

Baggrund for Medicinrådets anbefaling 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 Baggrunden for Medicinrådets anbefaling

Baggrund for Medicinrådets anbefaling er en sammenfatning af lægemidlets værdi for patienterne, omkostninger for samfundet og en gengivelse af de vurderinger, der er grundlag for Medicinrådets anbefaling.

Anbefalingen er Medicinrådets vurdering af, om omkostningerne vedrørende brug af lægemidlet er rimelige, når man sammenligner dem med lægemidlets værdi for patienterne.

Læs eventuelt mere i Håndbog for Medicinrådets proces og metode vedr. nye lægemidler og indikationsudvidelser – version 2, som du kan finde på Medicinrådets hjemmeside under siden Metoder.

Godkendt af Medicinrådet 3. juli 2020

Dokumentnummer 80503

Versionsnummer 1.0

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

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

www.medicinraadet.dk

Sprog: dansk

Format: pdf

Indhold

1	Anbefaling vedrørende brolocizumab til våd aldersrelateret makuladegeneration.....	3
2	Værdi for patienterne	3
3	Omkostninger for sundhedsvæsenet	3
4	Alvorlighed	3
5	Anbefalingen betyder.....	4
6	Sagsbehandlingstid	4
7	Kontaktinformation til Medicinrådet	4
8	Versionslog	5
9	Bilag.....	6

1 Anbefaling vedrørende brolocizumab til våd aldersrelateret makuladegeneration

Medicinrådet anbefaler ikke

brolocizumab til patienter med våd aldersrelateret makuladegeneration (våd AMD).

Vi anbefaler ikke brolocizumab, fordi

- det samlet set har negativ værdi sammenlignet med aflibercept. Det betyder, at det er dårligere for patienterne end de lægemidler, man bruger i dag.

Medicinrådet kan derfor ikke anbefale brolocizumab som mulig standardbehandling uanset pris.

2 Værdi for patienterne

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

Medicinrådet 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, nethindearterieokklusion og nethindevaskulit ved behandling med brolocizumab.

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

Medicinrådet mener, at for at opveje synstruende bivirkninger, skal der ses en betragtelig gevinst i effekt på synsstyrken. Medicinrådet mener ikke, at dette er tilfældet. Derfor vurderer Medicinrådet, at brolocizumab grundet de hyppigere synstruende bivirkninger er et dårligere lægemiddel end aflibercept. Endeligt mener Medicinrådet 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.

Novartis har indsendt høringssvar (se bilag 1); dette medførte mindre rettelser i vurderingsrapporten, men medførte ikke ændring af den samlede kategorisering.

Læs mere i Medicinrådets vurdering af klinisk værdi og den bagvedliggende protokol (bilag 2 og bilag 4).

3 Omkostninger for sundhedsvæsenet

Da brolocizumab har en negativ værdi, er Medicinrådets anbefaling baseret alene på den kliniske vurdering. Omkostningerne forbundet med behandlingen vurderes ikke at være relevante, da en lavere pris ikke vil ændre på konklusionen om, at brolocizumab er et dårligere lægemiddel for patienter grundet bivirkninger.

4 Alvorlighed

Medicinrådet har taget højde for alvorligheden af sygdommen og symptomerne i vurderingen af brolocizumabs værdi for patienterne.

5 Anbefalingen betyder

Regionerne bør i udgangspunktet ikke bruge brolocizumab til patienter med våd AMD.

6 Sagsbehandlingstid

Medicinrådet har brugt 13 uger og 2 dage på sit arbejde med brolocizumab til våd AMD.

7 Kontaktinformation til Medicinrådet

Medicinrådets sekretariat

Dampfærgevej 27-29, 3. th.

2100 København Ø

+ 45 70 10 36 00

medicinraadet@medicinraadet.dk

8 Versionslog

Version	Dato	Ændring
1.0	3. juli 2020	Godkendt af Medicinrådet.

9 Bilag

- 1) Hørings svar fra ansøger vedr. lægemidlets værdi
- 2) Medicinrådets vurdering af brolocizumab til behandling af våd aldersrelateret makuladegeneration
- 3) Ansøgers endelige ansøgning
- 4) Medicinrådets protokol for vurdering af brolocizumab til behandling af våd aldersrelateret makuladegeneration

Til Medicinrådet

Den 12. juni 2020

Høringsvar til Medicinrådet vedrørende udkast til merværdivurdering af Beovu (brolocizumab) til behandling af voksne med våd AMD

Kære Medicinråd,

Vi har den 4. juni 2020 modtaget Fagudvalgets udkast til vurdering af klinisk merværdi for brolocizumab til behandling af våd aldersrelateret makula degeneration (våd AMD) og takker for muligheden for at bidrage med et høringssvar, før den endelige beslutning træffes af Medicinrådet.

Novartis anerkender som udgangspunkt Fagudvalgets grundige vurderingsarbejde. Fagudvalgets indstilling til Medicinrådet om en samlet negativ merværdi for brolocizumab er vi imidlertid ikke enige i af følgende årsager, som vi vil beskrive nærmere i det følgende.

- De pivotale randomiserede kliniske studier HAWK og HARRIER bør tillægges større vægt i vurderingen af brolocizumab end post-marketing observationer af sjældne bivirkninger over en kortere periode fra det amerikanske marked
- På trods af en højere forekomst af intraokulære inflammationer ved behandling med brolocizumab, påvirker det ikke det overordnede resultat for synsstabilisering, der er sammenlignelig mellem brolocizumab og aflibercept i RCT studierne, hvilket Fagudvalget ligeledes vurderer
- Vurderingen relateret til bivirkningen subfoveal fibrose er ikke korrekt, da resultaterne i HAWK og HARRIER er inkonsistente
- Brolocizumab kan lede til færre årlige injektioner sammenlignet med aflibercept i dansk klinisk praksis, hvilket Fagudvalget anfører i den økonomiske afrapportering

Udkastet til vurderingen af brolocizumabs merværdi indeholder flere principielle problemstillinger relateret til vægtningen af randomiserede, kliniske studier kontra post-marketing observationer, som vi håber Medicinrådet vil forholde sig til. Derudover vil vi gøre Medicinrådet opmærksom på, at der siden den endelige ansøgning blev sendt ind i marts 2020, er tilkommet nye væsentlige informationer relateret til bivirkningsprofilen for brolocizumab. Da brolocizumabs bivirkningsprofil synes at være den primære årsag til den negative merværdi, vurderer vi, at dette høringssvar indeholder flere nye aspekter, som muliggør en vurdering af brolocizumab på et mere fyldestgørende evidensbaseret grundlag.

Effekten på synsstyrke- og livskvalitetseffektmålene vurderes af Fagudvalget at være sammenlignelig mellem brolocizumab og aflibercept, da begge lægemidler sikrer, at ca. 90 % af patienterne opnår synsstabilisering i behandlingsforløbet. Den lille risiko for synstruende bivirkninger for brolocizumab mener vi imidlertid tillægges for stor værdi. På trods af en numerisk højere forekomst af bivirkninger, såsom behandlingskrævende inflammation, nethinde arterie okklusion, samt nethinde vaskulit ved behandling med brolocizumab, påvirker det ikke det overordnede resultat for synsstabilisering, der som Fagudvalget konkluderer er tilsvarende for de to behandlinger.

Som bilag 1 finder Medicinrådet en ekspertudtalelse fra speciallæge i øjensygdomme, professor, dr.med. Michael Larsen, som var dansk primær investigatør i det pivotale fase III HARRIER studie.

Vægtning af post-marketing rapporter versus randomiserede kliniske fase III studier

Novartis prioriterer post-marketing bivirkningsovervågning højt, da det er essentielt for at identificere sjældne bivirkningssignaler, når produkter anvendes i en bredere population end i de kliniske studier. Imidlertid er det et velkendt epidemiologisk fænomen (Weber effekten), at der er flere spontane bivirkningsrapporter lige efter markedsføringen af nye produkter på grund af den generelle fokus, som henholdsvis myndigheder og behandlende læger har på tolerabilitet og sikkerhed af nye lægemidler [1]. Efter markedsføringen af aflibercept i USA, blev der f.eks. inden for de første 3 måneder efter FDA's godkendelse i november 2011 rapporteret en klynge sterile intraokulære inflammationer relateret til aflibercept [2].

Post-marketing data udgør generelt et ufuldstændigt datagrundlag at træffe beslutninger ud fra, blandt andet på grund af manglende dokumentation, herunder billedmateriale til at klassificere bivirkningerne korrekt. Post-marketing bivirkningsovervågning har altså flere begrænsninger, som både gør en vurdering af den reelle bivirkningsfrekvens og en direkte sammenligning med andre lægemidler vanskelig og uhensigtsmæssig.

Vi har igennem hele ansøgningsforløbet delt alle tilgængelige data (inkl. data-on-file) omkring disse post-marketing rapporterede bivirkninger med Fagudvalget. Når vægtningen af disse vurderes af Medicinrådet, bør det tages i betragtning, at de seneste data indikerer, at frekvensen af de post-marketing bivirkninger, som Fagudvalget nævner, er sjældne og samlet forekommer i mindre end 1 tilfælde pr. 1.000 injektioner. Novartis opdaterer jævnligt den globale brolocizumab sikkerhedsportal: www.brolucizumab.info. Siden er senest opdateret d. 8. maj 2020 med de seneste informationer relateret til post-marketing bivirkningerne – se skema fra portalen på næste side [3].

Adverse event**	Post-marketing adverse event rates (per 10,000 injections)
Total of three events of interest	6.99 per 10,000 injections
Retinal vasculitis	1.69 per 10,000 injections
Retinal vascular occlusion***	1.57 per 10,000 injections
Retinal vasculitis + retinal vascular occlusion**	3.73 per 10,000 injections

* Spontaneous post-marketing reporting systems have several limitations, which can include under-reporting, incompletely documented cases and cases without imaging information

** Event rates are discrete; there is no duplication between categories

*** The term "retinal vascular occlusion" includes physician reports of retinal artery occlusion, retinal artery thrombosis, retinal artery embolism, retinal ischemia, arterial occlusive disease and retinal vascular occlusion

Vi mener således, at det er af afgørende betydning, at en vurdering af klinisk merværdi for et nyt lægemiddel som brolocizumab tager udgangspunkt i de randomiserede, pivotale fase III RCT studier, HAWK og HARRIER, og i mindre grad spontant rapporterede post-marketing bivirkningsrapporter, der er opsamlet over en relativ kort periode og primært fra USA.

Positiv benefit/risk profil vurderet af både EMA og FDA på baggrund af HAWK og HARRIER

HAWK og HARRIER har overordnet demonstreret en positiv risk-benefit profil af brolocizumab og European Medicines Agency (EMA) har for nyligt bekræftet denne profil ved at godkende brolocizumab i februar 2020. Som vi tidligere har informeret Fagudvalget og Medicinrådet om, så er en EMA opdatering af produktresumet forventet i slutningen af 2020 på baggrund af post-marketing observationerne. Pr. 10. juni 2020 har FDA godkendt en opdatering af det amerikanske produktresumet, som nu indeholder en yderligere karakterisering af bivirkninger, herunder nethinde vaskulit og retinal vaskulær okklusion, som et spektrum af de intraokulære inflammationer, der blev observeret i HAWK og HARRIER [4]. Godkendelsen bekræfter FDAs overordnede positive benefit/risk profil af brolocizumab.

Brolocizumab er i skrivende stund godkendt i mere end 30 lande, inklusiv alle større markeder. Brolocizumab er desuden taget i brug i klinikken i blandt andet Finland, Tyskland, Østrig, Portugal, Schweiz og USA. Globalt estimerer vi, at patienter med våd AMD har modtaget ca. 83.000 injektioner med brolocizumab per d. 8. maj 2020 [3].

Ny rapport tilgængelig efter en uafhængig, umaskeret, post hoc analyse af HAWK og HARRIER

Som vi angav i vores endelige ansøgning, etablerede Novartis, efter at de første post-marketing rapporter blev observeret i slutningen af februar 2020, en ekstern 'safety review committee' bestående af europæiske og amerikanske nethinde og uveit specialister. Komiteens formål var at foretage en uafhængig og standardiseret gennemgang af alle brolocizumab post-marketing rapporteringer og sammenholde dem med en udvalgt subgruppe af bivirkninger for brolocizumab i HAWK og HARRIER relateret til intraokulære inflammationer eller endoftalmit. Novartis har givet komitéen fri adgang til alle post-marketing bivirkningsrapporteringer for brolocizumab samt den fulde HAWK og HARRIER studiedatabase, inklusiv alt billedmateriale. De har haft fuld autonomi i deres udvælgelse af cases, analyser, konklusioner og rapportering uden indflydelse fra Novartis.

Den 4. juni 2020 har sikkerhedskomiteén via et ASRS nyhedsbrev delt deres initiale resultater efter deres retrospektive, umaskerede post hoc analyse af de kombinerede brolocizumab 3 og 6 mg arme i HAWK og HARRIER. Sikkerhedskomiteén bekræfter, at den overordnede incidens af intraokulære inflammationer er tilsvarende den, som blev rapporteret af investigatorene i HAWK og HARRIER, men deres retrospektive analyse viser, at nethinde vaskulit med eller uden retinal vaskulær okklusion var tilstede i HAWK og HARRIER studierne i højere grad end rapporteret af investigatorene i studierne. Risikoen for synstab relateret til disse events er dog stadig lille, og det var kun en minoritet af de patienter, der udviklede nethinde vaskulit og retinal vaskulær okklusion, der oplevede et signifikant synstab (≥ 15 ETDRS bogstaver). Den overordnede 2-års risiko for, at patienter behandlet med brolocizumab oplevede et moderat eller svært synstab (≥ 15 ETDRS bogstaver) på grund af intraokulær inflammation, nethinde vaskulit og/eller retinal vaskulær okklusion, var mindre end 1% [5]. Således oplevede mere end 99% af de 1088 brolocizumab patienter i HAWK og HARRIER studierne ikke et klinisk relevant synstab på mere end 15 ETDRS bogstaver på grund af intraokulære inflammationer, nethinde vaskulit eller retinal vaskulær okklusion (herunder retinal arterie okklusion). Tabellen på næste side er gengivet efter sikkerhedskomiteéns rapport.

Observations of interest (IOI, retinal vasculitis and/or retinal vascular occlusion)	Overall risk of developing IOI, vasculitis or retinal vascular occlusion Total N = 1088	Overall risk of developing at least moderate vision loss (≥ 15 ETDRS letter loss)* Total N = 1088	Sub-population risk of developing at least moderate vision loss (≥ 15 ETDRS letter loss)* Subgroup Ns	Overall risk of developing severe vision loss (≥ 30 ETDRS letter loss)** Total N = 1088	Sub-population risk of developing severe vision loss (≥ 30 ETDRS letter loss)** Subgroup Ns
Præcisering indsat af Novartis Danmark	Absolut risiko for at udvikle bivirkningen	Absolut populationsrisiko for at udvikle mindst et moderat synstab på grund af bivirkningen	Relativ risiko for mindst et moderat synstab i patienter, der udvikler bivirkningen	Absolut populationsrisiko for svært synstab på grund af bivirkningen	Relativ risiko for et svært synstab i patienter, der udvikler bivirkningen
50 patients developed IOI with or without vasculitis and with or without retinal vascular occlusion	50/1088 (4.6%)	8/1088 (0.7%)	8/50 (16.0%)	5/1088 (0.5%)	5/50 (10.0%)
36 of the 50 patients with IOI had retinal vasculitis	36/1088 (3.3%)	8/1088 (0.7%)	8/36 (22.2%)	5/1088 (0.5%)	5/36 (13.9%)
23 of the 36 patients with vasculitis had retinal vascular occlusion	23/1088 (2.1%)	7/1088 (0.6%)	7/23 (30.4%)	5/1088 (0.5%)	5/23 (21.7%)

Komiteén og ASRS bekræfter samtidigt, at den overordnede frekvens af klinisk signifikant synstab (≥ 15 ETDRS bogstaver) i studiepopulationen var sammenlignelig mellem aflibercept og brolicizumab i HAWK og HARRIER på trods af en højere risiko for synstab relateret til nethinde vaskulit og retinal vaskulær okklusion i brolicizumab armene. Komiteens analyse viser, at de fleste intraokulære inflammationer skete i de første 6 måneder efter den første brolicizumab injektion, og at risikoen for moderat til svært synstab (≥ 15 ETDRS bogstaver) var større for de patienter, der oplevede bivirkningerne i løbet af de første 6 måneder efter første injektion. Efter aftale med ASRS og sikkerhedskomiteen kan komitéens rapport læses af Fagudvalget i sin helhed på Novartis dedikerede brolicizumab sikkerhedsportal: brolicizumab.info [5].

Vi mener, at ovenstående nye oplysninger er klinisk relevante og en væsentlig betragtning at inddrage, når bivirkningsprofilerne af brolicizumab og aflibercept sammenlignes, og konsekvensen af den øgede forekomst af intraokulære inflammationer vurderes.

Sammenligning af bivirkningsprofilen for brolocizumab og aflibercept i HAWK og HARRIER

Vi deler Fagudvalgets mening om, at patienterne ikke bør udsættes for unødige bivirkninger, der i værste fald kan lede til synstab. I HAWK og HARRIER studierne var der som Fagudvalget pointerer en numerisk højere forekomst af intraokulære inflammationer i brolocizumab 6 mg armen sammenlignet med aflibercept 2 mg armen ved uge 96. Forskellen blev primært drevet af HAWK studiet, mens forekomsten var sammenlignelig mellem de to behandlingsgrupper i HARRIER studiet. Forekomsten af retinal arterie okklusion var lav i studierne, men der var en lille numerisk højere forekomst i brolocizumab 6 mg armene sammenlignet med aflibercept 2mg armene ved uge 96 [6]. Disse bivirkninger er inkluderet i det nuværende produktresumé for brolocizumab, der er godkendt af Lægemedelstyrelsen og EMA [7].

Derimod var der, som Fagudvalget også angiver, flere patienter, som oplevede én eller flere alvorlige hændelser (SAEs) i aflibercept 2 mg armene, sammenlignet med brolocizumab 6 mg armene i den kombinerede studiepopulation i HAWK og HARRIER studierne (Tabel 19 i endelig ansøgning).

Selvom Fagudvalgets opmærksomhed på udvalgte bivirkningssub-grupper, herunder behandlingskrævende intraokulære inflammationer, nethinde vaskulit og retinal arterie okklusion, er forståelig i lyset af post-marketing observationerne fra USA, er det vigtigt at sætte disse relativt sjældne bivirkninger i perspektiv, når den overordnede bivirkningsprofil for brolocizumab vurderes.

Andelen af patienter, der oplevede et moderat eller svært synstab (≥ 15 ETDRS bogstaver) i studiepopulationen var ikke forskellig mellem brolocizumab 6 mg og aflibercept 2 mg armene i hverken HAWK eller HARRIER ved uge 96. I HARRIER mistede 7,1% af patienterne i brolocizumab 6 mg armen ≥ 15 bogstaver ved uge 96 mod 7,5 % for aflibercept 2 mg. I HAWK mistede 8,1% af patienterne i brolocizumab 6 mg armen ≥ 15 bogstaver ved uge 96 mod 7,4 % for aflibercept 2 mg [7].

Årsagen til, at aflibercept patienterne mistede ≥ 15 ETDRS bogstaver er pt. ukendt, men undersøges nærmere. Disse informationer om årsagen til synstab i aflibercept armene deles gerne særskilt med Fagudvalget og Medicinrådet, når de bliver tilgængelige.

Inkonsistente resultater for subfoveal fibrose i HAWK versus HARRIER

Fagudvalget underbygger deres konklusion vedrørende negativ merværdi med, at andelen af patienter, der udvikler subfoveal fibrose er større i brolocizumab armen vs. aflibercept armen i begge pivotale studier. Dette er ikke korrekt (se desuden Bilag 2).

Der sås flere tilfælde af subfoveal fibrose for brolocizumab i HARRIER studiet, men ikke i HAWK studiet, hvor der omvendt sås flere tilfælde af subfoveal fibrose i aflibercept armen. Således var der efter 96 uger i HAWK studiet 16,7% (95% CI 12,8; 20,5) i brolocizumab-armen, som udviklede subfoveal fibrose versus 18,1% CI (14,4; 22,0) i aflibercept-armen,

p=0.6940 [Tabel 18 i endelig ansøgning]. Ved fortolkning af resultaterne gør vi opmærksom på, at identifikation af subfoveal fibrose ved hjælp af farve fundus fotografi ved baseline er confounded på grund af tilstedeværelsen af den neovaskulære membran og retinal væske.

Der synes således ikke at være øget risiko for subfoveal fibrose ved brolocizumab sammenlignet med aflibercept, idet resultaterne i HAWK og HARRIER studierne er inkonsistente. Dette understøttes af, at der som tidligere nævnt ikke var forskel på andelen af patienter i brolocizumab armene, der oplevede et moderat til svært synstab sammenlignet med aflibercept (≥ 15 ETDRS bogstaver).

Relevans af OCT markører i klinisk praksis

Vi noterer os, at Fagudvalget ikke mener, at OCT-markører bidrager yderligere til den overordnede sammenligning af brolocizumab og aflibercept, da der ikke sås en forskel på visus effektmålene. I den forbindelse er det væsentligt at bemærke, at HAWK og HARRIER studierne ikke var designet til at vise forskel på visus (non-inferiørt endepunkt), men snarere at påvise, at brolocizumab kunne opnå samme effekt på visus som aflibercept, men med længere behandlingsintervaller (3 måneders behandlingsinterval direkte efter loading fasen).

Som Fagudvalget skriver, anvendes OCT-teknologi som det primære hjælpemiddel til at vurdere sygdomsaktivitet og vejlede behandlingsbeslutninger i dansk klinisk praksis. Ud fra dialog med danske klinikere vurderes ca. 10% af våd AMD patienterne at have suboptimalt anatomisk respons på trods af intensiv behandling med aflibercept i korte intervaller (≤ 6 uger).

