

FRÅGENUMMER: 3659
FRÅGEDATUM: 2015-06-29
SKRIFTLIGT SVAR: 2015-09-11

Till:

Anders Carlqvist / Jan Carlström

Läkemedel:

Avastin (bevacizumab)

Lucentis (ranibizumab)

Gäller

Dokumentation

Fråga:

Hur ser kunskapsläget ut idag när det gäller åldersrelaterad makuladegeneration, finns det någon skillnad vad gäller effekt eller biverkan mellan Lucentis och Avastin?

Lucentis finns färdigförpackad i engångssprutor avsedda för ögoninjektion medan Avastin däremot måste beredas. Hur kan man minimera kassation? Går det att förvara öppnad förpackning? Hur länge? Hur många injektioner räcker en förpackning till?

Tack för er fråga!

Läkemedelsverket gjorde 2012 en sammanställning av kunskapsläget för Lucentis (ranibizumab) och Avastin (bevacizumab) vid neovaskulär (våt) åldersrelaterad makuladegeneration (AMD) (1). Detta svar fokuserar därför i första hand på ny tillkommen klinisk data över effekt och säkerhet. För bakgrundsdata hänvisar vi till läkemedelverkets sammanställning.

1 Effekt

1.1 Indikation åldersrelaterad makuladegeneration (AMD):

Sammanställningen 2012 inkluderade en randomiserad kontrollerad studie kallad CATT (The comparison of age-related macular degeneration treatment trial) i vilken ranibizumab och bevacizumab direktjämfördes vid neovaskulär AMD. Resultaten visade på effekter i samma storleksordning vid både ett och två årsuppföljningen (2, 3). Ytterligare jämförande studier har publicerats sedan CATT-studien baserade på non-inferiority-analyser. Här följer en kort sammanställning av de största studierna.

I GEFAL-studien (French Evaluation Group Avastin versus Lucentis), med 501 randomiserade patienter, användes det primära utfallsmåttet bäst korrigerad synskärpa (BCVA: best corrected visual acuity, en genomsnittlig ökning av synskärpan mätt som antalet bokstäver på en standardiserad syntavla). Studien visade att bevacizumab var minst lika bra (non-inferior) som ranibizumab på detta utfallsmått (bevacizumab minus ranibizumab: +1,89 bokstäver; 95 % konfidensintervall, -1,16 till +4,93, $P < 0,0001$). Med lika många injektioner i båda grupperna visade båda preparaten lika stor förändring av anatomiska parametrar så som "central subfield macular thickness". Studien visade

heller ingen skillnad mellan subretinal och intraretinal vätska vid slutvärderingen, färgläckage vid angiogram eller förändring i koroidalt neovaskulärt område (4).

I MANTA-studien (Multicenter Anti-VEGF Trial in Austria) randomiserades 317 patienter till bevacizumab- eller ranibizumab-behandling. Vid uppföljningen efter 12 månader sågs ingen skillnad mellan behandlingarna mätt som bästa korrigerade synskärpan (konfidensintervallet av medelförändringen i bästa korrigerade synskärpan var inom -7 till +7 bokstäver). Grupperna skiljde sig inte åt vad gäller minskad retinatjocklek (5).

IVAN-studien (Inhibit VEGF in Age-related choroidal Neovascularization) jämförde bevacizumab (296 patienter) med ranibizumab (314 patienter) vid både kontinuerlig behandling varje månad och vid behovsbehandling. Det primära utfallsmåttet för studien var bäst korrigerade synskärpa efter två år med en prespecificerad gräns för likvärdig effekt på 3,5 bokstäver. Bevacizumab var varken sämre eller bättre än ranibizumab (medelskillnad: -1,37 bokstäver, 95 % -konfidensintervall: -3,75 till 1,01, $p=0,26$). Total lesionstjocklek och neurosensorisk retinatjocklek skiljde sig inte mellan preparaten (6).

