



BIOLOGISET LÄÄKKEET
SILMÄNPOHJAN KOSTEAN IKÄRAPPEUMAN
HOIDOSSA

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

2015

BIOLOGISET LÄÄKKEET SILMÄNPOHJAN KOSTEAN IKÄRAPPEUMAN HOIDOSSA

Loppuraportti

© Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea
2015

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea
Postiosoite: PL 55, 00034 FIMEA
Puh. vaihde: 029 522 3341
www.fimea.fi

TUTKIMUSRYHMÄ

Jaana Kuoppala

Dosentti, LT, PhD
Tutkijalääkäri
Lääkehoitojen arviointi -prosessi,
Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea
Ei sidonnaisuuksia

Ulla Härkönen

LL, TtM
Tutkijalääkäri
Lääkehoitojen arviointi -prosessi,
Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea
Ei sidonnaisuuksia

SISÄLLYSLUETTELO

TIIVISTELMÄ	4
1 JOHDANTO	6
2 SILMÄNPOHJAN KOSTEA IKÄRAPPEUMA	7
2.1 Esiintyvyys, oireet ja riskitekijät	7
2.2 Hoitosuosituksen ja hoidon toteutus	10
3 TUTKIMUSNÄYTTÖ BIOLOGISISTA HOIDOISTA	11
3.1 Biologiset lääkevalmisteet	11
3.2 Hoidon vaikuttavuus	11
3.3 Hoidon turvallisuus	13
4 HOITOKÄYTÄNTÖ SUOMESSA	16
4.1 Kysely silmäklinikoille ja sairaala-apteeeille	16
4.2 Kosteaa AMD:n diagnostiikka	16
4.3 Hoidon kriteerit	16
4.4 Hoidon valinta ja toteutus	16
4.5 Toimenpide- ja lääkehaittavaikutusten seuranta	17
4.6 Seuranta hoidon lopettamisen jälkeen	17
4.7 Hoitokäytäntöjen tarkastelua	17
5 BEVASITSUMABIN KÄYTTÖKUNTOON SAATTAMINEN	18
5.1 Uudelleen pakkaaminen	18
5.2 Kerta-annosten laadun varmistaminen	19
5.3 Bevasitsumabin käyttökuuntoon saattamisen tarkastelua	19
6 BIOLOGISTEN LÄÄKKEIDEN KÄYTTÖ	20
6.1 Biologiset lääkehoidot kosteassa AMD:ssa	20
6.2 Bevasitsumabihoidot	24
6.3 Ranibitsumabihoidot	25
6.4 Afliberseptihoidot	26
6.5 Biologisten lääkkeiden käytön tarkastelua	27
7 BIOLOGISTEN HOITOJEN TURVALLISUUS	28
7.1 Kyselytutkimus	28
7.2 Fimean haittavaikutusrekisteri	30
7.3 Euroopan lääkeviraston haittavaikutusilmoitusrekisteri	31
7.4 Biologisten lääkkeiden turvallisuuden tarkastelua	31
8 BIOLOGISTEN HOITOJEN KUSTANNUKSET	33
8.1 Biologisten lääkkeiden kustannukset	33
8.2 Biologisten lääkkeiden kustannusten tarkastelua	36
9 POHDINTA	37
KIITOKSET	39
LÄHTEET	40

Kuoppala J, Härkönen U. Biologiset lääkkeet silmänpohjan kostean ikärappeuman hoidossa. Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea, 2015.

Silmänpohjan kostean ikärappeuman (AMD) biologisten pistoshoitojen määrä on moninkertaistunut viimeisen vuosikymmenen aikana. Kiihtyvän hoitotarpeen syynä on se, että uusia potilaita ilmaantuu mutta vain osa potilaista poistuu hoidon piiristä. Toisaalta biologinen hoito voidaan uusia tarvittaessa niin kauan kuin hoidon kriteerit täyttyvät. AMD:n biologisessa hoidossa käytetään bevasitsumabia, ranibitsumabia ja afliberseptiä. Ranibitsumabi ja aflibersepti on lisensoitu AMD:n hoitoon, mutta bevasitsumabia käytetään *off label* -valmisteena. Kliinisen kokemuksen mukaan nämä lääkkeet ovat ikärappeuman hoidossa vaikutuksiltaan samanlaiset mutta ranibitsumabin ja afliberseptin hinta on moninkertainen bevasitsumabin hintaan verrattuna.

Fimea kokosi tietoa biologisten lääkkeiden käytöstä, turvallisuudesta ja kustannuksista AMD:n hoidossa Sosiaali- ja terveysministeriön terveydenhuollon palveluvalikoimanuevoston pyynnöstä. Hyvän kokonaiskuvan saamiseksi käytettiin useita lähteitä: systemaattisia kirjallisuuskatsauksia, Fimean kyselyä yliopisto- ja keskussairaaloiden silmäklinikoille ja sairaala-apteekeille, Terveyden ja hyvinvoinnin laitoksen Näkövammarekisteriä, Fimean haittavaikutusrekisteriä ja Euroopan lääkeviraston haittavaikutusrekisteriä epäilyistä haittavaikutuksista sekä lääkkeiden tukkumyyntitilastoa.

Vuosien 2010–2014 aikana kostean AMD:n vuoksi hoidettujen potilaiden määrä on kasvanut, ja potilaiden määrä lisääntyy seuraavien viiden vuoden aikana Suomessa. Näkövammarekisterin perusteella arvioituna näkövamma aiheuttanutta kosteaa AMD:ta sairastavien vallitsevuus väestössä vaihtelee jonkin verran sairaanhoitopiireittäin. Tämä ero selittyy osittain väestön ikärakenteella.

Biologiset lääkkeet ovat nykyään standardi hoito kosteassa AMD:ssa ja niiden käyttö on yleistä suomalaisissa silmäklinikoissa. Käyttö on lisääntynyt runsaasti viimeisen viiden vuoden aikana, ja on odotettavissa, että niiden määrä kasvaa edelleen lähitulevaisuudessa, kun ”suuret ikäluokat” saavuttavat 75 vuoden iän seuraavan kymmenen vuoden kuluessa. Kosteaa AMD:ta sairastavien potilaiden määrä voi kaksinkertaistua tulevan kymmenvuotiskauden aikana.

Bevasitsumabin poikkeuskäyttö kosteassa AMD:ssa aloitettiin Suomessa vuonna 2006, ennen kuin ranibitsumabi ja aflibersepti tulivat markkinoille. Valtaosassa sairaaloita käytetään bevasitsumabia ensisijaisena ja afliberseptiä toissijaisena valmisteena, joten biologisten lääkkeiden käytön määrän lisääntyminen näkyy lähinnä näiden kahden valmisteen käytön runsaana kasvuna.

Kirjallisuudessa esitetyn tutkimusnäytön perusteella biologinen hoito on vaikuttavaa kosteassa AMD:ssa, ja bevasitsumabin, ranibitsumabin ja afliberseptin vaikutus näkökykyyn on hyvin samankaltainen. Haittavaikutuksia koskeva näyttö sen sijaan on toistaiseksi niukkaa eikä näytön perusteella voi tehdä luotettavia johtopäätöksiä. Vakavien systeemisten haittavaikutusten riski voi olla hieman suurempi bevasitsumabilla kuin ranibitsumabilla. Tosin kaikkiin lääkevalmisteisiin on assosioitu muidenkin elinten kuin silmän alueen haittatapahtumia. Tämän selvityksen perusteella ei ole selkeää viitettä siitä, että haittavaikutusten riski olennaisesti eroaisi valmisteiden välillä, joskaan epäilyistä ei voi myöskään sulkea pois tämän hetkisen näytön perusteella.

Suurimmassa osassa sairaaloita bevasitsumabi pakataan uudelleen kertaannosruiskuihin sairaala-apteekeissa. Käytettävissä olevan tiedon perusteella uudelleen pakkaamisessa menettelytapana ei ole huomautettavaa potilasturvallisuuden kannalta. Apteekkien valmistusprosesseissa esiintyy vaihtelua, joten valmistuspro-

sessien kansallista yhdenmukaistamista olisi hyvä harkita. Käytännöistä, joissa bevasitsumabi vedetään ruiskuun poliklinikalla, ei ole tarkempaa tietoa.

Biologisista lääkkeitä bevasitsumabi on selvästi edullisin lääke: ranibitsumabin ja afliberseptin kerta-annoksen hinta on noin 20-kertainen bevasitsumabin hintaan verrattuna. Mikäli bevasitsumabi korvattaisiin kokonaan ranibitsumabilla tai afliberseptillä, niin vuosittainen lisäkustannus olisi useita kymmeniä miljoonia euroja. Toisaalta jos kaikki hoito annettaisiin bevasitsumabilla, niin säästettäisiin mahdollisesti kaksi kolmannesta vuotuisista kustannuksista.

Yhteenvetona voidaan todeta, että biologista hoitoa tarvitsevien potilaiden määrä on viimeisen viiden vuoden aikana kasvanut ja on odotettavissa, että määrä kasvaa seuraavan kymmenen vuoden aikana. Hoidossa käytetään bevasitsumabia, ranibitsumabia ja afliberseptiä; pääsääntöisesti käytetään bevasitsumabia mutta afliberseptin käyttö on myös kasvamassa voimakkaasti. Bevasitsumabin uudelleen pakkaaminen ei lisää olennaisesti haittavaikutusten riskiä, kun pakkaaminen tehdään aseptisesti ja huolellisesti sairaala-apteekissa. Bevasitsumabiin liittyvät lääkekustannukset ovat murto-osa ranibitsumabin ja afliberseptin kustannuksista.

1 JOHDANTO

Silmänpohjan kostean ikärappeuman (AMD) biologisten pistoshoitojen määrä on moninkertaistunut viimeisen vuosikymmenen aikana. Kiihtyvän hoitotarpeen syynä on se, että uusia potilaita ilmaantuu mutta vain osa potilaista poistuu hoidon piiristä. Toisaalta biologinen hoito voidaan uusia tarvittaessa niin kauan kuin hoidon kriteerit täyttyvät.

Kostean AMD:n biologisessa hoidossa käytetään bevasitsumabia, ranibitsumabia ja afliberseptiä. Ranibitsumabi ja aflibersepti on lisensoitu AMD:n hoitoon mutta bevasitsumabia käytetään *off label* -valmisteena. Kliinisen kokemuksen mukaan nämä lääkkeet ovat ikärappeumassa vaikutuksiltaan samanlaiset mutta ranibitsumabin ja afliberseptin hinta on moninkertainen bevasitsumabin hintaan verrattuna.

Näitä kysymyksiä on käsitelty eri tahoilla viime vuosina mutta kattavaa selvitystä aiheesta ei ole tehty. Myös Sosiaali- ja terveysministeriön terveydenhuollon palveluvalikoimaneuvosto on käsitellyt asiaa ja päättänyt pyytämään Fimeaa kokoamaan tietoa biologisten lääkkeiden käytöstä, turvallisuudesta ja kustannuksista AMD:n hoidossa.

Hyvän kokonais kuvan saamiseksi tässä selvityksessä on kerätty tietoa useasta lähteestä. Systemaattiset kirjallisuuskatsaukset antavat käsityksen kansainvälisestä tutkimusnäytöstä näiden hoitojen vaikuttavuudesta ja haitoista. Fimean kysely yliopisto- ja keskussairaaloiden silmäklinikoille ja sairaala-apteekeille antaa tietoa potilaiden määristä, hoitokäytännöistä ja biologisten lääkkeiden käytöstä vuosina 2010–2014. Terveiden ja hyvinvoinnin laitoksen Näkövammarekisterin tiedot antavat kuvan AMD:sta näkövamma aiheuttajana. Ilmoitusten kirjo Fimean haittavaikutusrekisterissä ja EU:n rekisterissä epäillyistä haittavaikutuksista puolestaan antaa oman näkökulmansa näihin lääkkeisiin liittyviin haittavaikutuksiin. Lisäksi lääkkeiden tukkumyyntitilasto antaa kuvan lääkekustannuksista sairaanhoitopiireittäin.

2 SILMÄNPOHJAN KOSTEA IKÄRAPPEUMA

2.1 Esiintyvyys, oireet ja riskitekijät

Ikään liittyvä silmänpohjan rappeuma on länsimaissa tärkein näkövammaisuuden aiheuttaja yli 55-vuotiailla henkilöillä (Chakravarthy 2010). Taudista on kaksi muotoa: kuiva ja kostea. Näistä kostea muoto on harvinaisempi, mutta siihen liittyy enemmän näkövammaisuutta kuin kuivaan muotoon. Ilman hoitoa silmänpohjan kostea ikärappeuma johtaa vaikeaan näkövammaisuuteen, ja tauti etenee yleensä nopeasti viikkojen ja kuukausien aikana.

Silmänpohjan kostealle ikärappeumalle on tyypillistä, että suonikalvosta kasvaa verkkokalvon alle hauraita ja tihkuvia uudissuonia. Näihin liittyy turvotusta, lipidikertymiä ja verenvuotoja, jotka voivat levitä myös lasiaistilaan. Potilaan kokemia oireita ovat esimerkiksi suorien viivojen vääristyminen tai kuvakoon tai värinäön muutokset (Summanen 2013). Potilaat voivat myös nähdä keskeisen harmaan läiskän tai keskeisestä näöstä voi puuttua alue. Tyypillisesti myös sekä lähi- että kaukonäkö heikkenevät. Diagnoosi perustuu silmänpohjalöydökseen valokeroskuvauksessa tai angiografiassa.

Silmänpohjan ikärappeuma yleistyy iän myötä osin tavallisena ikään liittyvänä muutoksena (Chakravarthy 2010). Kun näkö heikkenee rappeutumisen vuoksi näkövamma tasolle, on kyseessä sairaus. Muutoksia voidaan havaita jo alle 64-vuotiailla, mutta 65–74-vuotiailla esiintyvyydeksi on arvioitu 15 %, ja yli 75-vuotiailla 25–47 %. Geneettisiä riskitekijöitä on tunnistettu (esimerkiksi komplementtitekijä H:n polymorfia ja ApoE-ε-alleeli). Tupakointi on osoitettu riskitekijäksi ja poltettujen savukkeiden määrä korreloi sairauden esiintyvyyteen. Korkea verenpaine, hyperkolesterolemia, valtimonkovettumistauti ja lihavuus sekä positiivinen sukuanamneesi altistavat myös ikärappeumalle. Myös aiempi kaihileikkaus korreloi ikärappeuman kanssa, mutta varsinaista syy-yhteyttä ei ole tutkimuksissa todennettu. Heikentynyt näkö on kaihileikkauksen aihe eikä ikärappeumaa aina pystytä toteamaan ennen leikkausta.

