

# Medicinrådets vurdering af brolocizumab til behandling af våd aldersrelateret makuladegeneration

## Om Medicinrådet

Medicinrådet er et uafhængigt råd etableret af Danske Regioner.

Medicinrådet vurderer, om nye lægemidler og indikationsudvidelser skal anbefales som mulig standardbehandling. Medicinrådet udarbejder også behandlingsvejledninger og rekommandationer for anvendelse af medicin på sygehusene. Derudover kan Medicinrådet tage andre typer sager op, der handler om medicinanvendelse.

## Om vurderingsrapporten

Vurderingsrapporten indeholder Medicinrådets vurdering af, hvilken værdi lægemidlet har for patienten i forhold til nuværende standardbehandling.

Værdien for patienten og omkostningerne for samfundet danner grundlaget for Medicinrådets beslutning om, hvorvidt lægemidlet anbefales som mulig standardbehandling. Dette sammenfatter vi i Medicinrådets anbefaling vedr. lægemidlet.

Lægemidlet er vurderet efter Håndbog for Medicinrådets proces og metode vedr. nye lægemidler og indikationsudvidelser, som du kan finde på Medicinrådets hjemmeside under siden Metoder.

Godkendt af Medicinrådet 25. juni 2020

Dokumentnummer 78594

Versionsnummer 1.0

© Medicinrådet, 2020. Publikationen kan frit refereres med tydelig kildeangivelse.

Medicinrådet, Dampfærgevej 27-29, 3. th., 2100 København Ø

[www.medicinraadet.dk](http://www.medicinraadet.dk)

Sprog: dansk

Format: pdf

## Indhold

1	Medicinrådets konklusion .....	3
2	Begreber og forkortelser .....	5
3	Introduktion.....	6
3.1	Våd aldersrelateret makuladegeneration .....	6
3.2	Brolucizumab .....	8
3.3	Nuværende behandling .....	8
4	Metode .....	9
5	Resultater .....	10
5.1	Klinisk spørgsmål .....	10
5.1.1	Litteratur .....	10
5.1.2	Databehandling og analyse.....	13
5.1.3	Evidensens kvalitet.....	13
5.1.4	Effektestimater og kategorier .....	14
5.1.5	Fagudvalgets konklusion .....	23
6	Andre overvejelser .....	24
7	Relation til behandlingsvejledning.....	24
8	Referencer .....	25
9	Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet .....	27
10	Versionslog .....	28
11	Bilag 1: Studier identificeret af ansøger til belysning af livskvalitet og <i>treat and extend</i> regimer for aflibercept.....	29
12	Bilag 2: Evidensens kvalitet.....	30
12.1	Cochrane, Risk of Bias.....	30
12.2	GRADE-profil, HAWK and HARRIER studierne .....	31
13	Bilag 3: Synsstyrke resultater fra HAWK- and HARRIER-studierne .....	32
14	Bilag 4: bivirkningstyper og frekvens.....	33

## 1 Medicinerådets konklusion

Medicinerådet vurderer, at brolicizumab til behandling af våd AMD giver en negativ værdi sammenlignet med aflibercept.

Medicinerådet har opvejet resultaterne for lægemidternes effekt på synsstabilisering og synsstyrke samt bivirkninger og livskvalitet. Effekten på synsstyrke- og livskvalitet-effektmålene er sammenlignelig mellem brolicizumab og aflibercept. Begge lægemidler sikrer, at ca. 90 % af patienterne opnår synsstabilisering i behandlingsforløbet. Der ses hyppigere forekomst af synstruende bivirkninger, såsom behandlingskrævende inflammation, nethinde arterieokklusion og nethinde vaskulit ved behandling med brolicizumab.

Medicinerådet vurderer desuden, at det ikke kan udelukkes, at brolicizumab medfører flere tilfælde af subfoveal fibrose, som også er en synstruende bivirkning.

Medicinerådet mener, at for at opveje synstruende bivirkninger skal der ses en betragtelig gevinst i effekt på synsstyrken. Medicinerådet mener ikke, at dette er tilfældet. Derfor vurderer Medicinerådet, at brolicizumab grundet de hyppigere synstruende bivirkninger er et dårligere lægemiddel end aflibercept. Endeligt mener Medicinerådet ikke, at den hyppigere forekomst af bivirkninger opvejes af øget bekvemmelighed for patienten, da man kun sparer ca. én injektion over 96 uger i studiet ved at behandle med brolicizumab fremfor aflibercept.

### Medicinerådet kategoriserer lægemidlers værdi i en af følgende kategorier:

- **Stor merværdi:** Der er påvist en stor forbedring i effektforhold i forhold til gældende standardbehandling, eksempelvis markant forbedret overlevelse, markant reduktion i forekomsten af alvorlige symptomer og/eller alvorlige bivirkninger.
- **Moderat merværdi:** Der er påvist en moderat forbedring i forhold til gældende standardbehandling, eksempelvis moderat forbedret overlevelse, moderat reduktion i forekomsten af symptomer og/eller bivirkninger.
- **Lille merværdi:** Der er påvist en lille forbedring i forhold til gældende standardbehandling, eksempelvis en dokumenteret forbedret overlevelse, en reduktion i forekomsten af symptomer og/eller bivirkninger.
- **Merværdi af ukendt størrelse:** Der er påvist en forbedring i forhold til gældende standardbehandling, men størrelsen af forbedring kan ikke bestemmes. Lægemidlets merværdi er som minimum lille, men kunne også være moderat eller stor.
- **Ingen dokumenteret merværdi:** Der er ikke påvist en merværdi i forhold til gældende standardbehandling. Omvendt tyder den tilgængelige evidens heller ikke på, at der er en negativ værdi.
- **Negativ værdi:** Der er påvist en negativ værdi i forhold til gældende standardbehandling.
- **Samlet værdi kan ikke kategoriseres:** På grund af usikkerheder omkring effektforhold er det ikke muligt at kategorisere lægemidlets samlede værdi.

### Medicinerådet vurderer kvaliteten af de data, der ligger til grund for vurderingen af lægemidlet (evidensens kvalitet) i en af følgende GRADE-kategorier:

- **Høj:** Nye studier vil med meget lav sandsynlighed ændre konklusionen.

- **Moderat:** Nye studier vil med lav sandsynlighed ændre konklusionen.
- **Lav:** Nye studier vil med moderat sandsynlighed ændre konklusionen.
- **Meget lav:** Nye studier vil med høj sandsynlighed ændre konklusionen.

## 2 Begreber og forkortelser

AMD	Aldersrelatereret makuladegeneration
CI	Konfidensinterval ( <i>Confidence interval</i> )
DME	Diabetisk makulaødem ( <i>Diabetic macula edema</i> )
EMA	Det Europæiske Lægemiddelagentur ( <i>European Medicines Agency</i> )
EPAR	<i>European Public Assessment Report</i>
ETDRS	<i>Early Treatment Diabetic Retinopathy Study</i>
FA	Fluorescein angiografi
GRADE	System til at vurdere evidens ( <i>Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation</i> )
HR	<i>Hazard ratio</i>
ITT	<i>Intention to treat</i>
OCT	Optisk kohærens tomografi ( <i>Optical coherence tomography</i> )
OR	<i>Odds ratio</i>
PICO	Population, intervention, komparator og effektmål ( <i>Population, Intervention, Comparator and Outcome</i> )
PIGF	Placental vækstfaktor ( <i>placental growth factor</i> )
PP	<i>Per-protocol</i>
RADS	Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin
RCT	Randomiseret kontrolleret studie ( <i>Randomised Controlled Trial</i> )
RR	Relativ risiko
RVO	Retinal veneokklusion
SMD	<i>Standardized Mean Difference</i>
SpC	Produktresumé ( <i>Summary of product characteristics</i> )
VEGF	<i>Vascular endothelial growth factor</i>
VFQ	<i>Visual Function Questionnaire</i>

### 3 Introduktion

Formålet med Medicinrådets vurdering af brolicizumab til våd aldersrelateret makuladegeneration (våd AMD) er at vurdere den værdi, lægemidlet har sammenlignet med dansk standardbehandling.

Vurderingen er udarbejdet, fordi Medicinrådet har modtaget en endelig ansøgning fra Novartis Healthcare A/S. Vi modtog ansøgningen den 2. april 2020.

De kliniske spørgsmål er:

*Hvad er værdien af brolicizumab sammenlignet med aflibercept til voksne patienter med våd AMD?*

#### 3.1 Våd aldersrelateret makuladegeneration

Aldersrelateret makuladegeneration (AMD) er en kronisk øjenssygdom i den centrale del af nethinden (makula, kaldes også 'den gule plet'), som fører til skader i og svækkelse af øjets nethinde grundet aldring, se figur 1 [1]. AMD er kendetegnet ved tiltagende og vedvarende svækkelse af det skarpe syn. Globalt er sygdommen årsag til 8,7 % af alle tilfælde af blindhed [2]. AMD rammer aldersgruppen over 50 år og er den hyppigste årsag til svagsynethed og social blindhed i Danmark. Ved social blindhed forstås en synsstyrke  $\leq 0,1$  på det bedste øje, hvilket medfører problemer med at færdes socialt, se tabel 1. Denne synsstyrke svarer til optagelseskriteriet i Dansk Blindesamfund. Der findes to typer AMD: våd og tør. Våd AMD opstår, fordi væske ophobes i nethinden, mens tør AMD skyldes, at nethindens celler går til grunde. Der findes på nuværende tidspunkt ingen EMA-godkendt medicinsk behandling til tør AMD.

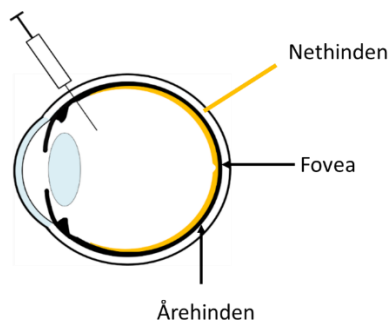
**Tabel 1: Oversigt over ETDRS synsstyrke-måleskalaen**

Funktion	Bogstaver (ETDRS*)	Decimalværdi
"Normalt syn"	85	1,0
Kørekortgrænse	70	0,5
Læseproblemer	60	0,33
"Social blindhed"	35	0,1

\* Early Treatment of Diabetic Retinopathy Study.

Våd AMD udgør ca. 15-20 % af alle AMD-tilfælde. Forekomsten af våd AMD er stigende, primært på grund af det øgede antal ældre borgere [3]. Sygdommen begynder hyppigst i det ene øje, men hos 20-25 % af patienterne påvirkes begge øjne.

**Figur 1, øjets opbygning**



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

Våd AMD udvikler sig ofte hurtigt efter diagnostetidspunktet og vil i de fleste tilfælde, hvis ubehandlet, medføre et større synstab. Sygdommen er karakteriseret ved dannelsen af nye blodkar udgående fra årehinden [4]. Nydannelsen af blodkar stimuleres blandt andet af høje koncentrationer af vascular endothelial growth factor (VEGF) [5]. De nydannede blodkar er skrøbelige og utætte, så de lækker væske, som ophobes under eller inde i nethinden. Væskehobningen kan medføre fortykkelse af den centrale del af nethinden i makulaområdet (ødem) [6]. Disse forandringer resulterer i tiltagende synstab. Patienten vil typisk opleve fremadskridende synsforvrængning, udfald i synsfeltet omkring fiksationspunktet (som opleves som blinde pletter) og problemer med læsning [7]. Diagnosen stilles ved detaljerede øjenundersøgelser, bl.a. optisk kohærens tomografi (OCT) scanning, inspektion eller foto af nethinden (oftalmoskopi) og kontrastundersøgelser.

