

Baggrund for Medicinrådets behandlingsvejledning vedrørende lægemidler til blodprop i nethindens vener (retinal veneokklusion)

Om Medicinrådet

Medicinrådet er et uafhængigt råd, som udarbejder anbefalinger og vejledninger om lægemidler til de fem regioner.

Medicinrådet vurderer, om nye lægemidler og nye indikationer kan anbefales som mulig standardbehandling og udarbejder fælles regionale behandlingsvejledninger.

Nye lægemidler vurderes i forhold til effekt, eksisterende behandling og pris. Det skal give lavere priser og lægemidler, der er til størst mulig gavn for patienterne.

De fælles regionale behandlingsvejledninger er vurderinger af, hvilke lægemidler der er mest hensigtsmæssige til behandling af patienter inden for et terapiområde og dermed grundlag for ensartet høj kvalitet for patienterne på tværs af sygehuse og regioner.

Om behandlingsvejledningen

Behandlingsvejledningen er Medicinrådets vurdering af flere lægemidler til samme sygdom. I behandlingsvejledninger tager Medicinrådet typisk stilling til, om der er klinisk betydende forskelle mellem lægemidlerne, eller om to eller flere af disse kan ligestilles.

Se Medicinrådets [metodehåndbog](#) for yderligere information.

Dokumentoplysninger

Godkendelsesdato	26. august 2020
Offentliggørelsesdato	26. august 2020
Dokumentnummer	84994
Versionsnummer	1.0
Protokolgodkendelse	19. februar 2020

© Medicinrådet, 2020. Publikationen kan frit refereres med tydelig kildeangivelse.

Medicinrådet, Dampfærgevej 27-29, 3. th., 2100 København Ø

www.medicinraadet.dk

Sprog: dansk

Format: pdf

Udgivet af Medicinrådet, 26. august 2020

Indhold

1	Forkortelser.....	5
2	Medicinrådets anbefaling vedr. lægemidler til behandling af blodprop i nethindens vener (retinal veneokklusion).....	6
2.1	Fra evidens til anbefaling	6
3	Formål med den systematiske litteraturgennemgang for retinal veneokklusion (RVO).....	9
4	Baggrund.....	10
4.1	Blodprop i nethindens vener (retinal veneokklusion).....	10
4.2	Behandling af blodpropper i nethindens vener.....	10
4.3	Lægemidlerne	11
5	Metoder.....	12
5.1	Kliniske spørgsmål	12
5.1.1	Klinisk spørgsmål 1	12
5.1.2	Kliniske spørgsmål 2	13
5.2	Litteratursøgning	14
5.2.1	Udvælgelse af litteratur	14
5.3	Dataekstraktion.....	15
5.4	Metode for evidensgennemgang og kvalitetsvurdering.....	16
6	Resultater	17
6.1	Klinisk spørgsmål 1, BRVO.....	17
6.1.1	Studie- og populationskarakteristika	17
6.1.2	Resultater pr. effektmål BRVO	18
6.1.3	Evidensens kvalitet.....	22
6.1.4	Fra evidens til anbefaling	22
6.2	Klinisk spørgsmål 2, CRVO.....	22
6.2.1	Studie- og populationskarakteristika	22
6.2.2	Resultater pr. effektmål CRVO	23
6.2.3	Evidensens kvalitet.....	27
6.2.4	Fra evidens til anbefaling	27
6.3	Øvrige forhold vedrørende behandlingen.....	28
7	Medicinrådets anbefaling.....	31
8	Klinisk sammenligningsgrundlag	32
9	Referencer.....	35
10	Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet.....	37
11	Versionslog.....	38
12	Bilag 1: Søgeprotokol	39

12.1	EMBASE søgestreng.....	39
12.2	CENTRAL søgestreng.....	40
13	Bilag 2: Flowdiagram for litteraturudvælgelse, RCT	41
14	Bilag 3: Oversigt over inkluderede studier, der ikke benyttes i datagrundlaget	42
15	Bilag 4: Studiekarakteristika.....	43
15.1	CRVO, klinisk spørgsmål 2.....	43
15.2	BRVO, klinisk spørgsmål 1.....	44
16	Bilag 5: Baselinekarakteristika	46
17	Bilag 6: Data som ligger til grund for de statistiske analyser, klinisk spørgsmål 2.....	48
18	Bilag 7: Oversigt over hyppigste bivirkninger.....	49
19	Bilag 8: Evidensens kvalitet og GRADE klinisk spørgsmål 2	51

1 Forkortelser

CI:	Konfidensinterval (<i>Confidence interval</i>)
DME:	Diabetisk makulaødem (<i>Diabetic macular edema</i>)
EMA:	Det Europæiske Lægemiddelagentur (<i>European Medicines Agency</i>)
ETDRS:	<i>Early Treatment Diabetic Retinopathy Study</i>
GRADE:	System til vurdering af evidens (<i>Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation</i>)
HR:	<i>Hazard ratio</i>
OCT:	Optisk kohærens tomografi (<i>Optical coherence tomography</i>)
PICO:	<i>Population, intervention, comparator and outcome</i>
PIGF:	Placental vækstfaktor (<i>placental growth factor</i>)
RADS:	Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin
RR:	<i>Relativ risiko</i>
RVO:	Retinal veneokklusion, blodprop i nethindens vener
VEGF:	<i>Vascular endothelial growth factor</i>
VFQ:	<i>Visual Function Questionnaire</i>
Våd AMD:	Våd aldersrelatereret makuladegeneration

2 Medicinrådets anbefaling vedr. lægemidler til behandling af blodprop i nethindens vener (retinal veneokklusion)

Fagudvalget vurderer, at der for lægemidler angivet under ”anvend” ikke er klinisk betydende forskelle. De angivne lægemidler kan derfor betragtes som ligestillede og dermed mulige førstevalgspræparater til behandling af patienter med blodprop i nethindens vener (retinal veneokklusion), som ikke tidligere har modtaget behandling med en VEGF-hæmmer (behandlingsnaive).

Table 1: Patienter med blodprop i nethindens grenvene (grenveneokklusion) og centralt ødem, som opfylder opstartskriterierne

Anbefaling	Lægemiddel	Gennemsnitlig behandlingslængde
Anvend til min. 80 % af populationen*	Aflibercept Ranibizumab	20,3 mdr.**
Overvej		
Anvend ikke rutinemæssigt		
Anvend ikke		

*Procentsatsen angiver, hvor stor en andel af populationen, der vil kunne behandles med det af lægemidlerne, som bliver førstevalg i en lægemiddelrekommandation.

**Patienterne behandles mellem 3 måneder til 10 år; gennemsnitlig behandlingslængde er 20,3 måneder, median behandlingslængde 10,2 måneder.

Table 2: Patienter med blodprop i nethindens centralvene (centralveneokklusion), som opfylder opstartskriterierne

Anbefaling	Lægemiddel	Behandlingslængde
Anvend til min. 80 % af populationen*	Aflibercept Ranibizumab	20,3 mdr.**
Overvej		
Anvend ikke rutinemæssigt		
Anvend ikke		

*Procentsatsen angiver, hvor stor en andel af populationen, der vil kunne behandles med det af lægemidlerne, som bliver førstevalg i en lægemiddelrekommandation.

**Patienterne behandles mellem 3 måneder til 10 år; gennemsnitlig behandlingslængde er 20,3 måneder, median behandlingslængde 10,2 måneder.

2.1 Fra evidens til anbefaling

Herunder opsummeres de faktorer, der har været afgørende for Medicinrådets anbefaling vedrørende behandling af patienter med blodprop i nethindens vener (retinal veneokklusion).

Patienter med blodprop i nethindens grenvene (grenveneokklusion) og centralt ødem (klinisk spørgsmål 1)

Vægtning af fordele og ulemper mellem lægemidlerne	<p><i>Kritiske effektmål</i></p> <p>For effektmålene <i>synsstabilisering</i> og <i>central nethindetykkelse</i> vurderer fagudvalget, baseret på det tilgængelige datagrundlag, at der ikke kan påvises en forskel mellem de to VEGF-hæmmere aflibercept og ranibizumab.</p> <p><i>Vigtige effektmål</i></p> <p>For effektmålet <i>gennemsnitlig ændring i synsstyrke</i> vurderer fagudvalget, baseret på det tilgængelige datagrundlag, at der ikke kan påvises en forskel mellem de to VEGF-hæmmere.</p> <p>For effektmålet <i>bivirkninger</i> er der tre deleffektmål. For del-effektmålet <i>andel der oplever alvorlige bivirkninger</i> var datagrundlaget for de to lægemidler ikke sammenligneligt, hvorfor en formel statistisk analyse ikke var mulig. For del-effektmålet <i>andel der udvikler behandlingskrævende inflammation</i> opgør de kliniske studier kun intraokulær inflammation, men ikke om disse var behandlingskrævende. For begge effektmål vurderer fagudvalget baseret på klinisk erfaring, at effekten af ranibizumab og aflibercept er sammenlignelig. Dette underbygges yderligere af gennemgangen af bivirkningsprofilerne for lægemidlerne, som overordnet er ens for ranibizumab og aflibercept. Fagudvalget anser derfor aflibercept og ranibizumab for værende ligeværdige på effektmålet <i>bivirkninger</i>.</p> <p>For effektmålet <i>livskvalitet</i> vurderer fagudvalget, baseret på det tilgængelige datagrundlag, at der ikke kan påvises en forskel mellem de to VEGF-hæmmere aflibercept og ranibizumab.</p> <p>På baggrund af ovenstående vurderer fagudvalget, at effekt og sikkerhed af ranibizumab og aflibercept til behandling af patienter med blodprop i nethindens grenvene (grenveneokklusion) og centralt ødem er sammenlignelige. De to lægemidler er derfor klinisk ligestillede.</p>
Andre overvejelser	<p>Lavere administrationsfrekvens, dvs. reduktion af det antal behandlinger, patienten har behov for, vil være mere bekvemt for patienterne, da de spares ubehaget ved en intravitreal injektion samt reducerer tidsforbruget forbundet med behandling. Lavere administrationsfrekvens vil potentielt også kunne mindske ressourceforbruget på øjenafdelingerne. Administrationsfrekvensen af de enkelte lægemidler er derfor en vigtig faktor i sammenligningen af lægemidlerne, men bør ikke stå alene. Jf. nyere studier samt fagudvalgets klinisk erfaring er administrationsfrekvensen af aflibercept og ranibizumab ens.</p>
Patientværdier og præferencer	<p>Bekvemmelighed ift. administrationsfrekvens samt det tidsforbrug, der er forbundet med hver kontrol og behandling, er centrale overvejelser for patienterne ved valg af VEGF-hæmmer. Patienterne har ofte klare præferencer ift. skift af behandling, og ofte ønsker patienterne ikke at skifte fra en behandling, de har erfaring med og tiltro til, selvom der kommer nye behandlingsmuligheder.</p>
Evidensens kvalitet	<p>For dette kliniske spørgsmål var komparator forskellig i studierne for hhv. aflibercept og ranibizumab. Derfor har fagudvalget vurderet, at en formel statistisk analyse ikke var muligt. Det kliniske spørgsmål er derfor gennemgået vha. en naiv</p>

	<p>sammenstilling af studierne. Det er derfor ikke meningsfuldt at lave en formel GRADE-vurdering af den indirekte sammenligning, og den samlede evidenskvalitet vil principielt være lav. Risiko for bias vurderes at være lav for alle studier, som indgår i det kliniske spørgsmål.</p>
Ressourceforbrug ved anvendelse	<p>Ressourceforbrug ved anvendelse af de ligestillede lægemidler undersøges af Amgros og præsenteres i det udvidede sammenligningsgrundlag, som offentliggøres på Medicinrådets hjemmeside.</p> <p>Fagudvalget har vurderet, at behandlingsforløbene er de samme for de præparater, som administreres i forfyldte sprøjter. Der er dog andre procedurer forbundet med administration fra hætteglas.</p>

Patienter med blodprop i nethindens centralvene (centralveneokklusion) (klinisk spørgsmål 2)

Vægtning af fordele og ulemper mellem lægemidlerne	<p><i>Kritiske effektmål</i></p> <p>For effektmålene <i>synsstabilisering</i> og <i>central nethindetykkelse</i> vurderer fagudvalget, baseret hhv. på de relative og absolutte forskelle, at der ikke kan påvises en forskel mellem de to VEGF-hæmmere aflibercept og ranibizumab.</p> <p><i>Vigtige effektmål</i></p> <p>For effektmålet <i>gennemsnitlig ændring i synsstyrke</i> vurderer fagudvalget, baseret på de absolutte forskelle, at der ikke kan påvises en forskel mellem de to VEGF-hæmmere.</p> <p>For effektmålet <i>bivirkninger</i>, er der tre deleffektmål. For deleffektmålet <i>andel der oplever alvorlige bivirkninger</i>, var datagrundlaget for de to lægemidler ikke sammenlignelige, hvorfor en formel statistisk analyse ikke var mulig. For deleffektmålet <i>andel der udvikler behandlingskrævende inflammation</i>, opgør de kliniske studier kun intraokulær inflammation, men ikke om disse var behandlingskrævende. For begge effektmål vurderer fagudvalget baseret på klinisk erfaring, at der ingen forskel er mellem ranibizumab og aflibercept. Dette underbygges yderligere af gennemgangen af bivirkningsprofilerne for lægemidlerne, som overordnet er ens for ranibizumab og aflibercept. Fagudvalget anser derfor aflibercept og ranibizumab for værende ligeværdige på effektmålet <i>bivirkninger</i>.</p> <p>For effektmålet <i>livskvalitet</i> vurderer fagudvalget, baseret på de absolutte forskelle, at der ikke kan påvises en forskel mellem de to VEGF-hæmmere aflibercept og ranibizumab.</p> <p>På baggrund af ovenstående vurderer fagudvalget, at effekt og sikkerhed af ranibizumab og aflibercept til behandling af patienter med blodprop i nethindens centralvene (centralveneokklusion) er sammenlignelige. De to lægemidler er derfor klinisk ligestillede.</p>
Andre overvejelser	<p>Lavere administrationsfrekvens, dvs. reduktion af det antal behandlinger, patienten har behov for, vil være mere bekvemt for patienterne, da de spares ubehaget ved en intravitreal injektion samt reducerer tidsforbruget forbundet med behandling. Lavere administrationsfrekvens, vil potentielt også kunne mindske ressourceforbruget på</p>

	<p>øjenaafdelingerne. Administrationsfrekvensen af de enkelte lægemidler er derfor en vigtig faktor i sammenligningen af lægemidlerne, men bør ikke stå alene. Jf. nyere studier samt fagudvalgets klinisk erfaring er administrationsfrekvensen ens for aflibercept og ranibizumab.</p>
Patientværdier og præferencer	<p>Bekvemmelighed ift. administrationsfrekvens samt det tidsforbrug, der er forbundet med hver kontrol og behandling, er centrale overvejelser for patienterne ved valg af VEGF-hæmmer. Patienterne har ofte klare præferencer ift. skift af behandling, og ofte ønsker patienterne ikke at skifte fra en behandling, de har erfaring med og tiltro til, selvom der kommer nye behandlingsmuligheder.</p>
Evidensens kvalitet	<p>Risikoen for bias vurderes til at være lav for de inkluderede studier.</p> <p>For den indirekte sammenligning mellem aflibercept og ranibizumab er evidensens kvalitet for de kritiske effektmål <i>synsstabilisering</i> og <i>central nethindetykkelse</i> hhv. moderat og høj. For den direkte sammenligning mellem aflibercept og ranibizumab er evidensens kvalitet for de kritiske effektmål <i>synsstabilisering</i> og <i>central nethindetykkelse</i> hhv. moderat og lav.</p> <p>Derfor vurderes evidensens kvalitet samlet set til at være moderat, hvilket betyder, at nye studier med hhv. lav sandsynlighed kan ændre konklusionen.</p>
Ressourceforbrug ved anvendelse	<p>Ressourceforbrug ved anvendelse af de ligestillede lægemidler undersøges af Amgros og præsenteres i det udvidede sammenligningsgrundlag, som offentliggøres på Medicinrådets hjemmeside.</p> <p>Fagudvalget har vurderet, at behandlingsforløbene er de samme for de præparater, som administreres i forfyldte sprøjter. Der er dog andre procedurer forbundet med administration fra hætteglas.</p>

3 Formål med den systematiske litteraturgennemgang for retinal veneokklusion (RVO)

Denne systematiske litteraturgennemgang er grundlaget for Medicinrådets behandlingsvejledning vedrørende lægemidler til blodprop i nethindens vener (retinal veneokklusion, RVO). Evidensen for de væsentligste kliniske effekter gennemgås systematisk og sammenholdes med en klinisk vurdering fra fagudvalget vedrørende øjensygdomme. Herunder redegøres for, om der er klinisk betydende forskelle på lægemidlerne, eller om lægemidlerne kan ligestilles. Medicinrådet begrundede sin indstilling til en gennemgang af området som følger:

- Terapiområdet udgør en væsentlig udgiftspost.
- Det er sandsynligt, at to eller flere lægemidler kan ligestilles.

4 Baggrund

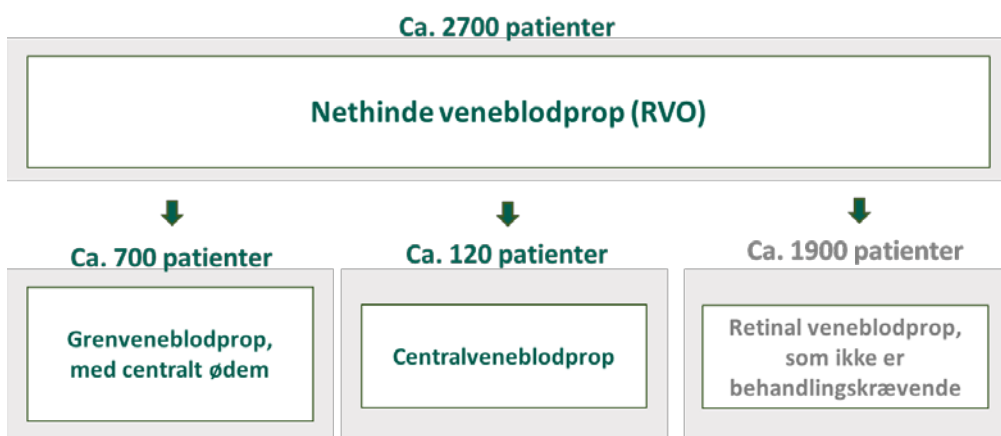
4.1 Blodprop i nethindens vener (retinal veneokklusion)

Retinal veneokklusion (RVO) er en blodprop i nethindens venesystem, og den heraf følgende iltmangel fører til skader på nethindens væv og dermed på synsfunktionen. Risikoen for udvikling af RVO øges ved åreforkalkning, forhøjet blodtryk, forhøjet øjentryk og ved medfødte forstyrrelser i blodets størkningsevne. Forekomsten af RVO stiger med alderen og ses hyppigst hos personer over 50 år. Symptomerne ved RVO er akut synsnedsættelse uden smerter [1]. Synsnedsættelsen skyldes dels iltmangel i de områder af nethinden, der er ramt af blodproppen, og dels en øget væskedannelse i nethinden som følge af det øgede tryk i nethindens blodkar bag blodproppen.

