

## Baggrundsnotat for behandling af våd aldersrelateret maculadegeneration (våd AMD)

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.

<b>Målgruppe</b>	Relevante afdelinger Lægemiddelkomitéer Sygehusapoteker Andre relevante interessenter	
<b>Udarbejdet af</b>	Fagudvalget for medicinsk behandling af aldersrelateret maculadegeneration (våd AMD), diabetisk maculaødem og retinal venetrombose under Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin	
<b>Godkendt af RADS</b>	30. november 2016	Version: 2.0 Dok.nr: 267276 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 .....	7
9 Håndtering af lægemidlerne .....	7
10 Værdier og præferencer .....	8
11 Konklusion vedr. lægemidlerne .....	8
12 Grundlag for udarbejdelse af lægemiddelrekommandation .....	9
13 Kriterier for igangsætning af behandling .....	12
15 Kriterier for skift af behandling .....	13
16 Kriterier for seponering af behandling .....	13
17 Algoritme.....	13
18 Monitorering af lægemiddelforbruget .....	13
19 Kriterier for revurdering af baggrundsnotatet .....	13
20 Referencer .....	14
21 Fagudvalgets sammensætning.....	16
22 Ændringslog .....	16
23 Bilagsoversigt.....	16
Bilag 1 – Søgestreng .....	17
Bilag 2 - litteraturflow .....	18

## 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 anti-VEGF til behandling af våd AMD:

- Anvend ranibizumab eller aflibercept

Ranibizumab og aflibercept er ligestillede mht. effekt på synsstyrke og nethindetykkelse. Denne effekt opnås med 1-2 færre injektioner det første år med aflibercept sammenlignet med ranibizumab. Bivirkningsprofilen er vurderet ens for de to præparater.

## 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
T&E	Treat and extent
UTH	Utsigtede Hændelser
VEGF	Vascular Endothelial Growth Factor

## 4 Baggrund

### 4.1 Introduktion

Baggrundsnotatet vedrører medicinsk behandling af våd aldersbetinget degeneration af nethinden. Degenerationen finder sted i maculaområdet, den centrale del af nethinden og udvikler sig ofte hurtigt og medfører større synstab. Oftalmoskopi kan give mistanke om sygdommen og kontrastundersøgelse kan bekræfte diagnosen.

Behandlingen af våd AMD med VEGF-hæmmer er i Danmark centraliseret til en øjenafdeling pr. region med enkelte satellitafdelinger, men forventes med den kommende specialeplan at

Baggrundsnotat for behandling af våd aldersrelateret maculadegeneration (våd AMD)

blive udbredt også til enkelte regionsafdelinger. Behandling med VEGF-hæmmer 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

Våd AMD er den hyppigste årsag til svagsynethed og social blindhed i aldersgruppen over 60 år. Ca. 10 %- 15 % af patienterne får behandlingskrævende forandringer på begge øjne. Baseret på tal fra Danmark er incidensen ca. 400/mio./år eller ca. 2.300 nye øjne i landet hvert år, som kvalificerer til behandling. Det forventes, at ca. 2/3 fortsætter behandlingen ud over det første år. Antallet af øjne som aktuelt er i behandlingsforløb for våd AMD i Danmark estimeres til 13.000 - 14.000. Der tages stadig flere nye patienter i behandling end der afsluttes fra et behandlingsforløb.

Det forudsættes, at behandlingsvejledningen vil omfatte mindst 70 % af alle nydiagnosticerede øjne med våd AMD, som kvalificerer til behandling med en VEGF-hæmmer.

## 5 Lægemidler

Baggrundsnotatet omfatter lægemidler, som markedsføres til behandling af våd AMD, hvilket omfatter følgende:

### VEGF-hæmmer:

ranibizumab (S01LA04)

aflibercept (S01LA05)

## 6 Metode

RADS arbejder efter GRADE-metoden, som beskrevet i Rammenotat om GRADE i RADS Fagudvalg ([www.rads.dk](http://www.rads.dk)).