De signifikant bedre anatomiske effektresultater set med brolocizumab sammenlignet med aflibercept i HAWK og HARRIER studierne vil være relevante til at vurdere brolocizumabs effekt i denne sub-population af våd AMD patienter, som i dag har det største umødte behandlingsbehov.

Reduceret behandlingsbyrde for patienter på korte behandlingsintervaller

Den primære fordel ved brolocizumab sammenlignet med aflibercept er de bedre anatomiske effektresultater, samt muligheden for længere behandlingsintervaller, med den betydning det kan have for kapacitetspresset på øjenafdelingerne. Selvom EPAR kun angiver en gennemsnitlig forskel på 1,2 injektion over 96 uger i HAWK og HARRIER ved at behandle med brolocizumab fremfor aflibercept [6], så antyder Fagudvalgets vurdering af dansk klinisk praksis for aflibercept i udkastet til den økonomiske afrapportering en større forskel mellem brolocizumab og aflibercept svarende til ca. 1 injektion om året.

Såfremt brolocizumab anvendes til patienter, som har behov for korte behandlingsintervaller efter loading (f.eks. ≤ 6 uge), så vurderer vi ud fra dialog med danske klinikere, at få ugers forlænget virkningsvarighed for brolocizumab kan gøre en forskel både for kapaciteten på øjenafdelingerne og for patienternes behandlingsbyrde. De langsigtede behandlingsresultater

kan potentielt også påvirkes positivt, hvis risikoen for underbehandling og behandlingsfrafald kan reduceres.

Ressourceforbrug

Selvom den kliniske merværdi vurdering af brolocizumab normalt ikke indeholder økonomiske betragtninger, anføres det, at der er væsentlige ressourcer forbundet med at behandle disse sjældne inflammationsrelaterede bivirkninger. I udkastet til den økonomiske afrapportering anfører Fagudvalget yderligere, at der på årlig basis kan gives ca. 1 mindre injektion af brolocizumab (5,78 årligt) sammenlignet med aflibercept (6,75 årligt), hvilket i den økonomiske analyse kan holdes op imod de ekstra ressourcer anvendt til at behandle de sjældne bivirkninger.

Mulighed for post-marketing sikkerhedsopfølgning af brolocizumab i Danmark

Vi anerkender Fagudvalgets fokus på data omkring sikkerheden for brolocizumab.

Skulle Medicinrådet ønske det, påtager Novartis sig at følge anvendelsen af brolocizumab på det danske marked specifikt. Det kunne f.eks. være ved hjælp af regelmæssige opgørelser af bivirkninger og ressourceforbrug ved hjælp af udtræk fra danske registre i samarbejde med leverandør godkendt af Medicinrådet. Dette kan eventuelt diskuteres nærmere mellem Novartis og Fagudvalget/ Medicinrådet.

Sammenfattende

Slutteligt takker Novartis for den generelt grundige vurdering af brolocizumab.

Fagudvalget estimerer, at der i 2019 var 18.000 øjne i behandling med anti-VEGF og at 70% af disse har behov for behandling i mere end 12 måneder.

På grund af det store og stigende antal patienter med våd AMD er såvel behandlingsbyrden som den økonomiske budgetpåvirkning ved anti-VEGF behandling markant i det danske sygehusvæsen. hvilket gør det ønskeligt med nye anti-VEGF lægemidler på markedet.

Vi mener, at brolocizumab er et nyt og relevant alternativ i behandlingen af våd AMD, der kan bidrage til at håndtere den stigende behandlingsbyrde i våd AMD samt være et behandlingstilbud til patienter, der ikke responderer på andre anti-VEGF præparater. Tidlige erfaringer fra USA viser, at patienter med en høj sygdomsaktivitet på trods af kronisk behandling med anti-VEGF responderer positivt vurderet på de anatomiske effektresultater ved et skift til brolocizumab [8].

Den anbefalede negative merværdi indstillet af Fagudvalget reflekterer ikke den sande værdi af brolocizumab. Vurderingen af et nyt lægemiddel som brolocizumab bør primært baseres

på de pivotale RCT studier HAWK og HARRIER, og i mindre grad på post-marketing observationer over en kortere periode fra det amerikanske marked.

De kliniske RCT data har overordnet bekræftet en positiv benefit/risk profil af brolocizumab, og brolocizumab har potentiale til at medføre længere behandlingsintervaller sammenlignet med aflibercept i dansk klinisk praksis, hvilket Fagudvalget anfører i den økonomiske afrapportering.

Den tidligere nævnte umaskerede post hoc analyse af HAWK og HARRIER viser, at den overordnede 2-års risiko, for at patienter behandlet med brolocizumab oplever et moderat eller svært synstab (≥ 15 ETDRS bogstaver) på grund af intraokulær inflammation, nethinde vaskulit og/eller retinal vaskulær okklusion, er mindre end 1%. Den overordnede frekvens af klinisk signifikant synstab (≥ 15 ETDRS bogstaver) er også sammenlignelig mellem aflibercept og brolocizumab i HAWK og HARRIER, uanfægtet at der er en potentiel risiko for synstab relateret til en højere forekomst af nethinde vaskulit og retinal vaskulær okklusion i brolocizumab armene [5].

Der synes heller ikke at være øget risiko for subfoveal fibrose ved brolocizumab sammenlignet med aflibercept, idet resultaterne i HAWK og HARRIER studierne er inkonsistente.

Skulle interessen for post-marketing sikkerhedsopfølgning i dansk regi være tilstede, indgår vi gerne i snarlig dialog med Fagudvalget og Medicinrådet omkring dette.

Med venlig hilsen,
Novartis Healthcare A/S

Pia Krogsgaard Villadsen
Head Market Access

Rasmus Olsen
Nordic Medical Advisor, Ophthalmology

Referencer

- [1] Weber JCP. Epidemiology of adverse reactions to nonsteroidal antiinflammatory drugs. In: Rainsford KD, Velo GP, eds. *Advances in inflammation research*, vol 6. New York: Raven Press, 1984:1–6.
- [2] Hahn P, Kim JE, Stinnett S, et al; American Society of Retina Specialists Therapeutic Surveillance Committee. Aflibercept-related sterile inflammation. *Ophthalmology*. 2013;120(5):1100-101.e1, 5.
- [3] <https://www.brolucizumab.info/> (accessed 12JUN2020).
- [4] FDA approval letter.
[https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/applletter/2020/761125Orig1s004ltr.pdf (accessed 12JUN2020)].
- [5] Safety review committee rapport and ASRS member update, 4JUN2020
[https://www.brolucizumab.info/dist/files/ASRS_SRC_report.pdf (accessed 12JUN2020)].
- [6] European Medicines Agency, Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Beovu. Brolucizumab. Assessment report. EMA/23630/2020. 12 December 2019. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/beovu-epar-public-assessment-report_en.pdf.
- [7] Beovu Summary of product characteristics. 18FEB2020. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/beovu-epar-product-information_en.pdf.
- [8] Avaylon J et al. Case Series on Initial Responses to Intravitreal Brolucizumab in Patients with Recalcitrant Chronic Wet Age-Related Macular Degeneration. *International Medical Case Reports Journal* 2020;13 145–152.

Bilag

- Bilag 1: Ekspertudtalelse fra speciallæge i øjensygdomme, professor, dr.med, Michael Larsen der var dansk primær investigator i HARRIER fase III studiet (vedhæftes separat)
- Bilag 2: Korrektioner til udkast til vurderingsrapporten for brolucizumab

Bilag 2 – Korrektioner til udkast til vurderingsrapporten for brolocizumab

Forkert resultat for subfoveal fibrose i HAWK: På side 16 i udkast til vurderingsrapport angives det, at begge studier viser, at brolocizumab medfører flere tilfælde af subfoveal fibrose. Dette er ikke korrekt. Der var flere tilfælde af subfoveal fibrose for brolocizumab i HARRIER studiet, men ikke i HAWK studiet, hvor der sås flere tilfælde af subfoveal fibrose i aflibercept armen. Således var der efter 96 uger i HAWK studiet 16,7% (95% CI 12,8; 20,5) i brolocizumab-armen, som udviklede subfoveal fibrose versus 18,1% CI (14,4; 22,0) i aflibercept-armen, $p=0.6940$ (se også Tabel 18 i den endelige ansøgning).

Forkert angivelse af årsag for opdatering af EPAR: På side 20 i udkast til vurderingsrapport angives det, at EMAs EPAR som følge af bivirkningssignalet (udsendt af ASRS d. 23. februar 2020) er blevet opdateret den 18. februar 2020 med en advarsel i sektion 4.4.

Dette er ikke korrekt. EPAR er ikke opdateret, siden brolocizumab blev godkendt første gang af EMA den 13. februar 2020. Det er dog korrekt, at der i sektion 4.4 i det nuværende produktresumé for brolocizumab er angivet en advarsel om, at retinal arterie okklusion er blevet rapporteret for brolocizumab. Dette er dog ikke pga. post-marketing bivirkningssignalet udsendt af ASRS i februar 2020. Advarslen i sektion 4.4 blev besluttet af EMA, fordi der blev observeret en højere forekomst af intraokulær inflammation for brolocizumab i HAWK og HARRIER studierne sammenlignet med aflibercept, og at retinal arterie okklusion skal håndteres akut.

Se EPAR på: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/beovu>

Til Medicinrådet

Den 30. juni 2020

Supplerende høringssvar til Medicinrådet vedrørende merværdivurdering af Beovu (brolocizumab) til behandling af voksne med våd AMD

Kære Medicinråd,

Vi har den 25. juni 2020 modtaget Medicinrådets vurdering af klinisk merværdi for brolocizumab til behandling af våd aldersrelateret makula degeneration (våd AMD).

Medicinrådets negative merværdi vurdering er primært baseret på post-marketing observationer af sjældne bivirkninger over en kortere periode fra det amerikanske marked og ikke de pivotale randomiserede kliniske studier HAWK og HARRIER. På trods af en lidt højere forekomst af intraokulære inflammationer ved behandling med brolocizumab, påvirker det ikke det overordnede resultat for synsstabilisering, der er sammenlignelig mellem brolocizumab og aflibercept i RCT studierne.

På grund af det store og stigende antal patienter med våd AMD er såvel behandlingsbyrden som den økonomiske budgetpåvirkning ved anti-VEGF behandling markant i det danske sygehusvæsen, hvilket gør det ønskeligt med nye anti-VEGF lægemidler på markedet.

Novartis mener, at Beovu er en ny behandlingsmulighed, der har potentiale til at medføre længere behandlingsintervaller sammenlignet med aflibercept i dansk klinisk praksis. Dette kan bidrage til at håndtere den stigende behandlingsbyrde i våd AMD, og kan samtidig være et behandlingstilbud til patienter, der ikke responderer på andre anti-VEGF præparater.

De to pivotale fase III studier HAWK og HARRIER har overordnet demonstreret en positiv risk-benefit profil af Beovu, hvilket de regulatoriske myndigheder i USA, Schweiz og Australien for nylig har bekræftet ved at godkende et opdateret produktresumé. Beovu er i skrivende stund godkendt i mere end 30 lande, inklusiv alle større markeder.

Novartis vil fortsat arbejde på at gøre Beovu tilgængeligt for danske patienter med våd AMD. Vi forventer derfor at indsende en ny ansøgning til Medicinrådet, når nye data bliver tilgængelige.

Med venlig hilsen,
Novartis Healthcare A/S

Pia Krogsgaard Villadsen
Head Market Access

Rasmus Olsen
Nordic Medical Advisor, Ophthalmology

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

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	Aldersrelateret 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 øjensygdom 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.

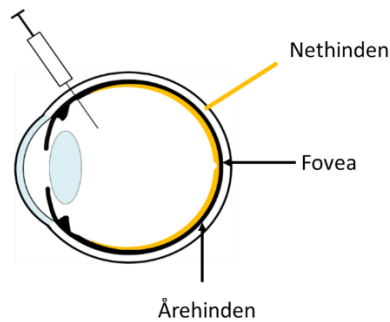
Tabel 1: Oversigt over ETDRS synsstyrke-måleskalaen

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.

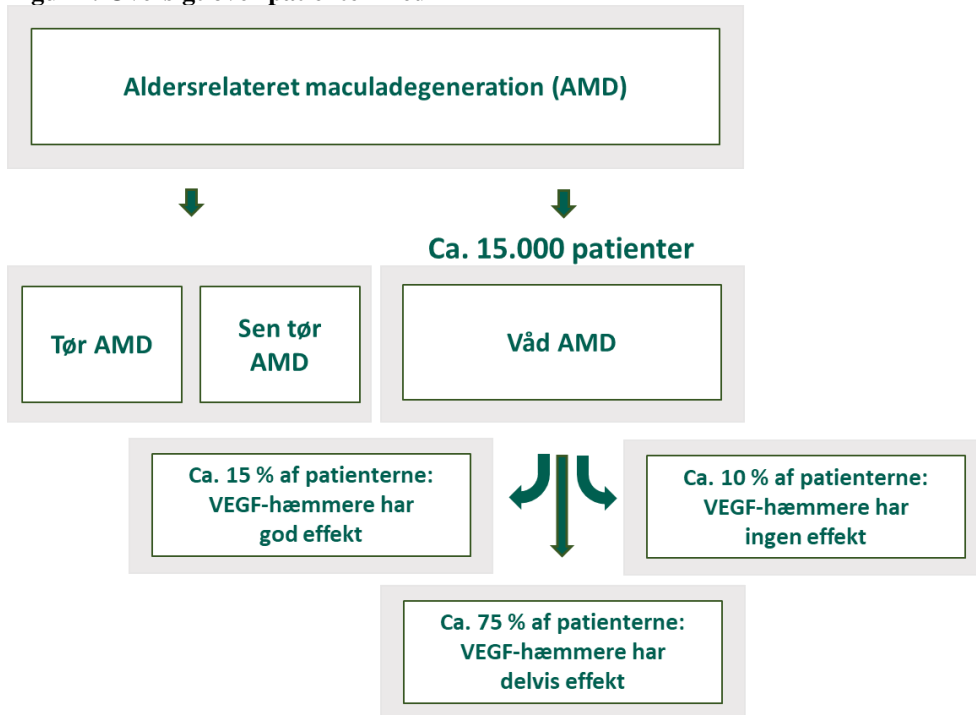
Våd AMD udvikler sig ofte hurtigt efter diagnostetidspunktet og vil i de fleste tilfælde, hvis ubehandlet, medføre et større synstab. Sygdommen er karakteriseret ved dannelsen af nye blodkar udgående fra årehinden [4]. Nydannelsen af blodkar stimuleres blandt andet af høje koncentrationer af vascular 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. 18.000¹. 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 brolucizumab 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 brolucizumab 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.

¹ 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

Tablet 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 subfield 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 (%) ^a	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 (%) ^b	208 (57,8)	209 (58,2)	183 (49,5)	187 (51,2)
Læsionsområde forbundet med central subfield tykkelse (CNV)	n	360	359	370	369
	Mean (SD), mm ²	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 subfield)	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)	

^a Kategorien "overvejende klassisk" omfatter både "overvejende klassiske" og "rent klassiske" membraner. ^b 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 ≥ 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 ≥ 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
Samlet kategori for lægemidlets værdi		Negativ værdi					
Kvalitet af den samlede evidens		Moderat					

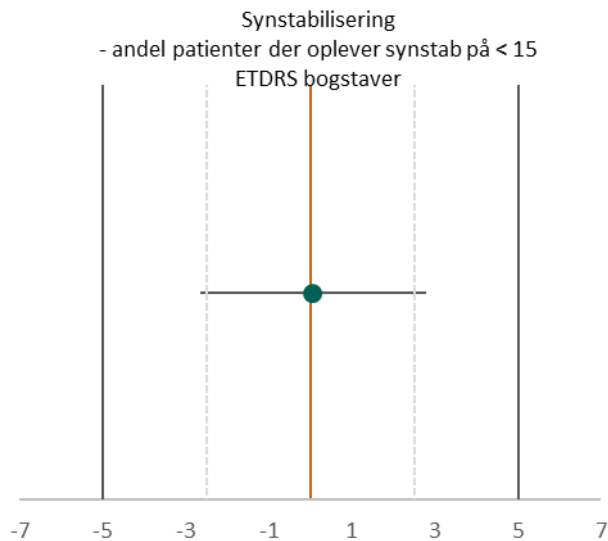
KI = konfidensinterval, HR = hazard ratio, OR = odds ratio, RR = relativ risiko. *Data for dette effektmål er upubliceret, dvs. *data-on-file* **Dette effektmål er opgjort som ændring fra starten af studiet til uge 96; der er ikke benyttet justerende analyser.

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,

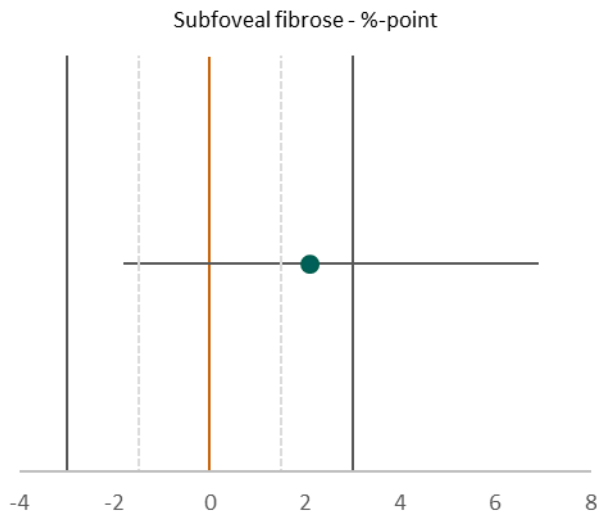
Fagudvalget vurderer, at brolocizumab aggregeret har ingen dokumenteret merværdi vedr. effektmålet *synsstabilisering*, baseret på den relative effektforskel. Punkttestimatet for den absolutte effektforskel viser, at der ingen forskel er mellem brolocizumab og aflibercept vedr. hvor mange patienter, 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

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.

Punktestimatet 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.

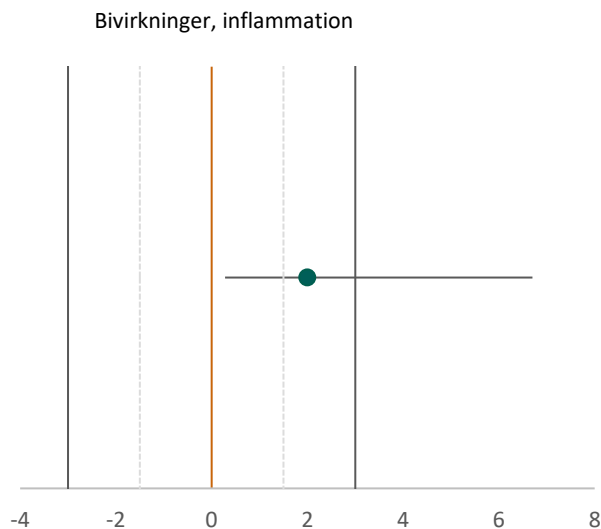
Vedr. del-effektmålet *andel patienter som oplever alvorlige bivirkninger* vurderer fagudvalget, at den samlede kategorisering viser, at brolocizumab har ingen dokumenteret merværdi sammenlignet med aflibercept. Dvs. at der ikke er noget det tyder på, at brolocizumab skulle være mere usikkert end aflibercept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

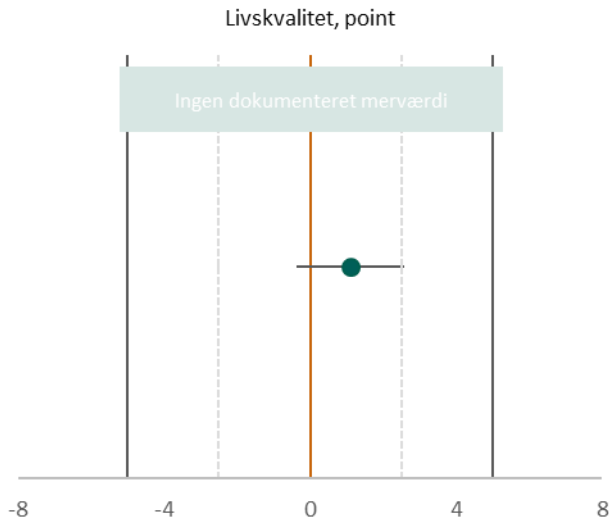
Livskvalitet

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

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

Formand	Indstillet af
Toke Bek, formand <i>Professor, overlæge, dr.med. HD(O)</i>	Lægevidenskabelige Selskaber
Medlemmer	Udpeget af
Chris Bath <i>Afdelingslæge, lektor, ph.d.</i>	Region Nordjylland
Anders Ivarsen <i>Overlæge, lektor, ph.d.</i>	Region Midtjylland
Jesper Pindbo Vestergaard <i>Overlæge</i>	Region Syddanmark
Torben Lykke Sørensen <i>Professor, overlæge, dr.med.</i>	Region Sjælland
Jørgen Villumsen <i>Overlæge, lektor, dr.med.</i>	Region Hovedstaden
Anne Fischer-Nielsen* <i>Overlæge, ph.d., Leder af Sektion for Stamceller og Celleterapi</i>	Dansk Selskab for Klinisk Immunologi
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
medicinraadet@medicinraadet.dk

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

Version	Dato	Ændring
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

Yderligere studier til belysning af effektmålene 1) Synsstyrke, andel der opnår synsstabilisering, og 2) livskvalitet				
Aflibercept studier				
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)	NCT00509795 (VIEW 1)	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.		NCT00637377 (VIEW 2)	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	NCT02130024	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	NCT02305238	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	EU Clinical Trials Register Number: 2015-001394-41/FI	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	NCT00320788	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	NCT01482910	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.