Det har derfor været et behandlingsmæssigt gennembrud, at injektion af VEGF-hæmmer i øjets glaslegeme (intravitreal injektion) har vist sig at have en stabiliserende effekt på nethindens blodkar, så den synstruende væskedannelse ved RVO mindskes. RVO opdeles efter, om blodproppen påvirker blodforsyningen til hele nethinden (centralvenebloodprop) eller blot en del af nethinden (grenvenebloodprop), se figur 1. Prognosen afhænger af sværhedsgraden af blodproppen samt udbredelsen af det påvirkede område i nethinden. Patienter med centralvenebloodprop har typisk en dårligere prognose end patienter med grenvenebloodprop.

Jf. RADS' baggrundsnotat har patienter med grenvenebloodprop uden centralt ødem begrænset effekt af behandling med VEGF-hæmmere. Disse patienter vil derfor ikke indgå i denne behandlingsvejledning.

Figur 1. Oversigt over patienter med blodprop i nethindens vener (RVO)



Der er årligt ca. 2.700 patienter i Danmark, som får diagnosticeret en blodprop i nethindens vener (retinal veneokklusion). Heraf er kun ca. 820 patienter behandlingskrævende. Af disse har ca. 120 patienter centralvenebloodprop og 700 patienter grenvenebloodprop.

4.2 Behandling af blodpropper i nethindens vener

Det primære formål med behandling af RVO er at hindre yderligere synstab sammenlignet med synsstyrke ved opstart af behandling. Derudover vil visse patienter have så god effekt af behandling, at synsforbedring er mulig.

VEGF-hæmmere

RVO fører til øget niveau af VEGF i øjets nethinde. VEGF øger bl.a. gennemtrængeligheden af blodkarrenes vægge, hvilket kan føre til dannelse af ødem ved den gule plet, hvor nethindens sanseceller med betydning for det skarpe syn er lokaliseret. VEGF-hæmmere er antistoffer, som binder til VEGF-A og derved hæmmer dets virkning, hvorved væskeophobningen kan reduceres helt eller delvist.

Behandling med VEGF-hæmmere

Der indgår to VEGF-hæmmere, ranibizumab [2] og aflibercept [3], i denne behandlingsvejledning. RADS ligestillede i 2016 de to lægemidler til behandling af patienter med RVO med centralvenebldprop samt patienter med grenvenebldprop med centralt ødem [4]. Behandling med VEGF-hæmmere er derfor i dag 1.-linjebehandling til disse patientpopulationer. VEGF-hæmmere bruges desuden til andre øjensygdomme, såsom våd aldersrelateret makuladegeneration og diabetisk makulaødem. Et dansk studie har vist, at incidensen af social blindhed er faldet med over 50 % fra 2000 til 2010 efter introduktionen af VEGF-hæmmerbehandling [5].

VEGF-hæmmere gives som indsprøjtning i øjets glaslegeme (intravitreal injektion). Behandling med VEGF-hæmmere opstartes med en støddosis svarende til en injektion pr. måned i de første 3 måneder, jf. RADS' behandlingsvejledning. Herefter vurderes effekten af behandlingen, og det skal vurderes, om patienten vil have gavn af yderligere behandling. Derfor kan behandlingens længde og administrationsfrekvens variere fra patient til patient.

Forbrug af VEGF-hæmmere i Danmark

Behandling med VEGF-hæmmere samt monitorering af behandlingsrespons foregår i sygehusregi på udvalgte øjenafdelinger fordelt i alle landets regioner. Tidlig diagnosticering og behandling samt tæt opfølgning er essentiel, da sen diagnosticering og underbehandling kan føre til ødelæggelse af nethinden og uopretteligt synstab [6].

Øjenlægerne anvender i dag primært nethindetykkelsen, vurderet ved OCT-scanning, til at vurdere sygdomsaktivitet samt til at vejlede deres behandlingsbeslutninger. Det er vist, at en kvalitativ vurdering af OCT-scanninger er bedre til at opdage væske i makula, dvs. tidlige tegn på sygdomsaktivitet end anvendelse af synstest [7]. Dette muliggør behandling, før væskeophobningen har medført varigt synstab.

Det antages, at 80 % af forbruget af VEGF-hæmmere til patienter med øjensygdomme ligger hos patienter med våd AMD, der er den største patientgruppe, hvorimod 10 % ligger hos RVO-patienter (de resterende 10 % ligger hos patienter med diabetisk makulaødem).

Forekomsten af RVO kendes ikke i detaljer, men fagudvalget estimerer, at der årligt er ca. 2.700 nytilkomne tilfælde af nyopståede veneokklusioner, hvoraf ca. 820 er behandlingskrævende. Heraf skønnes ca. 700 at være grenveneokklusioner og ca. 120 at være centralveneokklusioner. I behandlingsvejledningen vil fagudvalget forsøge at kvalificere disse tal yderligere.

Fagudvalget vurderer, at antallet af injektioner med VEGF-hæmmere til patienter med øjensygdomme er steget siden 2016, se afsnit 8.

4.3 Lægemidlerne

I Tabel 1 ses en oversigt over lægemidler, der er godkendt af det Europæiske Lægemiddelagentur (EMA) til behandling af RVO.

Tabel 3: Oversigt over lægemidler indiceret til RVO

ATC-kode	Indholdsstof (Handelsnavn)	Virkningsmekanisme	Dosering og administrationsform
S01LA04	Ranibizumab [2] (Lucentis)	VEGF-hæmmer	Den anbefalede dosis af ranibizumab til voksne er 0,5 mg, givet som en enkelt intravitreal injektion. Dette svarer til et injiceret volumen på 0,05 ml. Ranibizumabbehandling opstartes med én injektion pr. måned, indtil der ikke er tegn på sygdomsaktivitet, eller der ikke er ændring i synsskarpheden. Derefter skal administrationsfrekvensen bestemmes af den behandlende læge på basis af sygdomsaktivitet. Intervaller mellem to injektioner i samme øje bør være mindst fire uger.
S01LA05	Aflibercept [3] (Eylea)	VEGF-hæmmer, PIGF-hæmmer	Den anbefalede dosis af aflibercept er 2 mg aflibercept svarende til 0,05 ml givet som en enkelt intravitreal injektion. Afliberceptbehandlingen gives én gang om måneden. Intervaller mellem to doser bør ikke være kortere end én måned. Dette fortsættes, indtil maksimalt visus er opnået, og/eller der ikke er tegn på sygdomsaktivitet. Baseret på øjenlægens vurdering af visuelle og/eller anatomiske undersøgelser kan behandlingsintervallet forlænges gradvist.

Dosering og administrationsfrekvensen af lægemidlerne i tabellen er baseret på angivelsen i produktresuméet. Som tidligere nævnt tilpasses doseringen i klinisk praksis omfanget af den enkelte patients veneblodprop.

Fagudvalget har valgt ikke at inkludere dexamethasonimplantater i behandlingsvejledningen, da disse ikke benyttes som 1.-linjebehandling af RVO i dansk klinisk praksis. Jf. RADS' baggrundsnotat bør dexamethasonimplantater kun overvejes som 2.-linjebehandling.

5 Metoder

Denne systematiske litteraturgennemgang er udarbejdet efter metoder beskrevet i Medicinrådets metodehåndbog for terapiområder version 1.1 og er baseret på [protokollen](#), som blev godkendt af Medicinrådet den 19. februar 2020.

5.1 Kliniske spørgsmål

Problemstillingen er formuleret i fokuserede kliniske spørgsmål, detaljeret i forhold til relevante populationer, interventioner, komparatorer og effektmål. For yderligere detaljering omkring udvælgelse af effektmål henvises til [protokollen](#).

5.1.1 Klinisk spørgsmål 1

Er der klinisk betydende forskelle mellem VEGF-hæmmere til behandling af patienter med nethinde grenveneokklusion med centralt ødem?

Population

Patienter med blodprop i nethindens grenvene (grenveneokklusion) og centralt ødem, der ikke tidligere har modtaget behandling med en VEGF-hæmmer.

Intervention

Aflibercept.

Ranibizumab.

Komparator

Interventionerne, som er angivet ovenfor, vil blive sammenlignet indbyrdes. Dosering og administrationsfrekvens for hvert enkelt lægemiddel vil være som anvendt i studierne.

Effektmål

Se Tabel 4.

5.1.2 Kliniske spørgsmål 2

Er der klinisk betydende forskelle mellem VEGF-hæmmere til behandling af patienter med nethinde centralveneokklusion?

Population

Patienter med blodprop i nethindens centralvene (centralveneokklusion), der ikke tidligere har modtaget behandling med VEGF-hæmmer.

Intervention

Aflibercept.

Ranibizumab.

Komparator

Interventionerne, som er angivet ovenfor, vil blive sammenlignet indbyrdes. Dosering og administrationsfrekvens for hvert enkelt lægemiddel vil være som anvendt i studierne.

Effektmål

Se Tabel 4

Tabel 4: Liste over effektmål. For hver effektmål er angivet deres vigtighed. For kritiske og vigtige effektmål er desuden angivet den mindste klinisk relevante forskel samt indplacering i de fire kategorier (overlevelse, alvorlige symptomer og bivirkninger, livskvalitet og ikkealvorlige symptomer samt bivirkninger).

Effektmål*	Vigtighed	Måleenhed	Mindste klinisk relevante forskel
Synsstyrke (visus), synstabilisering	Kritisk	Andel patienter med synstab mindre end 15 ETDRS-bogstaver.	5 procentpoint
Synsstyrke (visus), gennemsnitlig forskel	Vigtig	Gennemsnitlig ændring i antal af ETDRS-bogstaver	10 ETDRS-bogstaver
Central nethindetykkelse	Kritisk	Gennemsnitlig ændring i central nethindetykkelse målt ved OCT	50 mikrometer
Bivirkninger	Vigtig	Andel patienter, der oplever alvorlige bivirkninger.	5 procentpoint
		Andel patienter med behandlingskrævende inflammation	3 procentpoint
		Kvalitativ gennemgang af bivirkningstyperne med henblik på at vurdere alvorlighed, håndterbarhed og tyngde.	Narrativ vurdering
Livskvalitet	Vigtig	Gennemsnitlig ændring i patientoplevet livskvalitet bedømt ved Visual Function Questionnaire (VFQ)	5 procentpoint

* For alle effektmål ønskes data med længst mulig opfølgningstid

Fagudvalget ønsker data med en så lang opfølgningstid som muligt, dog minimum 12 måneder. Hvis der er forskel på måden, de enkelte effektmål opgøres på tværs af studier, vil fagudvalget vurdere, hvorvidt effektmålene er sammenlignelige.

5.2 Litteratursøgning

Med udgangspunkt i det kliniske spørgsmål er der søgt efter randomiserede, kontrollerede forsøg (primærstudier). Søgningen efter primærartikler er foretaget hhv. den 19. og 20. februar 2020. De komplette søgestrengene findes i bilag 1.

Der er anvendt søgetermer, der beskriver populationerne, interventionerne og komparatorerne. For lægemidlernes vedkommende er der søgt på generiske navne samt handelsnavne og hvor muligt også lægemidlernes udviklingskoder. Der er ikke kombineret med yderligere termer udover metodologiske søgefiltre, og referencerne i søgeresultatet indgår derfor i den videre screeningsproces.

Søgestrategi

Søgningerne er gennemført i de bibliografiske databaser MEDLINE, Embase og CENTRAL. Alle MEDLINE-databasefiler er søgt, dvs. Epub Ahead of Print, In-Process, Other Non-Indexed Citations og Daily Update. MEDLINE og Embase er søgt via OVID-plattformen og CENTRAL via Cochrane Library. For søgningen i MEDLINE og Embase er Cochranes databasespecifikke filtre [sensitivity- and precision-maximizing version] til identifikation af randomiserede, kontrollerede studier anvendt, jf. Cochrane Handbook [8].

Søgningerne i MEDLINE og Embase er kørt som 'multi-file search', dvs. at begge databaser er søgt samtidigt. Dubletter mellem de to databaser er fjernet ved hjælp af en indbygget funktionalitet ('remove duplicates') i OVID. Øvrige og resterende dubletter er fjernet i forbindelse med litteraturgennemgangen i et referencehåndteringsværktøj.

Afgrænsninger

Søgningerne er afgrænset i forhold til sprog; resultaterne i MEDLINE og Embase er afgrænsede til referencer på dansk, engelsk, norsk og svensk. Søgningerne er desuden afgrænset i forhold til publikationstype, hvor conferenceabstracts, noter, bøger m.m. er søgt frasorteret i resultaterne fra MEDLINE, Embase og CENTRAL.

Der er ikke foretaget en systematisk søgning efter patientværdier og præferencer, ej heller til at beskrive øvrige forhold.

Lægemedelfirmaer, med tilladelse til at markedsføre de beskrevne interventioner i Danmark, blev inviteret til at indsende relevant litteratur. Den indsendte litteratur blev screenet efter samme kriterier som artikler identificeret i litteratursøgningen.

5.2.1 Udvælgelse af litteratur

Søgningen i MEDLINE og EMBASE resulterede i 330 referencer. Søgningen blev krydstjekket med RADS' baggrundsnotat. Lægemedelfirmaer supplerede med yderligere 12 referencer. Efter at duplikater var fjernet, var der i alt 209 unikke referencer, der skulle screenes (se PRISMA-flowdiagram for litteraturudvælgelsen i bilag 2).

Primære artikler

To personer fra Medicinrådets sekretariat screenede uafhængigt af hinanden artikler på titel-abstract-niveau. Uenighed om inklusion blev afklaret ved konsensus. Ved tvivlsspørgsmål blev artiklen screenet på fuldtekstniveau. Hver artikel blev læst på fuldtekstniveau af to personer fra Medicinrådets sekretariat. Uenighed om inklusion blev afklaret ved konsensus.

Publikationer identificeret i søgningen blev screenet ved følgende kriterier:

Inklusionskriterierne var:

- Randomiserede kontrollerede studier
- Opfyldelse af kriterierne vedr. population (behandlingsnaive patienter med retinal vene okklusion)
- Inkluderede mindst en intervention (aflibercept og ranibizumab) som blev sammenlignet med en relevant komparator (sham eller en anden intervention)
- Inkluderede mindst et relevant effektmål (der blev ikke ekskluderet for dette ved title-abstract screening, kun ved fuldtekst-screening).

For BRVO-populationen er der for et enkelt lægemiddel (aflibercept) ikke publiceret et studie, der sammenligner med sham eller en anden relevant intervention; i stedet sammenlignes med laserbehandling, som i dansk klinisk praksis anses som et forældet behandlingsregime. Fagudvalget har vurderet, at dette studie kan medtages, for at aflibercept kan indgå i formelle sammenligninger i behandlingsvejledningen. Det antages da i praksis, at effekten af laserbehandling kan sidestilles med effekten af sham.

Eksklusionskriterierne var:

- Sundhedsøkonomiske analyser
- Ikkesystematiske samt systematiske reviews
- Abstracts, editorials, letters, guidelines, errata mv.
- Subgruppeanalyser for ikkespecificerede populationer
- RCTs hvor interventionen blev givet i tillæg en anden behandling
- Retrospektive studier
- Biomarkør eller farmakokinetiske studier

Som resultat af litteraturscreeningen blev der inkluderet 17 artikler fra 9 RCT'er (se PRISMA-flowdiagram for litteraturudvælgelsen i bilag 2). Dette reflekterer for hhv. CRVO og BRVO 12 artikler fra 5 RCT'er og 6 artikler fra 4 RCT'er. Af disse blev hhv. 5 artikler benyttet til dataekstraktionen for CRVO og 5 artikler benyttet til den narrative gennemgang for BRVO. Se bilag 3 for beskrivelse af inkluderede studier som ikke benyttes til data ekstraktion inkl. årsag.

Desuden blev EMAs produktresuméer samt EPARs benyttet.

5.3 Dataekstraktion

Data fra primærartikler blev ekstraheret uafhængigt af to personer fra Medicinrådets sekretariat. Hvis der var data fra samme studie i flere publikationer for et givent effektmål (for det relevante opfølgningstidspunkt), blev data fra den publikation med flest oplysninger medtaget (f.eks. er en artikel, som indeholder information om både effekttestimatet og dertilhørende estimater for usikkerhed, prioriteret over en artikel, som kun oplyste effekttestimatet).

Gennemgangen af ”øvrige forhold” samt ”andre overvejelser” er baseret på fagudvalgets kliniske erfaringer.

5.4 Metode for evidensgennemgang og kvalitetsvurdering

Datagrundlag

For effektmålene *synsstyrke (visus)*, *synstabilisering*, *gennemsnitlig forskel* og *central nethindetykkelse* resulterede litteratursøgningen i identifikation af data, som kunne benyttes til at besvare det kliniske spørgsmål.

For effektmålet *livskvalitet* resulterede litteratursøgningen i data, som kunne benyttes til at besvare det kliniske spørgsmål for alle de relevante studier, undtagen BLOSSOM- og LEAVO-studierne.