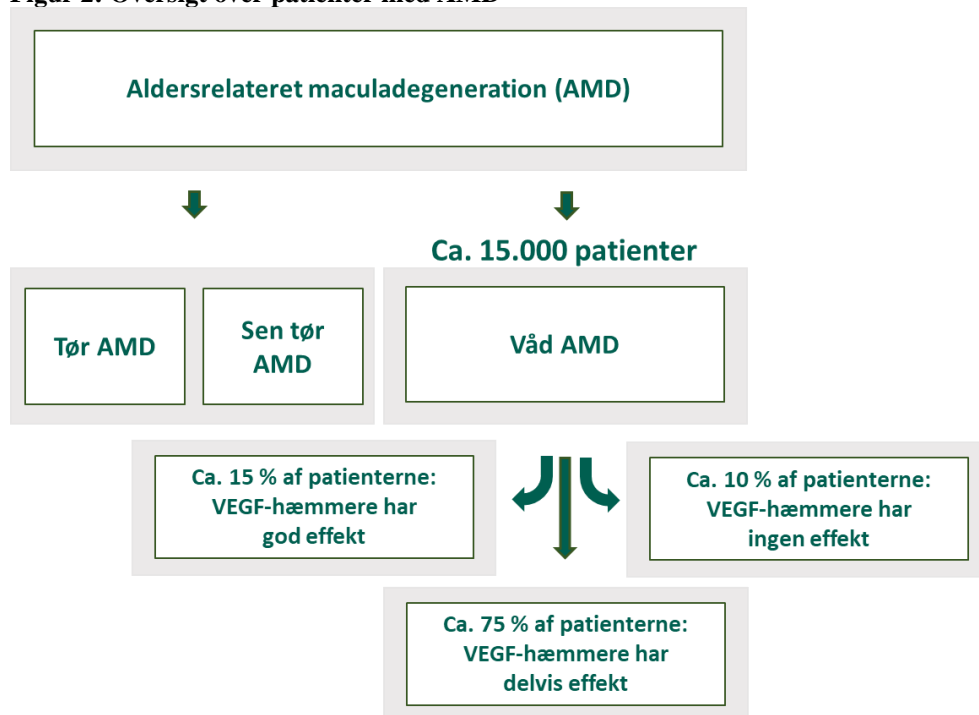
#### *VEGF-hæmmere*

Ved våd AMD er der en overproduktion af VEGF, som stimulerer dannelse af nye blodkar fra årehinden. Dette medfører blødninger og væskeudsivning med en destruktiv effekt på nethindens væv til følge. VEGF-hæmmere er antistoffer, som binder VEGF-A og hæmmer dannelsen af nye blodkar og derved udsivningen af væske. Tidlig diagnosticering og behandling, samt tæt opfølgning er essentiel, da sen diagnosticering og underbehandling kan føre til ødelæggelse af nethinden og uopretteligt synstab [6].

Gruppen af patienter med våd AMD er heterogen, med forskellig sygdomsaktivitet, hvorfor behandlingsforløbet kan variere fra patient til patient. Våd AMD kan opdeles på baggrund af effekten af behandling med VEGF-hæmmere, se figur 2. På nuværende tidspunkt kan man ikke afgøre, hvor god effekt patienten vil have af behandlingen, før virkningen af den indledende støddosis (bestående af tre injektioner) er vurderet.



**Figur 2: Oversigt over patienter med AMD**



Der er ca. 15.000 patienter med våd AMD i Danmark. Sygdommen kan opdeles på baggrund af effekten af behandlingen, dvs. om VEGF-hæmmere har god, delvis eller ingen effekt.

### 3.2 Brolucizumab

Brolucizumab er et monoklonalt antistof, som hæmmer VEGF-A og dermed forhindrer at VEGF-A bindes til VEGF-receptorer.

Brolucizumab udbydes som en 120 mg/ml opløsning i en fyldt injektionssprøjte klar til brug.

Den anbefalede dosis er 6 mg (0,05 ml), administreret som en injektion i øjets glaslegeme, også kaldet intravitreal injektion (se figur 1). Behandling med brolucizumab opstartes med tre injektioner, som gives med en måneds mellemrum. Efter de første tre doser skal patienten til en kontrol, hvor sygdomsaktiviteten undersøges. Den efterfølgende behandling tilrettelægges på baggrund af sygdomsaktiviteten. Hvis der ved en kontrol opdages fortykkelse af nethinden (ødem), blødning i makulaområdet eller synstab, er dette udtryk for sygdomsaktivitet. Patienter med lav sygdomsaktivitet vil blive behandlet hver 12. uge. Patienter med høj sygdomsaktivitet vil blive behandlet hver 8. uge. Lægen kan individualisere behandlingen yderligere, afhængig af sygdomsaktiviteten.

### 3.3 Nuværende behandling

Det primære formål med behandling af våd AMD er at hindre en forværring af den synsstyrke, der var ved behandlingens opstart. Hertil vil visse patienter opleve synsforbedring ved behandling med VEGF-hæmmere.

#### *Behandling med VEGF-hæmmere*

Behandling med VEGF-hæmmere blev introduceret i Danmark i 2006 og er i dag 1. linje behandling ved våd AMD. RADS ligestillede i 2016 to VEGF-hæmmere, aflibercept og ranibizumab, til behandling af patienter med våd AMD [8]. Aflibercept er 1. valg i lægemiddelrekommandationen [9]. Et dansk studie har vist, at

incidensen af social blindhed er faldet med over 50 % fra 2000 til 2010 efter introduktionen af behandling med VEGF-hæmmere [10].

#### *Forbrug af VEGF-hæmmere i Danmark*

Behandling med VEGF-hæmmere, samt monitorering af behandlingsresponsen, foregår i sygehusregi på udvalgte øjenafdelinger fordelt i alle landets regioner. Som nævnt i afsnit 3.1 er tidlig diagnosticering og behandling samt tæt opfølgning essentiel, da sen diagnosticering og underbehandling kan føre til ødelæggelse af nethinden og uopretteligt synstab [6].

Øjenlægerne anvender i dag primært forskellige OCT-teknologier til at vurdere sygdomsaktivitet samt til at vejlede deres behandlingsbeslutninger. Andre tegn på sygdomsaktivitet, som eksempelvis blødninger, medtages også i vurderingen. Det er vist, at en kvalitativ vurdering af OCT-scanninger er bedre til at opdage væske i makula, dvs. tidlige tegn på sygdomsaktivitet end måling af synsstyrken [11]. Dette muliggør behandling, før væskeophobningen har medført varigt synstab.

Da behandlingen foretages på de to øjne hver for sig, finder fagudvalget det mest relevant at opgøre, hvor mange øjne, frem for hvor mange patienter, der behandles. Således vurderer fagudvalget, at der hvert år er ca. 4.000 øjne, som kvalificerer til opstart med en VEGF-hæmmer. Antallet af øjne, som var i behandling for våd AMD i Danmark i 2019, estimerer fagudvalget til ca. 18.000<sup>1</sup>. Fagudvalget vurderer, at ca. 70 % af patienterne fortsætter behandlingen mere end 12 måneder. Ca. 4 % af patienterne vil have gavn af livslang behandling. Ud over de ovennævnte grunde kan ophør skyldes udvikling af fibrose eller ubehag ved administrationen af behandlingen. Fagudvalget vurderer, at sidstnævnte kun gælder et fåtal af patienter. Endelig er der frafald fra behandling på grund af dødsfald.

## 4 Metode

Medicinrådets protokol for vurdering af brolocizumab beskriver sammen med Håndbog for Medicinrådets proces og metode vedr. nye lægemidler og indikationsudvidelser, hvordan vi vil vurdere lægemidlets værdi for patienterne.

Det kliniske spørgsmål er:

*Hvad er værdien af brolocizumab sammenlignet med aflibercept til voksne patienter med våd AMD?*

#### *Population*

Voksne patienter med våd aldersrelateret makuladegeneration, som ikke tidligere har modtaget behandling.

#### *Intervention*

Brolucizumab.

#### *Komparator*

Aflibercept.

Dosering og administrationsfrekvens for hvert enkelt lægemiddel vil være som anvendt i studierne:

Brolucizumab 6 mg, administrationsfrekvens hver 8. eller 12. uge (afhængigt af sygdomsaktivitet).

Aflibercept 2 mg, administrationsfrekvens hver 8. uge.

---

<sup>1</sup> Dette var i protokollen estimeret til ca. 16.000 øjne. Efter udarbejdelsen af protokollen har fagudvalget indhentet information fra flere regioner for at kvalificere prævalensen bedst muligt.

*Effektmål*  
Se tabel 2.

**Tabel 2. Oversigt over valgte effektmål.** For hvert effektmål er angivet deres vigtighed. For kritiske og vigtige effektmål er desuden angivet den mindste klinisk relevante forskel samt indplacering i de tre effektmålsgrupper ("dødelighed" "livskvalitet, alvorlige symptomer og bivirkninger" og "ikkealvorlige symptomer og bivirkninger").

Effektmål*	Vigtighed	Effektmålsgruppe	Måleenhed	Mindste klinisk relevante forskel
Synsstyrke (visus), synsstabilisering	Kritisk	Livskvalitet, alvorlige symptomer og bivirkninger	Andel patienter med synstab mindre end 15 ETDRS-bogstaver.	5 procentpoint
Synsstyrke (visus), gennemsnitlig forskel	Vigtig	Livskvalitet, alvorlige symptomer og bivirkninger	Gennemsnitlig ændring i antal af ETDRS-bogstaver.	10 ETDRS-bogstaver
Bivirkninger, subfoveal fibrose	Kritisk	Livskvalitet, alvorlige symptomer og bivirkninger	Andel patienter, som udvikler subfoveal fibrose.	3 procentpoint
Bivirkninger	Vigtigt	Livskvalitet, alvorlige symptomer og bivirkninger	Andel patienter, der oplever alvorlige bivirkninger.	5 procentpoint
			Andel patienter med behandlingskrævende inflammation.	3 procentpoint
			Kvalitativ gennemgang af bivirkningstyperne med henblik på at vurdere alvorlighed, håndterbarhed og tyngde.	Narrativ vurdering
Livskvalitet	Vigtigt	Livskvalitet, alvorlige symptomer og bivirkninger	Gennemsnitlig ændring i patientoplevelt livskvalitet bedømt ved Visual Function Questionnaire (VFQ)	5 point

\* For alle effektmål ønskes data med længst mulig opfølgningstid.