I samma publikation gjordes även en metaanalys, vilken inkluderade de randomiserade och kontrollerade multicenterstudier som utförts vilka jämför bevacizumab och ranibizumab på indikationen neovaskulär ADM med två års uppföljning. Analysen inkluderade CATT och IVAN och kunde inte påvisa någon sämre eller bättre effekt av bevacizumab jämfört med ranibizumab vad gäller bäst korrigerade synskärpa (6).

Fler metaanalyser har utförts, vilka har inkluderat fler av de jämförande studierna. Gemensamt för studierna är att de inte funnit någon skillnad mellan preparaten vad gäller synskärpa (7-11). Däremot anser författarna i tre metaanalyser att bevacizumab resulterade i en mindre reduktion av central retinatjocklek jämfört med ranibizumab (7, 8, 11). Värdet av en metaanalys på denna parameter kan dock diskuteras då mättekniken för central retina tjocklek inte är ett standardiserat mått och det kan därmed skilja sig mellan olika studier som inkluderats i analyserna. Av dessa metaanalyser har endast Cochrananalysen av Solomon *et al* tydligt avgränsat och redovisat hur de har inkluderat data i sin analys. I deras sammanställning anser de att skillnaden de får fram i central retinatjocklek är inom intervallet för mätfel och det kan diskuteras om skillnaden har något kliniskt värde (11).

CATT, GEFAL, MANATA, IVAN har visat liknande effektivitet mellan bevacizumab och ranibizumab vid månatlig eller vid behovsbehandling av neovaskulär AMD (4, 5, 12). Båda dessa behandlingsstrategier kräver månatlig kontroll, vilket kräver mycket sjukvårdsresurser. Det föreligger också risker med att patienter väljer bort behandling när de inte vet om behandlingen verkligen behövs längre. En modell, där man efter den initiala behandlingen vid god effekt går över till att succesivt öka behandlingens intervall, har testats i studier. I den norska LUCAS-studien (Lucentis Compared to Avastin Study) testades denna s.k. "treat-and-extend" modell vid jämförelse mellan bevacizumab och ranibizumab

I LUCAS-studien randomiserades 441 patienter med neovaskulär AMD till behandling med 0,5 mg ranibizumab eller 1,25 mg bevacizumab under ett år. Studien utfördes dubbelblindat. Det primära utfallet bäst korrigerad synskärpa ökade lika mycket i båda grupperna (7,9 bokstäver i bevacizumab-gruppen och 8,2 bokstäver i ranibizumab-gruppen, $P=0,55$). För det sekundära utfallsmåttet, antal besök och injektioner på ett år, skiljde sig grupperna åt med $8,9 \pm 2,6$ injektioner för bevacizumab och $8,0 \pm 2,3$ för ranibizumab (95 % konfidensintervall av medelskillnaden, -1,3 till 0,3, $P=0,001$). Medelvärdet för central retinatjocklek var signifikant minskat efter ett år, men skilde sig inte mellan grupperna (13).

1.2 Andra indikationer

En parameter som framfördes i Läkemedelverkets utredning var avsaknaden av studier för andra indikationsområden för ögonsjukdomar som Lucentis har:

- Behandling av nedsatt syn på grund av diabetiska makulaödem (DME).
- Behandling av nedsatt syn på grund av makulaödem till följd av retinal venocklusion (RVO) (grenvensocklusion eller centralvensocklusion).
- Behandling av nedsatt syn på grund av koroidal neovaskularisering (CNV) till följd av patologisk myopi (PM).