For effektmålet *bivirkninger* resulterede litteratursøgningen ikke i identifikation af data, der var direkte sammenligneligt mellem studierne. I alle studierne var data opgjort som okulære eller ikkeokulære uønskede hændelser, hvilket medfører indirekthed for det ønskede effektmål. For deeffektmålet *andel patienter, der oplever alvorlige bivirkninger* opgør studierne resultaterne forskelligt. I nogle studier fokuseres på udvalgte alvorlige okulære bivirkninger fremfor den generelle hændelsesrate. Dertil er der forskel på, hvor hyppigt en bivirkning skal forekomme, for at den medtages i resultatgennemgangen i de enkelte studier. Derfor kan data ikke benyttes til en formel statistisk analyse for deeffektmålet *andel patienter, der oplever alvorlige bivirkninger*. For effektmålet *andel patienter med behandlingskrævende inflammation* er der ikke identificeret data, der er tilstrækkeligt til at besvare det kliniske spørgsmål. COPERNICUS-, CRUISE-, BRAVO- og VIBRANT-studierne beskriver okular inflammation, men opgør ikke om det er behandlingskrævende. Fagudvalget benytter derfor en narrativ sammenligning af bivirkninger.

Evidensgennemgang

Evidensen er gennemgået for de kliniske spørgsmål, og resultater er præsenteret pr. effektmål i afsnit 6.1.2. og 6.2.2. Vurdering af evidensens kvalitet følger fremgangsmåden som beskrevet af GRADE working group (<http://www.gradeworkinggroup.org>).

Det stærkeste evidensgrundlag for sammenligninger af lægemidler er direkte sammenligninger i randomiserede kliniske studier. Hvis sådanne ikke er tilgængelige, kan man udføre indirekte sammenligninger, såfremt der eksisterer en fælles komparator, f.eks. med Buchers metode. Hvis ingen af disse analyser er mulige, kan man foretage naive sammenstillinger af resultaterne vedr. lægemidlerne. Endelig kan en narrativ, dvs. en mere kvalitativ, tilgang benyttes for enkelte effektmål, hvor en kvantitativ tilgang ikke er mulig.

Analysehierarki

I denne behandlingsvejledning er der anvendt følgende metoder til sammenligning af lægemidler. Hvis der foreligger to studier for den direkte sammenligning, er der foretaget en metaanalyse af effektestimaterne fra disse studier for at få et samlet estimat for sammenligningen.

- 1) Direkte sammenligning af lægemidlerne i LEAVO-studier (klinisk spørgsmål 2, og kun for nogle effektmål).
- 2) Indirekte sammenligning af lægemidler med fælles komparator vha. Buchers metode.
- 3) Narrativ vurdering for sammenligningen af lægemidlerne.

Den narrative vurdering af bivirkningsprofilerne foretages for at belyse eventuelle forskelle i hændelsernes sværhedsgrad og reversibilitet.

Metoderne er anvendt i prioriteret rækkefølge, således at Buchers metode er benyttet, hvor datagrundlaget tillader det, og narrative vurderinger af enkelte effektmål kun er benyttet, når analyse med Buchers metode ikke var mulig eller meningsfuld. Hvis Buchers metode ikke kunne benyttes, er det forklaret under det enkelte effektmål.

Buchers metode

Fagudvalget har vurderet, at patientpopulationerne i de identificerede studier er tilstrækkeligt ens til at gennemføre analyser ved Buchers metode [9].

Data fra Buchers analyserne er for de enkelte effektmål vurderet hierarkisk:

- Hvor det er muligt at beregne relative forskelle mellem to eller flere lægemidler vurderet på hazard ratio (HR) eller relativ risiko (RR), er relative forskelle fra Buchers-analysen vægtet tungest.
- For effektmål, hvor det ikke er muligt at få et relativt effektestimat, eller der er statistisk signifikante relative forskelle mellem to eller flere lægemidler, er de absolutte forskelle vurderet.

Ud fra dette er fagudvalget kommet frem til sin konklusion for det enkelte effektmål. Dernæst har fagudvalget perspektiveret denne konklusion i den samlede vurdering på tværs af alle effektmål.

I narrative vurderinger er biologisk plausibilitet, klinisk erfaring og overvejelser omkring populationernes forskellighed også inddraget.

Samlet vurdering på tværs af effektmål

I afsnittene ”Fra evidens til anbefaling” har fagudvalget foretaget en samlet vurdering på tværs af effektmål. Her placerer fagudvalget lægemidlerne i rækkefølge og ligestiller eventuelt to eller flere lægemidler.

Først opsummeres fagudvalgets konklusioner, hvor de klinisk betydende forskelle mellem lægemidlerne på enkelte effektmål tælles op.

Dernæst indgår perspektivering af de enkelte effektmål. Kvalitative forhold for eksempel angående *bivirkninger* samt fagudvalgets kliniske vurdering for et enkelt effektmål kan indgå i den opsummerende vurdering af lægemidler på tværs af effektmål, selvom der ikke var klinisk betydende forskelle mellem to lægemidler på det enkelte effektmål.

I den opsummerende vurdering kan klinisk betydende forskelle på enkelte effektmål også udligne hinanden, således at to lægemidler kan ligestilles, selvom der er forskelle mellem dem på enkelte effektmål.

Fagudvalget kan også inddrage yderligere perspektiver, såsom bekvemmelighed for patienter (vedr. administrationsfrekvens af lægemidlerne)

6 Resultater

I det følgende gennemgås den fundne litteratur, studiekarakteristika, resultater og den samlede anbefaling. Anbefalingen bygger på en samlet vægtning mellem fordele og ulemper for effektmålene, samt fagudvalgets andre overvejelser (se afsnit ”fra evidens til anbefaling”).

6.1 Klinisk spørgsmål 1, BRVO

6.1.1 Studie- og populationskarakteristika

Til at besvare det klinisk spørgsmål er der i analyserne anvendt data fra studierne præsenteret i tabel 5:

Tabel 5: Oversigt over inkluderede studier som benyttes til datagrundlag

Studienavn	Publikation	Fase	Lægemiddel	Komparator	Opfølgningstid
BLOSSOM	Wei et al., 2020 [10]	III	Ranibizumab	Sham	6 måneder

BRAVO	Brown et al., 2011 [11]	III	Ranibizumab	Sham	6 måneder
	Varma et al., 2012 [12]				
VIBRANT	Campochiaro et al., 2015 [13]	III	Aflibercept	Laser	24 uger
	Clark et al., 2016 [14]				
	EMAs produktresumé [15]				

Studie- og baselinekarakteristika for de inkluderede studier fremgår af tabellerne i hhv. bilag 4 og 5.

Fagudvalget har vurderet, at studiepopulationerne ikke er tilstrækkeligt ens til, at analyser ved Buchers metode kan udføres, da komparator er forskellig mellem studierne. Laserbehandling, som er komparator i VIBRANT-studiet, benyttes ikke længere i dansk klinisk praksis, da den potentielt kan lede til ardannelse i nethinden og dermed synstab. Fagudvalget har dog valgt at inkludere denne artikel, da det ellers ikke var muligt at belyse effekten af aflibercept. I BLOSSOM- og BRAVO-studierne, som sammenligner ranibizumab med ingen behandling (sham), kan laserbehandling gives som tillægsbehandling i begge arme. Der er dog forskel på, hvor hyppigt dette benyttes i hvert arm og imellem studierne. Således får 54,5 % af patienter i sham-gruppen og 19,8 % i ranibizumabgruppen tillægsbehandling med laser i løbet af BRAVO-studiet. I BLOSSOM-studiet er disse tal hhv. 26,1 % og 12,1 % for sham og ranibizumab. Fagudvalget vurderer, at de nævnte forskelle mellem BRAVO og BLOSSOM er for store til, at det er meningsfyldt at lave et metaanalyseestimat for sammenligningen. Derfor vurderer fagudvalget, at det ikke er muligt at foretage en formel statistisk analyse og der benyttes i stedet en narrativ sammenligning af de to lægemidler.

I VIBRANT-studiet blev der udover patienter med BRVO også inkluderet patienter med HRVO. Der er dog kun tale om 4 patienter, hvorfor fagudvalget ikke mener, dette har betydning for effektestimaterne.

Patientkarakteristika i studierne var godt afbalancerede mellem behandlingsgrupperne. Hovedparten af patienterne er ≥ 60 år ved screening, og der var en større andel mænd end kvinder.

Fagudvalget vurderer, at patienterne ved behandlingsstart i studiet generelt havde en sygdomsprogression, der er sammenlignelig med den danske population.

Opfølgningstid

Fagudvalget har i protokollen specificeret, at de ønskede længst mulig opfølgningstid, men minimum 12 måneder. I alle inkluderede studier er overkrydsning tilladt efter 6 måneder. Fagudvalget vurderer ikke, at det er meningsfuldt at inkludere resultaterne fra disse studier, efter overkrydsning påbegyndes. Fagudvalget vil derfor benytte 6 måneders opfølgningstid som det primære datapunkt. Fagudvalget understreger, at dette kan medføre, at effekten af lægemidlerne ser ud til at være mindre, end der ses i dansk klinisk praksis, hvor den gennemsnitlige patient behandles væsentlig længere end 6 måneder. I VIBRANT-studiet er opfølgningstiden ikke 6 måneder, men 24 uger. Fagudvalget mener ikke, at forskellen er betydende for sammenligning af lægemidernes effekt, og i resultatgennemgangen anses opfølgningstiderne derfor som ens.

6.1.2 Resultater pr. effektmål BRVO

Resultater og vurdering af de kritiske og vigtige effektmål følger nedenfor.

Synsstyrke (visus), synsstabilisering

Effektmålet synsstabilisering er af kritisk værdi for patienterne, fordi det primære formål med behandling af retinal veneokklusion er at hindre yderligere synstab.

Af Tabel 6 fremgår effektestimaterne fra de respektive studier, som ligger til grund for den narrative gennemgang.

Tabel 6: Effektestimater for synsstabilisering (andel, der opnår synsstabilisering ved 6 måneders opfølgningstid)

	Ranibizumab		Ingen behandling (sham)	
	Andel, %	n	Andel, %	n
BLOSSOM	99,5	190	95,7 %	93
BRAVO	98,5	131	95,5 %	132
	Aflibercept		Laser	
VIBRANT	100 %	91	95,6 %	90

Ranibizumab

I BLOSSOM-studiet opnåede 99,5 % af patienterne, som modtog behandling med ranibizumab, synsstabilisering, hvorimod dette var tilfældet for 95,7 % af de patienter, som ikke modtog behandling. Det betyder, at der er ca. 4 %-point flere patienter, som opnåede synsstabilisering ved behandling med ranibizumab end ved ingen behandling.

I BRAVO-studiet opnåede 98,5 % af patienterne, som modtog behandling med ranibizumab, synsstabilisering, hvorimod dette var tilfældet for 95,5 % af de patienter, som ikke modtog behandling. Det betyder, at der er ca. 3 %-point flere patienter som opnåede synsstabilisering ved behandling med ranibizumab end ved ingen behandling.

Aflibercept

I VIBRANT-studiet opnåede 100 % af patienterne, som modtog behandling med aflibercept, synsstabilisering, hvorimod dette var tilfældet for 95,6 % af de patienter, som modtog laserbehandling. Det betyder, at der er ca. 4 %-point flere patienter, som opnåede synsstabilisering ved behandling med aflibercept end ved behandling med laser.

Fagudvalgets konklusion for effektmålet synsstabilisering

Fagudvalget vurderer, at ovenstående data viser, at både aflibercept og ranibizumab medfører, at flere patienter opnår *synsstabilisering* sammenlignet med hhv. laserbehandling og ingen behandling. Fagudvalget vurderer baseret på det tilgængelige datagrundlag, at der ikke kan påvises en forskel mellem de to lægemidler. Fagudvalget vurderer, at behandling med laser, som benyttes i komparatorgruppen i aflibercept-studiet, og som tillægsbehandling i ranibizumabstudiet, kan betyde, at effekten af VEGF-hæmmere vil være lidt større i dansk klinisk praksis og kan forventes at blive mere udtalt med længere opfølgningstid.

Synsstyrke, gennemsnitlig ændring i synsstyrken

Som beskrevet i protokollen er effektmålet *gennemsnitlig ændring i synsstyrken* vigtig for sammenligningen af lægemidlenes værdi, fordi en andel af patienter kan opnå en forbedring af synsstyrken ved behandling med VEGF-hæmmere. Fagudvalget forventer, at synsforbedring vil afspejle sig i den gennemsnitlige synsstyrke for de enkelte lægemidler.

Af Tabel 7 fremgår effektestimaterne fra de respektive studier, som benyttes til den narrative gennemgang.

Tabel 7: Effektestimater for synsstyrke (forskel i ETDRS-bogstaver ved 6 måneders opfølgningstid)

	Ranibizumab	n	Ingen behandling (sham)	n
BLOSSOM	14,0	190	7	93
BRAVO	18,3 (13,2)	131	7,3 (13)	132
	Aflibercept		laser	
VIBRANT	17 (11,9)	91	6,9 (12,9)	90

Ranibizumab

I BLOSSOM-studiet opnåede patienter, som modtog behandling med ranibizumab, en gennemsnitlig forbedring af synet på 14 ETDRS-bogstaver, hvorimod patienter, som ikke modtog behandling, opnåede forbedring af synet på 7 ETDRS-bogstaver. Det betyder, at der er ca. 7 ETDRS-bogstavers forskel mellem ranibizumab og ingen behandling.

I BRAVO-studiet opnåede patienter, som modtog behandling med ranibizumab, en gennemsnitlig forbedring af synet på 18,3 ETDRS-bogstaver, hvorimod patienter, som ikke modtog behandling, opnåede forbedring af synet på 7,3 ETDRS-bogstaver. Det betyder, at der er ca. 11 ETDRS-bogstavers forskel mellem ranibizumab og ingen behandling.

Aflibercept

I VIBRANT-studiet opnåede patienter, som modtog behandling med aflibercept, en gennemsnitlig forbedring af synet på 17 ETDRS-bogstaver, hvorimod patienter, som modtog laserbehandling, opnåede forbedring af synet på 6,9 ETDRS-bogstaver. Det betyder, at der er ca. 10,1 ETDRS-bogstavers forskel mellem de to behandlinger.

Fagudvalgets konklusion for effektmålet gennemsnitlig ændring i synsstyrke

I alle studierne ses en væsentlig gennemsnitlig synsforbedring ved behandling med VEGF-hæmmere sammenlignet med enten ingen behandling eller laserbehandling. I protokollen er MKRF defineret som 10 ETDRS-bogstaver efter 12 måneders behandling. I ovennævnte data er det kun aflibercept, og ranibizumab i BRAVO-studiet, som i løbet af den korte opfølgningstid medfører en synsforbedring, der er større end MKRF, sammenlignet med komparator. Fagudvalget vurderer, at behandling med laser, som benyttes i komparatorgruppen i afliberceptstudiet og som tillægsbehandling i ranibizumabstudiet, kan betyde, at effekten af VEGF-hæmmere vil være lidt større i dansk klinisk praksis. Desuden forventer fagudvalget, at behandlingseffekten vil være større ved længere opfølgningstid. Fagudvalgets kliniske erfaring er, at både ranibizumab og aflibercept er virksomme behandlingsmuligheder til patienter med RVO, og at behandlingseffekten er af en klinisk betydningsfuld størrelse.

Forskellen mellem lægemidlerne er væsentlig mindre end MKRF, og derfor vurderer fagudvalget, at der ikke kan påvises en forskel mellem de to lægemidler.

Central nethindetykkelse

Som beskrevet i protokollen er effektmålet *central nethindetykkelse* kritisk for sammenligningen af lægemidternes værdi, fordi det er et godt mål for behandlingsresponsen af VEGF-hæmmere.

Af Tabel 8 ses effektestimater fra de respektive studier, som benyttes til den narrative gennemgang.

Tabel 8: Effektestimater for central nethindetykkelse (forskell i central nethindetykkelse målt ved OCT efter 6 måneders opfølgningstid)

	Ranibizumab	sham
BRAVO	-345,2 (-386,4; -304)	-157,7 (-196,3; -119,1)
	Aflibercept	laser
VIBRANT	-280,5 (189,7)	-128 (195,02)

Ranibizumab

I BLOSSUM-studiet er forskellen i centralnethindetykkelse opgjort som LS MEAN, hvilket betyder, at der i analysen er normaliseret for andre parametre. I de øvrige studier benyttes der ikke denne type analyse. Derfor har fagudvalget valgt ikke at benytte effektestimaterne fra BLOSSOM-studiet.

I BRAVO-studiet var forskellen mellem effekten af ranibizumab og ingen behandling (sham) på 187,5 µm, hvilket er større end MKRF (50 µm), der er defineret i protokollen.

Aflibercept

I VIBRANT-studiet var forskellen i gennemsnitlig ændring i *central nethindetykkelse* mellem aflibercept og laser på 152,5 µm, hvilket også var større end MKRF.

Fagudvalgets konklusion for effektmålet gennemsnitlig ændring i synsstyrke

Data viser, at både ranibizumab og aflibercept medfører at den centrale nethindetykkelse reduceres væsentligt, sammenlignet med de respektive komparatorbehandlinger. Fagudvalget vurderer, at behandling med laser, som benyttes i komparatorgruppen i afliberceptstudiet og som tillægsbehandling i ranibizumab-studiet, kan betyde, at effekten af VEGF-hæmmere vil være lidt større i dansk klinisk praksis og kan forventes at blive mere udtalt med længere opfølgningstid.

Fagudvalget vurderer, at der ikke kan påvises en forskel mellem de to lægemidler.

Livskvalitet

Som beskrevet i protokollen er effektmålet *livskvalitet* vigtigt for sammenligningen af lægemidlernes værdi, da en mulig effekt af behandling med VEGF-hæmmere forventes at indvirke direkte på patienternes livskvalitet.

Af Tabel 9 fremgår effektestimaterne fra de respektive studier, som benyttes til den narrative gennemgang.

Tabel 9: Effektestimater for livskvalitet (forskell i point på den kompositte VFQ-skala, ved 6 måneders opfølgningstid)

	Ranibizumab	n	sham	n
BRAVO	10,4 (11,7)	131	5,4 (10,7)	132
	Aflibercept		laser	
VIBRANT	7,7 (11,1)	91	6,3 (12,3)	90

Ranibizumab

I BLOSSOM-studiet er der ikke opgjort livskvalitetsdata.