## 5 Resultater

### 5.1 Klinisk spørgsmål

#### 5.1.1 Litteratur

Ansøgers litteratursøgninger opfylder Medicinrådets præspecificerede kriterier. Ansøger har jf. protokollen foretaget en systematisk søgning efter kliniske studier, der tillader en sammenligning af brolicizumab med aflibercept.

Ansøger har identificeret tre kliniske studier for patienter med våd AMD med i alt to publikationer, hvor brolicizumab er sammenlignet direkte med aflibercept. Heraf er to randomiserede, kontrollerede fase III

studier (HAWK- og HARRIER-studierne [12]) og et ét fase II randomiseret, kontrolleret studie (OSPREY [13]).

- HAWK og HARRIER [12]: Fase III, randomiserede dobbelt-blindede studier der sammenligner effekt og sikkerhed af brolocizumab og aflibercept til behandling af våd AMD
- OSPREY (fase II) [13]: Fase II, randomiseret dobbelt-blindet studie der sammenligner effekt og sikkerhed af brolocizumab og aflibercept til behandling af våd AMD,

Ansøger har desuden identificeret studier (Se bilag 1), der belyser livskvalitet for aflibercept. Disse studier præsenterer ikke et datagrundlag til en direkte eller indirekte sammenligning med brolocizumab. *European Network for Health Technology Assessment* (EUnetHTA) har foretaget en vurdering af brolocizumab, hvori data fra HAWK- og HARRIER-studierne vedrørende livskvalitet indgår. Fagudvalget vurderer, at det indleverede data fra EUnetHTA bedst kan belyse effektmålet, derfor inddrages aflibercept studierne ikke i vurderingen.

I den endelige ansøgning indgår der studier af aflibercept, hvor administrationsfrekvensen er hver 12. uge. Disse er ikke benyttet til besvarelse af det kliniske spørgsmål. Fagudvalget understreger dog, at dette behandlingsregime ligner det, der benyttes i dansk klinisk praksis bedre end det aflibercept regime, som benyttes i de kliniske studier.

Fagudvalget har vurderet, at OSPREY-studiet ikke bidrager med information, som er relevant for vurderingen af brolocizumabs effekt, da opfølgningstiden er kortere end i fase III-studierne. Derfor vil dette studie ikke blive benyttet.

Nedenfor beskrives litteraturen, som fagudvalget benytter i vurderingen af brolocizumab.

### Studiekaraktistika

HAWK- og HARRIER-studierne [12] er begge fase III, randomiserede, kontrollerede, dobbeltblindede, studier, der undersøger effekt og sikkerhed af brolocizumab sammenlignet med aflibercept hos behandlingsnaive patienter med våd AMD. HAWK-studiet blev udført i Nord-, Central- og Sydamerika, Israel, Australien, New Zealand og Japan. HARRIER-studiet blev udført i Europa og Asien.

Studiedesignet var ens i begge studier bortset fra, at der i HAWK-studiet blev undersøgt to doser af brolocizumab. I HAWK-studiet blev patienterne (N = 1082) randomiseret 1:1:1 til brolocizumab 3 mg, brolocizumab 6 mg eller aflibercept 2 mg. I HARRIER-studiet blev patienterne (N = 743) randomiseret 1:1 til brolocizumab 6 mg eller aflibercept 2 mg (det er kun brolocizumab på 6 mg, som er godkendt af EMA). Analysepopulationen bestod af alle patienter, der havde modtaget behandling, og som havde data efter baseline (HAWK: N = 1.078 og HARRIER: N = 739).

Der blev givet en støddosis på tre månedlige injektioner i alle behandlingsgrupperne.

Vedligeholdelsesbehandling (efter støddosis) med aflibercept blev givet med 8-ugers intervaller indtil uge 96. Vedligeholdelsesbehandlingen for brolocizumab var individualiseret, og behandlingsintervallet var enten hver 12. uge eller hver 8. uge ud fra patientens sygdomsaktivitet. Alle patienter blev allokeret til behandling hver 12. uge efter støddosis og blev kun justeret til 8. ugers interval, hvis patienten havde sygdomsaktivitet ved udvalgte præspecificerede kontrolbesøg. Sygdomsaktivitet blev vurderet blindet af en nethindespecialist, som ikke var bekendt med behandlingsallokeringen. De patienter, der blev justeret til 8- ugers behandlingsinterval, forblev på dette resten af studiet. For at opretholde blindingen blev intravitreale injektioner simuleret ved de besøg, hvor patienterne ikke skulle behandles.

I studieprotokollen var de anatomiske og funktionelle kriterier, der indikerede sygdomsaktivitet, defineret. Nethindespecialisten tog den endelige behandlingsbeslutning, baseret på en klinisk vurdering. I vurderingen indgik både funktionelle (visus) og anatomiske parametre målt ved bl.a. OCT (optisk kohærens tomografi scanning) og FA (fluorescein angiografi).

### Baselinekarakteristika

**Table 3 – oversigt over patienternes baselinekarakteristika, HAWK- og HARRIER-studierne**

Karakteristika		HAWK		HARRIER	
		Brolucizumab 6 mg (N = 360)	Aflibercept 2 mg (N = 360)	Brolucizumab 6 mg (N = 370)	Aflibercept 2 mg (N = 369)
Alder	N	360	360	370	369
	gennemsnit (SD), år	76,7 (8,95)	76,2 (8,80)	74,8 (8,58)	75,5 (7,87)
Køn	n	360	360	370	369
	mænd, (%)	155 (43,1)	166 (46,1)	160 (43,2)	157 (42,5)
	kvinder, (%)	205 (56,9)	194 (53,9)	210 (56,8)	212 (57,5)
Etnicitet	Kaukasier, (%)	285 (79,2)	287 (79,7)	340 (91,9)	341 (92,4)
	Asiat, (%)	61 (16,9)	53 (14,7)	22 (5,9)	23 (6,2)
	Afroamerikaner, (%)	1 (0,3)	1 (0,3)	1 (0,3)	0
	Indfødt amerikaner / indfødt Alaska, (%)	1 (0,3)	1 (0,3)		
	Andre, n (%)	9 (2,5)	17 (4,7)	5 (1,4)	4 (1,1)
	Multiple, n (%)	3 (0,8)	1 (0,3)	2 (0,5)	1 (0,3)
Synsstyrke	n	360	360	370	369
	Mean (SD), bogstaver	60,8 (13,7)	60,0 (13,92)	61,5 (12,6)	60,8 (12,9)
	≤ 55 bogstaver, n (%)	101 (28,1)	116 (32,2)	102 (27,6)	107 (29,0)
	56-70 bogstaver, n (%)	157 (43,6)	153 (42,5)	171 (46,2)	170 (46,1)
	≥ 71 bogstaver, n (%)	102 (28,3)	91 (25,3)	97 (26,2)	92 (24,9)
Central <i>subfield</i> tykkelse (CST)	n	360	360	370	369
	Mean (SD), µm	463,1 (166,6)	457,9 (146,4)	473,6 (171,4)	465,3 (151,2)
	< 400 µm, n (%)	157 (43,6)	146 (40,6)	148 (40,0)	130 (35,2)
	≥ 400 µm, n (%)	203 (56,4)	214 (59,4)	222 (60,0)	239 (64,8)
Type af choroidal neovaskularisering (CNV)	n	360	359	370	365
	Overvejende klassisk (%) <sup>a</sup>	113 (31,4)	116 (32,3)	154 (41,6)	144 (39,5)
	Minimalt klassisk (%)	39 (10,8)	34 (9,5)	33 (8,9)	34 (9,3)
	Skjult (okkult, n (%) <sup>b</sup>	208 (57,8)	209 (58,2)	183 (49,5)	187 (51,2)
Læsionsområde forbundet med central <i>subfield</i> tykkelse (CNV)	n	360	359	370	369
	Mean (SD), mm <sup>2</sup>	4,6 (4,1)	4,4 (3,7)	2,6 (2,8)	2,9 (3,95)
Væske status	Subretinal væske				
	n	360	360	370	369
	tilstede, (%)	250 (69,4)	245 (68,1)	251 (67,8)	268 (72,6)
	Intraretinal væske/cyste				
	n	360	360	370	369
	tilstede, (%)	194 (53,9)	194 (53,9)	149 (40,3)	139 (37,7)
Sub retinal pigment epitel væske	n	360	360	370	369
	tilstede, (%)	168 (46,7)	158 (43,9)	125 (33,8)	127 (34,4)
Hæmoragi (blødning, central <i>subfield</i> )	Subretinal				
	n	360	359	370	367
	tilstede, (%)	54 (15,0)	53 (14,8)	13 (3,5)	11 (3,0)
	Intraretinal				
n	360	359	370	367	
tilstede, (%)	4 (1,1)	7 (1,9)	102 (27,6)	67 (18,3)	

<sup>a</sup> Kategorien "overvejende klassisk" omfatter både "overvejende klassiske" og "rent klassiske" membraner. <sup>b</sup> Skjult (okkult) membran antages at være til stede, hvis mindst én af følgende tre undertyper: fibrovaskulær PED, serøs PED og sen lækage er til stede.

Patientkarakteristika i studierne var godt afbalancerede mellem behandlingsgrupperne. Hovedparten af patienterne er  $\geq 75$  år (HAWK: 60,9 %; HARRIER: 56,4 %) ved screening, og der var en større andel kvinder end mænd (HAWK: 56,5 %; HARRIER 57,1 %). Lidt over halvdelen af patienterne havde skjult (okkult) karydannelse (HAWK: 57,7 %; HARRIER: 50,3 %) ved baseline [12].

Fagudvalget vurderer, at patienterne ved behandlingsstart i studierne generelt havde en sygdomsprogression, der er sammenlignelig med den danske population.

### 5.1.2 Databehandling og analyse

Nedenunder beskriver vi ansøgers datagrundlag, databehandling og analyse for hvert effektmål.

Som beskrevet ovenfor bidrager HAWK- og HARRIER-studierne med direkte sammenligninger af effekten af brolocizumab og aflibercept. I primærpublikationen, der beskriver HAWK- og HARRIER-studierne, er hovedparten af data opgjort særskilt for de to kliniske studier. De to studier har dog samme design, og der er ingen nævneværdige forskelle i patientkarakteristika. Novartis har derfor i den endelige ansøgning indleveret en metaanalyse af de to studier samlet. Der er i denne analyse kun fokuseret på brolocizumab 6 mg, som er den EMA godkendte dosering, dvs. brolocizumab 3 mg doseringen fra HAWK studiet er ikke medtaget i analyserne. Fagudvalget vurderer, at studiepopulationerne er tilstrækkeligt sammenlignelige, til at denne fremgangsmåde kan benyttes og vurderer, at metaanalysen bidrager med det bedste datagrundlag, da denne tager udgangspunkt i det samlede antal patienter behandlet med 6 mg brolocizumab fra de to studier.

Fagudvalget mener dog, at der er forskelle i hyppigheden af subfoveal fibrose i de to studier. Dette vil derfor blive diskuteret i afsnit 5.1.4, vedr. gennemgang af effektmålet *subfoveal fibrose*.

