

Baggrundsnotat for behandling af retinal veneokklusion (RVO)

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 Lægemiddelkomitéer Sygehusapoteker Andre relevante interessenter	
Udarbejdet af	Fagudvalget for medicinsk behandling af aldersrelateret maculadegeneration (våd AMD), diabetisk maculødem og retinal veneokklusion under Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin	
Godkendt af RADS	30. november 2016	Version: 2.0 Dok.nr: 267430 Offentliggjort: december 2016

Indholdsfortegnelse

1 Formål	2
2 RADS anbefalinger	2
3 Forkortelser	2
4 Baggrund.....	3
5 Lægemidler.....	3
6 Metode	4
7 Effekt og bivirkninger	5
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	13
13 Kriterier for igangsætning af behandling	16
14 Monitorering af effekt og bivirkninger	16
15 Kriterier for skift af behandling	16
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 - litteraturløb	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 central veneokklusion og grenveneokklusion med væskeansamling i nethindens skarpe syn:

- Anvend ranibizumab eller aflibercept, evt. efterfuldt af laserbehandling af nethinden såfremt der er tale om grenveneokklusion.
- Overvej dexamethason.

Valg af behandling ved grenveneokklusion uden væskeansamling i nethindens skarpe syn:

- Anvend laserbehandling af nethinden.

3 Forkortelser

AMD	Aldersrelateret maculadegeneration
DOS	Dansk Oftalmologisk Selskab
DPSD	Dansk Patientsikkerhedsdatabase
ETDRS	Early Treatment of Diabetic Retinopathy Study
IOP	Intraocular pressure/ Intraokulært tryk
OCT	Optisk Cohærens Tomografi
PDT	Photodynamic Therapy
PRN	Pro Re Nata/efter behov
RADS	Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin
RPE	Retinal Pigmentepital
RVO	Retinal Veneokklusion
T&E	Treat and extent
UTH	Utilsigtede Hændelser
VEGF	Vascular Endothelial Growth Factor

4 Baggrund

4.1 Introduktion

Baggrundsnotatet vedrører medicinsk behandling af retinal veneokklusion (RVO). Sygdommen medfører en smertefri, men pludselig synsnedsættelse inden for minutter til timer, betinget af en blodprop i øjets vener.

RVO er den næsthøypigste retinale vaskulære sygdom efter forandringer på øjets nethinde som følge af sukkersyge (diabetisk retinopati). RVO kan opdeles i grenveneokklusion (BRVO) (inkl. hemiretinal veneokklusion (HRVO)), som omfatter dele af nethindens blodforsyning og central retinal veneokklusion (CRVO), som omfatter hele nethindens blodforsyning.

RVO kan behandles med retinal fotokoagulation og medicinsk behandling med anti-VEGF eller intravitreal steroid. Behandlingen af RVO 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

Behandling af RVO med anti-VEGF udgør sammen med anti-VEGF behandling af diabetisk makulært ødem (DME) og aldersrelateret maculadegeneration (AMD) en stadig stigende aktivitet på de øjenafdelinger, som forestår behandlingerne. Dette er i øjeblikket én afdeling i hver region, samt enkelte satellitafdelinger.

De eksisterende epidemiologiske undersøgelser (jf. Dansk Oftalmologisk Selskab) viser en incidens af RVO på 520/million pr. år, svarende til ca. 2.800 veneokklusioner i Danmark. Heraf 440/million pr. år grenveneokklusioner (BRVO) svarende til ca. 2.400 tilfælde og 80/million pr. år centralveneokklusioner (CRVO), svarende til ca. 400 tilfælde.

Det forudsættes, at behandlingsvejledningen vil omfatte mindst 70 % af alle nydiagnostiserede øjne som kandidater til medicinsk behandling af RVO.

5 Lægemidler

RADS har vurderet følgende lægemidler:

VEGF-hæmmere:

ranibizumab (S01LA04)

aflibercept (S01LA05)

Intravitreal 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

Fagudvalget beskæftiger sig med følgende kliniske spørgsmål: Hvilke lægemidler i hvilke doser er ligestillede til synsforbedrende eller synsbevarende behandling af RVO?

6.2 Populationer, interventioner, komparatorer og kritiske effektmål

Population (P)

Patienter med RVO, som ikke tidligere har modtaget behandling med anti-VEGF. Der skelnes mellem følgende grupper:

- P₁: Patienter med CRVO
- P₂: Patienter med BRVO

Interventioner (I)

For patientgruppen P₁ vurderes følgende interventioner:

- I₁: Anti-VEGF (ranibizumab, aflibercept)
- I₂: Intravitreal steroid (dexamethason)

For patientgruppen P₂ vurderes følgende interventioner:

- I₃: Retinal fotokoagulation
- I₄: Anti-VEGF (ranibizumab, aflibercept)
- I₅: Intravitreal steroid (dexamethason)

Komparatorer (C)

- C₁: Retinal fotokoagulation
- C₂: Anti-VEGF (ranibizumab)
- C₃: Intravitreal steroid (dexamethason)
- C₄: Sham (Placebo)

Kritiske (evt. vigtige) effekt-/bivirkningsmål

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) samt hjerte/karsygdom med dødeligt udfald

O₄: Patientoplevelt kvalitet bedømt med VFQ (Visual Function Questionnaire). VFQ angives som værdi fra 0-100 point.

