelig lavere legemiddelkostnad sammenlignet med ranibizumab. Bevacizumab brukes utenfor godkjent preparatomtale. Studiene CATT og IVAN sammenligner bevacizumab og ranibizumab, og selv om studiene viser en liten forskjell i effekt og sikkerhet til fordel for ranibizumab synes denne forskjellen ikke å være klinisk relevant. Kliniske eksperter Legemiddelverket har vært i kontakt med mener resultatene fra CATT og IVAN støtter fortsatt bruk av bevacizumab utenfor godkjent preparatomtale.

Det er svært sannsynlig at en eventuell innvilgelse av ranibizumab på forhåndsgodkjent refusjon vil kunne medføre en betydelig økning i bruk av ranibizumab, også på bekostning av bevacizumab. For det første vil privatpraktiserende øyeleger behandle pasienter med ranibizumab. Dette er pasienter som i dag behandles på sykehus hvor bruken av bevacizumab er utstrakt. For det andre hevder klinikere på sykehus at dersom privatpraktiserende øyeleger behandler pasienter med ranibizumab, vil sykehusene gjøre det samme.

Gitt dagens legemiddelpriser vil en dreining i bruken fra bevacizumab til ranibizumab, føre til en kraftig økning i legemiddelkostnader til behandling av våt AMD.

Legemiddelverket etterspurte en legemiddeløkonomisk analyse med bevacizumab som komparator, men refusjonssøker leverte ikke dette da de mener det vil være prinsipielt galt å gjøre en sammenligning med et ikke-godkjent alternativ. I ettertid har det blitt kjent at det vil komme en oppdatering i preparatomtalen til bevacizumab vedrørende intravitreal bruk og sikkerhet.

Dersom oppdatert preparatomtale for bevacizumab klart fraråder bruk av bevacizumab til behandling av våt AMD, og en slik dreining i markedet er ønsket, vil forhåndsgodkjent refusjon for ranibizumab bidra til denne ønskede effekten. Dersom sikkerhetsinformasjonen vedrørende intravitreal bruk av bevacizumab i stedet vil være av "bør ikke"-karakter, og eventuell bruk utenfor godkjent preparatomtale vil være opp til den enkelte kliniker, vil forhåndsgodkjent refusjon av ranibizumab sannsynligvis ikke være kostnadseffektivt.

4.4 Oppsummering

Det er sannsynlighetsovervekt for at behandling med ranibizumab oppfyller kriterier for forhåndsgodkjent refusjon til behandling av våt AMD.

Legemiddelverket mener at i tillegg til de faglige kriteriene, må det også tas hensyn til følgende punkter før det besluttes om ranibizumab skal innvilges forhåndsgodkjent refusjon:

- 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 ikke-godkjent bruk av bevacizumab. En slik fortrengeing er sannsynligvis ikke kostnadseffektiv og vil medføre økte utgifter for samfunnet.

5 BUDSJETTKONSEKVENSER

Søker har selv gjort en vurdering av de budsjettmessige konsekvenser, og skriver at siden ranibizumab pr nå ikke refunderes av folketrygden, vil alt salg på blå resept ved en eventuell innvilgelse av forhåndsgodkjent refusjon være en merutgift for folketrygden. Søkers estimat for salg utenfor sykehus vises i tabellen under. Det antas at bruk av ranibizumab på refusjon vil erstatte bruk på sykehus, og ikke utvide markedet i noen særlig grad. Søker har beregnet at salg på forhåndsgodkjent refusjon vil være ca. 600 000 kr i 2012 og øke til ca. 4 millioner kroner i 2016, gitt at refusjon innvilges i første kvartal 2012.

Tabell 14 Refusjonssøkers budsjettberegning

	2012	2013	2014	2015	2016
Estimert salg (1000' kr, AUP)	61 012	62 232	63 477	64 746	65 394
Estimert andel utenfor sykehus	1 %	3 %	4 %	5 %	6 %
Estimert salg utenfor sykehus (1000' kr, AUP)	610	1 867	2 539	3 237	3 924

Søker estimerer et salg utenfor sykehus i år 5 etter eventuell innvilgelse av refusjon (2016) på kr. 3 924 000. Dette tilsvarer en andel på 6 % av totalsalget. Beløpet ligger relativt tett opp til bagatellgrensen på 5 000 000 kr. Med dagens prisnivå, vil en økning i andel behandlinger utenfor sykehus på kun 1,7 % -poeng i forhold til estimert verdi, føre til et resultat som overskriver bagatellgrensen.

