

Baggrund for Medicinrådets behandlingsvejledning vedrørende lægemidler til diabetisk makulaødem

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	2. oktober 2020
Offentliggørelsesdato	2. oktober 2020
Dokumentnummer	88596
Versionsnummer	1.1
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, 2. oktober 2020

Indhold

1	Forkortelser.....	4
2	Medicinrådets anbefaling vedr. lægemidler til behandling af diabetisk makulaødem	5
2.1	Fra evidens til anbefaling	5
3	Formål med den systematiske litteraturgennemgang for diabetisk makulaødem.....	7
4	Baggrund	7
4.1	Diabetisk makulaødem	7
4.2	Behandling af DME.....	9
4.3	Lægemidlerne	10
5	Metoder	11
5.1	Kliniske spørgsmål	11
5.2	Litteratursøgning	12
5.2.1	Udvælgelse af litteratur	13
5.3	Dataekstraktion.....	14
5.4	Metode for evidensgennemgang og kvalitetsvurdering.....	14
6	Resultater	16
6.1	Klinisk spørgsmål	16
6.1.1	Studie- og populationskarakteristika	16
6.1.2	Resultater pr. effektmål	17
6.1.3	Evidensens kvalitet.....	22
6.1.4	Øvrige forhold vedrørende behandlingen.....	22
7	Andre overvejelser for anbefalingen vedrørende valg af lægemidler.....	25
	Fra evidens til anbefaling	25
8	Medicinrådets anbefaling	26
9	Klinisk sammenligningsgrundlag	26
10	Referencer.....	30
11	Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet	32
12	Versionslog.....	33
13	Bilag 1: Søgeprotokol.....	34
13.1	Medline og Embase søgeprotokol	34
13.2	Central søgeprotokol	35
14	Bilag 2: Flowdiagram for litteraturudvælgelse, RCT	36
15	Bilag 3: Studiekarakteristika	38
16	Bilag 4: Baselinekarakteristika.....	40
17	Bilag 5: Datagrundlag som ligger til grund for de statistiske analyser.....	42

18	Bilag 6: Direkte og indirekte sammenligninger.....	43
19	Bilag 7: Subgruppedata fra DRCRN-studiet, opdelt efter synsstyrke ved studiestart	44
20	Bilag 8: Bivirkningsprofiler, på baggrund af produktresuméer, for aflibercept og ranibizumab	45
21	Bilag 9: Evidensens kvalitet og GRADE	48

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>)
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
RVO:	Retinal veneokklusion
VEGF:	<i>Vascular endothelial growth factor</i>
VFQ:	<i>Visual Function Questionnaire</i>
Våd AMD:	Våd aldersrelateret makuladegeneration

2 Medicinrådets anbefaling vedr. lægemidler til behandling af diabetisk makulaødem

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 diabetisk makulaødem, hvor centralsynet er påvirket, og som ikke tidligere har modtaget behandling med en VEGF-hæmmer (behandlingsnaive).

Table 1: Patienter med diabetisk makulaødem, som opfylder opstartskriterierne

Anbefaling	Lægemiddel	Gennemsnitlig behandlingstid
Anvend til min. 70 % af populationen*	Aflibercept Ranibizumab	20 måneder**
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. **Jf. opgørelser fra regionerne varierer behandlingstiden, den gennemsnitlige behandlingstid ligger imellem 15-26 måneder (afhængigt af region).

2.1 Fra evidens til anbefaling

Herunder opsummeres de faktorer, der har været afgørende for Medicinrådets anbefaling vedrørende behandling af diabetisk makulaødem.

<p>Vægtning af fordele og ulemper mellem lægemidlerne</p>	<p><i>Kritiske effektmål</i></p> <p>For effektmålet <i>synsstabilisering</i> og <i>central nethindetykkelse</i> vurderer fagudvalget, baseret på de indirekte analyser, at der ikke kan påvises en forskel mellem de to VEGF-hæmmere aflibercept og ranibizumab.</p> <p><i>Vigtige effektmål</i></p> <p>For alle effektmål, på nær <i>livskvalitet</i>, kan der ikke påvises kliniske effektforskelle mellem ranibizumab og aflibercept.</p> <p>For effektmålet <i>bivirkninger</i> er der tre del-effektmål. Bivirkningsdata var opgjort forskelligt i studierne for hhv. aflibercept og ranibizumab, derfor er gennemgangen af bivirkninger foretaget narrativt. Gennemgangen af bivirkningsprofilerne for ranibizumab og aflibercept viser, at disse overordnet er ens.</p> <p>For effektmålet <i>livskvalitet</i> foreligger der ikke livskvalitetsdata for aflibercept. Fagudvalget vurderer ud fra deres kliniske erfaring med aflibercept, at der ikke er noget, som tyder på, at effekten af aflibercept adskiller sig negativt fra ranibizumab, hvad angår effektmålet <i>livskvalitet</i>.</p> <p>På baggrund af ovenstående vurderer fagudvalget, at effekt og sikkerhed af ranibizumab og aflibercept til behandling af diabetisk makulaødem, hvor centralsynet er påvirket, er sammenlignelig. De to lægemidler er derfor klinisk ligestillede for den største gruppe af patienter med DME. Patienter DME er dog en heterogen patientpopulation, hvad angår behandlingseffekt. Fagudvalgets kliniske</p>
--	---

	<p>erfaring er, at der er en subgruppe af patienter med dårligere syn, som vurderes at have gavn af behandling med VEGF-hæmmere, men som er svære at holde velbehandlet. En subgruppeanalyse i DRCRN-studiet indikerer, at patienter med den dårligste synsstyrke ved opstart af behandling har bedre effekt af behandling med aflibercept, især det første år, end med ranibizumab. Fagudvalget vurderer, at dette sandsynliggør, at en mindre gruppe patienter vil have bedre gavn af aflibercept. Da denne gruppe endnu ikke er klart defineret, vurderer fagudvalget at dette skal reflekteres i procentsatsen som en anbefaling vil gælde for.</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 for 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 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>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 moderat. Derfor vurderes evidensens kvalitet samlet set til at være moderat, hvilket betyder, at nye studier med lav sandsynlighed kan ændre konklusionen.</p>
Ressourceforbrug ved anvendelse	<p>Ressourceforbrug ved anvendelse af de ligestillede lægemidler aflibercept og ranibizumab 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 diabetisk makulaødem

Denne systematiske litteraturgennemgang er grundlaget for Medicinrådets behandlingsvejledning for diabetisk makulaødem (DME, synstruende væskeophobning i nethindens gule plet som følge af sukkersyge). 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:

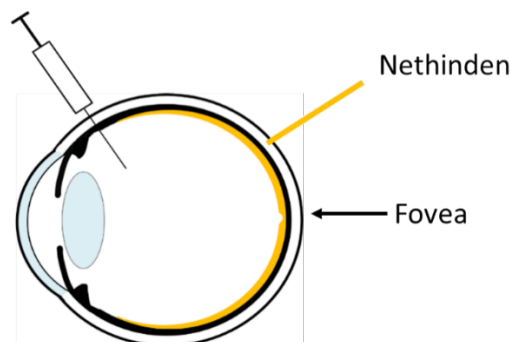
- Terapiområdet udgør en væsentlig udgiftspost
- Det er sandsynligt, at to eller flere lægemidler kan ligestilles

4 Baggrund

4.1 Diabetisk makulaødem

Sukkersyge (diabetes) er en hyppigt forekommende stofskiftesygdom, og det skønnes, at 250-270.000 mennesker er ramt af sygdommen i Danmark. Sukkersyge kan føre til en række senkomplikationer, herunder i øjet [1]. Den alvorligste af disse komplikationer er skader på nethindens blodkar (diabetisk retinopati), som er en hyppig årsag til svagsynethed og blindhed i den vestlige verden. Sygdommen har to synstruende former. Ved den ene form danner nethinden nye skrøbelige blodkar (proliferativ diabetisk retinopati). Ved den anden form (diabetisk makulopati) forekommer udsivning af væske omkring makula, nethindens gule plet, hvilket betegnes diabetisk makulaødem (DME), se figur 1 for detaljer vedrørende øjets opbygning. Ødemet skyldes bl.a. utætheder af karvæggene som følge af høje niveauer af vascular endothelial growth factor (VEGF) [2]. Diabetisk makulaødem fører ofte til synstab, hvis det ikke behandles, og sværhedsgraden afhænger af, om centralsynet er påvirket eller ej, se figur 2 [1]. Det skønnes, at der i Danmark tilkommer ca. 450 patienter årligt med DME, som påvirker centralsynet, dvs. som er behandlingskrævende, og hvor det formodes, at patienten kan have gavn af behandling med VEGF-hæmmere.

Figur 1: øjets opbygning



Nethinden ses her illustreret ved den gule farve. Makula fremgår ikke af figuren, men er den centrale del af nethinden. Fovea er lokalisation for det skarpeste syn og ses som en fordybning i makula. VEGF-hæmmere injiceres ind i øjets glaslegeme (intravitreal injektion). Lægemidlerne kan herfra virke på øjets nethinde.

Forandringer på nethinden, som kan føre til diabetisk makulaødem, opspores ved screening. Dette omfatter måling af synsstyrken, se tabel 2, og fotografering af nethinden og foregår efter nationale retningslinjer.

Tabel 2: Oversigt over ETDRS synsstyrke-måleskalaen

Funktion	Bogstaver (ETDRS*)		Decimalværdi
"Normalt syn"	85		1,0
Kørekortgrænse	70		0,5
Læseproblemer	60		0,33
"Social blindhed"	35		0,1

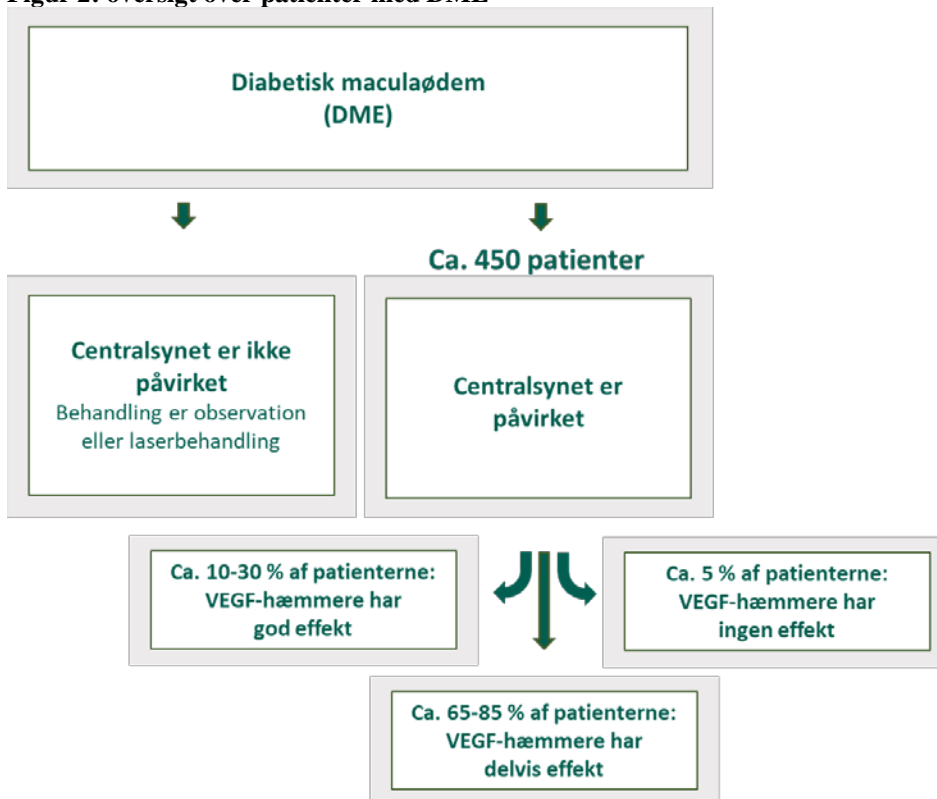
* Early Treatment of Diabetic Retinopathy Study. Ved social blindhed forstås en synsstyrke $\leq 0,1$ på det bedste øje, hvilket medfører problemer med at færdes socialt. Denne synsstyrke svarer til optagelseskriteriet i Dansk Blindesamfund.

VEGF-hæmmere

Diabetes fører til øget niveau af VEGF i øjets nethinde. VEGF øger bl.a. gennemtrængeligheden af blodkarrenes vægge, hvilket fører til dannelse af ødem. VEGF-hæmmere er antistoffer, som binder til VEGF-A og derved hæmmer dets virkning, hvorved væskeophobningen reduceres. Diabetisk retinopati behandles med laser, men behandlingen er destruktiv, hvorfor den ikke kan anvendes til diabetisk makulopati med involvering af centralsynet. 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 DME mindskes. Tidlig diagnosticering og behandling samt tæt opfølgning er essentiel, da sen diagnosticering og underbehandling kan føre til ødelæggelse af nethinden og uopretteligt synstab [3].