	Risiko for bias i randomiseringsprocessen	Risiko for bias grundet afvigelser fra tilsigtet intervention (effekt af tildeling til intervention)	Manglende data for effektmål	Risiko for bias ved indsamlingen af data	Risiko for bias ved udvælgelse af resultater der rapporteres	Overordnet risiko for bias
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)		
Synsstabilisering											
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
Synsstyrke (visus)											
2	randomised trials	not serious	not serious	not serious	not serious	none	730	729	-	⊕⊕⊕⊕ HIGH	IMPORTANT
Subfoveal fibrose											
2	randomised trials	not serious	not serious	not serious	serious ^a	none	151/730 (20.7%)	136/729 (18.7%)	RR 1.130 (0.904 to 1.370)	⊕⊕⊕○ MODERATE	CRITICAL
Bivirkninger, andel der oplever bivirkninger											
2	randomised trials	not serious	not serious	serious ^b	not serious	none	190/730 (26.0%)	223/729 (30.6%)	RR 0.847 (0.720 to 1.000)	⊕⊕⊕○ MODERATE	IMPORTANT
Bivirkninger, behandlingskrævende inflammation											
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
Livskvalitet											
2	randomised trials	not serious	not serious	not serious	not serious	none	730	729	-	⊕⊕⊕⊕ HIGH	IMPORTANT

CI: Confidence interval; RR: Risk ratio

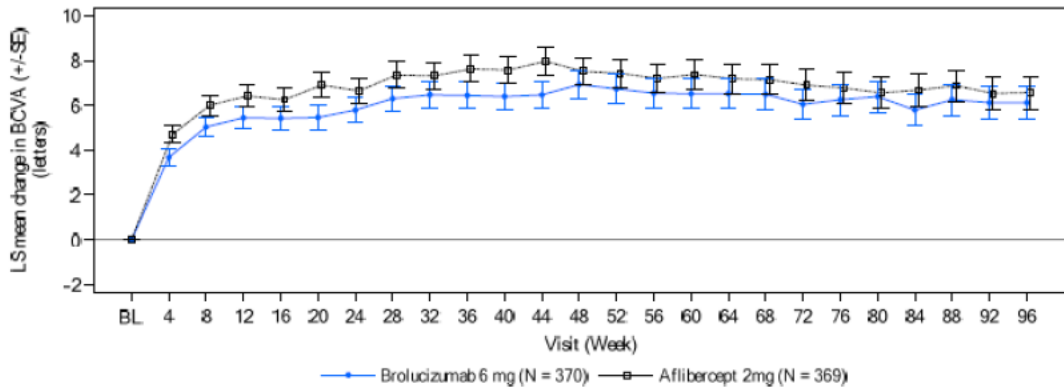
a. KI er bredt, dvs. at der er usikkerhed vedr. effekten af brolucizumab

b. Der er opgjort uønskede hændelser fremfor bivirkninger

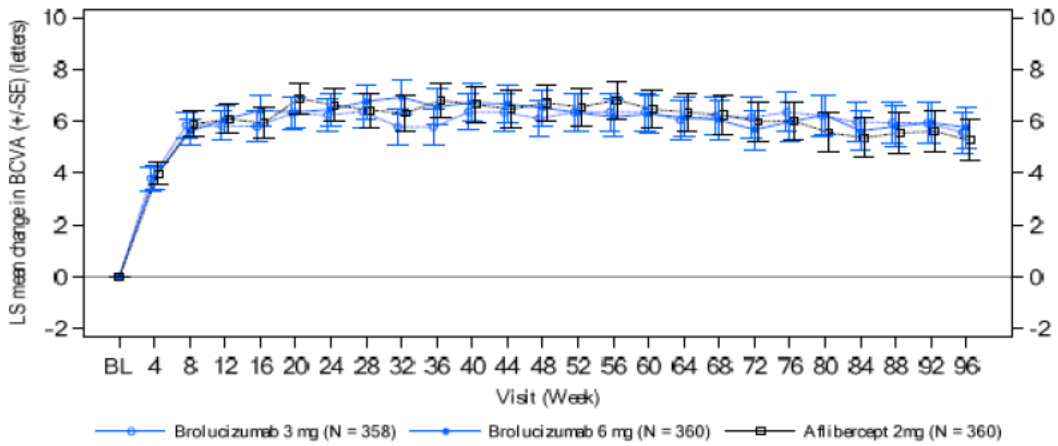
13 Bilag 3: Synsstyrke resultater fra HAWK- and HARRIER-studierne

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
Immun-systemet				Overfølsomhed	Overfølsomhed			
Øjne	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.

Ansøgning om vurdering af klinisk merværdi for Beovu[®] (brolucizumab) til behandling af våd aldersrelateret makuladegeneration (våd AMD)

Novartis Healthcare A/S

2. april 2020

Kontakt: Pia Krogsgaard Villadsen
Head Market Access
pia.villadsen@novartis.com
Mobil: 21463196

Indhold

1	Basisinformation.....	5
2	Forkortelser	7
3	Resumé	8
4	Litteratursøgning	9
4.1	Databaser og søgestrategi	9
4.2	Relevante studier.....	10
4.3	Hovedkarakteristika for inkluderede studier	12
5	Kliniske spørgsmål	13
5.1	Hvad er værdien af brolocizumab sammenlignet med aflibercept til voksne patienter med våd AMD?	13
5.1.1	Præsentation af relevante studier.....	13
5.1.2	Resultater pr. studie	18
5.1.3	Komparative analyser	22
6	Andre overvejelser	29
6.1	Relevans af anatomiske effektmål i våd AMD.....	29
6.2	Injektionsfrekvens baseret på HAWK og HARRIER	29
6.3	Forventet injektionsfrekvens af brolocizumab i klinisk praksis.....	30
6.4	30
7	Referencer	31
8	Appendiks	33
8.1	Litteratursøgning	33
8.2	Hovedkarakteristika for inkluderede studier	38
8.3	Statistiske overvejelser	61
8.3.1	Statistical methods: brolocizumab versus aflibercept	61
8.3.2	Forest plots for metaanalysen	62
8.4	Resultater per studie	65
8.5	Resultater per PICO (klinisk spørgsmål)	72

I ansøgningen er anvendt upublicerede data fra studierapporterne for HAWK og HARRIER studierne for følgende effektmål: subfoveal fibrose og behandlingskrævende inflammation. Da studierapporterne vil blive publiceret i april/maj 2020, altså før Medicinrådets publikation af ansøgningen, er data ikke markeret som "konfidentielt" i ansøgningen.

Liste over tabeller

Tabel 1	Kontaktinformation	5
Tabel 2	Oversigt over lægemidlet.....	5
Tabel 3	Relevante studier inkluderet i ansøgningen	10
Tabel 4	Oversigt over øvrige inkluderede studier	17
Tabel 5	Bivirkninger for brolocizumab og aflibercept [11, 12]	26
Tabel 6	MEDLINE søgning via PubMed 02-Mar-2020.....	33
Tabel 7	CENTRAL søgning via Cochrane Library 03-Mar-2020	33
Tabel 8	Inklusions- og eksklusionskriterier.....	34
Tabel 9	Liste over ekskluderede studier efter fuldtekst screening	36
Tabel 10	Main study characteristics for the HAWK and HARRIER studies (Dugel 2019).....	38
Tabel 11	Main study characteristics for the OSPREY study (brolocizumab phase 2, Dugel 2017)	42
Tabel 12	Main study characteristics for the VIEW 1 and VEIW 2 studies (Heier 2012, Schmidt- Erfuhrt 2014)	46
Tabel 13	Main study characteristics for the RIVAL study (Gillies 2020)	50
Tabel 14	Main study characteristics for the ALTAIR study (Ohji 2020)	52
Tabel 15	Main study characteristics for the Taipale study (2019)	54
Tabel 16	Main study characteristics for the CLEAR-IT study (Heier 2011)	56
Tabel 17	Main study characteristics for the SIGHT study (Li 2017).....	58
Tabel 18	Resultater fra HAWK studiet.....	65
Tabel 19	Resultater for HARRIER studiet.....	66
Tabel 20	Resultater for OSPREY studiet (fase 2)	67
Tabel 21	Resultater for VIEW 1 og VIEW 2 studierne (Heier, 2012, Schmidt-Erfuhrt 2014)	68
Tabel 22	Resultater for RIVAL studiet (Gillies, 2020).....	69
Tabel 23	Resultater for ALTAIR studiet (Ohji, 2020).....	69
Tabel 24	Resultater for Taipale studiet (2018)	70
Tabel 25	Resultater for CLEAR-IT studiet (Heier, 2011).....	70
Tabel 26	Resultater for SIGHT studiet (Li, 2017)	71
Tabel 27	Resultater for klinisk spørgsmål 1.....	72

Liste over figurer

Figur 1	HAWK og HARRIER studiedesign.....	14
Figur 2	OSPREY studiedesign	15
Figur 4	PRISMA flow diagram	35
Figur 5	Proportion of patients with decrease in BCVA <15 letters.....	62
Figur 6	Mean change from baseline to week 96 in BCVA.....	62
Figur 7	LS mean change from baseline to week 96 in BCVA.....	63
Figur 8	Proportion of patients with sub foveal fibrosis	63
Figur 9	Proportion of patients with inflammation requiring treatment.....	64
Figur 10	Mean change from baseline to wk 96 in VFQ-25 composite score	64

1 Basisinformation

TABEL 1 KONTAKTINFORMATION

Navn	Pia Krogsgaard Villadsen
Titel	Head Market Access
Ansvarsområde	Klinisk/medicinsk, økonomisk og forhandling
Mobil	+45 21463196
E-mail	pia.villadsen@novartis.com
Navn	Alice Brinch Mørch
Titel	Value and Access Manager
Ansvarsområde	Klinisk/medicinsk
Mobil	+45 28431825
E-mail	alice_brinch.moerch@novartis.com
Larix A/S, Lyskær 8b, DK-2730 Herlev har bidraget til denne ansøgning med statistik og assistance til medical writing	

TABEL 2 OVERSIGT OVER LÆGEMIDLET

Lægemidlets navn	Beovu®
Generisk navn	bolucizumab
Indehaver af markedsføringstilladelsen i Danmark	Novartis Europharm Limited Vista Building Elm Park, Merrion Road Dublin 4 Irland
ATC-kode	S01LA06
Lægemiddelgruppe	VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor) -hæmmere til okulær anvendelse
Aktivt indholdsstof	Brolucizumab
Lægemiddelform	Beovu 120 mg/ml injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte
Virkningsmekanisme	Brolucizumab er et humaniseret monoklonalt enkeltkædet Fv (scFv)-antistof-fragment med en molekylvægt på ~26 kDa. Øgede niveauer af signaler gennem VEGF-A (vaskulær endotel vækstfaktor A)-signalvejen er forbundet med patologisk okulær angiogenese og retinalt ødem. Brolucizumab binder sig med høj affinitet til isoformer af VEGF-A (f.eks. VEGF110, VEGF121 og VEGF165), hvorved det forhindrer binding af VEGF-A til dets receptorer VEGFR-1 og VEGFR-2. Ved at hæmme binding af VEGF-A undertrykker brolucizumab proliferation af endotelceller, hvorved den patologiske neovaskularisering reduceres, og den vaskulære permeabilitet mindskes.
Dosering	Den anbefalede dosis er 6 mg brolucizumab (0,05 ml opløsning) administreret som intravitreal injektion hver 4. uge (månedligt) for de første 3 doser. Derefter kan lægen tilpasse behandlingsintervallerne til den enkelte patient baseret på sygdomsaktivitet vurderet ved synsskarphed og/eller anatomiske parametre. En vurdering af sygdomsaktivitet anbefales 16 uger (4 måneder) efter opstart af behandlingen. Behandling hver 12. uge (hver 3. måned) skal overvejes hos patienter

	uden sygdomsaktivitet. Behandling hver 8. uge (hver 2. måned) skal overvejes hos patienter med sygdomsaktivitet. Lægen kan yderligere tilpasse behandlingsintervallerne til den enkelte patient baseret på sygdomsaktivitet. Hvis visuelle og anatomiske parametre indikerer, at patienten ikke får gavn af fortsat behandling, bør brolocizumab seponeres.
Terapeutisk indikation relevant for vurderingen (som defineret af det europæiske lægemiddelagentur EMA)	Beovu er indiceret hos voksne til behandling af neovaskulær (våd) aldersrelateret makuladegeneration (AMD).
Andre godkendte terapeutiske indikationer	Ingen
Er udlevering begrænset til sygehuse?	Ja
Kombinationsbehandling og/eller co-medicinering	Hensigtsmæssig anæstesi og et bredspektret topisk mikrobicid til desinficering af periokulær hud, øjenlåg og okulær overflade skal administreres før injektionen – som ved behandling med allerede tilgængelige anti-VEGF lægemidler.
Pakninger – typer, størrelser/antal enheder, og koncentrationer	Beovu 120 mg/ml injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte. Hver fyldt injektionssprøjte indeholder 19,8 mg brolocizumab i 0,165 ml opløsning. Dette giver en disponerbar mængde til at administrere en enkelt dosis på 0,05 ml opløsning, indeholdende 6 mg brolocizumab.
Orphan drug status	Nej

2 Forkortelser

AE	Uønsket hændelse (<i>adverse event</i>)
ANOVA	Variansanalyse (<i>analysis of variance</i>)
AMD	Aldersbetinget makula degeneration (<i>age-related macular degeneration</i>)
ASRS	American Society of Retinal Specialists
BCVA	Bedste korrigerede synsstyrke (<i>best-corrected visual acuity</i>)
CI	Konfidensinterval (<i>confidence interval</i>)
CNV	Koroidal neovaskularisering (<i>choroidal neovascularisation</i>)
CST	Nethindetykkelse (<i>central subfield thickness</i>)
DME	Diabetisk makulaødem (<i>diabetic macular edema</i>)
EPAR	<i>European Public Assessment Report</i>
ETDRS	<i>Early Treatment Diabetic Retinopathy Study</i>
EUnetHTA	<i>European Network for Health Technology Assessment</i>
FA	Fluorescein angiografi
FAS	<i>Full analysis set</i>
IRF	Intraretinal væske (<i>Intraretinal fluid</i>)
IRT	<i>Interactive response technology</i>
LOCF	<i>Last observation carried forward</i>
nAMD	Våd AMD (<i>neovascular age-related macular degeneration</i>)
OCT	Optisk kohærens tomografi
q8w	Hver 8. uge (<i>every 8 weeks</i>)
q12w	Hver 12. uge (<i>every 12 weeks</i>)
RPE	Retinal pigmentepitel (<i>Retinal pigment epithelium</i>)
SD OCT	<i>Spectral-domain optical coherence tomography</i>
SmPC	Produktresumé (<i>summary of product characteristics</i>)
SRF	Subretinal væske (<i>Subretinal fluid</i>)
T&E	<i>Treat-and-extend</i>
VEGF	Vaskulær endotel vækstfaktor
VFQ	<i>Visual Function Questionnaire</i>

3 Resumé

HAWK og HARRIER studierne samt de komparative analyser i denne ansøgning sammenligner effekt, tolerabilitet og livskvalitet af brolocizumab versus aflibercept.

- På det kritiske effektmål "synsstyrke (visus), synstabilisering" sås ingen forskel mellem de to anti-VEGF behandlinger.
- På det kritiske effektmål "bivirkninger, subfoveal fibrose" sås ingen forskel mellem de to anti-VEGF behandlinger.
- På det vigtige effektmål "synsstyrke (visus), gennemsnitlig forskel" sås ingen forskel mellem de to anti-VEGF behandlinger.
- På det vigtige effektmål "livskvalitet" sås ingen forskel mellem de to anti-VEGF behandlinger.
- På det vigtige effektmål "bivirkninger" sås følgende:
 - Der var statistisk signifikant færre alvorlige hændelser med brolocizumab versus aflibercept. Da den øvre ende af konfidensintervallet for den absolutte forskel er -0,08, er der dog ingen dokumenteret merværdi (mindste klinisk relevante forskel 5 procentpoint).
 - Vedrørende behandlingskrævende inflammation var der en statistisk signifikant større andel af patienter, som oplevede behandlingskrævende inflammation med brolocizumab versus aflibercept. Da den nedre ende af konfidensintervallet er 0,28 kan man ikke med sikkerhed sige, at der er en negativ værdi (mindste klinisk relevante forskel 3 procentpoint).
- Den kvantitative gennemgang af bivirkninger ud fra produktresuméerne viste, at den overordnede bivirkningsprofil for brolocizumab og aflibercept er sammenlignelig og konsistent med publiceret viden omkring anti-VEGF behandling.

Fra HAWK og HARRIER studierne kan yderligere fremhæves følgende resultater, af hvilke nogle har betydning for vurdering af behandlingseffekten i dansk klinisk praksis:

- Mere end 50% af patienterne i behandling med brolocizumab behøver kun behandling hver 12. uge direkte efter loadingfasen og indtil uge 48.
- Færre patienter i behandling med brolocizumab har subretinalt eller intraretinalt ødem sammenlignet med aflibercept ved uge 16, 48 og 96.
- Brolocizumab reducerer den gennemsnitlige nethindetykkelse signifikant mere end aflibercept ved uge 16, 48 og 96.
- Færre patienter i behandling med brolocizumab har sygdomsaktivitet sammenlignet med aflibercept 8 uger efter loadingfasen (uge 16).
- Det gennemsnitlige antal indgivne injektioner ved uge 96 var 10,5 injektioner i brolocizumab-armen mod 11,7 injektioner i aflibercept-armen.

I klinisk praksis forventes det, at anvendelse af brolocizumab kan føre til et lavere antal årlige injektioner i gennemsnit sammenlignet med aflibercept. Færre injektioner pr. patient kan potentielt frigøre flere kontroltider og dermed lette kapacitetspresset på landets øjenafdelinger.

4 Litteratursøgning

4.1 Databaser og søgestrategi

Systematiske søgninger efter relevant litteratur blev udført i henhold til søgestrategierne defineret i Medicinrådets protokol for vurdering af brolocizumab til behandling af våd aldersrelateret makuladegeneration [1]. Der blev søgt i MEDLINE (via PubMed) og CENTRAL (via Cochrane Library), henholdsvis den 2. og 3. marts 2020. De anvendte søgestrengene er inkluderet i Appendiks 8.1, Tabel 6 og Tabel 7.

MEDLINE søgningen resulterede i 75 publikationer, og CENTRAL søgningen i 21 publikationer. Efter fjernelse af duplikater, oversigtsartikler samt ikke engelsksprogede artikler, blev de resterende 78 publikationer screenet i henhold til relevant population, intervention, komparator, effektmål samt studiedesign. De komplette inklusions- og eksklusionskriterier, der blev anvendt ved udvælgelsen, er opsummeret i Tabel 8 i Appendiks 8.1.

Screening og udvælgelse af relevant litteratur blev udført af to personer uafhængigt af hinanden. I alt 50 publikationer blev ekskluderet baseret på screening på titel- og abstract niveau, mens 28 publikationer blev vurderet som potentielt relevante og screenet på fuldtekst niveau. Yderligere 19 publikationer blev ekskluderet efter læsning af fuldtekst, disse er listet med årsag for eksklusion i Tabel 9 i Appendiks 8.1. Et PRISMA flow diagram af søge- og selektionsprocessen er vist i Figur 4 i Appendiks 8.1. Uoverensstemmelser i udvælgelsen blev løst ved drøftelse mellem de to uafhængige personer.

Efter udvælgelse af 9 relevante publikationer (der tilsammen beskriver 10 studier), blev al relevant data for 3 studier med brolocizumab versus aflibercept ekstraheret til et projekt-specifikt Excel ark af én person og verificeret af en anden person. Data for aflibercept fra studier med aflibercept versus ranibizumab eller andre sammenlignende behandlinger blev ekstraheret direkte til de studiespecifikke resultat tabeller i Appendiks 8.4 af én person og verificeret af en anden person.

Alle tal fra publikationerne blev krydstjekket mod tallene i EPAR, og uoverensstemmelser er forklaret.

4.2 Relevante studier

De relevante studier inkluderet i denne ansøgning er opsummeret i [Tabel 3](#).

TABEL 3 RELEVANTE STUDIER INKLUDERET I ANSØGNINGEN

Reference (titel, førsteforfatter, tidsskrift, år)	Studie navn (iht. offentlig tilgængelig database)	NCT nummer	Studie datoer (start og slut dato)	Relevans
Studier med direkte sammenligning af brolocizumab og aflibercept				
HAWK and HARRIER: Phase 3, multicenter, randomized, double-masked trials of brolocizumab for neovascular age-related macular degeneration. Dugel et al. Ophthalmology. 2020. [2]	A two-year, randomized, double-masked, multicenter, three-arm study comparing the efficacy and safety of RTH258 versus aflibercept in subjects with neovascular age-related macular degeneration	NCT02307682 (HAWK)	December 2014 - marts 2018	Direkte sammenligning af brolocizumab versus aflibercept
	A two-year, randomized, double-masked, multicenter, two-arm study comparing the efficacy and safety of RTH258 6 mg versus aflibercept in subjects with neovascular age-related macular degeneration	NCT02434328 (HARRIER)	Juli 2015 – marts 2018	Direkte sammenligning af brolocizumab versus aflibercept
Brolocizumab versus aflibercept in participants with neovascular age-related macular degeneration: A randomized trial. Dugel et al. Ophthalmology. 2017. [3]	A prospective, randomized, double-masked, multicenter, two arm study comparing the efficacy and safety of ESBA1008 versus EYLEA® in subjects with exudative age-related macular degeneration (OSPNEY studiet)	NCT01796964	Marts 2013 - august 2014	Direkte sammenligning af brolocizumab versus aflibercept (fase 2 studie)
Yderligere studier til belysning af effektmålene 1) Synsstyrke, andel der opnår synsstabilisering, og 2) livskvalitet				
Aflibercept studier				
Intravitreal aflibercept injection for neovascular age-related macular degeneration: ninety-six-week results of the VIEW studies. Schmidt-Erfurth U. Ophthalmology. 2014. [4]	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)	NCT00509795 (VIEW 1)	August 2007 – juli 2011	96-ugers resultater for VIEW 1 og 2 studierne
		NCT00637377 (VIEW 2)	April 2008 – august 2011	52-ugers sammensat VFQ-25 score for VIEW 1 og 2 studierne
Intravitreal aflibercept (VEGF trap-eye) in wet age-related macular degeneration. Heier JS. Ophthalmology. 2012. [5]				
Macular atrophy in neovascular age-related macular degeneration: A randomized clinical trial comparing ranibizumab and aflibercept (RIVAL Study). Gillies MC. Ophthalmology. 2020. [6]	RIVAL Development of new geographic atrophy in patients with neovascular (wet) age-related macular degeneration: A comparison of ranibizumab and aflibercept	NCT02130024	April 2014 – november 2017	2-års resultater for RIVAL studiet

Reference (titel, forsteforfatter, tidsskrift, år)	Studie navn (iht. offentlig tilgængelig database)	NCT nummer	Studie datoer (start og slut dato)	Relevans
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. [7]	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	NCT02305238	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. [8]	Predictability of response of aflibercept treatment for wet age-related macular degeneration under the treat-and-moderate extend regimen (TMER) treatment model	EU Clinical Trials Register Number: 2015-001394-41/EI	Januar 2016 – juli 2019 (estimeret)	1-års resultater
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. [9]	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	NCT00320788	April 2006 – august 2008	1-års resultater 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. [10]	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	NCT01482910	December 2011 – august 2014	52-ugers resultater

4.3 Hovedkarakteristika for inkluderede studier

Der findes tre studier i patienter med våd AMD, hvor brolocizumab er sammenlignet direkte med aflibercept. To pivotale, randomiserede, kontrollerede fase 3 studier (HAWK og HARRIER [2]) sammenlignede et individualiseret dosisregime af brolocizumab med et fast dosisregime af aflibercept indtil uge 96. Derudover findes ét fase 2 randomiseret, kontrolleret studie (OSPREY [3]), der sammenlignede et identisk dosisregime af brolocizumab og aflibercept indtil uge 40 og herefter dosering hver 12. uge for brolocizumab og hver 8. uge for aflibercept indtil uge 56.

