

Baggrundsnotat for behandling af våd aldersrelateret maculadegeneration (våd AMD)

Fagudvalg under Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin, RADS, er interne, rådgivende arbejdsgrupper, der refererer til Rådet. Fagudvalgene udarbejder forslag til behandlingsvejledninger og baggrundsnotater for anvendelse af medicin inden for specifikke behandlingsområder. Dokumenterne forelægges RADS, som træffer beslutning om indholdet af de endelige behandlingsvejledninger og baggrundsnotater.

Målgruppe	Øjenafdelinger der af Sundhedsstyrelsen er tildelt behandlingen med anti-VEGF for aldersrelateret maculadegeneration	
Udarbejdet af	Fagudvalget vedr. medicinsk behandling af aldersrelateret maculadegeneration (våd AMD), diabetisk maculaødem og retinal venetrombose under Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin	
Godkendt af RADS	12. november 2013	Version: 1.0 Dokument nr.: 140609 Dato: November 2013

1 Formål

At tilvejebringe national konsensus om behandling af våd aldersrelateret maculadegeneration (AMD) inden for de rammer, der er udstukket for udvalgets arbejde.

2 Baggrund

2.1 Introduktion

Fagudvalget baserer sin indstilling på randomiserede kliniske undersøgelser og metaanalyser for behandling af våd AMD samt på retningslinier udarbejdet af Sundhedsstyrelsens fagudvalg vedrørende Udviklingsfunktionen for behandling med VEGF (vascular endothelial growth factor) hæmmer, som følges op af "udvalget for angiostatisk behandling" under Dansk Oftalmologisk Selskab.

Behandlingen af våd AMD med VEGF-hæmmer er centraliseret til en øjenafdeling per region med enkelte satellitafdelinger. Behandling med VEGF-hæmmer er af Sundhedsstyrelsen klassificeret som en udviklingsfunktion, hvorfor de enkelte afdelinger er pålagt krav om erfaringsopsamling og kontinuerlig registrering af behandlingsresultaterne.

2.2 Patientgrundlag

Våd AMD er den hyppigste årsag til svagsynethed og social blindhed i aldersgruppen over 60 år. Ca 10 %- 15 % af patienterne får behandlingskrævende forandringer på begge øjne og baseret på tal fra Danmark gennem de sidste 4 år er incidensen ca. 400/mio./år eller ca. 2.200 nye øjne i landet hvert år, som kvalificerer til behandling. Det forventes, at ca. 2/3 fortsætter behandlingen ud over det første år. Aktuelt er ca. 12.000 øjne i et anti-VEGF behandlingsforløb for våd AMD i Danmark, men en fremskrivning af disse tal er usikre, da der stadig tages flere nye patienter i behandling end der afsluttes fra et behandlingsforløb. Våd AMD har ubehandlet en overordentlig dårlig prognose.

Det forudsættes, at behandlingsvejledningen vil omfatte mindst 80 % af alle nydiagnosticerede øjne med våd AMD, som kvalificerer til behandling med en VEGF-hæmmer.

3 Lægemidler

Baggrundsnotatet omfatter lægemidler, som markedsføres til behandling af våd AMD, hvilket omfatter følgende:

Fotosensibiliserende middel:

verteporfin (S01LA01)

VEGF-hæmmer:

ranibizumab (S01LA04)

aflibercept (S01LA05)

pegaptanib (S01LA03)

4 Metode

RADS Fagudvalg arbejder efter GRADE-metoden, som beskrevet i rammenotat om GRADE i RADS Fagudvalg (www.regioner.dk).