En ændring på 15 ETDRS bogstaver anses for klinisk relevant. En reduktion af nethindetykkelsen 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 valgt at tage udgangspunkt i det først udarbejdede baggrundsnotat for dette terapiområde, og har 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, lægemidlernes effekt og bivirkninger.

7.1. Sammenligninger af behandling med placebo

7.1.1 Retinal fotokoagulation

Patientgruppe 1: Centralveneokklusion (CRVO)

CVOS (1) - Central Vein Occlusion Study.

Undersøgelsen omfattede 154 øjne med ødem i den centrale del af nethinden (maculaområdet) samt synsstyrke < 0,5 ved inklusionen. Patienterne blev randomiseret til enten at få foretaget fotokoagulation af nethinden eller ingen behandling (kontrol). Grupperne blev fulgt hver 4. måned i op til 3 år.

Resultat af de valgte effektmål

O₁: Der var ingen signifikant forskel på synsstyrken mellem de to grupper i observationsperioden eller ved studiets afslutning.

O₂: Ikke belyst.

O₃: Ikke belyst.

O₄: Ikke belyst.

Delkonklusion

Fotokoagulation forbedrer ikke synsstyrken ved CVO.

Patientgruppe 2: Grenveneokklusion (BRVO)

BVOS (2) - Branch Vein Occlusion Study.

Undersøgelsen omfattede 139 øjne med symptomdebut mellem de foregående 3 og 18 måneder. Inklusionskriterium: En synsstyrke < 0,5. Patienterne blev randomiseret til enten at få foretaget makulær fotokoagulation eller ingen behandling (kontrol).

Resultat af de valgte effektmål

- O₁: Efter 3 år var der signifikant flere (65,0 %) i interventionsgruppen end i kontrolgruppen (37 %) hos hvem synsstyrken var forbedret mere end 2 Snellen linjer (svarende til 10 ETDRS bogstaver). Dette svarer til en effekt hos 280 pr. 1000 behandlede. Denne effekt må antages at være et overestimat i forhold til hvis patienterne var blevet vurderet baseret på en forbedring på 15 ETDRS bogstaver.
- O₂: Effekten på nethindetykkelsen ikke belyst.
- O₃: Ikke belyst.
- O₄: Ikke belyst.

Delkonklusion

Makulær fotokoagulation forbedrer synsstyrken ved BRVO signifikant i op til mindst 3 år.

7.1.2. Ranibizumab

Patientgruppe 1: Central veneokklusion (CVO)

CRUISE (3): I undersøgelsen blev 392 patienter randomiseret til behandling med ranibizumab eller placebo. Inklusionskriterierne var: Non-iskæmisk CVO (normalt afferent pupilrespons), symptomdebut indenfor 12 måneder, synsstyrke mellem 0,0625 og 0,5 og en central nethindetykkelse på > 250 my. De første 6 måneder blev der givet injektion / sham injektion hver måned efterfulgt af månedlig kontrol de følgende 6 måneder, hvor der blev givet injektion med ranibizumab hvis synsstyrken < 0,5 eller den centrale nethindetykkelse > 250 my.

Resultat af de valgte effektmål

- O₁: 50,8 % (intervention med 0,5 mg) vs. 33,1 % (sham) fik en fremgang i synsstyrken på mere end 15 ETDRS bogstaver efter 12 måneder. Dette svarer til en effekt hos 177 pr. 1000 behandlede patienter. Synsstyrken i interventionsgruppen og i placebogruppen nærmede sig imidlertid hinanden i tidsrummet fra 6 til 12 måneder efter behandlingen blev igangsat.
- O₂: Den centrale nethindetykkelse blev reduceret 452,3 my i behandlingsgruppen (intervention med 0,5 mg) vs. 167,7 my i placebogruppen.
- O₃: Der er rapporteret meget få bivirkninger, som ikke udgør nogen barrierer for behandlingen.
- O₄: Den patientoplevede kvalitet var signifikant bedre i behandlingsgruppen (forbedring med 6,2 VFQ point) end i placebogruppen (forbedring med 2,8 VFQ point), men ikke efter 12 måneder, hvor der var en forbedring på 6,6 VFQ point i behandlingsgruppen vs. 5,0 point i placebogruppen.