En mindre randomiserad kontrollerad studie på diabetiskt makulaödem publicerades 2013. Studien behandlade 60 ögon och visade på lika effekt vad gäller central retinatjocklek. Däremot skiljde sig preparaten åt vad gäller bästa korrigerade synskärpan till ranibizumabs fördel och bevacizumab-gruppen krävde i medeltal fler injektioner (14). Studien var dock liten och 2015 publicerade The Diabetic Retinopathy Clinical Research Network en betydligt större randomiserad direktjämförande studie mellan aflibercept (Eylea) (2 mg), bevacizumab (1,25 mg) och ranibizumab (0,3 mg) vilken inkluderade totalt 660 patienter med diabetiskt makulaödem. Patientgruppen som behandlades med aflibercept visade störst förbättring av den bästa korrigerade synskärpan, vilket skiljde sig signifikant från bevacizumab och ranibizumab. Författarna ansåg dock att detta inte var kliniskt relevant då det var de med minst antal bokstäver vid bästa korrigerade synskärpan vid baseline som drev på skillnaden för aflibercept. Ingen signifikant skillnad sågs mellan ranibizumab och bevacizumab (1,8 bokstäver, 95 % konfidensintervall -1,1 till 4,8, P=0,21). I studien mättes även "central subfield thickness", vilket minskade mest hos de behandlade med aflibercept ($169 \pm 138 \mu\text{m}$) följt av ranibizumab ($147 \pm 134 \mu\text{m}$) och minst hos de behandlade med bevacizumab ($101 \pm 121 \mu\text{m}$) (15).

I en retrospektiv studie studerades effekten av bevacizumab och ranibizumab vid makulaödem till följd av retinal venocklusion. Sammanlagt behandlades 26 ögon med ranibizumab, 33 med bevacizumab och 22 ögon med bevacizumab följt av ranibizumab. Preparaten skiljde sig inte åt vad gäller förbättrad synskärpa eller makulatjocklek (16). Liknande resultat såg i en tysk retrospektiv studie (17). Endast en randomiserad studie har återfunnits i vilken 37 patienter behandlades med ranibizumab och 38 patienter med bevacizumab för makulaödem till följd av grenvensocklusion. Inte heller i denna studie skiljer sig preparaten åt vad gäller synskärpa eller makulatjocklek (18).

En mindre icke-randomiserad retrospektiv studie, vilken jämför effekten mellan bevacizumab och ranibizumab vid koroidal neovaskularisering, har återfunnits i litteraturen. I studien följdes 64 patienter (22 patienter behandlades med ranibizumab och 42 med bevacizumab) under ett år. Det var ingen statistiskt signifikant skillnad mellan behandlingsgrupperna vad gäller förbättring av bästa korrigerade synskärpan eller central foveaförtjockning (19). Utöver denna har även en metaanalys vilken inkluderar två små randomiserade studier i vilka ranibizumab direkt jämförs med bevacizumab. Analysen visade att båda grupperna hade liknande förbättring av synskärpan och reduktion av retinas tjocklek (20).

2 Säkerhet

I rapporten från Läkemedelsverket 2012 konstateras att bevacizumab saknar en systematisk säkerhetsuppföljning vid injektion i ögat motsvarande den för ranibizumab. Någon sådan säkerhetsuppföljning har heller inte utförts efter 2012. Det finns dock flera systematiska

översiktsartiklar, metaanalyser och registerstudier på området som publicerats efter 2012. En kort sammanställning av några av dessa studier återfinns nedan.

2.1 Ögonbiverkningar

2.1.1 Publicerade data

Englander et al publicerade 2013 en retrospektiv studie över alla intravitrala injektioner på en klinik i Massachusetts under en femårsperiod. Totalt utfördes 10 208 injektioner varav huvudparten var behandling med en VEGF-hämmare (vaskulär endotelcellstillväxtfaktor) där 7768 patienter behandlades med ranibizumab och 2315 med bevacizumab. I materialet återfanns tre endoftalmiter, vilket motsvarar en incidens på 0,029 % per injektion. Samtliga endoftalmiter uppstod efter injektion med ranibizumab (21).

I en nyligen publicerad retrospektiv kohortstudie från USA studerades utfallet av endoftalmiter efter intravitrala injektioner med bevacizumab (n = 296 565) eller ranibizumab (n = 87 245). Totalt utvecklades 49 endoftalmiter efter injektion med bevacizumab och 22 endoftalmiter efter injektion med ranibizumab, vilket motsvarar en incidens på 0,017 % (95 %-konfidensintervall: 0,012 % - 0,021 %) respektive 0,025 % (0,015 % - 0,036 %) per injektion. Det var ingen ökad risk för endoftalmiter vid behandling med bevacizumab jämfört med ranibizumab (22).

