

Medicinrådets protokol for en fælles regional behandlingsvejledning vedrørende lægemidler til våd aldersrelateret makuladegeneration

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 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 protokollen

Protokollen er grundlaget for Medicinrådets arbejde med en behandlingsvejledning. Den indeholder et eller flere kliniske spørgsmål, som Medicinrådet skal basere sin vurdering på.

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

Dokumentoplysninger

Godkendelsesdato	19. februar 2020
Ikrafttrædelsesdato	19. februar 2020
Dokumentnummer	70667
Versionsnummer	1.0

© 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, 19. februar 2020

Indhold

1	Forkortelser.....	3
2	Formål.....	4
3	Baggrund.....	4
3.1	Våd aldersrelateret makuladegeneration (våd AMD).....	4
3.2	Behandling af våd AMD.....	6
3.3	Lægemidlerne	7
4	Kliniske spørgsmål	8
4.1	Klinisk spørgsmål 1	8
4.2	Valg af effektmål	8
5	Andre overvejelser.....	11
6	Øvrige forhold	12
7	Strategi for litteratursøgning og udvælgelse af litteratur	13
7.1	Søgning efter kliniske retningslinjer.....	13
7.2	Søgning efter primærstudier	13
7.3	Udvælgelse af litteratur	13
8	Kvalitetsvurdering	14
9	Databehandling og analyse	14
10	Referencer.....	15
11	Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet.....	17
12	Versionslog	18

1 Forkortelser

AMD:	Aldersrelatereret makuladegeneration
CI:	Konfidensinterval (<i>Confidence interval</i>)
DME:	Diabetisk makulaødem (<i>Diabetic macula 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>

2 Formål

Medicinrådet ønsker i behandlingsvejledningen vedrørende lægemidler til våd aldersrelateret makuladegeneration (våd AMD, dvs. synstab som følge af væskeophobning under nethinden) at redegøre for evidensen for klinisk effekt og sikkerhed, samt angive retningslinjer for anvendelse af eksisterende og nye lægemidler på terapiområdet. Herunder redegøres for, om der er klinisk betydende forskelle på lægemidlerne, eller om to eller flere af 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

3 Baggrund

3.1 Våd aldersrelateret makuladegeneration (våd AMD)

Der findes to typer aldersrelateret makuladegeneration (AMD), våd og tør. På nuværende tidspunkt findes der ingen EMA-godkendt medicinsk behandling til tidlig eller sen tør AMD. AMD rammer aldersgruppen over 50 år og er den hyppigste årsag til svagsynethed og social blindhed i Danmark. Ved social blindhed forstås en synsstyrke $\leq 0,1$ på det bedste øje, hvilket medfører problemer med at færdes socialt, se tabel 1. Denne synsstyrke svarer til optagelseskriteriet i Dansk Blindesamfund.

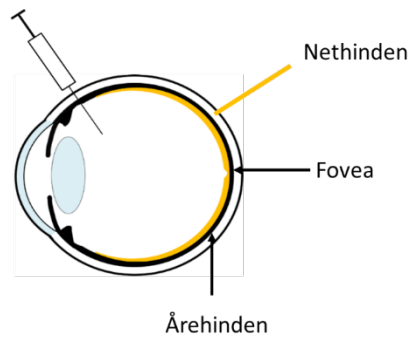
Tabel 1: Oversigt over ETDRS synsstyrke-måleskalaen

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.

Våd AMD udgør ca. 15–20 % af alle AMD tilfælde. Våd AMD er en kronisk øjensygdom i den centrale del af nethinden (makula, kaldes også 'den gule plet'), se figur 1 [1]. Sygdommen er kendetegnet ved tiltagende og vedvarende svækkelse af det skarpe syn. Sygdommen begynder hyppigst i det ene øje, men hos 20–25 % af patienterne påvirkes begge øjne. Globalt er sygdommen årsag til 8,7 % af alle tilfælde af blindhed [2]. Forekomsten af våd AMD er stigende, primært på grund af en stigning i antallet af ældre patienter [3].