For det kritiske effektmål *subfoveal fibrose* samt det vigtige del-effektmål *andel af patienter som oplever behandlingskrævende inflammation*, har ansøger indleveret upublicerede data fra studierapporterne, dvs. *data-on-file*. De krav for *data-on-file*, som Medicinrådet har specificeret i *Kriteriepapiret om anvendelse af upublicerede data*, er opfyldt. Studiets design, metoder og primære resultater er tidligere publiceret i fagfællebedømte fuldtekstartikler, og fagudvalget vurderer, at det er forsvarligt at benytte de upublicerede data, og at dette vil styrke kvaliteten af vurderingen markant.

For det vigtige effektmål *bivirkninger* er data opgjort som uønskede hændelser i HAWK- og HARRIER-studierne, og ikke bivirkninger, mere specifikt som andelen af patienter, der oplever  $\geq 1$  alvorlig hændelse, opdelt i okulære og non-okulære, og derudover fatale hændelser. I produktresuméerne for brolocizumab og aflibercept angives dog bivirkninger og ikke uønskede hændelser. Fagudvalget ønsker at benytte data med længst mulig opfølgningstid, hvorfor der i den komparative analyse er benyttet data for uønskede hændelser fra HAWK- og HARRIER-studierne. Til den narrative gennemgang har fagudvalget benyttet SpC'erne for hhv. brolocizumab og aflibercept.

### 5.1.3 Evidensens kvalitet

Fagudvalget 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 hvert klinisk spørgsmål. Den fuldstændige GRADE-vurdering og begrundelserne er samlet i en GRADE-profil (bilag 2).

For bivirkningseffektmålet *andel der oplever alvorlige bivirkninger* er der nedgraderet for ”*Indirectness*”, da data er opgjort som uønskede hændelser, og ikke bivirkninger som specificeret i protokollen. For effektmålet

*subfoveal fibrose* er der nedgraderet for ”imprecision”, da konfidensintervallet er bredt, hvilket betyder, at der er usikkerhed forbundet med effekten af brolocizumab.

Evidensens kvalitet er samlet set moderat, hvilket betyder, at nye studier med lav sandsynlighed kan ændre konklusionen. Fagudvalget vurderer, at denne konklusion gør sig gældende for alle effektmålene.

#### 5.1.4 Effektestimater og kategorier

I tabellen herunder fremgår de absolutte og relative effektforskelle, de foreløbige og aggregerede kategorier, den samlede kategori og den samlede kvalitet af evidensen for det klinisk spørgsmål.

**Table 4. Resultater for det kliniske spørgsmål**

Effekt mål	Måleenhed (MKRF)	Vigtighed	Forskel i absolutte tal		Forskel i relative tal		Aggregeret værdi for effektmålet
			Forskel (95 % CI)	Foreløbig værdi	Forskel (95 % CI)	Foreløbig værdi	
Synsstyrke (visus), synsstabilisering	Andel patienter med synstab mindre end 15 ETDRS-bogstaver. (MKRF: 5 %-point)	Kritisk	0,027 (-2,65;2,78)	Kan ikke kategoriseres	RR 1,00 (0,97;1,03)	Ingen dokumenteret merværdi	Ingen dokumenteret merværdi
Bivirkninger, subfoveal fibrose*	Andel patienter, som udvikler subfoveal fibrose. (MKRF: 3 %-point)	Kritisk	2,10 (-1,80;6,91)	Kan ikke kategoriseres	RR 1,11 (0,90;1,37)	Kan ikke kategoriseres	Kan ikke kategoriseres
Synsstyrke (visus), gennemsnitlig forskel**	Gennemsnitlig ændring i antal af ETDRS-bogstaver. (MKRF: 10 ETDRS-bogstaver)	Vigtig	-0,27 (-1,81;1,26)	Ingen dokumenteret merværdi	Ingen data	Kan ikke kategoriseres	Ingen dokumenteret merværdi
Bivirkninger	Andel patienter, der oplever alvorlige bivirkninger. (MKRF: 5 %-point)	Vigtig	-4,7 (-9,32;-0,08)	Ingen dokumenteret merværdi	RR 0,85 (0,72;1,00)	Ingen dokumenteret merværdi	Negativ værdi
	Andel patienter med behandlingskrævende inflammation. (MKRF: 3 %-point)*		2,0 (0,28;6,7)	Kan ikke kategoriseres	RR 3,86 (1,41;10,6)	Negativ værdi	
	Kvalitativ gennemgang af bivirkningstyperne med henblik på at vurdere alvorlighed, håndterbarhed og tyngde.		Se afsnit 5.1.4 for gennemgang				
Livskvalitet	Gennemsnitlig ændring i patientoplevet livskvalitet bedømt ved Visual Function Questionnaire (VFQ) (MKRF: 5 point)	Vigtig	1,10 (-0,38;2,59)	Ingen dokumenteret merværdi	Ingen data	Kan ikke kategoriseres	Ingen dokumenteret merværdi
<b>Samlet kategori for lægemidlets værdi</b>		Negativ værdi					
<b>Kvalitet af den samlede evidens</b>		Moderat					

KI = konfidensinterval, HR = hazard ratio, OR = odds ratio, RR = relativ risiko. \*Data for dette effektmål er upubliceret, dvs. *data-on-file* \*\*Dette effektmål er opgjort som ændring fra starten af studiet til uge 96; der er ikke benyttet justerende analyser.

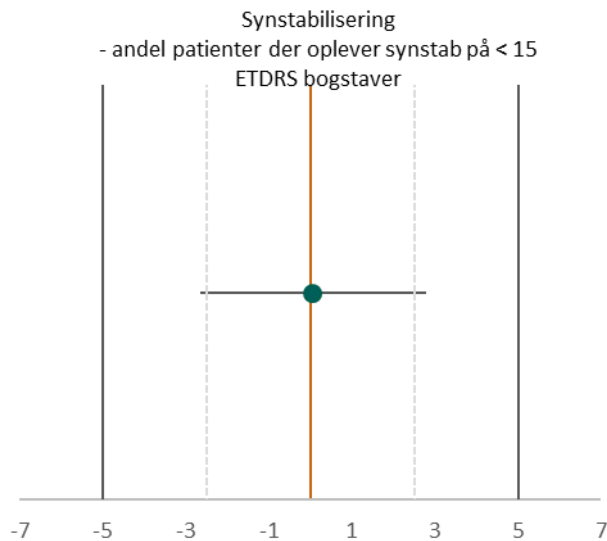


### Synsstyrke (*visus*), synsstabilisering

Som beskrevet i protokollen er effektmålet *synsstabilisering* kritisk for vurderingen af lægemidlets værdi for patienterne, fordi det primære formål med behandling af våd AMD er at hindre yderligere synstab.

Punktestimatet for den absolutte effektforskel (0,027 %-point) afspejler ikke en klinisk relevant effektforskel svarende til 5 procentpoint. Da punktestimatet ikke afspejler en klinisk relevant forskel, og konfidensintervallet rummer både en negativ og en positiv effekt, kan den foreløbige værdi af brolocizumab vedr. synsstabilisering ikke kategoriseres efter Medicinrådets metoder.

Den absolutte forskel er afbildet i figur 3 nedenfor.



**Figur 3:** Punkttestimat og 95 % konfidensinterval for den absolutte forskel for synsstabilisering. De optrukne linjer indikerer den mindste klinisk relevante forskel. De stiplede linjer indikerer grænserne for Medicinrådets kategorier svarende til halvdelen af MKRF. Den nedre grænse for konfidensintervallet ligger tættere på en negativ klinisk relevant forskel, svarende til -5 procentpoint, og den øvre grænse for konfidensintervallet ligger tættere på en positiv klinisk relevant forskel, svarende til 5 procentpoint, end på 0 (ingen effektforskel).

Baseret på den relative effektforskel som fremgår af tabel 4, har brolocizumab foreløbigt ingen dokumenteret merværdi vedr. synsstabilisering,

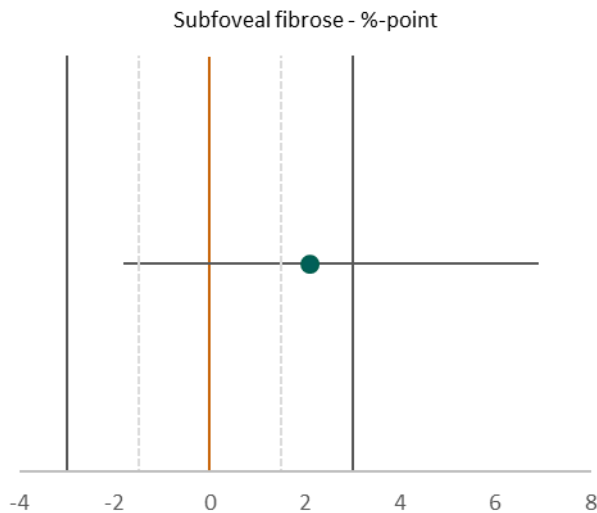
Fagudvalget vurderer, at brolocizumab aggregeret har ingen dokumenteret merværdi vedr. effektmålet *synsstabilisering*, baseret på den relative effektforskel. Punktestimatet for den absolutte effektforskel viser, at der ingen forskel er mellem brolocizumab og aflibercept vedr. hvor mange patienter, som opnår synsstabilisering. Begge lægemidler sikrer, at ca. 90 % af patienterne opnår synsstabilisering, dvs. ikke oplever et klinisk relevant synstab i behandlingsforløbet.

### Bivirkninger, subfoveal fibrose

Som beskrevet i protokollen er effektmålet *subfoveal fibrose* kritisk for vurderingen af lægemidlets værdi, fordi subfoveal fibrose fører til ødelæggelse af nethindens arkitektur og dermed et varigt synstab. Derfor vurderer fagudvalget, at det er uacceptabelt, hvis en ny VEGF-hæmmer medfører flere tilfælde af fibrose end de nuværende lægemidler.

Punkttestimatet for den absolutte effektforskel (2,1 %-point) afspejler ikke en klinisk relevant effektforskel svarende til, at 3 % flere udvikler subfoveal fibrose. Da punkttestimatet ikke afspejler en klinisk relevant forskel, og konfidensintervallet rummer både en negativ og en positiv effekt, kan den foreløbige værdi af brolocizumab vedr. subfoveal fibrose ikke kategoriseres efter Medicinrådets metoder.

Den absolutte forskel er afbildet i figur 4 nedenfor.



**Figur 4:** Punkttestimat og 95 % konfidensinterval for den absolutte forskel for subfoveal fibrose. De optrukne linjer indikerer den mindste klinisk relevante forskel. De stiplede linjer indikerer grænserne for Medicinrådets kategorier svarende til halvdelen af MKRF. Den øvre grænse for konfidensintervallet ligger tættere på en negativ klinisk relevant forskel svarende til 3 procentpoint end på 0 (ingen effektforskel). Desuden ligger den nedre grænse for konfidensintervallet tættere på en positiv klinisk relevant forskel (hvilket svarer til, at 3 procent færre udvikler subfoveal fibrose).

Baseret på den relative effektforskel som fremgår af tabel 4, har brolocizumab foreløbig en værdi, som ikke kan kategoriseres vedr. subfoveal fibrose.