Till följd av den låga incidensen av endoftalmiter har ingen av de jämförande randomiserade studierna mellan bevacizumab och ranibizumab tillräckligt med statistisk styrka för att kunna påvisa skillnader i biverkningsprofil. Sammantaget inkluderar de större jämförande kliniska studierna under 2000 patienter per grupp, vilket är ett för lågt antal för att kunna ta ställning till om det skiljer sig i allvarliga ögonbiverkningar mellan preparaten. Studierna innehåller enstaka fall av endoftalmit eller andra ögonbiverkningar.

I en subgruppsanalys av CATT-studien fann man att 61 ögon hade utvecklat en fortsatt försämring av synskärpan även under behandling. Efter två år hade dessa ögon mer ärrbildning, mer geografisk atrofi (även kallat torr AMD), större lesioner, större mängd intraretinalvätska och mer subretinalt hyperreflektivt material. De faktorer vid baseline som var oberoende associerade med fortsatt försämrad synskärpa var närvaron av geografisk atrofi utanför fovea, stora områden med koroidal neovaskularisering samt behandling med bevacizumab (OR, 1.83; 95 %-konfidensintervall 1,07-3,14; p=0,03) (23)

2.1.2 WHO-data

WHOs biverkningsdatabas VigiBase (24) tar in spontanrapporter från såväl konsumenter som sjukvårdspersonal. Rapporterna går inte att ställa i relation till användningen och i flertalet fall med bevacizumab går det inte att utläsa på vilken indikation läkemedlet getts eller med vilket administreringsätt. Fördelningen mellan olika typer av ögonbiverkningar tycks inte skilja sig markant mellan preparaten. Under året 2013 ses en stor ökning av antalet ögonbiverkningsrapporter för ranibizumab, vilken håller i sig 2014 då en liknande ökning även kan ses för bevacizumab. I registreringen av rapporterna kan man finna att ökningen 2013 till stor del inkommer under endast någon dag från Tyskland, som vid en djupare analys tycks bero på en stor batch av spontanrapporter som skickats över vid ett tillfälle. Det stora antalet rapporter under 2014 är inrapporterade från USA över enstaka dagar och samtliga patienter har behandlats med båda preparaten. Vid djupare analys kommer dessa data från en studie (Anders Viklander, Uppsala monitoring centre, personlig

kommunikation) (25). Inget av företagen känner till dessa rapporter eller vilken studie de kan härröra från.

Det fanns 411 ögoninfektioner rapporterade för bevacizumab i WHO's biverkningsdatabas fördelade mellan undergrupperna presenterade. Då en del rapporter saknar indikation går det inte alltid att säkerställa vilka som uppstått efter systemisk behandling och vilka efter intraoculär behandling. För ranibizumab återfanns 691 ögoninfektioner.

2.2 Systemisk säkerhet

Någon randomiserad studie med tillräcklig statistisk styrka för att utvärdera bevacizumabs biverkningar vid intravitreal injektion har inte återfunnits i litteraturen. Poku et al publicerade 2014 en systematisk översiktsartikel rörande säkerhet vid behandling med bevacizumab vid ögonsjukdomar. 22 RTC och 67 observationsstudier inkluderades i översikten men endast två RTC innehöll valid säkerhetsdata. Författarna konstaterade dock att det var få allvarliga lokala eller systemiska biverkningar. Dock fann de att tillgängliga data var otillräckliga för att kunna utvärdera förhållandet mellan incidensen av biverkningar och kvalitén av intravitreal bevacizumab (26).

Påverkan av VEGF-hämmarna på hjärtkärlsystemet har studerats i flera studier. En databasanalys (n = 150 000) av Curtiss et al 2010 från den amerikanska databasen Medicare visade att bevacizumab ökade risken för aterotrombotiska händelser jämfört med ranibizumab. Vid justering för förväxlingsfaktorer såsom socioekonomisk klass, kunde denna skillnad inte längre ses (27). En icke systematisk översiktsstudie från 2015 kunde inte utesluta att VEGF-behandling skulle kunna öka risken för aterotrombotiska händelser, även om huvuddelen av informationen i studierna inte tydde på detta. Någon skillnad mellan preparaten kunde dock inte påvisas i översiktsstudien (28). Inte heller i en kanadensisk registerstudie (n = 100 000), där man studerade patienter med aterotrombotiska händelser och behandling med en intraoculär injektion, kunde man se någon skillnad mellan preparaten (29).