Figur 1, øjets opbygning

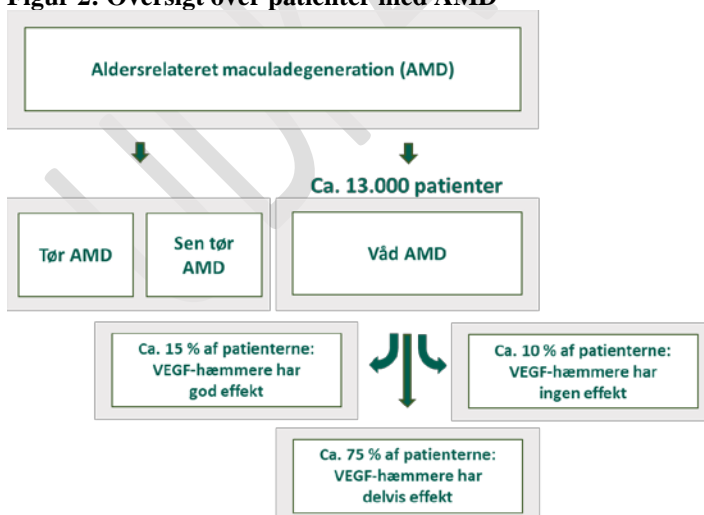


Nethinden ses her illustreret ved den gule farve. Den pigmenterede årehinde ligger bag nethinden, det er her dannelsen af nye blodkar opstår, som medfører AMD. Makula fremgår ikke af figuren, men er den centrale del af nethinden. Fovea ses som en fordybning i makula, og er ansvarlig for det skarpeste syn. VEGF-hæmmere injiceres ind i øjenets glaslegeme (intravitreal injektion). Lægemidlerne kan herfra virke på årehinden.

Våd AMD udvikler sig ofte hurtigt efter diagnostidspunktet og vil i de fleste tilfælde, hvis ubehandlet, medføre et større synstab. Sygdommen er defineret ved dannelsen af nye blodkar udgående fra årehinden [4]. Nydannelsen af blodkar stimuleres blandt andet af høje niveauer af vascular endothelial growth factor (VEGF) [5]. De nydannede blodkar er skrøbelige og lækker væske, som ophobes og danner ødem under eller inde i nethinden. Væskeophobningen kan medføre fortykkelse af den centrale del af makula og at der dannes væskefyldte blærer (cyster) [6]. Disse forandringer resulterer i tiltagende synstab. Patienten vil typisk opleve fremadskridende synsforvrængning, blinde pletter i synsfeltet og problemer med læsning [7]. Diagnosen stilles ved optisk kohærens tomografi (OCT) scanning, oftalmoskopi, multimodal billeddiagnostik inklusiv kontrastundersøgelser.

Det har været et behandlingsmæssigt gennembrud, at injektion af VEGF-hæmmer, har vist sig at have en stabiliserende effekt på nethindens blodkar, så den synstruende væskeophobning mindskes. Gruppen af patienter med våd AMD er heterogen, med forskellig sygdomsaktivitet, hvorfor behandlingsforløbet kan variere fra patient til patient. Våd AMD 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 3.2.

Figur 2: Oversigt over patienter med AMD



Der er ca. 13.000 patienter med våd AMD i Danmark. Sygdommen kan opdeles på baggrund af effekten af behandlingen, dvs. om VEGF-hæmmere har god, delvis eller ingen effekt.

3.2 Behandling af våd AMD

Det primære formål med behandling af våd aldersrelateret makuladegeneration (AMD) er at hindre synstabet yderligere, sammenlignet med synsstyrken ved opstart af behandling. Derudover vil visse patienter have så god effekt af behandling, at synsforbedring er mulig.

Virkningsmekanisme for VEGF-hæmmere

Ved våd AMD er der en overproduktion af VEGF, som stimulerer dannelse af nye blodkar fra årehinden. Dette medfører blødninger og væskeudsivning med en destruktiv effekt på nethindens væv til følge. VEGF-hæmmere er antistoffer, som binder til VEGF-A og derved hæmmer dannelsen af nye blodkar og dermed væskeophobningen. Et enkelt lægemiddel (aflibercept, se afsnit 3.3.) har en bredere virkning ved også at hæmme placentar vækstfaktor (PIGF).

Behandling med VEGF-hæmmere

Der indgår tre VEGF-hæmmere i denne behandlingsvejledning; aflibercept, brolocizumab og ranibizumab (se tabel 2). RADS ligestillede i 2016 to VEGF-hæmmere, aflibercept og ranibizumab, til behandling af patienter med våd AMD [8]. Derfor er VEGF-hæmmere i dag 1. linje behandling af våd AMD. VEGF-hæmmere bruges desuden til behandling af diabetisk makulaødem (DME, hos patienter med påvirkning af centralsynet) og blodprop i nethindens vener (RVO, hos patienter med centralvenebloodprop, samt patienter med grenvenebloodprop med centralt ødem). 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 [9].