DME kan opdeles på baggrund af effekten af behandling med VEGF-hæmmer, se figur 2. På nuværende tidspunkt kan man ikke afgøre, hvor god effekt patienten vil have af behandlingen, før effekten af den indledende støddosis er vurderet, se yderligere i afsnit 4.2.

Figur 2: oversigt over patienter med DME



Patienter med DME opdeles efter, om centralsynet er påvirket eller ej. Patienter med DME, hvor centralsynet ikke er påvirket, har ikke effekt af behandling med VEGF-hæmmere og indgår derfor ikke i denne behandlingsvejledning. Fagudvalget vurderer, at der årligt er ca. 450 patienter med påvirket centralsyn, som altså har DME, der potentielt kan behandles med VEGF-hæmmere. Det vides ikke på forhånd, om patienterne vil have effekt af behandling med VEGF-hæmmere, se afsnit 3.2

4.2 Behandling af DME

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

Behandling med VEGF-hæmmere

Behandling med VEGF-hæmmere blev introduceret i Danmark i 2006 og er i dag førstelinjebehandling af DME. RADS ligestillede i 2016 to VEGF-hæmmere, aflibercept og ranibizumab, til behandling af patienter med DME (hos patienter med påvirkning af centralsynet) [4]. Aflibercept er førstevalg i den nuværende lægemiddelrekommandation [5]. Jf. RADS baggrundsnotat har patienter med DME, hvor centralsynet ikke er påvirket, ikke effekt af behandling med VEGF-hæmmere [4]. Derfor indgår denne patientpopulation ikke i denne behandlingsvejledning. VEGF-hæmmere bruges desuden til andre øjenssygdomme, såsom våd aldersrelateret makuladegeneration (AMD) og blodprop i nethindens vener (RVO). Et dansk studie har vist, at incidensen af social blindhed er faldet med over 50 % fra 2000 til 2010 efter introduktionen af VEGF-hæmmer behandling [6].

Behandling med VEGF-hæmmere opstartes med en støddosis, se tabel 3. Efterfølgende behandling tilrettelægges afhængigt af sygdomsaktiviteten. Hvis der ved en kontrol opdages forøget tykkelse af nethinden i makulaområdet eller en forringet synsstyrke, er dette udtryk for sygdomsaktivitet. 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. Som nævnt i afsnit 4.1 er tidlig diagnosticering og behandling samt tæt opfølgning essentiel, da sen diagnosticering og underbehandling kan føre til ødelæggelse af nethinden og uopretteligt synstab [3].

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 10 % af forbruget af VEGF-hæmmere, som bruges til patienter med øjensygdomme, ligger hos patienter med DME. Hovedparten ligger hos patienter med våd AMD (80 %) og de resterende (10 %) ligger hos patienter med RVO.

Da behandlingen foretages pr. øje, finder fagudvalget det mest relevant at opgøre, hvor mange øjne der behandles, fremfor antal patienter. Fagudvalget estimerer, at der er ca. 720 nye behandlingskrævende øjne pr. år. Fagudvalget vurderer, at der i 2019 var ca. 3.500 øjne i behandling for DME i Danmark¹.

Fagudvalget vurderer, at antallet af injektioner med VEGF-hæmmere til patienter med øjensygdomme er steget siden 2016, se afsnit 6.1.4 og 8.

4.3 Lægemidlerne

I tabel 3 ses en oversigt over lægemidler, der er godkendt af det Europæiske Lægemiddelagentur (EMA) til behandling af DME.

Tabel 3: Oversigt over lægemidler indiceret til DME

ATC-kode	Indholdsstof (Handelsnavn)	Virkningsmekanisme	Dosering og administrationsform
S01LA04	Ranibizumab [8] (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. Ranibizumab behandling 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 [9] (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. Aflibercept-behandlingen opstartes med én injektion om måneden i fem på hinanden følgende måneder. Behandlingsintervallet forlænges herefter til to måneder. Efter de første 12 måneder kan behandlingsintervallet, baseret på øjenlægens vurdering af visuelle og/eller anatomiske undersøgelser, fastholdes på to måneder eller yderligere forlænges ved gradvis forlængelse. Monitorering og behandling bestemmes af den behandlende læge på basis af sygdomsaktivitet.

¹ Dette var i protokollen estimeret til ca. 3.000 øjne i behandling. Dette tal inkluderer patienter, som modtager VEGF-hæmmere samt patienter, der modtager øvrig behandling (laser- eller steroidbehandling).

Dosering og administrationsfrekvensen af lægemidlerne i tabellen er baseret på angivelsen i produktresuméet. Som tidligere nævnt tilpasses doseringen i klinisk praksis den enkelte patients sygdomsaktivitet, se yderligere i afsnit 6.1.4.

Fagudvalget har valgt ikke at inkludere dexamethasonimplantater i behandlingsvejledningen, da disse ikke benyttes som førstelinje behandling af DME i dansk klinisk praksis. Jf. RADS baggrundsnotat bør dexamethasonimplantater kun overvejes som andenlinjebehandling [4].

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](#).

Den systematiske litteraturgennemgang belyser følgende kliniske spørgsmål:

Er der klinisk betydende forskelle mellem VEGF-hæmmere til behandling af patienter med diabetisk makulaødem, hvor centralsynet er påvirket?

Population

Patienter med diabetisk makulaødem, hvor centralsynet er påvirket, og som 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.

Tabel 4: Liste over effektmål. For hvert 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), synsstabilisering	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 point

* 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 data er sammenlignelige.

5.2 Litteratursøgning

Med udgangspunkt i det kliniske spørgsmål er der søgt efter randomiserede, kontrollerede forsøg (primærstudier). Der er ikke foretaget en systematisk litteratursøgning efter kliniske retningslinjer eller systematiske litteraturgennemgange, da der ikke forventes at foreligge kliniske retningslinjer, som inkluderer alle de effektmål defineret i det kliniske spørgsmål.

Søgningen efter primærartikler er foretaget den 18. (CENTRAL) og 19. (MEDLINE og Embase) 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. DME er også beskrevet med synonyme. 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 [10].

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, 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 Udvalgelse af litteratur

Søgningen i MEDLINE og EMBASE resulterede i 325 unikke referencer. Søgningen blev krydstjekket med RADS' baggrundsnotat [4]. Lægemedelfirmaer supplerede med yderligere ni referencer. Efter at duplikater var fjernet, var der i alt 334 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 DME)
- Inkluderede mindst en intervention (aflibercept eller 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)

Eksklusionskriterierne var:

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

PRISMA-flowdiagram for litteraturudvælgelsen kan ses i bilag 2.

Studier, som undersøger effekten af VEGF-hæmmere til patienter med DME, kan overordnet opdeles i to kategorier: studier hvor VEGF-hæmmere sammenlignes med sham (fremadrettet nævnt ingen behandling) som komparator og studier, hvor VEGF-hæmmere sammenlignes med laserfotokoagulation som komparator. Ofte vil det i studier, hvor ingen behandling benyttes som komparator, efter en vis tid, være tilladt at få laserfotokoagulation i tillæg til behandlingen. Da laserfotokoagulation ikke længere er dansk klinisk praksis, er dette ikke en relevant komparator. Fagudvalget finder, at studierne med ingen behandling (evt. med tillæg af laserfotokoagulation) er de, som kommer nærmest dansk klinisk praksis. Fagudvalget har derfor valgt at

inkludere studier, hvor komparator er ingen behandling evt. med tillæg af laserbehandling og samtidig ekskludere studier, hvor komparator alene er laserbehandling.

Som resultat af litteraturscreeningen, blev der inkluderet ti artikler fra 5 RCT'er (se PRISMA-flowdiagram for litteraturudvælgelsen i bilag 2). RESOLVE-studiet tillod at fordoble dosis af ranibizumab, derfor bliver dette studie ikke benyttet til at besvare de kliniske spørgsmål [11]. Et andet studie indsnævrede patientpopulationen til patienter med moderat synsstab [12]. Fagudvalget finder det ikke relevant at inkludere disse studier. Dermed er i alt tre kliniske studier benyttet til dataekstraktionen, RISE- og RIDE-studierne og DRCRN-studiet, se tabel 5 i afsnit 6.1.1. De artikler, som blev inkluderet baseret på fuldtekstscreening, men som ikke benyttes til dataekstraktion, fremgår af Tabel 16, bilag 2. Desuden blev EMAs produktresuméer samt EPAR benyttet som supplerende information.

Retningslinjer og systematiske litteraturgennemgange

Jf. afsnit 5.2 blev der ikke søgt systematisk på retningslinjer eller systematiske litteraturgennemgange.

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. vil en artikel, som indeholder information om både effekttestimatet og dertilhørende estimer 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

I det studie, der foreligger for sammenligningen mellem aflibercept og ranibizumab, DRCRN-studiet, benyttes en dosis af ranibizumab, som ikke er godkendt af EMA (0,3 mg. 0,5 mg er den dosis, EMA har godkendt). Fagudvalget har dog valgt at inkludere dette studie, da det ellers ikke er muligt at lave en formel sammenligning af aflibercept og ranibizumab. Da der foreligger studier, som sammenligner de to doser af ranibizumab, tillader dette en indirekte sammenligning vha. Buchers metode (se under afsnittet *Analysehierarki*).

For effektmålene *synsstabilisering*, *synsstyrke (visus)* 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 ranibizumab fra RISE- og RIDE-studierne. DRCRN-studiet indsamlede ikke data på livskvalitet, så der foreligger ikke noget kvantitativt livskvalitetsdata for aflibercept. Fagudvalgets kliniske erfaring med aflibercept bliver dermed inddraget i vurderingen.

For effektmålet *bivirkninger* var der i studierne opgjort uønskede hændelser fremfor bivirkninger, dvs. data kan benyttes, men med nogen indirekthed. Data for uønskede hændelser er i alle studierne opgjort som okulære og/eller non-okulære hændelser. For deeffektmålet *andel patienter, der oplever alvorlige bivirkninger*, opgør RISE- og RIDE-studierne både okulære og non-okulære alvorlige uønskede hændelser, mens DRCRN-studiet kun opgør non-okulære alvorlige uønskede hændelser. 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. Alle tre studier opgør okular inflammation, men det er

usikkert, om opgørelsen er sammenlignelig mellem studierne. Ingen af studierne opgør, om inflammationen er behandlingskrævende. Fagudvalget benytter derfor en narrativ sammenligning af bivirkninger.

Evidensgennemgang

Evidensen er gennemgået for det kliniske spørgsmål, og resultater er præsenteret pr. effektmål i afsnit 6.1.3. 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 med hinanden:

Der foreligger to studier for den direkte sammenligning af ranibizumab og ingen behandling (fra RISE- og RIDE-studierne). Der er foretaget en metaanalyse af effektestimaterne fra disse studier for at få et samlet estimat for sammenligningen.

Derefter er følgende analyser benyttet:

- 1) Indirekte sammenligning ved Buchers metode mellem aflibercept (DRCRN-studiet) og sham (metaanalyse fra RISE- og RIDE-studierne)
- 2) Indirekte sammenligning ved brug af Buchers metode mellem aflibercept (DRCRN-studiet) og ranibizumab 0,5 mg (metaanalyse fra RISE- og RIDE-studierne)
- 3) Narrativ vurdering af bivirkningsprofilerne

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 [13], se afsnit 6.1.1.

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

- For de effektmål, hvor der kan beregnes relative forskelle mellem lægemidlerne vurderet på hazard ratio (HR) eller relativ risiko (RR), er de relative forskelle fra Buchers-analysen vægtet tungest.
- For de effektmål, hvor der ikke kan beregnes relative forskelle mellem lægemidlerne, eller hvor der var 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 de to lægemidler.

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

Dernæst indgår perspektivering af de enkelte effektmål. Kvalitative forhold, for eksempel angående bivirkninger samt fagudvalgets kliniske vurdering af et enkelt effektmål, kan indgå i den opsummerende vurdering af lægemidler på tværs af 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

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 som datagrundlag

Studienavn	Publikation	Fase	Lægemiddel	Komparator	Opfølgningstid
RISE og RIDE	Nguyen et al., 2012 [14]	III	Ranibizumab 0,3 og 0,5 mg	Ingen behandling	24 måneder
	Bressler et al., 2014 [15]				24 måneder
DRCRN	Wells et al., 2016 [16]	III	Ranibizumab 0,3 mg Aflibercept	-	24 måneder

Studie- og baselinekarakteristika for de inkluderede studier fremgår i hhv. bilag 3 og tabel 17 i bilag 4.

