

Tillæg til Medicinrådets
behandlingsvejledning
vedrørende våd
aldersrelateret
makuladegeneration

Direkte indplacering af faricimab

Tillæg



Om Medicinrådet

Medicinrådet er et uafhængigt råd etableret af Danske Regioner.

Medicinrådet udarbejder fælles regionale behandlingsvejledninger. Behandlingsvejledningerne indeholder vurderinger af, hvilke lægemidler der er mest hensigtsmæssige at behandle patienter med inden for et terapiområde. De danner dermed grundlag for ensartet høj kvalitet for behandling af patienter på tværs af sygehuse og regioner.

Medicinrådet angiver kliniske rangeringer af de inkluderede lægemidler på baggrund af en redegørelse for evidensen for klinisk effekt og sikkerhed.

Om Medicinrådets behandlingsvejledning

I *Medicinrådets behandlingsvejledning* er datagrundlaget og analyserne, der danner baggrund for Medicinrådets kliniske rangering, beskrevet. Medicinrådet tager i analyserne udgangspunkt i den tidligere udarbejdede protokol. I behandlingsvejledningen tager Medicinrådet stilling til, om der er klinisk betydnende forskelle mellem lægemidlerne, eller om to eller flere af disse kan ligestilles.

Medicinrådets behandlingsvejledning danner baggrund for Medicinrådets lægemiddelrekommandation til regionerne.

Se Metodehåndbog for Medicinrådets vurdering af flere lægemidler inden for samme terapiområde for yderligere information. Du finder denne på Medicinrådets hjemmeside under siden Metoder.

Hvis der markedsføres nye lægemidler til indikationen, som forventes, at kunne ligestilles med lægemidler i behandlingsvejledningen, kan disse vurderes ved en direkte indplacering i behandlingsvejledningen.

Dokumentoplysninger	
Godkendelsesdato	23. november 2022
Ikrafttrædelsesdato	23. november 2022
Dokumentnummer	156690
Versionsnummer	Version 1.0

©Medicinrådet, 2022
Publikationen kan frit refereres
med tydelig kildeangivelse.

Sprog: dansk
Format: pdf
Udgivet af Medicinrådet, 24. november 2022



Indholdsfortegnelse

1.	Medicinrådets anbefaling vedr. lægemidler til behandling af våd aldersrelateret makuladegeneration	4
2.	Begreber og forkortelser	5
3.	Baggrund	6
4.	Metode	7
5.	Resultater	8
5.1	Klinisk spørgsmål	8
5.1.1	Studie- og populationskarakteristika	8
5.1.1.1	TENAYA og LUCERNE	8
5.1.2	Databehandling og analyse	11
5.1.3	Resultater per effektmål	12
5.1.3.1	Bivirkninger	15
5.1.4	Evidensens kvalitet	18
5.1.5	Fra evidens til anbefaling	19
6.	Referencer	20
7.	Versionslog	21
8.	Bilag	22
8.1	Bilag 1: Cochrane – risiko for bias	22
8.2	Bilag 2: GRADE	23



1. Medicinrådets anbefaling vedr. lægemidler til behandling af våd aldersrelateret makuladegeneration

Formålet med nedenstående tabel er at vise indplaceringen af faricimab på baggrund af indsendt materiale fra Roche og fagudvalgets kliniske vurdering fremlagt i tillægget her.

	Lægemiddel	Behandlingsvarighed
Anvend til 70 % af populationen*	Aflibercept	5,4 år**
	Faricimab	
	Ranibizumab	
Overvej		
Anvend ikke rutinemæssigt	Brolocizumab	
Anvend ikke		

* Procentsatsen beskriver den andel af populationen, der som minimum bør begynde behandling med det lægemiddel, der bliver førstevalg i rekommandationen. Den behandlende læge vil som udgangspunkt tilrettelægge behandlingen pr. øje. Da der kan være ulemper forbundet med at bruge forskellige præparater på hvert øje, vil behandling af det andet øje forsøges tilrettelagt ud fra behandlingen af det første øje.

**Behandlingslængden varierer meget i patientpopulationen. Patienter behandles mellem 3 mdr. og 13 år, den gennemsnitlige behandlingslængde er 5,4 år (dette er et vægtet gennemsnit (se behandlingsvejledningen for yderligere information), medianen er ca. 2 år).



2. Begreber og forkortelser

- AMD:** Aldersrelateret makuladegeneration
- Ang-2** Angiopoietin-2
- BCVA** Best corrected visual acuity
- CNV** Choroidal neovaskularisering
- CST** Central *subfield* tykkelse
- DME:** Diabetisk makulødem (*Diabetic macula edema*)
- EMA:** Det Europæiske Lægemiddelagentur (*European Medicines Agency*)
- ETDRS:** *Early Treatment Diabetic Retinopathy Study*
- GRADE:** System til vurdering af evidens (*Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*)
- HR:** *Hazard ratio*
- KI:** Konfidensinterval
- OCT:** Optisk kohærens tomografi (*Optical coherence tomography*)
- OR:** *Odds ratio*
- PICO:** *Population, intervention, comparator and outcome*
- RADS:** Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin
- RR:** Relativ risiko
- RVO:** Retinal veneokklusion
- VEGF:** *Vascular endothelial growth factor*
- VFQ:** *Visual Function Questionnaire*



3. Baggrund

Dette tillæg er udarbejdet som følge af Roches anmodning om, at faricimab vurderes ved en direkte indplacering i Medicinrådets behandlingsvejledning vedr. lægemidler til våd aldersrelateret makuladegeneration (våd AMD). I denne behandlingsvejledning, er aflibercept og ranibizumab ligestillede og begge mulige førstevalg til patientpopulationen, mens brolocizumab ikke anbefales til rutinemæssigt brug. Medicinrådet vil vurdere effekt og sikkerhed af faricimab ved en sammenligning med aflibercept og vurderer, at en ligestilling mellem aflibercept og faricimab indebærer, at faricimab også kan ligestilles med ranibizumab (se [Baggrund for Medicinrådets beh.vejl. vedr. lægemidler til våd AMD - version 2.0 \(medicinraadet.dk\)](#)).