VEGF-hæmmere gives som indsprøjtning i øjets glaslegeme (intravitreal injektion). Behandling med VEGF-hæmmere opstartes med en støddosis svarende til tre injektioner med en måneds mellemrum, jf. RADS behandlingsvejledning. Herefter skal sygdomsaktiviteten vurderes og efterfølgende behandling tilrettelægges afhængigt af sygdomsaktiviteten. Hvis der ved en kontrol opdages fortykkelse af nethinden (ødem), blødning i makulaområdet eller synstab, er dette udtryk for sygdomsaktivitet. Patienter med våd AMD opdeles efter, hvor god effekt de har af behandlingen. Patienter, der har god effekt af behandlingen, vil kun skulle have den første støddosis. Patienter, der ikke har effekt af den første støddosis, skal heller ikke modtage yderligere behandling. Patienter, der har delvis effekt af behandlingen, kan have forskelligt niveau af sygdomsaktivitet. Patienter med lav sygdomsaktivitet skal til kontrol og behandles hver 3. måned, hvorimod patienter med høj sygdomsaktivitet, kan kræve behandling hver måned. Derfor kan behandlingens længde og administrationsfrekvens variere fra patient til patient.

Forbrug af VEGF-hæmmere i Danmark

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

Øjenlægerne anvender i dag primært OCT til at vurdere sygdomsaktivitet samt til at vejlede deres behandlingsbeslutninger. Andre tegn på sygdomsaktivitet, som eksempelvis blødninger, medtages også i vurderingen. 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 [10]. Dette muliggøre behandling før væskeophobningen har medført varigt synstab.

Det antages, at ca. 80 % af forbruget af VEGF-hæmmere til patienter med øjensygdomme, ligger hos patienter med våd AMD. Der startes stadig flere nye patienter i behandling, end der afsluttes fra et behandlingsforløb. Da behandlingen foretages per øje, finder fagudvalget det mest relevant at opgøre, hvor mange øjne der behandles, fremfor hvor mange patienter. Således vurderer fagudvalget, at der hvert år er ca. 4.000 øjne, som kvalificerer til opstart med en VEGF-hæmmer. Antallet af øjne, som var i behandling for våd AMD i Danmark i 2019, estimerer fagudvalget til ca. 16.000 øjne. Fagudvalget vurderer at ca. 60 % af

patienter fortsætter behandlingen mere end 12 måneder. Ca. 4 % af patienterne vil have gavn af livslang behandling. Udover de ovennævnte grunde, kan ophør skyldes ubehag ved administrationen af behandlingen. Fagudvalget vurderer, at dette kun gælder et fåtal af patienter.

Fagudvalget vurderer, at antallet af injektioner med VEGF-hæmmere til patienter med øjensygdomme er steget siden 2016, se afsnit 5.

3.3 Lægemidlerne

I tabel 2 ses en oversigt over lægemidler, der er godkendt af det Europæiske Lægemiddelagentur (EMA) til behandling af våd AMD.

Der findes to godkendte VEGF-hæmmere, ranibizumab [11] og aflibercept [12] til våd AMD. I 2020 forventes EMA at godkende yderligere to VEGF-hæmmere til behandling af våd AMD: brolucizumab i februar/marts 2020, og acipicar i midt 2020. Brolucizumab vil således kunne indgå i behandlingsvejledningen, hvorimod acipicar ikke kan nå at indgå.

Tabel 2: Oversigt over lægemidler indiceret til våd AMD

ATC-kode	Indholdsstof (Handelsnavn)	Virkningsmekanisme	Dosering og administrationsform
S01LA04	Ranibizumab [11] (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 per 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 [12] (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 tre på hinanden følgende måneder. Behandlingsintervallet forlænges herefter til to måneder. Baseret på øjenlægens vurdering af visuelle og/eller anatomiske undersøgelser, kan behandlingsintervallet fastholdes på to måneder eller yderligere forlænges ved gradvis forlængelse af behandlingsintervallet.
S01LA06	Brolucizumab* (Beovu)	VEGF-hæmmer	Brolucizumab 6 mg (0,05 ml) administreres som intravitreal injektion hver 4. uge, de første tre doser. Derefter kan behandlingsintervaller tilpasses til den enkelte patient baseret på sygdomsaktivitet vurderet ved synsskarphed og/eller anatomiske parametre. Hos patienter med lav sygdomsaktivitet kan behandles hver 12. uge. Hos patienter med høj sygdomsaktivitet skal der behandles hver 8. uge.

*Har fået positive opinion i december 2019 og forventes godkendt i EMA februar 2020 til våd AMD. Behandlingen vil kun indgå i behandlingsvejledningen, hvis der tildeles EC-godkendelse.