I BRAVO-studiet medførte behandling med ranibizumab en gennemsnitlig forbedring i *livskvalitet* på 10,4 point, hvorimod ingen behandling medførte en forbedring af patienternes *livskvalitet* på 5,4 point. Det betyder, at der er ca. 5 points forskel på de to behandlinger, til fordel for ranibizumab. I protokollen er

MKRF defineret til 5 point. Fagudvalget vurderer derfor, ranibizumab medfører en klinisk relevant forbedring af patienternes livskvalitet.

Aflibercept

I VIBRANT medførte behandling med aflibercept en gennemsnitlig forbedring i *livskvalitet* på 7,7 point, hvorimod laserbehandling medførte en forbedring af patienternes *livskvalitet* på 6,3 point. Det betyder, at der er ca. 1,4 points forskel mellem de to behandlinger, til fordel for aflibercept. Denne forskel er under grænsen for den MKRF, men eftersom laser forventes at have en effekt ift. ingen behandling, er det muligt, at effektforskellen mellem aflibercept og ingen behandling har potentialet til at overstige den MKRF på 5 point.

Fagudvalgets konklusion for effektmålet livskvalitet

Data viser, at ranibizumab medfører en klinisk relevant forbedring af *livskvalitet* sammenlignet med ingen behandling. Derimod var forskellen mellem aflibercept og laserbehandling ikke klinisk relevant.

Fagudvalgets kliniske erfaring er, at de to lægemidler har lige god effekt på patienternes livskvalitet. Patienternes livskvalitet afhænger bl.a. af deres synsstyrke, og da lægemidlerne har lige god effekt på synsstyrkeeffektmålene, og der ikke ses forskel i bivirkningsprofilerne (se næste afsnit), mener fagudvalget, at det er klinisk plausibelt, at der ingen forskel er imellem lægemidlerne ift. livskvalitet.

Bivirkninger

Som beskrevet i protokollen er effektmålet *bivirkninger* vigtigt for sammenligningen af lægemidlernes værdi, da der ses meget få alvorlige bivirkninger med den nuværende behandling.

Fagudvalget vurderer, at der ikke er markante forskelle i risikoen for at opleve bivirkninger for patienter med hhv. BRVO og CRVO, hvorfor der henvises til gennemgang af bivirkninger i klinisk spørgsmål 2.

6.1.3 Evidensens kvalitet

For dette kliniske spørgsmål var komparator forskellig i studierne for hhv. aflibercept og ranibizumab. Derfor har fagudvalget vurderet, at en formel statistisk analyse ikke var muligt. Det kliniske spørgsmål er derfor gennemgået vha. en naiv sammenstilling af studierne. Det er derfor ikke meningsfyldt at lave en formel GRADE-vurdering af den indirekte sammenligning, og den samlede evidens' kvalitet vil principielt være lav. Risiko for bias vurderes at være lav for alle studier, som indgår i det kliniske spørgsmål.

6.1.4 Fra evidens til anbefaling

Analyserne viser, at der ikke kan påvises nogen forskel mellem effekten af behandling med VEGF-hæmmerne aflibercept og ranibizumab. For effektmålene *synsstabilisering*, *central nethindetykkelse*, *gennemsnitlig ændring i synsstyrke* og *livskvalitet* vurderer fagudvalget, at der ikke kan påvises en forskel mellem de to lægemidler.

For de effektmålet *andel der oplever alvorlige bivirkninger* og *andel patienter med behandlingskrævende inflammation* kunne der ikke samles data til at belyse effektmålene. I vurderingen af effektmålet *bivirkninger* blev der derfor udelukkende lagt vægt på den narrative gennemgang i vurderingen af lægemidlerne. Gennemgangen af bivirkningsprofilerne for lægemidlerne giver ikke anledning til at tro, at der skulle være væsentlige forskelle mellem alvorlighed eller hyppighed af bivirkninger for ranibizumab og aflibercept.

6.2 Klinisk spørgsmål 2, CRVO

6.2.1 Studie- og populationskarakteristika

Til at besvare det klinisk spørgsmål, er der i analyserne anvendt de studier som er præsenteret i Tabel 6.

Tabel 10: Oversigt over inkluderede studier som benyttes til datagrundlag

Studienavn	Publikation	Fase	Lægemiddel	Komparator	Opfølgningstid
COPERNICUS	Boyer et al., 2012 [16]	III	Aflibercept	Sham	24 uger
	EPAR [17]				
GALILEO	Holz et al., 2012 [18]	III	Aflibercept	Sham	24 uger
	EPAR [17]				
CRUISE	Brown et al., 2010 [19]	III	Ranibizumab	Sham	24 uger
ROCC	Kinge et al., 2010 [20]	-	Ranibizumab	Sham	24 uger
LEAVO	Hykin et al., 2019 [21]	III	Aflibercept	Ranibizumab	100 uger

For hver enkelt publikation er opfølgningstid oplyst, desuden er det specificeret, hvilke effektmål publikationen er blevet brugt til at besvare.

Studie- og baselinekarakteristika for de inkluderede studier fremgår af tabellerne i hhv. bilag 4 og 5.

Fagudvalget har vurderet, om studiepopulationerne er tilstrækkeligt ens til, at analyser ved Buchers metode kan udføres.

Patientkarakteristika i studierne var godt afbalancerede mellem behandlingsgrupperne. Hovedparten af patienterne er ≥ 60 år ved screening, og der var en større andel mænd end kvinder.

Fagudvalget vurderer, at patienterne ved behandlingsstart i studiet generelt havde en sygdomsprogression, der er sammenlignelig med den danske population.

Opfølgningstid

Fagudvalget har i protokollen specificeret, at de ønskede længst mulig opfølgningstid, men minimum 12 måneder. I alle inkluderede studier er overkrydsning tilladt efter 6 måneder. Fagudvalget vurderer ikke, at det er meningsfuldt at inkludere resultaterne fra disse studier, efter overkrydsning påbegyndes. Fagudvalget vil derfor benytte 6 måneders opfølgningstid som datapunkt, selvom dette er kortere, end fagudvalget ønskede i protokollen. I et enkelt studie, LEAVO, er opfølgningstiden 100 uger, og ved de effektmål, hvor det er muligt, bruges dette studie til den primære analyse.

6.2.2 Resultater pr. effektmål CRVO

Resultater og vurdering af de kritiske og vigtige effektmål følger nedenfor.

Synsstyrke (visus), synsstabilisering

Effektmålet synsstabilisering er af kritisk værdi for patienterne, fordi det primære formål med behandling af retinal veneokklusion er at hindre yderligere synstab.

LEAVO-studiet, hvori ranibizumab og aflibercept sammenlignes direkte, viser, at hhv. 90,2 % og 93,3 % af patienterne opnår *synsstabilisering* ved 100 ugers opfølgningstid, hvilket svarer til en RR på 1,03 (0,96;1,11). Dette er dog opgjort per-protocol-populationen, og ikke ITT-populationen. Fagudvalget vurderer, at dette ikke er den optimale opgørelse, men at det sandsynligvis ikke påvirker konklusionen væsentligt, eftersom den samme andel af patienter i hver gruppe er med i analysen.

Der foreligger yderligere studier, som tillader en indirekte sammenligning af lægemidlerne vha. Buchers metode ved 6 måneders opfølgningstid, se Tabel 11 for de relative forskelle. Denne analyse har en tidshorisont, der er sammenlignelig med de primære analyser benyttet ved de øvrige andre effektmål. Data for hvert af de kliniske studier, som analysen er baseret på, kan findes i tabel 23, i bilag 6.

Tabel 11: Relative effekt (RR) for synstabilisering (6 måneders ugers opfølgningstid)

	Aflibercept	Ranibizumab	Sham
Aflibercept	-	1,03 (0,77; 1,39)	1,20 (0,90; 1,60)
Ranibizumab		-	1,16 (1,08; 1,26)

Af Tabel 11 ses det, at kun ranibizumab har effekt sammenlignet med ingen behandling (sham), dvs. flere patienter opnår synsstabilisering ved behandling med ranibizumab end ved ingen behandling ved 6 måneders opfølgningstid. For sammenligningen af aflibercept og ingen behandling er konfidensintervallet bredt og overlapper 1, dvs. det er ikke påvist, at aflibercept medfører, at flere patienter opnår synsstabilisering sammenlignet med ingen behandling. Den relative effektforskel imellem ranibizumab og aflibercept er RR 1,03, konfidensintervallerne er brede og overlapper 1. Der kan derfor ikke påvises forskelle mellem de to lægemidler. Fagudvalget noterer, at selvom der ved seks måneders opfølgningstid ikke er påvist effekt af aflibercept sammenlignet med sham i COPENICUS- og GALILEO-studierne, viser LEAVO-studiet, at både aflibercept og ranibizumab er effektive behandlinger til at opnå synsstabilisering for patienter med RVO, hvilket underbygges af fagudvalgets kliniske erfaring.

Fagudvalgets konklusion for effektmålet synstabilisering

Fagudvalget vurderer baseret på de relative forskelle, at der ikke kan påvises en forskel mellem de to lægemidler.

Synsstyrke, gennemsnitlig ændring i synsstyrken

Som beskrevet i protokollen er effektmålet *gennemsnitlig ændring i synsstyrken* vigtig for sammenligningen af lægemidternes værdi, fordi en andel af patienter kan opnå en forbedring af synsstyrken ved behandling med VEGF-hæmmere. Fagudvalget forventer, at synsforbedring vil afspejle sig i den gennemsnitlige synsstyrke for de enkelte lægemidler.

LEAVO-studiet, hvori ranibizumab og aflibercept sammenlignes direkte, viser, at der er mindre end 3 ETDRS-bogstavers forskel imellem de to VEGF-hæmmerne ved 100 ugers opfølgningstid.

Der foreligger yderligere studier, som tillader en indirekte sammenligning af lægemidlerne vha. Buchers metode ved 6 måneders opfølgningstid, se Tabel 12 for de absolutte effektforskelle. Da effektmålet er kontinuert, foreligger der ikke relative effektforskelle. Vurderingen af effektmålet baseres dermed på de absolutte effektforskelle. Fagudvalget benytter analyse ved dette opfølgningstidspunkt som supplerende analyse til LEAVO. Data for hvert af de kliniske studier, som analysen er baseret på, kan findes i tabel 24, i bilag 6.

Tabel 12: Absolut effektforskelle for gennemsnitlig ændring i synsstyrke (forskul i ETDRS-bogstaver, ved 6 måneders opfølgningstid)

	Aflibercept	Ranibizumab	Sham
Aflibercept	-	2,74 [-1,29; 6,78]	1729 [13,82; 20,76]
Ranibizumab		-	14,55 [10,71; 18,39]

I Tabel 12 ses det, at begge lægemidler medfører en klinisk relevant forbedring af synsstyrken sammenlignet med ingen behandling (sham). Der er mindre end 3 ETDRS-bogstavers forskel imellem de to VEGF-

hæmmere. Fagudvalget har i protokollen specificeret 10 ETDRS-bogstavers forskel som værende MKRF, dvs. der er ikke påvist forskelle mellem de to lægemidler.

Fagudvalgets konklusion for effektmålet gennemsnitlig ændring i synsstyrke

Fagudvalget vurderer baseret på de absolutte forskelle ved 6 måneders opfølgningstid samt den direkte sammenligning i LEAVO-studiet ved 100 ugers opfølgningstid, at der ikke kan påvises en forskel mellem de to lægemidler.

Central nethindetykkelse

Som beskrevet i protokollen er effektmålet *central nethindetykkelse* kritisk for sammenligningen af lægemidlernes værdi, fordi det er et godt mål for behandlingsresponsen af VEGF-hæmmere.

LEAVO-studiet, hvori ranibizumab og aflibercept sammenlignes direkte, viser, at der er mindre end 50 µm forskel i nethindetykkelse imellem de to VEGF-hæmmere ved 100 ugers opfølgningstid, se Tabel 13.

Tabel 13: Absolut effekt for gennemsnitlig ændring i central nethindetykkelse (forskul i µm, ved 100 ugers opfølgningstid)

		Absolut effektforskel	LL	UL
Aflibercept	Ranibizumab	27	-28,94	82,94

Der foreligger yderligere studier, som tillader en indirekte sammenligning af lægemidlerne vha. Buchers metode ved 6 måneders opfølgningstid, Tabel 14 for de absolutte forskelle. Da effektmålet er kontinuert, foreligger der ikke relative effektforskelle. Vurderingen af effektmålet baseres dermed på de absolutte effektforskelle. Data for hvert af de kliniske studier, som analysen er baseret på, kan findes i tabel 25, i bilag 6.

Tabel 14: Absolutte effektforskelle for gennemsnitlig ændring i central nethindetykkelse (forskul i µm, ved 6 måneders opfølgningstid)

	Aflibercept	Ranibizumab	Sham
Aflibercept	-	-58,93 (-195,48; 77,62)	-293,92 (-348,88; -238,95)
Ranibizumab	-	-	-234,99 (-359,99; -109,99)

Af Tabel 14 ses det, at begge lægemidler medfører en klinisk relevant forbedring af den centrale nethindetykkelse sammenlignet med ingen behandling (sham) (50 mikrometers forbedring). Konfidensintervallet for forskellen i *central nethindetykkelse* mellem VEGF-hæmmere overlapper 0. Dermed er der ikke påvist en klinisk relevant forskel mellem de to lægemidler.

Fagudvalgets konklusion for effektmålet gennemsnitlig ændring i synsstyrke

Fagudvalget vurderer baseret på de absolutte effektforskelle ved 6 måneders opfølgningstid samt den direkte sammenligning i LEAVO-studiet ved 100 ugers opfølgningstid, at der ikke kan påvises en forskel mellem de to lægemidler.

Livskvalitet

Som beskrevet i protokollen er effektmålet *livskvalitet* vigtigt for sammenligningen af lægemidlernes værdi, da en mulig effekt af behandling med VEGF-hæmmere forventes at indvirke direkte på patienternes livskvalitet.

Der er foretaget en indirekte sammenligning af lægemidlerne vha. Buchers metode. Af Tabel 15 fremgår effektestimaterne for de absolutte forskelle ved 6 måneders opfølgningstid. Da effektmålet er kontinuert, foreligger der ikke relative effektforskelle. Vurderingen af effektmålet baseres dermed på de absolutte

effektforskelle. Data for hvert af de kliniske studier, som analysen er baseret på, kan findes i tabel 25, i bilag 6.

Tabel 15: Absolut effekt for livskvalitet (forskel i point på den kompositte VFQ-skala, ved 6 måneders opfølgningstid)

	Aflibercept	Ranibizumab	Sham
Aflibercept	-	1,62 (-2,04; 5,28)	5,02 (2,59; 7,46)
Ranibizumab	-1,62 (-5,28; 2,04)	-	3,40 (0,67; 6,13)

Af Tabel 15 ses det, at kun aflibercept medfører en klinisk relevant forbedring af patienternes *livskvalitet* sammenlignet med ingen behandling (sham) (over 5 points forbedring på den kompositte VFQ-25-skala). Effektestimaterne for *livskvalitet* viser mindre end to points forskel imellem de to VEGF-hæmmere. Fagudvalget har i protokollen specificeret 5 points forskel som værende MKRF, dvs. der er ikke påvist forskelle mellem de to lægemidler. Fagudvalget noterer, at selvom der ved seks måneders opfølgningstid ikke er påvist effekt af ranibizumab sammenlignet med sham i CRUISE-studiet, underbygger fagudvalgets kliniske erfaring, at der ikke er forskel mellem de to lægemidler, dvs. at både aflibercept og ranibizumab er virksomme lægemidler, som forbedrer patienternes synsstyrke og derigennem deres livskvalitet.

Fagudvalgets konklusion for effektmålet livskvalitet

Fagudvalget vurderer baseret på de absolutte forskelle, at der ikke kan påvises en forskel mellem de to lægemidler.

Bivirkninger

Som beskrevet i protokollen er effektmålet *bivirkninger* vigtigt for sammenligningen af lægemidlernes værdi, da der ses meget få alvorlige bivirkninger med den nuværende behandling.

Andel som oplever alvorlige bivirkninger

For deeffektmålet *andel som oplever alvorlige bivirkninger* er data ikke opgjort på samme måde imellem studierne. Fælles for alle studierne er, at de opgør alvorlige uønskede hændelser i stedet for alvorlige bivirkninger. Derudover er opgørelsen af alvorlige uønskede hændelser opdelt som okulære og ikkeokulære hændelser. CRUISE-studiet opgør alvorlige uønskede hændelser, som udvalgte alvorlige okulære hændelser og alvorlige ikkeokulære hændelser potentielt relateret til VEGF-hæmning. COPERNICUS opgør alvorlige uønskede hændelser som alvorlige uønskede okulære hændelser og ikkeokulære uønskede hændelser. Der kan derfor ikke laves en sammenligning af de to studier.

Fagudvalgets kliniske erfaring er, at uønskede hændelser er relativ få ved behandling med begge VEGF-hæmmere, og at der ingen forskel er mellem ranibizumab og aflibercept.

Andel som oplever behandlingskrævende inflammation

I de kliniske studier for hhv. ranibizumab og aflibercept opgøres kun intraokulær inflammation og ikke *behandlingskrævende inflammation*. Fagudvalget har derfor intet formelt datagrundlag for at kunne vurdere effektmålet mellem lægemidlerne på baggrund af disse studier. Fagudvalgets kliniske erfaring er, at der er meget lav forekomst af *behandlingskrævende inflammation* ved behandling med ranibizumab og aflibercept, og at hændelsesraten for denne bivirkning er sammenlignelig for de to lægemidler.

Narrativ gennemgang

Fagudvalget har foretaget en narrativ gennemgang af *bivirkninger* baseret på produktresuméerne for aflibercept og ranibizumab. Fagudvalget vurderer, at bivirkningsprofilerne overordnet set er sammenlignelige for de to lægemidler. Fagudvalget vurderer, at de bivirkninger, som patienterne hyppigst

rapporterer såsom kløe, irritation og blødninger i øjets slimhinde, om end ubehagelige for patienterne, ikke er alvorlige, da de ikke medfører synstab. Desuden er langt de fleste hændelser forbigående.

