

Baggrundsnotat for behandling af retinal veneokklusion

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

Målgruppe	Øjenafdelinger der af Sundhedsstyrelsen er tildelt behandlingen med anti-VEGF for retinal veneokklusion	
Udarbejdet af	Fagudvalget vedr. medicinsk behandling af aldersrelateret maculadegeneration (våd AMD), diabetisk maculødem og retinal veneokklusion under Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin	
Godkendt af RADS	7. september 2015	Version: 1.1 Dok. nr.: 202388 Dato: September 2015

1 Formål

At tilvejebringe national konsensus om behandling af retinal veneokklusion (RVO) inden for de rammer, der er udstukket for udvalgets arbejde.

2 Baggrund

2.1 Introduktion

Fagudvalget baserer sin indstilling på randomiserede kliniske undersøgelser og metaanalyser for behandling af RVO samt på retningslinjer udarbejdet af Sundhedsstyrelsens fagudvalg vedrørende Udviklingsfunktionen for behandling med VEGF (vascular endothelial growth factor) hæmmer, som følges op af "udvalget for angiostatisk behandling" under Dansk Oftalmologisk Selskab.

Behandlingen af RVO med VEGF-hæmmer er centraliseret til en øjenafdeling per region med enkelte satellitafdelinger. Behandling med VEGF-hæmmer er af Sundhedsstyrelsen klassificeret som en udviklingsfunktion, hvorfor de enkelte afdelinger er pålagt krav om erfaringsopsamling og kontinuerlig registrering af behandlingsresultaterne.

2.2 Patientgrundlag

Retinal veneokklusion er den næsthøypigste retinale vaskulære sygdom efter forandringer på øjets nethinde som følge af sukkersyge (diabetisk retinopati). Retinal veneokklusion 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.

De eksisterende epidemiologiske undersøgelser (jf. Dansk Oftalmologisk Selskab) viser en incidens 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 80 % af alle nydiagnostiserede øjne som kandidater til medicinsk behandling, jf. behandlingskriterierne.

3 Lægemidler

VEGF-hæmmere:

ranibizumab (S01LA04)

aflibercept (S01LA05)

Intravitrealt steroid:
dexamethason (S01BA01)