Dosering og administrationsfrekvensen af lægemidlerne i tabellen, er baseret på angivelsen i det relevante produktresumé for aflibercept og ranibizumab. Dosering og administrationsfrekvensen af brolocizumab er som angivet i de kliniske studier, der forventes at ligge til grund for EMA-godkendelsen. Som tidligere nævnt tilpasses doseringen i klinisk praksis den enkelte patients sygdomsaktivitet.

4 Kliniske spørgsmål

Nedenstående kliniske spørgsmål angiver de primære problemstillinger, som ønskes afdækket i denne behandlingsvejledning. Til det kliniske spørgsmål knytter sig en definition af PICO, dvs. patientgruppen, interventionerne, alternativet til interventionerne (komparator) samt de effektmål, som lægemidlernes virkning skal vurderes på (outcomes).

4.1 Klinisk spørgsmål 1

Er der klinisk betydende forskelle mellem VEGF-hæmmere til behandling af patienter med våd AMD?

Population

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

Intervention

Aflibercept

Brolucizumab

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 3

4.2 Valg af effektmål

Tabel 3 indeholder de effektmål, som fagudvalget finder nødvendige for at vurdere, om der er klinisk betydende forskelle mellem lægemidlerne. Derudover er der taget stilling til vigtigheden af de valgte effektmål og opsat grænser for mindste klinisk relevante forskelle. Fagudvalget vil i vurderingen af absolutte forskelle, inddrage konfidensintervaller for at tage højde for usikkerheden omkring punkttestimatet.

Tabel 3: Liste over effektmål. For hver effektmål er angivet deres vigtighed. For kritiske og vigtige effektmål er desuden angivet den mindste klinisk relevante forskel samt indplacering i de fire kategorier (overlevelse, alvorlige symptomer og bivirkninger, livskvalitet og ikkealvorlige symptomer samt bivirkninger).

Effektmål*	Vigtighed	Måleenhed	Mindste klinisk relevante forskel
Synsstyrke (visus), 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
Bivirkninger, subfoveal fibrose	Kritisk	Andel patienter, som udvikler subfoveal fibrose.	3 procentpoint
Bivirkninger	Vigtigt	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	Vigtigt	Gennemsnitlig ændring i patientoplevet livskvalitet bedømt ved Visual Function Questionnaire (VFQ)	5 procentpoint

* For alle effektmål ønskes data med længst mulig opfølgningstid

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

Kritiske effektmål

Synsstyrke (visus)

Patienter med våd AMD, der ikke modtager behandling, vil opleve tab af synsstyrke. Det primære formål med behandling af våd AMD er derfor at hindre yderligere synstab sammenlignet med synsstyrken ved opstart af behandling. Derudover vil visse patienter have så god effekt af behandling, at synsforbedring er muligt. I klinisk praksis kan man ved den nuværende behandling opnå, at 90 % af patienter opnår synsstabilisering eller forbedring af synet.

Synsstyrken måles med Early Treatment of Diabetic Retinopathy Study (ETDRS)-skalaen [13]. Et studie af våd AMD patienter viste, at patienter, som ikke modtog behandling, i gennemsnit mistede 15 ETDRS-bogstaver i løbet af 24 måneder [14]. En ændring på 15 ETDRS-bogstaver er en anerkendt grænse i kliniske studier for, hvad der er klinisk relevant for patienten [13].

Synsstabilisering

I forlængelse af behandlingsformålet med at hindre synstabet yderligere anser fagudvalget det som kritisk, at vurdere andelen af patienter, som opnår synsstabilisering, dvs. bevarelse af synet. Fagudvalget definerer synsstabilisering som et synstab på mindre end 15 ETDRS-bogstaver, sammenlignet med synsstyrken ved opstart af behandling.

Fagudvalget vurderer, at en ændring på 5 procentpoint i andel af patienter, som oplever en forværring af synsstyrke på mindre end 15 ETDRS-bogstaver imellem interventionerne, er klinisk relevant.

Bivirkninger, subfoveal fibrose

Opretholdelse af arkitekturen af nethinden, dvs. nethindemorfologi, er nødvendig for at bibeholde synet. Siden behandling med VEGF-hæmmere blev introduceret er det vist, at ca. 3 % af våd-AMD-patienter udvikler fibrose i nethinden, dvs. subfoveal fibrose, som følge af behandlingen. Hermed ødelægges arkitekturen af nethinden hvilket medfører vedvarende synstab. Fibrosen kan opdages ved optisk kohærenstomografi (OCT), som fremstiller nethindens forskellige lag af celler og nervefibre.