Legemiddelverket har vurdert de budsjettmessige konsekvensene, og finner at disse er usikre. Eventuell innvilgelse av refusjon vil medføre at deler av etablert praksis flyttes fra sykehus til private øyelegeklinikker flere steder i landet. Andel salg utenfor sykehus vil blant annet være avhengig av følgende faktorer:

- Hvor mange øyelegesentra som vil starte behandling med ranibizumab.
- Hvordan sykehus ser på muligheten for å flytte nåværende pasienter ut til private øyelegesentra for behandling med ranibizumab
- I hvor stor grad søker vil markedsføre refusjon, og i hvilken grad dette vil bidra til at private øyeleger starter behandling med ranibizumab

Effekten av refusjon på disse parameterne er vanskelig å forutsi. Effekten vil også være avhengige av individuelle forhold både hos sykehusmiljø så vel som øyelegesentra.

Legemiddelverket har fått innspill fra kliniske eksperter ved OUS Ullevål, UNN Tromsø og Ålesund sykehus, samt Norsk Oftalmologisk Forening. Tilbakemeldingene er stort sett unisone med hensyn på at man kan forvente en betraktelig økning i bruk av ranibizumab dersom forhåndsgodkjent refusjon innvilges. Andel utenfor sykehus i år fem blir anslått til 50 – 90 %. Dette er en helt annen størrelsesorden enn anslagene søker presenterer, og gir betydelige budsjettmessige konsekvenser som vist i tabellene under.

Tabell 15 Legemiddelverkets budsjettberegninger

	2012	2013	2014	2015	2016
Estimert salg i kr AUP	61 012 000	62 232 000	63 477 000	64 746 000	65 394 000
Estimert andel utenfor sykehus	5 %	10 %	20 %	33 %	50 %
Estimert salg utenfor sykehus i kr AUP	3 050 600	6 223 200	12 695 400	21 366 180	32 697 000

	2012	2013	2014	2015	2016
Estimert salg i kr AUP	61 012 000	62 232 000	63 477 000	64 746 000	65 394 000
Estimert andel utenfor sykehus	5 %	20 %	40 %	60 %	90 %
Estimert salg utenfor sykehus i kr AUP	3 050 600	12 446 400	25 390 800	38 847 600	58 854 600

Disse beregningene gir budsjettkonsekvenser i intervallet 33 – 59 millioner kroner (AUP) i år 5. Da brukes samme estimat for utvikling i antall pasienter indisert for behandling, som søker selv.

I tillegg kommenterer de kliniske ekspertene fra sykehus også flere andre forhold som kan øke budsjettkonsekvensene *ytterligere* ved innføring av forhåndsgodkjent refusjon:

- **Dosering.** Øyelegemiljøer ved de store sykehusene har lang erfaring med ranibizumab, og bruker doseringsregimet «inject and extend» der intervallet mellom injeksjonene vurderes individuelt og varierer fra 4 uker til 12 uker. Det kan tenkes at øyeleger med mindre erfaring i bruk av ranibizumab vil være mer tro mot preparatomtalen, der det anbefales at ranibizumab gis månedlig. Dette kan medføre at ranibizumab doseres hyppigere når det brukes utenfor sykehus.
- **Behandlingsvarighet.** De kliniske ekspertene mener det er nødvendig med lang erfaring for å kunne vurdere når behandlingen ikke lenger har effekt og skal avsluttes. Pasientene på sin side har ofte et sterkt ønske om å fortsette behandling, og det kan være vanskelig å stå imot et slikt press når man ikke er direkte tilknyttet et større fagmiljø slik som på sykehus.
- **Behandlingssterskel.** En kliniker påpeker at ved å flytte behandling av våt AMD ut til private senter, senkes behandlingsterskelen, og at dette i seg selv vil øke bruken.
- **Diagnostisering.** En øyeavdeling påpeker at kun 25 % av pasientene de får henvist fra private øyeleger blir behandlet mot våt AMD, da resten av pasientene ikke er indisert for denne behandlingen. De mener erfaring er viktig for korrekt diagnostisering. Dette er et moment som kan bidra til økt bruk av ranibizumab. Det er imidlertid viktig å

påpeke at denne innvendingen kommer fra kun et av sykehusene, så det er usikkert hvor utbredt denne oppfatningen er.