Medicinrådets sammenligning af effekt og sikkerhed tager udgangspunkt i kliniske spørgsmål, som er defineret i protokollen for behandlingsvejledningen.

Til hvert spørgsmål knytter sig en definition af patientgruppen (population), af de lægemidler, Medicinrådet undersøger (interventioner og komparator) og af effektmålene.

Det kliniske spørgsmål i tillægget her er det samme som i Medicinrådets behandlingsvejledning vedr. lægemidler til våd AMD:

Er der klinisk betydelige 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 (behandlingsnaive).

Intervention: Faricimab

Komparator: Aflibercept.

Effektmål: Se Tabel 1.

Tabel 1. Liste over effektmål. For hvert effektmål er angivet målets vigtighed, måleenhed og mindste klinisk relevante forskel.

Effektmål	Vigtighed	Måleenhed	Mindste klinisk relevante forskel
Synsstyrke (visus), synsstabilisering	Kritisk	Andel patienter med synstab mindre end 15 ETDRS-bogstaver	5 %-point
Synsstyrke (visus), gennemsnitlig forskel	Vigtig	Gennemsnitlig ændring i antal af ETDRS-bogstaver	10 ETDRS-bogstaver



Effekt mål	Vigtighed	Måleenhed	Mindste klinisk relevante forskel
Bivirkninger, subfoveal fibrose	Kritisk	Andel patienter, som udvikler subfoveal fibrose	3 %-point
Bivirkninger	Vigtig	Andel patienter, der oplever alvorlige bivirkninger	5 %-point
		Andel patienter med behandlingskrævende inflammation	3 %-point
		Kvalitativ gennemgang af bivirkningstyperne med henblik på at vurdere alvorlighed, håndterbarhed og tyngde	Narrativ vurdering
Livskvalitet	Vigtig	Gennemsnitlig ændring i patientoplevelt livskvalitet bedømt ved Visual Function Questionnaire (VFQ)	5-point

Den mindste kliniske relevante forskel er defineret som den mindste absolutte forskel for effekt/bivirkninger, som vurderes at have en betydning for patienten, og/eller i klinisk praksis er afgørende for, om et lægemiddel foretrækkes frem for et andet.

Faricimab virkningsmekanisme

Ved våd AMD er der en overproduktion af VEGF samt angiopoeitin-2 (Ang-2) [1,2]. Disse faktorer stimulerer dannelse af nye blodkar fra årehinden. Dette medfører blødninger og væskeudsivning med en destruktiv effekt på nethindens væv til følge.

Aflibercept, ranibizumab samt brolocizumab er alle VEGF-hæmmere. VEGF-hæmmere er antistoffer, som binder VEGF-A og dermed hæmmer dannelsen af nye blodkar og derved udsivningen af væske.

Faricimab er et antistof, som hæmmer både VEGF-A og Ang-2. Ang-2-hæmmere er antistoffer, som binder Ang-2 og dermed forhindrer dennes binding til Tie-receptoren. Dermed hæmmes dannelsen af nye blodkar og derved udsivningen af væske [1,2].

4. Metode

På baggrund af det kliniske spørgsmål i behandlingsvejledningen har Roche (herefter omtalt som virksomheden) indsendt dokumentation baseret på de to studier TENAYA og



LUCERNE. Medicinrådet vurderer, at dokumentationen er udarbejdet i overensstemmelse med Medicinrådets metoder og kan danne grundlag for dette tillæg til behandlingsvejledningen.

5. Resultater

5.1 Klinisk spørgsmål

5.1.1 Studie- og populationskarakteristika

Nedenfor beskriver og vurderer Medicinrådet den litteratur, som virksamheden har indsendt [3]. Derudover indgår EMA's EPAR for faricimab [4] samt *data on file* (*upubliceret data*) fra TENAYA og LUCERNE-studierne med længere opfølgningstid.

5.1.1.1 TENAYA og LUCERNE

TENAYA og LUCERNE [3] er to fase III randomiserede, dobbelt blindede, aktiv komparator kontrollerede non-inferioritets studier. Studierne undersøger effekt og sikkerhed af faricimab sammenlignet med aflibercept hos behandlingsnaive patienter med våd AMD. Studiedesignet var ens i begge studier.

Patienter med våd AMD på ≥ 50 år blev randomiseret 1:1 til behandling med intravitreal faricimab (6 mg) eller intravitreal aflibercept (2 mg) (TENAYA; faricimab n=334 og aflibercept n=337. LUCERNE: faricimab n=331 og aflibercept n=327).

Randomiseringen var stratificeret efter synsstyrke målt ved ETDRS bogstav score, *low luminance deficit* og region (USA, Canada, Asien og resten af verden).

Patienter i aflibercept-armen blev behandlet med tre månedlige injektioner efterfulgt af et fast 8 ugers behandlingsinterval. Patienter behandlet med aflibercept fortsatte det faste 8 ugers behandlingsinterval frem til og med uge 108.