### 6.1 Kliniske spørgsmål

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

### 6.2 Populationer, interventioner, komparatorer og kritiske effektmål

#### **Population (P)**

Patienter med våd AMD, der ikke tidligere har modtaget behandling med VEGF-hæmmer

#### **Interventioner (I)**

I<sub>1</sub>: anti-VEGF (ranibizumab og aflibercept)

#### **Komparatorer (C)**

C<sub>1</sub>: anti-VEGF (ranibizumab og aflibercept)

C<sub>2</sub>: Sham (placebo)

Baggrundsnotat for behandling af våd aldersrelateret maculadegeneration (våd AMD)

### **Kritiske (evt vigtige) effekt-/bivirkningsmål**

- O<sub>1</sub>: Synsstyrken (visus) - vurderet som a: den gennemsnitlige ændring i antallet af ETDRS bogstaver og b: andel der henholdsvis mister/vinder 15 bogstaver.
- O<sub>2</sub>: Central nethindetykkelse og nethindemorfologi bedømt med optisk kohærens tomografi (OCT) scanning
- O<sub>3</sub>: Komplikationer i form af hyppigheden af operationskrævende inflammatorisk tilstand (endophthalmitis) samt hjerte/karsygdom med dødeligt udfald
- O<sub>4</sub>: Patientoplevelset 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. 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 behandlingens introduktion i Danmark.

### **7.1. Ranibizumab**

Ranibizumab er en VEGF-hæmmer, som binder alle former for VEGF-A. Nedenfor er anført identificerede studier der undersøger effekten af stoffet ved våd AMD.

MARINA studiet (1) undersøgte effekten af ranibizumab på våd AMD sammenlignet med placebo. Inklusionskriterierne var alder >50 år, synsstyrke mellem 20/320 og 20/40, nydannelse af kar under det skarpe syn (foveal nydannelse af kar) som følge af AMD, delvis synlig (minimal klassisk) eller ikke direkte synlig (okkult) nydannelse af kar. Læsionen måtte maksimalt være 12 gange synsnervens areal, den synlige nydannelse af kar skulle udgøre mindst 50 % af læsionen og vise tegn på nylig vækst/forværring.

Undersøgelsen omfattede 716 patienter, som blev randomiseret til injektion hver måned i to år med hhv. 0,3 mg eller 0,5 mg ranibizumab eller placebo (sham). Det primære end-point var andelen af patienter, der mistede synsstyrke svarende til mere end 15 ETDRS bogstaver.

Baggrundsnotat for behandling af våd aldersrelateret maculadegeneration (våd AMD)

ANCHOR studiet (2) undersøgte effekten af ranibizumab på våd AMD sammenlignet med verteporfin fotodynamisk terapi. Inklusionskriterierne var alder > 50 år, nydannelser af kar som var mindre end 5400 µm, og som overvejende indeholdt en direkte synlig komponent (overvejende klassisk), og en synsstyrke mellem 20/320 og 20/40. Eksklusionskriterier var tegn på permanent skade af det skarpe syn (fovea) eller hvis patienterne tidligere havde fået verteporfin fotodynamisk terapi.

Undersøgelsen omfattede 423 patienter, som blev randomiseret til behandling hver måned i et år med henholdsvis ranibizumab 0,3 mg eller 0,5 mg hver måned, eller fotodynamisk terapi med verteporfin hver 3. måned (3). Det primære effektmål var andelen af patienter, der tabte synsstyrken med mere end 15 ETDRS bogstaver.

PIER studiet (4) undersøgte effekten af henholdsvis 0,3 mg og 0,5 mg ranibizumab samt en kontrolgruppe (sham) på våd AMD indeholdende alle læsionstyper. Der blev givet en initial loading behandling efterfulgt af behandling hver 3. måned i 2 år, og undersøgelsen viste et fald i synsstyrken i alle tre grupper. Faldet i synsstyrke var dog kun statistisk signifikant i sham gruppen og meget lille og ikke statistisk signifikant i de behandlede grupper.

### **Resultat af de valgte effektmål**

O<sub>1</sub>: I MARINA studiet var der efter 12 måneder:

En gennemsnitlig forbedring af synsstyrken på 6,5 ETDRS bogstaver i 0,3 mg gruppen og 7,2 ETDRS bogstaver i 0,5 mg gruppen.

