

Baggrundsnotat for behandling af diabetisk maculaødem (DME)

Fagudvalg under Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin, RADS, er interne, rådgivende arbejdsgrupper, der refererer til Rådet. Fagudvalgene udarbejder forslag til baggrundsnotater og behandlingsvejledninger for anvendelse af medicin inden for specifikke behandlingsområder. Dokumenterne forelægges RADS, som træffer beslutning om indholdet af de endelige baggrundsnotater og forpligtende behandlingsvejledninger.

Målgruppe	Relevante afdelinger Lægemedelkomitéer Sygehusapoteker Andre relevante interessenter	
Udarbejdet af	Fagudvalget for medicinsk behandling af aldersrelateret maculadegeneration (våd AMD), diabetisk maculaødem og retinal venetrombose under Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin	
Godkendt af RADS	30. november 2016	Version: 2.0 Dok.nr: 267279 Offentliggjort: december 2016

Indholdsfortegnelse

1 Formål	2
2 RADS anbefalinger	2
3 Forkortelser	2
4 Baggrund.....	2
5 Lægemidler.....	3
6 Metode.....	3
7 Effekt og bivirkninger.....	4
8 Adherence/Compliance/Bekvemmelighed.....	11
9 Håndtering af lægemidlerne	12
10 Værdier og præferencer.....	12
11 Konklusion vedr. lægemidlerne	13
12 Grundlag for udarbejdelse af lægemiddelrekommandation	14
13 Kriterier for igangsætning af behandling	16
15 Kriterier for skift af behandling	17
16 Kriterier for seponering af behandling.....	17
17 Algoritme.....	17
18 Monitorering af lægemiddelforbruget.....	17
19 Kriterier for revurdering af baggrundsnotatet	17
20 Referencer	18
21 Fagudvalgets sammensætning.....	21
22 Ændringslog	21
23 Bilagsoversigt.....	21
Bilag 1 - Søgestreng.....	22
Bilag 2 - litteraturløse	23

1 Formål

Formålet med RADS behandlingsvejledninger er at sikre national konsensus om behandling med lægemidler; herunder at definere hvilke lægemidler, doser, regimer og formuleringer der anses for ligestillede.

Formålet med RADS baggrundsnotater er at fremlægge beslutningsgrundlaget, der har ført frem til behandlingsvejledningen.

Formålet med RADS lægemiddelrekommandationer er at konkretisere behandlingsvejledningen med de anbefalede lægemidler og konkrete produkter, der skal anvendes.

2 RADS anbefalinger

Valg af lægemiddel til behandling af DME med involvering af det skarpe syn:

- Anvend ranibizumab eller aflibercept, efterfuldt af laserbehandling af nethinden
- Overvej dexamethason.

Valg af behandling af DME uden involvering af det skarpe syn:

- Anvend laserbehandling af nethinden.

3 Forkortelser

CRT	Central Retinal Thickness
DOS	Dansk Oftalmologisk Selskab
DPSD	Dansk Patientsikkerhedsdatabase
ETDRS	Early Treatment of Diabetic Retinopathy Study
OCT	Optisk Cohærens Tomografi
PRN	Pro Re Nata/efter behov
RADS	Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin
UTH	Utsigtede hændelser
VEGF	Vascular Endothelial Growth Factor

4 Baggrund

4.1 Introduktion

Diabetes mellitus påvirker alle dele af øjet, men det er de skader, der kan opstå på øjets nethinde, diabetisk retionpati, som fører til irreversibelt synstab. Lægemidler som hæmmer virkningen af vascular endothelial growth factor (VEGF) medfører en hæmning af dette stofs permeabilitetsøgende effekt på nethindens blodkar, og reducerer derved risikoen for at DME medfører synstab.

Behandlingen af diabetisk maculaødem (DME) med anti-VEGF er i Danmark centraliseret til en øjenafdeling pr. region med enkelte satellitafdelinger, men forventes med den kommende specialeplan at blive udbredt også til enkelte regionsafdelinger. Behandling med anti-VEGF har

hidtil af Sundhedsstyrelsen været klassificeret som en udviklingsfunktion, hvorfor de enkelte afdelinger har været pålagt krav om erfaringsopsamling og kontinuerlig registrering af behandlingsresultaterne.

4.2 Patientgrundlag

DME er en hyppig årsag til svagsynethed og social blindhed i Danmark. Erfaringerne fra de første år med anti-VEGF behandling af DME viser, at der i Danmark er ca. 500 nyttilkomne patienter med DME om året, som kvalificerer til behandling. Godt 90 % bliver behandlet på begge øjne. Det forudsættes, at behandlingsvejledningen vil omfatte mindst 80 % af alle nydiagnosticerede øjne, som kvalificerer til behandling med et anti-VEGF præparat.

RADS har valgt fokuseret på DME-patienter, som ikke tidligere har modtaget behandling med anti-VEGF.

5 Lægemidler

VEGF-hæmmere:

ranibizumab (S01LA04)

aflibercept (S01LA05)

Intravitrealt steroid:

dexamethason (S01BA01)

6 Metode

RADS arbejder efter GRADE-metoden, som beskrevet i Rammenotat om GRADE i RADS Fagudvalg (www.rads.dk).

6.1 Kliniske spørgsmål

RADS har beskæftiget sig med følgende kliniske spørgsmål: Hvilke lægemidler i hvilke doser er ligestillede til synsforbedrende eller synsbevarende behandling af DME?

6.2 Populationer, interventioner, komparatorer og kritiske effektmål

Population (P)

DME med central involvering (klinisk signifikant makulært ødem) defineres efter ETDRS kriterier: retinalt ødem og/eller ekssudater beliggende inden for ½ disk diameter fra fovea centralis, eller et område med retinalt ødem/ekssudater som er større end 1 disk diameter og hvoraf en del er beliggende indenfor 1 disk diameter fra fovea centralis. Det forudsættes at patienterne ikke tidligere har modtaget behandling med anti-VEGF.

Interventioner (I)

I₁: Anti-VEGF (ranibizumab og aflibercept)

I₂: Dexamethason

Komparatorer (C)

- C₁: Retinal fotokoagulation
- C₂: Sham/Placebo
- C₃: Anti-VEGF (ranibizumab og aflibercept)
- C₄: Dexamethason

Kritiske (evt. vigtige) effekt-/bivirkningsmål (O)

- O₁: Synsstyrken (visus) - vurderet som a: den gennemsnitlige ændring i antallet af ETDRS bogstaver og b: andel der henholdsvis mister/vinder 15 bogstaver.
- O₂: Central nethindetykkelse og nethindemorfologi bedømt med optisk kohærens tomografi (OCT) scanning
- O₃: Komplikationer i form af hyppigheden af operationskrævende inflammatorisk tilstand (endophthalmitis), grå stær og forhøjet intraokulært tryk, samt hjerte/karsygdom med dødelig udgang
- O₄: Patientoplevet kvalitet bedømt ved VFQ - Visual Function Questionnaire. VFQ angives som værdi fra 0-100 point.

En ændring på 15 ETDRS bogstaver anses for klinisk relevant. Ændret nethindetykkelse mod tyndere nethinde anses som behandlingseffekt. Klinisk relevant forskel på VFQ score er vedtaget at være en ændring på 5 point.

6.3 Litteratursøgning og -udvælgelse

RADS har taget udgangspunkt i det først udarbejdede RADS-baggrundsnotat for dette terapiområde i 2013, og valgt at se på litteratur publiceret i perioden 1. januar 2013 til 16. maj 2016.

RADS har valgt at tage udgangspunkt i publicerede og peer-reviewed data fra klinisk randomiserede studier. Der er således gennemført systematisk litteratursøgning i PubMed efter relevante randomiserede, kontrollerede sammenlignende undersøgelser og metaanalyser af de omhandlede lægemidler. Se venligst bilag 1 for anvendte søgestrengene.

Til brug for vurderingen af ligestillede doser mht. anti-VEGF behandling har RADS (jf. kommissoriet version 2.0) valgt at inddrage hidtidige danske erfaringer med særlig vægt på data i publiceret form. Se venligst afsnit 12.