Patienter i faricimab-armen blev efter 4 månedlige injektioner (dag 1, uge 4, 8 og 12) vurderet ved uge 20 og 24 ift. protokol defineret sygdomsaktivitet baseret på strukturelle og funktionelle kriterier samt behandlende læges kliniske vurdering. Patienter med aktiv sygdom ved uge 20 fortsatte herefter med fast behandlingsinterval hver 8. uge frem til uge 60. Patienter med aktiv sygdom ved uge 24, udover dem, der i forvejen var på 8 ugers behandlingsinterval, fortsatte herefter 12 ugers behandlingsinterval frem til uge 60. Patienter, der ikke havde sygdomsaktivitet ved uge 20 eller 24, blev behandlet med 16 ugers behandlingsinterval frem til uge 60. Efter uge 60 fulgte alle faricimab behandlede patienter et "treat and extend" baseret personaliseret behandlingsregime, hvor behandlingsintervallet blev forlænget med 4 uger (til maksimum 16 uger), fortsatte med igangværende behandlingsinterval eller reducerede med 4 eller 8 uger (til minimum hver 8. uge) afhængig af sygdomsaktivitet. Sygdomsaktivitet blev vurderet ud fra *central subfield thickness* (CST), synsstyrke (BCVA) og tilstedeværelse af/mangel på nye makulære blødninger ved aktive behandlingsbesøg.



For at bibeholde blindingen mødte patienterne til besøg hver 4. uge uanset behandlingsarm og modtog *sham* injektioner, når de ikke modtog aktiv behandling

I begge studier var det primære effektmål ændring i synsstyrke (BCVA) vurderet ved gennemsnitlig ændring i antal ETDRS-bogstaver sammenlignet med baseline over uge 40, 44 og 48.

Sekundære effektmål inkluderede ændring i BCVA over tid, andel af patienter, der undgik synstab ≥ 15 , ≥ 10 eller ≥ 5 ETDRS-bogstaver, andel af faricimab behandlede patienter på hhv. 8 uger, 12 uger og 16 ugers behandlingsinterval ved uge 48, 60 og 112, antal injektioner administreret over uge 48, 60 og uge 112, gennemsnitlig ændring i central *subfield* tykkelse (CST) over uge 40, 44 og 48 og over tid samt sikkerhed.

Ændringer fra baseline i *National Eye Institute 25-Item Visual Function Questionnaire (NEI VFQ-25)* sammensat score ved uge 48 blev inkluderet som et eksplorativt effektmål.

Alle effektanalyser blev udført på ITT-populationen (alle patienter randomiserede i studierne). Sikkerhedsanalyser inkluderede alle randomiserede patienter, der fik mindst én injektion af faricimab eller aflibercept kategoriseret ift. den behandling patienterne reelt fik frem til uge 48.

Tabel 5-1. Oversigt over baselinekarakteristika

		TENAYA		LUCERNE	
Karakteristika		Faricimab 6 mg N=334	Aflibercept 2 mg N=337	Faricimab 6mg N=331	Aflibercept 2 mg N= 327
Alder	gennemsnit (SD), år	75,9 (8,6)	76,7(8,8)	74,8 (8,4)	76,1(8,6)
Køn	n, mænd, (%)	143 (42,8)	126(37,4)	128 (38,7)	139 (42,5)
	n, kvinder, (%)	191(57,2)	211 (62,6)	203 (61,3)	188(57,5)
Etnicitet	Kaukasier, (%)	303(90,7)	302(89,6)	278 (84)	270 (82,6)
	Asiat, (%)	26(7,8)	28(8,3)	38 (11,5)	34(10,4)
	Afroameri- kaner, (%)	0	3(0,9)	2 (0,6)	5(1,5)



		TENAYA		LUCERNE	
	Indfødt amerikaner / indfødt Alaska, (%)	1(0,3)	2(0,6)	1(<1)	0
	Andet, n (%)	4(1,2)	2(0,6)	12 (3,6)	18 (5,5)
Synsstyrke	BVCA*, ETDRS-bogstaver, Mean (SD)	61,3(12,5)	61,5(12,9)	58,7 (14)	58,9(13,3)
	≥ 74 bogstaver, n (%)	47(14,1)	52(15,4)	45 (13,6)	39 (11,9)
	55-73 bogstaver, n (%)	200(59,9)	201(59,6)	181 (54,7)	183 (56)
	≤ 54 bogstaver, n (%)	87(26,0)	84(24,9)	105 (31,7)	105(32,1)
Central <i>subfield</i> tykkelse (CST)	Mean (SD), μm	360,5 (124,1)	356 (107)	353,1 (120,1)	359 (131,1)
Type af choroidal neovaskularisering (CNV)	Klassisk og overvejende klassisk (%)	101 (30)	92 (28)	104 (32)	125 (38)
	Minimalt klassisk (%)	32 (10)	30 (9)	30 (9)	31 (9)
	Skjult (okkult) (%)	177 (53)	174 (52)	171 (52)	140 (43)



		TENAYA		LUCERNE	
	Polypoidal Choroidal Vasculopati	6 (1,8)	6 (1,8)	5(1,5)	8(2,4)
	Retinal angiomatøs proliferation	14 (4)	27 (8)	14 (4)	15(5)
Læsions- område forbundet med CNV	Mean (SD), mm ²	4,7	4,5	4,7	4,3

Baselinekarakteristika for de inkluderede studier fremgår af Tabel 5-1.