En bedring af synsstyrken på > 15 ETDRS bogstaver hos 5 % i placebogruppen, 24,8 % i 0,3 mg gruppen og 33,8 % i 0,5 mg gruppen.

Efter 24 måneder var der:

En gennemsnitlig forbedring af synsstyrken på 5,4 ETDRS bogstaver i 0,3 mg gruppen og 6,6 ETDRS bogstaver i 0,5 mg gruppen.

En bedring af synsstyrken på > 15 ETDRS bogstaver hos 3,8 % i placebogruppen, 26,1 % i 0,3 mg gruppen og 33,3 % i 0,5 mg gruppen. Effekten var den samme på alle læsionstyper.

I ANCHOR studiet var der efter 12 måneder:

Bedring af synsstyrken med 8,5 ETDRS i 0,3 mg gruppen og 11,3 ETDRS bogstaver i 0,5 mg gruppen.

En bedring i synsstyrken på > 15 ETDRS bogstaver på 35,7 % i 0,3 mg gruppen og 40,3 % i 0,5 mg gruppen.

I PIER studiet var der efter 12 måneder:

Stabilisering af gennemsnitssynsstyrken i de behandlede grupper.

En bedring af synsstyrken på > 15 ETDRS bogstaver hos 9,5 % i sham 11,7 % i 0,3 mg gruppen og 13,1 % i 0,5 mg gruppen.

O<sub>2</sub>: Der var ingen specifikke angivelser i de originale ANCHOR og MARINA publikationer, men i en separat publikation (5) angives den centrale nethindetykkelse at være signifikant reduceret ved behandling med ranibizumab sammenlignet med sham.

O<sub>3</sub>: Ingen forskel i systemiske bivirkninger mellem sham og ranibizumab.

O<sub>4</sub>: Den patientoplevede kvalitet (VFQ-25) er publiceret separat for både MARINA (6) og ANCHOR studiet (7). I MARINA studiet var der fremgang i VFQ score efter 24 måneder på +4,8 ved 0,3 mg, +4,5 ved 0,5 mg, og -6,5 ved sham. I ANCHOR der den fremgang efter

Baggrundsnotat for behandling af våd aldersrelateret maculadegeneration (våd AMD)

24 måneder på +5,0 ved 0,3 mg, på +5,8 ved 0,5 mg og en reduktion på -0,3 ved verteporfin.

HARBOR studiet (8) undersøgte effekten af en PRN protokol (n=275, 0,5 mg) overfor månedlige injektioner af ranibizumab (n=275, 0,5 mg). Patienterne blev randomiseret til henholdsvis månedlige injektioner eller PRN protokol med ranibizumab. Herudover blev effekten af 0,5 mg og 2 mg evalueret, således at der samlet set var fire grupper. Primære effektmål var gennemsnitlig ændring af visus fra baseline. Inklusion var visus mellem 20/320 og 20/40. Alle læsionstyper var inkluderet.

### **Resultat af de valgte effektmål**

- O<sub>1</sub>: Efter 12 måneder havde de to grupper (PRN 0,5 mg og månedlige injektioner) en gennemsnitlig synsfremgang på hhv. 8,2 ETDRS bogstaver ved PRN og 10,1 ETDRS bogstaver ved månedlig injektion).  
En bedring af synsstyrken på > 15 ETDRS bogstaver hos 34,5 % ved månedlige injektioner og 30,2% ved PRN.
- O<sub>2</sub>: Den centrale nethindetykkelse forbedrede sig lige meget i behandlingsarmene
- O<sub>3</sub>: Behandlingen er sikker og ingen særskilte bivirkninger er rapporteret. Særligt ikke systemiske bivirkninger i form af vaskulære events.
- O<sub>4</sub>: Den patientoplevede kvalitet indgik ikke.

### **Delkonklusion – ranibizumab**

Behandling med ranibizumab hos patienter med våd AMD og nydannelser af kar af alle typer bedrer synsstyrken, reducerer nethindetykkelsen og bedrer den patientoplevede kvalitet sammenlignet med sham (placebo). Baseret på de rapporterede bivirkninger er ranibizumab sikker. (Høj evidensniveau).