7 Effekt og bivirkninger

I det følgende beskrives, baseret på resultater fra randomiserede kliniske studier, lægemidternes effekt og bivirkninger. Studierne er herunder gennemgået og struktureret efter følgende sammenligninger:

1. ranibizumab og placebo
2. ranibizumab med fotokoagulation
3. aflibercept med fotokoagulation efter 1 år
4. aflibercept og ranibizumab
5. dexamethason og placebo og VEGF-hæmmere

7.1.1 Sammenligning mellem ranibizumab og placebo:

RESOLVE (1): 151 patienter blev randomiseret til ranibizumab eller placebo. Patienterne var selekteret til at have et visus mellem 39 - 73 ETDRS bogstaver og en central nethindetykkelse > 300 my. Ingen kriterier er angivet for hvor længe tilstanden måtte have været ved inklusion. Studiets varighed: 12 måneder. Månedlige injektioner. Antal injektioner: $10,2 \pm 2,5$.

Resultat på valgte effektmål

O₁: Gennemsnitlig forbedring på $10,3 \pm 9,1$ ETDRS (intervention) versus $1,4 \pm 14,2$ ETDRS (placebo)
 -32,4 % (intervention) vs. 10,2 % (placebo) vinder mere end 15 ETDRS bogstaver efter 12 måneder. Dette svarer til en effekt hos 222 pr. 1.000 behandlede patienter.
 -2,9 % (intervention) vs. 20,4 % taber mere end 15 ETDRS bogstaver efter 12 måneder. Dette svarer til et tab hos 175 pr. 1.000 behandlede patienter.

O₂: CRT reduceredes 194 my (intervention) vs. 48 my (placebo)

O₃: Der var rapporteret meget få bivirkninger, som ikke udgør nogen barrierer

O₄: Er ikke belyst

RISE (2): 377 patienter fra USA blev randomiseret til ranibizumab eller placebo. Patienterne var selekteret med visus mellem 0,06 og 0,5 og central nethindetykkelse > 275 my. Ingen kriterier for hvor længe tilstanden måtte have været ved inklusion var oplyst. Studiets varighed: 24 måneder. Månedlige injektioner.

Resultat på valgte effektmål ved 12 måneder

O₁: Gennemsnitlig forbedring på 12,2 (intervention) vs 2,6 (placebo) ETDRS bogstaver
 -42,0 % (intervention) vs. 18,1 % (placebo) vinder mere end 15 ETDRS bogstaver efter 24 måneder. Dette svarer til en effekt hos 239 pr. 1.000 behandlede patienter.
 -12,2 % (intervention) vs 2,6 % (placebo) taber mere end 15 ETDRS bogstaver. Dette svarer til et tab hos 96 pr. 1.000 behandlede patienter.
 O₂: CRT reduceredes 252 my (intervention) vs. 133 my (placebo)
 O₃: Der er rapporteret meget få bivirkninger, som ikke udgør nogen barriere.
 O₄: Bedre patientrelateret outcome i interventionsgruppen end i shamgruppen.

RIDE (2): Samme design som RISE, fraset at der er rekrutteret 382 patienter fra Sydamerika.

Resultat på valgte effektmål ved 12 måneder

O₁: Gennemsnitlig forbedring på 11,5 (intervention) vs 2,3 ETDRS bogstaver
 -39,7 % (intervention) vs. 12,3 % (placebo) vinder mere end 15 ETDRS bogstaver efter 24 måneder. Dette svarer til en effekt hos 274 pr. 1.000 behandlede patienter.
 -2,8 % (intervention) vs 8,5 % (placebo) taber mere end 15 ETDRS bogstaver efter 24 måneder. Dette svarer til et tab hos 57 patienter.
 O₂: CRT reduceredes 265 my (intervention) vs. 126 my (placebo)
 O₃: Der er rapporteret meget få bivirkninger, som ikke udgør nogen barriere.
 O₄: Bedre patientrelateret kvalitet i interventionsgruppen end i shamgruppen.

Resultat på valgte effektmål ved 24 måneder (RISE og RIDE samlet)

- O₁: Gennemsnitlig forbedring fra baseline på 14 ETDRS bogstaver
Antallet af patienter med > 15 ETDRS bogstavers forbedring fra baseline: 40,8 %
Antallet af patienter med > 15 ETDRS bogstavers forværring fra baseline: 2,6 %
O₂: Ændring i central nethindetykkelse fra baseline: 259 my

Resultat på valgte effektmål ved 36 måneder (3)(RISE og RIDE samlet)

- O₁: Gennemsnitlig forbedring fra baseline på 14 ETDRS bogstaver
Antallet af patienter med > 15 ETDRS bogstavers forbedring fra baseline: 42,5 %
Antallet af patienter med > 15 ETDRS bogstavers forværring fra baseline: 2,6 %
O₂: Ændring i central nethindetykkelse fra baseline: 244 my

Det skal bemærkes, at RISE og RIDE studierne opererede med to forskellige koncentrationer af ranibizumab. Der var ingen signifikant forskel mellem effekten af de to koncentrationer på de studerede mål, hvorfor der blev anvendt gennemsnittet af effektmålet opnået med de to koncentrationer. I under 1,5 % af tilfældene blev der suppleret med "rescue laser"/fotokoagulation, hvilket vurderes ikke at have påvirket konklusionerne vedrørende effekten af ranibizumab. Fra 24 til 36 måneder kunne shamgruppen skifte til ranibizumab. De her angivne effekter ved 36 måneder er fra de to behandlingsgrupper.

To metaanalyser blev identificeret, som omhandlede komplikationer (O₃). Disse omfatter henholdsvis seks randomiserede undersøgelser med i alt 2459 patienter(4) og fem randomiserede studier omfattende 1295 patienter(5). Begge metaanalyser viser, at ranibizumab er en sikker behandling hos DME-patienter, hvor man har inkluderet risikoen for kardiovaskulære bivirkninger i overvejelserne ved behandlingstart.

Delkonklusion

Ranibizumab kan reducere antallet af patienter, der får nedsat synsstyrke, reducere det retinale ødem og bedre livskvaliteten hos patienter med diabetisk makulaødem, sammenlignet med patienter der ikke behandles efter 12 måneder. Effekten fortsætter til 24 måneder. Der er ingen forskel i virkningen af behandling med 0,3 mg og 0,5 mg ranibizumab, og ved anførelsen af effektmålene ovenfor er patienterne, der har modtaget de to doseringer, poollet.

7.1.2 Sammenligning af ranibizumab med fotokoagulation

READ(6): 126 patienter blev randomiseret til henholdsvis ranibizumab, fotokoagulation eller ranibizumab efterfulgt af fotokoagulation. Patienterne blev selekteret til at have et visus mellem 0,12 og 0,5 og en central nethindetykkelse > 250 my. Studiet varede 6 måneder. En svaghed ved studiet var, at laserprotokollen var varierende og utilstrækkelig i forhold til gældende retningslinjer. Der var ingen kontrolgruppe, som ikke fik intervention, og der var ingen gruppe som fik fotokoagulation efterfulgt af ranibizumab. Efter 24 uger kunne alle modtage laser eller ranibizumab, og det randomiserede design på monoterapi blev derfor ikke ført igennem til 12 måneder. RADS har valgt ikke at foretage yderligere analyse af studiet på baggrund af anførte svagheder.

RESTORE (7): I alt 345 patienter blev randomiseret til henholdsvis ranibizumab, fotokoagulation eller ranibizumab efterfulgt af fotokoagulation. Patienterne blev selekteret med visus mellem 0,12 og 0,6 og synspåvirkning som følge af DME. Studiet varede 12 måneder. Behandlingsregimet var 3 x loading dose + PRN og der blev givet i gennemsnit 7,0 injektioner det første år.