4.1 Litteratursøgning og -udvælgelse

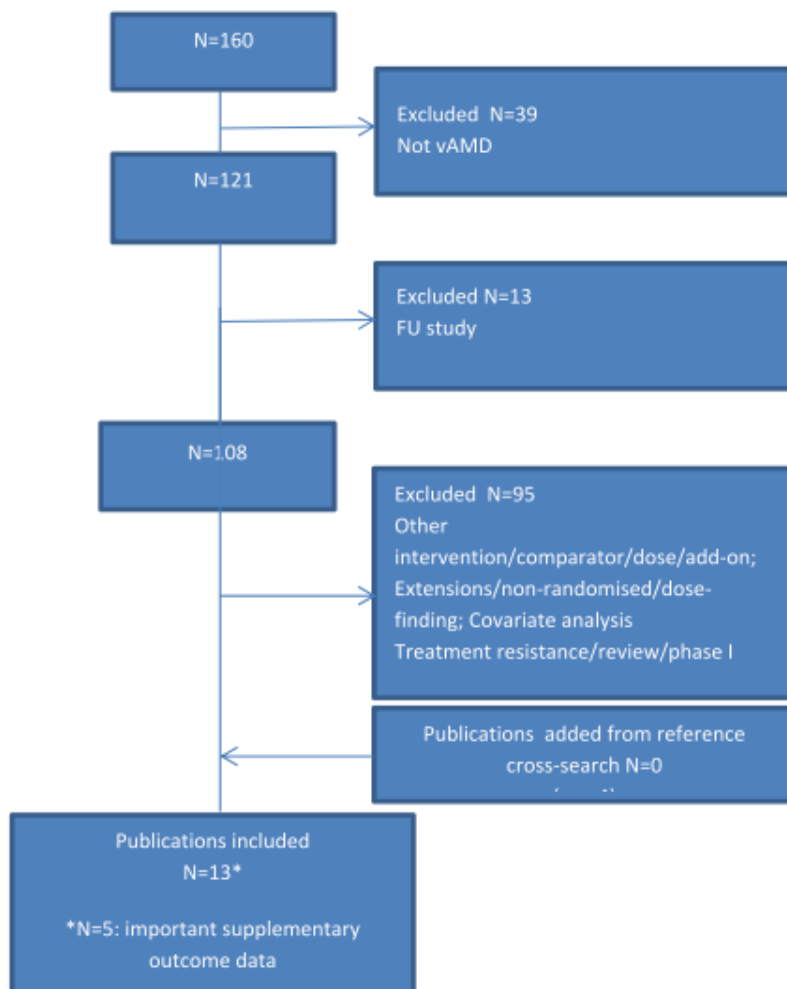
Følgende søgestreng blev anvendt (datalock 13. maj 2013): ("macular degeneration"[MeSH Terms] OR ("macular"[All Fields] AND "degeneration"[All Fields]) OR "macular degeneration"[All Fields]) AND (("verteporfin"[Supplementary Concept] OR "verteporfin"[All Fields]) OR ("pegaptanib"[Supplementary Concept] OR "pegaptanib"[All Fields]) OR ("ranibizumab"[Supplementary Concept] OR "ranibizumab"[All Fields]) OR ("aflibercept"[Supplementary Concept] OR "aflibercept"[All Fields])) AND (Randomized Controlled Trial[ptyp] AND "humans"[MeSH Terms] AND English[lang])

N=1779

Limits: Humans, Randomized Controlled Trial, English

N= 160

Selection tree



Denne litteraturselektion er *post hoc* suppleret med fagudvalgets kendskab til ældre litteratur vedrørende behandling af våd AMD med retinal fotokoagulation¹.

4.2 Patienter, interventioner, komparatorer og kritiske effektmål

Fagudvalget beskæftiger sig med følgende kliniske spørgsmål: Hvilke lægemidler i hvilke doser er ligestillede til synsforbedrende eller synsbevarende behandling af våd AMD?

Patienter

Patienter med våd AMD

Interventioner

I₁: verteporfin

I₂: anti-VEGF (ranibizumab, pegaptanib, aflibercept)

Komparatorer

C₁: Placebo

C₂: VEGF-hæmmer

C₃: verteporfin

Outcomes:

O1: Synsstyrken (visus) - vurderet som en ændring i antallet af ETDRS bogstaver, hvor en ændring på 15 bogstaver er signifikant

O2: Central nethindetykkelse og nethindemorfologi bedømt med optisk cohærens tomografi (OCT) scanning

O3: Komplikationer i form af hyppigheden af operationskrævende inflammatorisk tilstand (endophthalmitis) samt hjerte/karsygdom med dødeligt udfald

O4: Patientoplevelt kvalitet bedømt med VFQ (Visual Function Questionnaire)

5 Lægemiddelvurdering

I det følgende præsenteres de omhandlede lægemidlers effekt og bivirkninger, Fagudvalgets værdier og præferencer, compliance og aspekter forbundet med patientsikkerhed.

5.1 Effekt og bivirkninger

Opstillet efter tidspunktet for behandlingens introduktion

1. RETINAL FOTOKOAGULATION:

I et prospektivt randomiseret multicenter studium (Macular Photocoagulation Study) gennemført i USA i 1980'erne og 1990'erne¹ blev det dokumenteret, at laser fotokoagulation kan eliminere direkte synlige (klassiske) subfoveale nydannelser af kar ved våd AMD, men da behandlingen er forbundet med en umiddelbar udtalt synsreduktion, og da synsreduktionen ved spontanforløbet først efter flere år overhaler det synstab der induceres af behandling, har dette ikke ført til at fotokoagulation er indført i de kliniske retningslinier. Retinal fotokoagulation er forbeholdt de meget få tilfælde, hvor en nydannelse af beliggende udenfor det skarpe syn (ekstrafoveal subretinal nydannelse af kar) har en fjernvirkning på centralsynet.

2. VERTEPORFIN:

Verteporfin er et fotosensibiliserende derivat af benzoporphyrinmonosyre. Efter indgift kan stoffet aktiveres med laserlys, hvorved der dannes frie radikaler, der beskadiger de nydannede kars endotelbeklædning så karrene oblitererer. Der findes to randomiserede studier med høj kvalitet, som beskriver effekten af verteporfin behandling ved våd AMD. Den ene artikel er en sammenskrivning af 2 randomiserede studier, der omfattede 609 patienter, hvoraf 402 fik behandling og 207 fik placebo² i 12 måneder. Inklusionskriterierne var: Direkte synlig (klassisk) nydannelse af kar under nethinden, som kunne ses ved kontrastundersøgelse (fluorescens angiografi). Det primære endepunkt var andelen (i procent) af patienter der mistede synsstyrke svarende til mindre end 15 ETDRS bogstaver. Der indgik ikke mål for nethindetykkelsen og ingen mål for den patientoplevede kvalitet i vurderingen. Undersøgelsen viste, at der var signifikant færre patienter behandlet med verteporfin (61,2 %), der tabte mere end 15 ETDRS bogstaver sammenlignet med placebogruppen (46,4 %). Meget få patienter (16,4 %) havde fremgang i synsstyrken og 6 % havde fremgang på 15 ETDRS bogstaver sammenlignet med 2,4 % af patienterne behandlet med placebo. En randomiseret