På tværs af behandlingsarmene og studierne var den gennemsnitlige alder 74,8-76,7 år. Synsstyrken var en smule højere i TENAYA (61,3-61,5 ETDRS-bogstaver) end i LUCERNE (58,7-58,9 ETDRS-bogstaver) og hos 24,9-26,0 % af patienterne i TENAYA var baseline BCVA på ≤ 54 sammenholdt med 31,7-32,1 % i LUCERNE. De fleste patienter i begge studier havde en synsstyrke imellem 73-55 bogstaver. Gennemsnitlig CST var 353,1-360,5 μm og et gennemsnitligt læsionsområde forbundet med CNV på 4,3-4,7 mm^2 . Ift. typen af CNV havde hovedparten af patienterne okkulte læsioner.

Fagudvalget vurderer, at baselinekarakteristika er godt afbalancerede mellem behandlingsarmene i de to studier. Der er ikke nogen betydende forskelle imellem de to studier. Patientpopulationerne er sammenlignelige med dansk klinisk praksis.

5.1.2 Databehandling og analyse

I dette afsnit er datagrundlaget, databehandlingen og analyserne for hvert effektmål beskrevet.

I studierne TENAYA og LUCERNE bliver faricimab sammenlignet direkte med aflibercept [3]. Analysen vedr. effekt er foretaget på ITT-populationen (defineret som alle randomiserede patienter, grupperet ift. det lægemiddel patienten blev randomiseret til). Analysen vedr. sikkerheder er foretaget på safety-populationen (defineret som randomiserede patienter, der modtog minimum én dosis lægemiddel, i det øje benævnt "studie-øjet". Analysen er grupperet ift. det lægemiddel, patienten modtog i forsøget).

Analysen vedr. det primære effektmål samt sekundære kontinuære effektmål blev foretaget ved *mixed model for repeated measures (MMRM)*. Analyserne blev justeret for stratifikationsfaktorerne: synsstyrke, *low luminance deficit* og region (USA, Canada, Asien og resten af verden). Manglende data blev imputeret med formodning om *missing at*



random. Ift. dikotome sekundære effektmål blev andelen af patienter i hver behandlingsarm og forskellen mellem behandlingsarmene estimeret ved brug af Cochran-Mantel-Haenszels metode. Relativ risiko er udregnet ujusteret, dvs. som ratioen mellem raterne.

Medicinrådet benytter én samlet analyse, hvor datagrundlaget udgøres af de to studier kombineret til besvarelse af det kliniske spørgsmål. Virksomheden har leveret denne analyse og oplyst, at analysen er foretaget på tilsvarende vis som beskrevet ovenfor for de enkelte studier med den forskel, at studie er tilføjet som kovariat i MMRM-modellerne og til stratifikationen i Cochran-Mantel-Haenszel beregningerne.

Protokolafvigelser grundet COVID-19

TENAYA og LUCERNE blev gennemført under COVID-19-pandemien, hvilket har medført, at flere patienter ikke har mødt til behandling eller observation i studiet. I primæranalysen blev der derfor skelnet mellem, om begivenheder såsom udeblivelser var relateret til COVID-19 eller ej. Den primære analyse ekskluderede målinger efter et COVID-19-relateret event (eksempelvis COVID-19-relateret behandlingsophør i studiet, brug af enhver ikke tilladt systemisk behandling eller en manglende behandling i det inkluderede øje i studiet). For events, der ikke var COVID-19-relaterede (eksempelvis behandlingsophør grundet bivirkninger, manglende effekt m.fl.), blev alle observerede værdier anvendt. For at vurdere betydningen af COVID-relaterede event i den primære analyse blev der foretaget sensitivitsanalyser og supplerende analyser, hvor der blev anvendt alternative handlestrategier for manglende data og samtidige events.

Mindst én større afvigelse fra opfølgninger og/eller behandling blev rapporteret hos 45,2 % af patienterne i TENAYA og 38,6 % af patienterne i LUCERNE. Disse var generelt velbalanceret på tværs af behandlingsarmene. Hovedparten af afvigelserne blev betragtet som procedurerelaterede (TENAYA 43,5 %, LUCERNE 35,6 %), hvoraf 23,3 % patienter i TENAYA og 20,1 % i LUCERNE udeblev fra minimum 2 *loading* doser, begge besøg til vurdering af sygdomsaktivitet eller besøg i løbet af ugerne 36, 40, 44 eller 48. EMA har (baseret på sensitivitsanalyser mm.) vurderet, at dette ikke har påvirket effektestimaterne og at yderligere opfølgning derfor ikke er nødvendig for at understøtte robustheden af studiets resultater.

Tidshorisont

De primære og sekundære effektmål opgøres ved 48-ugers opfølgningstid. Medicinrådet ønsker data med så lang opfølgningstid som muligt. Virksomheden har gjort opmærksom på, at effektestimater efter 110 ugers opfølgningstid er offentliggjort ved en konference, og at disse resultater (*data on file*) kan publiceres i denne rapport.

5.1.3 Resultater per effektmål

Resultater og vurdering af de kritiske og vigtige effektmål følger nedenfor for den samlede analyse af TENAYA og Lucerne. I Bilag 2 fremgår resultater fra hvert studie.



Præsentation af resultater for synsstyrke, synsstabilisering (kritisk)

Effekt målet synsstabilisering er kritisk for patienterne, fordi det primære mål med behandling af våd AMD er at hindre yderligere synstab.