Okulære bivirkninger

De hyppigst rapporterede *bivirkninger* ses i bilag 7, der er baseret på EMAs produktresuméer for alle lægemidlerne. Fagudvalget kan generelt ikke genkende hyppigheden af bivirkninger, der rapporteres for aflibercept, da der er i produktresuméet er opgjort langt flere bivirkninger, end der ses i dansk klinisk praksis.

Systemiske bivirkninger

Efter intravitreal injektion af VEGF-hæmmere er der en teoretisk risiko for ikke-øjenrelaterede hændelser såsom arterielle blodpropper i hjerne og hjerte (apopleksi og myokardieinfarkt). Produktresuméer for begge VEGF-hæmmere henstiller til forsigtighed hos patienter med tidligere forbigående iltmangel i dele af hjernen (transitorisk iskæmisk attack) eller blodprop i hjertet inden behandling med VEGF-hæmmere [2][3].

Det angives desuden, at der er potentiale for at provokere et immunrespons, hvor kroppen danner antistoffer mod lægemidlet (immunogenicitet). Den kliniske betydning af disse antistoffer for sikkerheden er uklar på nuværende tidspunkt, men er en mulig forklaring på, at nogle patienter stopper med at respondere på et givent lægemiddel, men kan opnå effekt på en anden VEGF-hæmmer.

Fagudvalgets konklusion for effektmålet bivirkninger

Vedr. deeffektmålene under *bivirkninger* vurderer fagudvalget, at sikkerhedsprofilen overordnet ens for de to VEGF-hæmmere.

6.2.3 Evidensens kvalitet

Evidensens kvalitet er vurderet pr. direkte sammenligning, f.eks. sammenligningen mellem ranibizumab og ingen behandling i CRUISE- og ROCC-studierne, se bilag 8, tabel 29-31 for GRADE-profilerne. Herefter vurderes evidensens kvalitet pr. indirekte sammenligning, dvs. ranibizumab sammenlignet med aflibercept, som værende den dårligste evidenskvalitet af de direkte sammenligninger, som indgår i den indirekte sammenligning. Denne vurdering tager primært udgangspunkt i evidensens kvalitet for de kritiske effektmål *synsstabilisering* og *central nethindetykkelse*.

Risikoen for bias vurderes til at være lav for alle inkluderede studier.

For den indirekte sammenligning mellem aflibercept og ranibizumab er evidensens kvalitet for de kritiske effektmål *synsstabilisering* og *central nethindetykkelse* hhv. moderat og høj. For den direkte sammenligning mellem aflibercept og ranibizumab er evidensens kvalitet for de kritiske effektmål *synsstabilisering* og *central nethindetykkelse* hhv. moderat og lav.

Derfor vurderes evidensens kvalitet samlet set til at være **moderat**, hvilket betyder, at nye studier med hhv. lav sandsynlighed kan ændre konklusionen.

6.2.4 Fra evidens til anbefaling

Analyserne viser, at VEGF-hæmmerne aflibercept og ranibizumab er ligeværdige, hvad angår effekt. For effektmålene *synsstabilisering*, *central nethindetykkelse*, *gennemsnitlig ændring i synsstyrke* og *livskvalitet* vurderer fagudvalget, at der ikke kan påvises en forskel mellem de to lægemidler.

For deeffekt målet *andel der oplever alvorlige bivirkninger* og *andel patienter med behandlingskrævende inflammation* kunne der ikke samles data til at belyse effektmålene. I vurderingen af effektmålet *bivirkninger* blev der derfor udelukkende lagt vægt på den narrative gennemgang i vurderingen af lægemidlerne.

Gennemgangen af bivirkningsprofilerne for lægemidlerne viste, at disse overordnet er ens for ranibizumab og aflibercept.

Se afsnit 8 vedr. administrationsfrekvens.

6.3 Øvrige forhold vedrørende behandlingen

Patientværdier og præferencer

Der er ikke udført en systematisk litteratursøgning for patientværdier og præferencer. Problemstillingen bliver hovedsageligt belyst ved at inddrage viden og erfaring fra fagudvalget. Bekvemmelighed (convenience) er en central overvejelse for patienterne ved valg af VEGF-hæmmer. Administrationen af VEGF-hæmmere sker ved intravitreal injektion, hvilket medfører ubehag for patienten. Der er stor forskel på, hvor længe en patient har brug for behandling (se afsnit 8). Jo længere tid en patient modtager behandling, jo større betydning får bekvemmelighed i forhold til antal behandlinger, patienten kan nøjes med. Der er transporttid forbundet med hver kontrol og behandling, da disse finder sted på hospitalet. Derfor er det en fordel for patienterne, hvis en VEGF-hæmmer kan gives færre gange end de øvrige behandlingsmuligheder. Dette er dog kun én faktor i den samlede overvejelse, hvor også effekt og bivirkninger skal inddrages. Mange patienter vælger f.eks. at blive på en behandling, de har erfaring med og tiltro til, selvom der kommer nye behandlingsmuligheder.

Opstart, skift og seponering:

Fagudvalget udarbejder anbefalinger for opstart, skift og seponering samt monitorering af effekt for de udvalgte lægemidler. Anbefalingerne udarbejdes så vidt muligt ud fra den fundne litteratur. Foreligger der ikke data for disse problemstillinger, vil vurderingerne i højere grad være baseret på fagudvalgets kliniske erfaring.

Opstart (behandlingskriterier)

Som beskrevet i baggrunden er der forskel på naturhistorien af CRVO og BRVO. Dette har betydning for, hvordan behandlingen tilgås, og hvor hurtigt behandling skal igangsættes.

Fagudvalget vurderer, at langt de fleste af de patienter, som diagnosticeres med CRVO og BRVO med synspåvirkning og centralt nethindeødem, vil blive opstartet på behandling og modtage støddosis. Ved CRVO bør behandlingen igangsættes hurtigst muligt. BRVO udvikler sig langsommere og er forbundet med et større synspotentiale end CRVO, hvorfor man i klinisk praksis i nogle tilfælde kan observere sygdomsudviklingen, før behandling opstartes. Ved den oftalmologiske undersøgelse vurderes det, om BRVO er mild af karakter eller har en begrænset udbredelse. Hvis dette er tilfældet, kan man vælge at observere i en periode med regelmæssige kontroller (hver 4.-6. uge) fremfor at opstarte behandling.

Patienter, som opstarter behandling med en VEGF-hæmmer, modtager som en del af opstarten en støddosis, 3 injektioner med 4-6 ugers interval.

Langt de fleste patienter med RVO vil blive diagnosticeret relativt hurtigt, men det hænder, at patienter får stillet diagnosen eller først opstartes i behandling flere måneder efter, at sygdommen er indtrådt. Fagudvalget vurderer, at patienter kan have effekt af behandling med VEGF-hæmmere op til 12 måneder efter sygdomsdebut. Behandlingsgrænserne for synsstyrken ligger i randomiserede studier ofte mellem 0,1 og 0,5, men symptomgivende makulært ødem kan også behandles, når synsstyrken er højere.

Monitorering af effekt og bivirkninger

Fagudvalget vurderer, at der kan være nogle regionale forskelle i behandlingsregimer, særligt ift. monitorering af patienterne, fortrinsvist udløst af forskellige udfordringer mht. kapacitet til behandlinger og kontrol. Fagudvalget vurderer, at nedenstående reflekterer praksis, der benyttes i Danmark.

Patienterne vil under kontrolbesøgene blive undersøgt med følgende for at monitorere behandlingseffekten:

- Synsstyrken, fortrinsvis målt med ETDRS-tavle
- Bestemmelse af nethindetykkelse og morfologi med OCT-scanning
- Farve fundusfoto.

Relevansen af andre undersøgelser vurderes på baggrund af patientens individuelle behov.

Det vurderes, om patienten har haft et godt respons på behandling, dvs. om ødemet falder, og synsstyrken stabiliseres eller stiger.

Hvis der efter støddosis stadig **er** tegn på nethindefortykkelse, som antages at være forårsaget af RVO, kan patienten have gavn af fortsat behandling (vedligeholdelsesbehandling) med 4-8 ugers intervaller. Her benyttes overvejende et treat-and-extend-regime, som tilrettelægges for den enkelte patient. Behandlingsintervallet er individuelt og kan variere fra 4 til 16 uger.

For at patienten kan tages i betragtning til vedligeholdelsesbehandling, skal det vurderes, om patientens synsstyrke er på et niveau, hvor der forventes at være potentiale for synsforbedring eller som minimum en brugbar rest af skarpsynet tilbage. Fagudvalget vurderer, at dette som regel betyder, at patientens synsstyrke skal være omkring 0,1/35 ETDRS-bogstaver, men at beslutningen afhænger af en klinisk vurdering af den enkelte patient. I særlige tilfælde kan patienter med dårligere syn behandles, f.eks. patienter som kun har synsrest på ét øje eller god subjektiv funktionalitet. Dvs. patientens subjektive oplevelse af behandlingseffekt også tages med i vurderingen.

Hvis der efter støddosis **ikke er** tegn på nethindefortykkelse, som antages at skyldes RVO, kan der efter klinisk skøn forsøges med behandlingspause og observation, eller patienten fortsættes i et treat-and-extend-regime i en periode, indtil fuld stabilitet er opnået.

Udover nævnte kriterier for genbehandling indgår generelle overvejelser om patientens funktionsniveau, alder, tidligere oplevede gener ved behandling, synsstyrke på patientens andet øje, subjektive symptomer og patientens eget ønske, også i den samlede vurdering.

Pausering af behandling

- anden komorbiditet (beskrives nedenfor) kan medføre pausering på tre måneder
- hvis der efter behandling ikke er tegn på sygdomsaktivitet, påbegyndes observation for at vurdere, om der ikke længere er behandlingsbehov.

For patienter, som efter støddosis og eventuelle yderligere behandlinger, ikke længere har nethindefortykkelse samtidig med stabilisering af synet, forsøges pausering af behandlingen ud fra det samlede kliniske skøn. Herefter fortsættes kontroller med en hyppighed afstemt efter sygdomsforløbet. Hvis der ved disse kontroller igen udvikles nethindefortykkelse, skal behandlingsforløbet genoptages.

Seponering og efterfølgende behandlingslinjer

Hvis det vurderes, at patienten ikke har gavn af (fortsat) behandling med VEGF-hæmmere eller ikke ønsker fortsat behandling, bør behandlingen seponeres. Dette vurderes på baggrund af synsevne og anatomiske parametre som defineret under afsnittet vedr. monitorering af effekt og i samråd med patienten.

Årsager til seponering kan inkludere:

- Manglende effekt på synsstyrken og nethindetykkelsen
- Stabilisering af synsstyrken og nethindetykkelsen, sædvanligvis vurderet ved tre på hinanden følgende kontroller.
- Reduktion af synsstyrken til under 0,1

Som tidligere beskrevet kan der være årsager til, at en patient med synsstyrke mindre end det angivne (0,1/35 ETDRS-bogstaver) kan modtage fortsat behandling såsom synsstyrke på patientens andet øje, patientens eget ønske m.m.

Fagudvalget vurderer, at patienter med RVO, som ikke responderer tilstrækkeligt på støddosis med VEGF-hæmmere, har makulært ødem, som formentlig ikke kun drives af øget niveau af VEGF, og yderligere behandling med VEGF-hæmmere overvejes derfor ikke (dvs. der skiftes ikke til en anden VEGF-hæmmer), men der kan forsøges med 2.-linjebehandling i form af intravitreal steroid.

Skift mellem lægemidler på baggrund af ny lægemiddelrekommandation

I de studier, der ligger til grund for EMA-godkendelserne, indgår der primært behandlingsnaive patienter (patienter der ikke tidligere har modtaget behandling). Det kliniske spørgsmål i behandlingsvejledningen fokuserer derfor på behandlingsnaive patienter.

Fagudvalget vurderer, at patienter, som allerede er i behandling, ikke skal skiftes til et nyt førstevalg i tilfælde af en ny lægemiddelrekommandation. Det er fagudvalgets betragtning, at skift mellem lægemidler hos patienter, der allerede er velbehandlede, vil være uhensigtsmæssigt grundet håndtering i klinikken, besvær ved indstilling af patientens medicinering, og at patienterne ofte ønsker at forblive i en effektiv behandling.

Skift mellem lægemidler grundet manglende effekt

Patienter, som oplever manglende effekt af VEGF-hæmmere, har sjældent gavn af behandling med en anden VEGF-hæmmer. Det kan forsøges, men 2.-linjebehandling med intravitreal steroid bør overvejes.

Komorbiditet

Injektion med VEGF-hæmmere kan lede til forhøjet intraokulært tryk, derfor skal patienter med dårligt kontrolleret glaukom kun behandles, hvis det intraokulære tryk er under 30 mmHg. Der er en teoretisk risiko for, at vaskulære systemiske bivirkninger er forbundet med VEGF-hæmning. Tidligere er der derfor blevet anbefalet, at patienter, som indenfor de sidste tre måneder har haft en blodprop i hjertet eller apopleksi, ikke bør behandles med VEGF-hæmmere. Flere større kohortestudier har dog vist, at der ikke er en øget forekomst af blodprop ved behandling med VEGF-hæmmere [22–24]. Fagudvalget vurderer derfor, at nyere evidens ikke underbygger at have kontraindikation på lægemidlerne. Andre overvejelser for anbefalingen vedrørende valg af lægemidler.

Kapacitetspres på øjenklinikker

Som specificeret i protokollen har kapacitetspres på øjenklinikkerne været betydende for, hvordan behandlingen tilrettes. En mulig årsag til de sidste par års stigning i forbruget af VEGF-hæmmere er, at hver patient i gennemsnit modtager flere injektioner, hvilket kan skyldes manglende kapacitet til kontrol af patienterne. Mange af landets øjenafdelinger har for at klare det høje antal af kontroller og behandlinger etableret en praksis, hvor patienter indkaldes til behandlinger med et fast interval, og hvor der ikke nødvendigvis foretages kontrol af behandlingseffekten ved hvert eneste besøg. Dette sparer speciallægeressourcer, men kan muligvis lede til flere injektioner pr. patient. Dermed kan der være risiko for, at nogle patienter overbehandles. Dog er længerevarende behandlingskrævende RVO ofte karakteriseret ved et behov for anti-VEGF-behandling med et relativt stabilt tidsinterval mellem injektioner, og risici ved evt.

overbehandling vurderes derfor væsentligt mindre sammenlignet med risikoen for synstab ved underbehandling.

Administrationsfrekvens

Administrationsfrekvensen i studierne for de inkluderede lægemidler er hyppigere end det gennemsnitlige antal injektioner, som fagudvalget vurderer benyttes i dansk klinisk praksis (selv når der tages højde for ovenstående betragtning om, at der grundet kapacitetspres på danske øjenklinikker er patienter, som får ordineret mere end én behandling ad gangen. Fagudvalget har i de kliniske spørgsmål vurderet effekt og sikkerhed af lægemidlerne på baggrund af doseringer og frekvenser som anvendt i studierne. Fagudvalget har i det kliniske sammenligningsgrundlag forsøgt at tage højde for forskelle i administrationsfrekvensen, inkl. at inddrage danske kliniske erfaringer vedr. administrationsfrekvensen.

Relation til behandlingsvejledninger vedr. DME og Våd AMD

VEGF-hæmmerne aflibercept og ranibizumab benyttes også til behandling af visse patientpopulationer med diabetisk makulødem (DME) og våd aldersrelateret makuladegeneration (våd AMD). Der udarbejdes sideløbende med denne behandlingsvejledning også behandlingsvejledninger vedr. behandling af patienter med DME og våd AMD. I disse vil aflibercept og ranibizumab også indgå som interventioner.

7 Medicinrådets anbefaling

Tablet 16: Patienter med blodprop i nethindens grenvene (grenveneokklusion) og centralt ødem, som opfylder opstartskriterierne

Anbefaling	Lægemiddel	Gennemsnitlig behandlingslængde
Anvend til min. 80 % af populationen*	Aflibercept Ranibizumab	20,3 mdr.**
Overvej		
Anvend ikke rutinemæssigt		
Anvend ikke		

*Procentsatsen angiver, hvor stor en andel af populationen, der vil kunne behandles med det af lægemidlerne, som bliver førstevalg i en lægemiddelrekommandation. **Patienterne behandles imellem 3 måneder til 10 år, gennemsnitlig behandlingslængde er 20,3 måneder, median behandlingslængde 10,2 måneder.

Tablet 17: Patienter med blodprop i nethindens centralvene (centralveneokklusion), som opfylder opstartskriterierne

Anbefaling	Lægemiddel	Behandlingslængde
Anvend til min. 80 % af populationen*	Aflibercept Ranibizumab	20,3 mdr.**
Overvej		
Anvend ikke rutinemæssigt		
Anvend ikke		

*Procentsatsen angiver, hvor stor en andel af populationen, der vil kunne behandles med det af lægemidlerne, som bliver førstevalg i en lægemiddelrekommandation. **Patienterne behandles imellem 3 måneder til 10 år, gennemsnitlig behandlingslængde er 20,3 måneder, median behandlingslængde 10,2 måneder.

Fagudvalget understreger, at den gennemsnitlige behandlingslængde er forskellig for patienter med CRVO og BRVO. De danske opgørelser, der er tilgængelige på nuværende tidspunkt, oplyser dog kun om gennemsnitlig behandlingslængde for RVO-patienter som én samlet gruppe.

8 Klinisk sammenligningsgrundlag

I det kliniske sammenligningsgrundlag beskriver fagudvalget patientpopulationen, sammenligningsdosis for de ligestillede lægemidler over den relevante tidsperiode samt identificerer relevante behandlingsforløbsparametre.

Der er *ikke* klinisk relevant forskel i effekt og bivirkninger mellem aflibercept og ranibizumab til behandling af CRVO og BRVO. Da mange behandlingsparametre opgøres for den samlede patientgruppe (dvs. CRVO og BRVO samlet), vil nedenstående blive gennemgået for den samlede patientpopulation. Lægemidlerne er derfor ligestillede som behandling til min. 80 % af patienterne med RVO, som opfylder kriterierne for opstart.