ROCC(4): Undersøgelsen inkluderede 32 patienter, som blev randomiseret til behandling med ranibizumab 0,5 mg eller placebo. Inklusionskriterier: Symptomdebut indenfor 6 måneder, synsstyrke mellem 0,025 og 0,5, samt cystoidt nethindeødem bekræftet ved OCT-scanning. I interventionsgruppen blev givet 3 injektioner med en måneds mellemrum efterfulgt af månedlige kontroller og behandling ved makulært ødem i 6 måneder.

Resultat af de valgte effektmål

- O₁: Interventionsgruppen opnåede i gennemsnit en fremgang på 16 ETDRS trin (+/- 14) vs. -5 (+/-15) ETDRS trin i placebogruppen.
Effekten på synsstyrken er ikke opgjort som ændring af 15 ETDRS trin.
- O₂: Den centrale nethindetykkelse blev reduceret 411,0 my i interventionsgruppen og 86,0 my i placebogruppen.
- O₃: Der er rapporteret meget få bivirkninger, som ikke udgør nogen barrierer.
- O₄: Er ikke belyst.

Patientgruppe 2: Grenveneokklusion (BRVO)

BRAVO(5). Undersøgelsen omfattede 397 patienter. Inklusionskriterierne var: BRVO med symptomdebut inden for de foregående 12 måneder, en synsstyrke mellem 0,05 og 0,5 og en central nethindetykkelse på >250 my. Der blev givet månedlige injektioner i de første 6 måneder i interventionsgruppen og sham injektion i placebogruppen. I de følgende 6 måneder blev der behandlet efter behov i begge grupper.

Resultat af de valgte effektmål

- O₁: 61,1 % af patienterne som havde fået intervention med 0,5 mg vs. 28,8 % i kontrolgruppen fik en forbedring af synsstyrken på mere end 15 ETDRS bogstaver efter 6 måneder havde. Dette svarer til en effekt hos 323 pr. 1000 behandlede patienter.
Efter 12 måneder havde 60,3 % i interventionsgruppen vs. 43,9 % i kontrolgruppen opnået en forbedring af synsstyrken på mere end 15 ETDRS bogstaver. Dette svarer til en effekt hos 164 pr. 1000 patienter.
- O₂: Efter 6 måneder blev den centrale nethindetykkelse reduceret signifikant mere (345,2 my) i interventionsgruppen end i kontrolgruppen (157,7 my). Der var tilsvarende signifikant forskel mellem interventionsgruppen (347,4 my) og kontrolgruppen (273,7 my) efter 12 måneder.
- O₃: Der er rapporteret meget få bivirkninger, som ikke udgør nogen barrierer for behandlingen.
- O₄: Den patientoplevede kvalitet viste i interventionsgruppen en forbedring på 10,4 VFQ point efter 6 måneder og 10,2 point efter 12 måneder, vs. henholdsvis 5,4 og 7,4 point i kontrolgruppen.

Delkonklusion

Hos patienter med non-iskæmisk CVO var der efter behandling med ranibizumab en positiv effekt på den centrale nethindetykkelse efter 6 måneder, og på synsstyrken efter såvel 6 som 12 måneder. Synsstyrken i interventionsgruppen og i placebogruppen nærmede sig imidlertid hinanden mellem 6 og 12 måneder.

Patienter med BRVO har efter 12 måneder bedre synsstyrke efter intervention med ranibizumab end efter placebo.

7.1.3 Aflibercept

Patientgruppe 1: Central veneokklusion (CVO)

COPERNICUS(6,7): Undersøgelsen omfattede 189 patienter med CVO med symptomdebut inden for de foregående 9 måneder. Inklusionskriterier: Synsstyrke mellem 0,0625 og 0,5 og central nethindetykkelse > 250 my. De første 6 måneder blev der givet månedlige injektioner/sham injektion efterfulgt af behandling efter behov. Der foreligger resultater efter 6, 12 og 24 måneder. For så vidt angår sammenligningen af aflibercept med placebo er data

kun valide for de første 6 måneder, da placebogruppen herefter havde mulighed for behandling med aflibercept i et PRN regime.

Resultat af de valgte effektmål

- O₁: Efter 6 måneder var: Gennemsnitsvisus forbedret 17,3 ETDRS bogstaver i interventionsgruppen og faldet 4,0 ETDRS bogstaver i kontrolgruppen. En bedring med > 15 ETDRS bogstaver hos 56,1 % af patienter i interventionsgruppen (2 mg) og hos 12,3 % i placebogruppen. Dette svarer til en effekt hos 438 pr. 1000 behandlede patienter.
- O₂: Efter 6 måneder var der en signifikant større reduktion af den centrale nethindetykkelse (457,2 my) i interventionsgruppen end i kontrolgruppen (144,8 my). Efter 12 måneder var der signifikant større reduktion af den centrale nethindetykkelse i behandlingsgruppen (413,0 my) end i kontrolgruppen (381,8 my). Efter 24 måneder var der signifikant større reduktion af den centrale nethindetykkelse i behandlingsgruppen (390,0 my) end i kontrolgruppen (343,3 my).
- O₃: Der er rapporteret meget få bivirkninger, som ikke udgør nogen barrierer for behandlingen.
- O₄: Den patientoplevede kvalitet var efter 6 måneder steget signifikant mere (7,1 VFQ point) i interventionsgruppen end i kontrolgruppen (0,7 VFQ point). Efter 12 måneder var der ingen signifikant forskel i patientoplevet kvalitet mellem de to grupper (7,5 VFQ point fremgang i interventionsgruppen og 5,1 point fremgang i kontrolgruppen). Efter 12 måneder var der ingen signifikant forskel mellem 6,3 VFQ point fremgang i interventionsgruppen og 3,6 VFQ point fremgang i kontrolgruppen