I både TENAYA og LUCERNE var andelen af patienter med synstab mindre eller lig med 15 ETDRS-bogstaver fra baseline sammenlignelig mellem behandlingsarmene i ugerne 104, 108 og 112 med 92,2 % (95 % KI 90,1; 94,3) i faricimab-armen og 90,1 % (95 % KI 87,8; 92,5) i aflibercept-armen og en absolut forskel imellem behandlingsarmene på 2,1 % (95 % KI -1,1; 5,2). Den ujusterede relative effektforhold (RR) er 1,0 (95 % KI 0,9; 1,1).

Tabel 5-2. Resultater for andel patienter der opnår synsstabilisering

Synsstyrke (visus), synsstabilisering	Samlet analyse, TENAYA og LUCERNE	Forskel i absolutte tal	Forskel i relative tal
Andel patienter med synstab mindre end 15 ETDRS-bogstaver (95 %KI)	Faricimab 6 mg N=665 N§=569 92,2 % (95 % KI 90,1; 94,3)	Aflibercept 2 mg N=664 N§=567 90,1 % (95 % KI 87,8; 92,5)	2,1 %-point 1,0 (95% KI 0,9; 1,1) (95 % KI -1,1; 5,2)

N§=antal patienter med mindst én evaluerbar vurdering. Den absolutte forskel er beregnet baseret på justerede proportioner, mens den relative effektforhold er beregnet baseret på proportioner, der ikke er justeret for kovariate.

Fagudvalgets konklusion på effekt målet synsstyrke, synsstabilisering

Den absolutte effektforhold imellem faricimab og aflibercept er 2,1 %-point, hvilket er mindre end den mindste klinisk relevante forskel (MKRF). Den ujusterede relative effektforhold viser ingen væsentlig forskel imellem faricimab og aflibercept. Baseret på dette, vurderer fagudvalget, at der ikke er nogen klinisk betydende forskel mellem de to lægemidler, ift. andel af patienter, der opnår synsstabilisering.

Præsentation af resultater for synsstyrke, gennemsnitlig forskel (vigtig)

Gennemsnitlig ændring i synsstyrken er et vigtigt effekt mål, fordi en andel af patienter kan opnå en forbedring af synsstyrken ved behandling med VEGF-hæmmere. Fagudvalget forventer, at synsforbedring vil afspejle sig i den gennemsnitlige synsstyrke. Den gennemsnitlige ændring i BCVA fra baseline til ugerne 104, 108 og 112 var 4,1 ETDRS-bogstaver (95 % KI; 3,0;5,3) i faricimab-armen og 4,0 ETDRS-bogstaver (95 % KI, 2,8 til 5,1) i aflibercept-armen. Forskellen mellem de 2 behandlingsarme var 0,2 ETDRS-bogstaver (95 % KI: -1,5 til 1,8). Da nedre grænse af konfidensintervallet ligger indenfor non-inferioritetsmarginen på 4 bogstaver, opnåede faricimab non-inferioritet ift. aflibercept. Resultaterne var konsistente på tværs af sensitivitet- og supplerende analyser inklusiv i Per-Protocol populationen (alle randomiserede patienter i studiet, som fik mindst én behandling med aflibercept eller faricimab, og som ikke havde en større protokoldeviation, der påvirkede effektvurdering eller bestemmelse af behandlingsinterval).



Tabel 5-3. Resultater for gennemsnitlig forskel i synsstyrke

Synsstyrke (visus), gennemsnitlig forskel	Samlet analyse TENAYA og LUCERNE		Forskel i absolutte tal
Gennemsnitlig ændring i ETDRS-bogstaver	Faricimab 6 mg N=665	Aflibercept 2 mg N=664	
	N§=569	N§=567	
	4,1	4,0	0,2
	(95 % KI 3,0 til 5,3)	(95 % KI 2,8 til 5,1)	95 % KI (-1,5 til 1,8)

N§=antal patienter med mindst én evaluerbar vurdering.

Fagudvalgets konklusion på effektmålet synsstyrke, gennemsnitlig ændring

Den absolutte effektforskel imellem faricimab og aflibercept er 0,2 ETDRS-bogstaver, hvilket er mindre end den mindste klinisk relevante forskel. Baseret på dette, vurderer fagudvalget, at der ikke er klinisk betydende forskel mellem de to lægemidler, ift. andel af patienter, der opnår synsstabilisering.

Præsentation af resultater vedr. livskvalitet (vigtig)

Den justerede gennemsnitlige ændring fra baseline i ugerne 104, 108 og 112 i livskvalitet målt ved VFQ-25 var 2,4 point (95 % KI 1,5;3,4) i faricimab-armen og 2,2 point (95 % KI 1,2; 3,2) i aflibercept-armen. Forskellen mellem de 2 behandlingsarme var 0,2 point (95 % KI -1,1; 1,6).

Tabel 5-4. Resultater vedr. livskvalitet (målt ved VFQ-25)

Livskvalitet, VFQ-25	Samlet analyse TENAYA og LUCERNE		Forskel i absolutte tal
Gennemsnitlig ændring i livskvalitet (point), komposit score	Faricimab 6 mg N=665	Aflibercept 2 mg N=664	
	N§= 584	N§= 587	
	2,4	2,2	0,2 point
	(95 % KI 1,5;3,4)	(95 % KI 1,2; 3,2)	(95 % KI -1,1; 1,6)

Fagudvalgets konklusion vedr. effektmålet livskvalitet

Den absolutte effektforskel imellem faricimab og aflibercept er 0,2 point (95 % KI -1,1; 1,6), hvilket er mindre end den mindste klinisk relevante forskel. Baseret på dette,



vurderer fagudvalget, at der ikke er klinisk betydende forskel mellem de to lægemidler, ift. effektmålet livskvalitet.