### **7.2. Aflibercept**

Aflibercept er en VEGF-hæmmer, som binder til alle former af VEGF, samt til andre vækstfaktorer. To randomiserede undersøgelser med tilsammen 2419 patienter er blevet gennemført i henholdsvis USA og Canada (VIEW 1) og i Europa, Mellemøsten og Asien (VIEW 2)(9). Undersøgelserne sammenlignede aflibercept med ranibizumab. Behandlingen bestod af en loading dosis efterfulgt af behandling hver 2. måned i 12 måneder. Forsøgsdesignet byggede på erfaringer fra fase 2 studiet CLEAR-IT 2, der undersøgte effekten af forskellige doseringer og behandlingsintervaller.

### **Resultat af de valgte effektmål**

- O<sub>1</sub>: VIEW studierne viste efter 12 måneder:  
En gennemsnitlige synsfremgang ved 2 mg månedligt på 10,9 ETDRS bogstaver og 2 mg hver anden måned på 7,9 ETDRS bogstaver, hvor månedlige injektioner med ranibizumab 0,5 mg medførte en gennemsnitlig synsfremgang på 8,1 ETDRS bogstaver.  
Der var ikke flere patienter (non-inferiority) med forringelse af synsstyrken med mere end 15 ETDRS bogstaver hos patienter behandlet i 12 måneder med aflibercept hver 2. måned efter en loading dosis end hos patienter behandlet i samme tidslængde med ranibizumab hver måned efter en loading dosis. Andelen der bevarede synet defineret ved at tabet var mindre end 15 ETDRS bogstaver, var ved behandling med både 2 mg månedligt og 2 mg hver anden måned 95,1 % mod 94,4 % i gruppen behandlet med 0,5 mg ranibizumab

månedligt.

O<sub>2</sub>: Der var ingen forskel i reduktionen af den centrale nethindetykkelse efter behandling med aflibercept sammenlignet med behandling med ranibizumab.

O<sub>3</sub>: Antallet af okulære og systemiske komplikationer adskilte sig ikke mellem de forskellige grupper.

O<sub>4</sub>: Der var ingen forskel i den patientoplevede kvalitet mellem de fire grupper.

### **Delkonklusion – Aflibercept**

Der var ikke flere patienter (non-inferiority) med forringelse af synsstyrken, med reduktion af den centrale nethindetykkelse, med komplikationer, eller med forbedring af den patientoplevede kvalitet hos patienter behandlet i regimet med aflibercept end hos patienter behandlet i regimet med ranibizumab efter 12 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 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 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

Baggrundsnotat for behandling af våd aldersrelateret maculadegeneration (våd AMD)

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 DPDS samt at incidensen af endophthalmitis er yderst beskedent i Danmark, nemlig 1:22.000) (10).

Klar til brug sprøjten med Lucentis giver en marginal tidsbesparelse i forhold til anvendelse af hætteglas med Lucentis (11). 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 spøjte med Lucentis.

## **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 tillempling af behandling med VEGF-hæmmere til uselekterede 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**

Direkte sammenligninger er vanskeliggjort på grund af få head-to-head studier og forskellige behandlingsregimer i de forskellige studier.

RADS finder, at der er to ligeværdige anti-VEGF præparater til behandling af våd AMD, som giver den største synsforbedring, reduktion af nethindehævelsen og forbedring af den patientoplevede kvalitet, nemlig ranibizumab og aflibercept.

Den tilgængelige evidens bygger på udenlandske randomiserede undersøgelser med et selekteret patientmateriale. Den beskrevne non-inferiority effekt er efter 12 måneder og 24 måneder. Danske erfaringer har ikke vist forskel mellem bivirkningsprofil og behandlingseffekt mellem ranibizumab og aflibercept og en enkelt publikation fra dansk øjenafdeling viser

Baggrundsnotat for behandling af våd aldersrelateret maculadegeneration (våd AMD)



samme behandlingseffekt og bivirkningsprofil mellem ranibizumab og aflibercept. I tråd med internationale studier viser de danske erfaringer at samme behandlingseffekt opnås med 1-2 færre injektioner af aflibercept sammenlignet med ranibizumab det første år uagtet behandlingsregime.