Fagudvalget mener, at det er uacceptabelt, hvis én VEGF-hæmmer leder til flere tilfælde af fibrose, end de øvrige lægemidler. Fagudvalget anser derfor dette effektmål som kritisk for patienterne, og ønsker at vurdere andelen af patienter, som udvikler subfoveal fibrose.

Fagudvalget vurderer, at en forskel på 3 procentpoint i andel af patienter som udvikler subfoveal fibrose, imellem interventionerne, er klinisk relevant.

Vigtige effektmål

Synsstyrke

Gennemsnitlig forskel i synsstyrken

Ved den nuværende VEGF-hæmmer behandling, opnår op til 20 % af patienterne synsforbedring. Fagudvalget forventer, at synsforbedring vil afspejle sig i den gennemsnitlige synsstyrke for de enkelte lægemidler. Derfor ønsker fagudvalget at vurdere synsstyrken som den gennemsnitlige forskel i antallet af ETDRS-bogstaver imellem interventionerne. Hos danske patienter med våd AMD ligger synsstyrken i gennemsnit på ca. 60 ETDRS-bogstaver ved behandlingsstart. En forskel mellem lægemidlerne på 10 ETDRS-bogstaver vil potentielt kunne flytte en gennemsnitlig patient til 70 ETDRS-bogstaver, hvilket er grænsen hvormed patienten kan bevare sit kørekort, se tabel 1. Dette finder fagudvalget kan gøre en stor forskel i patienternes hverdag. Dermed sætter fagudvalget en ændring på 10 ETDRS-bogstaver som den mindste klinisk relevante forskel imellem interventionerne.

Alvorlige bivirkninger

Andelen af patienter, som oplever alvorlige bivirkninger, skal belyses. Fagudvalget bemærker, at man i kliniske studier og klinisk praksis ser meget få alvorlige bivirkninger. En alvorlig bivirkning defineres ved, at den uanset dosis resulterer i død, er livstruende, medfører hospitalsindlæggelse eller forlængelse af hospitalsophold, resulterer i udvikling af betydelig eller vedvarende invaliditet eller uarbejdsdygtighed eller fører til en medfødt anomali eller misdannelse [15].

Fagudvalget vurderer, at den mindste klinisk relevante forskel i andelen af patienter, som oplever alvorlige bivirkninger (SAR) er 5 procentpoint.

Andel patienter som oplever behandlingskrævende inflammation

Generelt er bivirkninger sjældne ved behandling med VEGF-hæmmere, men en af de hyppigste bivirkninger ved behandling af våd AMD er behandlingskrævende inflammation, som er til stor gene for patienten. Klinisk viser det sig som et pludseligt indsættende sløret syn. Fagudvalget finder det relevant at vurdere andelen af patienter, som oplever behandlingskrævende inflammation i nethinden.

Da bivirkninger forekommer sjældent ved behandling med VEGF-hæmmere, og der er tale om en bivirkning til stor gene for patienten, vurderer fagudvalget, at den mindste klinisk relevante forskel i andelen af patienter, som oplever behandlingskrævende inflammation, er 3 procentpoint.

Kvalitativ gennemgang af bivirkningstyper

Fagudvalget ønsker en kvalitativ gennemgang af de forskellige typer af bivirkninger med henblik på at vurdere alvorlighed, hyppighed og håndterbarhed af bivirkningerne. Gennemgangen vil blive foretaget ud fra en narrativ beskrivelse af bivirkningsprofilen for lægemidlerne baseret på produktresuméet.

Livskvalitet

Jf. afsnit 3, medfører våd AMD et synstab som påvirker patienternes hverdag betydeligt. En mulig effekt af behandling med VEGF-hæmmere forventes derfor at indvirke direkte på patienternes livskvalitet. Fagudvalget vægter derfor effektmålet livskvalitet som vigtigt.

Våd AMD påvirker det centrale syn. Fagudvalget vurderer derfor, at livskvalitet bør vurderes ved hjælp af det i dansk klinisk praksis anvendte Visual Function Questionnaire-25 (VFQ-25), som anvendes til at måle livskvalitet hos patienter med hæmmet centralt syn.

VFQ-25 indeholder 12 delelementer (subskalaer), og resulterer i en score for hvert delelement, samt en samlet score (fra 0-100 point), hvor 100 er den bedste score, og 0 er den værste [16,17]. Baseline score på den kompositte VFQ-25 skala hos patienter med neovaskulær aldersrelateret makuladegeneration er bl.a. rapporteret i et studie, der belyser behandling med VEGF-hæmmeren ranibizumab. Her lå baseline scoren på 68,0-71,7 [18].