Bivirkninger, subfoveal fibrose

Som beskrevet i protokollen er effektmålet subfoveal fibrose kritisk for sammenligningen af lægemidlernes værdi, fordi subfoveal fibrose fører til ødelæggelse af nethindens arkitektur og dermed et varigt synstab. Fagudvalget vurderer derfor, at det er uacceptabelt, hvis én VEGF-hæmmer medfører flere tilfælde af fibrose end de øvrige VEGF-hæmmere.

Virksomheden har leveret *data on file* for dette effektmål.

Tabel 5-5. Resultater vedr. andel patienter, der udvikler subfoveal fibrose

Subfoveal fibrose	Samlet analyse TENAYA og LUCERNE		Forskel i absolutte tal	Forskel i relative tal
Andel patienter, der oplever subfoveal fibrose	Faricimab 6 mg N=665	Aflibercept 2 mg N=664		
	N§=NA	N§= NA	-0,2 %-point	
	3 % (95 % KI NA)	3,2 % (95 % KI NA)	(95 % KI NA)	0,9 (95 % K 0,5; 1,6)

I faricimab-armen var der 3 % af patienterne, der udviklede subfoveal fibrose, mens dette var tilfældet for 3,2 % af patienterne i aflibercept-armen. Dette resulterer i en forskel på -0,2 %-point. Virksomheden har ikke oplyst om usikkerheder vedr. disse estimater. Den relative effektforskel er 0,9 (95 % KI 0,5; 1,6).

Fagudvalgets konklusion vedr. subfoveal fibrose

Den absolutte effektforskel imellem faricimab og aflibercept er mindre end den mindste klinisk relevante forskel. Estimatet vedr. den relative risiko understøtter, at der ikke er forskel mellem de to lægemidler. Fagudvalget vurderer, at data vedr. subfoveal fibrose ikke indikerer, at der skulle være flere tilfælde af denne hændelse ved brug af faricimab end ved behandling med aflibercept. Fagudvalget vurderer dermed, at forekomsten af subfoveal fibrose er ens for faricimab og aflibercept.

5.1.3.1 Bivirkninger

Andel, der oplever behandlingskrævende inflammation

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



behandlingskrævende inflammation er generende for patienten og kan medføre komplikationer, hvorfor det er nødvendigt med flere kontrolbesøg samt ovennævnte behandlinger.

Virksomheden har leveret *data on file* for dette effektmål.

Tabel 5-6. Resultater vedr. andel patienter, der udvikler behandlingskrævende inflammation

Behandlingskrævende inflammation	Samlet analyse TENAYA og LUCERNE		Forskel i absolutte tal	Forskel i relative tal
Andel patienter, der udvikler behandlingskrævende inflammation	Faricimab 6 mg N=665	Aflibercept 2 mg N=664		
	N§=	N§=		
	3,3 %	2,0 %	1,3 %-point	1,7
	(95 % KI ikke oplyst)	(95 % KI ikke oplyst)	(95 % KI ikke oplyst)	(95 % KI 0,8; 3,3)

I faricimab-armen var der 3,3 % af patienterne, der udviklede behandlingskrævende inflammation, mens dette var tilfældet for 2,0 % af patienterne i aflibercept-armen. Dette resulterer i en forskel på 1,3 %-point. Virksomheden har ikke oplyst om usikkerheder vedr. disse estimater. Den relative effektforskel (RR) er 1,7 (95 % KI 0,8; 3,3).

De hyppigst rapporterede intraokulære inflammationer for faricimab er inflammation i regnbuelegemet (uveitis) samt inflammation i glaslegemet (vitritis).

Fagudvalgets konklusion vedr. behandlingskrævende inflammation

Den absolutte effektforskel imellem faricimab og aflibercept er 1,3 %-point, hvilket er mindre end den mindste klinisk relevante forskel. Der er dog intet konfidensinterval på estimatet, hvorfor der ikke kan konkluderes på dette alene. Estimatet vedr. den relative risiko indikerer, at faricimab kunne medføre flere behandlingskrævende inflammationer, men konfidensintervallet er meget bredt og inkluderer 1. Fagudvalget vurderer, at inflammation altid medfører en risiko for komplikationer, som kan medføre synstab. De fleste af de nævnte bivirkninger er dog milde eller moderate. På det nuværende grundlag vurderer fagudvalget, at det ikke kan konkluderes, at der er flere tilfælde af behandlingskrævende inflammation ved behandling med faricimab.

Andel, der oplever alvorlige bivirkninger

I behandlingsvejledningen har fagudvalget gennemgået uønskede hændelser fremfor bivirkninger, da der i flere studier ikke var opgjort uønskede hændelser. Fagudvalget har valgt at gennemgå uønskede hændelser for vurderingen af faricimab for at være konsekvent ift. behandlingsvejledningen. Effektmålene vil dog blive benævnt som i



protokollen samt behandlingsvejledningen (dvs. bivirkninger fremfor uønskede hændelser).

For del-effekt målet *andel patienter, som oplever alvorlige bivirkninger*, har fagudvalget i behandlingsvejledningen fokuseret på summen af okulære og non-okulære bivirkninger. Fagudvalget accepterer dog virksomhedens tilgang ift. at opdele effekt målet i hhv. okulære og non-okulære uønskede hændelser.