	Våd AMD
<b>Anvend som 1. linje 1.valg til min. 80 % af populationen</b>	Aflibercept eller ranibizumab
<b>Anvend som 1. linje 2.valg til max. 20 % af populationen</b>	Aflibercept eller ranibizumab

## 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 tilgængelige data fra hidtidige danske erfaringer som det primære, og de publicerede studier som det sekundære beslutningsgrundlag.

### 12.1. Hidtidige erfaringer under danske forhold

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 højt 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 (12), 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 (13), 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 (1,8,9,14)), 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 (15-20)), mens man ved behandling med aflibercept i gennemsnit vinder 1,31 ETDRS bogstav pr. injektion (gennemsnit af 2 studier (21)). 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 (22)), mens man ved behandling med aflibercept vinder 1,86 ETDRS bogstav pr. injektion (1 studium (23)).

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**

### **Inklusionskriterier (Absolutte og relative kriterier)**

- Subfoveal nydannelse af kar (beliggenhed inden for 750 my fra centrum) med fluorescein angiografisk lækage
- Dokumenteret vækst i den subretinale nydannelse af kar
- Serøs afløsning og/eller intraretinalt ødem
- Visus større end eller lig 0,05/20 bogstaver
- Subjektivt eller objektivt synstab inden for sidste 6 måneder.

### **Eksklusionskriterier**

- Dominerende præg af subfoveal fibrose og/eller atrofi af RPE i fovea
- Relativ kontraindikation er vaskulært (kardial/cerebral) insult  $\leq 3$  mdr.

## **14 Monitorering af effekt og bivirkninger**

### **Opfølgende kontroller foregår 1-3 måneder efter behandling med anti-VEGF og består af**

- Synsstyrken, fortrinsvis målt med ETDRS tavle
- Bestemmelse af nethindetykkelse og morfologi med OCT scanning
- Måling af øjentrykket efter behov
- Oftalmoskopi eller vurdering af fundusfoto.

### **Genbehandlingskriterier**

- Sygdomsaktivitet i form af tilstedeværelse af hæmorrhagi, ekssudater eller serøs afløsning (kan være til stede uden aktivitet) og/eller intraretinalt ødem (kan også ses som dekompressionsødem ved fibrose uden aktivitet). Ved tvivl og manglende respons må angiografi overvejes med henblik på klassificering af nydannelsen af kar og for at stille en eventuel differentialdiagnose.
- Hvis synsstyrken er mindre end eller lig 0,1/35 ETDRS bogstaver, kun hvis væsentlige grunde taler for yderligere injektioner (eksempelvis sidste øje eller god subjektiv funktionalitet).

### **Genbehandlingsregime**

- 1-3 injektioner efter individuel vurdering.

### **Behandlingspause**

- Stabilisering af synsstyrken og nethindetykkelsen.

## 15 Kriterier for skift af behandling

Manglende/begrænset effekt af primæervalget og såfremt seponeringskriterierne ikke er opfyldt.

For patienter, der allerede er i behandling med en af de to anti-VEGF, kan der foretages skift fra det ene præparat til det andet, såfremt der ikke allerede er foretaget skift den modsatte vej på grund af en lægelig indikation, herunder manglende behandlingseffekt af førstevalget.

Ud fra den eksisterende erfaring skønnes det, at behandling med ranibizumab kan ændres til aflibercept i mere end halvdelen af tilfældene, mens der ikke findes noget erfaringsgrundlag for hvor hyppigt det er muligt at skifte fra aflibercept til ranibizumab.

## 16 Kriterier for seponering af behandling

### Behandlingsstop

- Dominerende præg af subfoveal fibrose og/eller pigmentepitelatrofi i fovea
- Kronisk behandlingsrefraktært intraretinalt ødem ("tubuli") og serøs afløsning som f.eks. kan være relateret til subretinal fibrose, RPE-rift m.m.
- Synsstyrke mindre end 0,1/35 bogstaver med mindre væsentlige grunde taler for yderligere injektioner
- Manglende behandlingsrespons på både ranibizumab og aflibercept
- Ingen tegn på aktivitet 6 måneder efter sidste injektion.