GALILEO(8). Undersøgelsen omfattede 177 patienter med CVO med symptomdebut indenfor de 9 foregående måneder. Inklusionskriterier: En synsstyrke mellem 0,0625 og 0,5 og en central nethindetykkelse > 250 my. Der blev givet månedlige injektioner i 6 måneder.

Resultat af de valgte effektmål

- O₁: I interventionsgruppen fik 60,2 % en forbedring af synsstyrken på mere end 15 ETDRS bogstaver vs. 22,1 % i kontrolgruppen. Dette svarer til en effekt hos 381 pr. 1000 behandlede patienter.
- O₂: Den centrale nethindetykkelse blev reduceret signifikant mere (448,6 my) i interventionsgruppen end i kontrolgruppen (169,3 my).
- O₃: Der er rapporteret meget få bivirkninger, som ikke udgør nogen barrierer for behandlingen
- O₄: Den patientoplevede kvalitet oplevedes signifikant mere forbedret (fremgang på 7,5 VFQ point) i interventionsgruppen end i kontrolgruppen (fremgang på 3,5 VFQ point).

Delkonklusion

Aflibercept viser en positiv effekt på visus, nethindetykkelse og VFQ ved CVO efter 6 måneder. Der foreligger extension studier, hvor randomiseringen er brudt, men som viser en tendens til samme effekt efter 12 til 24 måneder.

7.1.4 Dexamethason

Dexamethason med protraheret afgivelse i form af langsomt opløselig stav, der injiceres i øjets glaslegeme (corpus vitreum).

Patientgruppe 1: Central veneokklusion (CVO) og Patientgruppe 2: Grenveneokklusion (BRVO) GENEVA(9): Undersøgelsen inkluderede 1267 patienter, hvoraf 66 % havde BRVO og 34 % havde CVO, som blev randomiseret til behandling med ozurdex 0,35/0,7 mg eller placebo.

Inklusionskriterier: Symptomdebut for CVO mellem 6 uger til 9 måneder tidligere og BRVO 6 uger til 12 måneder tidligere, Synsstyrke mellem 0,1 og 0,4 og central nethindetykkelse > 300 my.

Resultat af de valgte effektmål

- O₁: Hos patienter med CVO vandt 29,0 % i interventionsgruppen med 0,7 mg vs. 9,0 % i kontrolgruppen mere end 15 ETDRS efter 60 dage. Dette svarer til en effekt hos 200 pr. 1000 behandlede patienter. Efter 180 dage havde 18,0 % i interventionsgruppen med 0,7 mg) vs. 12,0 % i kontrolgruppen vundet mere end 15 ETDRS bogstaver, hvilket svarer til en effekt hos 60 ud af 1000 behandlede patienter.
Hos patienter med BRVO vandt 30,0 % i interventionsgruppen med 0,7 mg vs. 13,0 % i kontrolgruppen mere end 15 ETDRS efter 60 dage. Dette svarer til en effekt hos 170 pr. 1000 behandlede patienter. Efter 180 dage havde 23,0 % i interventionsgruppen med 0,7 mg) vs. 20,0 % i kontrolgruppen vundet mere end 15 ETDRS bogstaver, hvilket svarer til en effekt hos 30 ud af 1000 behandlede patienter.
- O₂: Hos både patienter med både CVO og BRVO reduceredes den centrale nethindetykkelse efter 90 dage signifikant mere (208 my) i interventionsgruppen med 0,7 mg end i placebogruppen (85 my). Efter 180 dage blev den centrale nethindetykkelse reduceret med 119 my i interventionsgruppen med 0,7 mg sammenlignet med 119 my i placebogruppen, og denne forskel var ikke signifikant.
- O₃: Den hyppigste bivirkning var forbigående trykstigning (grøn stær) i interventionsgruppen med > 10 mm Hg hos 12,6 % efter første behandling og hos 15,4 % efter anden behandling.
Næsthypigste bivirkning var udvikling af grå stær hos 29,8 % efter to behandlinger vs. 5,7 % (placebo).
- O₄: Er ikke belyst.

Delkonklusion

Hos patienter med non-iskæmisk RVO var der en bedring af synsstyrken og en reduktion af nethindetykkelsen efter 60 dage, og effekten aftog herefter i løbet af de følgende 120 dage.