Tabel 5-7. Resultater vedr. andel patienter, der oplever alvorlige bivirkninger

Alvorlige bivirkninger	Samlet analyse TENAYA og LUCERNE		Forskel i absolutte tal	Forskel i relative tal
Andel patienter, der oplever alvorlige bivirkninger, okulære	Faricimab	Aflibercept		
	6 mg N=665	2 mg N=664		
	N§=664	N§=662		
	4,4 %	4,4 %	< 0,1 %-point	1,0 (95 % KI 0,6; 1,7)
Andel patienter, der oplever alvorlige bivirkninger, non-okulære	N§= 664	N§= 662		
	20,8 %	24,5 %	-3,7 %-point	0,9 (95 % KI 0,7; 1,1)

Fagudvalgets konklusion vedr. andel der oplever alvorlige bivirkninger.

I faricimab-armen var der 4,4 % af patienterne, der udviklede en alvorlig okulær hændelse, mens dette var tilfældet for 4,4 % af patienterne i aflibercept-armen. Dette resulterer i en forskel på < 0,1 %-point, hvilket er mindre end den mindste klinisk relevante forskel. Virksomheden har ikke oplyst om usikkerheder på disse estimer. Den relative effekt forskel (RR) er 1,0 (95 % KI 0,6; 1,7).

I faricimab-armen var der 20,8 % af patienterne, der udviklede en alvorlig non-okulær hændelse, mens dette var tilfældet for 24,5 % af patienterne i aflibercept-armen. Dette resulterer i en forskel på -3,7 %-point, hvilket er mindre end den mindste klinisk relevante forskel på 5 %. Virksomheden har ikke oplyst om usikkerheder på disse estimer. Den relative effekt forskel (RR) er 0,9 (95 % KI 0,7; 1,1).

Baseret på dette vurderer fagudvalget, at der ikke er væsentlig forskel imellem faricimab og aflibercept ift. alvorlige uønskede hændelser.

Kvalitativ gennemgang af bivirkninger

Fagudvalget har nedenfor foretaget en narrativ gennemgang af bivirkninger, baseret på produktresuméet for faricimab [5]. Fagudvalget vurderer, at bivirkningsprofilerne overordnet set er sammenlignelige for faricimab og aflibercept.



De bivirkninger, som patienterne hyppigst rapporterer ved behandling med faricimab, er grå stær (katarakt), blødninger i øjets slimhinde (konjunktivit), forhøjet intraokulært tryk, "flydere" (Mouches Volantes) og smerter. Disse bivirkninger er ubehagelige for patienterne, men fagudvalget anser dem ikke som værende alvorlige, da de ikke medfører synstab. Desuden er langt de fleste hændelser forbigående.

De alvorligste bivirkninger var inflammation i regnbuelegemet (uveitis), inflammation i glaslegemet (vitritis) og inflammation i øjenæblet (endofthalmitis) samt nethinderifter og nethindeløsning.

Fagudvalget bemærker, at erfaring med de øvrige lægemidler til indikationen viser, at den alvorligste bivirkning (inflammation i øjenæblet, endofthalmitis) er en risiko ved intravitreale injektioner. Jo flere injektioner der foretages, jo flere tilfælde af endofthalmitis vil der forventes.

De vigtigste forskelle mellem faricimab og aflibercept gennemgås nedenfor.

Retinal pigmentepitelrift

Jf. EMAs produktresumé medfører behandling med faricimab oftere rifter i det retinale pigmentepitel (2,9 %) end behandling med aflibercept (1,4 %). Derfor anbefales det, at der vises særlig forsigtighed ved behandling med faricimab hos patienter i forhøjet risiko for retinal pigmentepitelrift (patienter med udtalt retinal pigmentepitelløsning). Risikoen for denne bivirkning var størst under støddosis og de fleste tilfælde var milde eller moderate uden at påvirke patienternes synsstyrke [5].

Retinal arterieokklusion og nethinde vaskulitis

Aflibercept medfører ikke disse bivirkninger, men de har været rapporteret for et andet lægemiddel til indikationen (brolocizumab), hvorfor fagudvalget har særligt fokus på, at nye lægemidler til indikationen ikke medfører lignende bivirkninger. Jf. EMAs EPAR [6] er der ikke fundet højere forekomst af disse bivirkninger ved behandling med faricimab. Fagudvalget understreger dog, at det er usandsynligt, at et klinisk studie kan afdække, om en uønsket hændelse med den givne hyppighed forekommer for hyppigt.

5.1.4 Evidensens kvalitet

Medicinerådet har anvendt GRADE til at foretage en systematisk og transparent vurdering af kvaliteten af evidensen. Nedenfor følger en beskrivelse af vurderingen af de væsentligste domæner for det kliniske spørgsmål. Vurdering af risikoen for bias ved [Cochrane risk of bias tool 2.0](#) ved de enkelte studier fremgår af bilag 1. Den fuldstændige GRADE-vurdering og begrundelserne er samlet i en GRADE-profil (bilag 2). RoB gennemgangen viste ingen forbehold ved studiets design, udførelse eller analyse. Ift. GRADE er der nedgraderet ét niveau grundet *imprecision* for subfoveale fibrose, behandlingskrævende inflammation og okulære uønskede hændelser, grundet brede konfidensintervaller for den relative effektforskel. Evidensens kvalitet er dermed moderat, hvilket betyder, at nye studier med lav sandsynlighed vil ændre konklusionen.