undersøgelse af patienter, hvor kun en lille del af nydannelsen af kar var synlige ved kontrastundersøgelse (minimalt klassiske læsioner) fulgte patienterne i 2 år og opdelte patienterne i to grupper på hver omkring 40 patienter på baggrund af nydannelsen af kars størrelse³. Blandt disse var der efter 24 måneder en synsfremgang på mere end 15 bogstaver hos 12 % (4/34) af patienterne, der blev behandlet med reduceret dosis, 9 % (3/32) behandlet med standard dosis og 3 % (1/37) i placebogruppen. Der blev ikke rapporteret nogen væsentlige komplikationer. En undersøgelse af effekten på ikke direkte synlige (okkulte) nydannelser af kar viste ingen signifikant forskel mellem aktiv behandling og placebo⁴. Lignende konklusioner kunne drages af en undersøgelse, som inkluderede alle læsionstyper⁵.

O1: Andelen af patienter med fremgang på mindst 15 bogstaver var 6-9 % hos patienter, hvor hele eller en del af nydannelsen af kar var direkte synlig (udelukkende klassiske, overvejende klassiske eller minimalt klassiske læsioner). Andelen af alle læsioner, der havde en fremgang i synsstyrken på mere end 15 bogstaver, var efter 12 måneder 5 % efter behandling med verteporfin, 2 % efter placebo. Hos patienter hvor nydannelsen af kar ikke var umiddelbart synlig var denne andel 8 % hos patienter der var behandlet med verteporfin og 1 % i placebo-gruppen.

O2: Ikke oplyst

O3: Komplikationer: Få og milde komplikationer, primært relateret til irritation omkring injektionsstedet og forbigående synsforstyrrelser efter behandlingen.

O4: Ikke oplyst

Delkonklusion:

Behandling med verteporfin fotodynamisk terapi hos patienter med våd AMD med direkte synlig (klassisk) nydannelse af kar i 12 måneder mindsker forværringen af synsstyrken sammenlignet med placebo.

3. PEGAPTANIB:

Pegaptanib er et stof, som binder sig til og blokerer ekstracellulær VEGF¹⁶⁵ isoformen. Stoffet administreres ved intravitreal injektion, og der er gennemført en større randomiseret undersøgelse med inklusion af både direkte synlige (klassiske) og ikke direkte synlige (okkulte) nydannelser af kar⁶. Patienterne blev randomiseret til fire grupper med ca. 300 patienter i hver gruppe, som fik injiceret hhv 3.0 mg, 1.0 mg, 0.3 mg og sham (kontrol) hver 6. uge over 48 uger. Primære outcome var antallet af patienter, der mistede en synsstyrke svarende til mere end 15 ETDRS bogstaver.

O1: I de tre behandlingsgrupper var der henholdsvis 18 %, 20 % og 13 %, men kun 2 % i kontrolgruppen, der opnåede en synsbedring på 15 ETDRS bogstaver eller mere. I gruppen, som fik 1.0 mg per injektion fik flere end 20 % en synsfremgang på mere end 15 ETDRS bogstaver.

O2: Ikke undersøgt

O3: Der var få tilfælde (1,3 %) af inflammation i øjet og få tilfælde (0,6 %) af injektionsrelateret grå stær og nethindeløsning (0,7 %).

O4: Der blev ikke fundet forskel i den patientoplevede kvalitet (VFQ-25) mellem behandlingsgrupperne og kontrolgruppen for synsevnen for nærafstand og for patientens oplevelse af afhængighed af andre, mens afstandssynet blev vurderet som værende signifikant bedret i behandlingsgrupperne sammenlignet med placebogruppen⁷.

Delkonklusion:

Behandling med pegaptanib hos patienter med våd AMD og nydannelser af kar af alle typer i 12 måneder bedrer synsstyrken sammenlignet med placebo.

4. RANIBIZUMAB:

Ranibizumab er en VEGF-hæmmer, som binder alle former for VEGF-A. Der findes flere randomiserede studier der undersøger effekten af stoffet ved våd AMD.

(MARINA/ANCHOR/PIER).

MARINA studiet undersøgte effekten af ranibizumab på våd AMD sammenlignet med placebo⁸. Inklusionskriterierne var: Alder >50 år, synsstyrke mellem 20/320 og 20/40, nydannelse af kar under det skarpe syn (foveal nydannelse af kar) som følge af AMD, delvis synlig (minimal klassisk) eller ikke direkte synlig (okkult) nydannelse af kar. Læsionen måtte maksimalt være 12 gange synsnervens areal, den synlige nydannelse af kar skulle udgøre mindst 50 % af læsionen og vise tegn på nylig vækst/forværring. Undersøgelsen omfattede 716 patienter, som blev randomiseret til injektion hver måned i 2 år med hhv. 0.3 mg eller 0.5 mg ranibizumab eller placebo (sham). Det primære end-point var andelen af patienter der mistede en synsstyrke svarende til mere end 15 ETDRS bogstaver.