Tablet 18: Klinisk sammenligningsgrundlag ved 20,3 måneders behandling for et gennemsnitligt øje med RVO

Lægemiddel	Sammenligningsdosis	Sammenligningsperiode	Sammenligningsgrundlag
Aflibercept	2 mg i 0,05 ml injektionsvæske	20,3 måneder**	6,3 sprøjter* <i>eller</i> 6,3 hætteglas (hvis én sprøjte pr. hætteglas) <i>eller</i> 3,15 hætteglas (hvis to sprøjter pr. hætteglas)
Ranibizumab	0,5 mg i 0,05 ml injektionsvæske	20,3 måneder	6,3 sprøjter*

*Dette tal reflekter gennemsnitlig behandlingsfrekvens for en gennemsnitlig patient pr. år (ca. 3,7 injektioner) samt sammenligningsperioden. **Fagudvalget understreger, at den gennemsnitlige behandlingstid er forskellig for patienter med CRVO og BRVO. De danske opgørelser, der er tilgængelige på nuværende tidspunkt, oplyser dog kun om gennemsnitlig behandlingstid for RVO-patienter som én samlet gruppe.

Aflibercept udbydes på nuværende tidspunkt som et hætteglas og som klargjort engangssprøjte.

Ranibizumab udbydes kun som en klargjort engangssprøjte.

Håndtering af hætteglas

Jf. produktresuméet kan et hætteglas benyttes til én behandling. Standard praksis er, at en sygeplejerske klargør sprøjten, dvs. trækker op fra hætteglasset. Det er dog muligt at dele hætteglasset således, at hele volumen i hætteglasset udnyttes, dvs. der klargøres to sprøjter pr. Hætteglas, således at to øjne kan behandles pr. hætteglas. Dette medfører stadig, at der til hver behandling benyttes den fulde EMA-indikerede dosis. Denne praksis kræver dog, at sprøjterne klargøres af apotekspersonale. Det forventes, at alle regioner fremadrettet vil benytte denne praksis.

Antal patienter og behandlingstid

Nedenstående er baseret på data fra Region Hovedstaden og Region Sjælland. Fagudvalget finder, at dette giver en rimeligt datagrundlag, som reflekterer den danske befolkning. Der er årligt ca. 2.700 patienter i Danmark, som får diagnosticeret en blodprop i nethindens vener (retinal veneokklusion). Heraf er kun ca. 820 patienter behandlingskrævende og vil modtage VEGF-hæmmere til behandling af RVO.

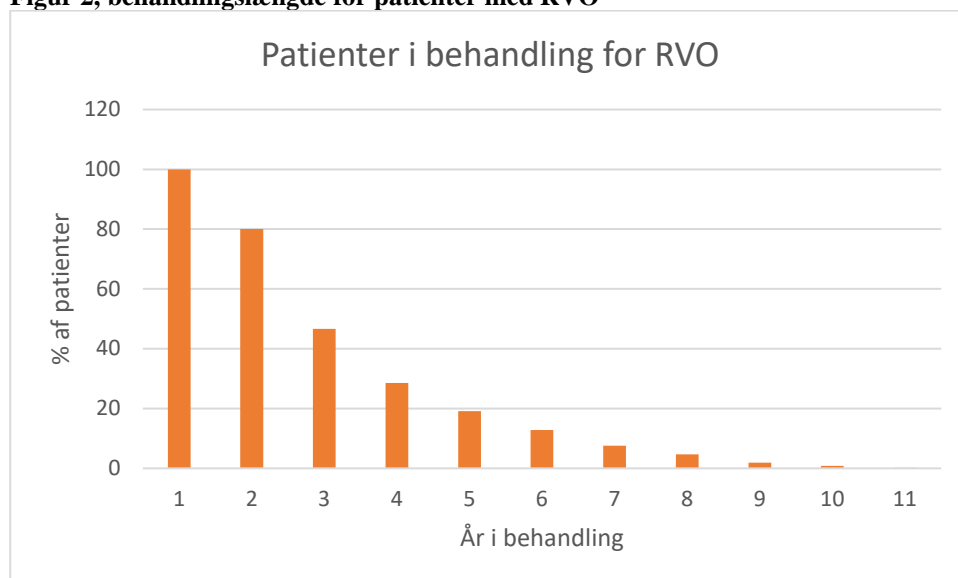
Da behandlingen gives pr. øje, finder fagudvalget det mere relevant at vurdere antal øjne i behandling. Dette tal var i 2019 ca. 2.700 øjne i Danmark. Antal nye øjne, der opstartes i behandling med VEGF-hæmmere pr. år i Danmark, er ca. 900 øjne.

Fagudvalget vurderer, at antallet af patienter, der stopper med behandling med VEGF-hæmmere, er ca. 20 % i det første år, primært grundet enten manglende eller meget god effekt af behandlingen. Udover disse

patienter vil der løbende være patienter, som ophører behandling af forskellige grunde, bl.a. grundet bivirkninger, ubehag ved administrationsformen, patientpræference m.m.

Perioden for sammenligningen imellem de tre VEGF-hæmmere er fastlagt til 20,3 måneder, da dette er den gennemsnitlige tid, en patient modtager behandling, se figur 2 for oversigt over behandlingens længde.

Figur 2, behandlingens længde for patienter med RVO



Spild (af lægemidler)

Der er intet spild forbundet med de klargjorte engangssprøjter. Hvis ét hætteglas benyttes til én behandling, er der spild forbundet med hætteglas, i og med at der i hvert hætteglas er lægemiddel til mere end én enkelt dosis. Hvis ét hætteglas benyttes til to behandlinger, er der intet spild forbundet med hætteglas.

Administrationsfrekvens

Fagudvalget vurderer, at evt. forskelle i behandlingsforløb opstår primært grundet forskel i administrationsfrekvens imellem de ligestillede VEGF-hæmmere. Derfor gennemgås dette i detaljer nedenfor.

Støddosis

Støddosis for de to VEGF-hæmmere er ens, se afsnit 6.3.

I forbindelse med udarbejdelsen af det kliniske sammenligningsgrundlag har fagudvalget fundet, at den tid lægen bruger, den tid sekretæren bruger, de undersøgelser og analyser, der gennemføres i forbindelse med opstart af behandlingen (herunder kontrolbesøg og andre diagnostiske tests), og de transportomkostninger patienten har, er ens for VEGF-hæmmerne.

Videre behandlingsforløb

For alle tre VEGF-hæmmere kan administrationsfrekvensen tilpasses den enkelte patient afhængigt af sygdomsaktivitet. Behandlingsforløbene kan altså være forskellig fra patient til patient. Fagudvalget har nedenfor identificeret de forskelle, der er mellem de forskellige VEGF-hæmmere i behandlingsforløbene.

I gennemgangen af klinisk spørgsmål 2 benyttes en direkte sammenligning af aflibercept og ranibizumab, LEAVO-studiet [21]. Heri fremgår det, at aflibercept administreres 10 gange og ranibizumab 11,8 gange hen over 100 uger. Dette er i modstrid til nyere studier for hhv. våd AMD og DME, som viser, at

administrationsfrekvensen af de to lægemidler er ens [25,26]. Fagudvalget har mest erfaring aflibercept, som har været førstevalg siden RADS' lægemiddelrekommandation trådte i kraft. Baseret på de danske patienter, som modtager ranibizumab og aflibercept, er det også fagudvalgets erfaring, at der ikke er forskel på administrationsfrekvensen af ranibizumab og aflibercept til behandling af RVO.

I dansk klinisk praksis oplever fagudvalget, at hver patient behandles ca. 3,7 gange på et år. Dette resulterer i 6,29 injektioner pr. patient for en gennemsnitlig behandlingstid (20,3 måneder) for både aflibercept og ranibizumab.

Forskelle i behandlingsforløb

Fagudvalget vurderer, at anæstesi samt anvendelse af mikrobicid til desinfektion af huden omkring øjet samt den okulære overflade er ens for de ligestillede VEGF-hæmmere.

Fagudvalget har i Tabel 19 defineret de få forskelle, de forventer mellem de to VEGF-hæmmere.

Fagudvalget har i gennemgangen af *bivirkninger* konkluderet, at der ikke er nævneværdige forskelle imellem ranibizumab og aflibercept.

Tabel 19: Forskelle i behandlingsforløb for et år

Lægemiddel	Aflibercept		Ranibizumab
	Hætteglas	Klargjorte sprøjter	Klargjorte sprøjter
Klargøring af behandling	Enten: <ol style="list-style-type: none"> 1) sygeplejetid til at klargøre sprøjte (hvis en sprøjte pr. hætteglas) 2) personale i apoteket klargør sprøjter (hvis to sprøjter pr. hætteglas) 	-	-

Det udvidede sammenligningsgrundlag som udarbejdes af Amgros, vil blive publiceret efter godkendelse af Medicinrådet.

9 Referencer

1. Sundhed.dk. Sundhed.dk -RVO. Tilgængelig fra: <https://www.sundhed.dk/sundhedsfaglig/laegehaandbogen/oeje/tilstande-og-sygdomme/nethinden/centralvenetrombose/>
2. European Medicines Agency E. Lucentis produktresumé. 2019.
3. European Medicines Agency E. Eylea Bilag i produktresumé 1 [internet]. 2019 [citeret 12. december 2019]. Tilgængelig fra: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/eylea-epar-product-information_da.pdf
4. RADS - Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin. Baggrundsnotat for behandling af retinal veneokklusion (RVO). 2016;1–24.
5. Bloch SB, Larsen M, Munch IC. Incidence of legal blindness from age-related macular degeneration in Denmark: Year 2000 to 2010. *Am J Ophthalmol* [internet]. 2012;153(2):209–213.e2. Tilgængelig fra: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajo.2011.10.016>
6. Schmidt-Erfurth U, Chong V, Loewenstein A, Larsen M, Souied E, Schlingemann R, et al. Guidelines for the management of neovascular age-related macular degeneration by the European Society of Retina Specialists (EURETINA). *Br J Ophthalmol*. 2014;98(9):1144–67.
7. Lalwani GA, Rosenfeld PJ, Fung AE, Dubovy SR, Michels S, Feuer W, et al. A Variable-dosing Regimen with Intravitreal Ranibizumab for Neovascular Age-related Macular Degeneration: Year 2 of the PrONTO Study. *Am J Ophthalmol* [internet]. 2009;148(1):43–58.e1. Tilgængelig fra: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajo.2009.01.024>
8. Cochrane. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions [internet]. Tilgængelig fra: <https://training.cochrane.org/handbook/current>
9. Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Epidemiol* [internet]. 1997;50(6):683–91. Tilgængelig fra: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9250266>
10. Wei W, Weisberger A, Zhu L, Cheng Y, Liu C. Efficacy and Safety of Ranibizumab in Asian Patients with Branch Retinal Vein Occlusion: Results from the Randomized BLOSSOM Study. *Ophthalmol Retin* [internet]. 2020;4(1):57–66. Tilgængelig fra: <https://doi.org/10.1016/j.oret.2019.08.001>
11. 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;118(8):1594–602.
12. Varma R, Bressler NM, Suñer I, Lee P, Dolan CM, Ward J, et al. Improved vision-related function after ranibizumab for macular edema after retinal vein occlusion: Results from the BRAVO and CRUISE trials. *Ophthalmology* [internet]. 2012;119(10):2108–18. Tilgængelig fra: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ophtha.2012.05.017>
13. Campochiaro PA, Clark WL, Boyer DS, Heier JS, Brown DM, Vitti R, et al. Intravitreal aflibercept for macular edema following branch retinal vein occlusion: the 24-week results of the VIBRANT study. *Ophthalmology*. 2015;122(3):538–44.
14. 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* [internet]. 2016;123(2):330–6. Tilgængelig fra: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ophtha.2015.09.035>
15. EMA. Aflibercept_Bilag i produktresumé 1. :1–72.

16. Boyer D, Heier J, Brown DM, Clark WL, Vittit 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* [internet]. 2012;119(5):1024–32. Tilgængelig fra: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ophtha.2012.01.042>
17. EMEA. Eylea (Aflibercept) EPAR Assessment Report. 2012;44(September):1–83.
18. 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;97(3):278–84.
19. Brown DM, Campochiaro PA, Singh RP, Li Z, Gray S, Saroj N, et al. Ranibizumab for Macular Edema following Central Retinal Vein Occlusion. Six-Month Primary End Point Results of a Phase III Study. *Ophthalmology* [internet]. 2010;117(6):1124–1133.e1. Tilgængelig fra: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ophtha.2010.02.022>
20. 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* [internet]. 2010;150(3):310–4. Tilgængelig fra: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajo.2010.03.028>
21. Hykin P, Prevost AT, Vasconcelos JC, Murphy C, Kelly J, Ramu J, et al. Clinical Effectiveness of Intravitreal Therapy with Ranibizumab vs Aflibercept vs Bevacizumab for Macular Edema Secondary to Central Retinal Vein Occlusion: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Ophthalmol*. 2019;137(11):1256–64.
22. Etminan M, Maberley DA, Babiuk DW, Carleton BC. Risk of Myocardial Infarction and Stroke With Single or Repeated Doses of Intravitreal Bevacizumab in Age-Related Macular Degeneration. *Am J Ophthalmol* [internet]. 2020;163:53–8. Tilgængelig fra: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajo.2015.11.030>
23. Yashkin AP, Hahn P, Sloan FA. HHS Public Access. 2017;123(10):2225–31.
24. Dalvin LA, Starr MR, Abouchehade JE, Damento GM, Garcia M, Shah SM, et al. Association of Intravitreal Anti-Vascular Endothelial Growth Factor Therapy With Risk of Stroke, Myocardial Infarction, and Death in Patients With Exudative Age-Related Macular Degeneration. 2019;55905(5):483–90.
25. Wells JA, Glassman AR, Ayala AR, Jampol LM, Bressler NM, Bressler SB, et al. Aflibercept, Bevacizumab, or Ranibizumab for Diabetic Macular Edema Two-Year Results from a Comparative Effectiveness Randomized Clinical Trial. *Ophthalmology* [internet]. 2016;123(6):1351–9. Tilgængelig fra: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ophtha.2016.02.022>
26. Gillies MC, Hunyor AP, Arnold JJ, Guymer RH, Wolf S, Pecheur FL, et al. Macular Atrophy in Neovascular Age-Related Macular Degeneration: A Randomized Clinical Trial Comparing Ranibizumab and Aflibercept (RIVAL Study). *Ophthalmology* [internet]. 2020;127(2):198–210. Tilgængelig fra: <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2019.08.023>

10 Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet

Medicinrådets fagudvalg vedrørende øjensygdomme

Formand	Indstillet af
Toke Bek, formand <i>Professor, overlæge, dr.med. HD(O)</i>	Lægevidenskabelige Selskaber
Medlemmer	Udpeget af
Chris Bath <i>Afdelingslæge, lektor, ph.d.</i>	Region Nordjylland
Anders Ivarsen <i>Overlæge, lektor, ph.d.</i>	Region Midtjylland
Jesper Pindbo Vestergaard <i>Overlæge</i>	Region Syddanmark
Torben Lykke Sørensen <i>Professor, overlæge, dr.med.</i>	Region Sjælland
Jørgen Villumsen <i>Overlæge, lektor, dr.med.</i>	Region Hovedstaden
Anne Fischer-Nielsen* <i>Overlæge, ph.d., Leder af Sektion for Stamceller og Celleterapi</i>	Dansk Selskab for Klinisk Immunologi
Mette Marie Hougaard Christensen <i>Overlæge, lektor, ph.d.</i>	Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi
Philip Højrizi <i>Farmaceut</i>	Dansk Selskab for Sygehusapoteksledelse
Michael Davidsen <i>Patient/patientrepræsentant</i>	Danske Patienter
Susanne Tarp <i>Patient/patientrepræsentant</i>	Danske Patienter

*har ikke deltaget i arbejdet med behandlingsvejledningen

Medicinrådets sekretariat

Medicinrådet Dampfærgevej 27-29, 3. 2100 København Ø + 45 70 10 36 00 medicinraadet@medicinraadet.dk
Sekretariatets arbejdsgruppe: Vibe Charlotte Nylander (projekt- og metodeansvarlig) Christoffer Mertz (projektdeltager) Agla Jael Fridriksdottir (projektdeltager) Julie Breinholm Svarrer Jakobsen (projektdeltager) Anette Pultera Nielsen (fagudvalgs koordinator) Jan Odgaard Jensen (biostatistisk chefkonsulent) Nicholas Fitzhugh (biostatistiker) Bettina Fabricius Christensen (informationsspecialist) Tenna Bekker (teamleder)

11 Versionslog

Version	Dato	Ændring
1.0	26. august 2020	Godkendt af Medicinrådet.