Fagudvalget vurderer, at den mindste klinisk relevante forskel på VFQ-25 score er en ændring 5 %-point, hvilket svarer til en estimeret mindste kliniske relevante forskel på skalaen [19].

5 Andre overvejelser

Kapacitetspres på øjenklinikker

Det er fagudvalgets vurdering, at stigningen i forbruget af VEGF-hæmmere bl.a. skyldes:

- øget forbrug til patienter med DME eller RVO
- at flere patienter behandles for våd AMD

- at patienterne behandles længere tid
- at hver patient, i gennemsnit, modtager flere injektioner.

Sidstnævnte kan bl.a. skyldes manglende kapacitet til kontrol af patienterne. Ifølge retningslinjerne skal patienterne indkaldes til kontrol ca. hver femte uge, og hvis der her konstateres, at behandling er nødvendig, foretages dette. Mange af landets øjenafdelinger har, for at klare presset, 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 betragtning om, at der grundet kapacitetspres på danske øjenklinikker er patienter som overbehandles). I EMA indikationen fremgår en specifik vejledning om det indledende behandlingsregime, hvorefter det er op til den behandlende læge at fastlægge det videre behandlingsforløb efter patientens behov. I dansk klinisk praksis er støddosis, dvs. de første 3 administrationer fastlagt, herefter beslutter den behandlende læge det videre behandlingsforløb. Fagudvalget vil i de kliniske spørgsmål vurdere effekt og sikkerhed af lægemidlerne på baggrund af doseringer og frekvenser som anvendt i studierne. Fagudvalget vil i det kliniske sammenligningsgrundlag forsøge at tage højde for forskelle i administrationsfrekvensen, inkl. at inddrage danske kliniske erfaringer vedr. administrationsfrekvensen.

6 Øvrige forhold

Opstart, skift og seponering

I de studier, der ligger til grund for EMA godkendelserne, indgår der primært behandlingsnaive patienter (ikke tidligere behandlede patienter). Patientpopulationerne i de kliniske spørgsmål i denne behandlingsvejledning fokuserer derfor på behandlingsnaive patienter. Fagudvalget udarbejder anbefalinger for opstart, skift og seponering, samt monitorering af effekt for de udvalgte lægemidler. Anbefalingerne udarbejdes så vidt muligt ud fra den fundne litteratur. Foreligger der ikke data for disse problemstillinger, vil vurderingerne i højere grad være baseret på fagudvalgets kliniske erfaring.

Patientværdier og præferencer

Der vil ikke blive udført en systematisk litteratursøgning på patientværdier og præferencer. Litteratur udvalgt på baggrund af den systematiske søgning for de kliniske spørgsmål og som omhandler patientværdier og præferencer, vil kunne blive inddraget i vurderinger af lægemidlernes indbyrdes placering og ligestilling. Patientværdier og præferencer kan ligeledes indgå i vurderingen ved at inddrage viden og erfaring fra fagudvalget.

Relation til behandlingsvejledninger vedr. DME og RVO

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

7 Strategi for litteratursøgning og udvælgelse af litteratur

Litteratursøgning gennemføres i henhold til Metodehåndbog for Medicinrådets vurdering af flere lægemidler inden for samme terapiområde [20].

7.1 Søgning efter kliniske retningslinjer

Der forventes ikke at foreligge opdaterede kliniske retningslinjer, der vedrører alle lægemidler omfattet af denne behandlingsvejledning, da brolocizumab er godkendt af FDA i 2019 og forventes godkendt af EMA i 2020. De tilgængelige retningslinjer forventes derfor ikke at indeholde alle interventioner, der er defineret i det kliniske spørgsmål. Derfor vil en søgning efter kliniske retningslinjer ikke indgå.

7.2 Søgning efter primærstudier

Der vil blive søgt efter primærartikler. Narrative oversigtsartikler, som fagudvalget har kendskab til, vil kun blive anvendt til at sammenholde referencer med inkluderede primærartikler.

Litteratursøgningen efter primærartikler gennemføres i nedenstående databaser.

	MEDLINE	Embase	CENTRAL
Primærartikler	X	X	X

For alle databaser gælder, at der søges i den senest tilgængelige udgave. For MEDLINE indebærer dette, at også en særlig database med endnu ikke indekserede artikler bliver inkluderet.