ANCHOR studiet undersøgte effekten af ranibizumab på våd AMD sammenlignet med verteporfin fotodynamisk terapi⁹. Inklusionskriterierne var: Alder >50 år, nydannelser af kar som var mindre end 5400 µm og som overvejende indeholdt en direkte synlig komponent (overvejende klassisk) og en synsstyrke mellem 20/320 og 20/40. Eksklusionskriterier: Ved tegn på permanent skade af det skarpe syn (fovea) eller hvis patienterne tidligere havde fået verteporfin fotodynamisk terapi. Undersøgelsen omfattede 423 patienter, som blev randomiseret til fire grupper til behandling hver måned i 1 år med henholdsvis ranibizumab 0.3 mg eller 0.5 mg hver måned, eller fotodynamisk terapi med verteporfin eller uden dette (kontrol) hver 3. måned¹⁰. Det primære end-point var andelen af patienter, der tabte synsstyrken med mere end 15 ETDRS bogstaver.

PIER studiet undersøgte effekten af henholdsvis 0.3 mg og 0.5 mg ranibizumab samt en kontrolgruppe (sham) på våd AMD indeholdende alle læsionstyper. Der blev givet en initial loading behandling efterfulgt af behandling hver 3. måned i 2 år, og undersøgelsen viste et fald i synsstyrken i alle tre grupper¹¹.

O1: I MARINA studiet var der efter 12 måneder 5 % i placebogruppen, der opnåede en bedring i synsstyrken på >15 ETDRS bogstaver, 24,8 % i 0.3 mg gruppen og 33,8 % i 0.5 mg gruppen. Efter 24 måneder var det 3,8 % i placebogruppen, 26,1 % i 0.3 mg gruppen og 33,3 % i 0.5 mg gruppen. Effekten var den samme på alle læsionstyper.

I ANCHOR studiet var der efter 12 måneder en bedring i synsstyrken på > 15 ETDRS bogstaver på 5,6 % i verteporfin gruppen, 35,7 % i 0.3 mg gruppen og 40,3 % i 0.5 mg gruppen. Efter 24 måneder var forbedringen 6,3 % i verteporfin gruppen, 34,3 % i 0,3 mg gruppen og 41 % i 0.5 mg gruppen.

I PIER studiet var der synsreduktion i alle tre grupper. Efter 12 måneder vandt 9,5 % i sham 11,7 % i 0.3 mg gruppen og 13,1 % i 0.5 mg gruppen mere end 15 ETDRS bogstaver. Efter 24 måneder var der bedring hos 4,8 % af patienterne i sham gruppen, 15 % i 0.3 mg gruppen og 8,2 % i 0.5 mg gruppen.

De danske erfaringer har vist, at det anvendte behandlingsregime medfører samme effekt, som sammenlignelige data i de udenlandske randomiserede interventionsforsøg.

O2: Der er ingen specifikke angivelser i de originale ANCHOR og MARINA publikationer, men i en separat publikation angives den centrale nethindetykkelse at være signifikant reduceret ved behandling med ranibizumab sammenlignet med sham¹².

O3: Behandlingen er generelt sikker.

O4: Den patientoplevede kvalitet (VFQ-25) er publiceret separat for både MARINA¹³ og ANCHOR¹⁴ studiet. I MARINA studiet var der fremgang i VFQ score på 8,4 ved 0.3 mg, en fremgang på 7,5 ved 0.5 mg, og en reduktion på 9,4 ved sham når behandlingen. I ANCHOR var den fremgang på 11,3 % ved 0.3 mg, på 13,3 % ved 0.5 mg og en reduktion på 2,7 ved sham.

Danske Nationale Retningslinjer:

De udenlandske randomiserede interventionsforsøg med ranibizumab på selekterede patientmaterialer er i arbejdsgruppen i regi af Sundhedsstyrelsen blevet operationaliseret til brug på uselekterede patienter under danske forhold. Ifølge denne retningslinje kvalificerer patienten til behandling, såfremt der er konstateret våd AMD med direkte synlig (klassisk) eller ikke direkte synlig (okkult) nydannelse af kar, eller former herimellem, hvis synsstyrken er større end 0,05, der har været aktivitet inden for de foregående 6 måneder samt hvis der ikke findes ardannelser (fibrose) i nethinden. Der gives behandling tre gange med 1 måneds mellemrum som loading dosis, og herefter indtil man ved månedlige kontroller har fundet, at tilstanden er stabiliseret. Dette regime fører til i gennemsnit 6-7 behandlinger per patient det første år i et behandlingsforløb.

Delkonklusion:

Behandling med ranibizumab hos patienter med våd AMD og nydannelser af kar af alle typer i såvel 12 som 24 måneder bedrer synsstyrken, reducerer nethindetykkelsen og bedrer den patientoplevede kvalitet sammenlignet med placebo. Efter 12 måneder er effekten på synsstyrken bedre efter behandling med ranibizumab end efter behandling med pegaptanib.