Til at belyse effektmålene 1) Synsstyrke, andel der opnår synsstabilisering og 2) Livskvalitet for aflibercept og brolocizumab, er der inkluderet yderligere 7 randomiserede, kontrollerede studier i patienter med våd AMD, hvor aflibercept er sammenlignet med andre komparatorer end brolocizumab.

Hovedkarakteristika for de enkelte studier i ovennævnte skema er beskrevet i tabelform i Appendiks 8.2.

5 Kliniske spørgsmål

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

5.1.1 Præsentation af relevante studier

Der er i alt inkluderet 10 kliniske studier i patienter med våd AMD, hvor enten brolocizumab eller aflibercept indgår som intervention: 3 studier med direkte sammenligning mellem brolocizumab og aflibercept (to pivotale fase 3 studier, HAWK og HARRIER og et fase 2 studie, OSPREY) og 7 studier, som belyser effektmålene 1) Synsstyrke, andel der opnår synsstabilisering og 2) Livskvalitet. I alle sidstnævnte studier indgår aflibercept i en eller flere behandlingsarme.

De pivotale fase 3 studier

HAWK og HARRIER [2] er begge pivotale fase 3, randomiserede, kontrollerede, dobbelt-blindede, multicenter, 96-ugers studier, der blev udført på over 400 klinikker og inkluderede mere end 1.800 behandlingsnaive patienter med våd AMD. HAWK studiet blev udført på klinikker i Nord-, Central- og Sydamerika, Israel, Australien, New Zealand og Japan. HARRIER studiet blev udført i Europa og Asien. HAWK og HARRIER studierne blev designet til at undersøge effekt og sikkerhed af brolocizumab i et individualiseret behandlingsregime, hvor behandlingsintervallet blev bestemt ud fra sygdomsaktivitet.

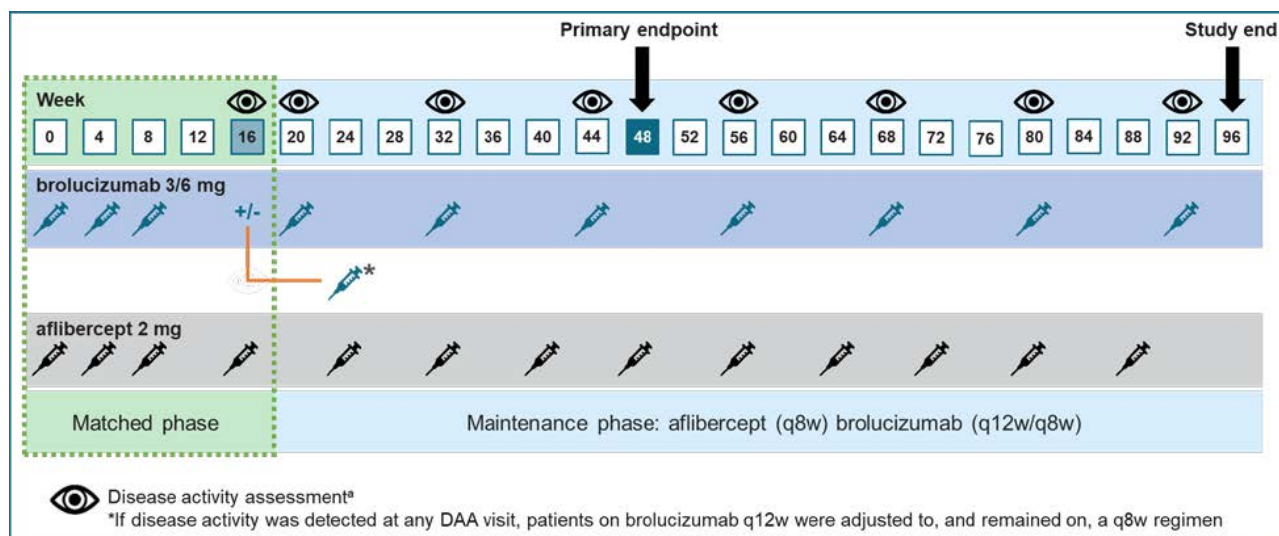
Studiedesignet var det samme i begge studier. Patienterne blev randomiseret 1:1:1 til enten brolocizumab 3 mg, brolocizumab 6 mg eller aflibercept 2 mg i HAWK (N=1.082), mens de blev randomiseret 1:1 til enten brolocizumab 6 mg eller aflibercept 2 mg i HARRIER (N=743). Begge studier inkluderede screeningsbesøg (2-14 dage inden baseline) og baseline besøg (dag 0) efterfulgt af månedlige studiebesøg fra uge 4 til uge 96. Analysepopulationen (*full analysis set*, FAS) bestod af alle patienter, der havde modtaget behandling og som havde data efter baseline (HAWK: N=1.078 og HARRIER: N=739).

Tre månedlige støddosis injektioner blev givet i alle behandlingsgrupperne i begge studier.

Vedligeholdelsesbehandling (efter støddosis) med aflibercept blev indgivet med 8-ugers intervaller indtil uge 96 i overensstemmelse med det godkendte produktresumé på tidspunktet for studierne begyndelse. Vedligeholdelsesbehandlingen for brolocizumab var individualiseret, og behandlingsintervallet blev således bestemt til 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 præ-specificerede kontrolbesøg. Sygdomsaktivitet blev vurderet af en blindet retina-specialist, 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 der en guide til, hvilke anatomiske og funktionelle kriterier der indikerede sygdomsaktivitet. Den blindede retina-specialist tog dog den endelige behandlingsbeslutning ud fra en klinisk vurdering, hvori der kunne indgå både funktionelle (visus) og anatomiske parametre målt ved bl.a. OCT (optical coherence tomography) og FA (fluorescein angiography). [Figur 1](#) giver en oversigt over studiedesign, besøg og injektioner i HAWK og HARRIER studierne.

FIGUR 1 HAWK OG HARRIER STUDIEDESIGN



Additional DAAs occurred at Weeks 28, 40, 52, 64, 76, and 88 in HARRIER only, due to a health authority request. Abbreviations: DAA, disease activity assessment; q8w, every 8 weeks; q12w, every 12 weeks.

De demografiske og okulære patientkarakteristika var generelt velbalancerede mellem behandlingsgrupperne. Gennemsnitsalderen af patienterne i HAWK var 76,5 år og i HARRIER 75,1 år. Hovedparten var ≥ 75 år (HAWK: 60,9%; HARRIER: 56,4%) ved screening. Der var en større andel kvinder end mænd (HAWK: 56,5%; HARRIER 57,1%), og patienterne var hovedsageligt kaukasiske (HAWK: 81,1%; HARRIER: 92,2%). I HAWK studiet var 14,7% af patienterne af asiatisk oprindelse og i HARRIER 6,1%. Lidt over halvdelen af patienterne havde okkult karnydannelse (HAWK: 57,7%; HARRIER: 50,3%) ved baseline [2]. For enkelte effektmål er kun poolede data fra de to studier publiceret.

Fase 2 studiet

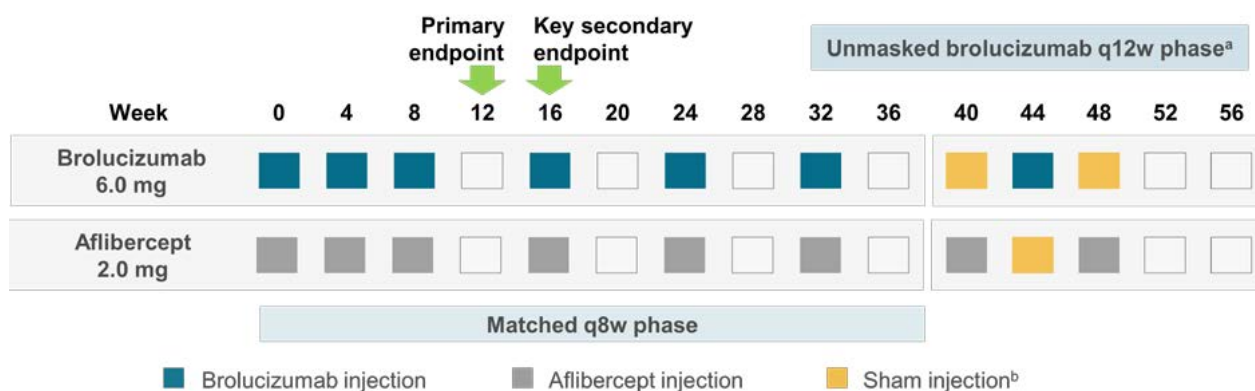
OSPREY studiet [3] var et fase 2, randomiseret, kontrolleret, dobbelt-blindet, multicenter, 56-ugers studie, der sammenlignede effekt og sikkerhed af brolucizumab med aflibercept i patienter med våd AMD.

90 behandlingsnaive patienter blev randomiseret 1:1 til enten brolucizumab 6 mg eller aflibercept 2 mg. Af disse modtog 89 patienter behandling og havde data efter baseline, og indgik dermed i FAS.

OSPREY studiet var en forløber til de pivotale fase 3 studier, og adskiller sig herfra ved at behandlingsintervallet for aflibercept og brolucizumab var identisk op til uge 40, hvilket gør dette studie specielt interessant. Således modtog begge grupper en støddosis på tre månedlige injektioner og fortsatte derefter i vedligeholdelsesbehandling med injektion hver 8. uge. Fra uge 40 fik alle i brolucizumab gruppen kun injektion hver 12. uge, mens aflibercept gruppen fortsatte med injektion hver 8. uge. For at opretholde blindingen blev der simuleret injektioner, når det var nødvendigt.

Alle patienter blev kontrolleret for sygdomsaktivitet hver måned. Hvis forsøgslægen mente, at en patient havde brug for genbehandling ved et besøg, hvor der ikke var planlagt injektion, kunne patienten modtage en ekstra behandling (rescue treatment).

FIGUR 2 OSPREY STUDIEDESIGN



^aOnly the assessing physicians were unmasked from Week 40 onwards; the BCVA and photographic technicians remained masked; ^bInvestigators were allowed to administer the injection from Week 40 onward, so masking may have been incomplete.

Yderligere studier

Men henblik på belysning af effektmålene 1) Synsstyrke, andel der opnår synsstabilisering, og 2) Livskvalitet, blev der udført en litteratursøgning, som resulterede i inklusion af yderligere syv randomiserede, kontrollerede studier [4-10]. For alle studiers vedkommende indgik der mindst én behandlingsarm, hvor den godkendte dosis af aflibercept på 2 mg blev anvendt. Studiedesign, inklusiv beskrivelse af de øvrige behandlingsarme, er beskrevet i detaljer i Appendiks 8.2. I det følgende er der kun beskrevet data for de arme, hvor den godkendte dosering er anvendt.

Andel patienter med synstab på <15 ETDRS-bogstaver blev målt i alle 7 studier, og livskvalitet, målt ved den sammensatte VFQ-25 score, blev målt i VIEW studierne [5] og i SIGHT studiet [10].

De største studier er VIEW 1 og VIEW 2 studierne, som er to identisk designede studier, hvor i alt 2.457 patienter blev randomiseret 1:1:1:1 til 4 behandlingsarme, heraf to med aflibercept 2 mg. Analysepopulationen inkluderede 2.412 patienter, som havde modtaget behandling mindst én gang og havde baseline data og mindst én måling efter baseline for bedste korrigerede synsstyrke (BCVA). Begge grupper fik tre månedlige injektioner (støddosis), hvorefter én gruppe blev behandlet med 2 mg aflibercept hver 4. uge, og en anden med 2 mg aflibercept hver 8. uge. Studierne var registreringsstudier for aflibercept. Populationen adskiller sig bl.a. fra den i HAWK og HARRIER studierne ved, at BCVA ved baseline var lavere, hhv. 54,0 og 53,6 ETDRS-bogstaver, hvor baseline BCVA i HAWK og HARRIER var hhv. 60,0 og 60,8 ETDRS-bogstaver. Denne forskel kan være en afspejling af, at der er 7-8 år imellem studierne, og at patienter med våd AMD typisk behandles tidligere i dag.

Tre af aflibercept studierne anvendte Treat-and-Extend (T&E) behandlingsregimet [6-8].

To af studierne blev udført i hhv. japanske (ALTAIR studiet [7]) og kinesiske patienter (SIGHT studiet [10]). I ALTAIR var der en stor forekomst af polypoidal choroidal vasculopati patienter (36,6%), og i SIGHT var det næsten udelukkende patienter med klassiske neovaskularisationer, der blev inkluderet (95,1%). Det er derfor vanskeligt at sammenligne resultaterne fra disse studier med HAWK og HARRIER, samt overføre resultaterne til en dansk population af patienter med våd AMD.

Ved baseline var den gennemsnitlige alder mellem 74,0 og 78,3 år, undtagen SIGHT studiet, hvor gennemsnitsalderen var 65,1 år [10].

Behandlingstiden indtil måling af effektmål varierede fra 52 til 96 uger. En oversigt over baseline og effektmål for studierne kan ses i [Tabel 4](#).

Der er tale om supporterede data, idet studierne ikke kan indgå i de komparative analyser. Resultaterne er beskrevet i afsnittene for de enkelte studier og narrativt i afsnittet med de komparative analyser.

TABEL 4 OVERSICHT OVER ØVRIGE INKLUDEREDE STUDIER

Kilde	Studie akronym NCT/EU CTR nr.	Behandlingsarme (n) (Yderligere data for behandlingsarme markeret med gråt er ikke vist) Hvor der er data for samme studie fra forskellige tidspunkter er data med længst mulig opfølgningstid vist)	Baseline karakteristika for inkluderede aflibercept arme			Tidspunkt for måling af effektmål	Andel med synstab <15 ETDRS-bogstaver	Ændring i sammensat VFQ-25 score
			Alder (år)	BCVA (ETDRS-bogstaver)	Sammensat VFQ-25 score			
Schmidt-Erfuhr 2014 [4]	VIEW 1 og VIEW 2 NCT00509795 og NCT00637377 (pooled data)	2 mg aflibercept hver 4. uge (613) 2 mg aflibercept hver 8. uge ¹ (607) 0,5 mg ranibizumab (595) 0,5 mg aflibercept (597)	75,9 75,8	54,0 53,6	70,3 70,4	96 uger	92,2% 92,4%	
Heier 2012 [5]	VIEW 1 NCT00509795	2 mg aflibercept hver 4. uge (304) 2 mg aflibercept hver 8. uge ¹ (301) 0,5 mg ranibizumab (304) 0,5 mg aflibercept (301)	77,7 77,9	55,2 55,7	70,4 69,6	52 uger	-	6,7 5,1
Heier 2012 [5]	VIEW 2 NCT00637377	2 mg aflibercept hver 4. uge (309) 2 mg aflibercept hver 8. uge ¹ (306) 0,5 mg ranibizumab (291) 0,5 mg aflibercept (296)	74,1 73,8	52,8 51,6	70,3 71,3	52 uger	-	4,5 4,9
Gillies 2020 [6]	RIVAL NCT02130024	2 mg aflibercept T&E ² (137) 0,5 mg ranibizumab (141)	78,7	65,2		96 uger (24 mdr.)	94%	-
Ohji 2020 [7]	ALTAIR NCT02305238	T&E 2 uger ² (123) T&E 4 uger ² (123)	73,0 75,0	54,8 55,3	-	96 uger	95,1% 91,9%	-
Taipale 2019 [8]	- 2015-001394-41-FI	T&E moderat ² (26) T&E rapid ² (26)	76,3 76,6	51,5 49,5	-	52 uger (1 år)	96% 100%	-
Heier 2011 [9]	CLEAR-IT 2 NCT00320788	0,5 mg aflibercept hver 4. uge (32) 2 mg aflibercept hver 4. uge (31) 0,5 mg aflibercept hver 12. uge (32) 2 mg aflibercept hver 12. uge (31) 4 q12 aflibercept hver 12. uge (31)	78,3 ³	56 ³	-	52 uger (1 år)	100% 90%	-
Li 2017 [10]	SIGHT NCT01482910	2 mg aflibercept hver 8. uge (228) Fotodynamisk terapi (76)	65,1	49,9	74,11	52 uger	97,4	6,71

¹Forudgået af 3 månedlige injektioner

²Treat and extend. For yderligere information henvises til Appendiks 8.2

³Baseline værdi er angivet for hele studiepopulationen

BCVA, best-corrected visual acuity; ETDRS, Early Treatment Diabetic Retinopathy Study; VFQ-25, Visual Function Questionnaire-25

5.1.2 Resultater pr. studie

Nedenfor er resultaterne for de protokol-definerede effektmål præsenteret pr. studie. Resultaterne fra fase 3 studierne HAWK og HARRIER samt fase 2 studiet OSPREY anvendes til direkte sammenligning af alle definerede effektmål mellem aflibercept og brolocizumab. Da den markedsførte dosis af brolocizumab er 6 mg, er resultaterne for 3 mg gruppen i HAWK studiet ikke medtaget.

Litteratursøgningen ledte til inklusion af yderligere 7 studier i patienter med våd AMD, der kan belyse effektmålene 1) Synsstyrke, andel der opnår synsstabilisering og 2) Livskvalitet. Dette er studier, hvor aflibercept er undersøgt i patienter med våd AMD, og hvor andre komparatorer end brolocizumab indgår. For disse studier er kun resultaterne for de to ønskede effektmål med den godkendte dosis af aflibercept (2 mg) beskrevet.

Beskrivelse af kritiske effektmål

Det kritiske effektmål "synsstyrke (visus), synstabilisering" definerer Fagudvalget som andel patienter med synstab <15 ETDRS-bogstaver. I alle inkluderede studier er visus målt ved anvendelse af *Early Treatment Diabetic Retinopathy Study* (ETDRS) synstavlen, som er en af de mest brugte synstavler både nationalt og internationalt til at følge visus hos patienter med våd AMD. I flere af studierne er synstabilisering dog rapporteret under bivirkninger som andel patienter, der mister ≥ 15 ETDRS-bogstaver. I de tilfælde er resultatet for andel patienter med synstab <15 ETDRS-bogstaver beregnet som 100% minus "andel der mister ≥ 15 ETDRS-bogstaver".

Det kritiske effektmål "bivirkninger, subfoveal fibrose" definerer Fagudvalget som andel patienter, der udvikler subfoveal fibrose. I HAWK og HARRIER studierne blev subfoveal fibrose vurderet ved colour fundus fotografi og konfirmeret af et centralt reading center. Subfoveal fibrose blev rapporteret som enten tilstede (uanset udbredelse) eller fraværende. Patienterne inkluderet i HAWK og HARRIER måtte ikke have subfoveal fibrose ved screening.

Resultater for dette effektmål er ikke publiceret, men da det af Fagudvalget anses som et kritisk effektmål, har vi valgt at inkludere upublicerede data fra studierapporterne. Den komparative analyse er derfor baseret på disse data. Resultaterne er rapporteret som andel patienter uden subfoveal fibrose ved baseline, der udvikler subfoveal fibrose i løbet af studiet (efter første injektion).

Beskrivelse af vigtige effektmål

Det vigtige effektmål "synsstyrke (visus), gennemsnitlig forskel" definerer Fagudvalget som den gennemsnitlige ændring i antal ETDRS-bogstaver. I publikationerne for HAWK, HARRIER og OSPREY samt i produktresuméet for brolocizumab er dette rapporteret som den justerede gennemsnitlige (LS mean) ændring fra baseline i BCVA i ETDRS-bogstaver. I EPAR for brolocizumab er den gennemsnitlige ændring fra baseline i BCVA i ETDRS-bogstaver rapporteret. I den komparative analyse er både de justerede og ikke-justerede data præsenteret. For HAWK og HARRIER studierne er resultaterne efter 96 uger anvendt (fra produktresuméet og EPAR). For OSPREY studiet er resultaterne ved 40 uger og 56 uger vist. Frem til uge 40 var behandlingsregimet for aflibercept og brolocizumab ens, hvilket gør dette tidspunkt specielt interessant, da det gør det muligt at foretage en direkte sammenligning af de to behandlinger under identiske behandlingsregimer. Efter uge 40 blev intervallet mellem injektioner udvidet til 12 uger for alle patienter i brolocizumab-armen, mens det fortsat var hver 8. uge for patienter i aflibercept-armen. Resultatet ved uge 40 er derfor det bedste tidspunkt at lave en direkte sammenligning mellem brolocizumab og aflibercept i et identisk behandlingsregime (hver 8. uge efter 3 månedlige støddoser).