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

Patientkarakteristika i studierne var indbyrdes godt afbalanceret mellem behandlingsgrupperne. Studierne er sammenlignelige, hvad angår gennemsnitlig alder, kønsfordeling, etnicitet og deres diabetes-sygdomskarakteristika. Til gengæld er der forskel i patienternes synsstyrke ved baseline i RISE- og RIDE-studierne og DRCRN-studiet (ca. 54-7 ETDRS-bogstaver i RISE og RIDE sammenlignet med 68-9 i DRCRN). Fagudvalget vurderer på trods af denne forskel, at studierne kan sammenlignes ved Buchers metode. Ligeledes er den centrale nethinde tykkere i RISE- og RIDE-studierne sammenlignet med DRCRN-

studiet (ca. 470 µm i RISE og RIDE sammenlignet med 390 µm i DRCRN). Samlet betyder dette, at der er mulighed for større effekt i RISE- og RIDE-studierne grundet den højere nethindetykkelse, men der er samtidig et større effektpotentiale i DRCRN-studiet, da patienterne har mere syn, der kan reddes. Fagudvalget vurderer, at disse forbehold potentielt opvejer hinanden. Fagudvalget vurderer ikke, at denne forskel forhindrer, at studierne kan sammenlignes ved Buchers metode. Derudover havde en større andel af patienterne i RISE- og RIDE-studierne tidligere modtaget laserbehandling sammenlignet med patienterne i DRCRN-studiet (> 60 % i RISE og RIDE sammenlignet med 36 og 37 % i DRCRN-studiet for hhv. aflibercept og ranibizumab). Fagudvalget vurderer, at denne forskel er uden betydning for effektestimaterne.

Fagudvalget vurderer, at studiepopulationernes sygdomskarakteristika ved behandlingsstart i DRCRN-studiet er sammenlignelige med den danske population. Baseret på synsstyrke og nethindetykkelse var inklusionskriterierne i RISE- og RIDE-studierne snævrere end i dansk klinisk praksis.

Fagudvalget vurderer, at der er en vis usikkerhed forbundet med sammenligning af effektestimaterne på baggrund af studierne forskelle, men at studierne er tilstrækkelig ens til, at analyser ved Buchers metode er meningsfulde. Der tages højde for forskellen mellem studierne ved gennemgangen af evidensens kvalitet.

Opfølgningstid

Fagudvalget har i protokollen specificeret, at de ønskede længst mulig opfølgningstid, men minimum 12 måneder. Alle de inkluderede studier har sammenlignelig opfølgningstid på 24 måneder, som dermed ligger til grund for analyserne.

6.1.2 Resultater pr. effektmål

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

Synsstyrke (visus), synsstabilisering (kritisk)

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

Der er foretaget en indirekte sammenligning af lægemidlerne vha. Buchers metode (se tabel 22, bilag 6). Af tabel 6 fremgår effektestimaterne for de relative effektforskelle efter 24 måneders opfølgningstid. Data for hvert af de kliniske studier, som analysen er baseret på, kan findes i tabel 18 i bilag 5.

Tabel 6: Relativ risiko for synsstabilisering (24 måneders opfølgningstid)

	Ranibizumab (0,3 mg)	Ranibizumab (0,5 mg)	Aflibercept	Ingen behandling
Ranibizumab (0,3 mg)*	-	0,99 (0,96; 1,02)	0,99 (0,96; 1,02)	1,07 (1,03; 1,12)
Ranibizumab (0,5 mg)		-	0,99 (0,92; 1,06)	1,07 (1,02; 1,12)
Aflibercept			-	1,06 (1,01; 1,12)

*Ranibizumab 0,3 mg bruges ikke i dansk klinisk praksis og er ikke godkendt af EMA. Den benyttes kun i analyserne for at tillade en sammenligning af ranibizumab 0,5 mg og aflibercept.

Tabel 6 viser, at både ranibizumab og aflibercept har større effekt ift. ingen behandling. Den relative risiko (RR) og konfidensintervallerne er større end 1, dvs. begge VEGF-hæmmere medfører, at flere patienter opnår synsstabilisering sammenlignet med ingen behandling. Den relative effektforskel ligger tæt på 1, som indikerer, at effekten af ranibizumab og aflibercept er bedre end ingen behandling, men ikke er meget bedre. DME er en langsomt udviklende sygdom, hvor større effekt af behandlingen kan forventes på længere sigt end i studierne, hvor opfølgningstiden er kort set i lyset af sygdommens udvikling. Derudover er DME-

patienter en heterogen gruppe, hvor der kan være andre årsager til udviklingen af makulaødem end VEGF-medieret sygdom, og hvor behandling med en VEGF-hæmmer derfor ikke vil være effektiv (som angivet i figur 2). Fagudvalgets kliniske erfaring er, at VEGF-hæmmere er en effektiv behandling til patienter med DME.

Den relative risiko for sammenligningerne imellem ranibizumab og aflibercept ligger alle tæt på og overlapper 1, og konfidensintervallerne er smalle. Der kan derfor ikke påvises kliniske effektforskelle mellem ranibizumab og aflibercept, hvad angår effektmålet synsstabilisering. De absolutte effektforskelle bliver derfor ikke inddraget i vurderingen, jf. afsnit 5.4.

Fagudvalgets konklusion for effektmålet synsstabilisering

Fagudvalget vurderer baseret på de relative effektforskelle, at der ikke kan påvises en effektforskel mellem ranibizumab og aflibercept, hvad angår effektmålet synsstabilisering.

Central nethindetykkelse (kritisk)

Sygdomsaktiviteten af DME bestemmes ved at måle tykkelsen af nethinden. Effektmålet central nethindetykkelse er af kritisk værdi for patienterne, fordi ændring af nethindetykkelsen vurderes at være et relevant mål for lægemidlernes effekt på synsstyrken. Ændret nethindetykkelse mod tyndere nethinde anses som behandlingseffekt.

Der er foretaget en indirekte sammenligning af lægemidlerne vha. Buchers metode (se tabel 23, bilag 6). Da effektmålet er kontinuert, foreligger der ikke relative effektforskelle. Vurderingen af effektmålet baseres dermed på de absolutte effektforskelle. I tabel 7 fremgår effektestimaterne for de absolutte forskelle efter 24 måneders opfølgningstid. Data for hvert af de kliniske studier, som analysen er baseret på, kan findes i tabel 19 i bilag 5.

Tabel 7: Absolut effektforskel (μm) for central nethindetykkelse (24 måneders opfølgningstid)

	Ranibizumab (0,3 mg)	Ranibizumab (0,5 mg)	Aflibercept	Ingen behandling
Ranibizumab (0,3 mg)*	-	6,99 (-26,59; 40,57)	22,00 (-6,22; 50,22)	-126,77 (-160,89; -92,66)
Ranibizumab (0,5 mg)		-	15,01 (-28,85; 58,87)	-132,21 (-166,67; -97,75)
Aflibercept			-	-148,77 (-193,04; -104,50)

*Ranibizumab 0,3 mg bruges ikke i dansk klinisk praksis og er ikke godkendt af EMA. Den benyttes kun i analyserne for at tillade en sammenligning af ranibizumab 0,5 mg og aflibercept.

Tabel 7 viser, at både ranibizumab og aflibercept har større effekt sammenlignet med ingen behandling. Punktestimaterne for de absolutte effektforskelle viser klinisk relevante effektforskelle, da de overstiger den mindste klinisk relevante forskel på 50 μm . Ligeledes er den nedre grænse af konfidensintervallet større end den mindste klinisk relevante forskel, som afspejler lægemidlernes merværdi i forhold til ingen behandling.

Analyserne viser desuden, at der ikke kan påvises kliniske effektforskelle mellem ranibizumab og aflibercept, da mindste klinisk relevante forskel ikke er opnået, og konfidensintervallerne overlapper 0.

Fagudvalgets konklusion for effektmålet central nethindetykkelse

Fagudvalget vurderer baseret på de absolutte effektforskelle, at der ikke kan påvises en effektforskel mellem ranibizumab og aflibercept, hvad angår effektmålet *central nethindetykkelse*.

Subgruppedata fra DRCRN-studiet antyder, at patienter med dårligere syn ved studiestart (< 69 bogstaver vs. 69-78 bogstaver) har større effekt ift. nethindetykkelse ved behandling med aflibercept sammenlignet med ranibizumab (se tabel 26 i bilag 7), især det første år.

Synsstyrke, gennemsnitlig ændring i synsstyrken (vigtig)

Som beskrevet i protokollen er effektmålet *gennemsnitlig ændring i synsstyrken* vigtigt for sammenligningen af lægemidlernes værdi, fordi en andel af patienterne 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.

Der er foretaget en indirekte sammenligning af lægemidlerne vha. Buchers metode (se tabel 24, bilag 6). Da effektmålet er kontinuert, foreligger der ikke relative effektforskelle. Vurderingen af effektmålet baseres dermed på de absolutte effektforskelle. I tabel 8 fremgår effektestimaterne for de absolutte forskelle efter 24 måneders opfølgningstid. Data for hvert af de kliniske studier, som analysen er baseret på, kan findes i tabel 20 i bilag 5.

Tabel 8: Absolut effektforskel for gennemsnitlig ændring i synsstyrke (forskel i ETDRS-bogstaver, efter 24 måneders opfølgningstid)

	Ranibizumab (0,3 mg)	Ranibizumab (0,5 mg)	Aflibercept	Ingen behandling
Ranibizumab (0,3 mg)*	-	-0,27 (-2,54; 2,00)	-0,50 (-2,77; 1,77)	9,17 (6,88; 11,45)
Ranibizumab (0,5 mg)		-	-0,23 (-3,44; 2,98)	9,48 (7,09; 11,87)
Aflibercept			-	9,67 (6,45; 12,89)

*Ranibizumab 0,3 mg bruges ikke i dansk klinisk praksis og er ikke godkendt af EMA. Den benyttes kun i analyserne for at tillade en sammenligning af ranibizumab 0,5 mg og aflibercept.

Tabel 8 viser, at både ranibizumab og aflibercept har større effekt sammenlignet med ingen behandling, da den nedre grænse for konfidensintervallet er tættere på den klinisk relevante forskel end på 0 (ingen effekt). Punktestimatet for den absolutte effektforskel viser dog ikke klinisk relevant effektforskel, da det ligger under den mindste klinisk relevante forskel på 10 ETDRS-bogstaver. Fagudvalget vurderer, at dette svarer til den observerede behandlingseffekt i dansk klinisk praksis og afspejler den heterogene patientgruppe som nævnt ovenfor.

Analyserne viser desuden, at der ikke kan påvises kliniske effektforskelle mellem ranibizumab og aflibercept, da mindste klinisk relevante forskel ikke er opnået. Fagudvalget bemærker, at der på trods af forskelle i patienternes synsstyrke i de enkelte studier ved inklusionstidspunktet (se afsnit 6.1.1) ses sammenlignelig effekt mellem lægemidlerne.

Fagudvalgets konklusion for effektmålet gennemsnitlig ændring i synsstyrke

Fagudvalget vurderer baseret på de absolutte effektforskelle, at der ikke kan påvises en effektforskel mellem ranibizumab og aflibercept, hvad angår effektmålet *gennemsnitlig ændring i synsstyrke*.

Subgruppedata fra DRCRN-studiet viser, at patienter med dårligere syn ved studiestart (< 69 bogstaver vs. 69-78 bogstaver) har større effekt på den gennemsnitlige ændring i synsstyrke ved behandling med aflibercept sammenlignet med ranibizumab (se tabel 27 i bilag 7), især det første år.

Bivirkninger (vigtig)

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

RISE- og RIDE-studierne opgør både okulære og non-okulære alvorlige uønskede hændelser, mens DRCRN-studiet kun opgør non-okulære alvorlige uønskede hændelser. Derfor kan data ikke benyttes til en formel statistisk analyse.

Tabel 9: Andel patienter som oplever non-okulære og okulære uønskede hændelser i RISE-, RIDE- og DRCRN-studierne

	RISE			RIDE			DRCRN	
	Ingen behandling	Ranibizumab (0,3 mg)	Ranibizumab (0,5 mg)	Ingen behandling	Ranibizumab (0,3 mg)	Ranibizumab (0,5 mg)	Aflibercept	Ranibizumab (0,3 mg)
Non-okulære SAE	30,9 %	36,8 %	41,3 %	35,4 %	28 %	31,5 %	39 %	38 %
Okulære SAE	7,3 %	3,2 %	5,6 %	5,5 %	3,2 %	9,7 %	-	-

Data viser, at frekvensen af non-okulære uønskede hændelser er sammenlignelig mellem de tre studier. Dette er i henhold til fagudvalgets kliniske erfaring med aflibercept og ranibizumab. RISE- og RIDE-studierne viser desuden, at der ikke er markant forskel mellem ranibizumabarmene og ingen behandling ift. okulære uønskede hændelser, hvilket indikerer, at langt de fleste hændelser formentlig ikke er relaterede til lægemidlet.

Andel som oplever behandlingskrævende inflammation

Som beskrevet i protokollen er effektmålet *behandlingskrævende inflammation* vigtig for vurderingen af lægemidlets værdi for patienterne, fordi inflammation er til stor gene for patienten og potentielt er synstruende.

Behandlingskrævende inflammation kategoriseres efter sværhedsgrad: intraokulær inflammation, som kræver behandling med antibiotika pga. mistanke om intraokulær infektion, og intraokulær inflammation hvor der ikke er mistanke om intraokulær infektion, som kræver behandling med binyrebarkhormon.