I Läkemedelsverkets sammanställning 2012 nämns att CATT-studien, i vilken patienter behandlade med bevacizumab, hade en högre incidens av allvarliga systemiska biverkningar jämfört med ranibizumab (1). Vid publiceringen av tvåårsuppföljningen av IVAN-studien inkluderades en metaanalys över både IVAN och CATT. En något högre incidens för allvarliga systemiska biverkningar kvarstod även om IVAN-studien i sig inte visade någon skillnad mellan preparaten (6).

Flertalet andra metaanalyser har inkluderat fler av de randomiserade studierna för effektdata presenterade ovan med blandat resultat beroende på vilka parametrar som undersökts och vilka studier som inkluderats. Ett flertal metaanalyser har inte påvisat någon skillnad mellan preparaten i säkerhet vad gäller dödlighet, arteriella eller venösa trombotiska händelser (7, 8, 30, 31). Däremot faller bevacizumab ut med en något högre risk för allvarliga systemiska händelser i ett par metaanalyser (7, 8) I en Cochrane-analys från 2014 redovisas en metaanalys över skillnader i systemiska biverkningar mellan bevacizumab och ranibizumab vid neovaskulär ADM. Rapporten inkluderade nio randomiserade kontrollerade studier med totalt 3665 patienter, några av studierna var dock inte publicerade när analysen utfördes och data från dessa studier var inte komplett. Estimerat riskratio (RR) för bevacizumab jämfört med ranibizumab vid den maximala uppföljningstiden (ett eller två år) var 1,10 (95 % konfidensintervall: 0,78 till 1,57, P = 0,59). För allvarliga biverkningar var uppskattat RR 1,08 (95 % konfidensintervall: 0,9 till 1,31, P = 0,41). Författarna konkluderade att det troligen inte förelåg någon skillnad mellan preparaten vad gäller biverkningar. Undantaget är gastrointestinala biverkningar som tycktes vara något högre hos patienter behandlade med bevacizumab. Underlaget i

studierna var dock bristfälligt och studien behöver göras om när fullständiga data från de ännu inte publicerade artiklarna finns tillgängliga (32).

Skillnader i säkerhetsprofilen mellan bevacizumab och ranibizumab har även studerats i en analys med data från WHO:s biverkningsdatabas. Denna visade disproportionalitet med fler kardiovaskulära biverkningar för ranibizumab och mer infektiösa biverkningar för bevacizumab (33). Metoden med att jämföra fördelningen mellan biverkningar utan att ta hänsyn till användningen ger dock bara en mycket grov uppskattning och har ett lågt evidensvärde. Studien bygger endast på spontanrapportering.

3 Hållbarhet/kostnad

Avastin finns att tillgå som en lösning på 25 mg/ml och finns i förpackningarna 4 ml (3041,29 kr) eller 16 ml (11 239,55 kr, avtalspris VGR). Vid intravitreal injektion ges 50 µl Avastin vilket motsvarar dosen 1,25 mg. Doseringen är vald efter den största volymen som är realistisk att administrera. Teoretiskt skulle en 4 ml flaska räcka till strax under 80 patienter. Avastin har en kemisk och fysikalisk hållbarhet på 48 timmar efter förpackningen är bruten. För att ge de färdiga sprutorna en hållbarhet på 48 timmar kasseras den volym Avastin som inte används vid iordningställandet då ampullen bryts. Koordination av beställningar kan därmed hålla nere kostnaden.

I en publikation beskrivs ett handhavande där 4 ml ampuller av Avastin delas upp i 0,2 ml aliquoter i glasampuller som förseglas (34). Processen sker under obruten kylkedja och ger en förlängd hållbarhet jämfört med hållbarheten i injektionssprutan och skulle kunna minska svinnet. Det är dock tveksamt om detta skulle gå att genomföra och dessutom finns fallrapporter med steril endoftalmit efter liknande handhavande av produkten (35). Samordning av beställningar/ koordinering av patientbesök för kostnadseffektivitet är mer patientsäkert.