For det vigtige effektmål "bivirkninger" ønsker Fagudvalget en sammenligning af andel patienter, der oplever alvorlige bivirkninger. I HAWK og HARRIER publikationen og EPAR for brolocizumab er andelen af patienter, der oplever ≥ 1 alvorlig hændelse (Serious Adverse Event (SAE)), både okulære og non-okulære, rapporteret, og derudover er fatale SAE rapporteret særskilt. I denne ansøgning præsenteres summen af disse tre kategorier baseret på tallene i EPAR, hvor 96-ugers data for den samlede population er præsenteret. I OSPREY publikationen er såvel andel af patienter, der oplever alvorlige hændelser og alvorlige bivirkninger (Serious Adverse Reactions (SAR), dvs. formodet relateret til lægemidlet) rapporteret.

Derudover ønsker Fagudvalget en sammenligning af andel patienter med "behandlingskrævende inflammation i nethinden". Disse data er ikke publiceret. I publikationen [2] og i EPAR for brolocizumab er andel patienter med intraokulær inflammation rapporteret, men det er ikke specificeret, om den var behandlingskrævende. I de kliniske studierapporter for HAWK og HARRIER findes derimod andelen af patienter med ≥ 1 intraokulær inflammation, der har modtaget behandling. Dette anvendes til de komparative analyser. I OSPREY studiet er dette effektmål ikke rapporteret.

Fagudvalget ønsker en kvalitativ gennemgang af bivirkningstyperne med henblik på at vurdere alvorlighed, håndterbarhed og tyngde baseret på EMAs produktresuméer [11, 12]. For at belyse dette effektmål summeres bivirkningerne fra de godkendte produktresuméer for aflibercept og brolocizumab med anvendelse af de i produktresuméet anvendte frekvensintervaller for bivirkningstyperne (se Afsnit 5.1.3). For aflibercept er data baseret på 8 fase 3 studier for indikationerne våd AMD, retinal veneokklusion, diabetisk makulødem (DME) og myopisk koroidal neovaskularisering (CNV) samt bivirkninger rapporteret efter markedsføring. For brolocizumab er data baseret på de to fase 3 studier i patienter med våd AMD.

Det vigtige effektmål "livskvalitet" definerer Fagudvalget som den gennemsnitlige ændring i patientoplevelt livskvalitet bedømt ved *Visual Function Questionnaire* (VFQ)-25. VFQ-25 er designet og valideret til at måle, hvordan synshandicap påvirker livskvaliteten i flere typiske øjensygdomme, herunder våd AMD [13] og blev anvendt i HAWK og HARRIER studierne. Data for den sammensatte VFQ-25 score er publiceret i EUnetHTAs vurderingsrapport for brolocizumab i våd AMD [14].

Resultater fra de pivotale fase 3 studier

Detaljerede resultater for HAWK og HARRIER findes i [Tabel 18](#) og [Tabel 19](#) i Appendiks 8.4.

Nedenfor beskrives resultaterne for HAWK og HARRIER studierne sammen, idet studiedesignet for de to studier var identisk.

Synsstyrke (visus), synsstabilisering

I HAWK var andelen af patienter med synstab < 15 ETDRS-bogstaver efter 96 uger 91,9% (95% konfidensinterval (CI) 89,1; 94,8) i brolocizumab-armen versus 92,6% (95% CI 89,8; 95,2) i aflibercept-armen, $p=0,8895$ ([Tabel 18](#)). I HARRIER var andelen med synstab < 15 ETDRS-bogstaver 92,9% (95% CI 90,4; 95,6) i brolocizumab-armen versus 92,5% (95% CI 89,7; 95,1) i aflibercept-armen, $p=0,7795$ ([Tabel 19](#)).

Der var således ikke nogen statistisk signifikant forskel mellem brolocizumab og aflibercept for dette effektmål.

Synsstyrke (visus), gennemsnitlig forskel

Den gennemsnitlige ændring i ETDRS-bogstaver fra baseline indtil uge 96 er rapporteret i hhv. produktresuméet og EPAR for brolocizumab. I førstnævnte som justeret (LS mean), i sidstnævnte som ikke-justeret gennemsnitlig ændring. Begge præsenteres her (for yderligere detaljer, se Appendiks 8.3).

I HAWK sås en gennemsnitlig ændring i ETDRS-bogstaver på 5,6 (95% CI 4,0; 7,3) i brolocizumab-armen versus 5,6 (95% CI 4,0; 7,1) i aflibercept-armen, $p=1,0000$ (Tabel 18). For HARRIER var ændringen 6,1 (95% CI 4,7; 7,6) bogstaver i brolocizumab-armen versus 6,6 (95% CI 5,1; 8,1) i aflibercept-armen, $p=0,8106$ (Tabel 19).

I HAWK sås en justeret gennemsnitlig ændring i ETDRS-bogstaver på 5,9 (95% CI 4,37; 7,43) i brolocizumab-armen versus 5,3 (95% CI 3,77; 6,83) i aflibercept-armen, $p=0,8171$ (Tabel 18). For HARRIER var ændringen 6,1 (95% CI 4,67; 7,53) bogstaver i brolocizumab-armen versus 6,6 (95% CI 5,17; 8,03) i aflibercept-armen, $p=0,8433$ (Tabel 19).

Der var ingen statistisk signifikant forskel mellem brolocizumab og aflibercept for dette effektmål, og man opnåede således samme gennemsnitlige forbedring i visus, men med færre injektioner af brolocizumab versus aflibercept (se Afsnit 6.2).

Subfoveal fibrose

Efter 96 uger var der i HAWK studiet 16,7% (95% CI 12,8; 20,5) i brolocizumab-armen, som udviklede subfoveal fibrose versus 18,1% CI (14,4; 22,0) i aflibercept-armen, $p=0,6940$ (Tabel 18). I HARRIER udviklede 24,6% (95% CI 20,2; 29,0) i brolocizumab-armen subfoveal fibrose versus 19,2% CI (15,2; 23,3) i aflibercept-armen, $p=0,0910$ (Tabel 19).

Dermed var der ikke forskel på de to anti-VEGF lægemidler, hvad angår risiko for udvikling af subfoveal fibrose.

Andelen af patienter, som udviklede fibrose i studierne er relativt høj i forhold til de 3 procent, som er anført i protokollen fra Medicinrådet. Dette kan skyldes, at man i studierne inkluderede alle grader af subfoveal fibrose, og at man systematisk vurderede det fra et centralt reading center. I et dansk studie er det vist, at 40% af 197 patienter med våd AMD uden subfoveal fibrose ved baseline udviklede subfoveal fibrose efter 2 års behandling med ranibizumab [18]. Studiet inkluderer patienter, der blev behandlet tilbage i 2007, hvorfor andelen der udvikler subfoveal fibrose forventeligt var højere end i dag.

Andel patienter, der oplever alvorlige bivirkninger

For HAWK og HARRIER er der publiceret data for alvorlige uønskede hændelser, ikke specifikt formodede behandlingsrelaterede alvorlige bivirkninger. EPAR for brolocizumab indeholder observationer frem til uge 96. Data er vist for den poolede population, ikke for studierne enkeltvis.

Andelen af patienter, som oplevede én eller flere alvorlige hændelser var for brolocizumab-armen 26% (95% CI 22,8; 29,2) og for aflibercept-armen 30,7% CI (27,4; 34,1), $p=0,0485$.

Således er der statistisk signifikant flere i aflibercept-armen, som oplevede en alvorlig uønsket hændelse, med en absolut forskel mellem behandlingerne på 4,7 procentpoint (Tabel 18).

Andel patienter med behandlingskrævende inflammation

Data for behandlingskrævende inflammation er ikke publiceret, hvorfor data fra de kliniske studierapporter præsenteres. I HAWK var andelen af patienter, som fik en behandlingskrævende intraokulær inflammation, opgjort ved 96 uger, 5,3% (95% CI 3,0; 7,6) i brolocizumab-armen versus 0,3% CI (0,0; 0,8) i aflibercept-armen, $p<0,0001$ (Tabel 18). I HARRIER var andelen med behandlingskrævende inflammation 2,4% (95% CI 0,9; 4,0) i brolocizumab-armen versus 1,1% CI (0,0; 2,1) i aflibercept-armen, $p=0,2626$ (Tabel 19).

Incidensen af behandlingskrævende inflammation var således højere for brolocizumab versus aflibercept i begge studier, dog var forskellen kun statistisk signifikant i HAWK studiet.

Intraokulær inflammation er en kendt bivirkning ved anti-VEGF behandling [19]. I EPAR for aflibercept er intraokulær inflammation (behandlingskrævende eller ej) rapporteret for 2,6% af patienterne med våd AMD [20]. Den totale incidens af inflammation for aflibercept i HAWK og HARRIER er på 0,8% (behandlingskrævende eller ej), og er således meget lav i forhold til de 2,6%, som er beskrevet i EPAR for aflibercept. [20].

Livskvalitet

EPAR indeholder 74 ugers livskvalitetsdata. Imidlertid er EUnetHTAs vurderingsrapport for brolocizumab i våd AMD for nyligt offentliggjort med 96 ugers data [14].

I HAWK sås en gennemsnitlig ændring i den sammensatte VFQ-25 score på 3,8 (95% CI 2,27; 5,33) point i brolocizumab-armen versus 2,8 (95% CI 1,29; 4,31) point i aflibercept-armen, $p=0,6416$ (Tabel 18). For HARRIER var ændringen 3,8 (95% CI 2,30; 5,30) point i brolocizumab-armen versus 2,6 (95% CI 1,18; 4,02) point i aflibercept-armen, $p=0,5607$ (Tabel 19). Der var således en lille forbedring ved begge behandlinger.

Livskvalitetsforbedringen var numerisk højere for brolocizumab, men forskellen mellem behandlingerne var ikke statistisk signifikant.

Kvalitativ gennemgang af bivirkningstyperne

Dette dækkes under de komparative analyser i Afsnit 5.1.3.

Resultater fra fase 2 studiet

Synsstyrke (visus), gennemsnitlig forskel

Den justerede gennemsnitlige ændring i ETDRS-bogstaver fra baseline er rapporteret i OSPREY for hhv. uge 40 (samme doseringsregime hver 8. uge for brolocizumab og aflibercept) og uge 56 (hvor alle i brolocizumab-armen doseres hver 12. uge). Data for uge 56 er aflæst på en graf i publikationen, hvorfor tallene er marginalt forskellige i forhold til de tal, der for nyligt er publiceret i EUnetHTAs vurderingsrapport [14].

Ved 40 uger sås en gennemsnitlig ændring i ETDRS-bogstaver på 6,25 (95% CI 1,70; 10,80) i brolocizumab-armen versus 5,75 (95% CI 1,77; 9,73) i aflibercept-armen, $p=9340$. Ved 56 uger var ændringen 4,94 (95% CI -0,43; 10,31) bogstaver i brolocizumab-armen versus 7,37 (95% CI 3,35; 11,39) i aflibercept-armen, $p=0,7171$ (Tabel 20).

Der var ingen statistisk signifikant forskel mellem behandlingerne.

Der sås en lille nedgang i den gennemsnitlige visus ændring i brolocizumab-armen efter skift til 12 ugers behandlingsinterval for brolocizumab. Dette skyldtes 7 patienter med ustabil BCVA [3]. Denne viden dannede således udgangspunkt for designet af HAWK og HARRIER studierne, hvor behandlingsintervallet for brolocizumab efter uge 16 kunne justeres til kortere behandlingsintervaller (hver 8. uge) i tilfælde af sygdomsaktivitet ved dosering hver 12. uge.

Andel patienter, der oplever alvorlige bivirkninger

For OSPREY studiet er der publiceret data for såvel alvorlige hændelser, som alvorlige bivirkninger (hændelser, der formodes relateret til lægemidlet) [3].

Andelen af patienter, som oplevede én eller flere alvorlige hændelser var for brolocizumab-armen 25% (95% CI 12,2; 37,8) og for aflibercept-armen 20% (95% CI 8,3; 31,7), $p=0,6189$ (Tabel 20).

Andelen af patienter, som oplevede én eller flere alvorlige bivirkninger var for brolocizumab-armen 2,3% (95% CI 0,0; 6,7) og for aflibercept-armen 2,2% (95% CI 0,0; 6,5), $p=1,000$ (Tabel 20).

Det fremgår, at kun få af de rapporterede alvorlige bivirkninger formodedes relateret til lægemidlet. En 80-årig patient i brolocizumab-armen døde af myokardie iskæmi. Patienten havde komorbiditet i form af hypertension, polycytæmia vera med hæmakromatose, splenomegali og trombocytopeni, såvel som testikel-, prostata- og nyrecancer. Forsøgslægen vurderede, at en relation til brolocizumab ikke kunne udelukkes. I aflibercept-armen oplevede én patient et transitorisk iskæmisk attack, som blev vurderet relateret til aflibercept.

Der var således ingen forskel mellem behandlingerne.

Resultater fra øvrige studier

De øvrige inkluderede studier skulle belyse 1) Synsstyrke, andel der opnår synsstabilisering, og 2) Livskvalitet. Der blev udelukkende fundet studier med aflibercept, og der er kun medtaget data fra behandlingsarme, hvor den godkendte dosis af aflibercept (2 mg) blev anvendt.

Synsstyrke (visus), synsstabilisering

Andel af patienter med synstab <15 ETDRS bogstaver var mellem 90% og 100% efter 52 uger [8-10] og mellem 91,9% og 95,1% efter 96 uger [4, 6, 7] med forskellige behandlingsregimer af aflibercept 2 mg.

Livskvalitet

Ændring i den sammensatte VFQ-25 score var mellem 4,5 og 6,7 efter 52 uger [5, 10].

For detaljer henvises til Tabel 4.

5.1.3 Komparative analyser

De komparative analyser er baseret på de to pivotale fase 3 studier, HAWK og HARRIER. OSPREY studiet er ikke medtaget i de komparative analyser, idet der er tale om et mindre fase 2 studie med 89 våd AMD patienter og en væsentlig kortere observationstid (56 uger) end de 96 uger for HAWK og HARRIER studierne. De syv randomiserede kliniske studier, hvor kun aflibercept indgik, er inddraget som supporterende data under de relevante effektmål.

Andel patienter med synstab <15 ETDRS-bogstaver

Dette er et kritisk effektmål. Den komparative analyse viste følgende:

Results per outcome	Absolute difference in effect			Relative difference in effect		
	Difference	CI	P value	RR	CI	P value
Proportion of patients decrease in BCVA <15 letters	0.027	-2.645; 2.779	0.984	1.000	0.971; 1.030	0.984

Kilde: Tabel 27

Der sås ingen forskel imellem de to behandlinger. Et forest plot af metaanalysen findes i [Figur 5](#) i [Appendiks 8.3](#).

For detaljer om statistiske metoder henvises til [Appendiks 8.2](#) og [Appendiks 8.3](#).

Effekt målet er ønsket belyst ved andre studier. Dette er kun muligt for aflibercept.

I HAWK og HARRIER var andelen af patienter med synstab <15 ETDRS-bogstaver i aflibercept-armen på hhv. 92,6% og 92,5% ([Tabel 18](#) og [Tabel 19](#)). Dette svarer til, hvad man har set ved 96 uger i andre randomiserede kontrollerede studier, hvor aflibercept 2 mg indgår i mindst én behandlingsarm. Her lå responsraterne mellem 91,9% og 95,1% [[4](#), [6](#), [7](#)].

Gennemsnitlig forskel i ændring i ETDRS-bogstaver fra baseline

Den gennemsnitlige forskel i ændring i ETDRS-bogstaver fra baseline er analyseret baseret på såvel det ikke-justerede og det justerede (LS mean) gennemsnit, og de komparative analyser viste følgende:

Results per outcome	Absolute difference in effect		
	Difference	CI	P value
Mean change from baseline to wk 96 in BCVA (letters)	-0.270	-1.805; 1.264	0.730
LS mean change from baseline to wk 96 in BCVA (letters)	0.020	-1.457; 1.498	0.979

Kilde: [Tabel 27](#)

Der sås ingen forskel mellem de to behandlinger. Forest plots af metaanalyserne findes i [Figur 6](#) og [Figur 7](#) i [Appendiks 8.3](#).

For detaljer om statistiske metoder henvises til [Appendiks 8.2](#) og [Appendiks 8.3](#).

Subfoveal fibrose

Resultatet af den komparative analyse for patienter, som udviklede subfoveal fibrose er vist nedenfor:

Results per outcome	Absolute difference in effect			Relative difference in effect		
	Difference	CI	P value	RR	CI	P value
Proportion of patients with subfoveal fibrosis	2.102	-1.798; 6.906	0.315	1.113	0.904; 1.370	0.315

Kilde: [Tabel 27](#)

Der sås ingen forskel mellem de to behandlinger. Et forest plot af metaanalysen findes i [Figur 8](#) i [Appendiks 8.3](#).

For detaljer om statistiske metoder henvises til [Appendiks 8.2](#) og [Appendiks 8.3](#).

Alvorlige bivirkninger

Da der kun er publiceret alvorlige hændelser og ikke bivirkninger for HAWK og HARRIER studierne, er den komparative analyse baseret på alvorlige hændelser.

Results per outcome	Absolute difference in effect			Relative difference in effect		
	Difference	CI	P value	RR	CI	P value
Proportion of patients with SAEs	-4.700	-9.32; -0.08	0.0485	0.847	0.72; 1.00	0.0485

Kilde: [Tabel 27](#)

Den komparative analyse viser, at der er færre alvorlige hændelser med brolocizumab versus aflibercept. Forskellen er statistisk signifikant, hvad angår såvel den absolutte som den relative forskel, men eftersom den øvre ende af konfidensintervallet er -0,08, er forskellen ikke klinisk relevant. Da analysen er baseret på data for den samlede fase 3 population fra EPAR, er der ikke lavet en metaanalyse for dette effektmål.

For detaljer om statistiske metoder henvises til Appendiks 8.2 og Appendiks 8.3.

Behandlingskrævende inflammation

Der er ikke publiceret data på behandlingskrævende inflammationer, hvorfor nedenstående baserer sig på data fra studierapporterne for HAWK og HARRIER studierne.

Results per outcome	Absolute difference in effect			Relative difference in effect		
	Difference	CI	P value	RR	CI	P value
Proportion of patients with inflammation requiring treatment	2.000	0.283; 6.712	0.009	3.857	1.405; 10.589	0.009

Kilde: [Tabel 27](#)

Den komparative analyse viser, at der er en større andel af patienter, som oplever behandlingskrævende inflammation på brolocizumab versus aflibercept. Forskellen er statistisk signifikant, både hvad angår den absolutte og den relative forskel, men eftersom den nedre ende af konfidensintervallet er 0,28 kan man ikke med sikkerhed sige at forskellen klinisk relevant.

Et forest plot af metaanalysen findes i [Figur 9](#) i Appendiks 8.3.

For detaljer om statistiske metoder henvises til Appendiks 8.2 og Appendiks 8.3.

Kvalitativ gennemgang af bivirkningstyperne

Overordnet er bivirkningsprofilen for brolocizumab 6 mg og aflibercept 2 mg sammenlignelig. Andelen af patienter i HAWK og HARRIER, der havde mistet ≥ 15 ETDRS-bogstaver ved uge 96 sammenlignet med baseline var ligeledes tilsvarende.

Ifølge det gældende produktresumé for brolocizumab var de hyppigst rapporterede bivirkninger nedsat synsskarphed (7,3%), katarakt (7,0%), konjunktival blødning (6,3%) og mouches volantes (5,1%). De mest alvorlige bivirkninger var blindhed (0,8%), endoftalmit (0,7%), nethindearterieokklusion (0,8%) og nethindeløsning (0,7%) [11].

Ifølge det gældende produktresumé for aflibercept er de hyppigst rapporterede bivirkninger konjunktivalblødning (25%), nedsat visus (11%), øjensmerter (10%), katarakt (8%), forhøjet intraokulært tryk (8%), løsning af glaslegemet (7%) og glaslegemeflydere (7%). De mest alvorlige bivirkninger var blindhed, endoftalmitis, nethindeløsning, traumatisk katarakt, katarakt, vitreal blødning, løsning af glaslegemet og forhøjet intraokulært tryk [12].

I produktresuméerne for brolocizumab og aflibercept angives det, at der er en teoretisk risiko for arterielle tromboemboliske hændelser, herunder apopleksi og myokardieinfarkt, efter intravitreal anvendelse af VEGF-hæmmere. Der blev observeret en lav forekomst af arterielle tromboemboliske hændelser i de kliniske studier med brolocizumab hos patienter med våd AMD. I HAWK og HARRIER studierne var der ikke væsentlige forskelle mellem de grupper, der blev behandlet med brolocizumab og aflibercept [11].

Det angives, at der er potentiale for 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 [11].

En oversigt over bivirkningerne kan ses i [Tabel 5](#).

TABEL 5 BIVIRKNINGER FOR BROLUCIZUMAB OG AFLIBERCEPT [11, 12]

MedDRA System- organklasse	Meget almindelig		Almindelig		Ikke almindelig		Sjælden	
	Aflibercept	Brolucizumab	Aflibercept	Brolucizumab	Aflibercept	Brolucizumab	Aflibercept	Brolucizumab
Immun-systemet				Overfølsomhed	Overfølsomhed			
Øjne	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	Glaslegeme-sammenfald	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 fluer	Rift i retinalt pigmentepitel	Corneaødem	Corneaødem		
			Løsning af glaslegemet	Sløret syn		Glaslegeme-blødning		
			Smerte på injektionsstedet	Abrasion af cornea				
			Følelse 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 med anvendelse af følgende definitioner: 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 $< 1/1.000$). Inden for hver enkelt hyppighedskategori er bivirkningerne listet efter, hvor alvorlige de er. De alvorligste bivirkninger er anført først.