## 17 Algoritme

Se afsnit 11.

## 18 Monitorering af lægemiddelforbruget

Med 13.000-14.000 øjne i behandling og 2.300 nytilkomne øjne pr. år vil patienterne i gennemsnit være i behandling svarende til fuld dosering i 5,4 år.

Det skal imidlertid bemærkes, at da der ikke er nået en steady-state tilstand med lige mange nytilkomne, som afsluttede, patienter, og da der anvendes retningslinje efter hvilken behandlingen, efter den initiale loading fase, gives efter behov, vil estimatet på lægemiddelforbruget være usikkert.

## 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 våd AMD sker det iht. RADS procedure herfor.

Baggrundsnotat for behandling af våd aldersrelateret maculadegeneration (våd AMD)

## 20 Referencer

- (1) 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.
- (2) Brown DM, Kaiser PK, Michels M, Soubrane G, Heier JS, Kim RY, et al. Ranibizumab versus verteporfin for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med* 2006 Oct 5;355(14):1432-1444.
- (3) Brown DM, Michels M, Kaiser PK, Heier JS, Sy JP, Ianchulev T, et al. Ranibizumab versus verteporfin photodynamic therapy for neovascular age-related macular degeneration: Two-year results of the ANCHOR study. *Ophthalmology* 2009 Jan;116(1):57-65.e5.
- (4) Abraham P, Yue H, Wilson L. Randomized, double-masked, sham-controlled trial of ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration: PIER study year 2. *Am J Ophthalmol* 2010 Sep;150(3):315-324.e1.
- (5) Kaiser PK, Blodi BA, Shapiro H, Acharya NR, MARINA Study Group. Angiographic and optical coherence tomographic results of the MARINA study of ranibizumab in neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2007 Oct;114(10):1868-1875.
- (6) Chang TS, Bressler NM, Fine JT, Dolan CM, Ward J, Klesert TR, et al. Improved vision-related function after ranibizumab treatment of neovascular age-related macular degeneration: results of a randomized clinical trial. *Arch Ophthalmol* 2007 Nov;125(11):1460-1469.
- (7) Bressler NM, Chang TS, Fine JT, Dolan CM, Ward J, Anti-VEGF Antibody for the Treatment of Predominantly Classic Choroidal Neovascularization in Age-Related Macular Degeneration (ANCHOR) Research Group. Improved vision-related function after ranibizumab vs photodynamic therapy: a randomized clinical trial. *Arch Ophthalmol* 2009 Jan;127(1):13-21.
- (8) 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.
- (9) 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.
- (10) 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.
- (11) 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.
- (12) 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.

- (13) Vorum H, Olesen TK, Zinck J, Stirling Hedegaard M. Real world evidence of use of anti-VEGF therapy in Denmark. *Curr Med Res Opin* 2016 Aug 22:1-8.
- (14) 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.
- (15) 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.
- (16) 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.
- (17) 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.
- (18) 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.
- (19) 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.
- (20) 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.
- (21) 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.
- (22) 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.
- (23) 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.