Näkövammat luokitellaan näkövammarekisterissä vaikeusasteen mukaan käyttäen WHO:n suositusta ja luokitusta vuodelta 1973 (Ojamo 2014). Näkövammasta ilmoittaminen kuuluu hoitavalle lääkärille ja on lakisääteistä. Näkövammarekisterin vuositalon 2013 mukaan rekisteröidyistä näkövammoista 41 % oli silmänpohjan ikärappeuman aiheuttamia. Ikääntyneillä (yli 65-vuotiailla) tämä osuus oli 59 %. Silmänpohjan ikärappeuman (sekä kostean että kuivan muodon) aiheuttama uusi näkövammaisuus rekisteröitiin 1015 henkilöllä, mikä vastaa vuosittaista ilmaantuvuutta 19 per 100 000 henkeä.

Taulukossa 1 esitetään kostea AMD -diagnoosilla rekisteröityjen näkövammaisten määrä vuonna 2013 sairaanhoitopiireittäin Näkövammarekisterin mukaan. Väestösarake sisältää alueen koko väestön mutta AMD-määrät edustavat 45 vuotta täyttänyttä väestön osaa. Toisaalta nuoremmilla tätä tautia ei juuri esiinny.

Taulukko 1 Kostea AMD -diagnoosilla rekisteröityjen näkövammaisten määrä erityisvastuualueittain ja sairaanhoitopiireittäin vuonna 2013.

Erityisvastuualue	Sairanhoitopiiri	Väestö N	AMD kaikki		AMD uudet	
			N	per 10 000	N	per 10 000
Koko Suomi		5 451 270	2816	5,2	376	0,7
HYKS		1 887 566	745	3,9	78	0,4
	Helsinki ja Uusimaa	1 581 450	578	3,7	64	0,4
	Etelä-Karjala	132 252	89	6,7	5	0,4
	Kymenlaakso	173 864	78	4,5	9	0,5
TYKS		867 457	450	5,2	51	0,6
	Varsinais-Suomi	474 053	234	4,9	28	0,6
	Satakunta	224 556	103	4,6	9	0,4
	Vaasa	168 848	113	6,7	14	0,8
TAYS		1 109 280	649	5,9	117	1,1
	Pirkanmaa	521 540	269	5,2	50	1,0
	Etelä-Pohjanmaa	198 831	145	7,3	30	1,5
	Kanta-Häme	175 481	111	6,3	19	1,1
	Päijät-Häme	213 428	124	5,8	18	0,8
KYS		817 166	615	7,5	82	1,0
	Pohjois-Savo	248 430	225	9,1	37	1,5
	Etelä-Savo	104 407	61	5,8	7	0,7
	Itä-Savo	44 444	45	10,1	2	0,5
	Keski-Suomi	250 773	114	4,5	22	0,9
	Pohjois-Karjala	169 112	170	10,1	14	0,8
OYS		741 135	348	4,7	43	0,6
	Pohjois-Pohjanmaa	403 555	132	3,3	12	0,3
	Kainuu	76 782	41	5,3	5	0,7
	Keski-Pohjanmaa	78 284	49	6,3	9	1,1
	Lappi	118 314	73	6,2	8	0,7
	Länsi-Pohja	64 200	53	8,3	9	1,4
	Ahvenanmaa	28 666	9	3,1	5	1,7

Lähde: Kuntanet.fi (väestö) ja Näkövammarekisteri, THL (AMD).

Taulukossa 2 esitetään kostea AMD -diagnoosilla rekisteröityjen näkövammaisten ikä- ja sukupuolijakauma 2010–2014 Näkövammarekisterin mukaan. Potilaiden vuosittainen määrä on kasvanut viiden vuoden aikana 500:lla ollen 2 896 vuonna 2014. Erityisesti vanhimpien, 90 vuotta täyttäneiden, osuus on kasvanut vuoden 2010 21 %:sta vuoden 2014 28 %:iin. Sukupuolijakauma on säilynyt muuttumattomana: potilaista miehiä on 27 %.

Taulukko 2 Kostea AMD -diagnoosilla rekisteröityjen näkövammaisten ikä- ja sukupuoli-jakauma 2010–2014.

Tekijä		2010 N	2011 N	2012 N	2013 N	2014 N
Kaikki		2383	2542	2721	2819	2896
Ikä (v)						
	45-69	62	63	63	68	71
	70-79	416	426	419	410	390
	80-89	1396	1484	1617	1607	1621
	90-	509	569	622	734	814
Sukupuoli						
	Mies	673	699	740	755	785
	Nainen	1710	1843	1981	2064	2111

Lähde: Näkövammarekisteri, THL.

Taulukossa 3 esitetään kostea AMD -diagnoosilla rekisteröityjen näkövammaisten näkövamma-aste vuosina 2010–2014. Vaikka tautia sairastavien määrä on lisääntynyt, niin eri näkövamma-astetta sairastavien osuus on pysynyt vakaana: heikkonäköisten osuus on ollut 64–66 %, vaikeasti heikkonäköisten 22–24 % ja sokeiden 11–12 %.

Taulukko 3 Kostea AMD -diagnoosilla rekisteröityjen näkövammaisten näkövamma-aste 2010-2014.

Tekijä		Näön tarkkuus	2010 N	2011 N	2012 N	2013 N	2014 N
Kaikki			2383	2542	2721	2819	2896
Näkövamma							
	Heikkonäköinen	0.1-<0.3	1526	1621	1740	1836	1901
	Vaikeasti heikkonäköinen	0.05-<0.1	579	611	639	637	638
	Sokea	<0.05	270	302	331	334	345
	Ei tietoa		8	8	11	12	12

Lähde: Näkövammarekisteri, THL.

2.2 Hoitosuositukset ja hoidon toteutus

Kostean AMD:n hoitoina käytetään ensisijaisesti lasiaseen ruiskutettua verisuonikasvutekijän (VEGF) estäjää. Hoito estää verisuonimuodostusta ja siten sairauden etenemistä mutta ei paranna sairautta. Ennen VEGF-hoitojen kehittymistä käytettiin polttolaserhoitoa, jossa uudissuonitusta tuhotaan lasersäteillä. Lisäksi on käytetty valoaktivaatiohoitoa, johon on voitu liittää lasiaseen ruiskutettava triamisinolonipistos (Palosaari 2008). Potilaiden hoitoon kuuluu myös erilaisten apuvälineiden käyttö sekä ympäristön valaistuksen ja turvallisuuden riittävydestä huolehtiminen.

Hoito-ohjelmia on kolmen tyyppisiä. Hoito voidaan antaa säännöllisesti ilman taukoja. Pro re nata (PRN) -hoidossa VEGF-pistos annetaan yleensä kolmen–kuuden kuukausittaisen lääkepiston hoitosarjana. Seuranta lopetetaan, kun sairaus on ollut rauhallinen 6–12 kuukauden ajan. Treat and extend regimen (TER) -hoidossa alkuvaiheen säännöllisen pistohoidon jälkeen pistosväliä pidennetään tasaisesti, kun sairaus on rauhallinen, ja vastaavasti lyhennetään, kun sairaus on aktiivinen. Vaikka nämä ohjelmat ovat vakiintuneet käytäntöön, niin niitä kehitetään edelleen optimaalisen hoitomallin löytämiseksi. Klinikoiden potilaat eroavat merkittävästi anti-VEGF-tutkimusten tarkoin rajatuista potilasjoukoista, joten tutkimuksissa hyväksi todetut hoito-ohjelmat eivät välttämättä toimi kliinisessä työssä. Hoidon vaikutusta seurataan valokerroskuvauksella ja tarvittaessa angiografialla hoito-ohjelmassa määritetyin väliajoin. Uudisverisuonituksen uusiminen on yleistä ja sitä tavataan yli puolella potilaista. Sairauden uusiutuessa hoito voidaan aloittaa uudelleen, mikäli hoidon kriteerit muutoin täyttyvät.

3 TUTKIMUSNÄYTTÖ BIOLOGISISTA HOIDOISTA

3.1 Biologiset lääkevalmisteet

Kostean AMD:n hoitoon käytetään biologisista lääkkeitä bevasitsumabia, ranibitsumabia, afliberseptiä sekä pegaptanibia. Pegaptanibia ei ole enää saatavilla Suomessa, joten sitä ei käsitellä tarkemmin. Sekä bevasitsumabi, ranibitsumabi että aflibersepti sitoutuvat verisuonten endoteelikasvutekijään (VEGF), joka on pääasiallinen tekijä angiogeneesissä, ja estävät siten uusien verisuonien muodostumista.

Bevasitsumabi (Avastin®, myyntilupa 1/2005) on monoklonaalinen vasta-aine, joka on tarkoitettu erilaisten syöpäsairauksien hoitoon eikä sille ole rekisteröity käyttöaihetta kostean AMD:n tai muiden silmäsairauksien hoitoon (Avastin®-valmisteyhteenveto 2015). Sitä on kuitenkin käytetty ns. *off label*-valmisteena kostean AMD:n hoidossa jo vuodesta 2006. Ranibitsumabi (Lucentis®, myyntilupa 1/2007) on monoklonaalinen vasta-ainefragmentti samasta molekyylistä kuin bevasitsumabi. Se on lisensoitu kostean AMD:n hoitoon, patologisesta likitaitoisuudesta johtuvan uudissuonituksen hoitoon sekä diabeettisesta silmänpohjan rappeumasta ja silmän keskusalaskimon tukkeumasta johtuvan makulaturvotuksen hoitoon (Lucentis®-valmisteyhteenveto 2014). Aflibersepti (Eylea®, myyntilupa 11/2012) on rekombinantti fuusioproteiini, jolla on patologista likitaitoisuutta lukuun ottamatta samat käyttöaiheet kuin ranibitsumabilla (Eylea®-valmisteyhteenveto 2015).

Bevasitsumabi on pakattu 4 ml:n ja 16 ml:n pulloihin, jotka on tarkoitettu käytäväksi laimennoksen tekemiseen infuusiota varten (Avastin®-valmisteyhteenveto 2015). Yksi millilitra konsentraattia sisältää 25 mg bevasitsumabia. Kostean AMD:n hoidossa käytetty annos on 0,05 ml (1,25 mg). Käyttöä varten bevasitsumabi pakataan uudelleen kerta-annosruiskuihin sairaala-apteekeissa tai vaihtoehtoisesti kutsutaan useita potilaita samana päivänä pistosta varten silmätautien poliklinikalle, jossa bevasitsumabi vedetään kerta-annosruiskuihin (ks. luku 5).

Ranibitsumabi on pakattu kertakäyttöiseen injektiopulloon, joka sisältää 0,23 ml (2,3 mg) ranibitsumabia (Lucentis®-valmisteyhteenveto 2014). Suositeltu annos on 0,05 ml (0,5 mg) silmän lasiaiseen annettuna pistoksena. Yhtä tehdaspakattua ranibitsumabiannosta käytetään vain yhteen pistokseen. Aflibersepti on pakattu esitäytettyyn ruiskuun, joka sisältää 0,09 ml (3,6 mg) afliberseptiä (Eylea®-valmisteyhteenveto 2015). Suositeltu annos on 0,05 ml (2 mg) silmän lasiaiseen pistettynä. Yhtä tehdaspakattua afliberseptiannosta käytetään vain yhteen pistokseen.

3.2 Hoidon vaikuttavuus

Bevasitsumabia ja ranibitsumabia tarkastelevassa Cochrane-katsauksessa oli mukana 12 satunnaistettua kontrolloitua tutkimusta, joissa biologisia lääkkeitä verrattiin toisiinsa tai muihin hoitoihin (Solomon ym. 2014). Bevasitsumabia ja ranibitsumabia verrattiin toisiinsa kuudessa tutkimuksessa (Biswas 2011, CATT 2011, GEFAL 2013, IVAN 2013, MANTA 2013, Subramanian 2010). Bevasitsumabia verrattiin muihin hoitoihin (pegaptanibi, verteporfiini-PDT, triamsinoloniasetonidi, lumetoimenpide) kahdessa tutkimuksessa (ABC 2010, Sacu 2009). Ranibitsumabia verrattiin muihin hoitoihin (verteporfiini-PDT, lumetoimenpide) kolmessa tutkimuksessa (ANCHOR 2006, MARINA 2006, PIER 2008). Yhdessä tutkimuksessa (VISION 2004) verrattiin pegaptanibin eri hoitoannoksia lumetoimenpiteeseen. Seuranta-aika tutkimuksissa oli 1-2 vuotta. Tässä selvityksessä keskitytään tarkastelemaan hoidon vaikuttavuutta biologisten lääkkeiden välisessä vertailussa yhden vuoden seuranta-aikana.

Afliberseptin käytöstä kostean AMD:n hoidossa on vasta tekeillä Cochrane-katsaus (Sarwar ym. 2014). Näin ollen afliberseptin vaikuttavuustietoja ranibitsumabiin verrattuna koottiin kahdesta satunnaistetusta, kontrolloidusta monikeskustutkimuksesta: VIEW 1 ja VIEW 2 (Heier ym. 2012).

Taulukko 4 Biologiset lääkehoidot ja näkökyvyn paraneminen yhden vuoden seurannassa. (Muokattu lähteistä Solomon ym. 2014 ja Heier ym. 2012.)