Særligt om intraokulær inflammation for brolocizumab

Der var en numerisk højere forekomst af intraokulære inflammationer i brolocizumab 6 mg armen sammenlignet med aflibercept 2 mg armen ved uge 96. Forskellen blev primært drevet af HAWK studiet, mens forekomsten var tilsvarende i HARRIER studiet. De hyppigst rapporterede intraokulære inflammationer for brolocizumab var uveitis, iritis og vitritis. De fleste af disse bivirkninger var milde eller moderate (ca. 94%) og forekom i de første 6 måneder efter behandlingsstart [15].

Særligt om retinal arterie okklusion

Forekomsten af retinale arterie okklusioner var lav, men der var en lille numerisk højere forekomst i brolocizumab-armen sammenlignet med aflibercept-armen ved uge 96. Alle patienter havde underliggende kardiovaskulære risikofaktorer, men det er muligt, at en samtidig intraokulær inflammation i sjældne tilfælde kan have ledt til en direkte afklemning af arterien eller til en periphlebitis, der efterfølgende kan have forstyrret blodgennemstrømningen og ledt til en retinal arterie okklusion [15].

Rapportering af intraokulære inflammationer på det amerikanske marked efter markedsføring af brolocizumab

Beovu har været på det amerikanske marked siden 7. oktober 2019. Den 23. februar 2020 rapporterede American Society of Retina Specialists (ASRS), at de siden markedsføringen har modtaget 14 rapporterede tilfælde af retinal vaskulitis, hvoraf 11 blev rapporteret som værende okklusiv retinal vaskulitis [21].

'Okklusiv retinal vaskulitis' er ikke rapporteret i HAWK og HARRIER studierne og er ikke en term, der findes i MedDRA databasen, som skal anvendes til bivirkningsklassifikation i kliniske studier. 'Retinal vaskulitis' er kun beskrevet hos én patient i 3 mg brolocizumab-armen i HAWK studiet.

Novartis er ved at samle yderligere oplysninger omkring bivirkningerne rapporteret til ASRS, og vi har entret med en ekstern *safety review* komité i USA, som er ved at afklare og klassificere bivirkningerne. Vi deler naturligvis nye informationer om bivirkningerne med Medicinrådet og Fagudvalget, når de bliver tilgængelige. For nærværende er vurderingen, at bivirkningsraterne er i overensstemmelse med eller mindre end de rater, der er angivet i produktresuméet for brolocizumab. Både Lægemiddelstyrelsen og EMA er informeret om sagen.

Novartis har oprettet en specifik hjemmeside for sundhedsprofessionelle, der opdateres ugentligt med den nyeste bivirkningsinformation: <http://brolocizumab.info>.

Livskvalitet

Livskvalitet er beskrevet ud fra den sammensatte VFQ-25 score.

Results per outcome	Absolute difference in effect		
	Difference	CI	P value
Mean change from baseline to wk 96 in VFQ-25 composite score	1.104	-0.384; 2.592	0.146

Kilde: [Tabel 27](#)

Der sås ingen forskel mellem de to behandlinger. Et forest plot af metaanalysen findes i [Figur 10](#) i [Appendiks 8.3](#).

For detaljer om statistiske metoder henvises til [Appendiks 8.2](#) og [Appendiks 8.3](#).

Effekt målet er ønsket belyst ved andre studier. Dette er kun muligt for aflibercept.

I HAWK og HARRIER studierne var ændringerne fra baseline hhv. 2,8 og 2,6 point ved uge 96 og 4,5 og 3,6 point ved uge 48 [14]. Der er tale om relativt små numeriske forskelle, men det ses fra HAWK og HARRIER, at ændringen fra baseline er større ved 48 uger end ved 96 uger.

I de tre randomiserede studier, hvor aflibercept 2 mg indgik i en behandlingsarm, fandt man en ændring fra baseline ved 52 uger på hhv. 6,7 og 5,1 (VIEW 1 studiet [5]), 4,5 og 4,9 (VIEW 2 studiet [5]) og 6,71 (SIGHT studiet [10]).

Ændringen i den sammensatte VFQ-25 score er således næsten ens i HAWK og HARRIER ved 48 uger og VIEW 1 og 2 ved 52 uger. SIGHT studiet adskiller sig fra de øvrige studier, idet det blev udført i kinesiske patienter, som var yngre og havde dårligere syn ved baseline end patienterne i HAWK og HARRIER og VIEW 1 og 2.

Konklusion

- På det kritiske effektmål "synsstyrke (visus), synstabilisering" sås ingen forskel mellem de to anti-VEGF behandlinger.
- På det kritiske effektmål "bivirkninger, subfoveal fibrose" sås ingen forskel mellem de to anti-VEGF behandlinger.
- På det vigtige effektmål "synsstyrke (visus), gennemsnitlig forskel" sås ingen forskel mellem de to anti-VEGF behandlinger.
- På det vigtige effektmål "livskvalitet" sås ingen forskel mellem de to anti-VEGF behandlinger.
- På det vigtige effektmål "bivirkninger", sås følgende:
 - Der var statistisk signifikant færre alvorlige hændelser med brolocizumab versus aflibercept. Da den øvre ende af konfidensintervallet for den absolutte forskel er -0,08, er der dog ingen dokumenteret merværdi (mindste klinisk relevante forskel 5 procentpoint).
 - Vedrørende behandlingskrævende inflammation var der en statistisk signifikant større andel af patienter, som oplevede behandlingskrævende inflammation med brolocizumab versus aflibercept. Da den nedre ende af konfidensintervallet er 0,28 kan man ikke med sikkerhed sige at der er en negativ værdi (mindste klinisk relevante forskel 3 procentpoint).
- Den kvantitative gennemgang af bivirkninger ud fra produktresuméerne viste, at den overordnede bivirkningsprofil for brolocizumab og aflibercept er sammenlignelig og konsistent med publiceret viden omkring anti-VEGF behandling.

6 Andre overvejelser

I det følgende beskrives overvejelser relateret til relevans af anatomiske effektmål i våd AMD samt overvejelser om injektionsfrekvens i klinisk praksis.

6.1 Relevans af anatomiske effektmål i våd AMD

I Medicinrådets protokol for våd AMD angives ikke anatomiske effektmål som kritiske eller vigtige endepunkter, selvom det anføres, at sygdomsaktivitet i våd AMD bl.a. defineres som en fortykkelse af nethinden (ødem). Ifølge danske klinikere driver anatomiske parametre målt ved OCT de fleste behandlingsbeslutninger i klinisk praksis, og sammen med visus indgår de i vurderingen af behandlingseffekt af VEGF-hæmmere. Det skyldes, at OCT med højere sensitivitet kan identificere sygdomsaktivitet, end måling af synsstyrken kan [22]. Brug af OCT muliggør dermed behandling, før væskeophobning har medført varigt synstab.

Et nyligt publiceret studie fra klinisk praksis i Storbritannien viser også, at tilstedeværelse af intraretinal og/eller subretinalt ødem i de fleste tilfælde leder til genbehandling i klinisk praksis [23].

Anatomiske resultater for brolocizumab

Fra HAWK og HARRIER studierne kan fremhæves følgende anatomiske resultater, der potentielt kan have betydning for injektionsfrekvens og behandlingseffekt i dansk klinisk praksis [2, 11]:

- Færre patienter i behandling med brolocizumab havde subretinalt eller intraretinalt ødem sammenlignet med aflibercept ved uge 16, 48 og 96, på trods af færre injektioner.
- Brolocizumab reducerede den gennemsnitlige nethindetykkelse statistisk signifikant mere end aflibercept ved uge 16, 48 og 96, hvilket kan indikere forbedret sygdomskontrol.
- Færre patienter i behandling med brolocizumab havde sygdomsaktivitet målt ved anatomiske og funktionelle parametre sammenlignet med aflibercept 8 uger efter loadingfasen (uge 16).

6.2 Injektionsfrekvens baseret på HAWK og HARRIER

I HAWK og HARRIER studierne kunne mere end halvdelen af patienterne nøjes med dosering hver 12. uge af brolocizumab efter loadingfasen og indtil uge 48. Antallet af injektioner, som blev givet over hele studiets varighed (96 uger) var hhv. 12% (HAWK) og 11% (HARRIER) lavere for brolocizumab versus aflibercept [15].

Nedenfor foreslås et sammenligningsgrundlag mellem brolocizumab og aflibercept ud fra HAWK og HARRIER studierne (ved uge 96) baseret på samme format, som RADS tidligere har anvendt. De anførte injektioner over 96 uger fremgår af EPAR. Alle patienter, der har modtaget minimum 1 injektion er inkluderet (sikkerheds databasen). 96% af patienterne modtog alle 3 månedlige støddosis injektioner i begge grupper, hvorfor forskellen i durabilitet først viser sig under vedligeholdelsesfasen.

Lægemiddel (intravitrealt)	Dosering (aktivt stof)	Loading dose (de første 8 uger)	Gennemsnitlig vedligeholdelsesbehandling, beregnet (uge 16-96)	Sammenligningsgrundlag over 96 uger (EPAR)
Brolocizumab	6 mg pr. øje	3x1 injektioner pr. øje	7,5 injektioner	10,5 injektioner [15]
Aflibercept	2 mg pr. øje	3x1 injektioner pr. øje	8,7 injektioner	11,7 injektioner [20]

6.3 Forventet injektionsfrekvens af brolocizumab i klinisk praksis

Fagudvalget angiver, at behandlingen med VEGF-hæmmer i Danmark skal opstartes med en støddosis svarende til tre injektioner med én måneds mellemrum, da man på nuværende tidspunkt ikke kan afgøre, hvor god effekt patienten vil have af anti-VEGF behandlingen, før effekten af den indledende støddosis er vurderet. Herefter skal sygdomsaktiviteten vurderes, og efterfølgende behandling tilrettelægges afhængigt af sygdomsaktiviteten. Vi forventer derfor, at behandlingen med brolocizumab, i lighed med den nuværende praksis, vil blive individualiseret på baggrund af patientens sygdomsaktivitet efter de tre indledende støddosis injektioner.

Ud fra HAWK og HARRIER studierne er det muligt at lave en direkte sammenligning mellem brolocizumab 6 mg og aflibercept 2 mg ved uge 16 (8 uger efter støddosis), idet begge grupper har modtaget tre injektioner med én måneds mellemrum (støddosis). Ved uge 16, er der 30% færre patienter, der har sygdomsaktivitet i brolocizumab 6 mg gruppen, sammenlignet med aflibercept 2 mg gruppen [2]. Sygdomsaktivitet i HAWK og HARRIER blev vurderet i klinikken af retina specialister ud fra en kombination af anatomiske og funktionelle parametre, herunder ødem og visus – ligesom i dansk klinisk praksis. Således må det forventes, at færre patienter i behandling med brolocizumab vil have sygdomsaktivitet 8 uger efter støddosis.

I klinisk praksis forventes det derfor, at anvendelse af brolocizumab kan føre til et lavere antal årlige injektioner i gennemsnit sammenlignet med aflibercept. Færre injektioner pr. patient kan potentielt frigøre flere kontroltider og dermed lette kapacitetspresset på landets øjenafdelinger.

6.4

[Redacted content]

7 Referencer

1. Medicinrådet. Medicinrådets protokol for vurdering af brolucizumab til behandling af våd aldersrelateret makuladegeneration. Version 1.0. 2020. Available from: <https://medicinraadet.dk/media/13039/medicinraadets-protokol-for-vurdering-af-brolucizumab-til-behandling-af-vaad-aldersrelateret-makuladegeneration-vers-10.pdf>.
2. 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*. 2020;127(1):72-84.
3. 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*. 2017;124(9):1296-304.
4. Schmidt-Erfurth U, Kaiser PK, Korobelnik JF, Brown DM, Chong V, Nguyen QD, *et al.* Intravitreal aflibercept injection for neovascular age-related macular degeneration: ninety-six-week results of the VIEW studies. *Ophthalmology*. 2014;121(1):193-201.
5. Heier JS, Brown DM, Chong V, Korobelnik JF, Kaiser PK, Nguyen QD, *et al.* Intravitreal aflibercept (VEGF trap-eye) in wet age-related macular degeneration. *Ophthalmology*. 2012;119(12):2537-48.
6. Gillies MC, Hunyor AP, Arnold JJ, Guymer RH, Wolf S, Pecheur FL, *et al.* Macular Atrophy in Neovascular Age-Related Macular Degeneration: A Randomized Clinical Trial Comparing Ranibizumab and Aflibercept (RIVAL Study). *Ophthalmology*. 2020;127(2):198-210.
7. Ohji M, Takahashi K, Okada AA, Kobayashi M, Matsuda Y, Terano Y. 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. *Adv Ther*. 2020;37(3):1173-87.
8. Taipale C, Lindholm JM, Laine I, Tuuminen R. Comparison of two different treat-and-extend protocols with aflibercept in wet age-related macular degeneration. *Acta Ophthalmol* [Internet]. 2019 Aug 17. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/aos.14231>.
9. Heier JS, Boyer D, Nguyen QD, Marcus D, Roth DB, Yancopoulos G, *et al.* 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. *Ophthalmology*. 2011;118(6):1098-106.
10. Li X, Chen Y, Zhang J, Xu X, Zhang F, Cheung CMG, *et al.* Intravitreal aflibercept versus photodynamic therapy in Chinese patients with neovascular age-related macular degeneration: outcomes of the SIGHT study. *J Ocul Pharmacol Ther*. 2017;33(6):435-44.
11. Beovu. Bilag 1. Produktresumé. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/beovu-epar-product-information_da.pdf.
12. Eylea. Bilag 1. Produktresumé. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/eylea-epar-product-information_da.pdf.
13. Mangione CM, Lee PP, Gutierrez PR, Spritzer K, Berry S, Hays RD. Development of the 25-item National Eye Institute Visual Function Questionnaire. *Arch Ophthalmol*. 2001;119(7):1050-8.
14. EUnetHTA. PTJA09. Authoring Team. Relative Effectiveness Assessment of pharmaceutical technologies. Brolucizumab for the treatment of adults with neovascular (wet) age-related macular degeneration (AMD). Joint Assessment. Diemen (The Netherlands): EUnetHTA; 2020. [16 March 2020]. 124 pages. Report No.: PTJA09. Available from: <https://www.eunethta.eu>.
15. European Medicines Agency, Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Beovu. Brolucizumab. Assessment report. EMA/23630/2020. 12 December 2019. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/beovu-epar-public-assessment-report_en.pdf.

16. Novartis, Clinical Development. Brolocizumab/RTH258. RTH258-C001. A two-year, randomized, double-masked, multicenter, three-arm study comparing the efficacy and safety of RTH258 versus aflibercept in subjects with neovascular age-related macular degeneration. Full Clinical Study Report. 19 December 2018.
17. Novartis, Clinical Development. Brolocizumab/RTH258. RTH258-C002. A two-year, randomized, double-masked, multicenter, two-arm study comparing the efficacy and safety of RTH258 6 mg versus aflibercept in subjects with neovascular age-related macular degeneration. Full Clinical Study Report. 20 December 2018.
18. Bloch SB, Lund-Andersen H, Sander B, Larsen M. Subfoveal fibrosis in eyes with neovascular age-related macular degeneration treated with intravitreal ranibizumab. *Am J Ophthalmol*. 2013;156(1):116-24.e1.
19. Falavarjani KG, Nguyen QD. Adverse events and complications associated with intravitreal injection of anti-VEGF agents: a review of literature. *Eye (Lond)*. 2013;27(7):787-94.
20. European Medicines Agency, Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Eylea. Aflibercept. Assessment report. EMA/646256/2012 corr. 20 September 2012. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/eylea-epar-public-assessment-report_en.pdf.
21. American Society of Retina Specialists (ASRS). Beovu Update for ASRS Members. 23 February 2020 [subscription required]. Available from: <https://www.asrs.org/members/login/960?returnUrl=%2Fclinical%2Fclinical-updates%2F960%2Fbeovu-update-for-asrs-members>.
22. Lalwani GA, Rosenfeld PJ, Fung AE, Dubovy SR, Michels S, Feuer W, *et al*. A variable-dosing regimen with intravitreal ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration: year 2 of the PrONTO Study. *Am J Ophthalmol*. 2009;148(1):43-58.e1.
23. Chakravarthy U, Pillai N, Syntosi A, Barclay L, Best C, Sagkriotis A. Association between visual acuity, lesion activity markers and retreatment decisions in neovascular age-related macular degeneration. *Eye (Lond)* [Internet]. 2020 Feb 17. Available from: <https://doi.org/10.1038/s41433-020-0799-y>.

8 Appendiks

8.1 Litteratursøgning

TABEL 6 MEDLINE SØGNING VIA PUBMED 02-MAR-2020

History

[Download history](#) C

Search	Add to builder	Query	Items found
#13	Add	Search (#9 NOT (#10 OR #11 OR #12))	75
#12	Add	Search (retrospective studies[mh] NOT randomized controlled trial[pt])	795642
#11	Add	Search (observational study[pt] NOT randomized controlled trial[pt])	74318
#10	Add	Search (case reports[pt] OR comment[pt] OR editorial[pt] OR guideline[pt] OR letter[pt] OR news[pt] OR review[pt])	6351594
#9	Add	Search (#7 AND #8)	117
#8	Add	Search ((randomized controlled trial[pt] OR controlled clinical trial[pt] OR random*[tiab] OR placebo[tiab] OR clinical trials as topic[mesh: noexp] OR trial[ti]) NOT (animals[mh] NOT humans[mh]))	1413552
#7	Add	Search (#4 AND (#5 OR #6))	754
#6	Add	Search (afibercept[nm] OR aflibercept[tiab] OR Eylea*[tiab] OR VEGF Trap Eye[tiab])	2100
#5	Add	Search (brolucizumab[nm] OR brolucizumab[tiab] OR Beovu*[tiab] OR RTH258[tiab])	25
#4	Add	Search (#1 OR #2 OR #3)	9216
#3	Add	Search ((wet[tiab] OR neovascular*[tiab] OR exudative[tiab]) AND AMD[tiab])	4901
#2	Add	Search ((wet[tiab] OR neovascular*[tiab] OR exudative[tiab]) AND macular degeneration[tiab])	8615
#1	Add	Search Wet Macular Degeneration[mh]	1925

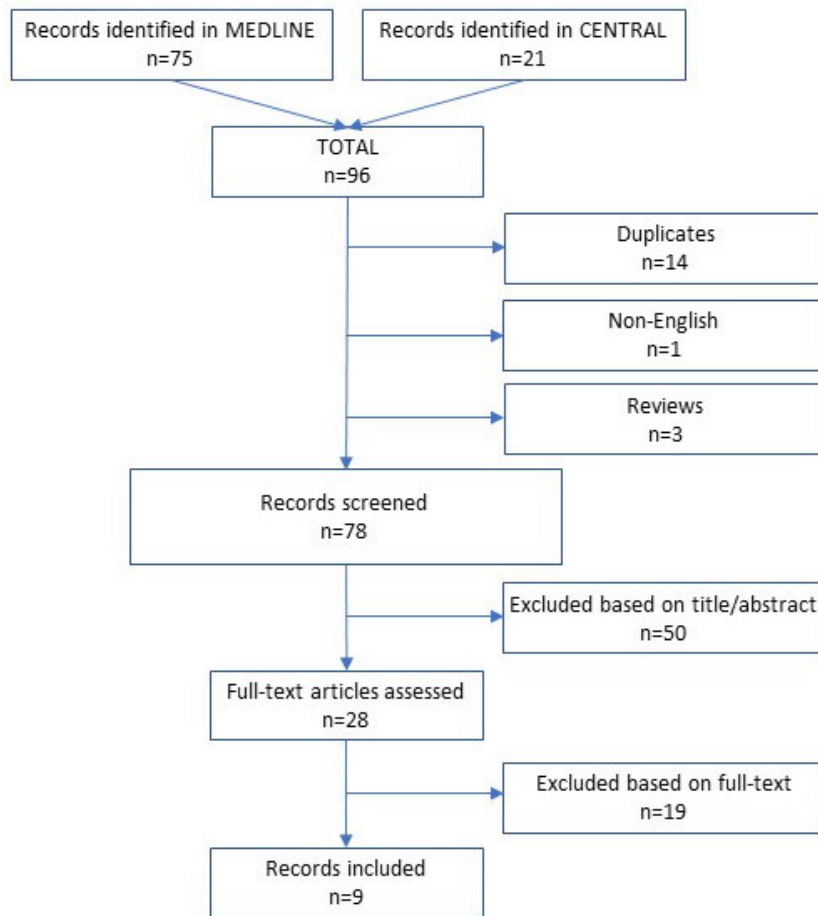
TABEL 7 CENTRAL SØGNING VIA COCHRANE LIBRARY 03-MAR-2020

#1	((wet OR neovascular* OR exudative) NEAR/4 "macular degeneration");ti,ab,kw	Limits	1361
#2	(brolucizumab OR Beovu* OR RTH258);ti,ab,kw	Limits	46
#3	(aflibercept OR Eylea* OR "VEGF Trap Eye");ti,ab,kw	Limits	771
#4	#1 AND (#2 OR #3)	Limits	212
#5	("conference abstract" OR review);pt	Limits	169664
#6	(clinicaltrials.gov or trialsearch or meeting);so	Limits	341240
#7	(abstract or meeting);ti	Limits	8473
#8	#5 OR #6 OR #7	Limits	512421
#9	#4 NOT #8	Limits	69
#10	embase.an NOT pubmed.an	Limits	342634
#11	#9 AND #10	Limits	21