Fagudvalget har i protokollen estimeret, at ca. 3 % af danske patienter som modtager VEGF-hæmmere, udvikler subfoveal fibrose i løbet af et behandlingsforløb. I HAWK- og HARRIER-studierne udvikler op imod 20 % at patienterne subfoveal fibrose i de 96 uger, som det kliniske forsøg forløber. I Danmark diagnosticeres subfoveal fibrose først, når patienterne oplever synsforværring og udredes for dette, eller i forbindelse med et kontrolbesøg. Andelen af patienter, der udvikler subfoveal fibrose i Danmark kan således være underestimeret. Fagudvalget formoder derfor, at forskellen mellem dansk klinisk praksis og studierne er mindre, end de ovenstående data indikerer. På trods af den nævnte forskel imellem studier og dansk klinisk praksis mener fagudvalget, at effektforskellen mellem brolocizumab og aflibercept afspejler en reel risiko ved brolocizumab, som også ville være til stede, hvis lægemidlet benyttes i dansk klinisk praksis.

Fagudvalget vurderer, at brolocizumab aggregeret har en værdi, som ikke kan kategoriseres vedr. subfoveal fibrose, da der er usikkerhed forbundet med data (dvs. meget brede konfidensintervaller) for både den absolutte og den relative effektforskel. I HAWK-studiet var den absolutte effektforskel imellem brolocizumab og aflibercept -1,4 %-point. I HARRIER-studiet var den absolutte effektforskel imellem brolocizumab og aflibercept 5,4 %-point, hvilket overstiger den mindste klinisk relevante forskel. Der er ingen forskelle i patienternes baseline karakteristika imellem studierne, som kan forklare denne forskel. Selvom værdien af brolocizumab ikke kan kategoriseres, mener fagudvalget, baseret på det brede konfidensinterval for den absolutte effektforskel (som rummer muligheden for, at brolocizumab medfører op til 7 % flere tilfælde af subfoveal fibrose), at de ikke kan udelukke, at brolocizumab medfører flere tilfælde

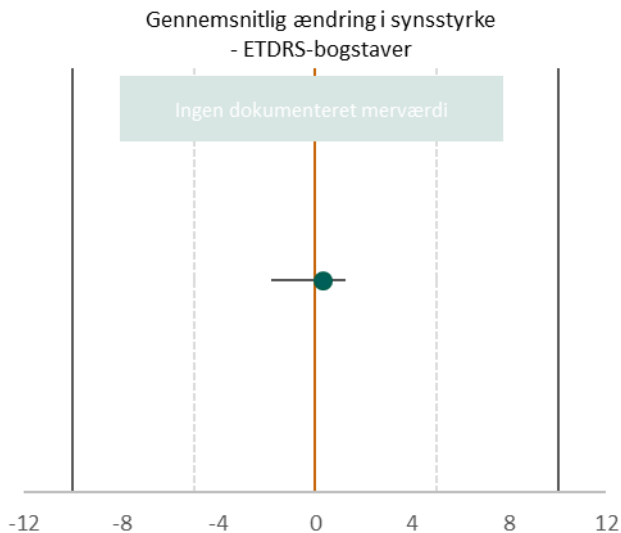
af subfoveal fibrose.

### Synsstyrke, gennemsnitlig ændring i synsstyrken

Som beskrevet i protokollen er effektmålet *gennemsnitlig ændring i synsstyrken* vigtig for vurderingen af lægemidlets værdi for patienterne, fordi en andel af patienter kan opnå så god effekt af behandlingen, at en forbedring af synsstyrken er mulig. Fagudvalget forventer, at synsforbedring vil afspejle sig i den gennemsnitlige ændring af synsstyrke for de enkelte lægemidler.

Punktestimatet for den absolutte effektforskel (0,27 ETDRS-bogstaver) afspejler ikke en klinisk relevant effektforskel (en ændring på 10 ETDRS-bogstaver). Den nedre grænse for konfidensintervallet er tættere på 0 (ingen effekt) end på en negativ klinisk relevant forskel. Derfor har brolocizumab foreløbigt ingen dokumenteret merværdi vedr. gennemsnitlig ændring i synsstyrken.

Den absolutte forskel er afbildet i figur 5 nedenfor.



**Figur 5:** Punkttestimat og 95 % konfidensinterval for den absolutte forskel for synsstyrke. De optrukne linjer indikerer den mindste klinisk relevante forskel. De stiplede linjer indikerer grænserne for Medicinrådets kategorier svarende til halvdelen af MKRF.

Da der ikke kunne opgøres en relativ effektforskel for dette effektmål, har brolocizumab foreløbigt en værdi, som ikke kan kategoriseres vedr. gennemsnitlig ændring i synsstyrken.

Fagudvalget vurderer, at brolocizumab aggregeret har ingen dokumenteret merværdi vedr. effektmålet *gennemsnitlig ændring i synsstyrken*. Dette er baseret på kategoriseringen for den absolutte effektforskel, da der ikke foreligger data for den relative effektforskel. Den absolutte effektforskel imellem brolocizumab og aflibercept er -0,27 ETDRS-bogstaver, hvilket er mindre end den MKRF. Fagudvalget bemærker, at effekten af brolocizumab og aflibercept på synsstyrke bibeholdes i HAWK- og HARRIER-studierne (se figur 9, bilag 3), henover hovedparten af studierne opfølgningstid. Fagudvalget finder derfor, at den absolutte effektforskel ved 96 uger giver et retvisende billede af forskellen imellem brolocizumab og aflibercepts effekt på synsstyrke, dvs. at effekten af brolocizumab for effektmålet *gennemsnitlig ændring i synsstyrken* er sammenlignelig med effekten af aflibercept.

## Bivirkninger

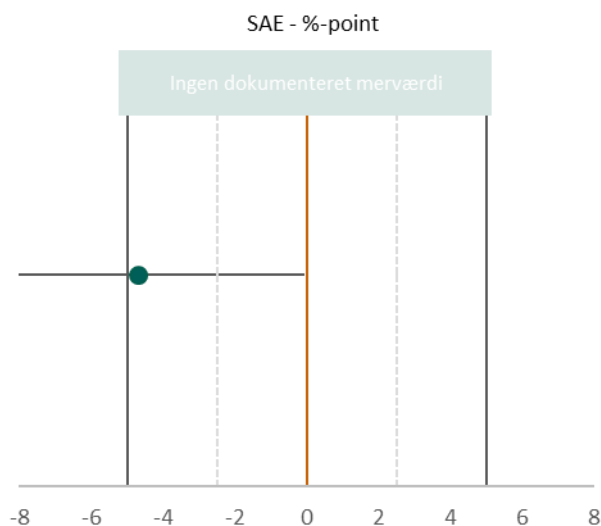
### Andel som oplever alvorlige bivirkninger

Som beskrevet i protokollen er effektmålet *bivirkninger* vigtigt for vurderingen af lægemidlets værdi, da der med den nuværende behandling ses meget få alvorlige bivirkninger, og et nyt lægemiddel derfor ikke skal medføre flere alvorlige bivirkninger.

Jf. afsnit 5.1.2 er der i HAWK- og HARRIER-studierne opgjort uønskede hændelser og ikke bivirkninger. Dette datagrundlag benyttes til den komparative analyse nedenfor.

Punkttestimatet for den absolutte effektforskel (-4,7 %-point til fordel for brolocizumab) afspejler ikke en klinisk relevant effektforskel, svarende til 5 % flere patienter, der oplever alvorlige bivirkning ved behandling med aflibercept sammenlignet med brolocizumab. Den øvre grænse for konfidensintervallet er tættere på 0 (ingen effekt) end på en negativ klinisk relevant forskel. Derfor har brolocizumab foreløbig ingen dokumenteret merværdi vedr. andel, som oplever alvorlige bivirkninger.

Den absolutte forskel er afbildet i figur 6 nedenfor.



**Figur 6:** Punkttestimat og 95 % konfidensinterval for den absolutte forskel for SAE. De optrukne linjer indikerer den mindste klinisk relevante forskel. De stiplede linjer indikerer grænserne for Medicinrådets kategorier svarende til halvdelen af MKRF.

Baseret på den relative effektforskel som fremgår af tabel 4, har brolocizumab foreløbig ingen dokumenteret merværdi vedr. andel, som oplever alvorlige bivirkninger.

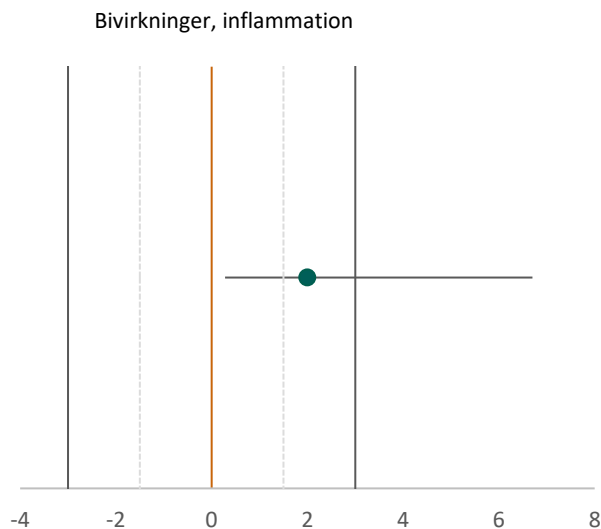
Vedr. del-effektmålet *andel patienter som oplever alvorlige bivirkninger* vurderer fagudvalget, at den samlede kategorisering viser, at brolocizumab har ingen dokumenteret merværdi sammenlignet med aflibercept. Dvs. at der ikke er noget det tyder på, at brolocizumab skulle være mere usikkert end aflibercept på dette effektmål.

### Behandlingskrævende inflammation

Som beskrevet i protokollen er effektmålet *behandlingskrævende inflammation* vigtig for vurderingen af lægemidlets værdi for patienterne, fordi inflammation er til stor gene for patienten og potentielt er synstruende.

Punkttestimatet for den absolutte effektforskel (2,0 %-point, dvs. brolocizumab medfører flere hændelser af behandlingskrævende inflammation end aflibercept) afspejler ikke en klinisk relevant effektforskel svarende til 3 procentpoint. Da punkttestimatet ikke afspejler en klinisk relevant forskel, og konfidensintervallets øvre grænse rummer muligheden for, at brolocizumab medfører klinisk betydelige flere tilfælde af behandlingskrævende inflammation, kan den foreløbige værdi af brolocizumab vedr. behandlingskrævende inflammation ikke kategoriseres efter Medicinrådets metoder.

Den absolutte forskel er afbildet i figur 7 nedenfor.



**Figur 7:** Punkttestimat og 95 % konfidensinterval for den absolutte forskel for behandlingskrævende inflammation. De optrukne linjer indikerer den mindste klinisk relevante forskel. De stiplede linjer indikerer grænserne for Medicinrådets kategorier svarende til halvdelen af MKRF. Den øvre grænse for konfidensintervallet ligger tættere på en negativ klinisk relevant forskel end på 0 (ingen effektforskel), hvorimod den nedre grænse ligger tættere på 0 (ingen effektforskel).