4 Metode

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

4.1 Litteratursøgning og -udvælgelse

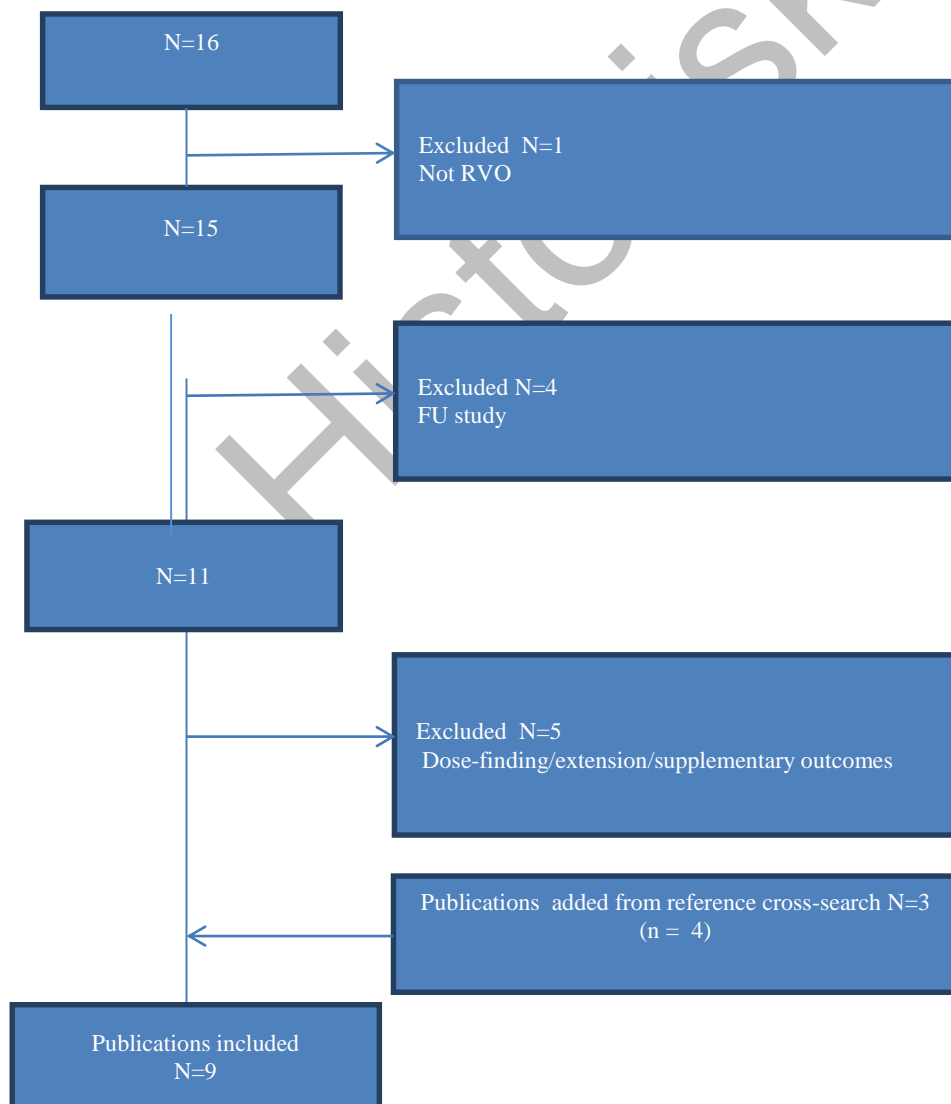
Følgende søgestreng blev anvendt (datalock 13. maj 2013): ("retinal vein occlusion"[MeSH Terms] OR ("retinal"[All Fields] AND "vein"[All Fields] AND "occlusion"[All Fields]) OR "retinal vein occlusion"[All Fields]) AND (("ranibizumab"[Supplementary Concept] OR "ranibizumab"[All Fields]) OR ("dexamethasone"[MeSH Terms] OR "dexamethasone"[All Fields])) AND (Randomized Controlled Trial[ptyp] AND "humans"[MeSH Terms] AND English[lang])

N=140

Limits: Humans, Randomized Controlled Trial, English

N= 16

Selection tree



Denne litteraturselektion er *post hoc* suppleret med fagudvalgets kendskab til ældre litteratur vedrørende behandling af retinal fotokoagulation ved retinal grenveneokklusion (BRVO)^{1, 2}. Opdatering til version 1.1 bygger på fagudvalgets almindelige ajourføring med den faglige litteratur med tilføjelse af en artikel vedr. VIBRANT-studiet¹². Der er ikke gennemført en ny systematisk litteratursøgning.

4.2 Patienter, interventioner, komparatorer og kritiske effektmål

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

Patienter med retinal veneokklusion (RVO, både iskæmisk og non-iskæmisk), som ikke tidligere har modtaget behandling med VEGF-hæmmer. Der skelnes mellem følgende grupper:

P₁: Patienter med CRVO

P₂: Patienter med BRVO

Interventioner:

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)

I₅: Intravitreal steroid (dexamethason)

Komparatorer:

C: Placebo/anti-VEGF/retinal fotokoagulation

Outcomes:

O1: Synsstyrken (visus) vurderet på ETDRS tavle, idet en ændring på 15 bogstaver regnes for at være signifikant.

O2: Den centrale nethindetykkelse og nethindemorfologi vurderet ved optisk kohærens tomografi (OCT) scanning.

O3: Komplikationer i form af hyppigheden af inflammation i øjet samt hjerte/karsygdom med dødeligt udfald.

O4: Patientoplevelt kvalitet vurderet med VFQ (Visual Function Questionnaire).

5 Lægemiddelvurdering

I det følgende præsenteres de omhandlede lægemidlers effekt og bivirkninger, Fagudvalgets værdier og præferencer, compliance og ubehag, samt aspekter forbundet med patient-sikkerhed.

5.1 Effekt og bivirkninger

5.1.1 Sammenligninger af behandling vs placebo

5.1.1.1 SAMMENLIGNING AF RETINAL FOTOKOAGULATION MED PLACEBO

Patientgruppe 1: Central retinal veneokklusion (CRVO)

CVOS¹ (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.