Tutkimus	Tutkimuksen kesto (v)	Hoitoryhmät	Potilaiden määrä (n)	Näkökyvyn paraneminen (%) ¹	Näkökyvyn paraneminen RR (95 % LV)
Bevasitsumabi vs. ranibitsumabi					
Biswas 2011	1,5	Bevasitsumabi 1,25 mg ²	50	12	0,46 (0,19-1,11)
		Ranibitsumabi 0,5 mg ²	54	26	
CATT 2011	2	Bevasitsumabi 1,25 mg ³	536	30	1,00 (0,84-1,21)
		Bevasitsumabi 1,25 mg ⁴			
		Ranibitsumabi 0,5 mg ³	659	30	
		Ranibitsumabi 0,5 mg ⁴			
GEFAL 2013	1	Bevasitsumabi 1,25 mg ⁵	191	20	0,96 (0,65-1,42)
		Ranibitsumabi 0,5 mg ⁵	183	21	
IVAN 2013	2	Bevasitsumabi 1,25 mg ⁶	251	16	0,68 (0,48-0,97)
		Bevasitsumabi 1,25 mg ⁷			
		Ranibitsumabi 0,5 mg ⁶	273	23	
		Ranibitsumabi 0,5 mg ⁷			
MANTA 2013	1	Bevasitsumabi 1,25 mg ²	154	23	1,09 (0,72-1,64)
		Ranibitsumabi 0,5 mg ²	163	21	
Subramanian 2010	1	Bevasitsumabi 0,05 ml ²	15	33	2,33 (0,33-16,41)
		Ranibitsumabi 0,05 ml ²	7	14	
Aflibersepti vs. ranibitsumabi					
VIEW 1	1,8 (96 vk)	Aflibersepti 0,5 mg ⁸	301	25	0,81 (0,62-1,04)
		Aflibersepti 2 mg ⁸	304	38	1,21 (0,97-1,51)
		Aflibersepti 2 mg ⁹	301	31	0,99 (0,78-1,26)
		Ranibitsumabi 0,5 mg ⁸	304	31	1
VIEW 2	1,8 (96 vk)	Aflibersepti 0,5 mg ⁸	296	35	1,02 (0,82-1,28)
		Aflibersepti 2 mg ⁸	309	29	0,87 (0,68-1,10)
		Aflibersepti 2 mg ⁹	306	31	0,92 (0,73-1,16)
		Ranibitsumabi 0,5 mg ⁸	291	34	1
¹ Niiden potilaiden osuus, joiden näkökyky parhaalla mahdollisella korjauksella parantui vähintään 15 merkkiä. ² Annostelu 1 kk välein 3 kuukauden ajan, jonka jälkeen tarpeen mukaan. ³ Annostelu 1 kk välein 1 vuoden ajan, jonka jälkeen potilaat satunnaistettu uudelleen ranibitsumabihoitoon kerran kuukaudessa tai vaihtelevin annosvälein. ⁴ Alkuannoksen jälkeen annostelu tarpeen mukaan 2 vuoden ajan. ⁵ Enintään 1 injektio kuukaudessa. ⁶ Annostelu 1 kk välein 2 vuoden ajan. ⁷ Annostelu 1 kk välein 3 kuukauden ajan, jonka jälkeen tarpeen mukaan 3 kuukauden sykleissä ⁸ Annostelu 4 viikon välein. ⁹ Annostelu viikkoina 0,4 ja 8, minkä jälkeen 8 viikon välein LV: luottamusväli RR: riskisuhde. Bevasitsumabin ja ranibitsumabin välisessä vertailussa RR > 1 suosii bevasitsumabihoitoa. Afliberseptin ja ranibitsumabin välisessä vertailussa RR > 1 suosii afliberseptihoitoa. Mikäli 95 %:n luottamusväli ulottuu 1:n molemmiin puolin, ero ei ole tilastollisesti merkitsevä.					

Vaikutus näkökyvyn paranemiseen

Solomon ym:n katsauksessa (2014) hoidon vaikuttavuuden arvioinnissa ensisijainen tulosmuuttuja oli näkökyvyn parantuminen vähintään 15 merkkiä parhaalla mahdollisella korjauksella (BCVA, *best-corrected visual acuity*, mitattu ETDRS-kirjaimistolla). Näkökyky parantui vähintään 15 merkkiä yhden vuoden seurannassa bevasitsumabihoitoa saaneista 12–33 %:lla ja ranibitsumabihoitoa saaneista 14–30 %:lla. Vaikutuksessa ei ollut tilastollisesti merkitsevää eroa bevasitsumabin ja ranibitsumabin välillä. Tutkimuskohtaiset tulokset on esitetty taulukossa 4.

VIEW 1- ja VIEW2-tutkimuksissa afliberseptin eri hoitoannoksia verrattiin ranibitsumabiin, ja ensisijainen tulosmuuttuja näissä tutkimuksissa oli näkökyvyn säilyminen (näkökyky huononee alle 15 ETDRS-merkkiä) (Heier ym. 2012). Kaikissa afliberseptihoitoryhmissä näkökyky säilyi vähintään yhtä hyvin kuin ranibitsumabiryhmässä vuoden seuranta-aikana. Näkökyvyn paraneminen vähintään 15 ETDRS-merkin verran oli sekundaarinen tulosmuuttuja, ja myös sen osalta aflibersepti- ja ranibitsumabiryhmien tulokset olivat yhteneväiset molemmissa VIEW-tutkimuksissa. Tulokset hoitoryhmittäin näkökyvyn paranemisen osalta on esitetty taulukossa 4.

Muut vaikutukset

Näkökyvyn paranemisen ohella Solomon ym. (2014) tarkastelivat biologisten lääkkeiden vaikuttavuutta myös monien muiden tulosmuuttujien avulla. Tarkastelun kohteena olivat muun muassa näkökyvyn huononeminen ja keskimääräinen muutos, toiminnallinen näkökyky (*visual function*), silmänpohjan morfologiset muutokset, elämänlaatu sekä pienessä roolissa myös taloudelliset vaikutukset. Vaikutuksissa bevasitsumabin ja ranibitsumabin välillä ei ollut tilastollisesti merkitseviä eroja. Neljässä tutkimuksessa (Biswas 2011, CATT 2011, GEFAL 2013, IVAN 2013) keskeisen verkkokalvon oheneminen oli tilastollisesti merkitsevästi vähäisempää bevasitsumabihoitoa kuin ranibitsumabihoitoa saaneilla potilailla, mutta kirjoittajat eivät pitäneet eroa kliinisesti merkityksellisenä.

Afliberseptin ja ranibitsumabin välisessä vertailussa ei ryhmien välillä ollut tilastollisesti merkitseviä eroja toissijaisten tulosmuuttujien osalta (Heier ym. 2012). Toissijaisina muuttujina mitattiin muun muassa näköön liittyvää elämänlaatua, silmänpohjan morfologisia muutoksia ja näkökyvyn keskimääräistä muutosta. VIEW-tutkimusten tärkein tulos on, että afliberseptihoidon vaikutukset ja turvallisuus ovat yhteneväiset ranibitsumabihoiton kanssa riippumatta siitä, annostellaanko aflibersepti kuukausittain vai joka toinen kuukausi (kolmen kuukausittaisen alkuannoksen jälkeen).

3.3 Hoidon turvallisuus

Bevasitsumabi- ja ranibitsumabihoitojen välistä turvallisuutta on selvitetty kahdessa Cochrane-katsauksessa (Moja ym. 2014, Solomon ym. 2014). Tutkimuksista Biswas 2011, CATT 2011, GEFAL 2013, IVAN 2013, MANTA 2013 ja Subramanian 2010 olivat mukana molemmissa katsauksissa. Mojan ym. (2014) olivat sisällyttäneet katsaukseensa lisäksi keskeneräisiä tai julkaisemattomia tutkimuksia (BRAMD, LUCAS ja VIBERA). Yksikään Mojan ja kumppaneiden katsauksessa mukana olevista tutkimuksista ei ollut lääketeollisuuden rahoittama. Solomon ym. ei mainitse mukana olevien tutkimusten rahoituslähdettä. Aflibersepti- ja ranibitsumabihoitojen välistä turvallisuutta on arvioitu VIEW 1- ja VIEW 2-tutkimuksissa (Heier ym. 2012, Schmidt-Erfur ym. 2014).

Silmän alueen vakavia haittavaikutuksia tarkasteltiin CATT- ja GEFAL-tutkimuksissa. Molemmissa tutkimuksissa bevasitsumabi pakattiin uudelleen aseptisesti, ja GEFAL-tutkimuksessa ilmeisesti myös ranibitsumabi pakattiin uudelleen, jotta se ei pakkauksen perusteella olisi ollut tunnistettavissa (CATT Research Group ym. 2011, Kodjikian ym. 2013). Vakavien haittavaikutusten ilmaantuvuus oli vähäistä (< 1 %) sekä bevasitsumabi- että ranibitsumabihoitoa saaneilla potilailla yhden vuoden seurannassa (taulukko 5). Vakavien haittatapahtumien määrä on hyvin pieni, joten tulosten luotettavuus on epävarmaa.

Silmänsisäisenä injektiona annosteltaviin lääkkeisiin ei liittynyt näköä uhkaavien komplikaatioiden suurentunutta riskiä verrattuna muihin AMD:n hoitomuotoihin (Solomon ym. 2014).

Kuolleisuudessa ei kummankaan katsauksen mukaan ollut tilastollisesti merkitsevää eroa bevasitsumabi- ja ranibitsumabihoiton välillä (Moja ym. 2014, Solomon ym. 2014). Muiden vakavien systeemisten haittavaikutusten osalta katsausten kirjoittajat päätyivät osittain toisistaan eriäviin tuloksiin. Solomon ym. (2014) tarkastelivat systeemisiä haittavaikutuksia neljässä eri tutkimuksessa (CATT 2011, GEFAL 2013, IVAN 2013 ja MANTA2013). Näiden tutkimusten lisäksi Moja ym. 2014 huomioivat myös viisi muuta tutkimusta (Biswas 2011, BRAMD, LUCAS, Subramanian 2010 ja VIBERA). Molemmat katsaukset olivat yksimielisiä siitä, että tarkasteltaessa yksittäisiä vakavia systeemisiä haittavaikutuksia, maha-suolikanavan sairauksia liittyi bevasitsumabihoitoon useammin kuin ranibitsumabihoitoon. Tämän lisäksi Solomon työryhmineen totesi, että myös kirurgisen tai muun lääketieteellisen toimenpiteen tarve oli yleisempää bevasitsumabihoitoa saaneilla potilailla. (Taulukko 5)

Taulukko 5 Bevasitsumabi- ja ranibitsumabihoitoihin liittyvät vakavat haittavaikutukset vuoden seurannassa. (Muokattu lähteestä Solomon ym. 2014.)

	Tutkimusten määrä	Bevasitsumabi % (n)	Ranibitsumabi % (n)	RR (95 % LV)
Silmät				
Endoftalmiitti (endophtalmiitti)	2	<1% (4/832)	<1% (3/838)	1,34 (0,30-5,98)
Verkkokalvon irtoaminen (retinal detachment)	2	<1% (3/832)	0% (0/838)	...
Verkkokalvon repeämä (retinal pigment epithelial tear)	2	<1% (3/882)	<1% (3/913)	1,04 (0,21-5,11)
Vakava uveitti (severe uveitis)	2	<1% (4/882)	<1% (1/913)	4,14 (0,46-36,97)
Muu elimistö				
Vähintään yksi vakava haittapahtuma (at least 1 serious event)	4	18% (227/1282)	14% (183/1315)	1,27 (1,06-1,52)
Vähintään yksi vakava haittapahtuma ¹ (all serious systemic events)	9	25% (453/1844)	22% (404/1821)	1,08 (0,90-1,31)
Kuolema (death)	4	2% (25/1282)	2% (20/1315)	1,28 (0,72-2,30)
Sydäninfarkti	4	<1% (8/1282)	<1% (10/1315)	0,82 (0,32-2,07)
Sydänsairaus (cardiac disorders)	4	3% (37/1282)	3% (36/1315)	1,05 (0,67-1,66)
Aivoverenkiertohäiriö (stroke or cerebral infarction)	4	<1% (5/1282)	<1% (8/1315)	0,64 (0,21-1,95)
TIA (transient ischemic attack)	3	<1% (4/1128)	<1% (4/1152)	1,02 (0,26-4,07)
Hermoston sairaudet (nervous system disorders)	4	2% (25/1282)	2% (24/1315)	1,07 (0,61-1,86)
Maha-suolikanavan sairaudet (gastrointestinal disorders)	4	2% (24/1282)	<1% (11/1315)	2,24 (1,10-4,55)
Maha-suolikanavan sairaudet ¹ (gastrointestinal disorders)	6	3% (49/1603)	2% (25/1587)	1,82 (1,04-3,19)
Kirurginen tai muu toimenpide (surgical or medical procedure)	4	2% (26/1282)	1% (13/1315)	2,05 (1,06-3,97)
¹ Tulokset Moja ym. 2014 katsauksen mukaan. LV: Luottamusväli; RR: riskisuhde (bevasitsumabin ero ranibitsumabiin verrattuna), > 1 suosii ranibitsumabihoitoa. Mikäli 95 %:n luottamusväli ulottuu 1:n molemmin puolin, ero ei ole tilastollisesti merkitsevää.				

Kun kaikki vakavat systeemiset haittavaikutukset koottiin yhdistelmämuuttujaksi (vähintään yksi vakava haitta), Mojan ym:n (2014) mukaan nämä haittatapahtumat olivat yhtä yleisiä molemmissa hoitoryhmissä (riskisuhde 1,08; 95 %:n luottamusväli 0,90–1,31). Solomon ym. (2014) päätyi kuitenkin erilaiseen lopputulokseen, jonka mukaan vakavia systeemisiä haittavaikutuksia liittyi bevasitsumabihoitoon enemmän kuin ranibitsumabihoitoon (riskisuhde 1,27; 95 %:n luottamusväli 1,06–1,52).

Erityisesti systeemisiä haittavaikutuksia koskevassa analyysissä havaittiin kohtalaista heterogeenisyyttä tutkimusten välillä, ja tulokset olivat erilaiset riippuen siitä, otettiin analyysiin mukaan julkaisemattomia tutkimustuloksia (BRAMD, LUCAS, VIBERA) tai CATT-tutkimuksen tuloksia (Moja ym. 2014). Julkaisemattomien tutkimustulosten jäädessä analyysin ulkopuolelle bevasitsumabihoitoon liittyvät vakavat haittavaikutukset näyttäytyivät merkityksellisempinä kuin ranibitsumabihoiton haittavaikutukset. Kirjoittajat toteavat, että haittavaikutuksia koskevan analyysin tuloksia ei voida pitää luotettavina.

Johtopäätöksenä Moja ym. (2014) toteavat, ettei bevasitsumabi- ja ranibitsumabihoiton haittavaikutuksissa ole olennaista eroa. Jos 1000 potilasta saa silmänsisäistä bevasitsumabihoitoa 1–2 vuoden ajan, heistä 37 kuolee ja 240 kokee vähintään yhden vakavan systeemisen haittatapahtuman. Ranibitsumabihoitossa vastaavat luvut ovat 34 ja 222. Solomon ym. (2014) päätyvät katsauksessaan samansuuntaiseen johtopäätökseen. He toteavat, että bevasitsumabihoitoon liittyi ranibitsumabihoitoa useammin vakavia systeemisiä haittatapahtumia sekä yhden että kahden vuoden seurannassa. Tapahtumien ja potilaiden määrä saattaa kuitenkin olla riittämätön, jotta ryhmien välistä eroa voitaisiin pitää merkityksellisenä.

Afliberseptin ja ranibitsumabin välisessä vertailussa ei ollut tilastollisesti merkitsevää eroa silmään liittyvien haittavaikutusten tai verenkiertoelimistön haittavaikutusten ilmaantuvuudessa (Heier ym. 2012, Schmidt-Erfurth ym. 2014). Haittavaikutukset on esitetty hoitoryhmittäin taulukossa 6.

