

Opsummering af Medicinrådets evidens- gennemgang vedrørende lægemidler til retinal veneokklusion

Beh



Om Medicinrådet

Medicinrådet er et uafhængigt råd etableret af Danske Regioner. Medicinrådet består af tre enheder, som i forbindelse med udarbejdelse af behandlingsvejledninger har følgende opgaver:

- *Rådet* indstiller udarbejdelse af og godkender behandlingsvejledninger.
- *Sekretariatet* er overordnet metodeansvarlig og betjener de forskellige fagudvalg og Rådet.
- *Fagudvalgene* består blandt andet af læger, farmakologer og patienter, som bidrager til vurderingen af sygdomsområdet.

Om behandlingsvejledninger

Behandlingsvejledningerne indeholder vurderinger af, hvilke lægemidler der er mest hensigtsmæssige at behandle patienter med inden for et sygdomsområde. Det vil almindeligvis inkludere en vurdering af:

- hvilke lægemidler der kan anses for at være ligestillede, dvs. lige gode til den relevante patientgruppe
- hvilke patienter der kan behandles med lægemidlerne
- hvilke kriterier der er for opstart af behandling
- hvilke kriterier der er for skift af behandling, herunder skift af lægemiddel hos patienter, der allerede er i behandling
- hvilke kriterier der er for stop af behandling.

Behandlingsvejledningerne danner dermed grundlag for ensartet høj kvalitet for behandling af patienter på tværs af sygehuse og regioner. Behandlingsvejledningerne angiver kliniske rækkefølger af de inkluderede lægemidler på baggrund af en redegørelse for evidensen for klinisk effekt og sikkerhed.

Medicinrådets behandlingsvejledning inkluderer som udgangspunkt følgende dokumenter: protokol, evidensgennemgang, opsummering, omkostningsanalyse og lægemiddelrekommandation.

Medicinrådets opsummering (dette dokument) baseres på den senest opdaterede evidensgennemgang. Heri indgår den kliniske rækkefølge af lægemidlerne samt det kliniske sammenligningsgrundlag, der viser dosis og behandlingsperiode for de ligestillede lægemidler. Dette danner sammen med en eventuel *omkostningsanalyse* baggrund for Medicinrådets *lægemiddelrekommandation* til regionerne.

For yderligere information se *Metodehåndbog for Medicinrådets vurdering af flere lægemidler inden for samme terapiområde*. Du finder denne på Medicinrådets hjemmeside.



Dokumentoplysninger

Godkendelsesdato 24. oktober 2024

Dokumentnummer 199409

Versionsnummer 1.0

© Medicinrådet, 2024
Publikationen kan frit refereres
med tydelig kildeangivelse.

Sprog: dansk
Format: pdf
Udgivet af Medicinrådet, 24. oktober 2024



Om opsummeringen

Medicinrådet har udarbejdet en opsummering vedrørende retinal veneokklusion, som indeholder gennemgang af og baggrund for den kliniske rækkefølge af lægemidlerne, beskrivelse af de kliniske spørgsmål og øvrige forhold vedr. behandlingen.

Formålet er at opsummere, om der er klinisk betydende forskelle på lægemidlerne, eller om to eller flere af lægemidlerne kan ligestilles.

Opsummeringen er baseret på følgende dokumenter:

- Baggrund for Medicinrådets behandlingsvejledning vedrørende lægemidler til blodprop i nethindens vener (retinal venokklusion), version 1.1
- Tillæg til Medicinrådets behandlingsvejledning vedrørende lægemidler til retinal veneokklusion – Direkte indplacering af faricimab, version 1.0

Dokumenterne er tilgængelige via Medicinrådets hjemmeside:

<https://medicinraadet.dk/anbefalinger-og-vejledninger/behandlingsvejledninger-og-laegemiddelrekommandationer/retinal-veneokklusion-blodprop-i-nethindens-vener>

Væsentlige ændringer fra seneste behandlingsvejledning

Siden seneste version af behandlingsvejledningen er faricimab blevet ligestillet med aflibercept og ranibizumab og indplaceres dermed i anvend-kategorien hos patienter med nethinde grenveneokklusion med centralt ødem og patienter med nethinde centralveneokklusion.

Om retinal veneokklusion

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

Der er årligt ca. 2.700 patienter i Danmark, som får diagnosticeret RVO. Heraf er kun ca. 820 patienter behandlingskrævende. Af disse har ca. 120 patienter centralvenebloodprop og 700 patienter grenvenebloodprop.