Tabel 10: Andel patienter som oplever inflammation i øjet i RISE-, RIDE- og DRCRN-studierne

	RISE			RIDE			DRCRN	
	Ingen behandling	Ranibizumab (0,3 mg)	Ranibizumab (0,5 mg)	Ingen behandling	Ranibizumab (0,3 mg)	Ranibizumab (0,5 mg)	Aflibercept	Ranibizumab (0,3 mg)
Inflammation	0	0,8 %	0	0,8 %	0,8 %	0	3 %	2 %

I tabel 10 ses hændelsesrater for inflammation i øjet for de inkluderede studier. Resultaterne skal tages med forbehold, da ingen af studierne har opgjort, om hændelserne er behandlingskrævende. Der kan derfor ikke foretages en formel statistisk analyse. Derfor baseres vurderingen af effektmålet på fagudvalgets kliniske erfaring. Fagudvalget anser de to VEGF-hæmmere for at være sammenlignelige, hvad angår frekvensen af behandlingskrævende inflammation.

Narrativ gennemgang

Fagudvalget har nedenfor foretaget en narrativ gennemgang af bivirkninger, baseret på produktresuméerne for de to VEGF-hæmmere [17,18]. I disse angives bivirkninger og ikke uønskede hændelser. Fagudvalget vurderer, at bivirkningsprofilerne overordnet set er sammenlignelige for ranibizumab 0,5 mg og aflibercept 2 mg. 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.

Et resumé af bivirkningsprofilerne gennemgås nedenfor, og alle rapporterede bivirkninger oplistes i tabel 28 i bilag 8.

Okulære bivirkninger

De hyppigst rapporterede bivirkninger ses i tabel 28 i bilag 8, der er baseret på EMAs produktresuméer for de to lægemidler.

For aflibercept er de hyppigst observerede bivirkninger (hos mindst 5 % af de behandlede patienter) blødning i øjets slimhinde (25 %), nedsat visus (11 %), øjensmerter (10 %), grå stær (8 %), forhøjet intraokulært tryk (8 %), afløsning af glaslegemet (7 %) og glaslegemeuklarheder (7 %). De mest alvorlige okulære bivirkninger er infektion i det indre øje (endofthalmitis), nethindeløsning, traumatisk grå stær (katarakt), blødning i øjets glaslegeme (vitreal blødning), glaslegemesammenfald og forhøjet intraokulært tryk, frekvensen rapporteres under ”sjældne bivirkninger” med en frekvens $\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$ [18]. Fagudvalget kan generelt ikke genkende hyppigheden af bivirkninger, der rapporteres for aflibercept, da der i produktresuméet er opgjort langt flere bivirkninger, end fagudvalget ser i dansk klinisk praksis.

Størstedelen af bivirkninger, som er rapporteret efter behandling med ranibizumab, er relateret til den intravitreal injektionsprocedure. De hyppigst observerede okulære bivirkninger efter behandling med ranibizumab er øjensmerter, konjunktival hyperæmi, øget intraokulært tryk, inflammation i glaslegemet (vitrit), glaslegemesammenfald, nethindeblødning, synsforstyrrelser, glaslegemeuklarheder (mouches volantes), blødning i øjets slimhinde, øjenirritation, fornemmelse af fremmedlegeme i øjnene, øget tåreflåd, inflammation i øjenlåget (blepharitis), tørt øje og øjenkløe. De hyppigst rapporterede non-okulære bivirkninger er hovedpine, nasofaryngitis og ledsmerter (artralgi). Mindre hyppigt rapporterede, men mere alvorlige, bivirkninger omfatter infektion i det indre øje (endofthalmitis), blindhed, nethindeløsning, nethinderift og iatrogen traumatisk katarakt [17].

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). Begge produktresuméer 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 [17,18].

Det angives, 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.

Fagudvalgets konklusion for effektmålet bivirkninger

Vedr. deeffektmålene under *bivirkninger* vurderer fagudvalget, at den narrative gennemgang viser, at der ikke kan påvises en forskel mellem aflibercept og ranibizumab, hvad angår deeffektmålene *andel patienter, der oplever alvorlige bivirkninger* og *andel patienter med behandlingskrævende inflammation*. Derudover er sikkerhedsprofilen overordnet ens for de to VEGF-hæmmere.

På baggrund af ovenstående anser fagudvalget aflibercept og ranibizumab for værende ligeværdige, hvad angår sikkerhed.

Livskvalitet (vigtig)

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.

Da effektmålet er kontinuert, foreligger der ikke relative effektforskelle. Vurderingen af effektmålet baseres dermed på de absolutte effektforskelle. Der foreligger kun data for ranibizumab fra RISE- og RIDE-studierne (se tabel 25, bilag 6), da livskvalitet ikke var et effektmål i DRCRN-studiet for aflibercept. I tabel 11 fremgår effektestimaterne for de absolutte forskelle efter 24 måneders opfølgningstid. Data fra de kliniske studier kan findes i tabel 21 i bilag 5.

Tabel 11: Absolut effektforskel for livskvalitet (forskel i point på den kompositte VFQ-skala, efter 24 måneders opfølgningstid)

	Ranibizumab (0,3 mg)	Ranibizumab (0,5 mg)	Ingen behandling
Ranibizumab (0,3 mg)	-	-0,05 (-2,72; 2,63)	2,92 (0,09; 5,76)
Ranibizumab (0,5 mg)		-	3,00 (0,21; 5,79)

Tabel 11 viser, at der ikke kan påvises klinisk relevant forbedring af livskvalitet (over 5 points forbedring på den kompositte VFQ-25-skala) ved behandling med ranibizumab sammenlignet med ingen behandling. Punktestimatet for den absolutte effektforskel ligger under den mindste klinisk relevante forskel på 5 point på VFQ-skalaen, og den nedre grænse for konfidensintervallet er tættere på 0 (ingen effekt) end på en klinisk relevant forskel. Fagudvalget fremhæver som nævnt ovenfor, at DME er en sygdom, som udvikles over lang tid, hvilket kan betyde, at behandlingseffekten ikke bliver belyst ved studierne relativt korte opfølgningstid.

Fagudvalget vurderer ud fra deres kliniske erfaring med aflibercept, at der ikke er noget, som tyder på, at effekten af aflibercept adskiller sig negativt fra ranibizumab, hvad angår effektmålet *livskvalitet*.

Fagudvalgets konklusion for effektmålet livskvalitet

Fagudvalget vurderer baseret på de absolutte effektforskelle samt kliniske erfaring med aflibercept, at der ikke kan påvises en effektforskel mellem de to VEGF-hæmmere, hvad angår effektmålet *livskvalitet*.

6.1.3 Evidensens kvalitet

Evidensens kvalitet er vurderet pr. direkte sammenligning, f.eks. sammenligningen mellem ranibizumab og ingen behandling i RISE- og RIDE-studierne, se bilag 9, tabel 30-33 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 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 moderat. Derfor vurderes evidensens kvalitet samlet set til at være **moderat**, hvilket betyder, at nye studier med lav sandsynlighed kan ændre konklusionen.

6.1.4 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 mange behandlinger en patient har brug for (se afsnit 9). Dertil kommer, at mange patienter har brug for vedvarende behandling. 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 en 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. Foreligger der ikke data for disse problemstillinger, vil vurderingerne i højere grad være baseret på fagudvalgets kliniske erfaring.

Opstart (behandlingskriterier)

Patienter med centralt ødem i nethinden og synspåvirkning, som skønnes at være forårsaget af DME, opstartes behandling med støddosis, 3 injektioner med 4-6 ugers interval.

Fagudvalget vurderer, at patienter, som har meget dårligt syn, dvs. visus omkring 0,05/20 ETDRS-bogstaver, ofte ikke vil have effekt af behandling med VEGF-hæmmere. I disse tilfælde inkluderes andre parametre i overvejselsen om behandlingsindikation, herunder synsstyrke på patientens andet øje, varigheden af synsnedsættelsen og potentialet for, at behandlingen kan få effekt.

Monitorering af effekt og bivirkninger

Fagudvalget vurderer, at der er regionale forskelle i behandlingsregimer, særligt ift. monitorering af patienterne og kriterier for genbehandling, fortrinsvist udløst af forskellige udfordringer mht. kapacitet til behandlinger og kontrol (se nedenfor). Fagudvalget understreger, at der i de år, VEGF-hæmmere har været tilgængelig, har været meget udvikling i mulige behandlingsregimer, såsom *pro-re-nata*,- *treat-and-extend*-, *observe-and-plan*-regimer. Den nuværende praksis på de forskellige afdelinger har taget afsæt i denne udvikling samt ressourceknaphed, hvad angår personale, lokaler og udstyr. Fagudvalget vurderer, at nedenstående rummer de forskellige praksis, der benyttes i Danmark.

Patienterne vil under kontrolbesøgene (indenfor 1-2 måneder efter behandling) blive undersøgt med følgende tests for at monitorere behandlingseffekten:

- Synsstyrken, fortrinsvis målt med ETDRS-tavle
- Bestemmelse af nethindetykkelse og morfologi med OCT-scanning
- Farvefundusfoto

Øvrige undersøgelser kan overvejes afhængigt af patienternes individuelle behov.

Hvis der efter støddosis stadig **er** tegn på nethindefortykkelse, som antages at være forårsaget af DME, kan patienten have gavn af fortsat behandling (vedligeholdelsesbehandling) med 4-6 ugers intervaller. Her benyttes et *pro-re-nata*-regime (behandling efter behov), som tilrettelægges for den enkelte patient. Behandlingsintervallet er oftest det samme, som der blev benyttet ved støddosisbehandlingen.

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. 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 tages også med i vurderingen.

Hvis der efter støddosis **ikke er** tegn på nethindefortykkelse, som antages at skyldes DME, forsøges det at pausere (se næste afsnit).

Udover nævnte kriterier for genbehandling indgår generelle overvejselser 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, evt. efterfulgt af yderligere behandlinger, ikke længere har nethindefortykkelse, forsøges pausering af behandlingen. 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 0,05

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 DME, som ikke responderer på støddosis med VEGF-hæmmere, har DME, som formentlig ikke drives af øget niveau af VEGF, og yderligere behandling med VEGF-hæmmere overvejes derfor ikke (dvs. der skiftes ikke til en anden VEGF-hæmmer). Såfremt nethindehævelsen antages at skyldes DME, kan disse patienter i stedet modtage behandling med 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 eventuelt nyt førstevalg i lægemiddelrekommandationen. 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. Derimod skiftes til andre behandlingsmuligheder såsom intravitreal steroid eller kirurgi.

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 det derfor blevet anbefalet, at patienter, som indenfor de sidste tre måneder har haft en blodprop i hjertet eller hjernen, ikke bør behandles med VEGF-hæmmere. Flere større kohorte-studier har dog vist, at

der ikke er en øget forekomst af blodprop ved behandling med VEGF-hæmmere [19–21]. Fagudvalget vurderer derfor, at nyere evidens ikke underbygger at have kontraindikation på lægemidlerne.

7 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 foretages kontrol af behandlingseffekten hver gang. Dette sparer speciallægeressourcer, men kan lede til flere injektioner pr. patient. Dermed er der risiko for, at nogle patienter overbehandles.

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 afsnit). Fagudvalget har i det 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. våd AMD og RVO

VEGF-hæmmerne aflibercept og ranibizumab benyttes også til behandling af visse patientpopulationer med våd AMD og RVO. Der udarbejdes sideløbende med denne behandlingsvejledning også behandlingsvejledninger vedr. behandling af patienter med våd AMD og behandling af patienter med RVO. I disse vil aflibercept og ranibizumab også indgå som interventioner.

Fra evidens til anbefaling

De indirekte analyser viser, at VEGF-hæmmerne aflibercept og ranibizumab er ligeværdige, hvad angår effekt og sikkerhed. For alle effektmål, på nær *livskvalitet*, kan der ikke påvises kliniske effektforskelle mellem ranibizumab og aflibercept. For effektmålet *livskvalitet* foreligger der ikke livskvalitetsdata for aflibercept. Fagudvalget vurderer ud fra deres kliniske erfaring med aflibercept, at der ikke er noget som tyder på, at effekten af aflibercept adskiller sig negativt fra ranibizumab, hvad angår effektmålet *livskvalitet*. Gennemgangen af bivirkningsprofilerne for ranibizumab og aflibercept viser, at disse overordnet er ens.

Jf. DRCRN-studiet [16] samt klinisk erfaring er administrationsfrekvensen af aflibercept og ranibizumab ens.