Taulukko 6 Aflibersepti- ja ranibitsumabihoitoihin liittyvät vakavat haittavaikutukset yhden vuoden seurannassa. (Muokattu lähteestä Schmidt-Erfurth ym. 2014)

	Ranibitsumabi 0,5 mg % (n)	Aflibersepti 0,5q4 % (n)	Aflibersepti 2q4 % (n)	Aflibersepti 2q8 % (n)
Silmät				
Vakavat silmän alueen haittatapahtumat	3,2% (19/595)	1,8% (11/601)	2,1% (13/613)	2,0% (12/610)
Endoftalmiitti (endophtalmiitis)	0,5% (3/595)	0% (0/601)	0,5% (3/613)	0% (0/610)
Verkkokalvon irtoaminen (retinal detachment)	0,2% (1/595)	0,3% (2/601)	0% (0/613)	0% (0/610)
Verkkokalvon repeämä (retinal pigment epithelial tear)	0,2% (1/595)	0,2% (1/601)	0% (0/613)	0,3% (2/610)
Verenkiertoelimistö				
Kaikki valtimotukokset (any APTC event)	1,5% (9/595)	2,0% (12/601)	1,0% (6/613)	2,3% (14/610)
Verisuonitapahtumaan liittyvä kuolema (vascular death)	0,3% (2/595)	0,5% (3/601)	0,2% (1/613)	0,8% (5/610)
Sydäninfarkti* (myocardial infarction)	1,0% (6/595)	1,0% (6/601)	0,5% (3/613)	1,0% (6/610)
Aivoverenkiertohäiriö* (stroke)	0,2% (1/595)	0,5% (3/601)	0,3% (2/613)	0,5% (3/610)
*ei kuolemaan johtanut (nonfatal) APTC: Antiplatelet trialists' Collaboration, arterial thromboembolic events. 0,5q4: aflibersepti-annos 0,5 mg 4 viikon välein. 2q4: aflibersepti-annos 2 mg 4 viikon välein. 2q8: aflibersepti-annos 2 mg viikkoina 0,4 ja 8, jonka jälkeen 8 viikon välein.				

4 HOITOKÄYTÄNTÖ SUOMESSA

4.1 Kysely silmäklinikoille ja sairaala-apteekeille

Fimean kysely biologisten lääkkeiden käytöstä silmänpohjan kosteassa ikärappemuassa toteutettiin Webropol-kyselynä verkossa. Kyselyn tavoitteena oli saada tietoa hoitokäytännöistä sekä biologisten lääkkeiden käytöstä, turvallisuudesta ja kustannuksista Suomessa.

Saateviesti kyselylinkkeineen lähetettiin 13.4.2015 sähköpostitse yliopisto- ja keskussairaaloiden silmätautien ylilääkäreille (N = 21) sekä sairaala-apteekkien apteekkareille (N = 21). Vastaus saatiin jokaisesta yliopistoklinikasta ja -apteekista sekä suurimmasta osasta keskussairaaloista, yhteensä 18 (86 %) klinikasta ja 19 (90 %) apteekista.

4.2 Kosteaa AMD:n diagnostiikka

Kosteaa AMD todetaan pääsääntöisesti valokerroskuvauksella, joka tehdään 80–100 %:lle potilaista. Angiografia tehdään yliopistosairaaloissa 5–75 %:lle ja keskussairaaloissa 5–20 %:lle potilaista.

4.3 Hoidon kriteerit

Hoidon kriteereissä ei näytä olevan eroja valmisteiden välillä. Hoidon aloittamisen inkluusio- ja eksklusiokriteerit vaikuttavat yhtenäisiltä eri alueilla. Tyypillisiä inkluusiokriteereitä ovat todettu kostea AMD, näön tarkkuus vähintään 0.1 hoidettavassa silmässä, riittävän hyvä yleistila, anti-VEGF-hoidosta on odotettavissa hyötyä ja potilas on suostuvainen hoitoon. Eksklusiokriteereitä puolestaan ovat näön tarkkuus alle 0.0625 hoidettavassa silmässä, huonon näöntarkkuuden selittävä arpikudos silmänpohjassa sekä hoidon estävä silmä- tai yleissairaus kuten silmän seudun tulehdus tai alle 3 kk sairastetusta sydän- tai aivoinfarktista. Mikäli ainoan näkevän silmän näön tarkkuus on vähintään 0.0625 eikä hoidolle ole muutoin estettä, monessa sairaalassa aloitetaan hoito.

Mikäli hoidosta on ollut hyötyä ja kostea AMD uusii, hoito aloitetaan uudelleen niin kauan kuin aloittamisen kriteerit täyttyvät. Hoito lopetetaan, mikäli ei saada hoitovastetta, näkö heikkenee hoidosta huolimatta (raja-arvo vaihtelee 0.05:stä 0.1:een), silmänpohja kuivuu, makula-alueelle ilmaantuu merkittävästi arpikudosta tai potilas haluaa lopettaa hoidon.

4.4 Hoidon valinta ja toteutus

Hoitopäätöksen tekee kaikissa sairaaloissa (potilaan suostumuksella) lääkäri, joka voi olla silmätautien erikoislääkäri tai alaan erikoistuva. Pistoksen on antanut Tampereen yliopistollisessa sairaalassa (TAYS) vuodesta 2009 lähtien ja Helsingin yliopistollisessa keskussairaalassa (HYKS) vuodesta 2014 lähtien tehtävään koulutettu sairaanhoitaja. Turun yliopistollisessa keskussairaalassa (TYKS) ja Pohjois-Karjalan keskussairaalassa siirrytään tulevaisuudessa samaan käytäntöön. Muissa sairaaloissa pistoksen antaa lääkäri.

HYKS:ssa kostea AMD:n hoito on osittain ulkoistettu Silmänsairaala Coronarialle ja Etelä-Karjalan keskussairaalassa AMD:n hoito on ulkoistettu kokonaan Terveystalolle 1.1.2015 lähtien. Molemmissa paikoissa pistoksen antaa lääkäri.

Hoito toteutetaan enimmäkseen PRN- tai TER-tyyppisesti. PRN-hoidossa pistokset annetaan 3–6 pistoksen sarjana 4–6 viikon välein säännöllisesti, kunnes makula kuivuu. TER-hoidossa annetaan kolme pistosta kuukauden välein. Jos makula kuivuu, hoitoa jatketaan kolmella uudella pistoksella kasvattaen pistosväliä viikolla, minkä jälkeen hoitoa jatketaan kahden pistoksen sarjoissa edelleen pistosväliä kasvattaen. Hoito lopetetaan, kun tilanne pysyy stabiilina neljän kuukauden pistosvälillä.

Tilanne kontrolloidaan kliinisesti jokaisen pistoksen tai pistossarjan jälkeen sairaalasta riippuen. Kontrollikuvaukset on yleensä aloitussarjan jälkeen, ja jatkohoito suunnitellaan sen perusteella. Kontrollikuvauksen tiheys jatkohoidossa vaihtelee hoito-ohjelman mukaisesti ja jonkin verran sairaaloittain. Afliberseptin jatkohoito toteutetaan yleensä valmisteyhteenvedon suosituksen mukaisesti kahden kuukauden välein. Joissakin sairaaloissa lääkevalmisteen hinta vaikuttaa kontrollikuvauksen tiheyteen.

Suurimmassa osassa sairaaloita (10/13, 77 %) hoidon kriteereitä tai toteutusta on muutettu vuosina 2010–2014. Vuoden 2014 käytön perusteella kaikissa muissa sairaaloissa paitsi Kanta-Hämeen ja Ahvenanmaan keskussairaaloissa bevasitsumabi on ensisijainen lääke ja aflibersepti toissijainen. Kanta-Hämeen keskussairaalassa afliberseptiä käytetään useammin kuin bevasitsumabia, kun taas Ahvenanmaan keskussairaalassa käytetään ainoastaan ranibitsumabia. Kolmanneksessa sairaaloita (6/19, 31 %) ei käytetä ranibitsumabia ollenkaan. Toista valmistetta voidaan kokeilla, jos yhdellä lääkkeellä ei saada vastetta tai vaste on lyhytaikainen. Jos bevasitsumabi ei tehoa, ei yleensä nähdä mielekkääksi kokeilla ranibitsumabia vaan vaihdetaan afliberseptiin.

4.5 Toimenpide- ja lääkehaittavaikutusten seuranta

Suurimmassa osassa sairaaloita toimenpidehaittatapahtumat rekisteröidään HaiPro-ohjelmaan (12/15, 80 %) ja Sairaalinfektiotietokantaan (SAI) (11/15, 73 %). Kuopion yliopistollisessa sairaalassa (KYS), TAYS:ssa ja Mikkelin keskussairaalassa on käytössä oma rekisteri haittatapahtumien seurantaan varten.

Mahdollisista lääkehaittavaikutuksista kysytään potilaalta seuraavan käynnin yhteydessä kaikissa sairaaloissa. Samoin potilas ohjeistetaan ottamaan itse yhteyttä tarvittaessa. Lääkehaittavaikutukset ilmoitetaan SAI:hin noin puolessa (7/15, 47 %) ja Fimean haittavaikutusrekisteriin alle puolessa (6/15, 40 %) sairaaloista. Tyypillistä on, että hoitojen tunnetut haittavaikutukset tulkitaan kyseisen hoidon tavanomaiseksi riskiksi ja ilmaantuuksaan kirjataan vain sairauskertomustietoihin.

HYKS valvoo erikseen ostopalvelun laatua. Terveystalo puolestaan on sopinut Etelä-Karjalan keskussairaalan kanssa, että Etelä-Karjalan keskussairaala vie vuodesta 2015 lähtien haittatapahtumat HaiPro:hon, SAI:hin ja Fimean haittavaikutusrekisteriin.

4.6 Seuranta hoidon lopettamisen jälkeen

Seuranta jatkuu hoitavassa sairaalassa yleensä 6–12 kk hoidon lopettamisen jälkeen (Oulun yliopistollisessa sairaalassa (OYS) seuranta 2 kk). Kaikissa sairaaloissa potilaat ohjeistetaan omaan seurantaan. Osassa sairaaloista opetetaan potilaille Amslerin testikartan käyttö. Siirtyminen yksityislääkärin seurantaan vaihtelee alueittain.

Mikäli näön tarkkuus heikkenee alle hoitorajan, ei säännöllistä seurantaan katsota yleensä tarpeelliseksi.

4.7 Hoitokäytäntöjen tarkastelua

Kyselyn perusteella biologisen hoidon kriteerit kosteassa AMD:ssa ovat sangen yhtenäiset Suomessa. Sen sijaan hoito-ohjelman yksityiskohdat vaihtelevat jonkin verran alueittain. Yleinen linja on, että jos lääke tehoaa, niin taudin uusiessa biologinen hoito voidaan uusaa, mikäli hoidon aloittamisen kriteerit muutoin täyttyvät. Potilaiden vasteissa on yksilöllisiä eroja, joten jos yhdellä lääkkeellä ei saada vastetta, voidaan lääkettä vaihtaa.

5 BEVASITSUMABIN KÄYTTÖKUNTOON SAATTAMINEN

5.1 Uudelleen pakkaaminen

Bevasitsumabi pakataan uudelleen kerta-annosruiskuihin sairaala-apteekeissa kaikissa yliopistosairaaloissa. Keskussairaaloista puolessa (7/13) lääke pakataan uudelleen sairaala-apteekissa ja muissa (6/13) potilaat aikataulutetaan samalle päivälle, jolloin kerta-annos vedetään ruiskuun poliklinikalla. Ahvenanmaan keskussairaala on ainoa, jossa ei käytetä lainkaan bevasitsumabia. HYKS:n ostopalvelussa Coronariassa käytettiin ensin Yliopiston apteekin pakkaamia kerta-annosruiskuja mutta endoftalmiititiedemian jälkeen bevasitsumabi vedettiin ruiskuun toimenpidehuoneessa. HYKS:n sairaala-apteekki on alkanut toimittaa ostopalvelussa käytettävät kerta-annosruiskut Coronarialle 5/2015 lähtien. Etelä-Karjalan keskussairaalan ostopalvelussa Terveystalolta bevasitsumabia ei pakata uudelleen.

Sairaala-apteekeissa bevasitsumabin jakaa ja pakkaa farmaseutti. Bevasitsumabi pakataan uudelleen aseptisesti steriileihin 1 ml:n ruiskuihin A-luokan puhdistilassa, yleensä laminaarivirtauskaapissa, joka puolestaan sijaitsee B-luokan puhdistilassa. Ruiskuun annosteltava kerta-annos on useimmissa apteekeissa vakiintunut 0,15 ml:ksi. Ruisku suljetaan steriilillä tulpalla ja pakataan yksittäin puhtaaseen pussiin ja etiketöidään. Parhaimmillaan käytetään pakkaamisessa steriloitua pussia, joka suljetaan vielä valonsuojapussiin. Yhdestä 4 ml:n Avastin[®]-pullosta voidaan valmistaa 10–20 kerta-annosta. Joissakin sairaaloissa osa lääkeluoksesta käytetään eräkohtaiseen laadunvarmistukseen.

Kerta-annoksen käyttöajaksi määritellään sairaala-apteekista riippuen 2–28 vrk. Avattu ruisku on kertakäyttöinen ja käytetään välittömästi avaamisen jälkeen. Kerta-annosruiskut säilytetään kylmässä ja valolta suojattuna. Säilytyslämpötilaksi on vakiintunut +2 – +8 °C.

Useimmissa sairaala-apteekeissa prosessia on hiottu monin tavoin tarkasteluaihana: laadunvalvontaa on parannettu, dokumentointia lisätty, ohjeistusta tarkennettu ja annoskoko muutettu. Mainittakoon, että Fimea tarkastaa sairaala-apteekkien toiminnan 3 vuoden välein, jolloin tarkastetaan lääkevalmisteiden laatu ja valvonta sekä työntekijöiden osaaminen. Sairaalat ovat kuitenkin itsenäisesti toimivia yksiköitä, joten toimintatavoissa voi olla vaihtelua.

5.2 Kerta-annosten laadun varmistaminen

Sairaala-apteeekeissa bevasitsumabikerta-annosten laatu pyritään varmistamaan monin tavoin, joskin keinovalikoima ja laadun varmistamiseksi tehtyjen testien määrä ja tiheys vaihtelevat. Laadun varmistamisen keinoina käytetään seuraavia tapoja:

- valmistajana lääkevalmistukseen perehdytetty farmaseutti
- valmistus A-luokan suojakaapissa B-luokan taustatilassa
- Tevadaptor-välikappaleen käyttö neulojen sijasta
- mikrobiologisenä kontrollina laskeumamaljat valmistuksen ajan
- käsinetesti jokaisen valmistusprosessin jälkeen tai 1–3 kertaa vuodessa
- steriiliys- ja endotoksiinitestit jokaisesta valmistuserästä tai säännöllisesti 1–3 kertaa vuodessa
- poikkeamien dokumentointi ja syiden selvittäminen
- aseptisten työmenetelmien validointi valmistajakohtaisesti vuosittain
- haalaritesti vuosittain
- jatkuva hiukkasmittaus valmistustiloissa.

5.3 Bevasitsumabin käyttökuntoon saattamisen tarkastelua

Valtaosassa sairaaloista bevasitsumabi pakataan uudelleen kerta-annosruiskuihin sairaala-apteeekeissa, joissa bevasitsumabin käyttökuntoon saattaminen noudattaa pääsääntöisesti aseptista työtapaa. Sen sijaan käytännöistä ei ole tarkempaa tietoa niistä sairaaloista, joissa bevasitsumabi vedetään ruiskuun poliklinikalla.