Baseret på den relative effektforskel som fremgår af tabel 4, har brolocizumab foreløbig en negativ værdi vedr. behandlingskrævende inflammation.

Vedr. del-effektmålet *behandlingskrævende inflammation* vurderer fagudvalget, at den samlede kategorisering viser, at brolocizumab har en negativ værdi sammenlignet med aflibercept. Fagudvalget lægger vægt på, at den relative effektforskel viser en negativ værdi af brolocizumab. Forskellen vedr. behandlingskrævende inflammation blev primært drevet af HAWK-studiet, men var også til stede i HARRIER-studiet. Fagudvalget erkender, at den absolutte effektforskel (på 2 %-point) ikke overstiger den MKRF (3 %-point), men kan ikke udelukke, at brolocizumab har en negativ værdi vedr. effektmålet *behandlingskrævende inflammation* grundet den relative effektforskel. Fagudvalget mener, et forsigtighedsprincip bør benyttes for at sikre, at patienterne ikke udsættes for bivirkninger, som i bedste fald er meget generende for patienten, og som i værste fald er potentielt synstruende. Desuden medfører

håndtering af okulære inflammationer betydelige belastning på øjenafdelinger. Ud fra dette vurderer fagudvalget, at brolocizumab har en negativ værdi vedr. behandlingskrævende inflammation. Alvorligheden af inflammation underbygges yderligere, hvis forekomsten af inflammation øger risikoen for alvorlige bivirkninger, som kan medføre blindhed (se den narrative gennemgang af bivirkninger).

#### *Narrativ gennemgang af bivirkningsprofilen*

Fagudvalget har nedenfor foretaget en narrativ gennemgang af bivirkninger, baseret på produktresuméerne for brolocizumab og aflibercept. I disse angives bivirkninger og ikke uønskede hændelser. Fagudvalget vurderer, at bivirkningsprofilerne overordnet set er sammenlignelige for brolocizumab 6 mg og aflibercept 2 mg. Fagudvalget vurderer, at de bivirkninger, som patienterne hyppigst rapporterer såsom kløe, irritation og blødninger i øjets slimhinde (konjunktivit), om end ubehagelige for patienterne, ikke er alvorlige, da de ikke medfører synstab. Desuden er langt de fleste hændelser forbigående.

De vigtigste forskelle gennemgås nedenfor.

#### **Retinal arterieokklusion og nethinde vaskulitis**

I februar 2020 blev der udsendt en advarsel fra *the American Society of Retinal Specialists*, hvori det fremgår, at brolocizumab er forbundet med flere tilfælde af inflammation i nethindens blodkar (vaskulit), som kan føre til synstab. Senest har Novartis udsendt en pressemeddelelse i april 2020, hvor de rapporterer et bivirkningssignal for nethinde vaskulit og/eller vaskulær okklusion i nethinden, og at dette ofte ses ved samtidig intraokulær inflammation. Novartis har indsendt en opdatering af bivirkningsprofilen til EMA og Lægemiddelstyrelsen den 14. april 2020.

Forekomsten af blodpropper i nethindens arterier (retinale arterieokklusioner, embolier og tromboser) var lav i HAWK- og HARRIER-studierne, men der var en lidt højere forekomst i brolocizumab-armen end i aflibercept-armen ved uge 96 (HAWK-studiet: 2 hændelser (brolocizumab 3 mg), 1 hændelse (brolocizumab 6 mg) og 1 hændelse i aflibercept-armen, HARRIER: 2 hændelser (brolocizumab 6 mg)). Alle patienter, der fik en blodprop i nethindens arterie, havde underliggende kardiovaskulære risikofaktorer. Det er desuden en potentiel sammenhæng med en samtidig inflammation i øjet, som i sjældne tilfælde kan medføre, at arterien sammenklemmes, eller at der opstår inflammation omkring blodkar (periphlebitis). Dette kan medføre, at blodgennemstrømningen forstyrres, og at der dermed opstår nethinde arterieokklusion [14]. Da forekomsten af arterieokklusion potentielt hænger sammen med forekomsten af inflammation, mener fagudvalget, at dette underbygger bekymringen vedr. del-effekt målet *behandlingskrævende inflammation*.

Nethinde vaskulitis er ikke afrapporteret i de kliniske studier, der ligger til grund for FDA eller EMAs godkendelser og er ikke en bivirkning, som er blevet rapporteret for de øvrige markedsførte VEGF-hæmmere. Konsekvensen af ovennævnte advarsler vil i dansk klinisk praksis normalt være, at øjenlæger holder igen med at benytte et givent lægemiddel, indtil der foreligger yderligere data. Fagudvalget mener, at denne advarsel skal tages alvorligt, særligt da øvrige VEGF-hæmmere på markedet ikke medfører lignende bivirkninger.

#### **Øvrige okulære bivirkninger**

De hyppigst rapporterede bivirkninger ses i tabel 5 i bilag 4, der er baseret på EMAs produktresuméer for begge lægemidler. Fagudvalget kan generelt ikke genkende hyppigheden af bivirkninger, der rapporteres for aflibercept, da der er i produktresuméet er opgjort langt flere bivirkninger, end fagudvalget ser i dansk klinisk praksis. Dette kan muligvis forklare, hvorfor der ses en højere forekomst af uønskede hændelser ved behandling med aflibercept som beskrevet ovenfor.

De mest alvorlige bivirkninger ved brolocizumab var blindhed (0,8%), inflammation i øjets indre (endoftalmit, 0,7%), blodprop i nethindearterie (nethindearterieokklusion, 0,8%) og nethindeløsning (0,7%). For aflibercept var de mest alvorlige bivirkninger blindhed, endoftalmitis, nethindeløsning, traumatisk grå

stær (katarakt), grå stær, blødning i øjets glaslegeme (vitreal blødning), glaslegemesammenfald og forhøjet intraokulært tryk, frekvensen rapporteres under ”sjældne bivirkninger” med en frekvens  $\geq 1/10.000$  til  $< 1/1.000$ .

### **Systemiske bivirkninger**

Efter intravitreal injektion af VEGF-hæmmere er der en teoretisk risiko for ikke-øjenrelaterede hændelser såsom arterielle blodpropper i hjerne og hjerte (apopleksi og myokardieinfarkt). I HAWK- og HARRIER-studierne blev der observeret en lav forekomst af arterielle blodpropper, og der var ikke væsentlige forskelle mellem de grupper, der blev behandlet med brolocizumab og aflibercept [12]. Produktresuméer for både brolocizumab og aflibercept henstiller til forsigtighed hos patienter med tidligere forbigående iltmangel i dele af hjernen (transitorisk iskæmisk attack) eller blodprop i hjertet inden for hhv. 3 og 6 måneder inden behandling med VEGF-hæmmere [15,16].

Det angives, at der er potentiale for at provokere et immunrespons, hvor kroppen danner antistoffer mod lægemidlet (immunogenicitet). Den kliniske betydning af disse antistoffer for sikkerheden er uklar på nuværende tidspunkt. Brolocizumab-antistoffer havde ikke betydning for den kliniske effekt af brolocizumab i HAWK- og HARRIER-studierne [15,16].

### **Intraokulær inflammation**

Der var en højere forekomst af intraokulære inflammationer i brolocizumab 6 mg armen end i aflibercept 2 mg armen ved uge 96. De hyppigst rapporterede intraokulære inflammationer for brolocizumab var inflammation i regnbue- og strålelegeme (uveitis og iritis) og inflammation i glaslegemet (vitritis). De fleste af disse bivirkninger var milde eller moderate (ca. 94 %) og forekom i de første 6 måneder efter behandlingsstart [14]. Fagudvalget vurderer, at selvom mange af disse hændelser er milde, medfører inflammation altid en risiko for komplikationer, som kan medføre synstab.

### **Fagudvalgets konklusion vedr. effektmålet bivirkninger**

Vedr. del-effektmålene under bivirkninger vurderer fagudvalget:

- At der er hyppigere forekomst af retinal arterieokklusion og nethinde vaskulit ved behandling med brolocizumab.
- at brolocizumab har negativ værdi vedr. behandlingskrævende inflammation.
- at brolocizumab har ingen dokumenteret merværdi sammenlignet med aflibercept for andel af patienter, som oplever alvorlige bivirkninger.
- Udover de bivirkninger som er nævnt ovenfor, er sikkerhedsprofilen overordnet ens for brolocizumab og aflibercept.

Fagudvalget vurderer, at brolocizumab aggregeret har en negativ værdi vedr. bivirkninger. Fagudvalget lægger størst vægt på de seneste advarsler om alvorlige okulære bivirkninger (inflammation i nethindens blodkar (vaskulit) og blodprop i nethindearterier) og behandlingskrævende inflammation, efterfulgt af andelen der oplever alvorlige uønskede hændelser.

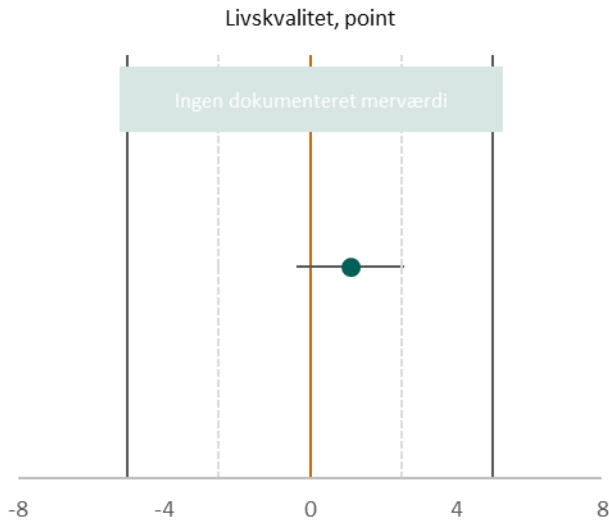
### *Livskvalitet*

Som beskrevet i protokollen er effektmålet *livskvalitet* vigtigt for vurderingen af lægemidlets værdi, da en mulig effekt af behandling med VEGF-hæmmere forventes at indvirke direkte på patienternes livskvalitet.

Data for dette effektmål er baseret på 96 ugers opfølgningstid, som er publiceret i EUnetHTA's gennemgang af brolocizumab til våd AMD [17].

Punkttestimatet for den absolutte effektforskel afspejler ikke en klinisk relevant effektforskel. Den nedre grænse for konfidensintervallet er tættere på 0 (ingen effekt) end på en negativ klinisk relevant forskel. Derfor har brolocizumab foreløbigt ingen dokumenteret merværdi vedr. livskvalitet.

Den absolutte forskel er afbildet i figur 8 nedenfor.



**Figur 8:** Punkttestimat og 95 % konfidensinterval for den absolutte forskel for livskvalitet. De optrukne linjer indikerer den mindste klinisk relevante forskel. De stiplede linjer indikerer grænserne for Medicinrådets kategorier svarende til halvdelen af MKRF.

Baseret på den relative effektforskel som fremgår af tabel 4, har brolocizumab foreløbigt en værdi, som ikke kan kategoriseres vedr. livskvalitet, da der ikke kunne opgøres en relativ effektforskel for effektmålet.

