

Medicinrådets protokol for en fælles regional 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 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	70694
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	Diabetisk makulaødem (DME).....	4
3.2	Behandling af DME.....	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	12
7.1	Søgning efter kliniske retningslinjer.....	13
7.2	Søgning efter primærstudier	13
7.3	Udvælgelse af litteratur	13
8	Kvalitetsvurdering	13
9	Databehandling og analyse	14
10	Referencer.....	15
11	Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet.....	16
12	Versionslog	17

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 Formål

Medicinrådet ønsker i behandlingsvejledningen vedrørende lægemidler til behandling af diabetisk makulaødem (DME, synstruende væskeophobning i nethindens gule plet som følge af sukkersyge) 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:

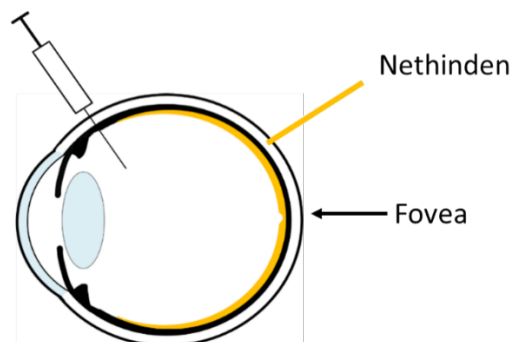
- Terapiområdet udgør en væsentlig udgiftspost.
- Det er sandsynligt, at to eller flere lægemidler kan ligestilles.

3 Baggrund

3.1 Diabetisk makulaødem (DME)

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.

Figur 1, øjets opbygning



Figur 1 – 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.

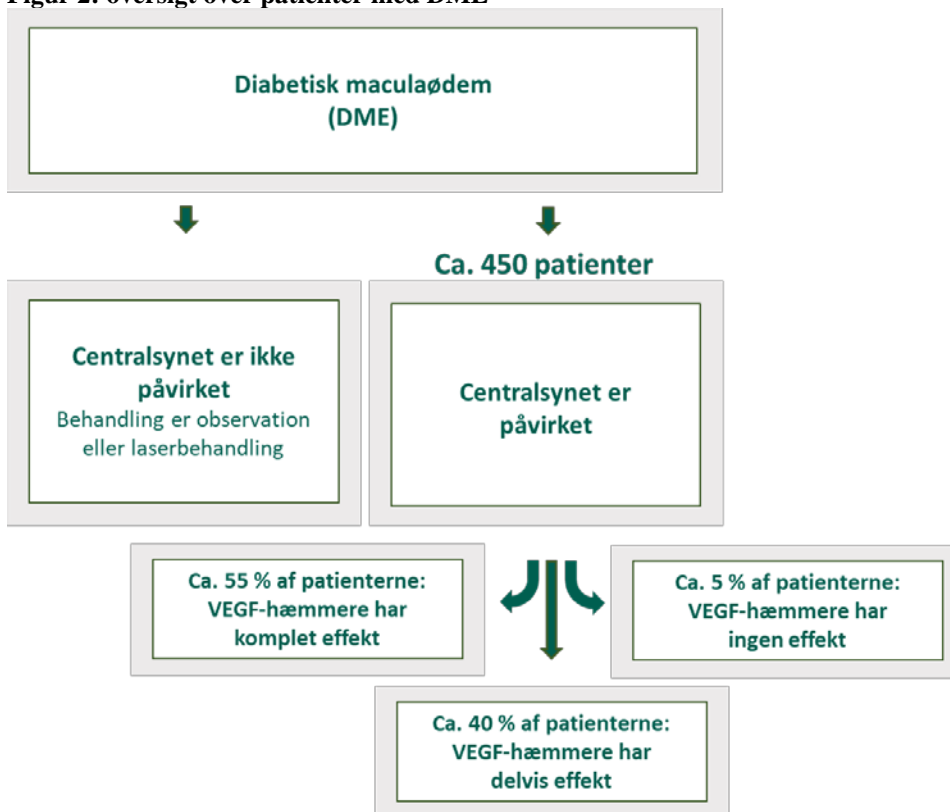
Forandringer på nethinden, som kan føre til diabetisk makulaødem, opspores ved screening. Dette omfatter måling af synsstyrken, se tabel 1, og fotografering af nethinden, og foregår efter nationale retningslinjer.

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. 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.

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-hæmmere i øjets glaslegeme (intravitreal injektion), har vist sig at have en stabiliserende effekt på nethindens blodkar, så den synstruende væskedannelse ved DME mindskes. DME kan opdeles yderligere på baggrund af effekten af behandling med VEGF-hæmmere, 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 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 behandlingskrævende DME. Det vides ikke på forhånd om patienterne har DME som vil have effekt af behandling med VEGF-hæmmere, se afsnit 3.2

3.2 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.