Behandlingen medfører potentielt synstruende komplikationer hos hver 8. patient efter første behandling og hos hver 6. patient efter 2. behandling. Disse komplikationer kan imidlertid behandles. Undersøgelsen belyste ikke, hvor hyppigt behandlingen skal gives eller om der er en effekt ud over 180 dage.

7.2. Sammenligninger af medicinsk behandling versus retinal fotokoagulation

7.2.1 Ranibizumab

Patientgruppe 2: Grenveneokklusion (BRVO)

Indisk studie (10): Undersøgelsen omfattede 30 patienter med BRVO med mindst 6 uger siden symptomdebut. Inklusionskriterier: Synsstyrke <0,5. Patienterne blev randomiseret til en af 3 grupper. 1. gruppe fik makulær fotokoagulation i maculaområdet, 2. gruppe fik 1 injektion ranibizumab 0,5 mg efterfulgt af makulær fotokoagulation 7 dage efter injektionen. 3. gruppe fik 3 injektioner Ranibizumab med 1 måneds mellemrum og makulær fotokoagulation 7 dage efter 1. injektion.

Resultat af de valgte effektmål

- O₁: Der var signifikant forskel i andelen af patienter, som oplevede en fremgang i synsstyrken på mere end 15 ETDRS efter 6 måneder, hvilket var 40,0 % i gruppe 2, 30,0 % i gruppe 3 og 10,0 % i gruppe 1. Dette svarer til en effekt hos hhv. 300 og 200 pr. 1000 behandlede patienter. Der var ingen signifikant forskel i den gennemsnitlige ændring i synsstyrken mellem de forskellige grupper.
- O₂: Den centrale nethindetykkelse blev reduceret signifikant mere i gruppe 3 (326,8 my) og gruppe 2 (312,9 my) end i gruppe 1 (208,7 my).
- O₃: Er ikke belyst.
- O₄: Er ikke belyst.

Delkonklusion

Ranibizumab viser en signifikant bedring af synsstyrken og reduktion af nethindetykkelsen sammenlignet med retinal fotokoagulation for patienter med BRVO efter 6 måneder, men der foreligger ikke resultater fra randomisering efter længere tid end 6 måneder.

7.2.2 Aflibercept

Patientgruppe 2: Grenveneokklusion (BRVO)

VIBRANT(11) Udført i Nordamerika og Japan. Et studie med 183 øjne randomiseret til enten behandling månedligt i 24 uger med 2 mg intravitreal aflibercept (n=91) eller makulær laser fotokoagulation (n=92). Efter 24 uger overgik aflibercept-gruppen til behandling hver 8. uge mens lasergruppen kunne få rescuebehandling i form af aflibercept behandling. Studiet forløb over 52 uger.

Inklusionskriterier: BRVO (inkl. HRVO) med varighed op til 12 måneder. Fovealt makulært ødem på OCT og synsstyrke mellem 0,0625 og 0,5.

Resultat af de valgte effektmål

- O₁: Efter 6 måneder var der en gennemsnitlig visusfremgang på 17,0 ETDRS bogstaver i aflibercept gruppen og 6,9 ETDRS bogstaver i lasergruppen.
Andelen af patienter, som oplevede en fremgang i synsstyrken på ≥ 15 ETDRS bogstaver efter 24 uger var 52,7 % for aflibercept-gruppen og 26,7 % i for lasergruppen.
- O₁: Efter 12 måneder var der en gennemsnitlig visusfremgang på 17,1 ETDRS bogstaver i aflibercept gruppen og 12,2 ETDRS bogstaver i laser+PRN gruppen. Andelen af patienter som oplevede en fremgang i synsstyrken på ≥ 15 ETDRS bogstaver var den 57,1 % for aflibercept-gruppen og 41,1 % for laser/aflibercept-PRN gruppen.
- O₂: Den centrale nethindetykkelse blev reduceret signifikant mere i aflibercept-gruppen i forhold til laser-gruppen både efter 24 (280,5 μm vs 128,0 μm) og 52 uger (283,9 μm vs 249,3 μm).
- O₃: Ingen forskel i bivirkninger som kan give anledning til behandlingsbarrierer.
- O₄: Overordnet var der ikke signifikant forskel på ændring i VFQ-25 score fra baseline til uge 52 de to grupper imellem, men på 1 undergruppe analyse (afstandsaktivitet) er der en signifikant bedre score-ændring til fordel for aflibercept-gruppen.

Delkonklusion

Aflibercept viser en signifikant bedring af synsstyrken og reduktion af nethindetykkelsen sammenlignet med retinal fotokoagulation for patienter med BRVO efter 6 måneder, men der foreligger ikke resultater fra randomisering efter længere tid end 6 måneder.