För närvarande (augusti 2015) gäller följande priser för beredning i VGR av APL (36):

- Läkemedelspriset (för närvarande 30,40 kr per mg) för doserna
- 217 kr per spruta för tjänst och servicenivåersättning vid beställning minst 3 dagar i förväg, alt. 230 kr per spruta vid beställning 2 dagar i förväg (finns även akutavgift men bör inte vara aktuellt vid denna beredning)
- Några kronor för övrigt material (spruta, propp)

Till detta kommer kassationen: Restvolymerna i ampullerna faktureras månadsvis till beställare av Avastin, fördelat efter hur mycket Avastin vårdenheten beställt.

4 Sammanfattning

I dagsläget finns relativt god dokumentation som talar för att effekten av bevacizumab och ranibizumab vid behandling av neovaskulär makuladegeneration är likvärdig. Dokumentationen för diabetesrelaterad makuladegeneration är betydligt mer sparsam, men även den tyder på likvärdig effekt av preparaten vad gäller bäst korrigerad synskärpa. För övriga indikationer är litteraturen allt för sparsam för att utvärdera skillnader i effekt.

De studier som legat till grund för utvärderingen av effekt (CATT, IVAN, GEFAL, MANTA och LUCAS) har inte haft tillräcklig statistisk styrka för att ge en god bild över skillnader i ovanliga men

LUPP/Läkemedelsupplysningen Västra Regionen

lupp.su@vgregion.se

tfn 031-342 85 65

potentiellt allvarliga biverkningar. Dock förefaller det i metaanalyser och retrospektiva studier som att bevacizumab inte har en väsentligen större risk för att orsaka allvarliga lokala eller systemiska biverkningar jämfört med ranibizumab, även om det inte går att utesluta att skillnad mellan preparaten kan föreligga. Läkeemedelsverkets restriktiva hållning i sin utredning 2012 baserade sig till viss del på ökad risk för stroke och dödsfall, vilket uppmärksammats i registerstudier av data från Medicare. Nya registerstudier bekräftar dock inte denna skillnad mellan preparaten. Den kanske mest gedigna metaanalysen är en Cochraneanalys över systemisk säkerhet vid behandling med bevacizumab eller ranibizumab. I denna föreföll det inte vara några skillnader mellan preparaten utom för gastrointestinala biverkningar, vilka tycktes vara högre vid behandling med bevacizumab.

Hållbarheten för en injektionsspruta med Avastin är 48 timmar vid beredning under sterila förhållanden (extempore) och då används ampullen med Avastin endast för de beställningar som kommit in för beredning vid samma dag. Koordinering av patientbesök ökar besparingen då kassationen minskar.

Sara Sjöberg / utredare
Apotekare, Med Dr

Anders Mellén / kontraserare
Specialist i klinisk farmakolog, Öl

Referenser

1. Läkeemedelsverket. Inventering av kunskapsläget - Lucentis och Avastin. https://lakemedelsverket.se/upload/nyheter/2012/kunskapslaget_Lucentis_Avastin_2012-03-16.pdf; Läkeemedelsverket; 2012 2012-03-16.
2. Group CR, Martin DF, Maguire MG, Ying GS, Grunwald JE, Fine SL, et al. Ranibizumab and bevacizumab for neovascular age-related macular degeneration. *The New England journal of medicine*. 2011;364(20):1897-908.
3. Comparison of Age-related Macular Degeneration Treatments Trials Research G, Martin DF, Maguire MG, Fine SL, Ying GS, Jaffe GJ, et al. Ranibizumab and bevacizumab for treatment of neovascular age-related macular degeneration: two-year results. *Ophthalmology*. 2012;119(7):1388-98.
4. Kodjikian L, Souied EH, Mimoun G, Mauget-Faysse M, Behar-Cohen F, Decullier E, et al. Ranibizumab versus Bevacizumab for Neovascular Age-related Macular Degeneration: Results from the GEFAL Noninferiority Randomized Trial. *Ophthalmology*. 2013;120(11):2300-9.
5. Krebs I, Schmetterer L, Boltz A, Told R, Vecsei-Marlovits V, Egger S, et al. A randomised double-masked trial comparing the visual outcome after treatment with ranibizumab or bevacizumab in patients with neovascular age-related macular degeneration. *The British journal of ophthalmology*. 2013;97(3):266-71.
6. Chakravarthy U, Harding SP, Rogers CA, Downes SM, Lotery AJ, Culliford LA, et al. Alternative treatments to inhibit VEGF in age-related choroidal neovascularisation: 2-year findings of the IVAN randomised controlled trial. *Lancet*. 2013;382(9900):1258-67.
7. Wang WJ, Chen J, Zhang XL, Yao M, Liu XY, Zhou Q, et al. Bevacizumab versus ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration: a Meta-analysis. *International journal of ophthalmology*. 2015;8(1):138-47.