5. AFLIBERCEPT:

Aflibercept er en VEGF-hæmmer, som binder til alle former af VEGF, samt til andre vækstfaktorer. To randomiserede undersøgelser med tilsammen 2419 patienter er blevet gennemført i hhv USA og Canada (VIEW 1) og i Europa, Mellemøsten og Asien (VIEW 2)¹⁵. Behandlingen bestod af en loading dosis efterfulgt af behandling hver 2. måned i 12 måneder. Forsøgsdesignet byggede på erfaringer fra fase 2 studiet CLEAR-IT 2, der undersøgte effekten af forskellige doseringer og behandlingsintervaller.

O1: VIEW studierne viste ikke flere patienter (non-inferiority) med forringelse af synsstyrken med mere end 15 ETDRS bogstaver hos patienter behandlet i 12 måneder med aflibercept hver 2. måned efter en loading dosis end hos patienter behandlet i samme tidslængde med ranibizumab hver måned efter en loading dosis.

O2: Der var ingen forskel i reduktionen af den centrale nethindetykkelse efter behandling med aflibercept sammenlignet med behandling med ranibizumab.

O3: Antallet af okulære og systemiske komplikationer adskilte sig ikke mellem de forskellige grupper eller i forhold til tidligere studier, hvor behandlingen består af intravitreal injektion.

O4: Der var ingen forskel i den patientoplevede kvalitet mellem de fire grupper.

Delkonklusion:

Der var ikke flere patienter (non-inferiority) med forringelse af synsstyrken, med reduktion af den centrale nethindetykkelse, med komplikationer, eller med forbedring af den patientoplevede kvalitet hos patienter behandlet i regimet med aflibercept end hos patienter behandlet i regimet med ranibizumab efter 12 måneder.

Lægemiddel	Inklusion	Læsionstype	Behandling	>15 ETDRS	Længde
verteporfin TAP 1	20/200 – 20/40	Klassisk komponent	PDT aktivitet hver 3 mdr	6 % beh 2,4 % pla	12 mdr.
verteporfin VIP	>50 bogstaver	Alle læsionstyper	PDT aktivitet hver 3 måned	5 % PDT 2 % pla 8 % PDT 1 % pla	12 mdr. 24 mdr.
verteporfin VIO	20/200 – 20/40	Rene okkulte	PDT aktivitet hver 3 måned	Ingen angivelse	12 mdr. og 24 mdr.
verteporfin VIM	Mindst 20/250	Minimal klassiske	PDT aktivitet hver 3 måned reduceret eller normal dosis	12 % ved reduceret dosis 9 % ved standard dosis 3 % pla	24 mdr.
pegaptanib	20/320 – 20/40	Alle læsionstyper	Intravitreal injektion hver 6 uge over 48 uger (8 injektioner)	18 % 0,3 mg 20 % 1,0 mg 13 % 3,0 mg 2% sham	48 uger
ranibizumab MARINA	20/320 – 20/40	Minimal klassisk eller okkult	12 injektioner/år	25 % 0,3 mg 34 % 0,5 mg 5 % sham 26 % 0,3 mg 33 % 0,5 mg 4 % sham	12 mdr. 24 mdr.
ranibizumab ANCHOR	20/320 – 20/40	Overvejende klassiske	12 injektioner/år PDT ved aktivitet hver 3 måned	36 % 0,3 mg 40 % 0,5 mg 6 % PDT 34 % 0,3 mg 41 % 0,5 mg 6 % PDT	12 mdr. 24 mdr.
ranibizumab Pier	20/320 – 20/40	Alle læsionstyper	6 injektioner det første år og 4 andet år	12 % 0,3 mg 13 % 0,5 mg 10 % sham 15 % 0,3 mg 8 % 0,5 mg 5 % sham	12 mdr. 24 mdr.
aflibercept View 1 & 2	25 – 73 ETDRS	Alle læsionstyper	7 injektioner/år Lucentis 12 injektioner/år	38 % 2q4 25 % 0.5q4 31 % 2q8 31 % Luc.	12 mdr.

Samlet konklusion:

Der findes to ligeværdige VEGF-hæmmer præparater til behandling af våd AMD, som giver den største synsforbedring, reduktion af nethindehævelsen og forbedring af den patientoplevede kvalitet, nemlig ranibizumab og aflibercept. Den tilgængelige evidens bygger på udenlandske randomiserede undersøgelser med et selekteret patientmateriale. Den beskrevne non-inferiority effekt er efter 12 måneder.

5.2 Værdier og præferencer

En tillem্পning af behandling med disse stoffer til uselekterede patienter under danske forhold skal tage udgangspunkt i en loading fase med tre behandlinger med 1 måneds mellemrum efterfulgt af regelmæssige kontroller med det potentielle behandlingsinterval for det enkelte præparat, og gentagelse af behandlingen indtil tilstanden er stabiliseret.

5.3 Compliance og ubehag

Behandlingen skal gives som indsprøjtning i øjet (intravitrealt), som foretages på sygehus, hvorfor compliance ikke er relevant her. Til gengæld kræver behandlingen mange besøg på en øjenafdeling, der ofte er lokaliseret mange kilometer fra patientens bopæl. Dertil kan der opleves ubehag ved indsprøjtningen. Der er således en del ulemper forbundet med behandlingen.