5.1.5 Fra evidens til anbefaling

Den direkte sammenligning viser, at faricimab og aflibercept er ligestillede hvad angår effekt og sikkerhed. For effektmålerne *synsstabilisering*, *gennemsnitlig ændring i synsstyrke* og *livskvalitet* vurderer fagudvalget, at der ikke kan påvises en forskel mellem faricimab og aflibercept. Fagudvalget vurderer, at forekomsten af subfoveal fibrose er ens for faricimab og aflibercept. Ift. forekomsten af behandlingskrævende inflammationer er konfidensintervallet for den relative risiko meget bredt og inkluderer 1. På det nuværende grundlag vurderer fagudvalget, at det ikke kan konkluderes, at der er flere tilfælde af behandlingskrævende inflammation ved behandling med faricimab. Fagudvalget vurderer, at der ikke er forskel imellem faricimab og aflibercept ift. alvorlige uønskede hændelser, og gennemgangen af bivirkningsprofilerne viser, at disse overordnet er ens for faricimab og aflibercept.



6. Referencer

1. Regula JT, Lundh von Leithner P, Foxton R, Barathi VA, Cheung CMG, Bo Tun SB, et al. Targeting key angiogenic pathways with a bispecific Cross MA b optimized for neovascular eye diseases . EMBO Mol Med. 2016;8(11):1265–88.
2. Saharinen P, Eklund L, Alitalo K. Therapeutic targeting of the angiopoietin–TIE pathway. Nature Publishing Group [internet]. 2017;16. Tilgængelig fra: www.nature.com/nrd
3. Heier JS, Khanani AM, Quezada Ruiz C, Basu K, Ferrone PJ, Brittain C, et al. Efficacy, durability, and safety of intravitreal faricimab up to every 16 weeks for neovascular age-related macular degeneration (TENAYA and LUCERNE): two randomised, double-masked, phase 3, non-inferiority trials. The Lancet. 2022;399(10326):729–40.
4. CHMP. Assessment report, faricimab, age-related macular degeneration [internet]. 2022. Tilgængelig fra: www.ema.europa.eu/contact
5. CHMP. SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS, faricimab, age-related macular degeneration. 2002.
6. CHMP. Assessment report, faricimab, age-related macular degeneration [internet]. 2022. Tilgængelig fra: www.ema.europa.eu/contact



7. Versionslog

Versionslog

Version	Dato	Ændring
Version 1.0	23. november 2022	Godkendt af Medicinrådet



8. Bilag

8.1 Bilag 1: Cochrane – risiko for bias

Vurdering af risiko for bias ved [Cochrane risk of bias tool 2.0](#).

Tabel 8-18. Vurdering af risiko for bias.

Bias	Risiko for bias	Uddybning
Risiko for bias i randomiseringsprocessen	Lav	
Effekt af tildeling til intervention	Lav	Patienter og personale ansvarlig for behandling var ikke klar over behandlingsallokering indtil uge 60. I det andet år af studiet (dvs. efter uge 60) blev patienter, som modtog faricimab behandlet ved et personaliseret behandlingsregime, hvorimod patienter, der modtog aflibercept, modtog behandling hver 8. uge. Da alle patienter mødte ind hver 4. uge og modtog SHAM-behandling, når de ikke modtog aktiv behandling, har ovenstående dog ingen konsekvens ift. RoB.
Manglende data for effektmål	Lav	Der er væsentlig flere manglende data end hvad der sædvanligvis ses i studier vedr. våd AMD. Dette skyldes covid-epidemien som påvirkede studiets udførelse, da flere patienter ikke mødte ind til observationer og/eller behandlinger. Der er dog taget forbehold for dette ved tilgangen til manglende data, og der er foretaget sensitivitetsanalyser for at vurdere om problemstillingen har påvirket effektestimaterne fra studiet.
Risiko for bias ved indsamlingen af data	Lav	
Risiko for bias ved udvælgelse af resultater der rapporteres	Lav	
Overordnet risiko for bias	Lav	



8.2 Bilag 2: GRADE

Certainty assessment							№ of patients		Effect		Certainty	Importance
№ of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	faricimab	afilibercept	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
Synsstabilisering												
2	randomised trials	not serious	not serious	not serious	not serious	none	524/569 (92.1%)	511/567 (90.1%)	RR 1.0 (0.9 to 1.1)		⊕⊕⊕⊕ ⊕ High	CRITICAL
Synsforbedring												
2	randomised trials	not serious	not serious	not serious	not serious	none	4.1	4	-	0 (0 to 0)	⊕⊕⊕⊕ ⊕ High	IMPORTANT
Livskvalitet												
2	randomised trials	not serious	not serious	not serious	not serious	none	2.4	2.2	-	0 (0 to 0)	⊕⊕⊕⊕ ⊕ High	IMPORTANT
Subfoveal fibrose												
2	randomised trials	not serious	not serious	not serious	serious ^{a,b}	none	20/665 (3.0%)	21/664 (3.2%)	RR 0.9 (0.5 to 1.6)		⊕⊕⊕⊕ ○ Moderate	IMPORTANT
Behandlingskrævende inflammation												
2	randomised trials	not serious	not serious	not serious	serious ^a	none	22/665 (3.3%)	13/664 (2.0%)	RR 1.7 (0.8 to 3.3)		⊕⊕⊕⊕ ○ Moderate	IMPORTANT
Okulære uønskede hændelser												
2	randomised trials	not serious	not serious	not serious	serious ^a	none	29/664 (4.4%)	29/662 (4.4%)	RR 1.0 (0.6 to 1.7)		⊕⊕⊕⊕ ○ Moderate	IMPORTANT
Non-okulære uønskede hændelser												
2	randomised trials	not serious	not serious	not serious	not serious	none	138/664 (20.8%)	162/662 (24.5%)	RR 0.9 (0.7 to 1.1)		⊕⊕⊕⊕ ⊕ High	IMPORTANT