Virkningsmekanisme for 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. Et enkelt lægemiddel (aflibercept, se afsnit 3.3.) har en bredere virkning ved også at hæmme placentale vækstfaktor (PIGF).

Behandling med VEGF-hæmmere

Der indgår to VEGF-hæmmere i denne behandlingsvejledning, aflibercept og ranibizumab, se tabel 2. Disse blev i 2016 ligestillet af RADS og derfor er VEGF-hæmmere i dag 1. linje behandling af DME (hos patienter med påvirkning af centralsynet) [3]. Jf. RADS baggrundsnotat har patienter med DME, hvor centralsynet ikke er påvirket, ikke effekt af behandling med VEGF-hæmmere. Derfor indgår denne patientpopulation ikke i denne behandlingsvejledning. VEGF-hæmmere bruges desuden til andre øjenssygdomme, såsom våd aldersrelateret makuladegeneration og blodprop i nethindens vener (patienter med centralvenblodprop, samt patienter med grenvenblodprop 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 [4].

VEGF-hæmmere gives som indsprøjtning i øjets glaslegeme (intravitreal injektion). Behandling med VEGF-hæmmere opstartes med en støddosis svarende til en injektion per måned, i de første 3 måneder, jf. RADS behandlingsvejledning. 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. Patienter med DME opdeles efter, hvor god effekt de har af behandlingen. Patienter, der har god effekt af behandlingen, skal kun modtage den første støddosis på tre injektioner. 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. Derfor kan behandlingslængde 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 [5].

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 [6]. Dette muliggøre behandling før væskeophobningen har medført varigt synstab.

Det antages, at 80 % af forbruget af VEGF-hæmmere, som bruges til patienter med øjenssygdomme, ligger hos patienter med våd AMD, hvorimod 10 % ligger hos patienter med DME (de resterende 10 % ligger hos patienter med RVO).

Da behandlingen foretages per øje, finder fagudvalget det mest relevant at opgøre hvor mange øjne der behandles, fremfor hvor mange patienter. Fagudvalget estimerer, at der er ca. 900 nye behandlingskrævende øjne per år. Fagudvalget vurderer, at der i 2019 var ca. 3000 øjne i behandling for DME i Danmark. I behandlingsvejledningen vil fagudvalget forsøge at kvalificere disse tal yderligere.

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

3.3 Lægemedlerne

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

Tabel 2: Oversigt over lægemidler indiceret til DME

ATC-kode	Indholdsstof (Handelsnavn)	Virkningsmekanisme	Dosering og administrationsform
S01LA04	Ranibizumab [7] (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 [8] (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.

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.

Fagudvalget har valgt ikke at inkludere dexamethason implantater i behandlingsvejledningen, da disse ikke benyttes som 1. linjebehandling af DME i dansk klinisk praksis. Jf. RADS baggrundsnotat bør dexamethason implantater kun overvejes som 2. linjebehandling.

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 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 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
Central nethindetykkelse	Kritisk	Gennemsnitlig ændring i central nethindetykkelse målt ved OCT	50 mikrometer
Bivirkninger	Vigtig	Andel patienter, der oplever alvorlige bivirkninger.	5 procentpoint
		Andel patienter med behandlingskrævende inflammation	3 procentpoint
		Kvalitativ gennemgang af bivirkningstyperne med henblik på at vurdere alvorlighed, håndterbarhed og tyngde.	Narrativ vurdering
Livskvalitet	Vigtig	Gennemsnitlig ændring i patientoplevet livskvalitet bedømt ved Visual Function Questionnaire (VFQ)	5 procentpoint

* For alle effektmål ønskes data med længst mulig opfølgningstid

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

Kritiske effektmål

Synsstyrke (visus)

Et studie af DME viste, at patienterne ved diagnostidspunktet har et relativt stort synstab, med en gennemsnits visus på ca. 55 ETDRS-bogstaver. Studiet viste, at patienter der ikke modtager behandling, ikke oplever yderligere synstab indenfor de næste 24 måneder. Den daværende VEGF-hæmmer øgede derimod synsstyrken [9]. Fagudvalget vurderer, at danske patienter identificeres tidligere. Den gennemsnitlige synsstyrke for danske patienter er omkring 66 ETDRS-bogstaver ved behandlingsstart.

Fagudvalget vurderer derfor, at det primære formål med behandling er at hindre yderlige synstab sammenlignet med synsstyrken ved opstart af behandling. Derudover vil visse patienter have så god effekt af behandling, at synsforbedring er muligt.