Medicinrådets kliniske rækkefølge af lægemidler

Medicinrådet har inddelt lægemidlerne i følgende kategorier:

Anvend

Medicinrådet vurderer, at disse lægemidler/behandlingsregimer er klinisk ligestillede og dermed mulige førstevalgspræparater som standardbehandling til patientpopulationen i det kliniske spørgsmål.

Procentsatsen beskriver den andel af patientpopulationen i det kliniske spørgsmål, der som minimum bør starte behandling med det lægemiddel, der bliver førstevalg i lægemiddelrekommandationen.

Baggrund for den klinisk rækkefølge af lægemidler

Medicinrådets vurdering af lægemidler til RVO er baseret på en samlet vurdering af lægemidternes effekt og sikkerhed og andre overvejelser om valg mellem lægemidlerne.

Evidensgrundlaget

Behandlingsvejledningens evidensgennemgang for patienter med nethinde grenveneokklusion med centralt ødem inkluderer tre randomiserede kontrollerede studier (RCT) af ranibizumab versus *sham* og to RCT'er af aflibercept versus laser. Behandlingsvejledningens evidensgennemgang for patienter med nethinde centralveneokklusion inkluderer to randomiserede kontrollerede studier (RCT) af ranibizumab versus *sham*, to RCT'er af aflibercept versus *sham* og et RCT af aflibercept versus ranibizumab.

I behandlingsvejledningens evidensgennemgang blev effektestimaterne for patienter med nethinde grenveneokklusion med centralt ødem sammenlignet naivt (dvs. uden statistiske analyser), men effektestimater for patienter med nethinde centralveneokklusion sammenlignet ved Buchers metode.

Tillægget med den direkte indplacering af faricimab var baseret på analyserne fra et RCT af faricimab versus aflibercept.

Evidensens kvalitet

Den samlede evidens' kvalitet er vurderet til at være lav for nethinde grenveneokklusion med centralt ødem og til at være moderat for nethinde centralveneokklusion.

Vægtning af effekt og sikkerhed mellem lægemidlerne

Kritiske effektmål

For effektmålene 'synsstabilisering' og 'central nethindetykkelse' vurderer fagudvalget, baseret på det tilgængelige datagrundlag, at der ikke kan påvises en forskel mellem de to VEGF-hæmmere aflibercept og ranibizumab.



Vigtige effektmål

For effektmålet 'gennemsnitlig ændring i synsstyrke' vurderer fagudvalget, baseret på det tilgængelige datagrundlag, at der ikke kan påvises en forskel mellem de to VEGF-hæmmere.

For effektmålet bivirkninger er der tre deleffektmål. For del-effektmålet 'andel der oplever alvorlige bivirkninger' var datagrundlaget for de to lægemidler ikke sammenligneligt, hvorfor en formel statistisk analyse ikke var mulig. For del-effektmålet, 'andel der udvikler behandlingskrævende inflammation', opgør de kliniske studier kun intraokulær inflammation, men ikke om disse var behandlingskrævende. For begge effektmål vurderer fagudvalget baseret på klinisk erfaring, at effekten af ranibizumab og aflibercept er sammenlignelig. Dette underbygges yderligere af gennemgangen af bivirkningsprofilerne for lægemidlerne, som overordnet er ens for ranibizumab og aflibercept. Fagudvalget anser derfor aflibercept og ranibizumab for værende ligeværdige på effektmålet bivirkninger.

For effektmålet livskvalitet vurderer fagudvalget, baseret på det tilgængelige datagrundlag, at der ikke kan påvises en forskel mellem de to VEGF-hæmmere aflibercept og ranibizumab.

På baggrund af ovenstående vurderer fagudvalget, at ranibizumab og aflibercept kan ligestilles.

I tillægget med den direkte indplacering af faricimab var der ingen effektforskelle mellem faricimab og aflibercept, og overordnet set var sikkerhedsprofilerne ensartede mellem de to lægemidler. På den baggrund kan faricimab ligestilles med aflibercept og dermed også med ranibizumab.

Andre overvejelser

Lavere administrationsfrekvens, dvs. reduktion af det antal behandlinger, patienten har behov for, vil være mere bekvemt for patienterne, da de spares ubehaget ved en intravitreal injektion samt reducerer tidsforbruget forbundet med behandling. Lavere administrationsfrekvens vil potentielt også kunne mindske ressourceforbruget på øjenafdelingerne. Administrationsfrekvensen af de enkelte lægemidler er derfor en vigtig faktor i sammenligningen af lægemidlerne, men bør ikke stå alene.

Blodprop i nethindens grenvene (grenveneokklusion) og centralt ødem

Medicinrådet vurderer, at der for aflibercept, faricimab og ranibizumab ikke er dokumenteret klinisk betydende forskelle på deres effekt og sikkerhed, og de er derfor betragtet som ligestillede i kategorien "anvend", jf. Tabel 1.