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 CRVO.

Patientgruppe 2: Grenveneokklusion (BRVO)

BVOS² (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 maculær fotokoagulation eller ingen behandling (kontrol).

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 linier (svarende til 10 ETDRS bogstaver). Dette svarer til en effekt hos 280 per 1.000 behandlede. Denne effekt må antages at være et overestimat i forhold til den effekt der ville have kunnet opnås, såfremt man havde vurderet antallet af patienter, som havde haft en forbedring på 15 ETDRS bogstaver. Efter 3 år var der ligeledes en signifikant bedre gennemsnitlig synsstyrke i behandlingsgruppen end i kontrolgruppen.

O2: Effekten på nethindetykkelsen ikke belyst.

O3: Ikke belyst.

O4: Ikke belyst.

Delkonklusion:

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

5.1.1.2. SAMMENLIGNING AF RANIBIZUMAB MED PLACEBO

Ranibizumab: Anti-VEGF stof der binder alle former for VEGF-A.

Patientgruppe 1: Central retinal veneokklusion (CRVO)

CRUISE³: I undersøgelsen blev 392 patienter randomiseret til behandling med ranibizumab eller placebo. Inklusionskriterierne var: Non-iskæmisk CRVO (normalt afferent pupilrespons), symptomdebut inden for 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.

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 per 1.000 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.

ROCC⁴: Undersøgelsen inkluderede 32 patienter, som blev randomiseret til behandling med ranibizumab 0,5 mg eller placebo. Inklusionskriterier: Symptomdebut inden for 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.

O1: Effekten på synsstyrken er ikke opgjort som ændring af 15 ETDRS trin.

Interventionsgruppen opnåede i gennemsnit en fremgang på 16 ETDRS trin (+/- 14) vs. -5 (+/-15) ETDRS trin i placebogruppen.

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.

Delkonklusion:

Hos patienter med non-iskæmisk CRVO 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. Prognosen ud over 12 måneder er således ikke undersøgt.

Patientgruppe 2: Grenveneokklusion (BRVO)

BRAVO⁵. 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. I BRAVO var det tilladt med "rescue laser" i alle behandlingsgrupper.

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. Dette svarer til en effekt hos 323 per 1.000 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 per 1.000 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

Patienter med non-iskæmisk BRVO har efter 12 måneder bedre synsstyrke efter intervention med ranibizumab end efter placebo. Effekten ud over 12 måneder er ikke undersøgt.

5.1.1.3. SAMMENLIGNING AF AFLIBERCEPT MED PLACEBO:

Aflibercept: Anti-VEGF stof der binder alle former for VEGF-A.

Patientgruppe 1: Central retinal veneokklusion (CRVO)

COPERNICUS^{6,7}. Undersøgelsen omfattede 189 patienter med CRVO 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.

O1: Efter 6 måneder var der signifikant flere (56,1 %) patienter i interventionsgruppen (2 mg) end i placebogruppen (12,3 %), der havde fået en forbedring af synsstyrken på mindst 15 ETDRS bogstaver. Dette svarer til en effekt hos 438 per 1.000 behandlede patienter.

Efter 12 måneder var der signifikant flere (55,3 %) patienter i interventionsgruppen (2 mg hver 4. uge de første 6 måneder efterfulgt af behandling efter behov de følgende 6 måneder) end i kontrolgruppen (30,1 %). Dette svarer til en effekt hos 252 per 1.000 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).

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).

GALILEO⁸. Undersøgelsen omfattede 177 patienter med CRVO med symptomdebut inden for 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.

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 per 1.000 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 viste en signifikant bedring af synsstyrken og reduktion af nethindetykkelsen sammenlignet med placebo for CRVO efter 6 og 12 måneder.

5.1.1.4 SAMMENLIGNING AF DEXAMETHASON MED PLACEBO:

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

Patientgruppe 1: Central veneokklusion (CRVO) og Patientgruppe 2: Grenveneokklusion (BRVO)

GENEVA^{9,10}: Undersøgelsen inkluderede 1.267 patienter, hvoraf 66 % havde BRVO og 34 % havde CRVO, som blev randomiseret til behandling med dexamethason 0,35/0,7 mg eller placebo. Inklusionskriterier: Symptomdebut for CRVO 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.