På baggrund af ovenstående vurderer fagudvalget, at der ikke er grundlag for at differentiere mellem ranibizumab og aflibercept til behandling af diabetisk makulaødem, hvor centralsynet er påvirket. De to lægemidler er altså klinisk ligestillede for den største gruppe af patienter med DME. Patienter med diabetisk makulaødem er dog en heterogen patientpopulation, hvad angår behandlingseffekt. Fagudvalgets kliniske erfaring er, at der er en subgruppe af patienter med dårligere syn, som vurderes at have gavn af behandling med VEGF-hæmmere, men som er svære at holde velbehandlet. En subgruppeanalyse i DRCRN-studiet indikerer, at patienter med den dårligste synsstyrke ved opstart af behandling har bedre effekt af behandling med aflibercept, især det første år, end med ranibizumab (se afsnit 6.1.2). Fagudvalget vurderer, at dette sandsynliggør, at en mindre gruppe patienter vil have bedre gavn af aflibercept. Da denne gruppe endnu ikke er klart defineret, vurderer fagudvalget at dette skal reflekteres i %-satsen som en anbefaling vil gælde for.

8 Medicinrådets anbefaling

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 diabetisk makulaødem, hvor centralsynet er påvirket, og som ikke tidligere har modtaget behandling med en VEGF-hæmmer (behandlingsnaive).

Tabel 12: Patienter med diabetisk makulaødem, som opfylder opstartskriterierne

Anbefaling	Lægemiddel	Gennemsnitlig behandlingslængde
Anvend til min. 70 % af populationen*	Aflibercept Ranibizumab	20 måneder **
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. ** Jf. opgørelser fra regionerne varierer behandlingslængden den gennemsnitlige behandlingslængde er imellem 15-26 måneder (afhængigt af region).

Fagudvalget vurderer, at ranibizumab og aflibercept overordnet set er ligestillet ift. effekt. Dette afspejles i analyserne lavet for den samlede patientpopulationen som defineret ved det kliniske spørgsmål (se afsnit 6.1.2). Patienter med diabetisk makulaødem er en heterogen patientpopulation, hvad angår behandlingseffekt. Fagudvalgets kliniske erfaring er, at der er en subgruppe af patienter med dårligere syn, som vurderes at have gavn af behandling med VEGF-hæmmere, men som er svære at holde velbehandlet. En subgruppeanalyse i DRCRN-studiet indikerer, at patienter med den dårligste synsstyrke ved opstart af behandling har bedre effekt af behandling med aflibercept, især det første år, end med ranibizumab (se afsnit 6.1.2). Fagudvalget vurderer, at dette sandsynliggør, at en gruppe patienter vil have bedre gavn af aflibercept. Fagudvalget har derfor sat procentsatsen til min. 70 %, da det vurderes, at patienter med dårligere syn på diagnostidspunktet kan have gavn af at modtage aflibercept.

9 Klinisk sammenligningsgrundlag

I det kliniske sammenligningsgrundlag beskriver fagudvalget sammenligningsdosis for de ligestillede lægemidler over den relevante tidsperiode, identificering af relevante behandlingsforløbsparametre, patientpopulationen, og om en lægemiddelrekommandation gælder nye og/eller eksisterende patienter.

Der er *ikke* klinisk relevant forskel i effekt og bivirkninger mellem lægemidlerne aflibercept og ranibizumab. Lægemidlerne er derfor ligestillede som behandling til min. 70 % af patienterne med diabetisk makulaødem, som opfylder kriterierne for opstart som angivet i Medicinrådets anbefaling (se afsnit 6.1.4).

Tabel 13: Klinisk sammenligningsgrundlag ved 20 måneders behandling for en gennemsnitlig patient med diabetisk makulaødem

Lægemiddel	Sammenligningsdosis*	Sammenligningsperiode	Sammenligningsgrundlag*
Aflibercept	2 mg i 0,05 ml injektionsvæske	20 måneder	7 sprøjter <i>eller</i> 2,3 hætteglas (hvis 3,1 sprøjter pr. hætteglas) <i>eller</i> 7 hætteglas (hvis én sprøjte pr. hætteglas)
Ranibizumab	0,5 mg i 0,05 ml injektionsvæske	20 måneder	7 sprøjter

			<i>eller 2,9 hætteglas (hvis 2,4 sprøjter pr. hætteglas)</i> <i>eller 7 hætteglas (hvis én sprøjte pr. hætteglas)</i>
--	--	--	--

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

Ranibizumab udbydes pt. kun som en klargjort engangssprøjte. Novartis forventer at kunne markedsføre hætteglas med ranibizumab senest 1. marts 2021.

Håndtering af hætteglas

Jf. produktresumeeet for begge lægemidler kan ét hætteglas benyttes til én behandling. Standard praksis er, at en sygeplejerske klargør sprøjten, dvs. trækker op fra hætteglasset. Det er dog muligt at dele et hætteglas med aflibercept, så hele volumen i hætteglasset benyttes, dvs. at der klargøres 3,1 sprøjter pr. hætteglas, så tre øjne kan behandles pr. hætteglas. Fagudvalget forventer, at det ligeledes vil være muligt at dele hætteglasset med ranibizumab. Det forventes at ranibizumab hætteglassene² deles, så der opnås 2,4 doser. For begge lægemidler medfører nævnte deling af hætteglas 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 vedr. aflibercept. Fagudvalget forventer, at det ligeledes er muligt at implementere deling af ranibizumab hætteglas og at processen vil foregå på samme måde.

Antal patienter og behandlingens længde

Fagudvalgets skøn (på baggrund af tilgængelige data fra Region Hovedstaden og Region Sjælland) vedr. patientpopulationerne er angivet i tabel 14. Som tidligere nævnt har fagudvalget vurderet, at patienter, som allerede er i behandling, ikke automatisk skal skiftes til et nyt førstevalg i tilfælde af en ny lægemiddelrekommandation. Derfor vil en ny lægemiddelrekommandation kun omhandle nye patienter (behandlingsnaive).

Tabel 14: Antal nye patienter

Fagudvalgets skøn	Incidens/år	Prævalens
Antal øjne i behandling	ca. 720	Ca. 3.500

Fagudvalgets skøn på antal nye patienter er baseret på data fra Region Hovedstaden og Region Sjælland. Fagudvalget finder, at dette giver et rimeligt datagrundlag, som reflekterer den danske befolkning. Antal prævalente patienter, der gives VEGF-hæmmere til behandling af DME pr. år i Danmark, er 2.500 patienter. Da behandlingen gives pr. øje, finder fagudvalget det mere relevant at vurdere antal øjne i behandling. Dette tal var i 2019 ca. 3.500 øjne i Danmark. Antal nye øjne, der opstartes i behandling med VEGF-hæmmere pr. år i Danmark, er ca. 720 øjne.

Fagudvalget vurderer, at ca. 5 % af patienterne ingen effekt har af behandling i de første 3 måneder og derfor ophører behandling. Desuden oplever ca. 10-30 % af patienterne så god effekt af opstartsstøddosis, at yderligere behandling ikke er nødvendig. Fagudvalget vurderer derfor, at antallet af patienter, der stopper

² I aflibercept hætteglas er der min. 100 µl opløsning á 40 mg/ml, dvs. min 4 mg hvilket svarer til to fulde doser. I ranibizumab hætteglas er der 2,3 mg i 0,23 ml, hvilket svarer til 4 fulde doser (á 0,5 mg), hvis det fulde volumen kan benyttes.

med behandling med VEGF-hæmmere, er ca. 15-35 % i det første år, Udover disse patienter vil der løbende være patienter, som ophører behandling af forskellige grunde, bl.a. grundet bivirkninger, ubehag ved administrationsformen m.m. Der har, siden VEGF-hæmmere blev lanceret, været en konstant stigning i antallet af patienter, som blev behandlet, således at flere patienter blev opstartet i behandling, end der blev afsluttet.

Som nævnt i afsnit 6.1.4 vil patienter med DME, som ikke responderer på støddosis med VEGF-hæmmere, og hvor nethindehævelsen antages at skyldes DME, skifte over til behandling med intravitreal steroid, da deres sygdom formentlig ikke drives af øget niveau af VEGF. Der er regionale forskelle, hvad angår andel patienter, og hvornår patienter skifter over til steroidbehandling.

Jf. opgørelser fra regionerne varierer behandlingens længde imellem regionerne. Den gennemsnitlige behandlingens længde er imellem 15-26 måneder. Fagudvalget vurderer derfor, at den gennemsnitlige behandlingens længde for en gennemsnitlig patient er 20 måneder.

Behandling af patienter med sygdom i begge øjne

Også her er der regionale forskelle, men nedenstående reflekterer bredden i praksis. Ca. 60 % af patienterne vil have DME i begge øjne. Sygdomsaktiviteten kan for disse patienter være forskellig i de to øjne. Fagudvalget vurderer, at behandling af disse patienter vil blive tilrettelagt pr. øje, dog med det forbehold, at antal kontrolbesøg vil blive tilrettelagt baseret på det øje, som kræver hyppigst behandling for at sikre, at dette ikke underbehandles.

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, da der i hvert hætteglas er lægemiddel til mere end én enkelt dosis. Hvis ét hætteglas af aflibercept benyttes til 3,1 behandlinger, er der intet spild forbundet med hætteglas. Hvis ét hætteglas af ranibizumab benyttes til 2,4 behandlinger, er der et mindre spild forbundet med hætteglas.

Administrationsfrekvens

Fagudvalget vurderer, at evt. forskelle i behandlingsforløb primært vil opstå, hvis der er forskel i administrationsfrekvens imellem de to ligestillede VEGF-hæmmere. Derfor gennemgås dette i detaljer nedenfor.

Støddosis

Støddosis for de to VEGF-hæmmere er ens.

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 de to VEGF-hæmmere.

Videre behandlingsforløb:

For de to VEGF-hæmmere kan administrationsfrekvensen tilpasses den enkelte patient afhængigt af sygdomsaktivitet. Behandlingsforløbene kan altså være forskellige fra patient til patient. Fagudvalget har nedenfor i tabel 13 identificeret de forskelle, der er mellem de to VEGF-hæmmere i behandlingsforløbene.

Fagudvalgets erfaring er mest udførlig for aflibercept, som er førstevalg i den nuværende lægemiddelrekommandation, hvorimod fagudvalget kun har benyttet ranibizumab til et mindre antal patienter i de sidste fire år. Jf. DRCRN-studiet [16] samt klinisk erfaring er administrationsfrekvensen af aflibercept og ranibizumab ens.

I dansk klinisk praksis oplever fagudvalget, at hver patient behandles ca. 4,2 gange på et år. Dette resulterer i 7 injektioner pr. patient for en gennemsnitlig behandlingstid (20 måneder) for 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 15 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 15: Forskelle i behandlingsforløb for et år

Lægemiddel	Aflibercept		Ranibizumab	
	Hætteglas	Klargjorte sprøjter	Hætteglas	Klargjorte sprøjter
Klargøring af behandling	Enten: 1) Sygeplejetid til at klargøre sprøjte (hvis én sprøjte pr. hætteglas) 2) Personale på apoteket klargør sprøjter (hvis 3,1 sprøjter pr. hætteglas)	-	Enten: 1) Sygeplejetid til at klargøre sprøjte (hvis én sprøjte pr. hætteglas) 2) Personale på apoteket klargør sprøjter (hvis 2,4 sprøjter pr. hætteglas)	-