Der vil blive søgt efter randomiserede kontrollerede forsøg (RCT). Lægemidlernes generiske navne inkluderes i søgningen sammen med deres handelsnavne. Hvor der er relevante indekseringstermer (f.eks. Medical Subject Headings, MeSH), inkluderes disse i søgningen, ligesom der tages højde for alternative stavemåder og forskellige ordendelser.

7.3 Udvalgelse af litteratur

To personer screener uafhængigt af hinanden på titel- og abstractniveau de primærartikler, der fremkommer ved søgningen. Studierne vil blive udvalgt på baggrund af, om de opfylder kriterierne for population, intervention, komparator, effektmål samt studiedesign.

Alle studier som ved tittle-abstract screening vurderes at være relevante af mindst én person, vil blive inkluderet til fuldtekstlæsning. To personer gennemlæser hernæst uafhængigt af hinanden disse udvalgte primærartikler i deres fulde længde og vurderer, hvorvidt de skal inkluderes. Uoverensstemmelser drøftes af mindst to personer, og hvis der ikke kan opnås enighed om in- eller eksklusion, drøftes det med en tredje person.

Primærartikler, som omhandler randomiserede kontrollerede studier, inkluderes. Fagudvalget vil prioritere blinde RCT fremfor ublindedede. Andre studiedesigns end RCT medtages som udgangspunkt ikke,

medmindre fagudvalget har kendskab til, at der findes relevant information i andre studier, som ikke er RCTs.

8 Kvalitetsvurdering

Den samlede evidenskvalitet ved anvendelse af primærlitteratur vurderes vha. GRADE.

9 Databehandling og analyse

Dataekstraktion foretages uafhængigt af to personer. Der vil blive udført en komparativ analyse for hvert effektmål på baggrund af relevant data ekstraheret fra de inkluderede studier. For hvert effektmål og studie angives analysepopulation (f.eks. intention-to-treat (ITT), per-protocol (PP)) samt anvendt statistisk metode. Resultater for ITT-populationen vil, hvis muligt, blive angivet, hvis komparative analyser i udgangspunktet ikke er baseret på denne population. Hvis de ekstraherede data afviger fra de forhåndsdefinerede PICO-beskrivelser, specielt ift. præspecificeret population og effektmål, begrundes dette.

For dikotome effektmål (dvs. effektmål, som kun har to mulige udfald, f.eks. enten ”ja” eller ”nej”) vil alle statistiske analyser foregå på den relative skala (relativ risiko eller hazard ratio).

Eventuelle omregninger til absolutte forskelle vil blive baseret på den estimerede relative forskel anvendt på et antaget niveau på hændelsesraten for et af de relevante behandlingsalternativer, som kan defineres af fagudvalget. Det antagne niveau vil afspejle det forventede niveau i Danmark ved behandling med det valgte relevante behandlingsalternativ.

Hvis der er mere end et sammenlignende studie, vil der blive foretaget en metaanalyse for de effektmål, hvor det er metodemæssigt forsvarligt. For alle kliniske spørgsmål vil der blive foretaget netværksmetaanalyser, hvis der findes evidens til et sammenhængende netværk med mindst fire alternativer (inklusive en eventuel fælles komparator). Hvis det vurderes, at netværksmetaanalyser ikke vil være metodisk forsvarlige at gennemføre, vil den tilgængelige evidens blive opsummeret ved hjælp af parvise metaanalyser og indirekte justerede analyser (Buchers metoder), i det omfang det vurderes forsvarligt fra et metodisk ståsted.

Netværksmetaanalyser vil blive baseret på den arm-baserede netværksmetaanalysemetode som beskrevet i Salanti [21]. Alle netværksmetaanalyser gennemføres i WinBUGS version 1.4.3 (Imperial College and MRC, UK). De statistiske analyser baseres på binomial likelihoods for dikotome effektmål. Der vil for hver enkelt analyse blive foretaget en vurdering af, om de inkluderede studier er tilstrækkelig ens til at forsvare brug af en fixed effects model; hvis dette ikke er tilfældet, vil analyserne blive baseret på random effects modeller. For hvert effektmål rangeres de relevante alternativer i henhold til sandsynligheden for at give det bedste resultat for hvert effektmål. Disse rangeringer er baseret på arealet under den kumulative rangeringskurve. De fremkomne rangeringer skal tolkes med varsomhed under hensyntagen til estimerer på effekt og vurderingen af evidensens kvalitet.

For kontinuerlige effektmål, hvor forskellige måleinstrumenter er brugt på tværs af de inkluderede studier, skal eventuelle metaanalyser baseres på Standardized Mean Difference (SMD). Den estimerede SMD skal omregnes til den foretrukne skala for effektmålet. Til dette formål anvendes medianen af de observerede standardafvigelser for den foretrukne skala i de inkluderede studier.