7.3. Samlet konklusion

For patientgruppe 1 (CVO)

Der er ingen signifikant effekt af fotokoagulation på synsstyrken. Påbegyndt behandling med VEGF-hæmmer inden for det første år medfører en signifikant bedring af synsstyrken hos patienter med non-iskæmisk CVO og en synsstyrke mellem 0,1 og 0,5. Denne konklusion vurderes også at gælde for non-iskæmisk CVO. Med de anvendte behandlingsregimer er der ingen signifikant forskel i effekten af ranibizumab og aflibercept.

Ved manglende behandlingseffekt af VEGF-hæmmer kan der muligvis være en positiv effekt af behandling med intravitrealt steroid på synsstyrken og nethindetykkelsen i op til 12 måneder, men denne behandling er forbundet med risiko for bivirkninger.

For patientgruppe 2 (BRVO)

Fotokoagulationsbehandling, såvel af ødem af de centrale områder af nethinden (maculaområdet) der påvirker centralsynet, som store områder med aflukkede blodkar (iskæmi) en positiv effekt på synsstyrken i op til 3 år.

Hos patienter med ødem af de centrale områder af nethinden medfører behandling med ranibizumab og med aflibercept en signifikant bedring af synsstyrken i de første 12 måneder, mens effekten herefter ikke er studeret. Behandling med anti-VEGF præparat medfører signifikant bedre visus end behandling med fotokoagulation som monoterapi i 6 måneder.

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 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 afstanden 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 veltolereret 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 indberettede 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 beskedet i Danmark, nemlig 1:22.000 (12).

Klar til brug sprøjten med Lucentis giver en marginal tidsbesparelse i forhold til anvendelse af hætteglas med Lucentis (13). 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 fra Dansk Blindesamfund baseret på invitation af 24. maj 2016. Øjenforeningen – Værn om synet - har fremsendt besvarelse på invitationen, men har ikke set sig i stand til at bidrage med synspunkter på ønsket om, at præsentere deres opfattelse af den patientoplevede kvalitet på de danske øjenafdelinger.

RADS lægger vægt på en tillem্পning af behandling med VEGF-hæmmere 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 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

RADS finder at ranibizumab og aflibercept er to ligeværdige anti-VEGF til 1. linje behandling af makulært ødem ved RVO. Intravitreal dexametason anses som 2. linje behandling pga. den relativt større risiko for komplikationer.

Evidensen peger i retning af at tidligere behandling med VEGF-hæmmer er bedre. Der er ikke fundet evidens for effekt ved tillæg af fotokoagulation til standard anti-VEGF, men det anses fortsat som et muligt supplement ud fra et lægeligt skøn.

	Ved centralveneokklusion (CRVO) og grenveneokklusion (BRVO) med centralt ødem
Anvend som 1. linje 1.valg til min. 80 % af populationen	Aflibercept eller ranibizumab
Anvend som 1. linje 2.valg til max. 20 % af populationen	Aflibercept eller ranibizumab
Overvej som 2. linje	Dexamethason

Retinal fotokoagulation kan overvejes som supplerende behandling til anførte lægemidler ved BRVO.

I de fleste tilfælde af RVO *uden* centralt ødem, vil der ikke være indikation for medicinsk behandling. I enkelttilfælde ved subjektive symptomer, som vurderes at kunne afhjælpes med medicinsk behandling, kan en VEGF-hæmmer anbefales, eventuelt i kombination med retinal fotokoagulation ved BRVO.

	Ved grenveneokklusion (BRVO) uden centralt ødem
Anvend som 1. linje 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. Hittidige 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 (14), 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 (15), 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 manglende 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 (16-19)), 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 (20-25)), mens man ved behandling med aflibercept i gennemsnit vinder 1,31 ETDRS bogstav pr. injektion (gennemsnit af 2 studier (26)). 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 (3)), mens man ved behandling med aflibercept vinder 1,86 ETDRS bogstav pr. injektion (1 studium (6)).

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 (intravitrealt)	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

Symptomdebut inden for de seneste 12 måneder med synspåvirkning og retinalt ødem (central retinatykkelse ≥ 250 μm) på baggrund af RVO. Behandlingsgrænserne for synsstyrken ligger i randomiserede studier ofte mellem 0,1 og 0,5, men symptomgivende makulært ødem bør også behandles, selv om synsstyrken er højere. Er synsstyrken $\leq 0,1$ efter loading dose, bør man kun i særlige tilfælde fortsætte behandlingen.

Ved både BRVO og CRVO bør behandlingen iværksættes hurtigst muligt, men vurderes en BRVO ved den samlede oftalmologiske undersøgelse at være mild af karakter, og i udbredelsen, kan man i udvalgte tilfælde vælge at observere i en periode med regelmæssige kontroller. Fx hver 4. uge.

14 Monitorering af effekt og bivirkninger

Opfølgende kontroller inden for 1-3 måneder ved ranibizumab og aflibercept. Der bør gives kontroltider med kort interval, fx 4 uger, de første måneder i tilfælde af behandlingspause.