- Bruk utenfor refusjonsberettiget bruk. Refusjonsvurderingen gjelder kun behandling av våt AMD. Ranibizumab er også godkjent til bruk ved diabetisk makulaødem og makulaødem sekundært til retinal veneokklusjon. Det kan være en fare for noe bruk av ranibizumab også ved disse indikasjonene for folketrygdens regning, hvis forhåndsgodkjent refusjon for våt AMD innvilges.
- Antall pasienter. Det må tas høyde for at utviklingen i antall pasienter kan være høyere enn estimert i beregningene ovenfor. En øyeavdeling mente det kan være realistisk å anta en 10 % økning i antall pasienter hvert år i 5 år fremover.

De kliniske ekspertene fra sykehus mener også at eventuell forhåndsgodkjent refusjon av ranibizumab vil kunne fortrenge bruk av bevacizumab også i sykehus. Dersom private øyelegesenter begynner å behandle våt AMD med ranibizumab i betydelig grad, vil sykehusene også bytte fra bevacizumab til ranibizumab. Dette for å gi pasientene et enhetlig tilbud, slik at de får samme legemiddel selv om de endrer behandlingssted underveis i behandlingen. I tillegg kan det oppleves problematisk om offentlige sykehus bruker et «billig» legemiddel «off-label», mens private senter bruker et «dyrt», godkjent legemiddel.

Ut i fra vurderingen foran, mener Legemiddelverket at virkningene på folketrygdens legemiddelbudsjett vil bli godt over bagatellgrensen på 5 millioner kroner fem år etter innvilget forhåndsgodkjent refusjon. Det er vanskelig å tallfeste dette, men det kan synes realistisk å forvente seg budsjettkonsekvenser på minst 33 – 59 millioner kroner (AUP) i år 5.

6 KONKLUSJON

Det er sannsynlighetsovervekt for at behandling med ranibizumab (Lucentis) oppfyller kriterier for forhåndsgodkjent refusjon til behandling av våt AMD. Legemiddelverket mener at virkningene på folketrygdens legemiddelbudsjett vil være over bagatellgrensen på 5 millioner kroner i år 5 etter innvilget forhåndsgodkjent refusjon.

Legemiddelverket mener at det også må tas hensyn til følgende punkter før det besluttes om ranibizumab skal innvilges forhåndsgodkjent refusjon:

- 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 fortrenging er sannsynligvis ikke kostnadseffektiv og vil medføre økte utgifter for samfunnet.

Statens legemiddelverk, 06-07-2012

Hilde Røshol (e.f.)
fung. seksjonssjef

Erik Sagdahl
saksbehandler

Kirsti Hjelme
saksbehandler

REFERANSER

1. Augood CA, Vingerling JR, de Jong PT, Chakravarthy U, Seland J, Soubrane G, et al. Prevalence of age-related maculopathy in older Europeans: the European Eye Study (EUREYE). *Archives of ophthalmology*. 2006;124(4):529-35. Epub 2006/04/12.
2. Bjornsson OM, Syrdalen P, Bird AC, Peto T, Kinge B. The prevalence of age-related maculopathy (ARM) in an urban Norwegian population: the Oslo Macular study. *Acta ophthalmologica Scandinavica*. 2006;84(5):636-41. Epub 2006/09/13.
3. Preparatomtale Visudyne. Statens legemiddelverk; 2012; Available from: http://www.legemiddelverket.no/custom/Preparatsok/prepSearch_80333.aspx.
4. Preparatomtale Macugen. Statens legemiddelverk; 2010; Available from: http://www.legemiddelverket.no/custom/Preparatsok/prepSearch_80333.aspx.
5. Preparatomtale Lucentis. Statens legemiddelverk; 2011; Available from: http://www.legemiddelverket.no/custom/Preparatsok/prepSearch_80333.aspx.
6. Rosenfeld PJ, Brown DM, Heier JS, Boyer DS, Kaiser PK, Chung CY, et al. Ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration. *The New England journal of medicine*. 2006;355(14):1419-31. Epub 2006/10/06.
7. Brown DM, Kaiser PK, Michels M, Soubrane G, Heier JS, Kim RY, et al. Ranibizumab versus verteporfin for neovascular age-related macular degeneration. *The New England journal of medicine*. 2006;355(14):1432-44. Epub 2006/10/06.
8. Abraham P, Yue H, Wilson L. Randomized, double-masked, sham-controlled trial of ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration: PIER study year 2. *American journal of ophthalmology*. 2010;150(3):315-24 e1. Epub 2010/07/06.
9. Regillo CD, Brown DM, Abraham P, Yue H, Ianchulev T, Schneider S, et al. Randomized, double-masked, sham-controlled trial of ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration: PIER Study year 1. *American journal of ophthalmology*. 2008;145(2):239-48. Epub 2008/01/29.
10. Schmidt-Erfurth U, Eldem B, Guymer R, Korobelnik JF, Schlingemann RO, Axer-Siegel R, et al. Efficacy and safety of monthly versus quarterly ranibizumab treatment in neovascular age-related macular degeneration: the EXCITE study. *Ophthalmology*. 2011;118(5):831-9. Epub 2010/12/15.
11. Lalwani GA, Rosenfeld PJ, Fung AE, Dubovy SR, Michels S, Feuer W, et al. A variable-dosing regimen with intravitreal ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration: year 2 of the PrONTO Study. *American journal of ophthalmology*. 2009;148(1):43-58 e1. Epub 2009/04/21.
12. Martin DF, Maguire MG, Ying GS, Grunwald JE, Fine SL, Jaffe GJ. Ranibizumab and bevacizumab for neovascular age-related macular degeneration. *The New England journal of medicine*. 2011;364(20):1897-908. Epub 2011/04/30.
13. Martin DF, Maguire MG, Fine SL, Ying GS, Jaffe GJ, Grunwald JE, et al. Ranibizumab and Bevacizumab for Treatment of Neovascular Age-Related Macular Degeneration: Two-Year Results. *Ophthalmology*. 2012. Epub 2012/05/05.