Hvis det ikke er en mulighed at udarbejde metaanalyser (herunder netværksmetaanalyser), kan data blive syntetiseret narrativt.

10 Referencer

1. Sundhed.dk. Sundhed.dk våd aldersrelateret makuladegeneration [internet]. Tilgængelig fra: <https://www.sundhed.dk/sundhedsfaglig/laegehaandbogen/oeje/tilstande-og-sygdomme/nethinden/aldersrelateret-maculadegeneration-amd/>
2. Wong WL, Su X, Li X, Cheung CMG, Klein R, Cheng CY, et al. Global prevalence of age-related macular degeneration and disease burden projection for 2020 and 2040: A systematic review and meta-analysis. *Lancet Glob Heal*. 2014;2(2):e106–16.
3. Sedeh FB, Scott DAR, Subhi Y, Sørensen TL. Prevalence of neovascular age-related macular degeneration and geographic atrophy in Denmark. *Dan Med J*. 2017;64(11):64–7.
4. Jayakrishna Ambati. Mechanisms of age-related macular degeneration. 2013;75(1):26–39.
5. 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;
6. Schmidt-Erfurth U, Chong V, Loewenstein A, Larsen M, Souied E, Schlingemann R, et al. Guidelines for the management of neovascular age-related macular degeneration by the European Society of Retina Specialists (EURETINA). *Br J Ophthalmol*. 2014;98(9):1144–67.
7. Lim JJ. Age-related macular degeneration. *Age-Related Macular Degener*. 2002;1–533.
8. Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin (RADS). Baggrundsnotat for behandling af våd aldersrelateret maculadegeneration (våd AMD) Indholdsfortegnelse. 2016. s. 1–19.
9. Bloch SB, Larsen M, Munch IC. Incidence of legal blindness from age-related macular degeneration in Denmark: Year 2000 to 2010. *Am J Ophthalmol*. 2012;153(2):209-213.e2.
10. 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*. 2009;148(1):43-58.e1.
11. European Medicines Agency E. Lucentis produktresumé. 2019.
12. 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
13. Csaky KG, Richman EA, Ferris FL. Report from the NEI/FDA Ophthalmic Clinical Trial Design and Endpoints Symposium. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2008;49(2):479–89.
14. Tashkin DP, Celli B, Senn S, Burkhart D, Kesten S, Menjoge S, et al. *New England Journal of Medicine*. 2008;359:1543–54.
15. European Medicines Agency EMA. Guidelines on good pharmacovigilance practices (GVP). European Medicines Agency; 2017.
16. Mangione CM, Lee PP, Gutierrez PR, Spritzer K, Berry S, Hays RD, et al. Development of the 25-item National Eye Institute Visual Function Questionnaire. *Arch Ophthalmol (Chicago, Ill 1960)*. 2001;119(7):1050–8.
17. Mangione CM. The National Eye Institute 25-Item: Visual Function Questionnaire (VFQ-25): VFQ manual. Bethesda, USA: The National Eye Institute; 2000.

18. Chang TS, Bressler NM, Fine JT, Dolan CM. Improved Vision-Related Function After Ranibizumab Treatment of Neovascular Age-Related Macular Degeneration. 2007;125(11):1460–9.
19. Suñer IJ, Kokame GT, Yu E, Ward J, Dolan C, Bressler NM. Responsiveness of NEI VFQ-25 to changes in visual acuity in neovascular AMD: validation studies from two phase 3 clinical trials. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2009;50(8):3629–35.
20. Medicinrådet. Metodehåndbog for Medicinrådets vurdering af flere lægemidler inden for samme terapiområde. 2016;
21. Salanti G, Higgins JP, Ades A, Ioannidis JP. Evaluation of networks of randomized trials. Stat Methods Med Res. 2008;17(3):279–301.

UDKAST - INTERN

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
Morten Dornonville de la Cour* <i>Klinikchef, professor</i>	Indstillet af formanden
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	Danske Patienter
Susanne Tarp	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) Jette Østergaard Rathe (projektdeltager) Pernille Koefod Arrevad (projektdeltager) Kathrine Kenting (fagudvalgs koordinator) Jan Odgaard Jensen (biostatistiker) Bettina Fabricius Christensen (informationsspecialist) Tenna Bekker (teamleder)

12 Versionslog

Version	Dato	Ændring
1.0	19. februar 2020	Godkendt af Medicinrådet.

UDKAST - INTERNT