Efterlevelseshæftningen er sat til 80 %.



Tabel 1. Medicinrådets kliniske rækkefølge af lægemidler til patienter med blodprop i nethindens grenvene (grenveneokklusion) og centralt ødem, som opfylder opstartskriterierne

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

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

Blodprop i nethindens centralvene (centralveneokklusion)

Medicinrådet vurderer, at der for aflibercept, faricimab og ranibizumab ikke er dokumenteret klinisk betydende forskelle på deres effekt og sikkerhed, og de er derfor betragtet som ligestillede i kategorien "anvend", jf. Tabel 2.

Efterlevelseshøjden er sat til 80 %.

Tabel 2. Medicinrådets kliniske rækkefølge af lægemidler til patienter med blodprop i nethindens centralvene (centralveneokklusion), som opfylder opstartskriterierne

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

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



Øvrige forhold vedrørende behandlingen

Kriterier for opstart

Ved nethinde centralveneokklusion bør behandlingen igangsættes hurtigst muligt. Ved nethinde grenveneokklusion med centralt ødem af mild karakter eller med begrænset udbredelse kan man vælge at observere i en periode med regelmæssige kontroller (hver 4.-6. uge) fremfor at opstarte behandling.

Fagudvalget vurderer, at patienter kan have effekt af behandling med VEGF-hæmmere op til 12 måneder efter sygdomsdebut. Behandlingsgrænserne for synsstyrken ligger i randomiserede studier ofte mellem 0,1 og 0,5, men symptomgivende makulært ødem kan også behandles, når synsstyrken er højere.

Monitorering af behandling

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

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

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

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

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



Skift mellem præparater

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

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

Kriterier for seponering

Årsager til seponering kan inkludere:

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

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



Medicinrådets kliniske sammenligningsgrundlag

I det kliniske sammenligningsgrundlag har Medicinrådet beskrevet de ligestillede lægemidler i kategorien "anvend" med dosis og antal doseringer over den relevante tidsperiode for hver population. Det kliniske sammenligningsgrundlag skal anvendes i en eventuel omkostningsanalyse samt i forbindelse med Amgros' udbud.

Det kliniske sammenligningsgrundlag for de klinisk ligestillede lægemidler under "anvend" fremgår af tabellen/tabellerne nedenfor:

Tabel 3. Klinisk sammenligningsgrundlag ved 20,3-måneders behandling for et gennemsnitligt øje med RVO

Lægemiddel	Sammenligningsdosis	Sammenligningsperiode**	Mængde
Aflibercept	2 mg i 0,05 ml injektionsvæske	20,3 måneder	6,3 sprøjter* eller 6,3 hætteglas (hvis én sprøjte pr. hætteglas) eller 2 hætteglas (hvis 3,1 sprøjter pr. hætteglas)
Faricimab	6 mg i 0,05 ml injektionsvæske	20,3 måneder	6,3 sprøjter* eller 6,3 hætteglas (hvis én sprøjte pr. hætteglas) eller 2,7 hætteglas (hvis 2,3 sprøjter pr. hætteglas)
Ranibizumab	0,5 mg i 0,05 ml injektionsvæske	20,3 måneder	6,3 sprøjter* eller 6,3 hætteglas (hvis én sprøjte pr. hætteglas) eller 2,6 hætteglas (hvis 2,4 sprøjter pr. hætteglas)

*Dette tal reflekter den forventede gennemsnitlig behandlingsfrekvens for en gennemsnitlig patient pr. år (ca. 3,7 injektioner) i dansk klinisk praksis. **Fagudvalget understreger, at den gennemsnitlige behandlingstidslængde er forskellig for patienter med nethinde centralveneokklusion og patienter med nethinde grenveneokklusion med centralt ødem. De danske opgørelser, der er tilgængelige på nuværende tidspunkt, oplyser dog kun om gennemsnitlig behandlingstidslængde for RVO-patienter som én samlet gruppe.



Omkostningsanalyse og lægemiddelrekommandation

Det kliniske sammenligningsgrundlag og omkostningsanalysen (for våd AMD) danner tilsammen grundlaget for lægemiddelrekommandationen, hvor de ligestillede lægemidler rangeres efter totalomkostninger.

Versionslog

Versionslog

Version	Dato	Ændring
1.0	24. oktober 2024	Godkendt af Medicinrådet.

Medicinrådets sekretariat

Medicinrådet Dampfærgevej 21-23, 3. sal
2100 København Ø

+ 45 70 10 36 00

medicinraadet@medicinraadet.dk

www.medicinraadet.dk