Resultat på valgte effektmål

- O₁: Gennemsnitlig forbedring af visus var på 6,8 ETDRS ved ranibizumab vs. 0,9 ETDRS ved fotokoagulation efter 12 måneder.
-22,6 % (ranibizumab) vs 8,2 % (fotokoagulation) vandt mere end 15 ETDRS bogstaver. Dette svarer til en effekt hos 144 pr. 1.000 behandlede patienter.
-0,9 % (ranibizumab) vs 8,2 % (fotokoagulation) tabte mere end 15 ETDRS bogstaver. Dette svarer til et tab 73 pr. 1.000 behandlede patienter.
- O₂: Central nethindetykkelse blev reduceret 118 my (ranibizumab) vs. 61 my (fotokoagulation).
- O₃: Der blev rapporteret meget få bivirkninger, som ikke udgør nogen barrierer.
- O₄: Patienttilfredsheden målt med VFQ følger visus (8).

Svagheder

Inklusionskriterierne betyder, at lettere tilfælde af DME kan være ekskluderet. Det fremgår ikke, hvad den centrale nethindetykkelse var ved inklusionen i de forskellige grupper, og derved om der er selektionsbias.

Behandlingsprotokollen for fotokoagulation er ikke standardiseret og ikke sufficient. Der er ingen kontrolgruppe, som ikke har fået intervention, og der er ingen gruppe som får fotokoagulation efterfulgt af ranibizumab.

RESPOND (9): I alt 220 patienter var randomiseret til ranibizumab, fotokoagulation eller ranibizumab kombineret med fotokoagulation. Patienterne blev selekteret såfremt visus mellem ETDRS 78 og 39 og synspåvirkning som følge af DME. Studiet varede i 12 måneder. Behandlingen var 3 x loading dose + PRN gives i gennemsnit 9,2 injektioner første år.

Resultat på valgte effektmål

- O₁: Gennemsnitlig forbedring af visus på 8,9 ETDRS (ranibizumab) vs. 0,3 ETDRS (fotokoagulation).
-20,0 % (ranibizumab) vs 5,6 % (fotokoagulation) vandt mere end 15 ETDRS bogstaver. Dette svarer til en effekt hos 144 pr. 1.000 behandlede patienter.
Der er ingen information om hvor mange patienter, der tabte mere end 15 ETDRS bogstaver.
- O₂: CRT reduceredes 143 my (ranibizumab) vs. 107 my (fotokoagulation).
- O₃: Der blev rapporteret meget få bivirkninger, som ikke udgør nogen barrierer.
- O₄: Patienttilfredsheden målt med VFQ følger visus. Forbedringen er 6,0 enheder mere i ranibizumab gruppen end i fotokoagulationsgruppen.

DRCRN(10): Der blev randomiseret i alt 486 patienter til ranibizumab kombineret med fotokoagulation på forskellig måde. Studiet ser på forskellen i forekomsten af forhøjet intraokulært tryk eller behov for tryksænkende øjendråber (iIOP) hos patienter som fik ranibizumab vs. patienter der fik sham injektion over en periode på 3 år.

O₃: Der var signifikant flere (9,5 %) med forhøjet og/eller behandlingskrævende iIOP patienter i ranibizumabgruppen end (3,4 %) i shamgruppen.

LUCIDATE-studiet (11): 33 patienter blev randomiseret til enten ranibizumab loading x 3 efterfulgt af PRN op til 48 måneder, potentielt op til 12 behandlinger, versus makulær laser. Med behandlingsprotokollen 3 x load + PRN blev der i gennemsnit givet 9,0 injektioner første år.

Resultat på valgte effektmål

- O₁: Gennemsnitlig forbedring af visus på 6,2 ETDRS (ranibizumab) vs. -0,9 ETDRS (fotokoagulation)
- O₂: CRT reduceredes 132 my (ranibizumab) vs. 103 my (fotokoagulation)
- O₃: Der er rapporteret meget få bivirkninger, som ikke udgør nogen barrierer
- O₄: Ikke rapporteret.

Et systematisk review fra 2014 (12) omfattende syv studier og inddragende 1749 patienter undersøgte effekten af ranibizumab versus fotokoagulation gennem 6 måneder. Den gennemsnitlige forbedring af visus og antallet af patienter, der forbedres med mindst 15 ETDRS bogstaver var højere i ranibizumab gruppen end i fotokogulationsgruppen. Resultaterne vurderes imidlertid ikke at kunne ekstrapoleres til 12 måneder. En Cochrane analyse fra 2014 (13) bekræfter ovenstående konklusioner for så vidt angår ranibizumab vs placebo og vs fotokoagulation.

Delkonklusion

Patienter, som får ranibizumab har en bedre synsprognoсе, en større reduktion af det centrale nethindeødem og færre subjektive synsgener end patienter som kun får fotokoagulation. I de studier som viser en effekt efter hhv. 6 og 12 måneder opnås samme bedring af den gennemsnitlige synsstyrke, hvorfor det ikke ud fra den eksisterende evidens kan afgøres, om det har nogen effekt at behandle ud over 6 måneder. Det kan ikke udelukkes, at der er selektionsbias, således at den centrale nethindetykkelse har været forskellig i grupperne ved inklusionen.

I de randomiserede studier har den studerede intervention med fotokoagulation været varierende og mindre intens end den måde behandlingen praktiseres de fleste steder i Danmark. Undersøgelserne kan derfor ikke siges at have sammenlignet effekten af ranibizumab med fotokoagulation i tilstrækkeligt omfang til, at dette i sig selv kan danne grundlag for nogen konklusioner.

Dertil skal det bemærkes at i flere af studierne indgår der en arm med kombineret anti-VEGF behandling og fotokoagulation. Resultaterne fra denne kombinationsarm er ikke taget med i RADS' s vurdering, da behandlingsregimet ikke har været ens for de inkluderede patienter.

7.1.3. Sammenligning af aflibercept med fotokoagulation

DA VINCI studiet (14) randomiserede patienter til aflibercept eller fotokoagulation. DME var defineret som CRT \geq 250 μ m. Visus skulle være mellem 24 og 73 ETDRS bogstaver. I alt 177 øjne blev behandlet med aflibercept, og 44 øjne blev behandlet med fotokoagulation. 42 % af patienterne i behandling med aflibercept havde en fremgang på mere end 3 linjer på ETDRS tavlen, hvorimod 11 % havde samme fremgang i gruppen af patienter behandlet med fotokoagulation. Patienterne kunne efter 24 uger alle modtage anden behandling, og selvom antallet der fik foretaget dette er lille, så er det randomiserede design til monoterapi således ikke ført igennem til 12 måneder. Flere af de vigtige effektmål er ikke omtalt, eller er kun angivet på grafer og ikke som absolutte tal. Dette gør en sammenligning med andre studier mindre valid. Dog modsiger resultaterne ikke andre studier.

VISTA (USA) inkluderende 446 patienter og VIVID (Europa) inkluderende 406 patienter var et randomiseret parallelstudie (15). Inklusionskriterier var CRT \geq 300 μ m og visus mellem 24 og 73 ETDRS bogstaver. Der var to behandlingsprotokoller med loading (x 1 pr. måned 5 gange) efterfulgt af behandling hver eller hver anden måned. De to behandlingsregimer viste samme effekt, hvorfor der er anvendt et gennemsnit af effektmålene for de to regimer. I VISTA studiet med protokollen 2q8 gives i gennemsnit 8,4 injektioner første år. I VIVID studiet med

protokollen 2q8 gives i gennemsnit 8,7 injektioner første år. Der blev for de to studier samlet givet 6 injektioner i gennemsnit pr. patient i løbet af andet år.

Resultat på valgte effektmål ved 12 måneder (VISTA)

- O₁: Gennemsnitlig 11,6 ETDRS fremgang (aflibercept) vs 0,2 ETDRS (fotokoagulation)
 -36,4 % (aflibercept) vs 7,8 % (fotokoagulation) vinder mere end 15 ETDRS bogstaver.
 Dette svarer til en effekt hos 286 pr. 1.000 behandlede patienter.
 -0,7 % (aflibercept) vs 9,1 % (fotokoagulation) taber mere end 15 ETDRS bogstaver. Dette svarer til et tab 84 pr. 1.000 behandlede patienter.