Käytettävissä olevan tiedon perusteella menettelytavassa pakata bevasitsumabi uudelleen sairaala-apteekissa ei ole huomautettavaa potilasturvallisuuden kannalta. Apteekkien valmistusprosesseissa vaikuttaa kuitenkin olevan vaihtelua, joten valmistusprosessien kansallista yhdenmukaistamista olisi hyvä harkita.

6 BIOLOGISTEN LÄÄKKEIDEN KÄYTTÖ

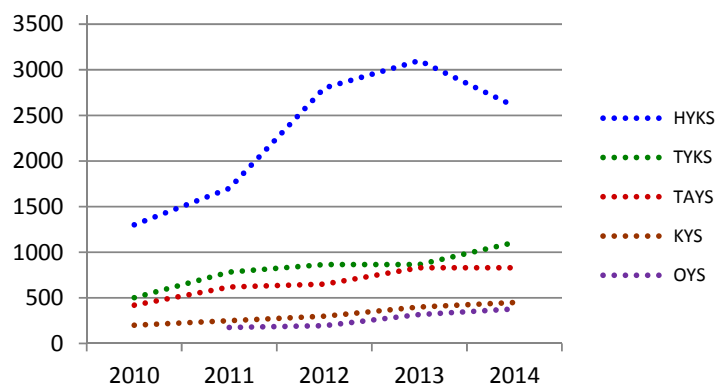
Tässä luvussa esitetään kyselyssä saatuja tietoja biologisia hoitoja koskevista määristä. Klinikoista vastaukset antoi joko ylilääkäri tai AMD-hoidosta vastaava lääkäri ja apteekista yleensä vastuullinen apteekkari tai hänen sijaisensa. Kussakin kuvaajassa on esitetty vain ne sairaalat, joista on saatu vastaus asianomaiseen kohtaan. Sairaala-apteekeissa rekisteröidään toimitettujen lääkkeiden määrät, mutta klinikoiden tiedon tarkkuus potilaiden ja annettujen pistosten määrästä vaihtelee.

Kostea AMD:ta sairastavien potilaiden määrän poiminta sairaaloiden tietojärjestelmistä oli haasteellista, joten rekisteriin perustuvan tiedon pystyi antamaan 5 klinikkaa ja arvioon perustuvan tiedon 4 klinikkaa. Vastanneissa klinikoissa potilaiden määrä oli lisääntynyt tarkasteluajana, joskin vaihtelevasti. Vuonna 2014 potilaiden määrä oli yliopistollisissa sairaaloissa arviolta 400–2800 ja keskussairaaloissa 200–1300. Toisaalta potilasmäärät eivät kuvaa näihin potilaisiin liittyvää terveydenhuollon rasitusta: esimerkiksi vuonna 2014 TYKS:ssa hoidettiin 1383 potilasta, joille oli rekisteröity 10377 käyntiä, ja suurimmalla osalla käynneistä tehtiin toimenpiteitä molempiin silmiin.

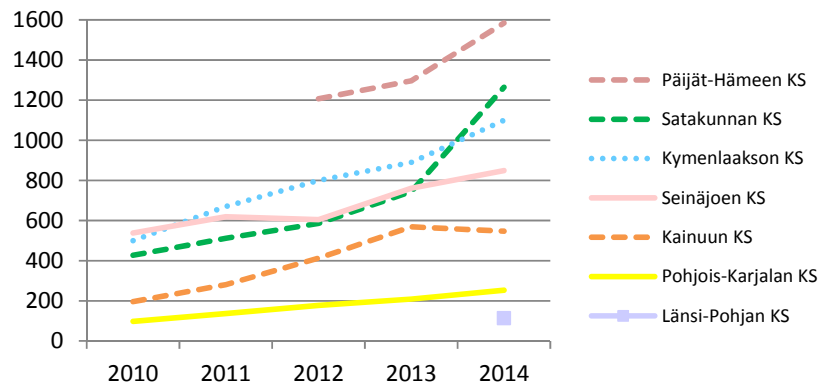
Kostea AMD:ta sairastavien keskimääräisen iän määrittäminen osoittautui vielä edellistäkin haasteellisemmaksi: vain seitsemästä klinikasta annettiin arvio. Kyseisten arvioiden mukaan klinikoissa hoidetut potilaat ovat keskimäärin 80-vuotiaita. Miesten määrää arvioi vain muutama vastaaja, mutta sukupuolijakauma heijastellee kyseistä ikäluokkaa: kaksi kolmasosaa potilaista on naisia.

6.1 Biologiset lääkehoidot kosteassa AMD:ssa

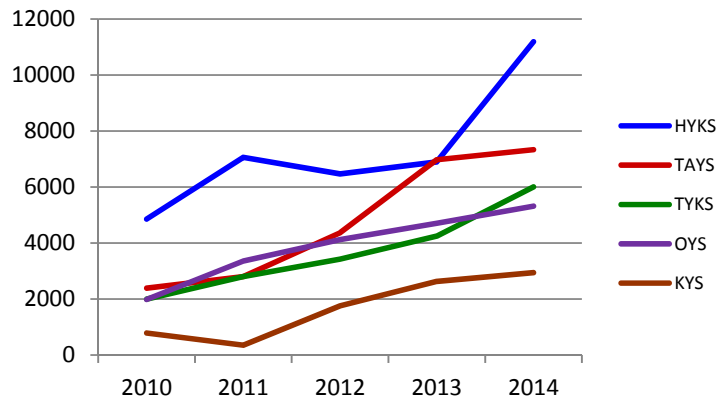
Kuvissa 1–2 esitetään biologisilla lääkkeillä hoidettujen kostea AMD:ta sairastavien potilaiden määrä kyselyn vastausten perusteella. Kuvissa 3–4 esitetään sairaala-apteekista toimitettujen biologisten lääkkeiden kerta-annosten määrä.



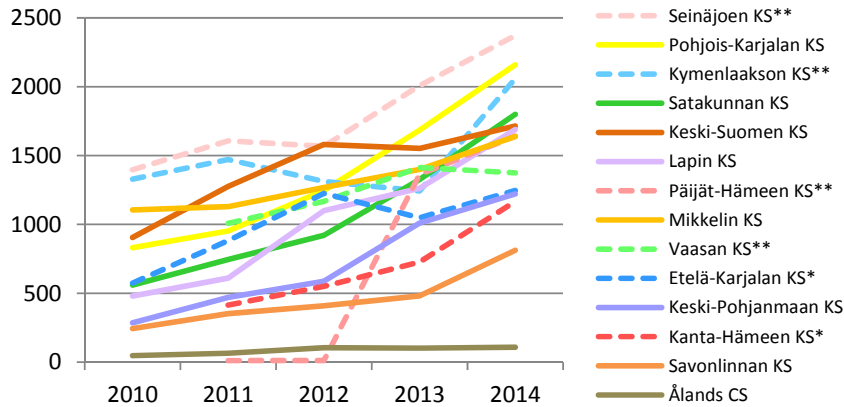
Kuva 1 Biologisilla lääkkeillä hoidettujen kostea AMD:ta sairastavien potilaiden määrä yliopistosairaaloissa. Kaikissa sairaaloissa luvut perustuvat arvioon.



Kuva 2 Biologisilla lääkkeillä hoidettujen kosteaa AMD:ta sairastavien potilaiden määrä keskussairaaloissa. Pisteviivalla esitetyt määrät perustuvat arvioon. Katkoviivalla esitetyt määrät sisältävät muutkin diagnoosit kuin kostean AMD:n. Länsi-Pohjan keskussairaalaista on käytettävissä vain vuoden 2014 arvo.



Kuva 3 Sairaala-apteekkien toimittamien biologisten lääkkeiden kerta-annosten määrä yliopistosairaaloissa.



* Bevasitsumabikerta-annosten määrä arvioitu injektioiden määrän perusteella.

** Bevasitsumabikerta-annosten määrä arvioitu silmäklinikalle toimitettujen Avastin® 4 ml:n pullojen perusteella.

Kuva 4 Sairaala-apteekkien toimittamien biologisten lääkkeiden kerta-annosten määrä keskussairaaloissa. Katkoviivalla merkityissä sairaaloissa bevasitsumabia ei pakata uudelleen sairaala-apteekissa vaan vedetään ruiskuun poliklinikalla.

Taulukossa 7 esitetään sairaala-apteekkien silmäklinikkoille toimittamien biologisten lääkkeiden kerta-annosten kokonaismäärät ja suhteelliset osuudet vuonna 2014. Apteekeilla ei ole tietoa potilaiden sairaudesta, joten luvut sisältävät myös muun kuin kostean AMD:n takia annetut pistokset. Määrät on ilmoitettu vaihtelevalla tarkkuudella, toisin sanoen useimmat sairaala-apteekit eivät ole pystyneet huomioimaan klinikalla käyttämättömistä ruiskuista johtuvaa hävikkiä. Määrällisesti bevasitsumabia käytettiin eniten yliopistosairaaloissa. Ranibitsumabia käytettiin eniten HYKS:ssa, Päijät-Hämeen keskussairaalassa sekä Ahvenanmaan keskussairaalassa. Afliberseptiä puolestaan käytettiin eniten yliopistosairaaloissa OYS:aa lukuun ottamatta.

Bevasitsumabin käytön osuuden mediaani oli kaikkia sairaaloita tarkasteltaessa 93 % (minimi 0 %, maksimi 99 %). Vastaavasti ranibitsumabin käytön osuuden mediaani oli 0 % (0 %, 100 %) ja afliberseptin mediaani 4 % (0 %, 30 %). Yliopistosairaaloissa vastaavat luvut olivat bevasitsumabille 91 % (65 %, 99 %), ranibitsumabille 1 % (0 %, 5 %) ja afliberseptille 9 % (1 %, 30 %), ja keskussairaaloissa bevasitsumabille 94 % (0 %, 98 %), ranibitsumabille 0 % (0 %, 100 %) ja afliberseptille 4 % (0 %, 15 %). Näitä laskelmia osuuksista on pidettävä vain suuntaa-antavina erityisesti bevasitsumabin kerta-annosten määrien tarkkuuden vaihtelun vuoksi. Kahdella kolmasosalla sairaaloista (12/19, 63 %) oli käytössä kaikki kolme lääkevalmistetta.

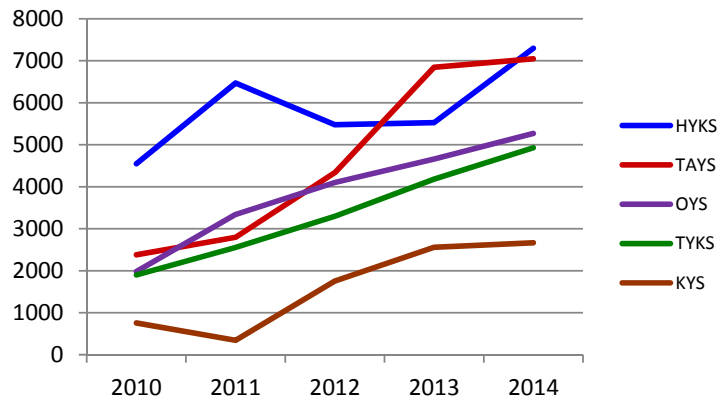
Taulukko 7 Sairaala-apteekkien toimittamien biologisten lääkkeiden kerta-annosten kokonaismäärät ja suhteelliset osuudet vuonna 2014.

Erityisvastuualue	Yhteensä	Bevasitsumabi		Ranibitsumabi		Aflibersepti	
Sairaala	N	N	%	N	%	N	%
HYKS							
HYKS	11188	7299	65	533	5	3356	30
Etelä-Karjalan KS	1247	1202*	96	0	0	45	4
Kymenlaakson KS	2058	1888**	92	0	0	170	8
TYKS							
TYKS	6003	4929	82	29	0	1045	17
Satakunnan KS	1799	1689	94	33	2	77	4
Vaasan KS	1374	1280**	93	44	3	50	4
TAYS							
TAYS	7333	7048	96	85	1	200	3
Kanta-Hämeen KS	1426	1280*	90	11	1	135	9
Päijät-Hämeen KS	1331	932**	70	227	17	172	13
Seinäjoen KS	2371	2200**	93	8	0	163	7
KYS							
KYS	2941	2667	91	16	1	258	9
Keski-Suomen KS	1714	1635	95	27	2	52	3
Mikkelin KS	1639	1386	85	3	0	250	15
Savonlinnan KS	813	768	94	0	0	45	6
Pohjois-Karjalan KS	2159	2083	96	0	0	76	4
OYS							
OYS	5316	5267	99	3	0	46	1
Kainuun KS							
Keski-Pohjanmaan KS	1221	1200	98	5	0	16	1
Lapin KS	1689	1629	96	0	0	60	4
Länsi-Pohjan KS							
Ahvenanmaan KS	109	0	0	109	100	0	0

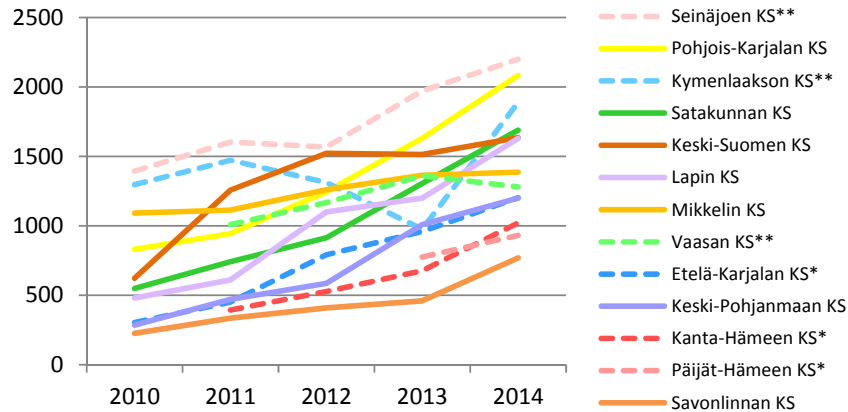
* Kerta-annosten määrä arvioitu annettujen pistosten määrän perusteella.
 ** Kerta-annosten määrä on arvioitu silmäklinikalle toimitettujen Avastin® 4 ml:n pullojen perusteella. Yhdestä pullosta saatavien annosten määrä vaihtelee sairaaloittain; laskelmissa on oletuksena ollut 16 annosta per pullo. Määrän laskennassa ei ole huomioitu käyttämättömästä lääkkeestä mahdollisesti johtuvaa hävikkiä.

6.2 Bevasitsumabihoidot

Kuvissa 5–6 esitetään sairaala-apteekeista toimitettujen bevasitsumabikerta-annosten määrä.



Kuva 5 Sairaala-apteekista toimitettujen bevasitsumabikerta-annosten määrä yliopistosairaaloissa.