5.4 Patientsikkerhed, herunder lægemiddelhåndtering

Fagudvalget vurderede, at bivirkningsprofilen er høj for fotokoagulation af subfoveale nydannelser af kar og lav for behandling med verteporfin. For så vidt angår VEGF-hæmmer præparater vurderes bivirkningsprofilen at være ens og lav for de forskellige lægemidler. Praktiske forhold vedrørende tilgængelighed af operationsafsnit, personale og faciliteter til initial vurdering, behandling og opfølgning er en vedvarende og stigende udfordring.

Anti-VEGF - fra hætteglas: Optræk af lægemiddel sker alene ved trænet personale, så risikoen for at en forkert mængde lægemiddelstof optrækkes må anses som minimal.

Hætteglassene indeholder dog et overskud af henholdsvis aflibercept eller ranibizumab, så teoretisk vil der være mulighed for at injicere en større mængde end tiltænkt. Denne mulige ekstra mængde vil dog kun udgøre en minimal risiko for patienten jf. respektive Scientific Discussion, EMA vedr. "dose-finding". Forhold ang. sterilitet: Kan blive kompromitteret to steder ved optrækning i sprøjte fra hætteglas (her anvendes filter) og ved selve injektionen i øjet. Risikoen for alvorlig endoftalmitis er dog yderst sjældent forekommende, og det kan ikke ud fra foreliggende konkluderes om denne skyldes selve optræks- eller injektionsprocessen.

Det kan således ikke ud fra nærværende konkluderes, at klar til brug sprøjter vil forbedre patientsikkerheden.

5.5 Konklusion vedr. lægemidlerne

Ranibizumab og aflibercept har en bedre behandlingseffekt end pegaptanib og verteporfin på alle former for våd AMD. Ranibizumab og aflibercept er ligestillede i forhold til klinisk effekt, hvis doseret (aflibercept 7 injektioner/år ved opstart af behandling og ranibizumab 12 injektioner/år fra opstart) og monitoreret, som i de klinisk randomiserede forsøg. Bivirkningsprofilen for de to stoffer er sammenlignelig.

6. Sammenligningsgrundlaget

1. Randomiserede kliniske undersøgelser

På baggrund af disse skal der til behandling af nydiagnosticerede patienter med våd AMD som udgangspunkt foretages en sammenligning af omkostningerne ved behandling med ranibizumab givet hver måned i 1 år (i alt 12 behandlinger) med omkostningerne ved behandling med aflibercept tre gange med en måneds mellemrum efterfulgt af behandling hver anden måned op til 1 år (i alt 7 behandlinger).

2. Tillem্পning til klinisk praksis i Danmark

Tillem্পningen af resultaterne fra de udenlandske randomiserede kliniske studier gennemført på selekterede patientmaterialer til dansk klinisk praksis med behandling af uselekterede patienter betyder imidlertid erfaringsmæssigt, at der til nydiagnosticerede patienter med våd AMD gives 6-7 behandlinger med ranibizumab det første år. Det er sandsynligt, at en lignende tillem্পning af behandlingskriterierne for aflibercept også det første år vil medføre en reduktion i antallet af behandlinger sammenlignet med de randomiserede kliniske studier.

Behovet for behandling ud over det første år er ukendt, hvorfor sammenligningsgrundlaget vurderes på første års behandling med gennemsnitlig vedligeholdelsesbehandling, velvidende at der kan være behov for henholdsvis kortere eller længere intervaller imellem injektioner baseret på oftalmologisk vurdering.

Lægemiddel (intravitrealt)	Dosering (aktivt stof)	Loading dose (de første 3 mdr.)	Vanlig vedligeholdelsesbehandling (resterende 9 mdr.)
ranibizumab	0,5 mg pr. je	3 x 1 injektioner pr. je	4 injektioner pr. je
aflibercept	2 mg pr. je	3 x 1 injektioner pr. je	2 injektioner pr. je

For begge præparater forventes behandlingshyppigheden efter de tre første behandlinger det første år (loading fasen) videreført de følgende år indtil der foretages behandlingsseponering.

7 Behandlingskriterier

Inklusionskriterier:

(Absolutte og relative kriterier):

- Subfoveal nydannelse af kar (beliggenhed inden for 750 μ m fra centrum) med fluorescein angiografisk lækage
- Dokumenteret vækst i den subretinale nydannelse af kar
- Hæmoragi og/eller ekssudater
- Sers aflsning og/eller intraretinalt ødem
- Visus større end eller lig 0,05/20 bogstaver
- Subjektivt eller objektivt synstab inden for sidste 6 måneder

Eksklusionskriterier for anti-VEGF behandling af våd AMD:

- Dominerende præg af subfoveal fibrose og/eller atrofi af RPE i fovea
- Relativ kontraindikation er vaskulært (kardial/cerebral) insult \leq 3 mdr.