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

10 Referencer

1. Sundhed.dk. sundhed.dk - diabetisk makulaødem. Tilgængelig fra: <https://www.sundhed.dk/borger/patienthaandbogen/oejne/sygdomme/oejenkomplikationer-ved-andresygdomme/sukkersyge-oejenkomplikationer/>
2. Wykoff CC, Clark WL, Nielsen JS, Booker JA, Hunter MC. Optimizing Anti-VEGF Treatment Outcomes for Patients with Neovascular Age-Related Macular Degeneration. *J Manag Care Spec Pharmacy*. 2018;
3. 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.
4. RADS - Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin. Baggrundsnotat for behandling af DME. 2016;1–24.
5. Medicinrådet Danmark. Behandlingsvejledning inklusiv lægemiddelrekommandation for behandling af diabetisk maculaødem (DME). 2017;1–3. Tilgængelig fra: https://medicinraadet.dk/media/p3aoyoyx/rev-lmr_behandling-af-diabetisk-maculoedem_gældende-fra-august-2017-vers-2-0_adlegacy.pdf
6. 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>
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. European Medicines Agency E. Scientific discussion Lucentis EPAR. 2007;1–56.
9. European Medicines Agency E. EPAR Eylea. 2011;44(January):1–6.
10. Cochrane. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions [internet]. Tilgængelig fra: <https://training.cochrane.org/handbook/current>
11. Massin P, Bandello F, Garweg JG, Hansen LL, Harding SP, Larsen M, et al. Safety and efficacy of ranibizumab in diabetic macular edema (RESOLVE study): A 12-month, randomized, controlled, double-masked, multicenter phase II study. *Diabetes Care*. 2010;33(11):2399–405.
12. Fouda SM, Bahgat AM. Intravitreal aflibercept versus intravitreal ranibizumab for the treatment of diabetic macular edema. *Clin Ophthalmol*. 2017;Volume 11:567–71.
13. 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>
14. Nguyen QD, Brown DM, Marcus DM, Boyer DS, Patel S, Feiner L, et al. Ranibizumab for Diabetic Macular Edema. *Ophthalmology*. 2012;119(4):789–801.
15. Bressler NM, Varma R, Suñer IJ, Dolan CM, Ward J, Ehrlich JS, et al. Vision-related function after ranibizumab treatment for diabetic macular edema: Results from RIDE and RISE. *Ophthalmology* [internet]. 2014;121(12):2461–72. Tilgængelig fra: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ophtha.2014.07.008>
16. 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>
17. European Medicines Agency E. Lucentis produktresumé. 2019.
 18. 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
 19. 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>
 20. Yashkin AP, Hahn P, Sloan FA. *HHS Public Access*. 2017;123(10):2225–31.
 21. 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.
 22. Bressler SB, Liu D, Glassman AR, Blodi BA, Castellarin AA, Jampol LM, et al. Change in diabetic retinopathy through 2 years secondary analysis of a randomized clinical trial comparing aflibercept, bevacizumab, and ranibizumab. *JAMA Ophthalmol*. 2017;135(6):558–68.
 23. Brown DM, Nguyen QD, Marcus DM, Boyer DS, Patel S, Feiner L, et al. Long-term outcomes of ranibizumab therapy for diabetic macular edema: The 36-month results from two phase III trials: RISE and RIDE. *Ophthalmology* [internet]. 2013;120(10):2013–22. Tilgængelig fra: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ophtha.2013.02.034>
 24. Wells JA, Glassman AR, Ayala AR, Jampol LM, Aiello LP, Antoszyk AN, et al. Aflibercept, bevacizumab, or ranibizumab for diabetic macular edema. *N Engl J Med*. 2015;372(13):1193–203.
 25. Ip MS, Domalpally A, Hopkins JJ, Wong P, Ehrlich JS. Long-term effects of ranibizumab on diabetic retinopathy severity and progression. *Arch Ophthalmol*. 2012;130(9):1145–52.
 26. Suñer IJ, Bressler NM, Varma R, Dolan CM, Ward J, Turpcu A. Responsiveness of the national eye institute visual function questionnaire-25 to visual acuity gains in patients with diabetic macular edema: Evidence from the RIDE and RISE Trials. *Retina*. 2017;37(6):1126–33.
 27. Diabetic T, Clinical R. Aflibercept, Bevacizumab, or Ranibizumab for Diabetic Macular Edema. *N Engl J Med*. 2015;372(13):1193–203.

11 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 behandlingsvejledning

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) Agla Fridriksdottir (projektdeltager) Christoffer Mertz (projektdeltager) Anette Pultera Nielsen (fagudvalgs koordinator) Jan Odgaard Jensen (biostatistiker) Nicholas Fitzhugh (biostatistiker) Bettina Fabricius Christensen (informationsspecialist) Tenna Bekker (teamleder)

12 Versionslog

Version	Dato	Ændring
1.0	26. august 2020	Godkendt af Medicinrådet.
1.1	2. oktober 2020	Opdateret med information vedr. det nyligt markedsførte ranibizumab hætteglas samt antal doser per aflibercept hætteglas.

13 Bilag 1: Søgeprotokol

13.1 Medline og Embase søgeprotokol

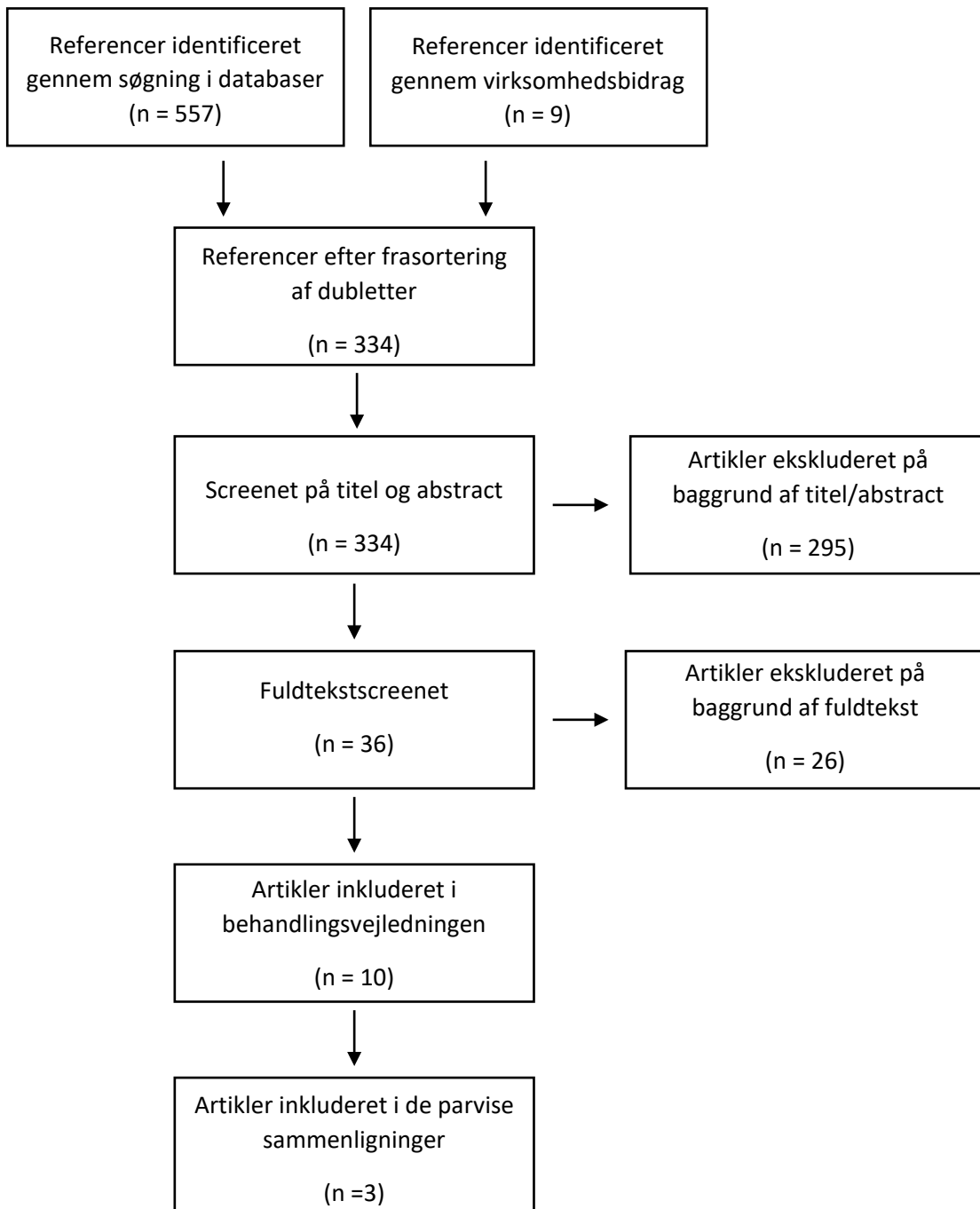
#	Søgetermer	Resultater
1	(Diabetic Retinopathy/ and Macular Edema/) use medall	2965
2	(diabetic adj3 maculopath*).ti,ab. use medall	539
3	(diabetes or diabetic).ti,ab. use medall	600447
4	(macula? adj3 (edema? or oedema?)).ti,ab. use medall	11527
5	DME.ti,ab.	8035
6	3 and 4	5426
7	1 or 2 or 5 or 6	12456
8	Ranibizumab/ use medall	3348
9	(ranibizumab or Lucentis* or RG-3645 or RG3645 or RHUFAB).ti,ab. use medall	3885
10	aflibercept.nm. use medall	1218
11	(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
12	or/8-11	5713
13	randomized controlled trial.pt. use medall	499991
14	controlled clinical trial.pt. use medall	93526
15	random*.ab. use medall	1078244
16	placebo.ab. use medall	205194
17	clinical trials as topic.sh. use medall	190072
18	trial.ti. use medall	213457
19	or/13-18	1526885
20	7 and 12 and 19	312
21	(exp animals/ not humans/) use medall	4669535
22	(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
23	(case report or meta-analysis or review).ti. use medall	696555
24	or/21-23	11054063
25	20 not 24	213
26	remove duplicates from 25	213
27	limit 26 to (english or danish or norwegian or swedish)	212
28	diabetic macular edema/ use oomezd	5909
29	(diabetic adj3 maculopath*).ti,ab. use oomezd	774
30	(diabetes or diabetic).ti,ab. use oomezd	891263
31	(macula? adj3 (edema? or oedema?)).ti,ab. use oomezd	16114
32	DME.ti,ab. use oomezd	4800
33	30 and 31	8199
34	27 or 28 or 29 or 32 or 33	12113
35	ranibizumab/ use oomezd	9378

36	(ranibizumab or Lucentis* or RG-3645 or RG3645 or RHUFAB).ti,ab. use oomezd	5933
37	aflibercept/ use oomezd	5734
38	(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
39	or/35-38	13006
40	crossover procedure/ use oomezd	62168
41	double blind procedure/ use oomezd	169682
42	randomized controlled trial/ use oomezd	591093
43	single blind procedure/ use oomezd	37991
44	(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
45	or/40-44	2289173
46	34 and 39 and 45	556
47	((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
48	(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
49	(case report/ or case report.ti.) use oomezd	2463900
50	or/47-49	16965183
51	46 not 50	261
52	remove duplicates from 51	257
53	limit 52 to (english or danish or norwegian or swedish)	239
54	27 or 53	451
55	remove duplicates from 54	294

13.2 Central søgeprotokol

#	Søgetermer	Resultater
1	[mh "Diabetic Retinopathy"] and [mh "Macular Edema"]	436
2	diabetic macular edema:kw	574
3	(diabetic NEAR/2 maculopath*):ti,ab	69
4	((diabetes or diabetic) NEAR/2 (macula? NEAR/2 (edema? or oedema?))):ti,ab	1491
5	DME:ti,ab	1353
6	#1 or #2 or #3 or #4 or #5	2251
7	(ranibizumab or Lucentis* or RG-3645 or RG3645 or RHUFAB):ti,ab,kw	1944
8	(aflibercept OR Eylea* OR "VEGF Trap Eye"):ti,ab,kw	781
9	#7 or #8	2468
10	("conference abstract" or review):pt	186017
11	(clinicaltrials.gov or trialsearch or meeting):so	334116
12	NCT*:so	181526
13	#10 or #11 or #12	512017
14	(#6 and #9) not #13 in Trials	263

14 Bilag 2: Flowdiagram for litteraturudvælgelse, RCT



Tabel 16: Oversigt over inkluderede studier, som ikke benyttes i datagrundlaget

Publikation	Studienavn	Fase	Lægemiddel	Komparator	Opfølgningstid	Brugt til dataekstraktion
Bressler 2017 [22]	DRCRN	III	aflibercept bevacizumab ranibizumab	-	24 måneder	Nej, ingen data på de definerede effektmål
Brown 2013 [23]	RIDE og RISE	III	ranibizumab	sham	36 måneder	Nej, studiet tillod cross-over efter 24 måneder. 24-månedersdata er dermed renere.
Wells 2015 [24]	DRCRN	III	aflibercept bevacizumab ranibizumab	-	12 måneder	Nej, der findes data med længere opfølgning.
Fouda 2017 [12]	-	-	aflibercept ranibizumab	-	12 måneder	Nej, patienter med moderat synsstab
Ip 2012 [25]	RIDE og RISE	III	Ranibizumab	sham	24 måneder	Nej, ingen data på de definerede effektmål
Massin 2010 [11]	RESOLVE	II	ranibizumab	sham	12 måneder	Nej, fordobling af ranibizumab tilladt
Suner 2017 [26]	RIDE og RISE	III	ranibizumab	sham	24 måneder	Nej, livskvalitet opgjort på subgrupper

15 Bilag 3: Studiekarakteristika

RISE og RIDE

RISE- og RIDE-studierne [14,15] er begge parallelle, randomiserede, sham-kontrollerede, dobbeltblindedede fase III-studier, der undersøger effekt og sikkerhed af ranibizumab sammenlignet med sham-indsprøjtning hos behandlingsnaive patienter med DME. Begge studier blev udført i Nord- og Sydamerika.

Studiedesignet var ens i begge studier. I RISE- (N = 377) og RIDE- (N = 382) studierne blev patienterne randomiseret 1:1:1 til ranibizumab 0,3 mg, ranibizumab 0,5 mg eller sham, én indsprøjtning pr. måned. Kun ét øje pr. patient blev randomiseret. Studiet kørte over 24 måneder, hvorefter sham-patienter skiftede over til 0,5 mg ranibizumab indtil 36 måneder, efterfulgt af en åben ekstensionsperiode med 0,5 mg ranibizumab. Efter 3 indsprøjtninger med studiemedicin blev alle patienter vurderet månedligt med hensyn til brug for makulærlaserbehandling på baggrund af efterfølgende protokolspecificerede kriterier. Kontrolbesøg var planlagt hver 30 ± 7 dag, hvor både funktionelle (visus) og anatomiske parametre blev målt ved bl.a. OCT (optisk kohærens tomografi scanning), FA (fluorescein angiografi) og FP (fundusfotografi). Randomisering blev stratificeret efter baseline BCVA (≤ 55 , > 55 bogstaver), baseline HbA1c ($\leq 8\%$, $> 8\%$), tidligere behandling af DME (ja eller nej) og studiested.