Fagudvalget vurderer, at brolocizumab aggregeret har ingen dokumenteret merværdi vedr. effektmålet *livskvalitet*. Dette er baseret på kategoriseringen for den absolutte effektforskel, da der ikke foreligger data for den relative effektforskel. Den absolutte effektforskel imellem brolocizumab og aflibercept er 1,10 point på den kompositte score på VFQ-25, hvilket er mindre end den MKRF, svarende til en gennemsnitlig ændring på 5 point. Fagudvalget vurderer, at denne konklusion stemmer overens med resultaterne vedr. brolocizumabs effekt på synsstyrken. Fagudvalget vurderer dermed, at brolocizumabs effekt på *livskvalitet* er sammenlignelig med effekten af aflibercept.

### 5.1.5 Fagudvalgets konklusion

Fagudvalget vurderer, at brolocizumab til behandling af våd AMD giver en negativ værdi sammenlignet med aflibercept.

Fagudvalget har opvejet resultaterne for lægemidlernes effekt på synsstabilisering og synsstyrke samt bivirkninger og livskvalitet. Effekten på synsstyrke- og livskvalitet-effektmålene er sammenlignelig mellem brolocizumab og aflibercept. Begge lægemidler sikrer, at ca. 90 % af patienterne opnår synsstabilisering i behandlingsforløbet. Der ses hyppigere forekomst af synstruende bivirkninger, såsom behandlingskrævende inflammation, nethinde arterieokklusion og nethinde vaskulit ved behandling med brolocizumab.

Fagudvalget vurderer desuden, at det ikke kan udelukkes, at brolocizumab medfører flere tilfælde af subfoveal fibrose, som også er en synstruende bivirkning.



Fagudvalget mener, at for at opveje synstruende bivirkninger skal der ses en betragtelig gevinst i effekt på synsstyrken. Fagudvalget mener ikke, at dette er tilfældet. Derfor vurderer fagudvalget, at brolocizumab grundet de hyppigere synstruende bivirkninger er et dårligere lægemiddel end aflibercept. Endeligt mener fagudvalget ikke, at den hyppigere forekomst af bivirkninger opvejes af øget bekvemmelighed for patienten, da man kun sparer ca. én injektion over 96 uger i studiet ved at behandle med brolocizumab fremfor aflibercept.

## 6 Andre overvejelser

### *Administrationsfrekvens*

Fagudvalget har i det kliniske spørgsmål ovenfor vurderet effekt og sikkerhed af lægemidlerne på baggrund af doseringer og frekvenser som anvendt i studierne. Antallet af injektioner er betydende for patienterne, i og med færre injektioner er mere bekvemt da der er tale om kirurgisk indgreb. Desuden kan det også være vigtigt i dansk klinisk praksis, da færre injektioner kan lette behandlingsbyrden i klinikkerne. Brolocizumab sammenlignes i HAWK- og HARRIER- studierne kun med aflibercept 2 mg i fast dosis hver 8. uge og ikke i andre doseringsregimer som *treat and extend* eller efter behov (*pro re nata*), som ofte anvendes i klinisk praksis. Da doseringsfrekvensen er forskellig for brolocizumab (hver 8. eller hver 12. uge afhængig af sygdomsaktivitet) og aflibercept (hver 8. uge) i HAWK- og HARRIER-studierne, tillader studiedesignet ikke, at der drages konklusioner vedrørende behandlingsbyrden (injektionsfrekvens) mellem disse to behandlingsregimer. Med de forskelle der er i studierne, blev der givet hhv. 10,5 og 11,7 injektioner af brolocizumab og aflibercept henover de 96 uger, studierne forløb. Dette resulterer i en forskel på ca. 1 injektion.

I den endelige ansøgning indgår der studier af aflibercept, hvor administrationsfrekvensen er hver 12. uge. Dette studium er ikke benyttet til besvarelse af det kliniske spørgsmål. Fagudvalget understreger dog, at dette behandlingsregime ligner det, der benyttes i dansk klinisk praksis bedre end det aflibercept-regime, som benyttes i de kliniske studier.

Administrationsfrekvens af lægemidlerne, inkl. ovennævnte forskelle i administrationsfrekvens imellem lægemidlerne, samt forskelle mellem dansk klinisk praksis og de kliniske studier vil blive taget i betragtning i den sundhedsøkonomiske analyse.

Det er også en generel problemstilling, at administrationsfrekvensen afhænger af organisatoriske faktorer, såsom hvordan kontrolbesøg (og hyppigheden af disse) kan tilrettelægges i den kliniske hverdag m.m. Dette er i høj grad bestemt af, hvilke ressourcer der er knappe, f.eks. pladsforhold, kompetencer hos personalet, hvilket kan variere fra region til region. Den aktuelle måde at organisere kontroller og behandling er f.eks. i høj grad bestemt af mængden af tilgængelige ressourcer.

## 7 Relation til behandlingsvejledning

Medicinrådet indstillede i november 2019, at en behandlingsvejledning vedr. våd AMD skulle igangsættes. Protokollen for denne blev godkendt den 19. februar 2020, og behandlingsvejledningen er under udarbejdelse. Brolocizumab og aflibercept indgår som interventioner i denne behandlingsvejledning.

## 8 Referencer

1. Sundhed.dk. Sundhed.dk våd aldersrelateret makuladegeneration [internet]. Tilgængelig fra: <https://www.sundhed.dk/sundhedsfaglig/laegehaandbogen/oeje/tilstande-og-sygdomme/nethinden/aldersrelateret-maculadegeneration-amd/>
2. Wong WL, Su X, Li X, Cheung CMG, Klein R, Cheng CY, et al. Global prevalence of age-related macular degeneration and disease burden projection for 2020 and 2040: A systematic review and meta-analysis. *Lancet Glob Heal* [internet]. 2014;2(2):e106–16. Tilgængelig fra: [http://dx.doi.org/10.1016/S2214-109X\(13\)70145-1](http://dx.doi.org/10.1016/S2214-109X(13)70145-1)
3. Sedeh FB, Scott DAR, Subhi Y, Sørensen TL. Prevalence of neovascular age-related macular degeneration and geographic atrophy in Denmark. *Dan Med J*. 2017;64(11):64–7.
4. Jayakrishna Ambati. Mechanisms of age-related macular degeneration. 2013;75(1):26–39.
5. Wykoff CC, Clark WL, Nielsen JS, Booker JA, Hunter MC. Optimizing Anti-VEGF Treatment Outcomes for Patients with Neovascular Age-Related Macular Degeneration. *J Manag Care Spec P harmacy*. 2018;
6. Schmidt-Erfurth U, Chong V, Loewenstein A, Larsen M, Souied E, Schlingemann R, et al. Guidelines for the management of neovascular age-related macular degeneration by the European Society of Retina Specialists (EURETINA). *Br J Ophthalmol*. 2014;98(9):1144–67.
7. Lim JJ. Age-related macular degeneration. *Age-Related Macular Degener*. 2002;1–533.
8. Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin (RADS). Baggrundsnotat for behandling af våd aldersrelateret makuladegeneration ( våd AMD ) Indholdsfortegnelse. 2016. s. 1–19.
9. Medicinrådet Danmark. Behandlingsvejledning inklusiv lægemiddelrekommandation for behandling af våd aldersrelateret makuladegeneration ( våd AMD ) Formål. 2017;1–3.
10. Bloch SB, Larsen M, Munch IC. Incidence of legal blindness from age-related macular degeneration in Denmark: Year 2000 to 2010. *Am J Ophthalmol* [internet]. 2012;153(2):209–213.e2. Tilgængelig fra: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajo.2011.10.016>
11. 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* [internet]. 2009;148(1):43–58.e1. Tilgængelig fra: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajo.2009.01.024>
12. Dugel PU, Koh A, Ogura Y, Jaffe GJ, Schmidt-Erfurth U, Brown DM, et al. HAWK and HARRIER: Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-Masked Trials of Brolucizumab for Neovascular Age-Related Macular Degeneration. *Ophthalmology* [internet]. 2020;127(1):72–84. Tilgængelig fra: <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2019.04.017>
13. Dugel PU, Jaffe GJ, Sallstig P, Warburton J, Weichselberger A, Wieland M, et al. Brolucizumab Versus Aflibercept in Participants with Neovascular Age-Related Macular Degeneration: A Randomized Trial. *Ophthalmology* [internet]. 2017;124(9):1296–304. Tilgængelig fra: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ophtha.2017.03.057>
14. EMA. Assessment Report Beovu - Brolucizumab. 2019;31(December 2019).
15. EMA. Brolucizumab SpC. :1–49.
16. EMA. Aflibercept SpC. :1–85. Tilgængelig fra: [https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2017/20171003139003/anx\\_139003\\_da.pdf](https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2017/20171003139003/anx_139003_da.pdf)

17. Eunethta. Relative Effectiveness Assessment of pharmaceutical technologies. Brolucizumab for the treatment of adults with neovascular (wet) age-related macular degeneration (AMD). Joint Assessment. 2020;124.

## 9 Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet

### Medicinrådets fagudvalg vedrørende øjensygdomme

<b>Formand</b>	<b>Indstillet af</b>
Toke Bek, formand <i>Professor, overlæge, dr.med. HD(O)</i>	Lægevidenskabelige Selskaber
<b>Medlemmer</b>	<b>Udpeget af</b>
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
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 Patient/patientrepræsentant	Danske Patienter
Susanne Tarp Patient/patientrepræsentant	Danske Patienter

\*har ikke deltaget i denne vurdering

### Medicinrådets sekretariat

Medicinrådet Dampfærgevej 27-29, 3. th. 2100 København Ø + 45 70 10 36 00 <a href="mailto:medicinraadet@medicinraadet.dk">medicinraadet@medicinraadet.dk</a>  Sekretariatets arbejdsgruppe: Vibe Charlotte Nylander (projekt- og metodeansvarlig) Jette Østergaard Rathe (sundhedsvidenskabelig specialkonsulent) Anette Pultera Nielsen (fagudvalgs koordinator) Jan Odgaard Jensen (biostatistisk chefkonsulent) Nicholas Fitzhugh (biostatistiker) Tenna Bekker (teamleder)
--

## 10 Versionslog

<b>Version</b>	<b>Dato</b>	<b>Ændring</b>
1.0	25. juni 2020	Godkendt af Medicinrådet.