8. Chen G, Li W, Tzekov R, Jiang F, Mao S, Tong Y. Bevacizumab versus ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Retina*. 2015;35(2):187-93.
9. Kodjikian L, Decullier E, Souied EH, Girmens JF, Durand EE, Chapis FR, et al. Bevacizumab and ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration: an updated meta-analysis of randomised clinical trials. *Graefe's archive for clinical and experimental ophthalmology = Albrecht von Graefes Archiv fur klinische und experimentelle Ophthalmologie*. 2014;252(10):1529-37.
10. Jiang S, Park C, Barner JC. Ranibizumab for age-related macular degeneration: a meta-analysis of dose effects and comparison with no anti-VEGF treatment and bevacizumab. *Journal of clinical pharmacy and therapeutics*. 2014;39(3):234-9.
11. Solomon SD, Lindsley K, Vedula SS, Krzystolik MG, Hawkins BS. Anti-vascular endothelial growth factor for neovascular age-related macular degeneration. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2014;8:CD005139.
12. Investigators IS, Chakravarthy U, Harding SP, Rogers CA, Downes SM, Lotery AJ, et al. Ranibizumab versus bevacizumab to treat neovascular age-related macular degeneration: one-year findings from the IVAN randomized trial. *Ophthalmology*. 2012;119(7):1399-411.
13. Berg K, Pedersen TR, Sandvik L, Bragadottir R. Comparison of ranibizumab and bevacizumab for neovascular age-related macular degeneration according to LUCAS treat-and-extend protocol. *Ophthalmology*. 2015;122(1):146-52.
14. Nepomuceno AB, Takaki E, Paes de Almeida FP, Peroni R, Cardillo JA, Siqueira RC, et al. A prospective randomized trial of intravitreal bevacizumab versus ranibizumab for the management of diabetic macular edema. *American journal of ophthalmology*. 2013;156(3):502-10 e2.
15. Diabetic Retinopathy Clinical Research N, Wells JA, Glassman AR, Ayala AR, Jampol LM, Aiello LP, et al. Aflibercept, bevacizumab, or ranibizumab for diabetic macular edema. *The New England journal of medicine*. 2015;372(13):1193-203.
16. Yuan A, Ahmad BU, Xu D, Singh RP, Kaiser PK, Martin DF, et al. Comparison of intravitreal ranibizumab and bevacizumab for the treatment of macular edema secondary to retinal vein occlusion. *International journal of ophthalmology*. 2014;7(1):86-91.
17. Niederhauser N, Valmaggia C. [Becavizumab and Ranibizumab for macular edema due to retinal vein occlusions]. *Klinische Monatsblätter für Augenheilkunde*. 2013;230(4):405-8.
18. Narayanan R, Panchal B, Das T, Chhablani J, Jalali S, Ali MH, et al. A randomised, double-masked, controlled study of the efficacy and safety of intravitreal bevacizumab versus ranibizumab in the treatment of macular oedema due to branch retinal vein occlusion: MARVEL Report No. 1. *The British journal of ophthalmology*. 2015;99(7):954-9.
19. Cha DM, Kim TW, Heo JW, Woo SJ, Park KH, Yu HG, et al. Comparison of 1-year therapeutic effect of ranibizumab and bevacizumab for myopic choroidal neovascularization: a retrospective, multicenter, comparative study. *BMC ophthalmology*. 2014;14:69.
20. Wang E, Chen Y. Intravitreal anti-vascular endothelial growth factor for choroidal neovascularization secondary to pathologic myopia: systematic review and meta-analysis. *Retina*. 2013;33(7):1375-92.
21. Englander M, Chen TC, Paschalis EI, Miller JW, Kim IK. Intravitreal injections at the Massachusetts Eye and Ear Infirmary: analysis of treatment indications and postinjection endophthalmitis rates. *The British journal of ophthalmology*. 2013;97(4):460-5.
22. VanderBeek BL, Bonaffini SG, Ma L. Association of Compounded Bevacizumab With Postinjection Endophthalmitis. *JAMA ophthalmology*. 2015.
23. Ying GS, Kim BJ, Maguire MG, Huang J, Daniel E, Jaffe GJ, et al. Sustained visual acuity loss in the comparison of age-related macular degeneration treatments trials. *JAMA ophthalmology*. 2014;132(8):915-21.
24. WHO:s internationella biverkningsdatabas Vigibase [Internet]. Uppsala: the UMC. [hämtat 2014-09-09].