8 Monitorering af effekten

Opfølgende kontroller foregår 1-2 måneder efter behandling med ranibizumab og 2-3 måneder efter behandling med aflibercept og består af:

- Synsstyrken, fortrinsvis målt med ETDRS tavle
- Bestemmelse af nethindetykkelse af morfologi med OCT scanning
- Måling af øjentrykket efter behov
- Spaltelampeundersgelse, evt. med farvefundusfoto

Genbehandlingskriterier:

- Sygdomsaktivitet i form af tilstedeværelse af hæmorrhagi, eksudater eller serøs afløsning (kan være til stede uden aktivitet) og/eller intraretinalt ødem (kan også ses som dekompressionsødem ved fibrose uden aktivitet). Ved tvivl og manglende respons må angiografi overvejes med henblik på klassificering af nydannelsen af kar og for at stille en eventuel differentialdiagnose
- Hvis synsstyrken er mindre end eller lig 0,1/35 ETDRS bogstaver, kun hvis væsentlige grunde taler for yderligere injektioner (eksempelvis sidste øje eller god subjektiv funktionalitet)

Genbehandlingsregime:

- 1-3 injektioner efter individuel vurdering

Behandlingspause:

- Stabilisering af synsstyrken og nethindetykkelsen

Kontrolregime:

- Måling af synsstyrken og vurdering af nethinden med OCT 1-2 måneder efter behandling med ranibizumab eller 2-3 måneder efter behandling med aflibercept, hvilket kan forlænges efter individuel vurdering
- Kontrolinterval efter forudgående kontrol er 1-2 måneder for begge præparater
- Undersøgelse som efter injektion

9 Skiftekræterier

Manglende/begrænset effekt af primæervalget og såfremt seponeringskriterierne ikke er opfyldt.

For patienter, der allerede er i behandling med en af de to VEGF-hæmmere, kan der foretages skift fra det ene præparat til det andet, såfremt der ikke allerede er foretaget skift den modsatte vej på grund af en lægelig indikation, herunder manglende behandlingseffekt af førstevalget. Ud fra den eksisterende erfaring skønnes det, at behandling med ranibizumab kan ændres til aflibercept i mere end halvdelen af tilfældene, mens der ikke findes noget erfaringsgrundlag for hvor hyppigt det er muligt at skifte fra aflibercept til ranibizumab.

10 Seponeringskriterier/Behandlingsvarighed

Behandlingsstop:

- Dominerende præg af subfoveal fibrose og/eller pigmentepitelatrofi i fovea
- Kronisk behandlingsrefraktært intraretinalt ødem ("tubuli") og serøs afløsning som f.eks. kan være relateret til subretinal fibrose, RPE-rift m.m.
- Synsstyrke mindre end 0,1/35 bogstaver med mindre væsentlige grunde taler for yderligere injektioner
- Manglende behandlingsrespons på både ranibizumab og aflibercept
- Ingen tegn på aktivitet 6 måneder efter sidste injektion

11 Algoritme

1. linje (uprioriteret)	ranibizumab eller aflibercept
2. linje (uprioriteret)	ranibizumab eller aflibercept

Placeringen af de i algoritmen anførte lægemidler i den endelige lægemiddelrekommandation vil bero på de rammekontrakter, som indgås på grundlag af Amgros' udbud, som beskrevet i sammenligningsgrundlaget, jf. pkt. 6.

12 Monitorering af lægemiddelforbruget

Med 12.000 øjne i behandling og 2.200 nyttilkomne øjne pr. år vil patienterne i gennemsnit være i behandling svarende til fuld dosering i 5,4 år.

Det skal imidlertid bemærkes, at da der ikke er nået en steady-state tilstand med lige mange nyttilkomne som afsluttede patienter, og da der anvendes retningslinie efter hvilken behandlingen efter den initiale loading fase gives efter behov, vil estimatet på lægemiddelforbruget være usikkert.

13 Revurderingskriterier

Fagudvalget anbefaler, at der sker en revurdering, når der er indtrådt ændringer, som skønnes at have væsentlig indflydelse på anvendelsen af lægemidlerne inden for terapiområdet, herunder når nye afgørende resultater er publiceret efter peer-review.