Resultat på valgte effektmål ved 12 måneder (VIVID)

- O₁: Gennemsnitlig 10,6 ETDRS fremgang (aflibercept) vs 1,2 ETDRS (fotokoagulation)
 -32,9 % (aflibercept) vs 9,1 % (fotokoagulation) vinder mere end 15 ETDRS bogstaver.
 Dette svarer til en effekt hos 238 pr. 1.000 behandlede patienter.
 -0,7 % (aflibercept) vs 10,6 % (fotokoagulation) taber mere end 15 ETDRS bogstaver.
 Dette svarer til et tab 99 pr. 1.000 behandlede patienter.

Resultat på valgte effektmål ved 24 måneder – ændring ved baseline

- O₁: Gennemsnitligt 11,0 ETDRS fremgang
 Gennemsnitligt 195 my fremgang i CRT
 -50 % vinder med > 15 ETDRS
 -2,8 % taber med < 15 ETDRS
- O₂: Vedrørende CRT opnåede gruppen behandlet med aflibercept signifikant tyndere nethinde end patienterne behandlet med fotokoagulation (VISTA 183,1 µm sammenlignet med 73,3 µm) (p<0.001) og VIVID 192,4 µm sammenlignet med 66,2 µm (p<0.001).

Delkonklusion: På effektmålene visus (O₁) og CRT (O₂) var aflibercept signifikant bedre end fotokoagulation efter såvel 12 som 24 måneder.

7.1.4. Sammenligning mellem aflibercept og ranibizumab

I et studie fra USA (16) blev 660 patienter randomiseret til henholdsvis ranibizumab, bevacizumab eller aflibercept med samme behandlingsalgoritme bestående af 3 x loading dosis med 1 måneds mellemrum efterfulgt af PRN regime til samlet 12 måneder. Der var potentielt mulighed for at give 13 injektioner, og der blev i gennemsnit givet 9 i aflibercept-gruppen og 10 i ranibizumab-gruppen. Der ses i det følgende bort fra effekten af bevacizumab.

Resultat på valgte effektmål

- O₁: Gennemsnitlig visusforbedring var signifikant større med aflibercept (13,3 ETDRS) end med ranibizumab (11,2 ETDRS)
 Andelen af patienter med visusforbedring > 15 ETDRS var signifikant større med aflibercept (67 %) end med ranibizumab (50 %)
 Andelen af patienter med visusforværring > 15 ETDRS havde den samme ved aflibercept (1 %) som ved ranibizumab (2 %)
- O₂: Der var ingen signifikant forskel i reduktionen af den centrale retinatykkelse ved de to behandlinger
- O₃: Der var ingen forskel i komplikationsfrekvensen mellem de to behandlinger

En forlængelse af studiet til 2 år viste samme tendens, men forskellen i effekten af aflibercept sammenlignet med ranibizumab for patienter med lavt visus var på dette tidspunkt ikke længere signifikant i den primære dataanalyse, men var det i en post hoc efteranalyse (17).

Et systematisk review fra 2015 (18) baseret på 14 studier med indirekte sammenligning mellem ranibizumab PRN og aflibercept 2q8 over 12 måneder viste, at aflibercept gav en bedring af gennemsnitsvisus, som var mindst 4,67 ETDRS bogstaver større end effekten af ranibizumab. Der var igen forskel mellem de to grupper i antallet af patienter som henholdsvis vandt eller mistede mere end 15 ETDRS bogstaver.

Et andet identificeret systematisk review fra (19) som sammenligner effekten af ranibizumab PRN og aflibercept hver anden måned (8 RCT, 1978 patienter) i studier varende henholdsvis 6 og 12 måneder. Der vistest ingen signifikant forskel i visus effektmål O_1 mellem de to grupper, men det er i gennemgangen svært at skelne 6 måneder-studierne fra 12 måneder-studierne.

Delkonklusion

Med samme behandlingsregime er effekten af aflibercept efter 12 måneder større end effekten af ranibizumab for patienter med visus < 0.4 , mens der ikke efter 12 måneder er forskel i virkningen af de to præparater for visus over denne grænse. Der foreligger ikke entydig dokumentation for om der er forskel mellem de to behandlinger efter 24 måneder (17).

7.1.5 Sammenligning mellem dexamethason og placebo og VEGF-hæmmere

BOYER(20): I alt 1048 patienter blev randomiseret til dexamethason eller sham/placebo. Patienterne var selekteret med visus mellem 0,1 og 0,4 og central nethindetykkelse > 300 my. Studiets varighed var tre år. Der blev anvendt to forskellige dexametason koncentrationer, som havde samme effekt, hvorfor gennemsnittet for de to arme danner baggrund for vurderingen.

Resultat på valgte effektmål efter 12 måneder

- O_1 : Antallet af patienter med visusforbedring > 15 ETDRS trin var 20,3 % i behandlingsgruppen og 12,0 % i kontrolgruppen, svarende til en effekt af interventionen hos 8,3 % af patienterne.
- O_2 : CRT reduceredes 109,8 my i interventionsgruppen og 41.9 my i kontrolgruppen svarende til en effekt på 68 my af interventionen
- O_3 : Antallet af ikke grå stær opererede patienter, som fik grå stær i observationsperioden var 67.9 % i interventionsgruppen og 20.4 % i kontrolgruppen, svarende til en overhyppighed på 47.5 %
- O_4 : Patienttilfredsheden er ikke vurderet.

BEVORDEX (21) I alt 88 øjne hos 61 patienter blev randomiseret til dexamethason eller bevacizumab. Studiets varighed var på 12 måneder.

Resultat på valgte effektmål efter 12 måneder

- O₁: I begge grupper fik ca. 40 % af patienterne en visusforbedring på 10 ETDRS bogstaver eller mere.
- O₂: CRT reduceredes 187 my i dexamethason-gruppen og 122 my i bevacizumab-gruppen, svarende til en effekt på 55 my af interventionen
- O₃: Der var flere patienter, som fik visusreduktion som følge af grå stær i dexamethason-gruppen end i bevacizumabgruppen.
- O₄: Patienttilfredsheden var lige stor i de to grupper.

Resultat på valgte effektmål efter 36 måneder

- O₁: Antallet af patienter med > 15 ETDRS bogstavers forbedring fra baseline: 20 %
- O₂: Ændring i central nethindetykkelse fra baseline: 109 my
- O₃: Antal patienter med behandlingskrævende katarakt: 66 % og mange patienter med forhøjet IOP, som kunne behandles medicinsk, mens 0,6 % fik trabekulektomi.

Delkonklusion

Dexamethaxon har samme effekt på visus, som anti-VEGF behandling, men giver større komplikationsrisiko, herunder særlig udvikling af grå stær.

7.2. Samlet konklusion af evidensen

Givet i samme regime (16), og med samme antal injektioner (9-10) første år, resulterer aflibercept i en signifikant bedre synsfremgang end ranibizumab, hvilket skyldes en bedre effekt på patienter med udgangsvisus < 0,4, men ikke hos patienter med bedre udgangsvisus.

Givet med forskellige regimer 3 x loadingdose efterfulgt af PRN for ranibizumab og 2q8 for aflibercept over 12 måneder viser en indirekte sammenligning (18), at aflibercept gav en bedring af gennemsnitsvisus, som var mindst 4,67 ETDRS bogstaver større end den bedring, der fremkom efter behandling med ranibizumab. Der var ingen forskel mellem de to grupper i antallet af patienter som henholdsvis vandt eller mistede mere end 15 ETDRS bogstaver. De to behandlingsprotokoller anvendte samme antal injektioner første år, for ranibizumab 7,0 - 9,2 injektioner og for aflibercept 8,4 - 8,7 injektioner.

Samlet peger dette på en bedre effekt af aflibercept end af ranibizumab på gennemsnitsvisus ved samme antal behandlinger første år, hvilket kan skyldes en effekt på patienterne med dårligst visus.