Studiets primære effektmål var andel patienter med synsforbedring ≥ 15 ETDRS-bogstaver ved 24 måneder sammenlignet med baseline. Sekundære effektmål ved 24 måneder inkluderede blandt andet gennemsnitlig ændring i antal af ETDRS-bogstaver sammenlignet med baseline, andel patienter med synstab < 15 ETDRS-bogstaver, gennemsnitlig ændring i central nethindetykkelse sammenlignet med baseline målt ved OCT, gennemsnitligt antal af makulærlaserbehandlinger, livskvalitet målt med VFQ-25 ved baseline og ved 6, 12, 18 og 24 måneder samt sikkerhed.

Alle effektanalyser blev udført på ITT-populationen. Manglende data blev imputeret ved brug af *last observation carried forward*-metoden. Sikkerhedsanalyser blev udført på alle patienter, der som minimum modtog én dosis studiemedicin.

DRCRN

DRCRN-studiet [27] er et multicenter, randomiseret fase III-studie gennemført af *the Diabetic Retinopathy Clinical Research Network (DRCR.net)* med støtte fra de nationale sundhedsinstitutter (*the National Institutes of Health*). Studiet undersøgte effekt og sikkerhed af aflibercept, bevacizumab og ranibizumab hos patienter med DME. Studiet blev udført i Nordamerika.

660 patienter blev randomiseret 1:1:1 til 2,0 mg aflibercept, 1,25 mg bevacizumab eller 0,3 mg ranibizumab, alle som 0,05 ml intravitreale indsprøjtninger én gang om måneden. Kun ét øje pr. patient blev randomiseret. Studiets primære effektmål blev analyseret efter 12 måneder med opfølgning efter 24 måneder. I studiets første 12 måneder gik patienter til kontrol hver $4. \pm 1$ uge, hvor synsskarphed blev målt med *electronic ETDRS visual acuity test* samt anatomiske parametre med OCT. Efter 12 måneder gik patienter til kontrol hver 4.-16. uge afhængigt af sygdomsprogression og den administrerede behandling. Efter 24-ugers behandling modtog patienter behandling med laserfotokoagulation ved vedvarende DME som defineret efter protokolspecificerede kriterier. Randomisering blev stratificeret efter synsskarphed (*visual acuity*) og studiested.

Studiets primære effektmål var gennemsnitlig ændring i synsskarphed fra baseline til 12 måneder, justeret for baseline synsskarphed. Sekundære effektmål inkluderede blandt andet andel patienter med synstab < 15 ETDRS-bogstaver (synsstabilisering), gennemsnitlig ændring i central nethindetykkelse sammenlignet med

baseline målt ved OCT, andel patienter der modtager panretinal laserfotokoagulation samt sikkerhed (injektionsrelaterede bivirkninger, okular og systemiske bivirkninger (lægemiddelrelaterede)).

Alle effektanalyser blev udført på ITT-populationen. Manglende data ved 12 måneder for synsskarphed på baggrund af tidligere data blev imputeret med Markov chain Monte Carlo-metoden for multipel imputering. Alle studiedeltagere var blindede, men investigatore og studiekoordinatorer havde adgang til randomiseringsallokeringen.

16 Bilag 4: Baselinekarakteristika

Table 17: oversigt over patienternes baselinekarakteristika

Karakteristika		RISE [14,15]			RIDE [14,15]			DRCRN [27]		
		Ranibizumab 0,3 mg (N = 125)	Ranibizumab 0,5 mg (N = 125)	Sham (N = 127)	Ranibizumab 0,3 mg (N = 125)	Ranibizumab 0,5 mg (N = 127)	Sham (N = 130)		Aflibercept 2,0 mg (N = 224)	Ranibizumab 0,3 mg (N = 218)
Alder	Gennemsnit (SD), år	61,7 (8,9)	62,8 (10,0)	61,8 (9,8)	62,7 (11,1)	61,8 (10,1)	63,5 (10,8)		60 (10,0)	60 (11,0)
Køn	n (%)									
	mænd	73 (58,4)	65 (52,0)	74 (58,3)	73 (58,4)	80 (63,0)	66 (50,8)		114 (51)	124 (57)
	kvinder	52 (41,6)	60 (48,0)	53 (41,7)	52 (41,6)	47 (37,0)	64 (49,2)		110 (49)	94 (43)
Etnicitet	n (%)									
	Kaukasier	97 (77,6)	97 (77,6)	101 (79,5)	99 (79,2)	105 (82,7)	104 (80,0)		145 (65)	146 (67)
	Asiat	7 (5,6)	7 (5,6)	6 (4,7)	5 (4,0)	5 (3,9)	2 (1,5)		2 (<1)	4 (2)
	Afroamerikaner	18 (14,4)	14 (11,2)	19 (15,0)	14 (11,2)	13 (10,2)	15 (11,5)		32 (14)	36 (17)
	Hispanic	20 (16,0)	25 (20,0)	24 (18,9)	33 (26,4)	31 (24,4)	37 (28,5)		37 (17)	30 (14)
	Andre	2 (1,6)	1 (0,8)	1 (0,8)	2 (1,6)	2 (1,6)	1 (0,8)		3 (1)	0
	Multiple	-	-	-	-	-	-		4 (2)	1 (<1)
Ukendt/ikke rapporteret	1 (0,8)	6 (4,8)	0	5 (4,0)	2 (1,6)	8 (6,2)		1 (<1)	1 (<1)	
Diabetes varighed	n Gennemsnit (SD), år	118 15,9 (9,9)	118 16,3 (8,5)	123 14,5 (9,9)	119 16,0 (9,8)	124 15,3 (10,1)	122 16,6 (10,6)	Median (75 th ; 25 th percentil), år	15 (8; 21)	16 (11; 23)
HbA1c	n	120	120	123	120	123	125	Median (75 th ; 25 th percentil), %	7,6 (6,8; 9,1)	7,8 (6,9; 9,2)
	Gennemsnit (SD), %	7,7 (1,5)	7,7 (1,4)	7,7 (1,5)	7,6 (1,3)	7,6 (1,5)	7,6 (1,4)			
	≤ 8 %, n (%)	81 (67,5)	82 (68,3)	80 (65,0)	79 (65,8)	83 (67,5)	84 (67,2)			
	> 8 %, n (%)	39 (32,5)	38 (31,7)	43 (35,0)	41 (34,2)	40 (32,5)	41 (32,8)			
Synsstyrke	Gennemsnit ETDRS- bogstaver (SD)	54,7 (12,6)	56,9 (11,6)	57,2 (11,1)	57,5 (11,6)	56,9 (11,8)	57,3 (11,2)	Median ETDRS- bogstaver (75 th ; 25 th percentil)	69 (74; 59)	68 (73; 58)
	≤ 35 bog- staver, n (%)	17 (13,6)	10 (8,0)	10 (7,9)	9 (7,2)	11 (8,7)	10 (7,7)			
	35-70 bog- staver, n (%)	91 (72,8)	91 (72,8)	92 (72,4)	92 (73,6)	91 (71,1)	95 (73,1)			
	≥ 70 bogstaver, n (%)	17 (13,6)	24 (19,2)	25 (19,7)	24 (19,2)	25 (19,7)	25 (19,2)	< 69 bog- staver, n (%)	112 (50)	110 (50)
								69-78 bog- staver, n (%)	112 (50)	108 (50)

Central fovea tykkelse (CFT)	Gennemsnit (SD), µm	474,5 (174,8)	463,8 (144,0)	467,3 (152,0)	482,6 (149,3)	463,8 (175,5)	447,4 (154,4)	Median (75 th ; 25 th percentil), µm	387 (310; 483)	390 (310; 493)
Tid fra første makulaødem (CSME) diagnose til randomisering	n Gennemsnit (SD), år	124 2,1 (2,2)	123 2,1 (2,1)	127 2,3 (3,0)	125 1,6 (2,0)	126 1,9 (2,4)	130 2,4 (3,2)	-	-	-
Tilstedeværelse af aktive eller tidligere behandlet PDR	n (%)	28 (22,4)	32 (25,6)	34 (26,8)	31 (24,8)	34 (26,8)	28 (21,5)	-	-	-
Tidligere behandling af makulaødem (CSME)	n (%) nogen	94 (75,2)	102 (81,6)	94 (74,0)	86 (68,8)	88 (69,3)	92 (70,8)			
	focal/grid laser	86 (68,8)	90 (72,0)	86 (67,7)	72 (57,6)	79 (62,2)	84 (64,6)		80 (36)	80 (37)
	steroider	39 (31,2)*	50 (40,0)*	35 (27,6)*	32 (25,6)*	37 (29,1)*	36 (27,7)*		-	-
	VEGF-hæmmer	-	-	-	-	-	-		24 (11)	29 (13)
	PRP	-	-	-	-	-	-		32 (14)	35 (16)
	andet	20 (16,0)	21 (16,8)	21 (16,5)	27 (21,6)	25 (19,7)	21 (16,2)		14 (6)**	11 (5)**
Livskvalitet målt med VFQ-25	Gennemsnit (SD)	69,1 (18,9)	66,1 (18,5)	64,3 (20,6)	62,8 (20,7)	65,6 (18,5)	66,5 (19,8)	-	-	-

DRCRN = *The Diabetic Retinopathy Clinical Research Network*; ETDRS = *early treatment diabetic retinopathy study*; HbA1c = glycosyleret hæmoglobin; SD = standard deviation; CFT = *central foveal thickness*; CSME = *clinically significant macular edema*; PDR = *proliferative diabetic retinopathy*; PRP = *panretinal fotokoagulation*

*Intraokulær eller subtenon injektion; ** Intravitreal kortikosteroider, peribulbar kortikosteroider eller vitrektomi.

17 Bilag 5: Datagrundlag som ligger til grund for de statistiske analyser

Tabel 18: Andel patienter med synsstab mindre end 15 ETDRS-bogstaver

	RISE [14]	RIDE [14]	DRCRN [16]
	%	%	antal hændelser/N
ranibizumab (0,3 mg)	97,6	98,4	188/191
ranibizumab (0,5 mg)	97,6	96,1	-
sham	89,8	91,5	-
aflibercept (2 mg)	-	-	196/201

Tabel 19: Gennemsnitlig ændring i central nethindetykkelse (µm)

	RISE [14]	RIDE [14]	DRCRN [16]
	Gennemsnit (SD)	Gennemsnit (SD)	Gennemsnit (SD)
ranibizumab (0,3 mg)	-250,6 (212,2)	-259,8 (169,3)	-149 (141)
ranibizumab (0,5 mg)	-253,1 (183,7)	-270,7 (201,6)	-
sham	-133,4 (209)	-125,8 (198,3)	-
aflibercept (2 mg)	-	-	-171 (141)

Tabel 20: Gennemsnitlig ændring i antal af ETDRS-bogstaver

	RISE [14]	RIDE [14]	DRCRN [16]
	Gennemsnit (SD)	Gennemsnit (SD)	Gennemsnit (SD)
ranibizumab (0,3 mg)	12,5 (14,1)	10,9 (10,4)	12,3 (10,5)
ranibizumab (0,5 mg)	11,9 (12,1)	12 (14,9)	-
sham	2,6 (13,9)	2,3 (14,2)	-
aflibercept (2 mg)	-	-	12,8 (12,4)

Tabel 21: Gennemsnitlig ændring i patientoplevelt livskvalitet bedømt ved Visual Function Questionnaire (VFQ)

	RISE [14]	RIDE [14]	DRCRN [16]
	Gennemsnit (SD)	Gennemsnit (SD)	Gennemsnit (SD)
ranibizumab (0,3 mg)	7 (14,9)	7,3 (16,2)	-
ranibizumab (0,5 mg)	7,5 (15,7)	6,9 (14,2)	-
sham	4,4 (16,3)	4 (17,6)	-
aflibercept (2 mg)	-	-	-

18 Bilag 6: Direkte og indirekte sammenligninger

Tabel 22: andel patienter med synsstab mindre end 15 ETDRS-bogstaver

<i>Direkte sammenligninger</i>							
		Est	LL	UL	InvEst	InvLL	InvUL
ranibizumab (0,5 mg)	sham	1,07	1,02	1,12	0,934579439	0,892857	0,980392
ranibizumab (0,3 mg)	sham	1,07	1,03	1,12	0,934579439	0,892857	0,970874
ranibizumab (0,3 mg)	aflibercept 2 mg	1,01	0,98	1,04	0,99009901	0,961538	1,020408
ranibizumab (0,5 mg)	ranibizumab (0,3 mg)	1,01	0,98	1,04	0,99009901	0,961538	1,020408
<i>Indirekte sammenligninger</i>							
aflibercept 2 mg	sham	1,06	1,01	1,12	0,943925234	0,896675	0,993665
ranibizumab (0,5 mg)	aflibercept 2 mg	1,01	0,94	1,08	0,99009901	0,923666	1,06131