14. Meyer CH, Holz FG. Preclinical aspects of anti-VEGF agents for the treatment of wet AMD: ranibizumab and bevacizumab. *Eye (Lond)*. 2011;25(6):661-72. Epub 2011/04/02.
15. Chakravarthy U, Harding SP, Rogers CA, Downes SM, Lotery AJ, Wordsworth S, et al. Ranibizumab versus Bevacizumab to Treat Neovascular Age-related Macular Degeneration: One-Year Findings from the IVAN Randomized Trial. *Ophthalmology*. 2012. Epub 2012/05/15.
16. Subramanian ML, Abedi G, Ness S, Ahmed E, Fenberg M, Daly MK, et al. Bevacizumab vs ranibizumab for age-related macular degeneration: 1-year outcomes of a prospective, double-masked randomised clinical trial. *Eye (Lond)*. 2010;24(11):1708-15. Epub 2010/10/05.
17. Dokumentert effekt og sikkerhet ved bruk av Avastin vs Lucentis ved våt AMD. Kunnskapssenteret; 2009; Available from: <http://www.kunnskapssenteret.no/Publikasjoner/Dokumentert+effekt+og+sikkerhet+ved+bruk+av+Avastin+vs+Lucentis+ved+v%C3%A5t+AMD.7026.cms?threepagenor=1>.
18. Brown GC, Sharma S, Brown MM, Kistler J. Utility values and age-related macular degeneration. *Archives of ophthalmology*. 2000;118(1):47-51. Epub 2000/01/15.
19. Sharma S, Brown GC, Brown MM, Shah GK, Snow K, Brown H, et al. Converting visual acuity to utilities. *Canadian journal of ophthalmology Journal canadien d'ophtalmologie*. 2000;35(5):267-72. Epub 2000/08/26.
20. Brown MM, Brown GC, Sharma S, Landy J, Bakal J. Quality of life with visual acuity loss from diabetic retinopathy and age-related macular degeneration. *Archives of ophthalmology*. 2002;120(4):481-4. Epub 2002/04/06.
21. Stein JD, Brown MM, Brown GC, Hollands H, Sharma S. Quality of life with macular degeneration: perceptions of patients, clinicians, and community members. *The British journal of ophthalmology*. 2003;87(1):8-12. Epub 2002/12/19.
22. Espallargues M, Czoski-Murray CJ, Bansback NJ, Carlton J, Lewis GM, Hughes LA, et al. The impact of age-related macular degeneration on health status utility values. *Investigative ophthalmology & visual science*. 2005;46(11):4016-23. Epub 2005/10/27.
23. Shah VA, Gupta SK, Shah KV, Vinjamaram S, Chalam KV. TTO utility scores measure quality of life in patients with visual morbidity due to diabetic retinopathy or ARMD. *Ophthalmic epidemiology*. 2004;11(1):43-51. Epub 2004/02/24.
24. Prioriteringsveileder - Øyesykdommer. Helsedirektoratet; 2009; Available from: <http://www.helsedirektoratet.no/publikasjoner/prioriteringsveileder-oyesykdommer/Sider/default.aspx>.