Synsstyrken måles med Early Treatment of Diabetic Retinopathy Study (ETDRS)-skalaen. En ændring på 15 ETDRS-bogstaver er en anerkendt grænse i kliniske studier for, hvad der er klinisk relevant for patienten [10].

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.

Central nethindetykkelse

Sygdomsaktiviteten af DME bestemmes ved at måle tykkelsen af nethinden, og målingen foretages ved optisk kohærenstomografi (OCT), som fremstiller nethindens forskellige lag og muliggøre observation af ændringer i tykkelsen af disse lag. Det er vist, at OCT med højere sensitivitet kan identificere sygdomsaktivitet end måling af synsstyrken [6]. Brug af OCT muliggøre dermed behandling, før væskeophobningen har medført varigt synstab.

Ændring af nethindetykkelsen vurderes at være et relevant mål for lægemidernes effekt på synsstyrken. Ændret nethindetykkelse mod tyndere nethinde anses som behandlingseffekt. Fagudvalget bemærker, at der er en døgnvariation, det vil sige en intraindividuel variation ved OCT måling, som ligger på ca. 25 mikrometer i tykkelsen af nethinden. Fagudvalget sætter derfor den mindste klinisk relevante forskel til en gennemsnitlig ændring på 50 mikrometer i central nethindetykkelse målt ved OCT imellem lægemidlerne.

Vigtige effektmål

Synsstyrke

Gennemsnitlig forskel i synsstyrken

Ved den nuværende VEGF-hæmmer behandling, opnår op til 40 % 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. Fagudvalget vurderer dette effektmål som vigtigt. Fagudvalget vurderer, at en forskel på 10 ETDRS-bogstaver imellem interventionerne er klinisk relevant.

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 [11].

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 DME 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 DME 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.

Fagudvalget vurderer, 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 [12,13]. 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-hæmmere ranibizumab. Her lå baseline scoren på 68,0-71,7 [14].

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 [15].

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 lægemidlers indbyrdes placering og ligestilling. Patientværdier og præferencer kan ligeledes indgå i vurderingen ved at inddrage viden og erfaring fra fagudvalget.

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 vedrørende behandling af patienter med våd AMD og RVO. I disse vil aflibercept og ranibizumab også indgå som interventioner.

Patienter med DME, hvor centralsynet ikke er påvirket

Jf. RADS baggrundsnotat har patienter med DME hvor centralsynet ikke er påvirket, ikke effekt af behandling med VEGF-hæmmere. Derfor indgår denne patientpopulation ikke i denne behandlingsvejledning.

7 Strategi for litteratursøgning og udvælgelse af litteratur

Litteratursøgning gennemføres i henhold til Metodehåndbog for Medicinrådets vurdering af flere lægemidler inden for samme terapiområde [16].

7.1 Søgning efter kliniske retningslinjer

Der forventes ikke at foreligge kliniske retningslinjer, der inkluderer alle de effektmål, som er defineret i det kliniske spørgsmål i denne behandlingsvejledning. 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). Lægemedlernes 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 Udvælgelse 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 ublindede. 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 evidens kvalitet 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.

Den tilgængelige evidens vil blive opsummeret ved hjælp af parvise metaanalyser og indirekte justerede analyser (Buchers metoder), i det omfang det vurderes forsvarligt fra et metodisk ståsted.

Hvis dette ikke er en mulighed, kan data blive syntetiseret narrativt.

10 Referencer

1. Sundhed.dk. sundhed.dk - diabetisk makulaødem.
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. RADS - Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin. Baggrundsnotat for behandling af DME. 2016;1–24.
4. 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.
5. 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.
6. 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.
7. European Medicines Agency E. Lucentis produktresumé. 2019.
8. European Medicines Agency E. Eylea Bilag i produktresume 1 [internet]. 2019 [citeret 12. december 2019]. Tilgængelig fra: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/eylea-epar-product-information_da.pdf
9. Nguyen QD, Brown DM, Marcus DM, Boyer DS, Patel S, Feiner L, et al. Ranibizumab for diabetic macular edema: Results from 2 phase iii randomized trials: RISE and RIDE. *Ophthalmology*. 2012;119(4):789–801.
10. 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.
11. European Medicines Agency EMA. Guidelines on good pharmacovigilance practices (GVP). European Medicines Agency; 2017.
12. 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.
13. Mangione CM. The National Eye Institute 25-Item: Visual Function Questionnaire (VFQ-25): VFQ manual. Bethesda, USA: The National Eye Institute; 2000.
14. 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.
15. 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.
16. Medicinrådet. Metodehåndbog for Medicinrådets vurdering af flere lægemidler inden for samme terapiområde. 2016;

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.