O1: Hos patienter med CRVO 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 per 1.000 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 1.000 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 per 1.000 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 1.000 behandlede patienter.

O2: Hos både patienter med både CRVO og BRVO reduceredes den centrale nethindetykkelse efter 90 dage signifikant mere (208 my) i interventionsgruppen med 0,7 mg end i placebo-gruppen (85 my). Efter 180 dage blev den centrale nethindetykkelse reduceret med 119 my i interventionsgruppen med 0,7 mg sammenlignet med 119 my i placebo-gruppen, 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. Næst hyppigste 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.

5.1.2 Sammenligninger af medicinsk behandling vs retinal fotokoagulation

5.1.2.1. SAMMENLIGNING AF RANIBIZUMAB MED RETINAL FOTOKOAGULATION

Patientgruppe 2: Grenveneokklusion (BRVO)

Indisk studie¹¹. 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 maculær fotokoagulation i maculaområdet, 2. gruppe fik 1 injektion ranibizumab 0,5 mg efterfulgt af maculær fotokoagulation 7 dage efter injektionen. 3. gruppe fik 3 injektioner ranibizumab med 1 måneds mellemrum og maculær fotokoagulation 7 dage efter 1. injektion.

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 per 1.000 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

Der foreligger ikke sikker evidens for forskellen mellem effekten af ranibizumab, retinal fotokoagulation eller en kombination af disse to behandlinger hos patienter med grenveneokklusion efter 6 måneder.

5.1.2.2 SAMMENLIGNING AF AFLIBERCEPT MED RETINAL FOTOKOAGULATION

Patientgruppe 2: Grenveneokklusion (BRVO)

VIBRANT, 24-Week results¹².

Udført i Nord Amerika og Japan. RCT med 183 øjne randomiseret til enten behandling månedligt (24 uger) med 2 mg intravitreal Aflibercept (n=91) eller makulær laser fotokoagulation (n=92). Fra uge 12 var det efter fastsatte kriterier tilladt med "rescue treatment" i form af den behandling som den modsatte gruppe fik. Studiet forløb over 52 uger, 52 ugers resultater er endnu ikke publiceret.

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

O1: Der var signifikant forskel i andelen af patienter, som oplevede en fremgang i synsstyrken på mere end eller lig 15 ETDRS bogstaver efter 24 uger. 52,7 % for Aflibercept-gruppen og 26,7 % for laser-gruppen. Ligeledes var der signifikant forskel de to grupper imellem på den gennemsnitlige forbedring af synsstyrken. 17 ETDRS bogstaver for hele Aflibercept-gruppen og 6,9 ETDRS bogstaver for hele laser-gruppen.

Ved subgruppe analyse ud fra baseline synsstyrke (over/under Snellen synsstyrke 0,1) var ovennævnte forskel til fordel for Aflibercept forsat evident.

Ved subgruppe analyse af non-iskæmisk BRVO vs iskæmisk BRVO (defineret ud fra graden af retinal perfusion på angiografi) fandtes Aflibercept-behandling bedre for begge grupper. Dog opnås kun statistisk signifikans for den non-iskæmiske gruppe. Det må tilskrives de relativt få øjne i den iskæmiske gruppe.

O2: Den centrale nethindetykkelse blev reduceret signifikant mere i Aflibercept-gruppen (280,5 µm) i forhold til laser-gruppen (128,0 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 24 de to grupper imellem, men på 2 undergruppe analyser (næraktivitet og afstandsaktivitet) er der en signifikant bedre score-ændring til fordel for Aflibercept-gruppen.

Delkonklusion

Der foreligger god evidens for at behandling med intravitreal aflibercept er bedre end retinal makulær fotokoagulation hos patienter med BRVO og central ødem bedømt på synsstyrke og nethindetykkelse efter et halvt år.