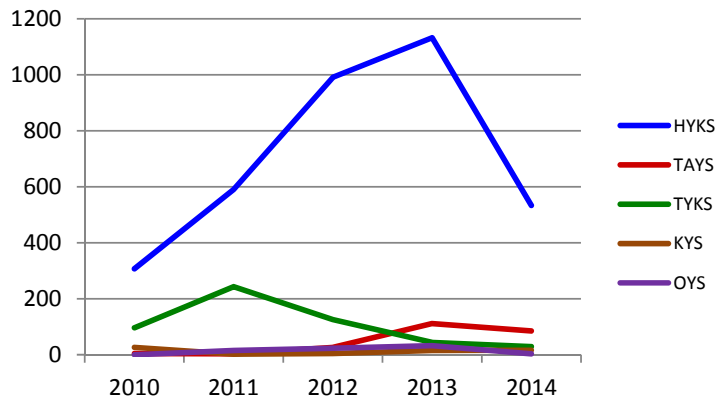
* Kerta-annosten määrä arvioitu injektioiden määrän perusteella.

** Kerta-annosten määrä on arvioitu silmäklinikalle toimitettujen Avastin® 4 ml:n pullojen perusteella (yhdestä pullosta oletetaan saadun 16 annosta).

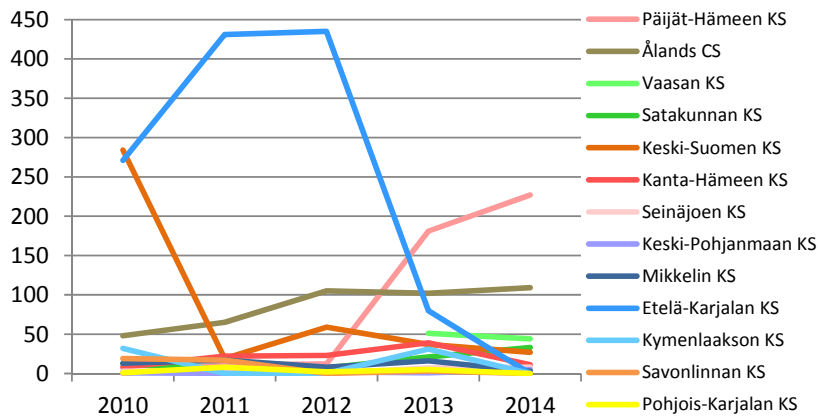
Kuva 6 Sairaala-apteekista toimitettujen bevasitsumabikerta-annosten määrä keskussairaaloissa. Katkoviivalla merkityissä sairaaloissa bevasitsumabia ei pakata uudelleen sairaala-apteekissa vaan vedetään ruiskuun poliklinikalla. Ahvenanmaan keskussairaala ei käytetä lainkaan bevasitsumabia.

6.3 Ranibitsumabihoidot

Kuvissa 7–8 esitetään sairaala-apteekista toimitettujen ranibitsumabikerta-annosten määrä.



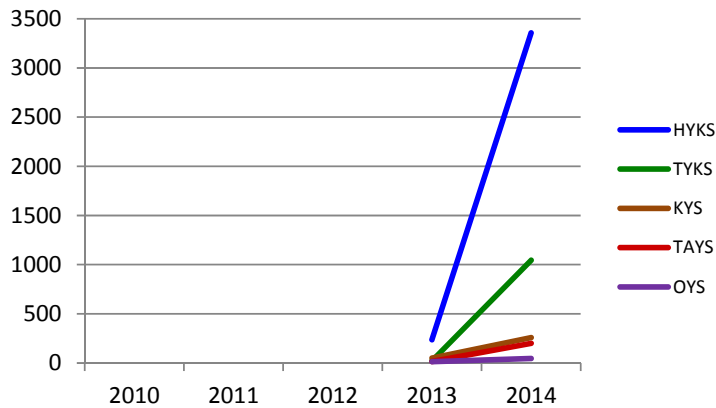
Kuva 7 Sairaala-apteekista toimitettujen ranibitsumabikerta-annosten määrä yliopistosairaaloissa.



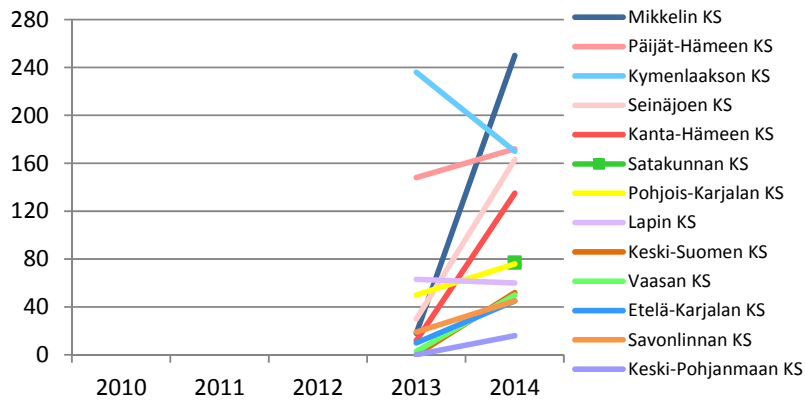
Kuva 8 Sairaala-apteekista toimitettujen ranibitsumabikerta-annosten määrä keskussairaaloissa.

6.4 Afliberseptihoidot

Kuvissa 9–10 esitetään sairaala-apteekista toimitettujen afliberseptikerta-annosten määrä.



Kuva 9 Sairaala-apteekista toimitettujen afliberseptikerta-annosten määrä yliopistosairaaloissa.



Kuva 10 Sairaala-apteekista toimitettujen afliberseptikerta-annosten määrä keskussairaaloissa. Satakunnan keskussairaalasta on käytettävissä vain vuoden 2014 arvo. Ahvenanmaan keskussairaalassa ei käytetä lainkaan afliberseptiä.

6.5 Biologisten lääkkeiden käytön tarkastelua

Biologiset lääkkeet ovat nykyään standardi hoito kosteassa AMD:ssa ja niiden käyttö on yleistä suomalaisissa silmäklinikoissa. Käyttö on lisääntynyt runsaasti viimeisen viiden vuoden aikana ja näyttää siltä, että hoitojen määrä kasvaa edelleen lähitulevaisuudessa.

Valtaosassa sairaaloita käytetään bevasitsumabia ensisijaisena ja afliberseptiä toissijaisena valmisteena, joten biologisten lääkkeiden käytön lisääntyminen näkyy lähinnä näiden kahden valmisteen käytön runsaana kasvuna. Ranibitsumabin käyttö on koko maata tarkastellen pysynyt ennallaan: osassa sairaaloita käyttö on vähentynyt voimakkaasti ja osassa lisääntynyt.

7 BIOLOGISTEN HOITOJEN TURVALLISUUS

7.1 Kyselytutkimus

Kyselytutkimuksessa tiedusteltiin sokeutuneiden, endoftalmiittien, muiden vakavien silmähaittatapahtumien sekä vakavien systeemisten haittatapahtumien määrää. Suurin osa sairaaloista (14/15, 93 %) pystyi raportoimaan ainoastaan endoftalmiittimäärän. Hoidon haittana ilmaantunutta sokeutumista on käytännössä mahdoton erottaa taudin luonnollisesta kulusta. Muita vakavia silmähaittavaikutuksia klinikat eivät myöskään ole varautuneet erottelemaan. Vakavista systeemihaittavaikutuksista ei ole klinikoissa luotettavaa tietoa.

Taulukossa 8 esitetään kostean AMD:n biologisiin hoitoihin liittyneet endoftalmiitit ja vastaavat pistosmäärät ja apteekeista toimitettujen kerta-annosten määrät 2010–2014 (afliberseptillä 2013–2014). Huomattakoon, että apteekkien toimitusmäärät sisältävät myös muihin tauteihin (diabeteksesta ja keskuslaskimon tukoksesta johtuvaan makulaturvotukseen) käytetyt annokset.

Suurimmat endoftalmiittiesiintymät (vuosi suluissa) ovat olleet HYKS:ssa 11 (2013), TAYS:ssa 8 (2014), TYKS:ssa 6 (2012), Etelä-Karjalan keskussairaalassa 5 (2014), Pohjois-Karjalan keskussairaalassa 5 (2014), OYS:ssa 4 (2011), KYS:ssa 3 (2010) ja Mikkelin keskussairaalassa 3 (2013). Muutoin endoftalmiitteja on ilmaantunut 0-2 vuodessa. Mainittakoon, että epidemialuonteisesti ilmaantui yhteen bevasitsumabierään liittyen 5 potilaalle endoftalmiitti TYKS:ssa vuonna 2012 ja 3 potilaalle (taustasairautena kahdella AMD, yhdellä CRO) Coronariassa vuonna 2013. Muille suurille määrille ei ole erityistä selitystä.

Valtaosassa sairaaloita (11/12, 92 %) endoftalmiitin riski on karkeasti arvioituna alle 1 per 1000 pistosta riippumatta siitä, pakataanko bevasitsumabi uudelleen vai vedetäänkö lääke ruiskuun poliklinikalla.

Taulukko 8 Endoftalmiittien, biologisten lääkepistosten ja kerta-annosten kokonaismäärät 2010–2014.

Erityisvastuualue		Bevasitsumabi			Ranibitsumabi			Aflibersepti		
Sairaala	Endoftalmiitti N	Pistos N	Kerta-annos N	Endoftalmiitti N	Pistos N	Kerta-annos N	Endoftalmiitti N	Pistos N	Kerta-annos N	
HYKS										
HYKS	20	44000	29320	0	2380	3553	0	2470	3592	
Etelä-Karjalan KS	4978*	1217	55	
Kymenlaakson KS	3	...	7413**	0	835	63	0	200	406	
TYKS										
TYKS	9	13237	16859	0	421	537	0	796	1067	
Satakunnan KS	0	...	5197	78	77	
Vaasan KS	4964**	95	53	
TAYS										
TAYS	18	21021	23403	1	163	229	0	212	215	
Kanta-Hämeen KS	2859*	103	147	
Päijät-Hämeen KS	1	2276	3027**	...	332	431	...	268	320	
Seinäjoen KS	2	...	8950**	21	0	...	193	
KYS										
KYS	4	10300	8081	2	100	63	3	300	308	
Keski-Suomen KS	6551	426	52	
Mikkelin KS	6	6216	6216	0	...	57	0	...	268	
Savonlinnan KS	2196	39	64	
Pohjois-Karjalan KS	11	4790	6732	0	15	16	0	126	126	
OYS										
OYS	5	7416	19347	...	26	73	...	48	59	
Kainuun KS	1	
Keski-Pohjanmaan KS	0	1437	3549	0	45	9	0	6	16	
Lapin KS	5019	0	123	
Länsi-Pohjan KS	2	3101	3	...	0	8	...	
Ahvenanmaa										
Ålands CS	0	429	0	

Endoftalmiittien ja pistosten määrä on klinikoiden ilmoittama arvio. Kerta-annosten määrä on apteekkien ilmoittama ja se sisältää myös muiden silmätautien kuin AMD:n hoitoon toimitetut annokset. Pistosten ja kerta-annosten määrä voi erota toisistaan muun muassa sen takia, että molempien silmien pistoshoido samalla käynnillä kirjataan yhdeksi toimenpiteeksi, ja toisaalta sen takia, että kaikkien sairaaloiden kerta-annosten määrissä ei ole huomioitu bevasitsumabin säilytysaikaan liittyvää hävikkiä.

Etelä-Karjalan KS:ssa todettiin 2 endoftalmiittia vuonna 2012, 3 vuonna 2013 ja 5 vuonna 2014. Kanta-Hämeen KS:ssa on todettu endoftalmiitti yhdellä ja epäilty kahdella potilaalla vuoden 2010 jälkeen; biologisia lääkepistoksia oli annettu yhteensä 2859 vuosina 2011-2014.

...: Tietoa ei saatavilla.

* Kerta-annosten määrä on arvioitu pistosten määrästä.

** Bevasitsumabia ei pakata uudelleen sairaala-apteekissa vaan annostellaan poliklinikalla. Kerta-annosten määrä on arvioitu toimitettujen Avastin® 4 ml:n pullojen perusteella (yhdestä pullosta oletetaan saadun 16 annosta).

7.2 Fimean haittavaikutusrekisteri

Silmän biologisiin pistoshoitoin liittyviä ilmoituksia on kirjattu Fimean haittavaikutusrekisteriin vuodesta 2007 lähtien Avastinista[®] 15 ja Lucentiksesta[®] 8. Vuosilta 2010–2014 ilmoituksia on Avastinista[®] 13 ja Lucentiksesta[®] 5 ja Eyleasta[®] 2. Taulukossa 9 on esitetty AMD:n biologiseen hoitoon liittyvät haittavaikutusilmoitukset.

Taulukko 9 AMD:n biologisiin pistoshoitoin liittyvät ilmoitukset Fimean haittavaikutusrekisterissä 2010–2014.

Haittavaikutukset	Aika	Avastin [®] N	Lucentis [®] N	Eylea [®] N
Kaikki		12	3	2
Silmät		10	2	1
Endoftalmiitti	2012-2013	7	2	
Uveiitti	2013	1		
Lasiaisverenvuoto	2013	1		
Lasiaistiivistymä	2013	2		
Silmän valonarkuus	2014			1
Verenkiertoelimistö		2	1	1
Sydäninfarkti	2012-2013	1	1	
Aivoinfarkti	2013-2014	2		
Keuhkoembolia	2014			1

Lähde: Fimean haittavaikutusrekisteri. Osalla potilaista oli useita haittavaikutuksia, joten haittavaikutusten kokonaismäärä on suurempi kuin potilaiden määrä.

Vuonna 2012 ilmaantui TYKS:ssa yhteen bevasitsumabierään liittyen 5 potilaalle endoftalmiitti ja Coronariassa vuonna 2013 yhteen bevasitsumabierään liittyen 6 potilaalle vakava haitta, joista kolme oli endoftalmiittia, yksi toksiseksi reaktioksi tulkitu uveiitti, yksi lasiaisverenvuoto ja yksi lasiaistiivistymä. Edellä mainittuun lasiaisverenvuotoon liittyi myös lasiaistiivistymiä. Coronarian potilaista yhtä hoidettiin keskussairaalassa laskimotukoksen vuoksi, kaikkia muita AMD:n vuoksi. Sekä HYKS:ssa että TYKS:ssa tarkistettiin prosesseja ja tiukennettiin laadunvarmistusta näiden tapahtumien jälkeen.

Kaikkiin näihin lääkkeisiin on assosioitu sydän- ja verisuonihaittavaikutus.