TABEL 8 **INKLUSIONS- OG EKSLUSIONSKRITERIER**

<p>Inclusion criteria</p>	<p>Population: Adult treatment-naïve patients with nAMD Intervention: Brolocizumab, dosing as in the clinical trials Comparator: Aflibercept, dosing as in the clinical trials Outcomes: Visual acuity, proportion of patients with decrease in BCVA <15 letters Quality of life, mean change from baseline in VFQ-25 Settings): Not defined Study design: Randomised, controlled trials Language restrictions: English or Scandinavian language Other search limits or restrictions applied: None</p>
<p>Exclusion criteria</p>	<p>Population: Studies with other populations Interventions: Studies not including brolocizumab or aflibercept as intervention Comparators: Studies with no control treatment Outcomes: Studies not reporting at least one of the outcomes stated above Settings: Not defined Study design: Observational studies, retrospective studies, single-arm studies Language restrictions: Other languages than English or Scandinavian language Other search limits or restrictions applied: Case reports, comments, editorials, guidelines, letters, news, reviews</p>

FIGUR 3 **PRISMA FLOW DIAGRAM**



TABEL 9 **LISTE OVER EKSKLUDEREDE STUDIER EFTER FULDTEKST SCREENING**

Reference	Årsag til eksklusion
Brown DM, Heier JS, Ciulla T, Benz M, Abraham P, Yancopoulos G, Stahl N, Ingerman A, Vittori R, Berliner AJ, Yang K, Nguyen QD. Primary endpoint results of a phase II study of vascular endothelial growth factor trap-eye in wet age-related macular degeneration. <i>Ophthalmology</i> . 2011;118(6):1089-97.	12- og 16-ugers data fra CLEAR-IT 2 studiet. Ikke relevant, da 52-ugers data fra samme studie er publiceret
Freund KB, Hoang QV, Saroj N, Thompson D. Intraocular pressure in patients with neovascular age-related macular degeneration receiving intravitreal aflibercept or ranibizumab. <i>Ophthalmology</i> . 2015;122(9):1802-10.	Ingen relevante effektmål
Gillies MC, Hunyor AP, Arnold JJ, Guymer RH, Wolf S, Ng P, Pecheur FL, McAllister IL. Effect of ranibizumab and aflibercept on best-corrected visual acuity in treat-and-extend for neovascular age-related macular degeneration: A randomized clinical trial. <i>JAMA Ophthalmol</i> . 2019;137(4):372-9.	RIVAL studie, 12-måneders interim analyse. Ikke relevant, da 96-ugers data fra samme studie er publiceret
Haga A, Kawaji T, Ideta R, Inomata Y, Tanihara H. Treat-and-extend versus every-other-month regimens with aflibercept in age-related macular degeneration. <i>Acta Ophthalmol</i> . 2018;96(3):e393-e8.	Ingen relevante effektmål
Heier JS, Wyckoff CC, Waheed NK, Kitchens JW, Patel SS, Vittori R, Perlee L, Chu KW, Leal S, Asmus F, Son V, Schmelter T, Brown DM. Intravitreal combined aflibercept + anti-platelet-derived growth factor receptor beta for neovascular age-related macular degeneration: results of the phase 2 CAPELLA trial. <i>Ophthalmology</i> . 2020;127(2):211-20.	Ingen relevante effektmål
Ho AC, Saroj N, Baker K, Vittori R, Berliner AJ, Thompson D, Roth DB. Impact of baseline characteristics on treatment response to intravitreal aflibercept injection for wet age-related macular degeneration. <i>Ophthalmol Retina</i> . 2018;2(7):676-83.	Post-hoc analyse af VIEW 1+2. Ingen relevante effektmål
Holz FG, Dugel PU, Weissgerber G, Hamilton R, Silva R, Bandello F, Larsen M, Weichselberger A, Wenzel A, Schmidt A, Escher D, Sararols L, Souied E. Single-chain antibody fragment VEGF inhibitor RTH258 for neovascular age-related macular degeneration: A randomized controlled study. <i>Ophthalmology</i> . 2016;123(5):1080-9.	Brolucizumab fase 1 resultater. Ingen relevante effektmål
Jaffe GJ, Kaiser PK, Thompson D, Gibson A, Saroj N, Vittori R, Berliner AJ, Heier JS. Differential response to anti-VEGF regimens in age-related macular degeneration patients with early persistent retinal fluid. <i>Ophthalmology</i> . 2016;123(9):1856-64.	Post-hoc analyse af VIEW 1+2. Ingen relevante effektmål
Khurana RN, Rahimy E, Joseph WA, Saroj N, Gibson A, Vittori R, Berliner AJ, Chu K, Cheng Y, Boyer DS. Extended (every 12 weeks or longer) dosing interval with intravitreal aflibercept and ranibizumab in neovascular age-related macular degeneration: Post hoc analysis of VIEW trials. <i>Am J Ophthalmol</i> . 2019;200:161-8.	Post-hoc analyse af VIEW 1+2. Ingen relevante effektmål
Lanzetta P, Cruess AF, Cohen SY, Slakter JS, Katz T, Sowade O, Zeitz O, Ahlers C, Mitchell P. Predictors of visual outcomes in patients with neovascular age-related macular degeneration treated with anti-vascular endothelial growth factor therapy: post hoc analysis of the VIEW studies. <i>Acta Ophthalmol</i> . 2018;96(8):e911-e8.	Post-hoc analyse af VIEW 1+2. Ingen relevante effektmål
Mori R, Tanaka K, Haruyama M, Kawamura A, Furuya K, Yuzawa M. Comparison of pro re nata versus bimonthly injection of intravitreal aflibercept for typical neovascular age-related macular degeneration. <i>Ophthalmologica</i> . 2017;238(1-2):17-22.	Ingen relevante effektmål

Reference	Årsag til eksklusion
Moshfeghi DM, Hariprasad SM, Marx JL, Thompson D, Soo Y, Gibson A, Saroj N, Vitti R, Heier JS. Effect of Fluid Status at Week 12 on Visual and Anatomic Outcomes at Week 52 in the VIEW 1 and 2 Trials. <i>Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina</i> . 2016;47(3):238-44.	Post-hoc analyse af VIEW 1+2. Ingen relevante effektmål
Nguyen QD, Campochiaro PA, Shah SM, Browning DJ, Hudson HL, Sonkin PL, Hariprasad SM, Kaiser PK, Slakter J, Haller JA, Do DV, Mieler W, Chu K, Ingerman A, Vitti R, Berliner AJ, Cedarbaum J. Evaluation of very high- and very low-dose intravitreal aflibercept in patients with neovascular age-related macular degeneration. <i>J Ocul Pharmacol Ther</i> . 2012;28(6):581-8.	Ingen relevante effektmål
Ogura Y, Terasaki H, Gomi F, Yuzawa M, Iida T, Honda M, Nishijo K, Sowade O, Komori T, Schmidt-Erfurth U, Simader C, Chong V. Efficacy and safety of intravitreal aflibercept injection in wet age-related macular degeneration: outcomes in the Japanese subgroup of the VIEW 2 study. <i>Br J Ophthalmol</i> . 2015;99(1):92-7.	Subgruppeanalyse af VIEW 1+2. Ingen relevante effektmål
Richard G, Mones J, Wolf S, Korobelnik JF, Guymer R, Goldstein M, Norenberg C, Sandbrink R, Zeitz O. Scheduled versus pro re nata dosing in the VIEW Trials. <i>Ophthalmology</i> . 2015;122(12):2497-503.	Post-hoc analyse af VIEW 1+2. Ingen relevante effektmål
Semeraro F, Gambicordi E, Cancarini A, Morescalchi F, Costagliola C, Russo A. Treatment of exudative age-related macular degeneration with aflibercept combined with pranoprofen eye drops or nutraceutical support with omega-3: A randomized trial. <i>Br J Clin Pharmacol</i> . 2019;85(5):908-13.	Ingen relevante effektmål
Waldstein SM, Simader C, Staurenghi G, Chong NV, Mitchell P, Jaffe GJ, Lu C, Katz TA, Schmidt-Erfurth U. Morphology and visual acuity in aflibercept and ranibizumab therapy for neovascular age-related macular degeneration in the VIEW trials. <i>Ophthalmology</i> . 2016;123(7):1521-9.	Post-hoc analyse af VIEW 1+2. Ingen relevante effektmål
Wyględowska-Promienska D, Piotrowska-Gwozd A, Piotrowska-Seweryn A, Mazur-Piotrowska G. Combination of aflibercept and bromfenac therapy in age-related macular degeneration: a pilot study aflibercept and bromfenac in AMD. <i>Med Sci Monit</i> . 2015;21:3906-12.	Ikke randomiseret. Ingen relevante effektmål
Yuzawa M, Fujita K, Wittrup-Jensen KU, Norenberg C, Zeitz O, Adachi K, Wang EC, Heier J, Kaiser P, Chong V, Korobelnik JF. Improvement in vision-related function with intravitreal aflibercept: data from phase 3 studies in wet age-related macular degeneration. <i>Ophthalmology</i> . 2015;122(3):571-8.	VIEW 1+2 publikation af VFQ-25 subskalaer samt den samlede score i subgrupper af populationen. Ingen relevante effektmål

8.2 Hovedkarakteristika for inkluderede studier

TABEL 10 MAIN STUDY CHARACTERISTICS FOR THE HAWK AND HARRIER STUDIES (DUGEL 2019)

HAWK and HARRIER were 2 similarly designed phase 3 studies and are therefore described in one table.

Trial name	<p>A two-year, randomized, double-masked, multicentre, three-arm study comparing the efficacy and safety of RTH258 versus aflibercept in subjects with neovascular age-related macular degeneration. (HAWK)</p> <p>A two-year, randomized, double-masked, multicenter, two-arm study comparing the efficacy and safety of RTH258 6 mg versus aflibercept in subjects with neovascular age-related macular degeneration, (HARRIER)</p>
NCT number	NCT02307682 (HAWK) and NCT02434328 (HARRIER)
Objective	The primary objective of HAWK and HARRIER was to demonstrate that brolocizumab (q12w/q8w) was noninferior to fixed-dose aflibercept with respect to the change in BCVA from baseline to Week 48.
Publications – title, author, journal, year	HAWK and HARRIER: Phase 3, multicenter, randomized, double-masked trials of brolocizumab for neovascular age-related macular degeneration. Dugel et al. Ophthalmology. 2019
Study type and design	<p>Both studies were 2-year, randomised, double-masked, multicentre studies.</p> <p>Eyes were randomised using interactive response technology (IRT) 1:1:1 to brolocizumab 3 mg, brolocizumab 6 mg, or aflibercept 2 mg (HAWK), or 1:1 to brolocizumab 6 mg or aflibercept 2 mg (HARRIER).</p> <p>In both studies, a q12w/q8w regimen allowed for treatment interval assignment guided by assessment of individual disease activity using functional and anatomic parameters.</p> <p>An unmasked injecting investigator or his/her unmasked delegate contacted the IRT after confirming that the patient met all the inclusion and none of the exclusion criteria. The IRT assigned a randomisation number to the patient that was used to link the patient to a treatment arm and specified a unique medication number for the first package of study treatment to be administered to the patient. The randomisation number was not communicated to unmasked staff. Patients were assigned numbers sequentially according to the time of randomisation.</p> <p>The injections of study drug were performed by unmasked investigators. Monitoring of the adequacy of the brolocizumab q12w treatment interval was assessed by masked investigators: in addition to BCVA testing, the masked investigator assessed nAMD disease activity to identify eyes that required more frequent treatment at a q8w interval. To maintain masking, aflibercept-treated eyes underwent the same disease activity assessments as brolocizumab-treated eyes.</p>
Follow-up time	Subjects were followed in the study for 96 weeks.
Population (inclusion and exclusion criteria)	<p><u>Key inclusion criteria</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Aged ≥50 years • Active CNV lesions secondary to AMD that affected the central subfield in the study eye • Total area of CNV comprising >50% of the total lesion area in the study eye • Intraretinal and/or subretinal fluid affecting the central subfield of the study eye • BCVA between 78 and 23 letters, inclusive, in the study eye using ETDRS testing

	<p><u>Key exclusion criteria</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Any active intraocular or periocular infection or active intraocular inflammation in either eye Central subfield of the study eye affected by fibrosis or geographic atrophy or total area of fibrosis >50% of the total lesion in the study eye Subretinal blood affecting the foveal centre point and/or >50% of the lesion of the study eye Any approved or investigational treatment for nAMD in the study eye at any time Retinal pigment epithelial rip/tear in the study eye at screening or baseline or current vitreous haemorrhage or history of vitreous haemorrhage in the study eye within 4 weeks prior to baseline Stroke or myocardial infarction in the 90-day period prior to baseline 												
Intervention	<p>After a loading phase with injections at weeks 0, 4, and 8 (all treatment arms):</p> <ul style="list-style-type: none"> Brolucizumab (3 mg or 6 mg) was injected q12w unless disease activity was identified, resulting in permanent adjustment to q8w (collectively reported as a q12w/q8w regimen) Aflibercept (2 mg) was injected q8w, per label at the time of study initiation <p>HAWK and HARRIER studies: Number of subjects in FAS</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Brolucizumab 3 mg</th> <th>Brolucizumab 6 mg</th> <th>Aflibercept 2 mg</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>HAWK</td> <td>N=358</td> <td>N=360</td> <td>N=360</td> </tr> <tr> <td>HARRIER</td> <td>Not applicable</td> <td>N=370</td> <td>N=369</td> </tr> </tbody> </table>		Brolucizumab 3 mg	Brolucizumab 6 mg	Aflibercept 2 mg	HAWK	N=358	N=360	N=360	HARRIER	Not applicable	N=370	N=369
	Brolucizumab 3 mg	Brolucizumab 6 mg	Aflibercept 2 mg										
HAWK	N=358	N=360	N=360										
HARRIER	Not applicable	N=370	N=369										
Primary and secondary endpoints	<p>The primary endpoint was mean BCVA change from baseline to week 48.</p> <p>Key secondary end points were BCVA change from baseline averaged over the period of week 36 through week 48 (to account for differences in timing of treatment), q12w treatment status at week 48 (brolucizumab only), and q12w treatment status at week 48 among eyes with no q8w need during the first q12w cycle (to evaluate the predictive value of the first q12w cycle; brolucizumab only).</p> <p>Additional secondary efficacy endpoints included, for each post-baseline visit, changes from baseline in BCVA (including BCVA gain/loss of ≥ 15 letters) and CST, status of SRF/IRF and sub-RPE fluid, and presence of disease activity at week 16.</p> <p>Safety endpoints included incidence and characteristics of treatment emergent AEs and treatment-emergent changes in ocular and non-ocular parameters.</p>												
Method of analysis	<p>Primary and key secondary endpoints were analysed based on the FAS with LOCF imputation of missing values. Supportive analyses of the primary endpoint were conducted using the per-protocol set with LOCF imputation as well as observed data for the full analysis set and per-protocol analysis set. A 2-sided 95% CI for the treatment difference was derived from an ANOVA model with treatment, baseline BCVA categories (≤ 55, 56-70, and ≥ 71 letters), and age categories (< 75 and ≥ 75 years) as fixed effects. To demonstrate noninferiority, the lower limit of the 95% CI was required to be greater than -4 letters. Supportive analyses were based on mixed-model repeated measures analysis models using observed data.</p>												
Subgroup analyses	<p>No subgroup analyses were performed.</p>												

Baseline characteristics HAWK	Characteristic		Brolucizumab 6 mg (N = 360)	Aflibercept 2 mg (N = 360)
	Age	n		360
	Mean (SD), years		76.7 (8.95)	76.2 (8.80)
	50-64 years, m (%)		35 (9.7)	37 (10.3)
	65-74 years, m (%)		103 (28.6)	112 (31.1)
	75-84 years, m (%)		155 (43.1)	148 (41.1)
	≥85 years, m (%)		67 (18.6)	63 (17.5)
Sex	n		360	360
	Males, m (%)		155 (43.1)	166 (46.1)
	Females, m (%)		205 (56.9)	194 (53.9)
Race	n		360	360
	White, m (%)		285 (79.2)	287 (79.7)
	Asian, m (%)		61 (16.9)	53 (14.7)
	Black or African American, m (%)		1 (0.3)	1 (0.3)
	American Indian/Alaska native, m (%)		1 (0.3)	1 (0.3)
	Other, m (%)		9 (2.5)	17 (4.7)
	Multiple, m (%)		3 (0.8)	1 (0.3)
BCVA	n		360	360
	Mean (SD), letters		60.8 (13.66)	60.0 (13.92)
	≤ 55 letters, m (%)		101 (28.1)	116 (32.2)
	56-70 letters, m (%)		157 (43.6)	153 (42.5)
	≥71 letters, m (%)		102 (28.3)	91 (25.3)
CST	n		360	360
	Mean (SD), μm		463.1 (166.62)	457.9 (146.37)
	<400 μm, m (%)		157 (43.6)	146 (40.6)
	≥400 μm, m (%)		203 (56.4)	214 (59.4)
Type of CNV	n		360	359
	Predominantly classic, m (%) ^a		113 (31.4)	116 (32.3)
	Minimally classic, m (%)		39 (10.8)	34 (9.5)
	Occult, m (%) ^b		208 (57.8)	209 (58.2)
Lesion area associated with CNV	n		360	359
	Mean (SD), mm ²		4.6 (4.08)	4.4 (3.72)
Fluid status	Subretinal fluid			
	n		360	360
	Present, m (%)		250 (69.4)	245 (68.1)
	Intraretinal fluid/cyst			
	n		360	360
	Present, m (%)		194 (53.9)	194 (53.9)
	Sub-RPE fluid			
	n		360	360
	Present, m (%)		168 (46.7)	158 (43.9)
Haemorrhage (central subfield)	Subretinal			
	n		360	359
	Present, m (%)		54 (15.0)	53 (14.8)
	Intraretinal			
	n		360	359
	Present, m (%)		4 (1.1)	7 (1.9)

BCVA, best corrected visual acuity; CNV, choroidal neovascularisation; CST, central subfield thickness; PED, pigment epithelial detachment; RPE, retinal pigment epithelium.
n, number of patients with an assessment; m, number of patients with assessment meeting the criterion for the given categorical variables; Percentages were calculated based on n.
^a Predominantly classic category includes both predominantly classic and pure classic subcategories.
^b Occult is considered present if at least one of the three sub-types (fibrovascular PED, serous PED and late leakage) is present.
Source: Dugel et al 2019, appendix 6

Baseline characteristics HARRIER	Characteristic		Brolucizumab 6 mg (N = 370)	Aflibercept 2 mg (N = 369)
	Age	n		370
	Mean (SD), years		74.8 (8.58)	75.5 (7.87)
	50-64 years, m (%)		44 (11.9)	28 (7.6)
	65-74 years, m (%)		124 (33.5)	126 (34.1)
	75-84 years, m (%)		150 (40.5)	167 (45.3)
	≥85 years, m (%)		52 (14.1)	48 (13.0)
Sex	n		370	369
	Males, m (%)		160 (43.2)	157 (42.5)
	Females, m (%)		210 (56.8)	212 (57.5)
Race	n		370	369
	White, m (%)		340 (91.9)	341 (92.4)
	Asian, m (%)		22 (5.9)	23 (6.2)
	Black or African American, m (%)		1 (0.3)	0
	Other, m (%)		5 (1.4)	4 (1.1)
	Multiple, m (%)		2 (0.5)	1 (0.3)
Race	BCVA		370	369
	n		61.5 (12.59)	60.8 (12.93)
	Mean (SD), letters		102 (27.6)	107 (29.0)
	≤ 55 letters, m (%)		171 (46.2)	170 (46.1)
	56-70 letters, m (%)		97 (26.2)	92 (24.9)
	≥71 letters, m (%)			
CST	n		370	369
	Mean (SD), μm		473.6 (171.39)	465.3 (151.21)
	<400 μm, m (%)		148 (40.0)	130 (35.2)
	≥400 μm, m (%)		222 (60.0)	239 (64.8)
Type of CNV	n		370	365
	Predominantly classic, m (%) ^a		154 (41.6)	144 (39.5)
	Minimally classic, m (%)		33 (8.9)	34 (9.3)
	Occult, m (%) ^b		183 (49.5)	187 (51.2)
Lesion area associated with CNV	n		370	369
	Mean (SD), mm ²		2.6 (2.76)	2.9 (3.95)
Fluid status	Subretinal fluid			
	n		370	369
	Present, m (%)		251 (67.8)	268 (72.6)
	Intraretinal fluid/cyst			
	n		370	369
	Present, m (%)		149 (40.3)	139 (37.7)
	Sub-RPE fluid			
	n		370	369
	Present, m (%)		125 (33.8)	127 (34.4)
Haemorrhage (central subfield)	Subretinal			
	n		370	367
	Present, m (%)		13 (3.5)	11 (3.0)
	Intraretinal			
	n		370	367
	Present, m (%)		102 (27.6)	67 (18.3)

BCVA, best corrected visual acuity; CNV, choroidal neovascularisation; CST, central subfield thickness; PED, pigment epithelial detachment; RPE, retinal pigment epithelium.
n, number of patients with an assessment; m, number of patients with assessment meeting the criterion for the given categorical variables; Percentages were calculated based on n.
^a Predominantly classic category includes both predominantly classic and pure classic subcategories.
^b Occult is considered present if at least one of the three sub-types (fibrovascular PED, serous PED, and late leakage) is present.
Source: Dugel et al 2019, appendix 6