Samlet konklusion:

For patientgruppe 1 (CRVO):

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 CRVO og en synsstyrke mellem 0,1 og 0,5. 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 intravitreal 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 (macula-området) der påvirker centralsynet, som store områder med aflukkede blodkar (iskæmi) har en positiv effekt på synsstyrken i op til 3 år sammenlignet med placebo.

Behandling med ranibizumb medfører en signifikant bedring af synsstyrken i de første 12 måneder, mens effekten herefter ikke er studeret. Effekten af fotokoagulation og behandling med ranibizumab kan ikke sammenlignes præcist, men vurderes tidligere at ligge i samme størrelsesorden for denne patientgruppe.

Behandling med aflibercept medfører en signifikant bedring af synsstyrken i de første 24 uger sammenlignet med makulær fotokoagulation. 1 års resultater for aflibercept til BRVO er endnu ikke publiceret.

Der findes ingen *head-to-head* studier på aflibercept og ranibizumab til ødem ved BRVO, men sammenlignes andelen af patienter vurderet på visus fra BRAVO-studiet⁵ med Vibrant-studiet¹², henholdsvis 61,1 % (12 mdr.) og 52,7 % (24 uger), vurderes de to VEGF-hæmmere ligeværdige.

5.2 Værdier og præferencer

Den tilgængelige evidens bygger på udenlandske randomiserede undersøgelser med et selekteret patientmateriale. En tillem্পning af behandling med disse stoffer til uselekterede patienter under danske forhold skal tage udgangspunkt i en loading fase med tre behandlinger med 1 måneds mellemrum efterfulgt af regelmæssige kontroller med det potentielle behandlingsinterval (jf. punkt 6) for det enkelte præparat, og iværksættelse af behandling indtil tilstanden er stabiliseret.

5.3 Compliance/ubehag

Behandlingen skal gives som indsprøjtning i øjet (intravitreal), som foretages på sygehus, hvorfor compliance ikke er relevant her. Til gengæld kræver behandlingen mange besøg på en øjenafdeling, der ofte er lokaliseret mange kilometer fra patientens bopæl. Dertil kan der opleves ubehag ved indsprøjtningen. Der er således en del ulemper forbundet med behandlingen.

5.4 Patientsikkerhed, herunder lægemiddelhåndtering

Fagudvalget vurderede, at bivirkningsprofilen er høj ved intravitreal behandling med steroidpræparat. For så vidt angår VEGF-hæmmer præparater vurderes bivirkningsprofilen at være ens og lav for de forskellige lægemidler. Praktiske forhold vedrørende tilgængelighed af operationsafsnit, personale og faciliteter til initial vurdering, behandling og opfølgning er en vedvarende og stigende udfordring.

Anti-VEGF - fra hætteglas: Optræk af lægemiddel sker alene ved trænet personale, så risikoen for at en forkert mængde lægemiddelstof optrækkes må anses som minimal.

Hætteglassene indeholder dog et overskud af henholdsvis aflibercept eller ranibizumab, så teoretisk vil der være mulighed for at injicere en større mængde end tiltænkt. Denne mulige ekstra mængde vil dog kun udgøre en minimal risiko for patienten, jf. respektive Scientific Discussion, EMA vedr. "dose-finding". Forhold ang. sterilitet: Kan blive kompromitteret to steder ved optrækning i sprøjte fra hætteglas (her anvendes filter) og ved selve injektionen i øjet. Risikoen for alvorlig endoftalmitis er dog yderst sjældent forekommende, og det kan ikke ud fra foreliggende konkluderes om denne skyldes selve optræks- eller injektionsprocessen.

Det kan således ikke ud fra nærværende konkluderes, at klar til brug sprøjter vil forbedre patientsikkerheden.

5.5 Konklusion vedr. lægemidlerne

Der findes to ligeværdige VEGF-hæmmere til behandling af RVO, ranibizumab og aflibercept. Der er evidens for, at ved non-iskæmisk CRVO har det den bedste effekt på synsfunktionen at starte med en VEGF-hæmmer, eventuelt suppleret med fotokoagulation og/eller intravitreal steroid.