14 Referencer

- 1) Laser photocoagulation for subfoveal neovascular lesions in age-related macular degeneration. Results of a randomized clinical trial. Macular Photocoagulation Study Group. Arch Ophthalmol 1991;109/9:1220-31
- 2) Photodynamic therapy of subfoveal choroidal neovascularization in age-related macular degeneration with verteporfin: one-year results of 2 randomized clinical trials--TAP report. Treatment of age-related macular degeneration with photodynamic therapy (TAP) Study Group. Arch Ophthalmol. 1999 Oct;117(10):1329-45. Erratum in: Arch Ophthalmol 2000 Apr;118(4):488. PubMed PMID: 10532441.
- 3) Azab M, Boyer DS, Bressler NM, Bressler SB, Cihelkova I, Hao Y, Immonen I, Lim JJ, Menchini U, Naor J, Potter MJ, Reaves A, Rosenfeld PJ, Slakter JS, Soucek P, Strong HA, Wenkstern A, Su XY, Yang YC; Visudyne in Minimally Classic Choroidal Neovascularization Study Group. Verteporfin therapy of subfoveal minimally classic choroidal neovascularization in age-related macular degeneration: 2-year results of a randomized clinical trial. Arch Ophthalmol. 2005 Apr;123(4):448-57. PubMed PMID: 15824216.
- 4) Kaiser PK; Visudyne In Occult CNV (VIO) study group. Verteporfin PDT for subfoveal occult CNV in AMD: two-year results of a randomized trial. Curr Med Res Opin. 2009 Aug;25(8):1853-60. doi: 10.1185/03007990903038616. PubMed PMID: 19530976.
- 5) Verteporfin In Photodynamic Therapy Study Group. Verteporfin therapy of subfoveal choroidal neovascularization in age-related macular degeneration: two-year results of a randomized clinical trial including lesions with occult with no classic choroidal neovascularization--verteporfin in photodynamic therapy report 2. Am J Ophthalmol. 2001 May;131(5):541-60. PubMed PMID: 11336929.
- 6) Gragoudas ES, Adamis AP, Cunningham ET Jr, Feinsod M, Guyer DR; VEGF Inhibition Study in Ocular Neovascularization Clinical Trial Group. Pegaptanib for neovascular age-related macular degeneration. N Engl J Med. 2004 Dec 30;351(27):2805-16. PubMed PMID: 15625332.
- 7) Leys A, Zlateva G, Shah SN, Patel M. Quality of life in patients with age-related macular degeneration: results from the VISION study. Eye (Lond). 2008 Jun;22(6):792-8. Epub 2007 Jun 22. PubMed PMID: 17585313.
- 8) Rosenfeld PJ, Brown DM, Heier JS, Boyer DS, Kaiser PK, Chung CY, Kim RY; MARINA Study Group. Ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration. N Engl J Med. 2006 Oct 5;355(14):1419-31. PubMed PMID: 17021318.
- 9) Brown DM, Kaiser PK, Michels M, Soubrane G, Heier JS, Kim RY, Sy JP, Schneider S; ANCHOR Study Group. Ranibizumab versus verteporfin for neovascular age-related macular degeneration. N Engl J Med. 2006 Oct 5;355(14):1432-44.
- 10) Brown DM, Michels M, Kaiser PK, Heier JS, Sy JP, Ianchulev T; ANCHOR Study Group. Ranibizumab versus verteporfin photodynamic therapy for neovascular age-related macular degeneration: Two-year results of the ANCHOR study. Ophthalmology. 2009 Jan;116(1):57-65.e5. doi: 10.1016/j.ophtha.2008.10.018. PubMed PMID: 19118696.
- 11) Abraham P, Yue H, Wilson L. Randomized, double-masked, sham-controlled trial of ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration: PIER study year 2. Am J Ophthalmol. 2010 Sep;150(3):315-324.e1. doi: 10.1016/j.ajo.2010.04.011. Epub 2010 Jul 3. PubMed PMID: 20598667.
- 12) Kaiser PK, Blodi BA, Shapiro H, Acharya NR; MARINA Study Group. Angiographic and optical coherence tomographic results of the MARINA study of ranibizumab in neovascular age-related macular degeneration. Ophthalmology. 2007 Oct;114(10):1868-75. Epub 2007 Jul 12. PubMed PMID: 17628683.

13) Chang TS, Bressler NM, Fine JT, Dolan CM, Ward J, Klesert TR; MARINA Study Group. Improved vision-related function after ranibizumab treatment of neovascular age-related macular degeneration: results of a randomized clinical trial. Arch Ophthalmol. 2007 Nov;125(11):1460-9. PubMed PMID: 17998507.

14) Bressler NM, Chang TS, Fine JT, Dolan CM, Ward J; Anti-VEGF Antibody for the Treatment of Predominantly Classic Choroidal Neovascularization in Age-Related Macular Degeneration (ANCHOR) Research Group. Improved vision-related function after ranibizumab vs photodynamic therapy: a randomized clinical trial. Arch Ophthalmol. 2009 Jan;127(1):13-21. doi: 10.1001/archophthalmol.2008.562.

15) Heier JS, Brown DM, Chong V, Korobelnik JF, Kaiser PK, Nguyen QD, Kirchhof B, Ho A, Ogura Y, Yancopoulos GD, Stahl N, Vittit R, Berliner AJ, Soo Y, Anderesi M, Groetzbach G, Sommerauer B, Sandbrink R, Simader C, Schmidt-Erfurth U; VIEW 1 and VIEW 2 Study Groups. Intravitreal aflibercept (VEGF trap-eye) in wet age-related macular degeneration. Ophthalmology. 2012 Dec;119(12):2537-48. doi: 10.1016/j.ophtha.2012.09.006. Epub 2012 Oct 17. Erratum in: Ophthalmology. 2013 Jan;120(1):209-10. PubMed PMID: 23084240.

Fagudvalgets sammensætning	<p>Toke Bek, Formand, ledende overlæge, professor dr.med. HD(O) Dansk Oftalmologisk Selskab</p> <p>Kirsten Baggesen, Ledende overlæge, ph.d. MPG Region Nordjylland</p> <p>Svend Baumgartner-Nielsen, Afdelingslæge Region Midtjylland</p> <p>Kelvin Kamp Mortensen, Ledende overlæge Region Syddanmark</p> <p>Torben Lykke Sørensen, Overlæge, dr.med. Region Sjælland</p> <p>Henrik Lund-Andersen, Professor, overlæge dr.med. Region Hovedstaden</p> <p>Per Damkier, Overlæge, ph.d. Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi</p> <p>Philip Højrizi, Farmaceut Dansk Selskab for Sygehusapoteksledelse</p>
-----------------------------------	--

Ændringslog:

Version:	Dato:	Ændring:
1.0		