1. Synsstyrke
2. Måling af øjentryk
3. Spaltelampeundersøgelse inkl. vurdering af, om der er irisrubeose
4. Gonioskopi ved svær CRVO (dårligt visus, mange hæmoragier, stort ødem)
5. Oftalmoskopi eller fundusfoto
6. Vurdering af den centrale nethindetykkelse og nethindemorfologien med OCT.

15 Kriterier for skift af behandling

Ved manglende effekt på synsstyrken og den centrale nethindetykkelse efter loading dosis med 3 injektioner anti-VEGF kan der overvejes skift til intravitreal steroid. Ved BRVO med centralt ødem, hvor der initialt er givet behandling med anti-VEGF, og hvor der er manglende effekt efter tre måneder, kan der suppleres med retinal fotokoagulation og/eller overvejes intravitreal behandling med dexamethason.

16 Kriterier for seponering af behandling

Behandlingen med VEGF-hæmmer seponeres, hvis der ved flere på hinanden følgende behandlinger/ kontroller påvises dårlig synsstyrke ($\leq 0,1$) eller kronisk ødem uden ændring i konfiguration på trods af behandling.

17 Algoritme

Se afsnit 11.

18 Monitorering af lægemiddelforbruget

Der forventes ca. 600 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 medicinsk behandling ved RVO sker det iht. RADS procedure herfor.

20 Referencer

- (1) The central vein occlusion study group M report: Evaluation of grid pattern photocoagulation for macular edema in central retinal vein occlusion. *Ophthalmology* 1995;102:1425-1435.
- (2) Argon laser photocoagulation for macular edema in branch vein occlusion. The branch vein occlusion study group. *Am J Ophthalmology* 1984;98:271-282.
- (3) 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.
- (4) Kinge B, Stordahl PB, Forsaa V, Fossen K, Haugstad M, Helgesen OH, et al. Efficacy of ranibizumab in patients with macular edema secondary to central retinal vein occlusion: results from the sham-controlled ROCC study. *Am J Ophthalmol* 2010 Sep;150(3):310-314.
- (5) Brown DM, Campochiaro PA, Bhisitkul RB, Ho AC, Gray S, Saroj N, et al. Sustained benefits from ranibizumab for macular edema following branch retinal vein occlusion: 12-month outcomes of a phase III study. *Ophthalmology* 2011 Aug;118(8):1594-1602.
- (6) 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.
- (7) Brown DM, Heier JS, Clark WL, Boyer DS, Vitti R, Berliner AJ, et al. Intravitreal aflibercept injection for macular edema secondary to central retinal vein occlusion: 1-year results from the phase 3 COPERNICUS study. *Am J Ophthalmol* 2013 Mar;155(3):429-437.e7.
- (8) Holz FG, Roider J, Ogura Y, Korobelnik JF, Simader C, Groetzbach G, et al. VEGF Trap-Eye for macular oedema secondary to central retinal vein occlusion: 6-month results of the phase III GALILEO study. *Br J Ophthalmol* 2013 Mar;97(3):278-284.
- (9) Haller JA, Bandello F, Belfort R, Jr, Blumenkranz MS, Gillies M, Heier J, et al. Dexamethasone intravitreal implant in patients with macular edema related to branch or central retinal vein occlusion twelve-month study results. *Ophthalmology* 2011 Dec;118(12):2453-2460.
- (10) Azad R, Vivek K, Sharma Y, Chandra P, Sain S, Venkataraman A. Ranibizumab as an adjunct to laser for macular edema secondary to branch retinal vein occlusion. *Indian J Ophthalmol* 2012 Jul;60(4):263-266.
- (11) Clark WL, Boyer DS, Heier JS, Brown DM, Haller JA, Vitti R, et al. Intravitreal Aflibercept for Macular Edema Following Branch Retinal Vein Occlusion: 52-Week Results of the VIBRANT Study. *Ophthalmology* 2016 Feb;123(2):330-336.
- (12) 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.

- (13) 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.
- (14) 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.
- (15) 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.
- (16) 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.
- (17) 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.
- (18) Wykoff 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.
- (19) 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.
- (20) 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.
- (21) 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.
- (22) 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.
- (23) Berger A, Sheidow T, Cruess AF, Arbour JD, Courseau AS, de Takacsy F. Efficacy/safety of ranibizumab monotherapy or with laser versus laser monotherapy in DME. *Can J Ophthalmol* 2015 Jun;50(3):209-216.
- (24) 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.
- (25) 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.

(26) 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.