Der er endvidere ved BRVO med centralt ødem evidens for at anti-VEGF behandling de inden for de første 6-12 måneder er bedre end fotokoagulation. Effekten af fotokoagulation er imidlertid dokumenteret over flere år, mens effekten af VEGF-hæmmer ikke er studeret ud over 12 måneder. Ved manglende effekt af anti-VEGF behandling, kan dexamethason overvejes.

I de fleste tilfælde af BRVO uden centralt ødem vil der ikke være indikation for medicinsk behandling, men blot retinal fotokoagulation. I enkelttilfælde ved subjektive symptomer som vurderes at kunne afhjælpes med medicinsk behandling kan en VEGF-hæmmer anbefales i tilslutning til retinal fotokoagulation. Dexamethason overvejes som et alternativ til VEGF-hæmmeren.

6. Sammenligningsgrundlaget

På baggrund af de tilgængelige randomiserede undersøgelser vil det være ligeværdigt at behandle RVO med ranibizumab givet hver måned i 1 år (i alt 12 behandlinger) eller med aflibercept tre gange med en måneds mellemrum efterfulgt af behandling hver anden måned op til 1 år (i alt 7 behandlinger).

Tillem্পningen af resultaterne, fra de udenlandske randomiserede kliniske studier gennemført på selekterede patientmaterialer til dansk klinisk praksis med behandling af uselekterede patienter, betyder imidlertid erfaringsmæssigt, at der gives færre behandlinger det første år, svarende til 3+4 behandlinger med ranibizumab. Det er sandsynligt, at en lignende tillem্পning af behandlingskriterierne for aflibercept også det første år vil medføre en reduktion i antallet af behandlinger sammenlignet med de randomiserede kliniske studier.

Behovet for behandling ud over det første år er ukendt, hvorfor sammenligningsgrundlaget vurderes på første års behandling med gennemsnitlig vedligeholdelsesbehandling, velvidende at der kan være behov for henholdsvis kortere eller længere intervaller imellem injektioner baseret på oftalmologisk vurdering.

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

7 Behandlingskriterier

Symptomdebut inden for de seneste 12 måneder, synsstyrken mellem 0,1 og 0,5, og central nethindetykkelse >250 my. Ved central veneokklusion bør behandlingen iværksættes hurtigst muligt, mens det ved grenveneokklusion skal være sandsynliggjort, at den synsstyrke som indicerer behandlingsstart ikke skyldes andre årsager end retinalt ødem, f.eks. blokerende præretinal blødning. I disse tilfælde skal tilstanden observeres indtil behandlingsindikationen skønnes at være sikker.

8 Monitorering af effekten

Opfølgende kontroller inden for 1-2 måneder ved ranibizumab og 2-3 måneder ved aflibercept.

1. Synsstyrken, fortrinsvis målt på ETDRS tavle
2. Måling af øjentrykket.
3. Spaltelampeundersøgelse inkl. vurdering af om der er irisrubeose.
4. Oftalmoskopi eller fundusfoto.
5. Vurdering af den centrale nethindetykkelse og nethindemorfologien med OCT.

9 Skiftekræterier

Ved manglende effekt på synsstyrken og den centrale nethindetykkelse efter loadingsdosis 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 3 måneder kan der suppleres med retinal fotokoagulation og/eller overvejes intravitreal behandling med dexamethason.

10 Seponeringskræterier/Behandlingsvarighed

Anti-VEGF behandlingen seponeres, hvis der på flere hinanden følgende behandlinger/kontroller findes uændret eller aftagende synsstyrke, hvorefter patienten afsluttes.

11 Algoritme

Ved non-iskæmisk centralveneokklusion (CRVO) og grenveneokklusion (BRVO) med centralt ødem

1. linje (uprioriteret)	ranibizumab eller aflibercept
2. linje (uprioriteret)	ranibizumab eller aflibercept
3. linje	dexamethason

Retinal fotokoagulation kan overvejes som supplerende behandling til anførte lægemidler.