25. Anders Viklund, Uppsala Monitoring Centre, WHO Collaborating Centre for International Drug Monitoring, Personlig kommunikation, [2015-08-20].
26. Poku E, Rathbone J, Wong R, Everson-Hock E, Essat M, Pandor A, et al. The safety of intravitreal bevacizumab monotherapy in adult ophthalmic conditions: systematic review. *BMJ open*. 2014;4(7):e005244.
27. Curtis LH, Hammill BG, Schulman KA, Cousins SW. Risks of mortality, myocardial infarction, bleeding, and stroke associated with therapies for age-related macular degeneration. *Archives of ophthalmology*. 2010;128(10):1273-9.
28. Scott LJ, Chakravarthy U, Reeves BC, Rogers CA. Systemic safety of anti-VEGF drugs: a commentary. *Expert opinion on drug safety*. 2015;14(3):379-88.
29. Campbell RJ, Gill SS, Bronskill SE, Paterson JM, Whitehead M, Bell CM. Adverse events with intravitreal injection of vascular endothelial growth factor inhibitors: nested case-control study. *Bmj*. 2012;345:e4203.
30. Wang W, Zhang X. Systemic adverse events after intravitreal bevacizumab versus ranibizumab for age-related macular degeneration: a meta-analysis. *PloS one*. 2014;9(10):e109744.
31. Thulliez M, Angoulvant D, Le Lez ML, Jonville-Bera AP, Pisella PJ, Gueyffier F, et al. Cardiovascular events and bleeding risk associated with intravitreal anti-vascular endothelial growth factor monoclonal antibodies: systematic review and meta-analysis. *JAMA ophthalmology*. 2014;132(11):1317-26.
32. Moja L, Lucenteforte E, Kwag KH, Bertele V, Campomori A, Chakravarthy U, et al. Systemic safety of bevacizumab versus ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2014;9:CD011230.
33. Biagi C, Conti V, Montanaro N, Melis M, Buccellato E, Donati M, et al. Comparative safety profiles of intravitreal bevacizumab, ranibizumab and pegaptanib: the analysis of the WHO database of adverse drug reactions. *European journal of clinical pharmacology*. 2014;70(12):1505-12.
34. Velpandian T, Sharma C, Garg SP, Mandal S, Ghose S. Safety and cost-effectiveness of single dose dispensing of bevacizumab for various retinal pathologies in developing countries. *Indian journal of ophthalmology*. 2007;55(6):488-90.
35. Sinha S, Vashisht N, Venkatesh P, Garg SP. Managing bevacizumab-induced intraocular inflammation. *Indian journal of ophthalmology*. 2012;60(4):311-3.
36. Jonas Holmén, Gruppchef VGR/Halland, APL, personlig kommunikation [2015-08-13].