7.3 Euroopan lääkeviraston haittavaikutusilmoitusrekisteri

EudraVigilance on tietokanta, johon kerätään maailman laajuisesti ilmoitukset EU:ssa myyntiluvallisten valmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Kyseisten ilmoitusten avulla arvioidaan lääkkeiden hyötyjä ja riskejä niiden kehitysvaiheen aikana sekä valvotaan niiden turvallisuutta sen jälkeen, kun niille on myönnetty myyntilupa Euroopan talousalueella. Tietokanta on ollut käytössä joulukuusta 2001 alkaen. Rekisteri sisältää toistaiseksi vain vakavat haittavaikutusilmoitukset. Taulukossa 10 on esitetty EudraVigilanceen huhtikuun 2015 loppuun mennessä tehdyt ilmoitukset Avastin[®]-, Lucentis[®]- ja Eylea[®]-hoitoihin liittyneistä haittavaikutusepäilyistä. Avastin[®]:sta on poimittu vain silmän alueen haittavaikutukset, sillä muiden haittavaikutusten tarkastelu ei ole mielekäästä tässä yhteydessä.

Lucentis[®]-hoitoihin liittyvänä on raportoitu enemmän silmän alueen haittatapahtumia kuin Avastinilla[®]. Eylea[®] puolestaan on ehtinyt olla markkinoilla vasta kaksi vuotta. Suhteellista vertailua hankaloittaa lisäksi se, että ei ole luotettavaa tietoa näiden lääkkeiden kokonaiskäytöstä EU:n alueella. Toisaalta rekisteriin pitää ilmoittaa epäilyt kaikista haittavaikutuksista kahden ensimmäisen vuoden aikana ja sen jälkeen epäilyt kaikista vakavista haittavaikutuksista. Näin ollen haittatapahtumien ilmaantuvuudesta ei voi tehdä johtopäätöksiä ilmoitusmäärien perusteella.

Taulukko 10 EU:n haittavaikutusrekisteriin 4/2015 mennessä ilmoitetut haittavaikutusepäilyt.

Haittavaikutukset	EudraVigilance-termi	Avastin [®] N	Lucentis [®] N	Eylea [®] N
Kaikki		...	7 758	1 581
Silmät	Eye disorders	1 124	3 519	953
Sokeus	Blindness	124	181	154
Endoftalmiitti	Vitritis	45	77	113
Lasiaisverenvuoto	Vitreous haemorrhage	24	61	31
Lasiaistiivistymä	Vitreous opacities	8	31	30
Verkkokalvon verenvuoto	Retinal haemorrhage	64	195	73
Uveitti	Uveitis	99	66	107
Silmätulehdus	Eye inflammation	35	128	76
Sydän	Cardiac disorders	...	799	81
Sydäninfarkti	Myocardial infarction	...	295	40
Sydämen vajaatoiminta	Cardiac failure	...	49	3
Keskushermosto	Nervous system disorders	...	1 407	232
Aivoinfarkti	Cerebral infarction	...	113	47
Aivoverenvuoto	Cerebral haemorrhage	...	29	11
Hengityselimistö	Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	...	435	29
Keuhkoembolia	Pulmonary embolism	...	55	10

Lähde: EU:n tietokanta epäiltyjä haittavaikutuksia koskevista ilmoituksista. Verkossa: www.adrreports/eu/fi (4.6.2015).

7.4 Biologisten lääkkeiden turvallisuuden tarkastelua

Vakavien haittavaikutusten riski näyttää olevan pieni kostean AMD:n biologisessa pistoshoidossa. Tämän selvityksen perusteella ei ole viitettä siitä, että haittavaikutusten riski potilailla eroaisi valmisteiden välillä, vaikka tutkimusnäytön mukaan bevasitsumabiin liittyisi hieman suurempi vakavien systeemisten haittavaikutusten riski. Toisaalta sairaaloiden antamien tietojen tarkkuus vaihtelee eikä silmäklinikoissa yleensä kohdata systeemisiä haittatapahtumia. Spontaanin ilmoittamismenettelyyn perustuvien haittavaikutusilmoitusten perusteella ei myöskään voi tehdä luotettavaa vertailua. Tutkimusnäyttö puolestaan perustuu muutamaankin lyhytkestoiseen tutkimuk-

seen tarkasti rajatuilla potilasjoukoilla, jolloin löydöksen käytännön merkitys jää epävarmaksi. Huomattavaa on kuitenkin, että kaikkiin lääkevalmisteisiin on assosioitu muidenkin elinten kuin silmän haittavaikutuksia. Lisäksi käytettävissä olevan tiedon perusteella menettelytavassa pakata bevasitsumabi uudelleen sairaala-apteekissa ei ole huomautettavaa.

8 BIOLOGISTEN HOITOJEN KUSTANNUKSET

Kostean silmänpohjan ikärappeuman hoidossa ranibitsumabin ja bevasitsumabin hintaero on huomattava, mikä heijastuu merkittävästi lääkekustannuksiin. Silmänsisäisessä käytössä lääkkeen hankintakustannusten ohella bevasitsumabin käyttöön liittyy myös uudelleenpakkaamisesta johtuvia kustannuksia. Nämä kustannukset syntyvät työajasta ja materiaaleista, kun bevasitsumabi pakataan uudelleen sairaala-apteekissa silmänsisäistä käyttöä varten. Ranibitsumabin ja afliberseptin käytössä edellä mainittuja lisäkustannuksia ei synny.

8.1 Biologisten lääkkeiden kustannukset

Taulukossa 11 on esitetty kyselytutkimukseen perustuva kooste biologisiin lääkevalmisteisiin ja niiden silmänsisäiseen käyttöön liittyvistä lääkityskustannuksista vuonna 2014.

Taulukko 11 Bevasitsumabin, ranibitsumabin ja afliberseptin lääkekustannukset 2014.

Yhden pistoksen kustannus (€)	Bevasitsumabi 0.15 ml (3.75 mg)	Ranibitsumabi 0.23 ml (2.3 mg)	Aflibersepti 0.09 ml (3.6 mg)
Hinta apteekille*	13-24	702-948	683-857
Käyttökuntoon saattaminen sairaala-apteekissa*	3-30
Hinta klinikalle**	16-49	664-889	683-830

* Tiedot saatu apteekeista. ** Tiedot saatu klinikoista.

Taulukossa 12 esitetään lääkkeiden tukkumyyntitilastoon perustuva kooste biologisten lääkkeiden myynnin kehityksestä pakkausmäärien perusteella 2010–2014. Aflibersepti tuli myyntiin vuoden 2012 lopulla, joten sen osalta tarkastelun kohteena ovat vuodet 2013 ja 2014. Bevasitsumabin ja afliberseptin myynti on kasvanut huomattavasti koko Suomessa. Bevasitsumabista on esitetty myydyt 4 ml:n pakkaukset, mitä kokoa käytetään yleensä bevasitsumabin uudelleen pakkaamisessa. Osasta sairaaloista (4/19, 21 %) annettiin silmäklinikalle toimitettujen bevasitsumabipakkausten määrä, joka oli 11–30 % vastaavasta kokonaistukkumyynnistä. Aflibersepti on otettu enenevästi käyttöön kaikissa Manner-Suomen erityisvastuualueissa, kun taas ranibitsumabin käyttö on lisääntynyt TAYS:n, vähentynyt HYKS:n ja KYS:n sekä pysynyt ennallaan TYKS:n ja OYS:n alueella. Suhteellisesti tarkasteltuna bevasitsumabin myynti on kasvanut koko maassa 70 % ja eri erityisvastuualueilla +44 – +110 %. Ranibitsumabin myynti on pysynyt ennallaan: muutos myynnissä koko maassa +7 % ja eri erityisvastuualueilla -84 – +1585 %. Pienet käyttömäärät heijastuvat suurina suhteellisina muutoksina. Trendinä on ollut, että käyttö on vähentynyt alueilla, joilla sitä on käytetty määrällisesti eniten, ja lisääntynyt alueilla, joilla käyttö on ollut vähäistä tai olematonta. Mainittakoon, että Ahvenanmaalla, jossa käytetään silmätautien hoidossa pelkästään ranibitsumabia, myynti on puolitoistakertaistunut. Afliberseptin myynti on viisinkertaistunut vuodessa: koko maassa +466 % ja erityisvastuualueilla +121 – +4912 %.

Taulukko 12 Avastinin[®], Lucentiksen[®] ja Eylean[®] tukkumyynti pakkauksina tarkastelu-ajan alussa ja lopussa.

Erityisvastuualue		Avastin [®]		Lucentis [®]		Eylea [®]	
	Sairaanhoitopiiri	2010	2014	2010	2014	2013	2014
Koko Suomi		6 525	11 117	1 057	1 136	1 234	7 004
HYKS		1 157	2 280	569	513	767	4 189
	Helsinki ja Uusimaa	342	1 184	328	513	511	3 965
	Etelä-Karjala	345	381	241	0	11	51
	Kymenlaakso	470	715	0	0	245	173
TYKS		1 360	2 077	119	112	25	1 253
	Varsinais-Suomi	660	1 198	107	28	22	1 121
	Satakunta	400	600	12	37	0	82
	Vaasa	300	279	0	47	3	50
TAYS		1 862	2 674	20	337	220	692
	Pirkanmaa	1 012	1 345	9	99	15	220
	Etelä-Pohjanmaa	204	410	3	8	30	163
	Kanta-Häme	176	399	8	11	12	135
	Päijät-Häme	470	520	0	219	163	174
KYS		1 181	2 484	300	47	144	698
	Pohjois-Savo	171	641	26	17	53	264
	Etelä-Savo	346	490	13	3	20	255
	Itä-Savo	79	232	19	0	21	48
	Keski-Suomi	409	806	242	27	0	54
	Pohjois-Karjala	176	315	0	0	50	77
OYS		933	1 529	1	9	78	172
	Pohjois-Pohjanmaa	419	520	0	3	13	46
	Kainuu	120	306	0	0	1	5
	Keski-Pohjanmaa	220	287	1	5	0	9
	Lappi	79	273	0	1	64	66
	Länsi-Pohja	95	143	0	0	0	46
Ahvenanmaa		32	73	48	118	0	0

* 4 ml:n pakkaus; osa pakkauksista käytetään syöpähoitoon osuuden vaihdella sairaanhoitopiireittäin.

Taulukossa 13 esitetään lääkkeiden tukkumyynntilastoon perustuva kooste biologisten lääkkeiden myynnin kehityksestä euromääräisesti.

Taulukko 13 Avastinin[®], Lucentiksen[®] ja Eylean[®] tukkumyynti euroina tarkasteluajan alussa ja lopussa.

Erityisvastuualue	Sairaanhoitopiiri	Avastin [®] *		Lucentis [®]		Eylea [®]	
		2010 1000 €	2014 1000 €	2010 1000 €	2014 1000 €	2013 1000 €	2014 1000 €
Koko Suomi		2 280	3 873	1 002	1 077	1 053	5 978
HYKS		404	786	540	486	655	3 575
	Helsinki ja Uusimaa	119	414	311	486	436	3 384
	Etelä-Karjala	121	133	229	0	9	44
	Kymenlaakso	164	239	0	0	209	148
TYKS		475	726	113	106	21	1 069
	Varsinais-Suomi	231	419	101	27	19	957
	Satakunta	140	210	11	35	0	70
	Vaasa	105	97	0	45	3	43
TAYS		651	934	19	320	188	591
	Pirkanmaa	354	470	9	94	13	188
	Etelä-Pohjanmaa	71	143	3	8	26	139
	Kanta-Häme	61	139	8	10	10	115
	Päijät-Häme	164	182	0	208	139	149
KYS		413	868	284	45	123	596
	Pohjois-Savo	60	224	25	16	45	225
	Etelä-Savo	121	171	12	3	17	218
	Itä-Savo	28	81	18	0	18	41
	Keski-Suomi	143	282	229	26	0	46
	Pohjois-Karjala	61	110	0	0	43	66
OYS		326	534	1	9	67	147
	Pohjois-Pohjanmaa	146	182	0	3	11	39
	Kainuu	42	107	0	0	1	4
	Keski-Pohjanmaa	77	100	1	5	0	8
	Lappi	28	95	0	1	55	56
	Länsi-Pohja	33	50	0	0	0	39
Ahvenanmaa		11	26	46	112	0	0

* 4 ml:n pakkaus; osa pakkauksista käytetään syöpähoitoon osuuden vaihdella sairaanhoitopiireittäin.

Hävikistä johtuvan vuosikustannuksen arviointi vaihtelee huomattavasti; osa sairaaloista ei katso hävikkiä syntyvän lainkaan.

8.2 Biologisten lääkkeiden kustannusten tarkastelua

Biologisista lääkkeistä bevasitsumabi on selvästi edullisin lääke: ranibitsumabin ja afliberseptin kerta-annoksen hinta on noin 20-kertainen bevasitsumabiin verrattuna. Vuosittaisten pistohoitojen määrä on edelleen kasvussa, vaikka joissakin sairaaloissa kosteaa AMD:ta sairastavien potilaiden määrä lienee tasaantumassa.

Kyselytutkimukseen vastanneiden 19 sairaala-apteekin mukaan silmäsairauksien hoitoon tarkoitettujen biologisten lääkkeiden kerta-annosten kokonaismäärä on nousut arviolta 21 000:sta 54 000:een tarkastellun viiden vuoden aikana. Vuosittainen kasvu on ollut 6 000 – 12 000. Vuonna 2014 bevasitsumabikerta-annosten määrä oli noin 46 000, ranibitsumabin 1000 ja afliberseptin 6000. Määrä on edelleen kasvussa mutta kasvun voimakkuuden ennustaminen on epävarmaa, sillä osassa sairaaloista potilaiden määrä näyttää tasaantuneen.

Valtaosassa sairaaloista (14/19, 74 %) bevasitsumabipistosten osuus kaikista pistoksista on yli 90 %. Toisaalta kaikista annetuista pistoksista 86,3 % on ollut bevasitsumabipistoksia. Mikäli pistoksia annettaisiin vuodessa 65 000, niin nykyisen käytännön mukaan kokonaiskustannus olisi 9,1 miljoonaa euroa, josta bevasitsumabin kustannus olisi 2,0 miljoonaa euroa (35 € per pistos) ja ranibitsumabin ja afliberseptin kustannus 7,1 miljoonaa euroa (800 € per pistos). Jos bevasitsumabi korvattaisiin kokonaan ranibitsumabilla tai afliberseptillä, niin kokonaiskustannus olisi 52 miljoonaa. Lisäkustannus olisi tällöin 43 miljoonaa euroa nykyiseen käytäntöön verrattuna. Bevasitsumabiin nykykäytännön mukaisesti sijoitetulla 2,0 miljoonalla saataisiin 2500 ranibitsumabi- tai afliberseptipistosta. Toisaalta, jos käytettäisiin vain bevasitsumabia, niin kokonaiskustannus olisi 2,3 miljoonaa ja säästö nykykäytäntöön verrattuna 6,8 miljoonaa euroa.