12 Bilag 1: Søgeprotokol

12.1 EMBASE søgestreng

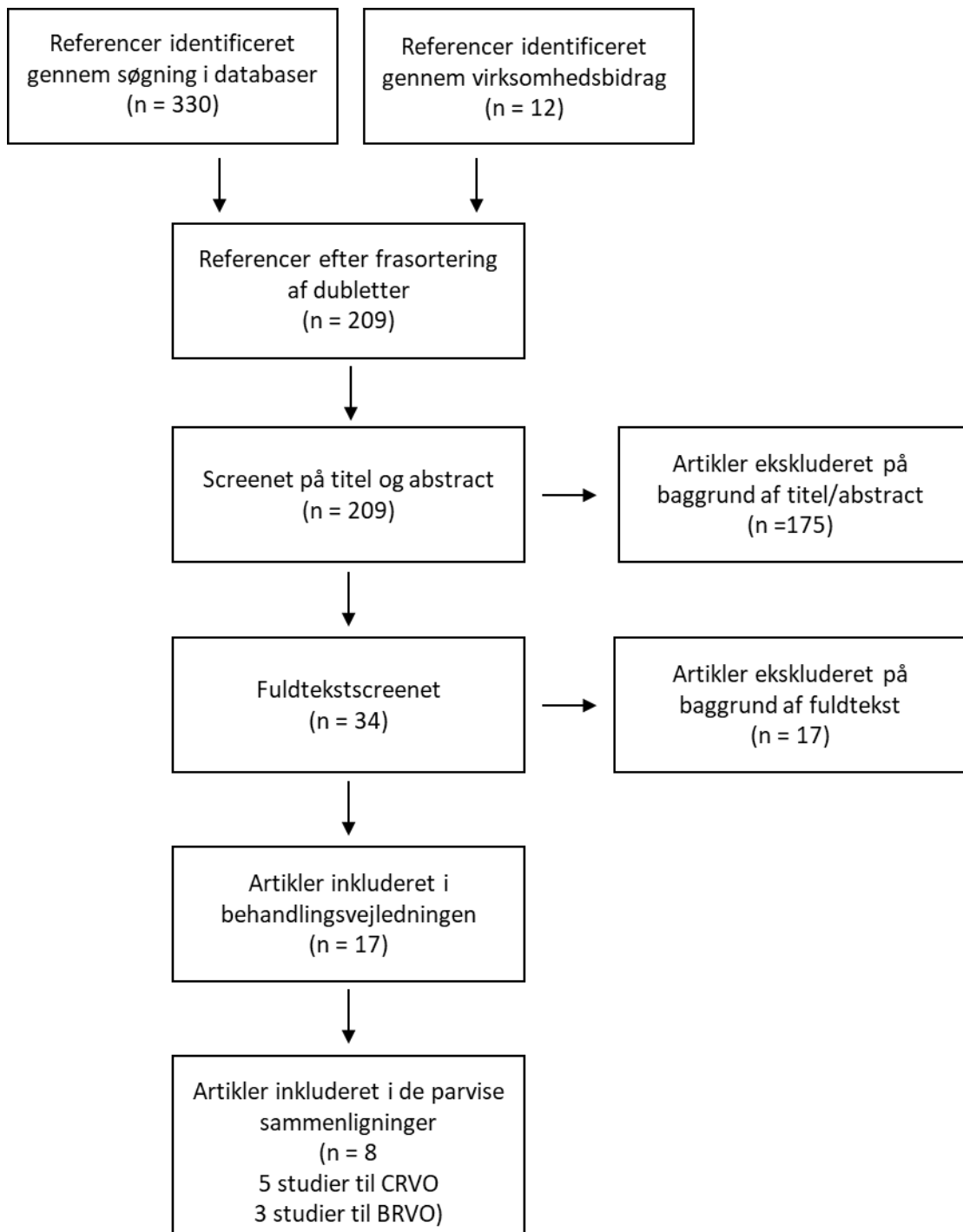
#	Søgetermer	Resultater
1	1 Retinal Vein Occlusion/ use medall	4102
2	2 (retina? adj3 vein? adj4 (occlusion? or thrombos#s or obstruction)).ti,ab. use medall	5406
3	3 (branch vein adj4 (occlusion? or thrombos#s or obstruction)).ti,ab. use medall	267
4	4 (RVO or CRVO or BRVO).ti,ab. use medall	2342
5	5 1 or 2 or 3 or 4	6438
6	6 Ranibizumab/ use medall	3348
7	7 (ranibizumab or Lucentis* or RG-3645 or RG3645 or RHUFAB).ti,ab. use medall	3885
8	8 aflibercept.nm. use medall	1218
9	9 (aflibercept or Eylea* or BAY-86-5321 or AVE005 or AVE0005 or "AVE 005" or "AVE 0005" or VEGF Trap-Eye).ti,ab. use medall	1819
10	10 or/6-9	5713
11	11 randomized controlled trial.pt. use medall	499991
12	12 controlled clinical trial.pt. use medall	93526
13	13 random*.ab. use medall	1078244
14	14 placebo.ab. use medall	205194
15	15 clinical trials as topic.sh. use medall	190072
16	16 trial.ti. use medall	213457
17	17 or/11-16	1526885
18	18 5 and 10 and 17	162
19	19 (exp animals/ not humans/) use medall	4669535
20	20 (Case Reports or Comment or Editorial or Guideline or Letter or Meeting Abstract or Meta-Analysis or News or Observational Study or Practice Guideline or Review or Systematic Review).pt. use medall	6481990
21	21 (case report or meta-analysis or review).ti. use medall	696555
22	22 or/19-21	11054063
23	23 18 not 22	109
24	24 remove duplicates from 23	109
25	25 limit 24 to (english or danish or norwegian or swedish)	107
26	26 exp retina vein occlusion/ use oomezd	8486
27	27 (retina? adj3 vein? adj4 (occlusion? or thrombos#s or obstruction)).ti,ab. use oomezd	7114
28	28 (branch vein adj4 (occlusion? or thrombos#s or obstruction)).ti,ab. use oomezd	334
29	29 (RVO or CRVO or BRVO).ti,ab. use oomezd	3441
30	30 or/26-29	9913
31	31 ranibizumab/ use oomezd	9378
32	32 (ranibizumab or Lucentis* or RG-3645 or RG3645 or RHUFAB).ti,ab. use oomezd	5933

33	33 aflibercept/ use oomezd	5734
34	34 (aflibercept or Eylea* or BAY-86-5321 or AVE005 or AVE0005 or "AVE 005" or "AVE 0005" or VEGF Trap-Eye).ti,ab. use oomezd	3186
35	35 or/31-34	13006
36	36 crossover procedure/ use oomezd	62168
37	37 double blind procedure/ use oomezd	169682
38	38 randomized controlled trial/ use oomezd	591093
39	39 single blind procedure/ use oomezd	37991
40	40 (random\$ or factorial\$ or crossover\$ or cross-over\$ or placebo\$ or (doubl\$ adj blind\$) or (singl\$ adj blind\$) or assign\$ or allocat\$ or volunteer\$).ti,ab,kw. use oomezd	2191657
41	41 or/36-40	2289173
42	42 30 and 35 and 41	284
43	43 ((exp animal/ or exp invertebrate/ or animal experiment/ or animal model/ or animal tissue/ or animal cell/ or nonhuman/) not (human/ or normal human/ or human cell/)) use oomezd	6389513
44	44 (books or chapter or conference abstract or conference paper or conference review or editorial or letter or note or review).pt,st. use oomezd	9553179
45	45 (case report/ or case report.ti.) use oomezd	2463900
46	46 or/43-45	16965183
47	47 42 not 46	153
48	48 remove duplicates from 47	152
49	49 limit 48 to (english or danish or norwegian or swedish)	135
50	50 25 or 49	242
51	51 remove duplicates from 50	170

12.2 CENTRAL søgestreng

#	Søgetermer	Resultater
1	[mh "Retinal Vein Occlusion"] or "retina vein occlusion":kw or "branch retinal vein occlusion":kw or "central retina vein occlusion":kw	653
2	(retina? NEAR/2 vein? NEAR/3 (occlusion? or thrombosis or thromboses or obstruction)):ti,ab	841
3	("branch vein" NEAR/3 (occlusion? or thrombosis or thromboses or obstruction)):ti,ab	28
4	(RVO or BRVO or CRVO):ti,ab	569
5	#1 or #2 or #3 or #4	969
6	(ranibizumab or Lucentis* or RG-3645 or RG3645 or RHUFAB):ti,ab,kw	1944
7	(aflibercept OR Eylea* OR "VEGF Trap Eye"):ti,ab,kw	781
8	#5 and (#6 or #7)	358
9	("conference abstract" or review):pt	186017
10	(clinicaltrials.gov or trialsearch or meeting):so	334116
11	NCT*:so	181526
12	#9 or #10 or #11	512017
13	#8 not #12 in Trials	160

13 Bilag 2: Flowdiagram for litteraturudvælgelse, RCT



14 Bilag 3: Oversigt over inkluderede studier, der ikke benyttes i datagrundlaget

Tabel 20 – oversigt over inkluderede studier som ikke blev benyttet til data ekstraktion.

Publikation	Studienavn	Fase	Lægemiddel	Komparator	Opfølgningstid	Brugt til dataekstraktion
CRVO						
Campochiaro, 2010	CRUISE	III	Ranibizumab	Sham	12 måneder	Nej, Crossover tilladt efter 6 måneder
Brown, 2012	COPERNICUS	III	Aflibercept	Sham	12 måneder	Nej, Crossover tilladt efter 6 måneder
Krobelnik, 2014	GALILEO	III	Aflibercept	Sham	12 måneder	Nej, Crossover tilladt efter 6 måneder
Ogura, 2014	GALILEO	III	Aflibercept	Sham	12 måneder	Nej, Crossover tilladt efter 6 måneder
Pielen, 2017	COPERNICUS og CRUISE	III	Aflibercept	Sham	12 måneder	Nej, Crossover tilladt efter 6 måneder
BRVO						
Clark, 2016	VIBRANT	III	Aflibercept	Laser	12 måneder	Nej, Crossover tilladt efter 6 måneder
Puchi, 2017	-	-	Aflibercept	Ranibizumab	12 måneder	Nej, treat and extent regime

15 Bilag 4: Studiekarakteristika

15.1 CRVO, klinisk spørgsmål 2

COPERNICUS

COPERNICUS er et fase III, randomiseret, kontrolleret, dobbeltblindet studie, der undersøger effekt og sikkerhed af aflibercept sammenlignet med ingen behandling (sham) hos patienter med CRVO.

COPERNICUS studiet blev udført i USA, Canada, Israel, Indien, Argentina og Columbia.

I studiet blev patienterne (N = 189) randomiseret 3:2 til henholdsvis 2 mg aflibercept og sham. Patienter blev stratificeret efter geografisk placering og baseline BCVA-score. Analysepopulationen bestod af alle patienter, der havde modtaget behandling, og som havde data efter baseline (N = 187).

Patienter havde diagnosen makulært ødem sekundært til CRVO (med påvirkning af centralsynet) og var diagnosticeret inden for de seneste 9 måneder og var ≥ 18 år gammel. Patienternes skulle have en *central nethindetykkelse* på 250 μm målt ved OCT og synsstyrke på mellem 20/40 og 20/320. Patienterne kunne få tillægsbehandling med fotokoagulation, hvis de på trods af behandling oplevede sygdomsaktivitet.

Patienter fik månedlige aflibercept- eller shaminjektioner hver 4. uge indtil 24 uger. Mellem uge 24 og uge 52 blev patienter i begge grupper undersøgt hver 4. uge for at undersøge, om der var behov for yderligere behandling med 2 mg aflibercept.

GALILEO

GALILEO er et fase III, randomiseret, kontrolleret dobbeltblindet studie, der undersøger effekt og sikkerhed af aflibercept sammenlignet med ingen behandling (sham) hos patienter med CRVO. GALILEO-studiet blev udført i Østrig, Frankrig, Tyskland, Ungarn, Italien, Letland, Australien, Japan, Singapore og Sydkorea.

I studiet blev patienterne (N = 177) randomiseret 3:2 til henholdsvis 2 mg aflibercept og sham. Patienter blev stratificeret efter geografisk region (Europa og Asien) og synsstyrke på inklusionstidspunktet.

Analysepopulationen bestod af alle patienter, der havde modtaget behandling, og som havde mindst en opfølgning med synsstyrkemåling efter baseline (N = 171).

Patienter havde diagnosen maculært ødem sekundært til CRVO (med påvirkning af centralsynet) og var diagnosticeret inden for de seneste 9 måneder og var ≥ 18 år gammel. Patienterne skulle have en *central nethindetykkelse* på ≥ 250 μm målt ved OCT og en synsstyrke på mellem 20/40 og 20/320. Patienterne kunne få tillægsbehandling med fotokoagulation, hvis de på trods af behandling oplevede sygdomsaktivitet.

Patienter fik månedlige aflibercept- eller shaminjektioner hver 4. uge indtil 24 uger. Mellem uge 24 og uge 52 blev patienter i begge grupper undersøgt hver 4. uge for at undersøge, om der var behov for yderligere behandling med 2 mg aflibercept.

CRUISE

CRUISE er et fase III, randomiseret, kontrolleret, dobbeltblindet studie, der undersøger effekt og sikkerhed af ranibizumab sammenlignet med ingen behandling (sham) hos patienter med CRVO. CRUISE-studiet blev udført i USA.

I studiet blev patienterne (N = 392) randomiseret 1:1:1 til 0,3 mg eller 0,5 mg ranibizumab eller sham og stratificeret efter synsstyrke ved inklusionstidspunktet samt studiecenter. Analysepopulationen bestod af alle randomiserede patienter (N = 392).

Patienter havde diagnosen maculært ødem sekundært til CRVO (med påvirkning af centralsynet) og var diagnosticeret inden for de seneste 12 måneder og var ≥ 18 år gammel. Patienterne skulle have en *central nethindetykkelse* på ≥ 250 μm målt ved OCT og synsstyrke mellem 20/40 og 20/320.

Patienterne fik 6 månedlige intraokulære injektioner med enten 0,3 mg eller 0,5 mg ranibizumab eller sham-injektion. I den efterfølgende observationsperiode (måned 6-11) kunne patienter få ranibizumab, hvis deres synsstyrke var $\leq 20/40$ eller den centrale nethindetykkelse var ≥ 250 μm .

ROCC

ROCC er et fase III, randomiseret, kontrolleret, dobbeltblindet studie, der undersøger effekten og sikkerheden af ranibizumab sammenlignet med ingen behandling (sham) hos patienter med CRVO. ROCC-studiet blev udført på fire klinikker i Norge.

I studiet blev patienterne (N = 32) randomiseret 1:1 til 0,5 mg ranibizumab eller sham. Analysepopulationen bestod af alle, der fik behandling (N = 29).

Patienter havde diagnosen makulært ødem sekundært til CRVO og var diagnosticeret inden for de seneste 6 måneder. Patienterne var behandlingsnaive, dvs. de havde ikke modtaget tidligere behandling for CRVO og var ≥ 50 år gammel. Patienternes synsstyrke skulle være mellem 6-73 ETDRS-bogstaver.

Patienterne fik 3 månedlige intraokulære injektioner med 0,5 mg ranibizumab eller sham. I den efterfølgende observationsperiode (måned 3-6) kunne patienter få ranibizumab, hvis det centrale makulære ødem vedblev.

LEAVO

LEAVO er et randomiseret, kontrolleret, dobbeltblindet studie, der undersøger effekt og sikkerhed af aflibercept sammenlignet med ranibizumab og bevacizumab hos patienter med CRVO. LEAVO-studiet blev udført på 44 hospitaler i Storbritannien.

Patienterne (N = 463) blev randomiseret 1:1:1 til ranibizumab (0,5 mg), aflibercept (2 mg) eller bevacizumab (1,25 mg) og stratificeret efter synsstyrke, sygdomsvarighed, og om hvorvidt de var behandlingsnaive eller ej. Analysepopulationen bestod af alle patienter, der modtog mindst en behandling (N = 454).

Patienter havde synsnedsættelse som følge af CRVO-relateret makulært ødem og havde en synsstyrke på mellem 20/400 og 20/32 og en central nethindetykkelse på ≥ 320 μm .

Alle patienter fik intraokulære injektioner ved baseline, uge 4, 8 og 12. Fra uge 16 til uge 96 blev behandling kun givet, hvis (1) synsstyrken faldt med over 5 point fra seneste besøg til det nuværende, og dette kunne tilskrives en øgning i central nethindetykkelse, (2) synsstyrken steg med 5 bogstaver fra seneste besøg til det nuværende (dvs. der var behandlingseffekt), (3) den centrale nethindetykkelse var på ≥ 320 μm , eller (4) den centrale nethindetykkelse steg til mere end 50 μm over den laveste måling.

15.2 BRVO, klinisk spørgsmål 1

BRAVO

BRAVO er et fase III, randomiseret, kontrolleret, dobbeltblindet studie, der undersøger effekt og sikkerhed af ranibizumab sammenlignet med ingen behandling (sham) hos patienter med BRVO. BRAVO-studiet blev udført i USA.

Patienterne (N = 397) blev randomiseret 1:1:1 til 0,3 mg eller 0,5 mg ranibizumab eller sham og stratificeret efter synsstyrke ved inklusionstidspunktet og studiecenter. Analysepopulationen bestod af alle randomiserede patienter (N = 397).

Patienter havde diagnosen maculært ødem sekundært til BRVO (med centralt ødem) og var diagnosticeret inden for de seneste 12 måneder og var ≥ 18 år gammel. Patienterne skulle have en central nethindetykkelse på $\geq 250 \mu\text{m}$ målt ved OCT og en synsstyrke på mellem 20/40 og 20/400. Patienter havde mulighed for at få laser fotokoagulation efter tre måneder, hvis de opfyldte prædefinerede krav til sygdomsudvikling.

Patienter fik behandling med ranibizumab eller sham hver måned fra 1-5.

BLOSSOM

BLOSSOM er et fase III, randomiseret, kontrolleret, dobbeltblindet studie, der undersøger effekt og sikkerhed af ranibizumab sammenlignet med ingen behandling (sham) hos patienter med BRVO.

BLOSSOM- studiet blev udført i Asien.

Patienterne (N = 283) blev randomiseret 2:1 til 0,5 mg ranibizumab eller sham og stratificeret efter region. Analysepopulationen bestod af alle randomiserede patienter (N = 283).

Patienter havde synstab som følge af makulært ødem sekundært til BRVO og var ≥ 18 år gammel. Patienterne skulle have en central nethindetykkelse på $\geq 250 \mu\text{m}$ målt ved OCT og en synsstyrke på mellem 20/40 og 20/400. Patienter havde mulighed for at få laserfotokoagulation efter tre måneder, hvis de opfyldte prædefinerede krav til sygdomsudvikling.

Patienter fik behandling med ranibizumab eller sham dag 0 samt måned 1 og 2. Fra måned tre vurderes behovet for yderligere behandling hver måned. Den behandlende investigatør var bekendt med hver patients behandlingsallokering og varetog alle behandlinger, men var ikke involveret i øvrige aspekter af studiet.

VIBRANT

VIBRANT er et fase III, randomiseret, kontrolleret, dobbeltblindet studie, der undersøger effekten og sikkerhed af aflibercept sammenlignet med laserfotokoagulation hos patienter med BRVO. VIBRANT-studiet blev udført i Nordamerika og Japan.

Patienterne (N = 183) blev randomiseret 1:1 til 2 mg aflibercept eller laserbehandling. Analysepopulationen bestod af alle randomiserede patienter (N = 183).

Patienterne havde ødem som følge af BRVO eller HRVO og var $18 \leq$ år gammel. Patienterne måtte ikke have haft BRVO eller HRVO i længere end 12 måneder. Patienter skulle have en synsstyrke mellem 24-73 ETDRS-bogstaver.