Tabel 23: gennemsnitlig ændring i central nethindetykkelse (µm)

<i>Direkte sammenligninger</i>							
		Est	LL	UL	InvEst	InvLL	InvUL
ranibizumab (0,3 mg)	ranibizumab (0,5 mg)	6,99	-26,59	40,57	-6,99	-40,57	26,59
ranibizumab (0,3 mg)	aflibercept (2 mg)	22	-6,22	50,22	-22	-50,22	6,22
ranibizumab (0,3 mg)	sham	-126,77	-160,89	-92,66	126,77	92,66	160,89
ranibizumab (0,5 mg)	sham	-132,21	-166,67	-97,75	132,21	97,75	166,67
<i>Indirekte sammenligninger</i>							
ranibizumab (0,5 mg)	aflibercept (2 mg)	15,01	-28,8533	58,87325	-15,01	-58,8733	28,85325
aflibercept (2 mg)	sham	-148,77	-193,044	-104,496	148,77	104,4958	193,0442

Tabel 24: Gennemsnitlig ændring i antal af ETDRS-bogstaver

<i>Direkte sammenligninger</i>							
		Est	LL	UL	InvEst	InvLL	InvUL
ranibizumab (0,3 mg)	ranibizumab (0,5 mg)	-0,27	-2,54	2	0,27	-2	2,54
ranibizumab (0,3 mg)	aflibercept (2 mg)	-0,5	-2,77	1,77	0,5	-1,77	2,77
ranibizumab (0,3 mg)	sham	9,17	6,88	11,45	-9,17	-11,45	-6,88
ranibizumab (0,5 mg)	sham	9,48	7,09	11,87	-9,48	-11,87	-7,09
<i>Indirekte sammenligninger</i>							
ranibizumab (0,5 mg)	aflibercept (2 mg)	-0,23	-3,44026	2,980265	0,23	-2,98026	3,440265
aflibercept (2 mg)	sham	9,67	6,449111	12,89089	-9,67	-12,8909	-6,44911

Tabel 25: Gennemsnitlig ændring i patientoplevelt livskvalitet bedømt ved Visual Function Questionnaire (VFQ)

<i>Direkte sammenligninger</i>							
		Est	LL	UL	InvEst	InvLL	InvUL
ranibizumab (0,3 mg)	sham	2,92	0,09	5,76	-2,92	-5,76	-0,09
ranibizumab (0,5 mg)	sham	3	0,21	5,79	-3	-5,79	-0,21
ranibizumab (0,3 mg)	ranibizumab (0,5 mg)	-0,05	-2,72	2,63	0,05	-2,63	2,72

19 Bilag 7: Subgruppedata fra DRCRN-studiet, opdelt efter synsstyrke ved studiestart

Tabel 26: Central nethindetykkelse, gennemsnitlig ændring fra baseline i $\mu\text{m} \pm \text{SD}$

	Aflibercept		Ranibizumab (0,3 mg)	
	Efter 12 mdr.	Efter 24 mdr.	Efter 12 mdr.	Efter 24 mdr.
< 69 bogstaver	-212 \pm 152	-211 \pm 155	-177 \pm 149	-174 \pm 159
69-78 bogstaver	-127 \pm 111	-133 \pm 115	-117 \pm 111	-125 \pm 118

Tabel 27: Gennemsnitlig forskel i synsstyrken, gennemsnitlig ændring fra baseline i antal bogstaver $\pm \text{SD}$

	Aflibercept		Ranibizumab (0,3 mg)	
	Efter 12 mdr.	Efter 24 mdr.	Efter 12 mdr.	Efter 24 mdr.
< 69 bogstaver	+19,4 \pm 11,1	+18,1 \pm 13,8	+14,7 \pm 10,2	+16,1 \pm 12,1
69-78 bogstaver	+7,9 \pm 7,7	+7,8 \pm 8,4	+8,4 \pm 6,8	+8,6 \pm 7,0

20 Bilag 8: Bivirkningsprofiler, på baggrund af produktresuméer, for aflibercept og ranibizumab

Tabel 28: Alle rapporterede bivirkninger for aflibercept og ranibizumab, opdelt efter hyppighed: almindelige til meget sjældne bivirkninger [17,18]

MedDRA System-organklasse	Meget almindelig ($\geq 1/10$)		Almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$)		Ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ 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	Hyphaema	Hypopyon	
		Øjensmerter	Kortikal katarakt	Retinal pigmentepitelløsning	Uveitis	Keratopati		
		Glaslegemeflydere (mouches volantes)	Nukleær katarakt	Retinal pigmentepitelrift	Iridocyklitis	Iris adhæsion		
		Konjunktival blødning	Cataracta subcapsularis	Nedsat syn	Linse-uklarheder	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	Øjenlågssirritation		
		Øjenkløe	Smerte på injektionsstedet	Nukleær katarakt				

MedDRA System- organklasse	Meget almindelig ($\geq 1/10$)		Almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$)		Ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$)		Sjælden ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$)	
	Aflibercept	Ranibizumab	Aflibercept	Ranibizumab	Aflibercept	Ranibizumab	Aflibercept	Ranibizumab
			Fornemmelse af fremmedlegeme i øjet	Opacifikation af bageste kapsel				
			Øget tåredannelse	Punktformet keratit				
			Øjenlågsødem	Hornhindeabrasion				
			Blødning på injektionsstedet	Lysvej i forreste kammer				
			Keratitis punctata	Sløret syn				
			Konjunktival hyperæmi	Blødninger ved injektionsstedet				
			Okulær hyperæmi	Øjen blødninger				
				Konjunctivitis				
				Allergisk konjunctivitis				
				Øjenflåd				
				Lysfornemmelser som flimren				
				Fotofobi				
				Okulært ubehag				
				Øjenlågsødem				
				Øjenlågssirritation				
				Øjenlågssmerter				
				Konjunktival hyperæmi				
Infektioner og parasitære sygdomme		Nasofaryngitis		Urinvejsinfektion				
Blod og lymfesystem				Anæmi				
Psykiske forstyrrelser				Angst				
Nervesystemet		Hovedpine						
Luftveje, thorax og mediastinum				Hoste				
Mave-tarmkanalen				Kvalme				

MedDRA System-organklasse	Meget almindelig ($\geq 1/10$)		Almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$)		Ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$)		Sjælden ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$)	
	Aflibercept	Ranibizumab	Aflibercept	Ranibizumab	Aflibercept	Ranibizumab	Aflibercept	Ranibizumab
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.

21 Bilag 9: Evidensens kvalitet og GRADE

Tabel 29: 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
RISE & RIDE	Lav	Lav	Lav	Lav	Lav	Lav
DRCRN	Lav	Lav	Lav	Lav	Lav	Lav

Tabel 30– GRADE, ranibizumab 0,3 mg sammenlignet med ingen behandling (direkte sammenlignet i RISE & RIDE- studierne)

Certainty assessment							№ of patients		Effect		Certainty	Importance
№ of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Ranibizumab (0,3 mg)	Sham	Relative (95 % CI)	Absolute (95 % CI)		
Synsstabilisering												
2	randomised trials	not serious	not serious	not serious	not serious	none	245/250 (98,0 %)	232/257 (90,3%)	RR 1,07 (1,03 to 1,12)	-	⊕⊕⊕⊕ HIGH	CRITICAL
Synsstyrke (visus)												
2	randomised trials	not serious	not serious	not serious	not serious	none	250	257	-	9,17 ETDRS-bogstaver (6,88;11,45)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	IMPORTANT
Central nethindetykkelse												
2	randomised trials	not serious	not serious	not serious	not serious	none	250	257	-	-126,7 µm (-160,89;-92,66)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	CRITICAL
Bivirkninger, andel der oplever bivirkninger												
												IMPORTANT
Bivirkninger, behandlingskrævende inflammation												
Livskvalitet												
2	randomised trials	not serious	not serious	not serious	not serious	none	250	257	-	2,92 point (0,09;5,76)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	IMPORTANT

CI: Confidence interval; RR: Risk ratio.

Tabel 31– GRADE, ranibizumab 0,5 mg sammenlignet med ingen behandling (direkte sammenlignet i RISE- & RIDE-studierne)

Certainty assessment							№ of patients		Effect		Certainty	Importance
№ of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Ranibizumab (0,5 mg)	Sham	Relative (95 % CI)	Absolute (95 % CI)		
Synsstabilisering												
2	randomised trials	not serious	not serious	not serious	not serious	none	244/252 (96,8 %)	232/257 (90,3 %)	RR 1,07 (1,02 to 1,12)	-	⊕⊕⊕⊕ HIGH	CRITICAL
Synsstyrke (visus)												
2	randomised trials	not serious	not serious	not serious	not serious	none	252	257	-	9,48 ETDRS-bogstaver (7,09;11,87)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	IMPORTANT
Central nethindetykkelse												
2	randomised trials	not serious	not serious	not serious	not serious	none	252	257	-	-132 μm (-166,67;-97,75)	⊕⊕⊕⊕ 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	252	257	-	3 point (0,21;5,79)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	IMPORTANT

CI: Confidence interval; RR: Risk ratio.

Tabel 32– GRADE, ranibizumab 0,5 mg sammenlignet med ranibizumab 0,3 mg (direkte sammenlignet i RISE- & RIDE-studierne)

Certainty assessment							№ of patients		Effect		Certainty	Importance
№ of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Ranibizumab (0,5 mg)	Ranibizumab (0,3 mg)	Relative (95 % CI)	Absolute (95 % CI)		
Synsstabilisering												
2	randomised trials	not serious	not serious	not serious	not serious	none	244/252 (96,8 %)	245/250 (98,0 %)	RR 1,01 (0,98 to 1,04)	-	⊕⊕⊕⊕ HIGH	CRITICAL
Synsstyrke (visus)												
2	randomised trials	not serious	not serious	not serious	not serious	none	252	250	-	-0,27 ETRDS-bogstaver (-2,54;2)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	IMPORTANT
Central nethindetykkelse												
2	randomised trials	not serious	not serious	not serious	serious ^a	none	252	250	-	6,99 µm (-26,59;40,57)	⊕⊕⊕ MODERATE	CRITICAL
Bivirkninger, andel der oplever bivirkninger												
												IMPORTANT
Bivirkninger, behandlingskrævende inflammation												
												IMPORTANT
Livskvalitet												
2	randomised trials	not serious	not serious	not serious	not serious	none	252	250	-	-0,05 point (-2,72;2,63)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	IMPORTANT

CI: Confidence interval; RR: Risk ratio. a- Konfidensintervallerne er meget brede og indeholder både positive og negative tal, hvorfor der er usikkerhed forbundet med effektforskellen.

Tabel 33 - GRADE, ranibizumab 0,3 mg sammenlignet aflibercept (direkte sammenlignet i DRCRN-studiet)

Certainty assessment							№ of patients		Effect		Certainty	Importance
№ of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Ranibizumab (0,3 mg)	Aflibercept	Relative (95 % CI)	Absolute (95 % CI)		
Synsstabilisering												
1	randomised trials	not serious	serious ^a	not serious	not serious	none	188/191 (98.4%)	196/201 (97.5%)	RR 1.01 (0.98 to 1.04)		⊕⊕⊕○ MODERATE	CRITICAL
Synsstyrke (visus)												
1	randomised trials	not serious	serious ^a	not serious	not serious	none	191	201	-	-0,5 ETDRS-bogstaver (-2,77;1,77)	⊕⊕⊕○ MODERATE	IMPORTANT
Central nethindetykkelse												
1	randomised trials	not serious	serious ^a	not serious	not serious	none	191	201	-	22 µm (-6,22;50,22)	⊕⊕⊕○ MODERATE	CRITICAL
Bivirkninger, andel der oplever bivirkninger												
												IMPORTANT
Bivirkninger, behandlingskrævende inflammation												
												IMPORTANT
Livskvalitet												
												IMPORTANT

CI: Confidence interval; RR: Risk ratio a. Der foreligger kun et studie for sammenligningen.

Tabel 34 – Samlet oversigt over evidens kvalitet.

	Syns-stabilisering	Central nethindetykkelse	Gennemsnitlig ændring i synsstyrke	Andel der ophører med behandling grundet bivirkninger	Inflammation	Livskvalitet	Samlet
Aflibercept vs. ranibizumab	⊕⊕⊕○ MODERATE	⊕⊕⊕○ MODERATE	⊕⊕⊕○ MODERATE	*	*	*	⊕⊕⊕○ MODERATE

*Der foreligger ikke data fra et eller flere studier som muliggør en formel statistisk analyse, derfor er der ikke foretaget en GRADE-vurdering for disse effektmål.