Ved grenveneokklusion (BRVO) uden centralt ødem

1. linje (uprioriteret)	retinal fotokoagulation og ranibizumab eller aflibercept
2. linje (uprioriteret)	retinal fotokoagulation og ranibizumab eller aflibercept
3. linje	retinal fotokoagulation og dexamethason

Placeringen af de i algoritmen anførte lægemidler i den endelige lægemiddelrekommandation vil bero på de rammekontrakter, som indgås på grundlag af Amgros' udbud, som beskrevet i sammenligningsgrundlaget, jf. pkt. 6.

12 Monitorering af lægemiddelforbruget

Der forventes ca. 600 nye øjne med behandlingsbehov årligt. Da opgørelserne over antallet af behandlingskrævende patienter varierer mellem de forskellige regioner, da behandlingen kun har været givet i få år, og da den anvendte retningslinje, efter hvilken behandlingen efter den initiale loading-fase gives efter behov, vil estimatet på lægemiddelforbruget være usikkert.

13 Revurderingskriterier

Fagudvalget er bekendt med, at der foretages head-to-head studier mellem ranibizumab og dexamethason. For BRVO: Studierne COMRADE-B og COMO. For CRVO: Studiet COMRADE-C. Der foreligger ikke resultater for disse studier endnu.

Fagudvalget anbefaler, at der sker en revurdering, når der er indtrådt ændringer, som skønnes at have væsentlig indflydelse på anvendelsen af lægemidlerne inden for terapiområdet, herunder når nye afgørende resultater er publiceret efter peer-review.

Historisk

13 Referencer

1. Evaluation of grid pattern photocoagulation for macular edema in central retinal vein occlusion. The central vein occlusion study group M report. *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. Compochiaro Peter A. et al. Sustained benefit from Ranibizumab for macular edema following central retinal vein occlusion: Twelve-month outcomes of a phase III Study. *Ophthalmology* 2011, 118: 2041.2049. (CRUISE)
4. Kinge B et al. Efficacy of Ranibizumab in patients with macular edema secondary to central retinal vein occlusion: results from the sham-controlled ROCC study
5. Brown DM et al. Sustained benefits from ranibizumab for macular edema following branch retinal vein occlusion: 12 month outcomes of a phase III study.(BRAVO). *Ophthalmology* 2011;118:1594-1602
6. Boyer D et al. Vascular endothelial growth factor trap-eye for macular edema secondary to central retinal vein occlusion. *Ophthalmology* 2012;119:1024-1032 (COPERNICUS)
7. Brown RM 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 Ophthalmology* 2013;155:429-437
8. Holz FG 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 Ophthalmology* 2013;97:278-84
9. Haller JA, Bandello F, Belfort R Jr et al. Randomized, sham-controlled trial of dexamethasone intravitreal implant in patients with macular edema due to retinal vein occlusion. *Ophthalmology* 2010;117:1134-1146
- 10 . Haller JA, Bandello F, Belfort R Jr et al. Dexamethasone intravitreal implant in patients with macular edema related to branch or central vein occlusion. *Ophthalmology* 2011;118:2453-2460
11. Rajvaradhan A et al. Ranibizumab as an adjunct to laser for macular edema secondary to branch retinal vein occlusion. *Indian J Ophthalmology* 2012;60:263-266
12. Campochiaro PA, Clark WL, Boyer DS et al. Intravitreal Aflibercept for Macular Edema Following Branch Retinal Vein Occlusion. The 24-Week Results of the VIBRANT Study. *Ophthalmology*. 2015;122(3):538-544

Fagudvalgets sammensætning	<p>Toke Bek, Formand, ledende overlæge, professor dr.med. HD(O) Dansk Oftalmologisk Selskab</p> <p>Kirsten Baggesen, Ledende overlæge, ph.d. MPG Region Nordjylland</p> <p>Jesper Felthøj Bregnhøj, Afdelingslæge Region Midtjylland</p> <p>Jesper Pindbo Vestergaard, overlæge Region Syddanmark</p> <p>Torben Lykke Sørensen, Overlæge, dr.med. Region Sjælland</p> <p>Henrik Lund-Andersen, Professor dr.med. Region Hovedstaden</p> <p>Per Dankier, Overlæge, ph.d. Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi</p> <p>Philip Højrizi, Farmaceut Dansk Selskab for Sygehusapoteksledelse</p>
-----------------------------------	--

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