Når der i evidensgennemgangen inkluderes studier med kun 6 måneders varighed (19) (samlet 8 RCT, 1978 patienter) findes der ingen signifikant forskel i effekten af de to stoffer på visus.

8 Adherence/Compliance/Bekvemmelighed

8.1. Adherence

Accept af behandlingen med anti-VEGF må anses som høj, da manglende behandling kan føre til blindhed, stærkt nedsat synsevne.

8.2. Compliance

Behandling med anti-VEGF gives på hospitalet, så compliance mht. indgift af lægemiddel må anses som høj. Der er ikke data tilgængelige for i hvilket omfang patienter aflyser/ udskyder besøg grundet afstand og helbred, samt den betydning antallet af besøg og kontroller har for compliance.

Antal af kontroller og injektioner, der medfører et øget antal besøg på øjenambulatorium, kan være til gene for enkelte af patienterne, grundet afstande til ambulatorium, alder samt almen helbredstilstand.

Kapacitetsmæssigt er flere af landets øjenklinikker yderst presset, hvilket betyder, at de har vanskeligt ved at nå de fastlagte kontroller. Dette forhold betyder, at der er en vis risiko for at patienterne ikke får de anbefalede kontroller i henhold til vejledningen og derved ikke opnår den optimale effekt af behandlingen med anti-VEGF.

8.3. Bekvemmelighed

Eylea og Lucentis gives som intravitreal injektion. Generelt er injektionerne veltolererede jf. omtale af bivirkninger i afsnit 7. Den enkelte injektion i øjet kan dog for enkelte være forbundet med ubehag.

9 Håndtering af lægemidlerne

Data fra Dansk Patientsikkerhedsdatabase (DPSD) indikerer, at der ikke er forskel på indberettede utilsigtede hændelser mht. de forskellige devices for Lucentis (klar til brug) eller Eylea (skal optrækkes fra hætteglas). I perioden fra januar 2014 til juni 2016, er der indberettet 39 sager (uden dubletter), som ikke indikerer, at der er sikkerhedsmæssige forskelle mellem de to præparater. Se venligst bilag 1 for søgekriterier for data fra DPDS.

Det skal bemærkes at optræk af Eylea fra hætteglas foretages af trænet personale i rene omgivelser, samt der ved optræk anvendes filter. Hætteglassene indeholder kun en dosis og anvendes derfor ikke til flere injektioner. Risikoen for fejl dosering eller kontaminering ved anvendelse af Eylea fremfor Lucentis anses således som minimal. Dette underbygges af de indberettede utilsigtede hændelser (UTH) til DPSD samt at incidensen af endophtalmitis er yderst beskeden i Danmark og internationalt (ca. 1:22.000) (22).

Klar til brug sprøjten med Lucentis giver en marginal tidsbesparelse i forhold til anvendelse af hætteglas med Lucentis (23). Tidsbesparelsen er målt til 30 sekunder pr. injektion mellem de to devices af Lucentis, det formodes at noget lignende gør sig gældende for hætteglas Eylea versus klar til brug sprøjte med Lucentis.

Med hensyn til implantat af dexametason er proceduren sammenlignelig, men foretages med længere intervaller end anti-VEGF.

10 Værdier og præferencer

RADS har ikke modtaget input baseret på invitation af 24. maj 2016 til Diabetesforeningen.

RADS lægger vægt på en tillempling af behandling med anti-VEGF til uselektede patienter under danske forhold. Altså tages udgangspunkt i en loading fase med tre behandlinger med en måneds mellemrum efterfulgt af regelmæssige kontroller med det potentielle

behandlingsinterval for det enkelte lægemiddel, og gentagelse af behandlingen indtil tilstanden i sygdommen er stabiliseret. Dette stemmer således overens med de danske nationale retningslinjer udarbejdet i regi af Sundhedsstyrelsen, der har sikret operationalisering i Danmark baseret på resultaterne fra identificeret evidens.

Behandlingsinterval med ranibizumab har været 4-6 uger, hvilket har givet et gennemsnitligt antal injektioner pr. øje på 6-7 injektioner pr. øje det første år i et behandlingsforløb. For aflibercept har behandlingsinterval været 4-8 uger, hvilket har givet et gennemsnitligt antal injektioner pr. øje på 5-6 injektioner det første år.

11 Konklusion vedr. lægemidlerne

Intravitreal behandling med anti-VEGF eller dexamethason er indiceret til behandling af DME med involvering af det skarpe syn, samt eventuelt hos patienter uden involvering af det skarpe syn, der har vist sig behandlingsresistente over for retinal fotokoagulation.

Til DME med mulighed for synsforbedring er både ranibizumab og aflibercept bedre end dexamethason implantat og fotokoagulation, og alle disse behandlinger er bedre end sham/placebo.

DME med involvering af centralsynet

RADS anbefaler ved DME med involvering af centralsynet, at sidestille ranibizumab og aflibercept til 1. linje behandling for at opnå en umiddelbar effekt, eventuelt efterfulgt af fotokoagulation for en mere varig effekt. Ved manglende effekt af den ene anti-VEGF kan forsøges behandling med den anden. Manglende effekt af anti-VEGF, som giver anledning til behandlingsskift sker oftest inden for første år.

Såfremt patienten ikke responderer på behandling med anti-VEGF, eller er gravid, kan implantat med dexamethason overvejes, såfremt der er persisterende ødem med synspåvirkning.

	Ved involvering af centralsynet (centerinvolvering)
Anvend som 1. linje til min. 80 % af populationen	Ranibizumab eller aflibercept (fraset gravide), eventuelt efterfulgt af retinal fotokoagulation
Anvend som 1. linje til min. 20 % af populationen	Ranibizumab eller aflibercept (fraset gravide), eventuelt efterfulgt af retinal fotokoagulation
Overvej	Dexamethaxon

DME uden involvering af centralsynet

Såfremt der er tale om DME uden involvering af centralsynet, da anbefales retinal fotokoagulation, eventuelt efterfulgt af ranibizumab eller aflibercept ved behandlingsresistens.

Fotokoagulation har en effekt over tid, mens effekten af ranibizumab, aflibercept eller dexamethason ikke er undersøgt.

	Uden involvering af centralsynet (ikke centerinvolvering)
Anvend som 1. valg til min. 80 % af populationen	retinal fotokoagulation

12 Grundlag for udarbejdelse af lægemiddelrekommandation

Den vurderede litteratur beskriver studier, som er foretaget på selekterede populationer fra udlandet, som ikke nødvendigvis er repræsentative for forholdene i Danmark. RADS har derfor valgt at anvende de publicerede studier med høj evidens og tilgængelige data fra hidtidige danske erfaringer som beslutningsgrundlag.

12.1. Hidtidige erfaringer under danske forhold

Der foreligger kun systematiske data vedrørende AMD, hvor erfaringerne er som følger:

Følgende data er udtrukket på baggrund af en direkte kobling til den kliniske aktivitet

Region Hovedstaden: Der foreligger publicerede data fra 2016 (24), som viser, at der de første 12 måneder er samme effekt på visus af 5,9 injektioner med aflibercept som 6,9 injektioner med ranibizumab ved våd AMD. Dette svarer til et ca. 17 % højere forbrug af ranibizumab end aflibercept for at opnå samme effekt.

Region Sjælland og Region Midtjylland: Opgørelser for henholdsvis september 2016 og oktober 2016 viser, at der på et sammenligneligt patientgrundlag første år anvendes henholdsvis ca. 25 % og ca. 11 % højere forbrug af ranibizumab end aflibercept for at opnå samme effekt. Forskellen vurderes at skyldes en usikkerhed som følge af antallet af patienter der indgår i beregningen (den høje procent) samt lokale kapacitetsproblemer (den lave procent).

Det har ikke været muligt at opnå systematiske data fra Region Nordjylland og Region Syddanmark

Der er i 2016 publiceret et studium (25), som på baggrund af registreringer af anti-VEGF behandling i Landspatientregistret i Danmark viser en stigning i antallet af behandlinger pr. patient fra 2012 til 2014. Baseret på studiets tilrettelæggelse, herunder manglede validering af data og risiko for selektionsbias, har RADS ikke fundet det anvendeligt og har derfor valgt at se bort fra dette studium.