## 11 Bilag 1: Studier identificeret af ansøger til belysning af livskvalitet og *treat and extend* regimer for aflibercept

<b>Yderligere studier til belysning af effektmålene 1) Synsstyrke, andel der opnår synsstabilisering, og 2) livskvalitet</b>				
<b>Aflibercept studier</b>				
Intravitreal aflibercept injection for neovascular age-related macular degeneration: ninety-six-week results of the VIEW studies. Schmidt-Erfurth U. Ophthalmology. 2014.	A randomized, double masked, active controlled phase 3 study of the efficacy, safety, and tolerability of repeated doses of intravitreal VEGF Trap in subjects with neovascular age-related macular degeneration (AMD)	<a href="#">NCT00509795</a> ( <a href="#">VIEW 1</a> )	August 2007 - juli 2011	96-ugers resultater for VIEW 1 og 2-studierne
Intravitreal aflibercept (VEGF trap-eye) in wet age-related macular degeneration. Heier JS. Ophthalmology. 2012.		<a href="#">NCT00637377</a> ( <a href="#">VIEW 2</a> )	April 2008- august 2011	52-ugers sammensat VFQ-25 score for VIEW 1 og 2-studierne
Macular atrophy in neovascular age-related macular degeneration: A randomized clinical trial comparing ranibizumab and aflibercept (RIVAL Study). Gillies MC. Ophthalmology. 2020.	RIVAL Development of new geographic atrophy in patients with neovascular (wet) age-related macular degeneration: A comparison of ranibizumab and aflibercept	<a href="#">NCT02130024</a>	April 2014- november 2017	2-årsresultater for RIVAL studiet
Efficacy and safety of intravitreal aflibercept treat-and-extend regimens in exudative age-related macular degeneration: 52- and 96-week findings from ALTAIR : A randomized controlled trial. Ohji M. Adv Ther. 2020.	A randomized, open-label phase 4 study evaluating the efficacy and safety of repeated doses of intravitreal aflibercept with variable treatment intervals in Japanese subjects with neovascular age-related macular degeneration	<a href="#">NCT02305238</a>	December 2014- december 2017	1- og 2-års- resultater for ALTAIR studiet
Comparison of two different treat-and-extend protocols with aflibercept in wet age-related macular degeneration. Taipale C. Acta Ophthalmol. 2019.	Predictability of response of aflibercept treatment for wet age-related macular degeneration under the treat-and-moderate extend regimen (TMER) treatment model	<a href="#">EU Clinical Trials Register Number: 2015-001394-41/FI</a>	Januar 2016 -juli 2019 (estimeret)	1-årsresultater
The 1-year results of CLEAR-IT 2, a phase 2 study of vascular endothelial growth factor trap-eye dosed as-needed after 12-week fixed dosing. Heier JS. Ophthalmology. 2011.	A randomized, controlled study of the safety, tolerability and biological effect of repeated intravitreal administration of VEGF Trap in patients with neovascular age-related macular degeneration	<a href="#">NCT00320788</a>	April 2006- august 2008	1-årsresultater for CLEAR-IT 2 studiet
Intravitreal aflibercept versus photodynamic therapy in Chinese patients with neovascular age-related macular degeneration: outcomes of the SIGHT study. Li X. J Ocul Pharmacol Ther. 2017.	A randomized, double-masked, photodynamic therapy-controlled phase-3 study of the efficacy, safety, and tolerability of intravitreal VEGF Trap-Eye in Chinese subjects with neovascular age-related macular degeneration	<a href="#">NCT01482910</a>	December 2011- august 2014	52-ugers resultater

## 12 Bilag 2: Evidensens kvalitet

### 12.1 Cochrane, Risk of Bias

Vurdering af risiko for bias ved Cochranes RoB 2.0 assessment tool.

	<b>Risiko for bias i randomiseringsprocessen</b>	<b>Risiko for bias grundet afvigelser fra tilsigtet intervention  (effekt af tildeling til intervention)</b>	<b>Manglende data for effektmål</b>	<b>Risiko for bias ved indsamlingen af data</b>	<b>Risiko for bias ved udvælgelse af resultater der rapporteres</b>	<b>Overordnet risiko for bias</b>
HAWK	Lav	Lav	Lav	Lav	Lav	Lav
HARRIER	Lav	Lav	Lav	Lav	Lav	Lav

## 12.2 GRADE-profil, HAWK and HARRIER studierne

Certainty assessment							№ of patients		Effect	Certainty	Importance
№ of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Brolucizumab	Aflibercept	Relative (95 % CI)		
<b>Synsstabilisering</b>											
2	randomised trials	not serious	not serious	not serious	not serious	none	674/730 (92.3%)	675/729 (92.6%)	RR 1.000 (0.971 to 1.030)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	CRITICAL
<b>Synsstyrke (visus)</b>											
2	randomised trials	not serious	not serious	not serious	not serious	none	730	729	-	⊕⊕⊕⊕ HIGH	IMPORTANT
<b>Subfoveal fibrose</b>											
2	randomised trials	not serious	not serious	not serious	serious <sup>a</sup>	none	151/730 (20.7%)	136/729 (18.7%)	RR 1.130 (0.904 to 1.370)	⊕⊕⊕○ MODERATE	CRITICAL
<b>Bivirkninger, andel der oplever bivirkninger</b>											
2	randomised trials	not serious	not serious	serious <sup>b</sup>	not serious	none	190/730 (26.0%)	223/729 (30.6%)	RR 0.847 (0.720 to 1.000)	⊕⊕⊕○ MODERATE	IMPORTANT
<b>Bivirkninger, behandlingskrævende inflammation</b>											
2	randomised trials	not serious	not serious	not serious	not serious	none	28/730 (3.8%)	5/729 (0.7%)	RR 3.850 (1.405 to 10.600)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	IMPORTANT
<b>Livskvalitet</b>											
2	randomised trials	not serious	not serious	not serious	not serious	none	730	729	-	⊕⊕⊕⊕ HIGH	IMPORTANT

CI: Confidence interval; RR: Risk ratio

a. KI er bredt, dvs. at der er usikkerhed vedr. effekten af brolucizumab

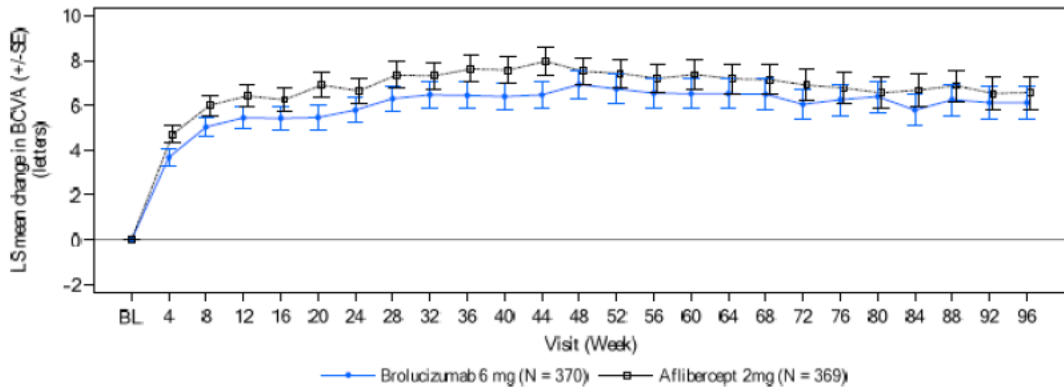
b. Der er opgjort uønskede hændelser fremfor bivirkninger



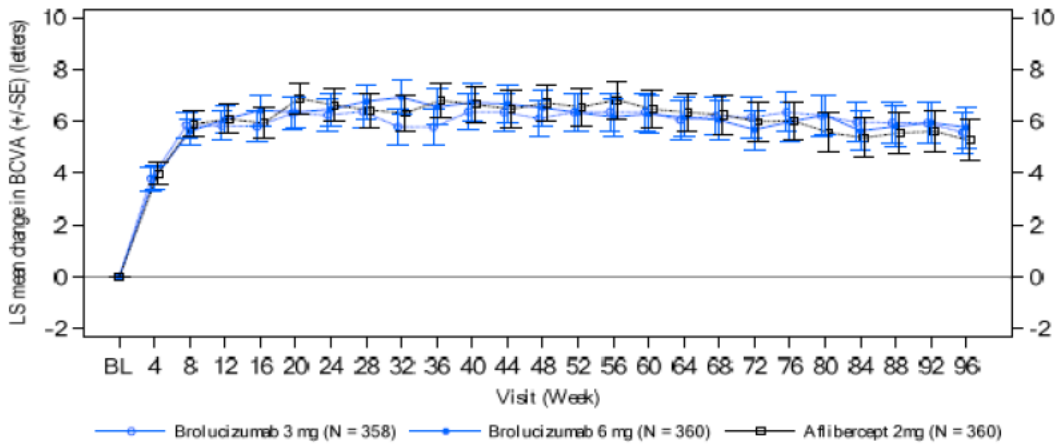
### 13 Bilag 3: Synsstyrke resultater fra HAWK- and HARRIER-studierne

**Figur 9, synsstyrke resultater fra EPAR'en [14]**

**a) HAWK study**



**b) HARRIER study**



## 14 Bilag 4: bivirkningstyper og frekvens

**Tabel 5: ses alle bivirkninger, opdelt efter hyppighed: almindelige til sjældne bivirkninger:**

MedDRA System-organklasse	Meget almindelig ( $\geq 1/10$ )		Almindelig ( $\geq 1/100$ til $< 1/10$ )		Ikke almindelig ( $\geq 1/1.000$ til $< 1/100$ )		Sjælden ( $\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$ )	
	Aflibercept	Brolucizumab	Aflibercept	Brolucizumab	Aflibercept	Brolucizumab	Aflibercept	Brolucizumab
<b>Immun-systemet</b>				Overfølsomhed	Overfølsomhed			
<b>Øjne</b>	Nedsat visus		Rift i det retinale pigmentepitel	Nedsat synsskarphed	Endoftalmitis	Blindhed	Blindhed	
	Konjunktival blødning		Løsning af det retinale pigmentepitel	Nethinde-blødning	Retinaløsning	Endoftalmit	Traumatisk katarakt	
	Øjensmerter		Retinal degeneration	Uveitis	Rift i retina	Nethinde-arterie-okklusion	Vitritis	
			Vitrealt blødning	Iritis	Iritis	Nethindeløsning	Hypopyon	
			Katarakt	Glaslegemesammenfald	Uveitis	Konjunktival hyperæmi		
			Kortikal katarakt	Nethinderift	Iridocyklitis	Øget tåresekretion		
			Nukleær katarakt	Katarakt	Linse-uklarheder	Unormal følelse i øjet		
			Cataracta subcapsularis	Konjunktival blødning	Cornea-epiteldefekt	Løsning af retinalt pigmentepitel		
			Cornea-erosion	Mouches volantes	Irritation på injektionsstedet	Vitritis		
			Cornea-abrasion	Øjensmerter	Unormal fornemmelse i øjet	Inflammation i forreste kammer		
			Forhøjet intraokulært tryk	Forhøjet intraokulært tryk	Irritation af øjenlåget	Iridocyklitis		
			Sløret syn	Konjunktivitis	Lysvej i forreste kammer	Flares i forreste kammer		
			Flyvende myg	Rift i retinalt pigmentepitel	Corneaødem	Corneaødem		
			Sammenfald af glaslegemet	Sløret syn		Glaslegeme-blødning		
			Smerte på injektionsstedet	Abrasion af cornea				
			Fornemmelse af fremmedlegeme i øjet	Punktformet keratitis				
			Øget tåredannelse					
			Øjenlågsødem					
			Blødning på injektionsstedet					
			Keratitis punctata					
			Konjunktival hyperæmi					
			Okulær hyperæmi					

Bivirkningerne er anført efter system-organklasse og frekvens.

Inden for hver enkelt hyppighedskategori er bivirkningerne listet efter, hvor alvorlige de er. De alvorligste bivirkninger er anført først.