Tämän hetkisen tiedon valossa on epävarmaa, liittyykö bevasitsumabihoitoon muita hoitoja suurempaa vakavien silmätulehdusten tai vakavien systeemisten haittavaikutusten riskiä. Mahdollisten lisääntyneiden haittavaikutusten aiheuttamien kustannusten arvioimiseksi käytämme luvussa 3 esitellyissä tutkimuksista saatuja estimaatteja vaikutusten ilmaantumisesta: vakavia silmähaittavaikutuksia 0,19 % ja vakavia systeemisiä haittavaikutuksia 3,79 % enemmän bevasitsumabihoidolla kuin ranibitsumabihoidolla. Jos oletetaan, että biologista hoitoa saavien potilaiden määrä olisi 10 000 vuodessa, niin vakavia silmähaittavaikutuksia ilmaantuisi 19 ja vakavia systeemisiä haittavaikutuksia 379. Mikäli haittavaikutuksen hoitaminen maksaisi 1 000–10 000 euroa, niin bevasitsumabihoitoon liittyvä lisäkustannus olisi 0,4–4 miljoonaa euroa.

9 POHDINTA

Kostean AMD:n hoidossa eniten keskustelua on herättänyt taudin yleistyminen ja tehokkaiksi todettujen biologisten hoitojen kustannukset. Se, että yksi lääkkeistä joudutaan pakkaamaan uudelleen kerta-annoksiin tai annostelevaan poliklinikalla, on herättänyt huolen siitä, aiheutuuko siitä tarpeetonta lisäriskiä potilaille verrattuna muihin valmisteisiin, jotka pakataan lääketehaitaissa kerta-annoksiin.

Vuosien 2010–2014 aikana kostean AMD:n vuoksi hoidettujen potilaiden määrä on kasvanut, joskin HYKS:ssa ja TAYS:ssa määrä näyttää tasaantuneen. Kokonaisuudessaan kuitenkin potilaiden määrä vielä lisääntynee seuraavien kymmenen vuoden aikana Suomessa. Näkövammarekisterin perusteella arvioituna näkövamma aiheut-
tanutta kosteaa AMD:ta sairastavien vallitsevuus väestössä vaihtelee jonkin verran sairaanhoitopiireittäin ollen vuonna 2013 pienin, noin 3 per 10 000, Pohjois-Pohjanmaalla ja Ahvenanmaalla, ja suurin, noin 10 per 10 000, Itä-Savossa ja Pohjois-Karjalassa. Ero selittyy osittain väestön ikärakenteella, sillä KYS:n erityisvastuu-
alueella 75 vuotta täyttäneiden osuus väestöstä (9–13 %) on suurempi kuin koko maan keskiarvo (9 %). Vaikka kosteaa AMD:ta sairastavien potilaiden määrä on kasvanut ja biologiset hoidot ovat vakiinnuttaneet asemansa taudin hoidossa, niin näkövamma eri asteiden suhteellinen jakauma on pysynyt samana.

Biologiset lääkkeet ovat nykyään standardi hoito kosteassa AMD:ssa ja niiden käyttö on yleistä suomalaisissa silmäklinikoissa. Käyttö on lisääntynyt runsaasti viimeisen viiden vuoden aikana, ja on odotettavissa, että niiden määrä kasvaa edelleen lähitu-
levaisuudessa, kun ”suuret ikäluokat” eli vuosina 1945–1950 syntyneet saavuttavat 75 vuoden iän seuraavan kymmenen vuoden kuluessa. Vuonna 2013 65–74-
vuotiaiden määrä oli 1,8-kertainen 75-vuotiaiden ja sitä vanhempien määrään verrat-
tuna. Siten kosteata AMD:ta sairastavien potilaiden määrä voi kaksinkertaistua tule-
van kymmenvuotiskauden aikana.

Biologisen hoidon kriteerit kosteassa AMD:ssa vaikuttavat sangen yhtenäisiltä, joskin hoito-ohjelman yksityiskohdat saattavat vaihdella alueittain. Yleisenä linjana on, että jos lääke tehoaa, niin taudin uusiessa biologinen hoito voidaan tarvittaessa uus-
ia. Toisaalta jos yhdellä lääkkeellä ei saada vastetta, voidaan kokeilla toista lääkettä.

Lääkkeen myyntilupa sisältävien indikaatioiden ulkopuolinen poikkeuskäyttö on lääketieteessä tavallista. Bevasitsumabin poikkeuskäyttö kosteassa AMD:ssa aloitet-
tiin Suomessa vuonna 2006, ennen ranibitsumabin ja afliberseptin tuloa markkinoille. Bevasitsumabin myyntiluvan haltija ei ole hakenut myyntilupaa AMD-indikaatiolle, vaikka valmistetta on käytetty enenevästi tähän indikaatioon. Valtaosassa sairaaloita käytetään bevasitsumabia ensisijaisena ja afliberseptiä toissijaisena valmisteena, joten biologisten lääkkeiden käytön määrän lisääntyminen näkyy lähinnä näiden kahden valmisteen käytön runsaana kasvuna. Ranibitsumabin käyttö puolestaan on vähentynyt voimakkaasti. Eduskunnan oikeusasiamiehen kannanotot vuosina 2012–
2013 bevasitsumabin poikkeuskäytöstä myyntiluvallisen valmisteen sijasta ovat kliini-
koiden kokemuksen mukaan selvästi vaikuttaneet silmän biologisten hoitojen käytän-
töihin. Tässä raportissa esitetyissä tilastoissa ei kuitenkaan voi erottaa selkeää taite-
kohtaa, etenkin kun aflibersepti tuli uutena valmisteena juuri tuolloin markkinoille. Kannanotot lienevät myötävaikuttaneet siihen, että afliberseptin käyttö lisääntyi vuo-
desta 2013 vuoteen 2014 voimakkaasti.

Kirjallisuudessa esitetyn tutkimusnäytön perusteella biologinen hoito on vaikuttavaa kosteassa AMD:ssa, ja bevasitsumabin, ranibitsumabin ja afliberseptin vaikutus nä-
kökykyyn on hyvin samankaltainen. Vakavien systeemisten haittavaikutuksen määrä voi olla hieman suurempi bevasitsumabilla kuin ranibitsumabilla, joskin näyttö perus-
tuu muutamaa lyhytkestoiseen tutkimukseen tarkasti rajatuilla potilasjoukoilla, jolloin löydöksen käytännön merkitys jää epävarmaksi. Fimean kyselyn perusteella vakavi-
en silmän alueen haittavaikutusten riski näyttää olevan pieni kostean AMD:n biologi-
sessa pistohoidossa eikä eroa ole havaittavissa lääkeaineiden välillä. Toisaalta ei

ole myöskään havaittavissa haittavaikutusilmoitusten perusteella selvää signaalia siitä, että mikään näistä valmisteista olisi toista haitallisempi, joskin spontaaniraportointiin perustuvien haittavaikutusten määrän vertailuun on suhtauduttava varauksella. Joka tapauksessa kaikkiin lääkevalmisteisiin on assosioitu muidenkin elinten kuin silmän alueen haittatapahtumia. Tämän selvityksen perusteella ei ole selkeää viitettä siitä, että haittavaikutusten riski käytännössä olennaisesti eroaisi valmisteiden välillä, joskaan epäilyä ei voi myöskään sulkea pois.

Suurimmassa osassa sairaaloita bevasitsumabi pakataan uudelleen kerta-annosruiskuihin sairaala-apteeekeissa. Kyselyssä kerättyjen tietojen perusteella menettelytavassa ei ole huomautettavaa potilasturvallisuuden kannalta. Myös tuoreessa suomalaistutkimuksessa todettiin, että aseptisesti uudelleen pakattu bevasitsumabi säilyi mikrobiologisesti puhtaana kahden vuorokauden ajan, kun annospakkauksia säilytettiin +2 – +8 °C:n lämpötilassa (Palmgrén ym. 2015). Apteekkien valmistusprosessissa vaikuttaa kuitenkin olevan vaihtelua, joten valmistusprosessien kansallista yhdenmukaistamista olisi hyvä harkita. Niiden sairaaloiden käytännöistä, joissa bevasitsumabi vedetään ruiskuun poliklinikalla, ei ole tarkempaa tietoa.

Biologisista lääkkeitä bevasitsumabi on selvästi edullisin lääke: ranibitsumabin ja afliberseptin kerta-annoksen hinta on noin 20-kertainen bevasitsumabin hintaan verrattuna. Kyselytutkimukseen vastanneiden sairaala-apteekkien antamien tietojen mukaan silmäsairauksien hoitoon tarkoitettujen biologisten lääkkeiden kerta-annosten kokonaismäärä on liki kolminkertaistunut tarkastellun viiden vuoden aikana, ja määrä on edelleen kasvussa. Mikäli bevasitsumabi korvattaisiin kokonaan ranibitsumabilla tai afliberseptillä, niin lisäkustannus olisi useita kymmeniä miljoonia euroja. Toisaalta jos kaikki hoito annettaisiin bevasitsumabilla, niin säästettäisiin mahdollisesti kaksi kolmannesta kustannuksista. Jos bevasitsumabin käytöstä silmänpohjan kostean ikärappeuman hoidossa luovuttaisiin kokonaan, niin ilman merkittävää lisäresursointia pistosten määrää tulisi vähentää oleellisesti. Mikäli hoidon saatavuus pidettäisiin ennallaan, niin lisäresurssien tarve olisi kymmeniä miljoonia euroja vuodessa.

Toisaalta voidaan pohtia sitä, onko suurella taloudellisella uhrauksella saatu ja saatavissa vaikutusta näkövammaisuuteen kuten on tavoite. Näkövammarekisterin tilaston mukaan AMD-diagnoosilla näkövammarekisteriin rekisteröityjen määrä on kasvanut vuosien 2010–2014 aikana, mutta eri näkövamma-asteiden suhteellinen osuus on säilynyt samana. AMD on pitkäaikais sairaus ja biologisia hoitoja on annettu vasta kymmenen vuoden ajan, joten ei ehkä ole odotettavissa, että hoidon myönteinen vaikutus näkyisi vielä näkövammatilastoissa.

Tämän selvityksen tuloksia voidaan pitää suuntaa-antavina. Mikäli tarvitaan tarkempaa tietoa biologisten hoitojen arkivaikuttavuudesta ja haittavaikutuksista, niin aihe edellyttää rekisteritutkimusta, jossa käytettäisiin sairaaloiden sairauskertomustietoja sekä Kelan ja THL:n rekisteritietoja.

KIITOKSET

Kiitämme lämpimästi kaikkia tätä raporttia varten kyselyyn vastanneita silmälääkäreitä ja sairaala-apteekkareita sekä THL:n Näkövammarekisterin edustajia rekisteriin liittyvien tietojen antamisesta. Lisäksi kiitämme kaikkia, jotka perehtyivät raporttimme luonnokseen ja auttoivat palautteellaan meitä parantamaan tämän lopullisen version virheettömämmäksi ja täsmällisemmäksi.

CATT Research Group, Martin DF, Maguire MG, Ying GS, Grunwald JE, Fine SL, Jaffe GJ. Ranibizumab and bevacizumab for neovascular age-related macular degeneration. *New England Journal of Medicine* 2011;364(20):1897–908.

Chakravarthy U, Wong TY, Fletcher A, Piau E, Evans C, Zlateva G, Buggage R, Pleil A, Mitchell P. Clinical risk factors for age-related macular degeneration: a systematic review and meta-analysis. *BMC Ophthalmology* 2010;10:31.

Heier JS, Brown DM, Chong V, Korobelnik JF, Kaiser PK, Nguyen QD, Kirshof B, Ho A, Ogura Y, Yancopoulos GD, Stahl N, Vittori R, Berliner AJ, Soo Y, Anderesi M, Groetzsch G, Sommerauer B, Sandbrink R, Simader C, Schmidt-Erfurth U; VIEW 1 and VIEW 2 Study Groups. Intravitreal aflibercept (VEGF trap-eye) in wet age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2012;119(12):2537–48.

Kodjikian L, Souied EH, Mimoun G, Mauguet-Faysse M, Behar-Cohen F, Decullier E, Huot L, Aulagner G; GEFAL Study Group. Ranibizumab versus bevacizumab for neovascular age-related macular degeneration: results from the GEFAL Noninferiority Randomized Trial. *Ophthalmology* 2013;120(11):2300-9.

Moja L, Lucenteforte E, Kwag KH, Bertele V, Campomori A, Chakravarthy U, D'Amico R, Dickersin K, Kodjikian L, Lindsley K, Loke Y, Maguire M, Martin DF, Mugelli A, Mühlbauer B, Püntmann I, Reeves B, Rogers C, Schmucker C, Subramanian ML, Virgili G. Systemic safety of bevacizumab versus ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration. *Cochrane Database Systematic Reviews* 2014;9:CD011230.

Ojamo M. Näkövammarekisterin vuosikirja 2013. Helsinki: Terveystieteiden tutkimuskeskus ja Näkövammaisten Keskusliitto ry, 2014.

Palmgrén J, Jokela P, Manninen R, Rantanen J, Suvikas-Peltonen E. Sairaala-apteekin valmistaman bevasitsumabi-injektion mikrobiologinen säilyvyys. *Dosis* 2015;31(1):8–18.

Salman S, Jose RM, Mostafa H, Yasir JS, Diana VD, Quan DN. Aflibercept for neovascular age-related macular degeneration (Protocol). *Cochrane Database Systematic Reviews* 2014.

Schmidt-Erfurth U, Kaiser PK, Korobelnik JF, Brown DM, Chong V, Nguyen QD, Ho AC, Ogura Y, Simader C, Jaffe GJ, Slakter JS, Yancopoulos GD, Stahl N, Vittori R, Berliner AJ, Soo Y, Anderesi M, Sowade O, Zeitz O, Norenberg C, Sandbrink R, Heier JS. Intravitreal aflibercept injection for neovascular age-related macular degeneration: ninety-six-week results of the VIEW studies. *Ophthalmology* 2014;121(1):193–201

Solomon SD, Lindsley K, Vedula SS, Krzystolik MG, Hawkins BS. Anti-vascular endothelial growth factor for neovascular age-related macular degeneration. *Cochrane Database Systematic Reviews* 2014 Aug 29;8:CD005139.

Summanen P. Makuladegeneraatio (silmän pohjan ikärappeuma). Teoksessa: Lääkärin käsikirja. Helsinki: Duodecim, 2013. Verkossa: www.terveysportti.fi/dtk/ltk/koti?p_artikkeli=vkt00968&p_haku=ikarappeuma. (14.8.2015)

Valmisteyhteenveto, aflibersepti (Eylea®) 2015. Verkossa: www.ema.europa.eu/docs/fi_FI/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002392/WC500135815.pdf. (19.5.2015)

Valmisteyhteenveto, bevasitsumabi (Avastin®) 2015. Verkossa: www.ema.europa.eu/docs/fi_FI/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000582/WC500029271.pdf. (19.5.2015)

Valmisteyhteenveto, ranibitsumabi (Lucentis®) 2014. Verkossa: www.ema.europa.eu/docs/fi_FI/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000715/WC500043546.pdf (19.5.2015)