Delkonklusion

På baggrund af dette konkluderer RADS, at der for våd AMD, under danske forhold, det første år skal gives 17 % flere injektioner ranibizumab for at opnå samme effekt som med aflibercept.

12.2. Den vurderede litteratur

Den vurderede litteratur beskriver undersøgelser, som har anvendt en række forskellige behandlingsregimer. Disse omfatter behandlinger med fast interval gennem studieperioden, regimer der starter med et antal (f.eks. 3 eller 5) injektioner med et fast interval, hvorefter patienten kontrolleres videre med samme interval, og behandles når visse kriterier for manglende effekt eller recidiv er opfyldt (såkaldt pro re nata, PRN), eller hvor kontrol- og behandlingsintervallet ændres (treat and extend), afhængigt af behandlingseffekten. De forskellige studiedesigns er i meget vid udstrækning blevet differentieret, således at der altid kan findes argumenter for at forskelle enten skyldes, eller ikke skyldes, omstændighederne under forsøgene, hvor det måtte være belejligt. I praksis vurderer RADS at behandlingerne imidlertid er meget sammenlignelige, og patienter i en PRN protokol vil i nogle tilfælde få helt den samme behandling som patienter i de øvrige protokoller.

For at kunne sammenligne resultaterne fra de forskellige studier har RADS derfor set bort fra de betegnelser, som er anvendt til at beskrive de enkelte behandlingsregimer, og har i stedet inddraget antallet af givne injektioner efter 12 og 24 måneder, og relateret dette til effekten af behandlingen, med særligt fokus på synsstyrken.

Våd AMD

Hvis man ser bort fra et enkelt studium, PIER studiet, hvor RADS-udvalget vurderer at der var tale om underbehandling, så vinder man efter 12 måneder i gennemsnit ca. 0,86 ETDRS bogstav pr. injektion (gennemsnit af 6 studier (26-29)), mens effekten af aflibercept i et enkelt studium var 1,12 ETDRS bogstav pr. injektion.

DME

Ved behandling med ranibizumab vinder man efter 12 måneder 0,97 ETDRS bogstaver pr. injektion (gennemsnit af 6 studier (1,2,7,9,11,16)), mens man ved behandling med aflibercept i gennemsnit vinder 1,31 ETDRS bogstav pr. injektion (gennemsnit af 2 studier (15)). Denne konklusion er uændret hvis man kun inddrager studier med et sammenligneligt antal injektioner.

CVO

Ved behandling med ranibizumab vinder man efter 12 måneder 1,51 ETDRS bogstaver pr. injektion (1 studium (30)), mens man ved behandling med aflibercept vinder 1,86 ETDRS bogstav pr. injektion (1 studium (31)).

Samlet støtter denne evidens konklusionerne vedrørende den ligestilling for de to lægemidler, som fremkommer af de danske erfaringer med behandling af våd AMD.

Delkonklusion

RADS har valgt at se på behandlingen over det første år med hensyn til DME og RVO og ikke inddraget data fra 12-24 måneder. Dette begrundet i, at patientandelen er meget lille i forhold til den samlede anvendelse af anti-VEGF i Danmark, samt at det blandt disse kun er en delmængde, der fortsætter behandlingen ud over 1 år.

Konklusion

På baggrund af ovenstående konkluderer RADS, at der for diagnoserne våd AMD, DME og CVO skal gives 17 % flere injektioner ranibizumab for at opnå samme effekt som med aflibercept, svarende til 7 injektioner ranibizumab for hver 6 injektioner aflibercept.

Lægemiddel (intravitreal)	Dosering (aktivt stof)	Loading dose (de første 3 mdr.)	Vanlig vedligeholdelsesbehandling (resterende 9 mdr.)	Sammenligningsgrundlag
ranibizumab	0,5 mg pr. øje	3 x 1 injektioner pr. øje	4 injektioner pr. øje	7 injektioner
aflibercept	2 mg pr. øje	3 x 1 injektioner pr. øje	3 injektioner pr. øje	6 injektioner

For begge præparater forventes behandlingshyppigheden efter de tre første behandlinger det første år (loading fasen) videreført indtil der foretages behandlingsskift eller seponering.

Overgangen fra faglige anbefalinger til lægemiddelrekommandation

Sammenligningsgrundlaget er udelukkende en redegørelse for RADS' grundlag for og vurdering af, hvilket af flere ligestillede lægemidler, der er billigst. Vurderingen foretages ved at sammenholde pris pr. injektion ganget med det samlede antal anført pr. generisk lægemiddel i ovenstående skema.

Sammenligningsgrundlaget er ikke henvendt til den behandlende sygehuslæge, og tabellen er således ikke en behandlingsalgoritme.

13 Kriterier for igangsætning af behandling

Inklusionskriterier

- Patienter med DME der omfatter centralsynet
- Patienter uden involvering af fovea centralis og med manglende behandlingseffekt af fotokoagulation.

Eksklusionskriterier for anti-VEGF behandling af DME

- Relativ kontraindikation er vaskulært (kardial/cerebral) insult \leq 3 mdr.

14 Monitorering af effekt og bivirkninger

Opfølgende kontroller inden for 1-2 måneder efter behandling

- Synsstyrken, fortrinsvis målt med ETDRS tavle
- Bestemmelse af nethindetykkelse og morfologi med OCT scanning
- Måling af øjentrykket efter behov
- Spaltelampeundersøgelse, evt. med farvefundusfoto.

Genbehandlingskriterier

- Tiltagende ødem/forværring af visus hos en patient, der tidligere har responderet godt på behandlingen.
- Ved synsstyrke på færre end eller lig 0,1/35 ETDRS bogstaver, kun hvis væsentlige grunde taler for yderligere injektioner, f.eks. at der er tale om sidste øje, subjektiv god funktionalitet.

Genbehandlingsregime

- 1–3 injektioner efter individuel vurdering

Behandlingspause

- Ved stabilisering af synsstyrken og nethindetykkelsen

Kontrolregime

- Kontrolintervallet er 4–6 uger, hvilket kan forlænges efter individuel vurdering
- Undersøgelse som efter injektion med individualiseret måling af øjentrykket

15 Kriterier for skift af behandling

Ved behandlingssvigt af 1. linje behandling, anbefaler RADS, baseret på retrospektive studier (32,33) samt klinisk erfaring fra de danske øjenafdelinger, at der forsøges behandling med det andet anti-VEGF præparat. RADS anbefaler, at erfaringer fra den sekventielle behandling med anti-VEGF registreres med henblik på systematisk granskning. Ved manglende behandlingseffekt eller anvendelighed af anti-VEGF kan forsøges med dexamethason.

Overordnet sigtes der mod at kunne give retinal fotokoagulation for at opnå en varig effekt.

16 Kriterier for seponering af behandling

- Manglende effekt på synsstyrken og nethindetykkelsen
- Stabilisering af synsstyrken og nethindetykkelsen, sædvanligvis vurderet ved to på hinanden følgende kontroller
- Reduktion af synsstyrken til under 0,05.

17 Algoritme

Se afsnit 11.

18 Monitorering af lægemiddelforbruget

Der forventes ca. 950 nye øjne med behandlingsbehov årligt.

19 Kriterier for revurdering af baggrundsnotatet

RADS baggrundsnotater inkl. behandlingsvejledninger revurderes som udgangspunkt hvert 3. år. Såfremt der indtræder ændringer, som skønnes at have væsentlig indflydelse på anvendelsen af anti-VEGF ved DME sker det iht. RADS procedure herfor.