Patienter randomiseret til behandling med aflibercept fik sham-laser ved dag 0 samt aflibercept dag 0 og hver fjerde uge til og med uge 20. Patienter randomiseret til laser fik laser ved dag 0 samt sham-injektioner ved dag 0 og hver fjerde uge til og med uge 20. I begge grupper havde patienter mulighed for at modtage yderligere laserbehandling ud fra en række prædefinerede kriterier fra og med uge 12.

16 Bilag 5: Baselinekarakteristika

Table 21: Baselinekarakteristika for alle studier, der er inkluderet i analyserne for CRVO, klinisk spørgsmål 2.

CRVO		COPERNICUS		GALILEO		CRUISE		LEAVO		ROCC	
Karakteristika		Sham	Aflibercept	Aflibercept	Sham	Sham	Ranibizumab	Ranibizumab	Aflibercept	Ranibizumab	Sham
Alder	n gennemsnit (SD), år	73 67,5 (14,3)	114 65,5 (13,6)	103 59,9 (12,4)	68 63,8 (13,3)	130 65,4 (13,1)	130 67,6 (12,4)	155 69,2 (13,0)	154 68,7 (13,2)	29 72 (52; 88)	
Køn	n mænd, (%) kvinder, (%)	73 52 % 48 %	114 61 % 39 %	103 58 (56,3) 45 (43,7)	68 37 (54,4) 31 (45,6)	130 72 (55,4) 58 (44,6)	130 80 (61,5) 50 (38,5)	155 85 (54,8) 74 (45,2)	154 94 (61,0) 60 (39,0)	29 16 (55) 45 (13)	
Etnicitet	Kaukasier, (%) Asiat, (%) Afroamerikaner, (%) Indfødt amerikaner / indfødt Alaska, (%) Indfødt Hawaii / Stillehavsøboer (%) Andre, m (%) Multiple, m (%) Ikke noteret	59 (80,8) 2 (2,7) 5 (6,8) 0 1 (1,4) 0 6 (8,2) 0	88 (77,2) 7 (6,1) 5 (4,4) 2 (1,8) 0 12 (10,5) 0	74 (71,8) 26 (25,2) 0 0 0 0 3 (2,9)	49 (72,1) 15 (22,1) 0 0 0 0 4 (5,9)	113 (86,9) 8 (6,2) 0 0 0 7 (5,4) 3 (2,3)	108 (83,1) 10 (7,7) 0 0 0 7 (5,4) 5 (3,8)	NR NR NR NR NR NR NR	NR NR NR NR NR NR NR	NR NR NR NR NR NR NR	NR NR NR NR NR NR NR
Synsstyrke	n Mean (SD), bogstaver	73 48,9 (14,4)	114 50,7 (13,9)	103 53,6 (15,8)	68 50,9 (15,4)	130 49,2 (14,7)	130 48,1 (14,6)	155 53,6 (15,1)	154 54,1 (15,3)	15 45 (23)	14 41 (22)
Central <i>subfield</i> tykkelse (CST)	n Mean (SD), µm	73 672,4 (245,3)	114 661,7 (237,4)	103 683,2 (234,5)	68 638,7 (224,7)	130 687,0 (237,6)	130 688,7 (253,1)	155 731,3 (227,6)	154 676,1 (207,0)	15 661 (161)	14 587 (154)
Livskvalitet	n Mean (SD), NEI VFQ-25 score	77,78 (16,25)	77,67 (15,96)	NR	NR						
Retinal perfusion status	n Perfused, n (%) Nonperfused, n (%) Intermediate, n (%)	73 50 (68,5) 12 (16,4) 11 (15,1)	114 77 (67,5) 17 (14,9) 20 (17,5)	103 89 (86,4) 7 (6,8) 7 (6,8)	68 54 (79,4) 7 (10,3) 7 (10,3)						

Tabel 22: Baselinekarakteristika for alle studier, der er inkluderet i analyserne for BRVO, klinisk spørgsmål 1.

BRVO		BLOSUM		BRAVO		VIBRANT	
Karakteristika		Ranibizumab	Sham	Sham	Ranibizumab	Laser	Aflibercept
Alder	n gennemsnit (SD), år	190 57,0 (10,1)	93 56,8 (10,0)	132 65,2 (12,7)	131 67,5 (11,8)	90 63,9 (11,4)	91 67,0 (10,4)
Køn	n	190	93	132	131	90	91
	mænd, (%)	89 (46,8)	55 (59,1)	74 (56,1)	71 (54,2)	54 (60,0)	44 (48,4)
	kvinder, (%)	101 (53,2)	38 (40,9)	58 (43,9)	60 (45,8)	36 (40,0)	47 (51,6)
Etnicitet	Kaukasier, (%)	0	0	108 (81,8)	107 (81,7)	62 (68,9)	70 (76,9)
	Asiat, (%)	161 (84,7)	80 (86,0)	0	0	11 (12,2)	12 (13,2)
	Afroamerikaner, (%)	0	0	13 (9,8)	13 (9,9)	11 (12,2)	8 (8,8)
	Indfødt amerikaner / indfødt Alaska, (%)	0	0	0	0	0	0
	Indfødt Hawaii / Stillehavsøboer (%)	0	0	0	0	0	0
	Andre, m (%)	27 (14,2)	12 (12,9)	8 (6,0)	5 (3,8)	6 (6,7)	1 (1,1)
	Multiple, m (%)	0	0	0	0	0	0
	Ikke noteret	2 (1,1)	1 (1,1)	4 (3,0)	6 (4,6)	0	0
Synsstyrke	n Mean (SD), bogstaver	190 57,3 (11,0)	93 57,5 (13,1)	132 54,7 (12,2)	131 53,0 (12,5)	90 57,7 (11,3)	91 58,6 (11,4)
Central <i>subfield</i> tykkelse (CST)	n Mean (SD), µm	190 517,9 (179,4)	93 539,3 (219,6)	132 488,0 (192,2)	131 551,7 (223,5)	90 553,5 (188,1)	91 558,9 (185,9)
Livskvalitet	n Mean (SD), NEI VFQ-25 score					90 75,6 (16,4)	91 77,8 (15,4)
Retinal perfusion status?	n Perfused, n (%) Nonperfused, n (%) Intermediate, n (%)					90 62 (68,9) 16 (17,8)	91 55 (60,4) 20 (22,0)

17 Bilag 6: Data som ligger til grund for de statistiske analyser, klinisk spørgsmål 2

Tabel 23: Andel patienter med synsstab mindre end 15 ETDRS-bogstaver

	COPERNICUS	LEAVO	GALILEO	CRUISE
	Antal hændelser/N			
ranibizumab (0,5 mg)		120/133		128/130
aflibercept (2 mg)	112/114	123/132	102/103	
sham	53/73		63/68	110/130

Tabel 24: Gennemsnitlig ændring i ETDRS-bogstaver

	COPERNICUS	LEAVO (100 uger)	LEAVO (24 uger)	ROCC	GALILEO	CRUISE
	Gennemsnit (SD)					
ranibizumab (0,5 mg)		12,5 (21,1)	11,5 (19,3)	12 (20)		
aflibercept (2 mg)	17,3 (12,8)	15,1 (18,7)	13,4 (16,4)	-1 (17)	18 (12,2)	14,9 (13,2)
sham	-4 (18)				3,3 (14,1)	0,8 (16,2)

Tabel 25: gennemsnitlig ændring i central nethindetykkelse

	COPERNICUS	LEAVO	ROCC	GALILEO	CRUISE
	Gennemsnit (SD)				
ranibizumab (0,5 mg)		-405	-304 (194)		-452,3
aflibercept (2 mg)	-457 (238)	-378		-449 (256)	
sham	-145 (291)		-151 (205)	-169 (225)	-167,7

Tabel 26: Gennemsnitlig ændring i patientoplevelt livskvalitet bedømt ved Visual Function Questionnaire (VFQ)

	COPERNICUS	GALILEO	CRUISE
	Gennemsnit (SD)		
ranibizumab (0,5 mg)			6,2
aflibercept (2 mg)	7,2 (12,1)	7,5 (9,6)	
sham	0,8 (9,8)	3,6 (9,7)	2,8

18 Bilag 7: Oversigt over hyppigste bivirkninger

Tabel 27: Alle rapporterede bivirkninger for aflibercept og ranibizumab, opdelt efter hyppighed: almindelige til meget sjældne bivirkninger [2,3]

MedDRA System-organ-klasse	Meget almindelig ($\geq 1/10$)		Almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$)		Ikkealmindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$)		Sjælden ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$)	
	Aflibercept	Ranibizumab	Aflibercept	Ranibizumab	Aflibercept	Ranibizumab	Aflibercept	Ranibizumab
Immun-systemet				Overfølsomhed	Overfølsomhed			
Øjne	Nedsat visus	Vitrit	Løsning af det retinale pigmentepitel	Nethindedegeneration	Endoftalmitis	Blindhed	Blindhed	
	Konjunktival blødning	Corpus vitreum-løsning	Retinal degeneration	Nethindesygdom	Retinaløsning	Endophthalmitis	Traumatisk katarakt	
	Øjensmerter	Nethindeblødning	Vitreale blødning	Nethindeløsning	Rift i retina	Hypopyon	Vitritis	
		Synsforstyrrelse	Katarakt	Retinarift	Iritis	Hypaema	Hypopyon	
		Øjensmerter	Kortikal katarakt	Retinal pigmentepitelløsning	Uveitis	Keratopati		
		Glaslegemeflydere (mouches volantes)	Nukleær katarakt	Retinal pigmentepitelrift	Iridocyklitis	Iris adhæsion		
		Konjunktival blødning	Cataracta subcapsularis	Nedsat syn	Linseuklarheder	Hornhindeaflejring		
		Øjenirritation	Cornea-erosion	Corpus vitreum blødning	Cornea-epiteldefekt	Cornea ødem		
		Fornemmelse af fremmedlegeme i øjnene	Cornea-abrasion	Corpus vitreum-sygdom	Irritation på injektionsstedet	Striae corneae		
		Øget tåreflod	Forhøjet intraokulært tryk	Uveit	Unormal fornemmelse i øjet	Smerter ved injektionsstedet		
		Inflammation i øjenlåget (blepharitis)	Sløret syn	Irit	Irritation af øjenlåget	Irritation ved injektionsstedet		
		Tørt øje	Flyvende myg	Iridocyklit	Lysvej i forreste kammer	Abnorm følelse i øjet		
		Okulær hyperæmi	Sammenfald af glaslegemet	Katarakt	Corneaødem	Øjenlågsirritation		
		Øjenkløe	Smerte på injektionsstedet	Nukleær katarakt				
			Fornemmelse af fremmedlegeme i øjet	Opacifikation af bageste kapsel				
			Øget tåredannelse	Punktformet keratit				
			Øjenlågsødem	Hornhindeabrasion				
			Blødning på injektionsstedet	Lysvej i forreste kammer				

MedDRA System-organ-klasse	Meget almindelig ($\geq 1/10$)		Almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$)		Ikkealmindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$)		Sjælden ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$)	
	Aflibercept	Ranibizumab	Aflibercept	Ranibizumab	Aflibercept	Ranibizumab	Aflibercept	Ranibizumab
			Keratitis punctata Konjunktival hyperæmi Okulær hyperæmi	Sløret syn Blødninger ved injektionsstedet Øjenblødninger Konjunctivitis Allergisk konjunctivitis Øjenflåd Lysførmelser som flimren Fotofobi Okulært ubehag Øjenlågsødem Øjenlågsirritation Øjenlågssmerter Konjunktival hyperæmi				
Infektioner og parasitære sygdomme		Nasofaryngitis		Urinvejsinfektion				
Blod og lymfesystem				Anæmi				
Psykiske forstyrrelser				Angst				
Nervesystemet		Hovedpine						
Luftveje, thorax og mediastinum				Hoste				
Mave-tarm-kanalen				Kvalme				
Hud og subkutane væv				Allergiske reaktioner (udslæt, urticaria, pruritus, eksem)				
Knogler, led, muskler og bindevæv		Artralgi						
Undersøgelser		Forhøjet intraokulært tryk						

Bivirkningerne er anført efter system-organklasse og frekvens.

19 Bilag 8: Evidensens kvalitet og GRADE klinisk spørgsmål 2

Tabel 28 - Vurdering af risiko for bias ved Cochranes RoB 2.0 assessment tool.

	Risiko for bias i randomiseringsprocessen	Risiko for bias grundet afvigelser fra tilsigtet intervention (effekt af tildeling til intervention)	Manglende data for effektmål	Risiko for bias ved indsamlingen af data	Risiko for bias ved udvælgelse af resultater der rapporteres	Overordnet risiko for bias
COPERNICUS	Low	Low	Low	Low	Low	Low
GALILEO	Low	Low	Low	Low	Low	Low
CRUISE	Low	Low	Low	Low	Low	Low
ROCC	Low	Some concerns	Low	Low	Low	Some concerns
LEAVO	Low	Some concerns	Low	Low	Low	Some concerns

Tabel 29 – GRADE, ranibizumab vs. aflibercept (direkte sammenligning i LEAVO-studiet)

Certainty assessment							№ of patients		Effect		Certainty	Importance
№ of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Aflibercept	Ranibizumab	Relative (95 % CI)	Absolute (95 % CI)		
Synsstabilisering												
1	randomised trials	not serious ^a	serious ^b	not serious	not serious	none ^c	123/132 (93,2%)	120/133 (90,2 %)		3 %-point	⊕⊕⊕○ MODERATE	CRITICAL
Synsstyrke (visus)												
1	randomised trials	not serious	serious ^b	not serious	not serious	none	153	148	-	2,6 ETDRS-bogstaver (-1,91;7,11)	⊕⊕⊕○ MODERATE	IMPORTANT
Central nethindetykkelse												
1	randomised trials	not serious	serious ^b	not serious	serious ^d	none	153	148	-	27 µm (-28,94;82,94)	⊕⊕○○ LOW	CRITICAL
Bivirkninger, andel der oplever bivirkninger												
												IMPORTANT
Bivirkninger, behandlingskrævende inflammation												
												IMPORTANT
Livskvalitet												
												IMPORTANT

CI: Confidence interval; RR: Risk ratio a. Per protocol-analysemetode anvendt i studiet. b. Der foreligger kun et studie for sammenligningen. c. Beregnet på PP-population. d. Konfidensintervallet er meget bredt og indeholder både negative og positive værdier, derfor er der usikkerheder forbundet med effektforskellen.

Tabel 30 - GRADE, ranibizumab vs. ingen behandling (direkte sammenligning i CRUISE- og ROCC-studierne)

Certainty assessment							№ of patients		Effect		Certainty	Importance
№ of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Ranibizumab	Ingen behandling	Relative (95 % CI)	Absolute (95 % CI)		
Synsstabilisering												
1	randomised trials	not serious	serious ^b	not serious	not serious	none	128/130	110/130	RR 1,16 (1,08 to 1,26)	-	⊕⊕⊕○ MODERATE	CRITICAL
Synsstyrke (visus)												
2	randomised trials	not serious ^a	not serious	not serious	not serious	none	145	144	-	14,1 ETDRS-bogstaver (10,51;17,69)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	IMPORTANT
Central nethindetykkelse												
2	randomised trials	not serious ^a	not serious	not serious	not serious	none	145	144	-	-248,6 μm (-353,89;-215,31)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	CRITICAL
Bivirkninger, andel der oplever bivirkninger												
												IMPORTANT
Bivirkninger, behandlingskrævende inflammation												
												IMPORTANT
Livskvalitet												
1	randomised trials	not serious	serious ^b	not serious	serious ^c	none	128	127	-	3,4 point (0,67;6,13)	⊕⊕○○ LOW	IMPORTANT

CI: Confidence interval; RR: Risk ratio. a. Per protocol-analysemetode anvendt i studiet. b. Der foreligger kun data fra et studie. c. Den nederste grænse for konfidensintervallet overlapper 1.

Tabel 31 - GRADE, aflibercept vs ingen behandling (direkte sammenligning i COPERNICUS- og GALILEO-studierne)

Certainty assessment							№ of patients		Effect		Certainty	Importance
№ of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Aflibercept	Ingen behandling	Relative (95 % CI)	Absolute (95 % CI)		
Synsstabilisering												
2	randomised trials	not serious	not serious	not serious	serious ^a	none	214/217	116/141	RR 1,2 (0,9 to 1,6)	-	⊕⊕⊕○ MODERATE	CRITICAL
Synsstyrke (visus)												
2	randomised trials	not serious	not serious	not serious	not serious	none	217	141	-	17,89 ETDRS-bogstaver (11,42;24,35)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	IMPORTANT
Central nethindetykkelse												
2	randomised trials	not serious	not serious	not serious	not serious	none	215	132	-	-293,92 µm (-348,88;-238,95)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	CRITICAL
Bivirkninger, andel der oplever bivirkninger												
												IMPORTANT
Bivirkninger, behandlingskrævende inflammation												
												IMPORTANT
Livskvalitet												
2	randomised trials	not serious	not serious	not serious	not serious	none	200	124	-	5,02 point (2,59;7,46)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	IMPORTANT

CI: Confidence interval; RR: Risk ratio. a. Den nederste grænse for konfidensintervallet overlapper 1.

Tabel 32 – GRADE samlet oversigt aflibercept vs. ranibizumab

	Syns-stabilisering	Central nethindetykkelse	Gennemsnitlig ændring i synsstyrke	Andel der ophører behandling grundet bivirkninger	Inflammation	Livskvalitet	Samlet
Aflibercept vs. ranibizumab (direkte)	⊕⊕⊕○ MODERATE	⊕⊕○○ LOW	⊕⊕⊕○ MODERATE	*	*	*	⊕⊕○○ LOW
Aflibercept vs. ranibizumab (indirekte)	⊕⊕⊕○ MODERATE	⊕⊕⊕⊕ HIGH	⊕⊕⊕⊕ HIGH	*	*	⊕⊕○○ LOW	⊕⊕⊕○ MODERATE

*Effekt målet er ikke opgjort på en måde, som tillader en formel statistisk analyse, derfor er der ikke foretaget en GRADE-vurdering.