## 21 Fagudvalgets sammensætning

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

## 22 Ændringslog

Version	Dato	Ændring
1.0	Nov. 2013	
2.0		Revurdering

## 23 Bilagsoversigt

- Bilag 1: Søgestreng
- Bilag 2: Litteraturløse



## Bilag 1 – Søgestreng

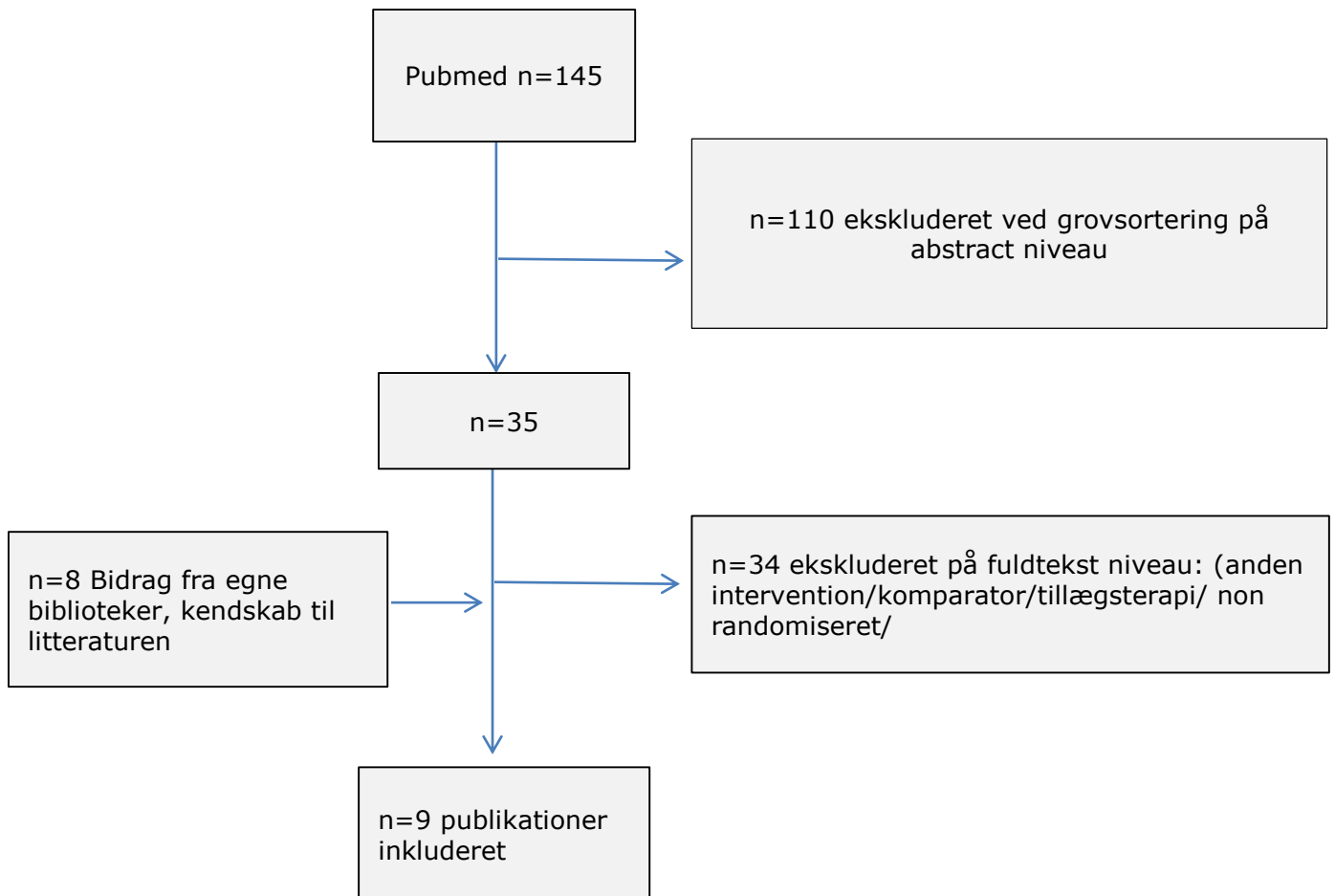
**våd AMD RCT:** ("macular degeneration"[MeSH Terms] OR ("macular"[All Fields] AND "degeneration"[All Fields]) OR "macular degeneration"[All Fields]) AND (("ranibizumab"[Supplementary Concept] OR "ranibizumab"[All Fields]) OR ("aflibercept"[Supplementary Concept] OR "aflibercept"[All Fields])) AND ((Randomized Controlled Trial[ptyp]) AND English[lang] AND "humans"[MeSH Terms] AND ("2013/01/01"[PDAT]: "2016/05/16"[PDAT]))

**Våd AMD metaanalyse:** ("macular degeneration"[MeSH Terms] OR ("macular"[All Fields] AND "degeneration"[All Fields]) OR "macular degeneration"[All Fields]) AND (("ranibizumab"[Supplementary Concept] OR "ranibizumab"[All Fields]) OR ("aflibercept"[Supplementary Concept] OR "aflibercept"[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):