21 Fagudvalgets sammensætning

Fagudvalgets sammensætning	<p>Toke Bek, Formand, overlæge, professor dr.med. HD(O) Dansk Oftalmologisk Selskab</p> <p>Katja Christina Schienke, 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>Daniels 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	Sept. 2015	Tilføjelse af aflibercept baseret på EMA godkendt indikationsudvidelse til anvendelse ved BRVO. Opdatering af dok. 140614
2.0		Revurdering

23 Bilagsoversigt

- Bilag 1: Søgestreng
- Bilag 2: Litteraturflow

Bilag 1 – Søgestreng

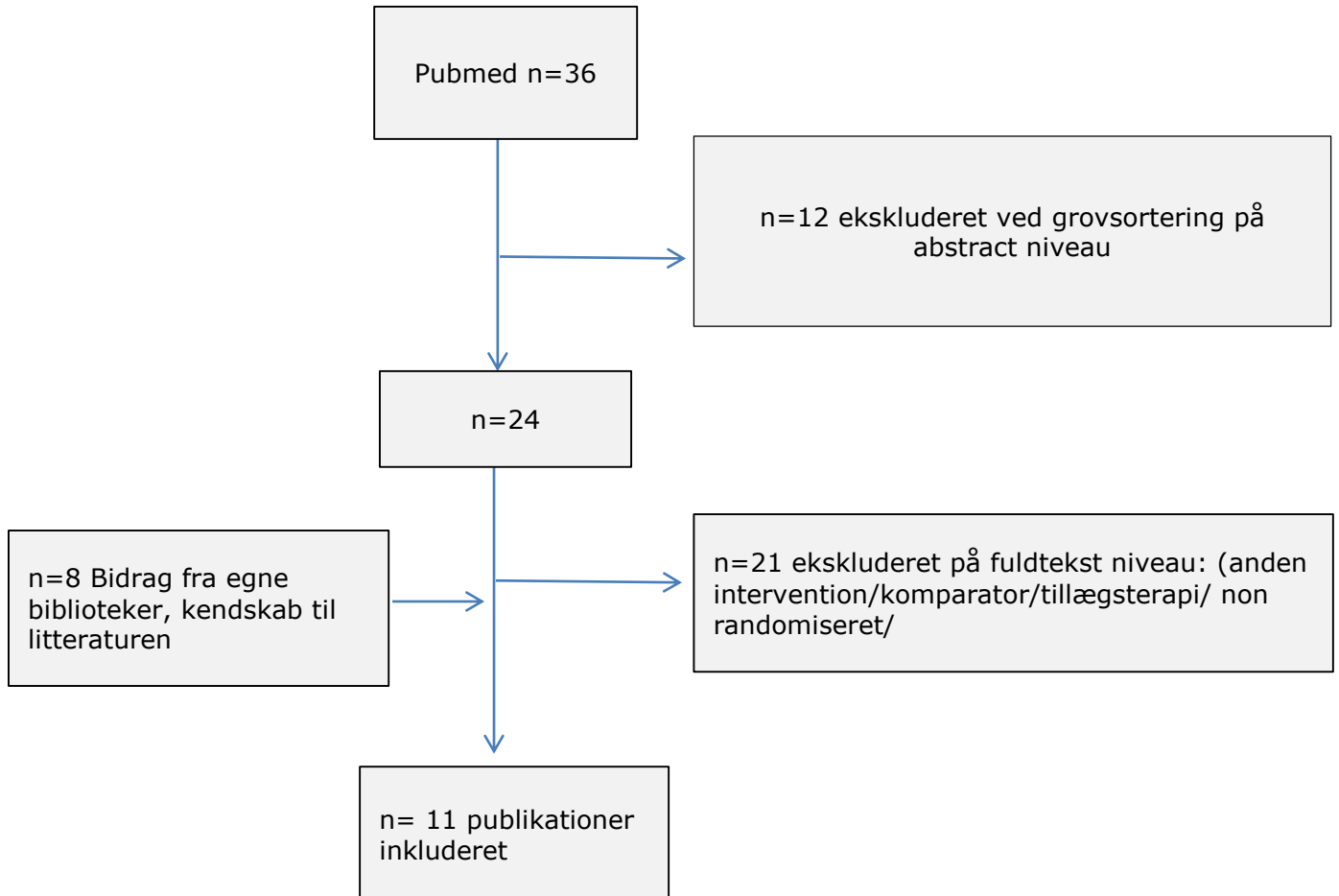
RVO RCT: ("retinal vein occlusion"[MeSH Terms] OR ("retinal"[All Fields] AND "vein"[All Fields] AND "occlusion"[All Fields]) OR "retinal vein occlusion"[All Fields]) AND (("ranibizumab"[Supplementary Concept] OR "ranibizumab"[All Fields]) OR ("afibercept"[Supplementary Concept] OR "afibercept"[All Fields]) 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]))

RVO metaanalyser: ("retinal vein occlusion"[MeSH Terms] OR ("retinal"[All Fields] AND "vein"[All Fields] AND "occlusion"[All Fields]) OR "retinal vein occlusion"[All Fields]) AND (("ranibizumab"[Supplementary Concept] OR "ranibizumab"[All Fields]) OR ("afibercept"[Supplementary Concept] OR "afibercept"[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 - litteraturlow

RCT'er (Fase 1)



Meta-analyser (Fase 2)