20 Referencer

- (1) Massin P, Bandello F, Garweg JG, Hansen LL, Harding SP, Larsen M, et al. Safety and efficacy of ranibizumab in diabetic macular edema (RESOLVE Study): a 12-month, randomized, controlled, double-masked, multicenter phase II study. *Diabetes Care* 2010 Nov;33(11):2399-2405.
- (2) Bressler NM, Varma R, Suner IJ, Dolan CM, Ward J, Ehrlich JS, et al. Vision-related function after ranibizumab treatment for diabetic macular edema: results from RIDE and RISE. *Ophthalmology* 2014 Dec;121(12):2461-2472.
- (3) Brown DM, Nguyen QD, Marcus DM, Boyer DS, Patel S, Feiner L, et al. Long-term outcomes of ranibizumab therapy for diabetic macular edema: the 36-month results from two phase III trials: RISE and RIDE. *Ophthalmology* 2013 Oct;120(10):2013-2022.
- (4) Yanagida Y, Ueta T. Systemic safety of ranibizumab for diabetic macular edema: meta-analysis of randomized trials. *Retina* 2014 Apr;34(4):629-635.
- (5) Abouammoh MA. Ranibizumab injection for diabetic macular edema: meta-analysis of systemic safety and systematic review. *Can J Ophthalmol* 2013 Aug;48(4):317-323.
- (6) Nguyen QD, Shah SM, Heier JS, Do DV, Lim J, Boyer D, et al. Primary End Point (Six Months) Results of the Ranibizumab for Edema of the mAcula in diabetes (READ-2) study. *Ophthalmology* 2009 Nov;116(11):2175-81.e1.
- (7) Mitchell P, Bandello F, Schmidt-Erfurth U, Lang GE, Massin P, Schlingemann RO, et al. The RESTORE study: ranibizumab monotherapy or combined with laser versus laser monotherapy for diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2011 Apr;118(4):615-625.
- (8) Mitchell P, Bressler N, Tolley K, Gallagher M, Petrillo J, Ferreira A, et al. Patient-reported visual function outcomes improve after ranibizumab treatment in patients with vision impairment due to diabetic macular edema: randomized clinical trial. *JAMA Ophthalmol* 2013 Oct;131(10):1339-1347.
- (9) Berger A, Sheidow T, Cruess AF, Arbour JD, Courseau AS, de Takacs F. Efficacy/safety of ranibizumab monotherapy or with laser versus laser monotherapy in DME. *Can J Ophthalmol* 2015 Jun;50(3):209-216.
- (10) Bressler SB, Almkhatar T, Bhorade A, Bressler NM, Glassman AR, Huang SS, et al. Repeated intravitreal ranibizumab injections for diabetic macular edema and the risk of sustained elevation of intraocular pressure or the need for ocular hypotensive treatment. *JAMA Ophthalmol* 2015 May;133(5):589-597.
- (11) Comyn O, Sivaprasad S, Peto T, Neveu MM, Holder GE, Xing W, et al. A randomized trial to assess functional and structural effects of ranibizumab versus laser in diabetic macular edema (the LUCIDATE study). *Am J Ophthalmol* 2014 May;157(5):960-970.

- (12) Chen G, Li W, Tzekov R, Jiang F, Mao S, Tong Y. Ranibizumab monotherapy or combined with laser versus laser monotherapy for diabetic macular edema: a meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS One* 2014 Dec 26;9(12):e115797.
- (13) Virgili G, Parravano M, Menchini F, Evans JR. Anti-vascular endothelial growth factor for diabetic macular oedema. *Cochrane Database Syst Rev* 2014 Oct 24;(10):CD007419. doi(10):CD007419.
- (14) Do DV, Nguyen QD, Boyer D, Schmidt-Erfurth U, Brown DM, Vitti R, et al. One-year outcomes of the da Vinci Study of VEGF Trap-Eye in eyes with diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2012 Aug;119(8):1658-1665.
- (15) Korobelnik JF, Do DV, Schmidt-Erfurth U, Boyer DS, Holz FG, Heier JS, et al. Intravitreal aflibercept for diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2014 Nov;121(11):2247-2254.
- (16) Diabetic Retinopathy Clinical Research Network, Wells JA, Glassman AR, Ayala AR, Jampol LM, Aiello LP, et al. Aflibercept, bevacizumab, or ranibizumab for diabetic macular edema. *N Engl J Med* 2015 Mar 26;372(13):1193-1203.
- (17) Jampol LM, Glassman AR, Bressler NM, Wells JA, Ayala AR, Diabetic Retinopathy Clinical Research Network. Anti-Vascular Endothelial Growth Factor Comparative Effectiveness Trial for Diabetic Macular Edema: Additional Efficacy Post Hoc Analyses of a Randomized Clinical Trial. *JAMA Ophthalmol* 2016 Oct 6.
- (18) Korobelnik JF, Kleijnen J, Lang SH, Birnie R, Leadley RM, Misso K, et al. Systematic review and mixed treatment comparison of intravitreal aflibercept with other therapies for diabetic macular edema (DME). *BMC Ophthalmol* 2015 May 15;15:52-015-0035-x.
- (19) Regnier S, Malcolm W, Allen F, Wright J, Bezlyak V. Efficacy of anti-VEGF and laser photocoagulation in the treatment of visual impairment due to diabetic macular edema: a systematic review and network meta-analysis. *PLoS One* 2014 Jul 16;9(7):e102309.
- (20) Boyer DS, Yoon YH, Belfort R, Jr, Bandello F, Maturi RK, Augustin AJ, et al. Three-year, randomized, sham-controlled trial of dexamethasone intravitreal implant in patients with diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2014 Oct;121(10):1904-1914.
- (21) Gillies MC, Lim LL, Campain A, Quin GJ, Salem W, Li J, et al. A randomized clinical trial of intravitreal bevacizumab versus intravitreal dexamethasone for diabetic macular edema: the BEVORDEX study. *Ophthalmology* 2014 Dec;121(12):2473-2481.
- (22) Brynskov T, Kemp H, Sorensen TL. No cases of endophthalmitis after 20,293 intravitreal injections in an operating room setting. *Retina* 2014 May;34(5):951-957.
- (23) Sørensen J, Theilmann T, Bräunerner H. Amgros Projektrapport: Afdækning af muligheder for at anvende omkostningsmodeller på KTB-lægemidler i det danske sygehusvæsen 2016 Notat 8 (Case studie: Potentielle tids- og omkostningsbesparelser ved overgang fra manuelt optrukne sprøjter til forfyldte sprøjter med Lucentis (ranibizumab). 2016.
- (24) Rasmussen A, Sander B, Larsen M, Brandi S, Fuchs J, Hansen LH, et al. Neovascular age-related macular degeneration treated with ranibizumab or aflibercept in the same large clinical setting: visual outcome and number of injections. *Acta Ophthalmol* 2016 Aug 18.

- (25) Vorum H, Olesen TK, Zinck J, Storling Hedegaard M. Real world evidence of use of anti-VEGF therapy in Denmark. *Curr Med Res Opin* 2016 Aug 22:1-8.
- (26) Rosenfeld PJ, Brown DM, Heier JS, Boyer DS, Kaiser PK, Chung CY, et al. Ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med* 2006 Oct 5;355(14):1419-1431.
- (27) Heier JS, Brown DM, Chong V, Korobelnik JF, Kaiser PK, Nguyen QD, et al. Intravitreal aflibercept (VEGF trap-eye) in wet age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2012 Dec;119(12):2537-2548.
- (28) Wyckoff CC, Croft DE, Brown DM, Wang R, Payne JF, Clark L, et al. Prospective Trial of Treat-and-Extend versus Monthly Dosing for Neovascular Age-Related Macular Degeneration: TREX-AMD 1-Year Results. *Ophthalmology* 2015 Dec;122(12):2514-2522.
- (29) Ho AC, Busbee BG, Regillo CD, Wieland MR, Van Everen SA, Li Z, et al. Twenty-four-month efficacy and safety of 0.5 mg or 2.0 mg ranibizumab in patients with subfoveal neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2014 Nov;121(11):2181-2192.
- (30) Campochiaro PA, Brown DM, Awh CC, Lee SY, Gray S, Saroj N, et al. Sustained benefits from ranibizumab for macular edema following central retinal vein occlusion: twelve-month outcomes of a phase III study. *Ophthalmology* 2011 Oct;118(10):2041-2049.
- (31) Boyer D, Heier J, Brown DM, Clark WL, Vitti R, Berliner AJ, et al. Vascular endothelial growth factor Trap-Eye for macular edema secondary to central retinal vein occlusion: six-month results of the phase 3 COPERNICUS study. *Ophthalmology* 2012 May;119(5):1024-1032.
- (32) Batioglu F, Demirel S, Ozmert E, Abdullayev A, Bilici S. Short-term outcomes of switching anti-VEGF agents in eyes with treatment-resistant wet AMD. *BMC Ophthalmol* 2015 Apr 11;15:40-015-0025-z.
- (33) Lehmann-Clarke L, Dirani A, Mantel I, Ambresin A. The effect of switching ranibizumab to aflibercept in refractory cases of macular edema secondary to ischemic central vein occlusion. *Klin Monbl Augenheilkd* 2015 Apr;232(4):552-555.

21 Fagudvalgets sammensætning

Fagudvalgets sammensætning	<p>Toke Bek, Formand, overlæge, professor dr.med. HD(O) Dansk Oftalmologisk Selskab</p> <p>Katja Christina Schielke, Overlæge, Region Nordjylland</p> <p>Sidsel Ehlers Klug, Afdelingslæge Region Midtjylland</p> <p>Jesper Pindbo Vestergaard, Overlæge Region Syddanmark</p> <p>Torben Lykke Sørensen, Overlæge, professor, dr.med. Region Sjælland</p> <p>Jørgen Ebbe Villumsen, Overlæge dr.med. Region Hovedstaden</p> <p>Daniel Pilsgaard Henriksen, Læge, ph.d. Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi</p> <p>Philip Højrizi, Farmaceut Dansk Selskab for Sygehusapoteksledelse</p>
-----------------------------------	---

22 Ændringslog

Version	Dato	Ændring
1.0		
1.1	April 2015	Tilføjelse af aflibercept og dexametason baseret på EMA godkendt indikationsudvidelse til anvendelse ved DME
2.0		Revurdering

23 Bilagsoversigt

Bilag 1: Søgestreng
Bilag 2: Litteraturflow

Bilag 1 - Søgestreng

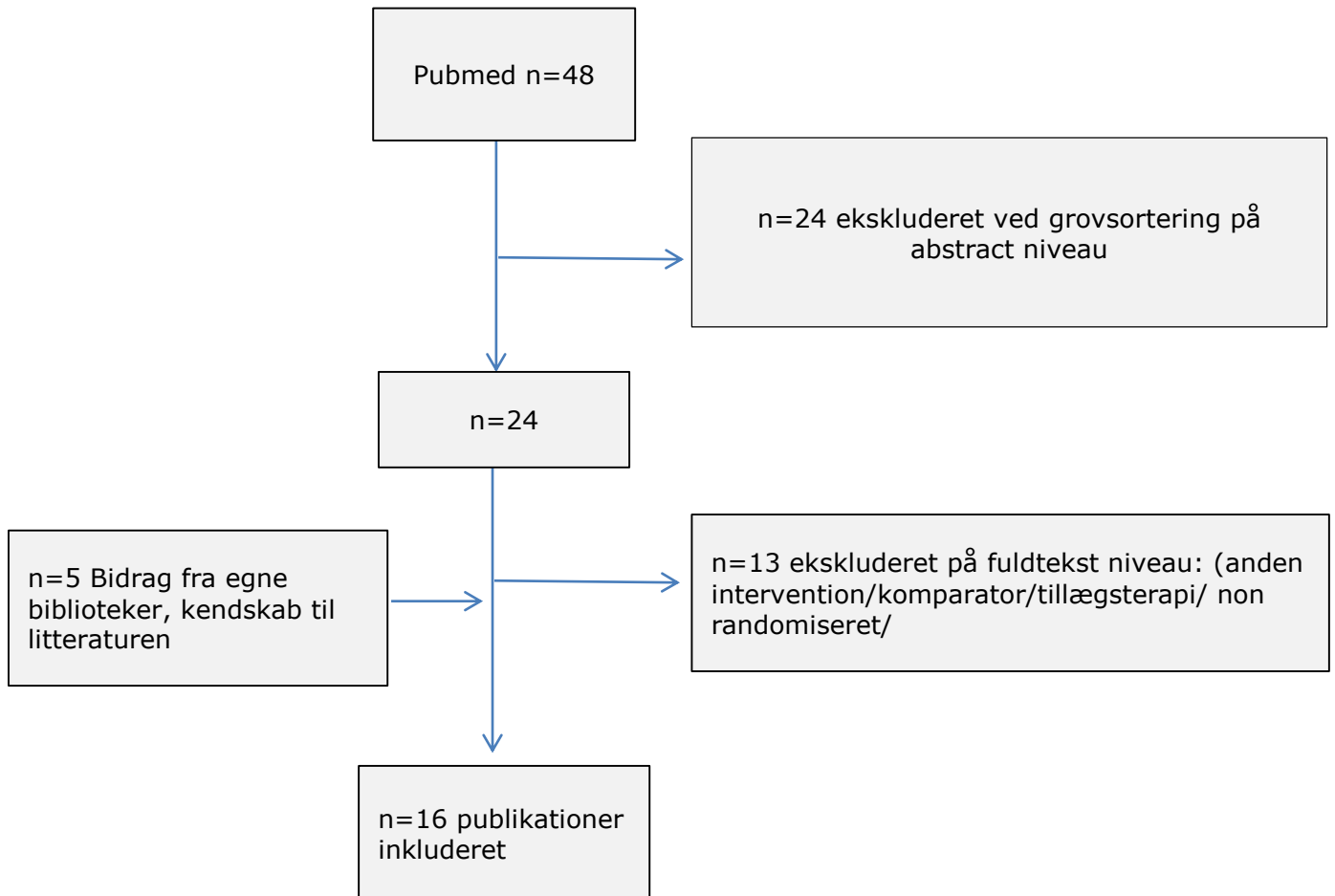
DME RCT: (diabetic[All Fields] AND ("macular edema"[MeSH Terms] OR ("macular"[All Fields] AND "edema"[All Fields]) OR "macular edema"[All Fields] OR ("macular"[All Fields] AND "oedema"[All Fields]) OR "macular oedema"[All Fields])) AND (("ranibizumab"[Supplementary Concept] OR "ranibizumab"[All Fields]) OR ("aflibercept"[Supplementary Concept] OR "aflibercept"[All Fields]) OR ("dexamethasone"[Supplementary Concept] OR "dexamethasone"[All Fields])) AND ((Randomized Controlled Trial[ptyp]) AND English[lang] AND "humans"[MeSH Terms] AND ("2013/01/01"[PDAT] : "2016/05/16"[PDAT]))

DME metaanalyser: (diabetic[All Fields] AND ("macular edema"[MeSH Terms] OR ("macular"[All Fields] AND "edema"[All Fields]) OR "macular edema"[All Fields] OR ("macular"[All Fields] AND "oedema"[All Fields]) OR "macular oedema"[All Fields])) AND (("ranibizumab"[Supplementary Concept] OR "ranibizumab"[All Fields]) OR ("aflibercept"[Supplementary Concept] OR "aflibercept"[All Fields]) OR ("dexamethasone"[Supplementary Concept] OR "dexamethasone"[All Fields])) AND ((Meta-analysis[ptyp]) AND English[lang] AND "humans"[MeSH Terms] AND ("2013/01/01"[PDAT] : "2016/05/16"[PDAT]))

Søgekriterier for træk fra DPDS: Sagsafslutningsdato 010114 – 300616, sagsstatus lukket. Hændelsesbeskrivelse indeholder Lucentis og Eylea eller Lucentis eller Eylea eller handelsnavn indeholder Lucentis eller Eylea

Bilag 2 - litteraturflow

Flow: RCT'er (fase 1)



Meta-analyser (Fase 2)