TABEL 11 **MAIN STUDY CHARACTERISTICS FOR THE OSPREY STUDY (BROLUCIZUMAB PHASE 2, DUGEL 2017)**

Trial name	A prospective, randomized, double-masked, multicentre, two arm study comparing the efficacy and safety of ESBA1008 versus EYLEA® in subjects with exudative age-related macular degeneration.
NCT number	NCT01796964
Objective	The primary and key secondary objectives of this study were to compare the change in BCVA after 3 monthly injections of brolocizumab treatment with that of aflibercept at 12 and 16 weeks, respectively.
Publications – title, author, journal, year	Brolocizumab versus aflibercept in participants with neovascular age-related macular degeneration: A randomized trial. Dugel et al. Ophthalmology. 2017.
Study type and design	<p>OSPREY was a prospective, randomised, double-masked, multicentre, 2-arm, 56-week, phase 2 study.</p> <p>Enrolled participants were randomised 1:1 using a web-based interactive response technology system to brolocizumab 6.0 mg or aflibercept 2.0 mg.</p> <p>Efficacy assessors (BCVA technicians and photographers), the sponsor, and the monitors who reported, obtained, and reviewed the clinical evaluations were masked. Although the treating physician was masked through the week 36 injection, the application of sham injections could have unmasked the physician who administered injections and who conducted post-injection safety assessments from week 40 onward.</p> <p>There were 3 treatment periods in the study. In the first period, loading doses of the study drug were administered at baseline and at weeks 4 and 8, with a corresponding efficacy assessment at week 12. The second period included 4 matching q8w dosing cycles (active treatments, besides week 8, at weeks 16, 24, and 32) for both treatment groups, with a corresponding assessment period up to week 40 (i.e. 8 weeks after the last q8w dose administration in both treatment arms). During the third period up to week 56, participants in the brolocizumab group received only 1 additional treatment at week 44, extending the final q8w dosing cycle to a q12w dosing cycle, and a second q12w cycle was completed at week 56. Participants on aflibercept continued in a q8w cycle, with treatments at weeks 40 and 48. To preserve masking during weeks 40 through 48, both groups had appropriately timed sham injections.</p>
Follow-up time	Study subjects were followed in the study for 56 weeks.
Population (inclusion and exclusion criteria)	<p><u>Inclusion criteria</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Aged ≥50 years • The participant’s study eye must have had: <ul style="list-style-type: none"> ○ An untreated and active CNV lesion due to AMD ○ The central reading centre must have confirmed evidence of leakage on FA and subretinal, intraretinal, or subretinal pigment epithelium fluid as assessed by SD OCT ○ Sub-foveal and juxta-foveal lesions were eligible. In the case of juxta-foveal lesions, the leakage had to affect the centre of the fovea ○ Total area of CNV comprising >50% of the total lesion area ○ Centre of fovea must not have been affected by fibrosis or geographic atrophy ○ Subretinal blood, if present, must have spared the fovea and must have been ≤50% of the lesion • A BCVA, using ETDRS testing, between 73 and 23 letters, inclusive (approximate Snellen equivalent 20/40 to 20/320), in the study eye

	<ul style="list-style-type: none"> • Participant’s fellow eye must have had a BCVA of 20 letters (approximate Snellen equivalent 20/400) or better <p><u>Key exclusion criteria</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Both eyes: any active intraocular or periocular infection or intraocular inflammation • Study eye: <ul style="list-style-type: none"> ○ Participant had received any approved or investigational treatment for exudative AMD other than vitamin supplements ○ Any current or history of macular or retinal disease other than exudative AMD ○ Serous pigment epithelial detachment under the foveal centre or RPE tear/rip ○ Any concurrent intraocular condition that, in the opinion of the investigator, could have required medical or surgical intervention during the course of the study to prevent or treat visual loss that might have resulted from that condition, or that limited the potential to gain visual acuity upon treatment with the investigational product ○ Other ocular diseases that, in the opinion of the investigator, could have compromised visual acuity, such as amblyopia and anterior ischemic optic neuropathy. ○ Current vitreous haemorrhage or a history of rhegmatogenous retinal detachment ○ History or evidence of the following surgery <ul style="list-style-type: none"> ▪ Penetrating keratoplasty or vitrectomy ▪ Cataract surgery or Lasik within 3 months of the baseline visit ▪ Pan-retinal photocoagulation ▪ Sub macular surgery or other surgical intervention for AMD ○ Uncontrolled glaucoma ○ Aphakic or violation of the posterior capsule ○ Intra or periocular use of corticosteroids within 90 days of the screening visit ○ Use of topical ocular corticosteroids for ≥30 consecutive days within 90 days before the screening visit, or planned or actual use for ≥30 consecutive days that overlap with the study duration ○ Previous therapeutic radiation in the region of the study eye • Use of intra or periocular corticosteroids in the study at any time during the study • Non-study eye: treatment with unapproved or investigational VEGF medication within 4 weeks of the screening visit • Use of systemic corticosteroids for ≥30 consecutive days within 90 days before the screening visit or planned or actual use for ≥30 consecutive days that overlap with the study duration. Inhaled steroids were permitted • History of or planned treatment with systemic anti-VEGFs
Intervention	<p>After a loading phase with injections at weeks 0, 4, and 8 (for both treatment arms):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Brolucizumab (6 mg) was injected q8w until week 32 (i.e. at weeks 16, 24 and 32) and q12w until week 44 (i.e. one additional injection at week 44) • Aflibercept (2 mg) was injected q8w <p>Sham injections were injected in both groups as necessary during weeks 40 through 48 to preserve masking.</p>
Primary and secondary endpoints	<p>The primary and the key secondary efficacy endpoints were the change in BCVA from baseline at weeks 12 and 16 to assess the outcome at the end of the loading phase and after the first q8w cycle, respectively.</p>

	<p>Additional secondary endpoints based on BCVA included the change from baseline at week 40 and the average changes from week 12 in BCVA for the period of week 16 to week 40, with week 40 representing the end of the matched q8w treatment phase.</p> <p>To assess stability regarding the efficacy outcome during the q8w treatment cycles, the average 1-month response after a visit with no injection (the average of the changes from weeks 12 to 16, 20 to 24, 28 to 32, and 36 to 40) was evaluated.</p> <p>Corresponding endpoints were also assessed for retinal thickness as <i>post hoc</i> analysis. Exploratory endpoints assessing the presence of SRF and IRF using SD OCT were performed at each follow-up visit as hypothesis-generating, <i>post hoc</i> analyses.</p> <p>For the assessment of brolocizumab q12w treatment potential, the study-eye BCVA between week 36 (1 month after the first q12w treatment) and week 56 was evaluated. Eyes were considered to have “stable visual acuity under q12w treatment” if there were no unscheduled treatments and BCVA was stable (defined as a loss of <5 letters during weeks 40-56 compared with week 36). As the aflibercept arm remained on q8w treatment after the loading phase, no comparative assessments of q12w treatment potential between brolocizumab and aflibercept could be made.</p>
Method of analysis	<p>The efficacy analysis was primarily based on the FAS, which included all participants who were randomised, received ≥ 1 treatment, had a baseline value, and had ≥ 1 post baseline measurement of the primary efficacy variable. Missing data were imputed using the LOCF method.</p> <p>One participant did not receive the study treatment according to randomisation; however, in the absence of an intent (with a potential of introducing a bias), the primary efficacy analysis was conducted using the treatment allocation according to actual treatment received (“as treated FAS”).</p> <p>For the assessment of the efficacy of brolocizumab given q12w, participants were included only if they had completed the study visits at weeks 32, 44, and 56.</p> <p>An ANOVA model with treatment and baseline BCVA categories (<55 and ≥ 55 letters) as class variables was used to estimate treatment group differences regarding the primary and key secondary efficacy endpoints. Noninferiority of brolocizumab to aflibercept at weeks 12 and 16 was concluded at a 1-sided alpha level of 0.1 if the lower limit of the corresponding 2-sided 80% CI for this treatment group difference was greater than -5 letters. No formal alpha adjustment was specified related to testing multiple hypotheses.</p>
Subgroup analyses	No subgroup analyses were performed.

Baseline characteristics	Participant demographics (as-treated FAS)		
	Demographic	Brolucizumab (n=44)	Aflibercept (n=45)
Age, years			
Mean (SD)	78.8 (9.7)	77.3 (9.1)	
Median (min; max)	80 (58; 96)	79 (55; 92)	
Age, n (%)			
<65 years	6 (13.6)	6 (13.3)	
65-74 years	6 (13.6)	10 (22.2)	
75-84 years	19 (43.2)	18 (40.0)	
≥85 years	13 (29.5)	11 (24.4)	
Sex, n (%)			
Female	28 (63.6)	25 (55.6)	
Male	16 (36.4)	20 (44.4)	
Race, n (%)			
White	42 (95.5)	44 (97.8)	
Black or African American	1 (2.3)	0	
Asian	1 (2.3)	1 (2.2)	
Baseline BCVA, letters	54.1	55.6	
Baseline SRF present (%)	90.9	88.9	
Baseline IRF present (%)	86.4	84.4	

BCVA, best-corrected visual acuity; IRF, intraretinal fluid; n, number of participants; SD, standard deviation; SRF, subretinal fluid
Source: Dugel 2017 table 1 and p1298-1299

TABEL 12 MAIN STUDY CHARACTERISTICS FOR THE VIEW 1 AND VEIW 2 STUDIES (HEIER 2012, SCHMIDT-ERFUHRT 2014)

VIEW 1 and VIEW 2 were 2 similarly designed phase 3 studies and are therefore described in one table.

Trial name	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)
NCT number	NCT00509795 (VEIW 1) NCT00637377 (VIEW 2)
Objective	To compare efficacy and safety of intravitreal aflibercept versus ranibizumab in patients with nAMD.
Publications – title, author, journal, year	Intravitreal aflibercept injection for neovascular age-related macular degeneration: ninety-six-week results of the VIEW studies. Schmidt-Erfurth U. Ophthalmology. 2014. Intravitreal aflibercept (VEGF trap-eye) in wet age-related macular degeneration. Heier JS. Ophthalmology. 2012.
Study type and design	The “VEGF Trap-Eye: Investigation of Efficacy and Safety in Wet AMD” studies (VIEW 1 and VIEW 2) were 2 similarly designed, prospective, double-masked, multinational, multicentre, parallel-group, active-controlled, randomised clinical trials. Patients were masked to treatments. An unmasked investigator performed the study drug or sham injection and was responsible for the receipt, tracking, preparation, destruction of study drug. An unmasked investigator also performed safety assessments both pre- and post-dose. A separate masked physician assessed AEs and supervised the masked assessment of efficacy. All other study site personnel were masked to treatment assignment by separating study records or masked packaging.
Follow-up time	Subjects were followed for 96 weeks in each study.
Population (inclusion and exclusion criteria)	<p><u>Key inclusion criteria</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Men and women ≥50 years of age. • Active primary subfoveal CNV lesions secondary to AMD, including juxtafoveal lesions that affect the fovea as evidenced by FA in the study eye • CNV must be at least 50% of total lesion size • ETDRS BCVA of: 20/40 to 20/320 (letter score of 73 to 25) in the study eye <p><u>Key exclusion criteria</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Any prior ocular or systemic treatment or surgery for nAMD in the study eye • Any prior or concomitant therapy with another investigational agent to treat nAMD in the study eye • Prior treatment with anti-VEGF agents as follows: <ul style="list-style-type: none"> ○ Prior treatment with anti VEGF therapy in the study eye is not allowed ○ Prior treatment with anti VEGF therapy in the fellow eye with an investigational agent (not FDA approved, e.g. bevacizumab) is allowed up to 3 months prior to first dose in the study, and such treatment will not be allowed during the study. Prior treatment with an FDA/Health Canada approved anti VEGF therapy in the fellow eye is allowed ○ Prior systemic anti VEGF therapy, investigational or FDA/Health Canada approved, is only allowed up to 3 months prior to first dose, and will not be allowed during the study • In the study eye: <ul style="list-style-type: none"> ○ Total lesion size >12 disc areas (30.5 mm²), including blood, scars and neovascularization, as assessed by FA

	<ul style="list-style-type: none"> ○ Subretinal haemorrhage that is either 50% or more of the total lesion area, or if the blood is under the fovea and is ≥ 1 disc areas in size ○ Scar or fibrosis, making up $>50\%$ of total lesion ○ Scar, fibrosis, or atrophy involving the centre of the fovea ○ Presence of retinal pigment epithelial tears or rips involving the macula ○ History of any vitreous haemorrhage within 4 weeks prior to visit 1 ○ Presence of other causes of CNV in the study eye ○ Prior vitrectomy ○ History of, or treatment or surgery for retinal detachment ○ Any history of macular hole of stage 2 and above ○ Any intraocular or periocular surgery within 3 months of day 1, except lid surgery, which may not have taken place within 1 month of day 1 ○ Prior trabeculectomy or other filtration surgery ○ Uncontrolled glaucoma ○ Aphakia or pseudophakia with absence of posterior capsule ○ Previous therapeutic radiation in the region of the study eye ○ History of corneal transplant or corneal dystrophy ○ Any concurrent intraocular condition (e.g. cataract) that could require medical or surgical intervention during the study ● In either eye: <ul style="list-style-type: none"> ○ Active intraocular inflammation ○ Active ocular or periocular infection ○ Any ocular or periocular infection within the last 2 weeks prior to screening ○ Any history of uveitis ○ Presence or history of scleromalacia ○ History or clinical evidence of diabetic retinopathy, diabetic macular oedema or any other vascular disease affecting the retina, other than AMD ● Significant media opacities, including cataract, in the study eye that might interfere with visual acuity, assessment of safety, or fundus photography 																				
Intervention	<p>Patients were randomised in a 1:1:1:1 ratio to the following treatments:</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Intravitreal aflibercept 0.5 mg monthly (0.5q4w) ● Intravitreal aflibercept 2 mg monthly (2q4w) ● Intravitreal aflibercept 2 mg every 2 months after 3 initial monthly doses (2q8w) ● or ranibizumab 0.5 mg monthly (Rq4w) <p>Consecutively enrolled patients were assigned to treatment groups on the basis of a predetermined central randomisation scheme with balanced allocation, managed by an interactive voice response system.</p> <p>VIEW 1 and VIEW 2 studies: Number of subjects in FAS</p> <table border="1" data-bbox="486 1541 1404 1706"> <thead> <tr> <th></th> <th>Aflibercept 0.5q4w</th> <th>Aflibercept 2q4w</th> <th>Aflibercept 2q8w</th> <th>Ranibizumab Rq4w</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>VIEW 1</td> <td>N=301</td> <td>N=304</td> <td>N=301</td> <td>N=304</td> </tr> <tr> <td>VIEW 2</td> <td>N=296</td> <td>N=309</td> <td>N=306</td> <td>N=291</td> </tr> <tr> <td>Total</td> <td>N=597</td> <td>N=613</td> <td>N=607</td> <td>N=595</td> </tr> </tbody> </table>		Aflibercept 0.5q4w	Aflibercept 2q4w	Aflibercept 2q8w	Ranibizumab Rq4w	VIEW 1	N=301	N=304	N=301	N=304	VIEW 2	N=296	N=309	N=306	N=291	Total	N=597	N=613	N=607	N=595
	Aflibercept 0.5q4w	Aflibercept 2q4w	Aflibercept 2q8w	Ranibizumab Rq4w																	
VIEW 1	N=301	N=304	N=301	N=304																	
VIEW 2	N=296	N=309	N=306	N=291																	
Total	N=597	N=613	N=607	N=595																	
Primary and secondary endpoints	<p>The primary end point was noninferiority of the aflibercept regimens to ranibizumab in the proportion of patients maintaining vision at week 52 (losing <15 letters on ETDRS chart).</p> <p>The secondary endpoints included mean changes from baseline to week 52 in BCVA, anatomic measures, and mean changes in total NEI-VFQ-25 score from baseline to week 52.</p>																				

Method of analysis	<p>The primary endpoint analysis of noninferiority (margin of 10%) was performed in the per protocol data set in each study.</p> <p>The secondary endpoints were analysed in the FAS that included all randomised patients who received any study medication and had a baseline and ≥ 1 post-baseline BCVA assessment. The LOCF approach was used to impute missing values.</p> <p>Analyses of proportions were conducted using Pearson's Chi-Square test (in VIEW 1) and the Cochran-Mantel-Haenszel test adjusted for region (in VIEW 2) for the pairwise comparisons of 2q4w, 0.5q4w, and 2q8w to Rq4w. Analyses of continuous variables utilised ANCOVA with a main-effects model with baseline measure as a covariate and treatment as the main factor. Region was included in the model as an additional factor in VIEW 2.</p>																																																																								
Subgroup analyses	Subgroup analyses are not relevant for this application.																																																																								
Baseline characteristics VIEW 1	<table border="1" data-bbox="493 696 1426 1357"> <thead> <tr> <th colspan="2" data-bbox="501 696 1078 741">VIEW 1</th> <th data-bbox="1086 696 1254 741">Aflibercept 2q4w N=304</th> <th data-bbox="1262 696 1418 741">Aflibercept 2q8w N=301</th> </tr> <tr> <th colspan="2" data-bbox="501 752 1078 786">Characteristic</th> <th data-bbox="1086 752 1254 786"></th> <th data-bbox="1262 752 1418 786"></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="501 790 759 813">Age</td> <td data-bbox="767 790 1078 813">Mean (SD), years</td> <td data-bbox="1086 790 1254 813">77.7\pm7.9</td> <td data-bbox="1262 790 1418 813">77.9\pm8.4</td> </tr> <tr> <td data-bbox="501 817 560 840" rowspan="4">Race</td> <td data-bbox="767 817 1078 840">White</td> <td data-bbox="1086 817 1254 840">295 (97.0)</td> <td data-bbox="1262 817 1418 840">287 (95.3)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="767 844 1078 866">Black</td> <td data-bbox="1086 844 1254 866">1 (0.3)</td> <td data-bbox="1262 844 1418 866">1 (0.3)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="767 871 1078 893">Asian</td> <td data-bbox="1086 871 1254 893">3 (1.0)</td> <td data-bbox="1262 871 1418 893">4 (1.3)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="767 898 1078 920">Other</td> <td data-bbox="1086 898 1254 920">5 (1.6)</td> <td data-bbox="1262 898 1418 920">9 (3.0)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="501 925 544 947" rowspan="2">Sex</td> <td data-bbox="767 925 1078 947">Men, n (%)</td> <td data-bbox="1086 925 1254 947">110 (36.2)</td> <td data-bbox="1262 925 1418 947">123 (40.9)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="767 952 1078 974">Women, n (%)</td> <td data-bbox="1086 952 1254 974">194 (63.8)</td> <td data-bbox="1262 952 1418 974">178 (59.1)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="501 978 759 1001">Baseline ETDRS BCVA</td> <td data-bbox="767 978 1078 1001">Mean (SD), letters</td> <td data-bbox="1086 978 1254 1001">55.2\pm13.2</td> <td data-bbox="1262 978 1418 1001">55.7\pm12.8</td> </tr> <tr> <td data-bbox="501 1005 759 1072">Proportion of patients with $\geq 20/40$ BCVA</td> <td data-bbox="767 1005 1078 1072">% (n)</td> <td data-bbox="1086 1005 1254 1072">4.9% (15)</td> <td data-bbox="1262 1005 1418 1072">6.6% (20)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="501 1077 600 1099">CNV area</td> <td data-bbox="767 1077 1078 1099">Mean (SD), mm²</td> <td data-bbox="1086 1077 1254 1099">6.59\pm5.1</td> <td data-bbox="1262 1077 1418 1099">6.57\pm5.1</td> </tr> <tr> <td data-bbox="501 1104 616 1126" rowspan="3">Lesion type</td> <td data-bbox="767 1104 1078 1126">Predominantly classic, n (%)</td> <td data-bbox="1086 1104 1254 1126">87 (28.6)</td> <td data-bbox="1262 1104 1418 1126">71 (23.6)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="767 1131 1078 1153">Minimally classic, n (%)</td> <td data-bbox="1086 1131 1254 1153">105 (34.5)</td> <td data-bbox="1262 1131 1418 1153">110 (36.5)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="767 1158 1078 1180">Occult, n (%)^b</td> <td data-bbox="1086 1158 1254 1180">110 (36.2)</td> <td data-bbox="1262 1158 1418 1180">118 (39.2)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="501 1184 759 1252">Patients with juxtafoveal lesions</td> <td data-bbox="767 1184 1078 1252">n (%)</td> <td data-bbox="1086 1184 1254 1252">13 (4.3)</td> <td data-bbox="1262 1184 1418 1252">17 (5.6)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="501 1256 616 1279">Lesion size</td> <td data-bbox="767 1256 1078 1279">Mean (SD), mm²</td> <td data-bbox="1086 1256 1254 1279">6.98\pm5.4</td> <td data-bbox="1262 1256 1418 1279">6.89\pm5.2</td> </tr> <tr> <td data-bbox="501 1283 759 1305">Central retinal thickness</td> <td data-bbox="767 1283 1078 1305">Mean (SD), μm</td> <td data-bbox="1086 1283 1254 1305">313.6\pm103.4</td> <td data-bbox="1262 1283 1418 1305">324.4\pm111.2</td> </tr> <tr> <td data-bbox="501 1310 759 1332">Baseline VFQ-25scores</td> <td data-bbox="767 1310 1078 1332">Mean (SD)</td> <td data-bbox="1086 1310 1254 1332">70.4\pm16.6</td> <td data-bbox="1262 1310 1418 1332">69.6\pm16.8</td> </tr> </tbody> </table> <p data-bbox="493 1361 1426 1458">2q4, 2 mg monthly; 2q8, 2 mg every 2 months after 3 initial monthly doses; BCVA, best-corrected visual acuity; CNV, choroidal neovascularization; ETDRS, Early Treatment Diabetic Retinopathy Study; SD, standard deviation; VFQ-25, 25-Item Visual Functioning Questionnaire Source: Heier et al 2012, table 1</p>			VIEW 1		Aflibercept 2q4w N=304	Aflibercept 2q8w N=301	Characteristic				Age	Mean (SD), years	77.7 \pm 7.9	77.9 \pm 8.4	Race	White	295 (97.0)	287 (95.3)	Black	1 (0.3)	1 (0.3)	Asian	3 (1.0)	4 (1.3)	Other	5 (1.6)	9 (3.0)	Sex	Men, n (%)	110 (36.2)	123 (40.9)	Women, n (%)	194 (63.8)	178 (59.1)	Baseline ETDRS BCVA	Mean (SD), letters	55.2 \pm 13.2	55.7 \pm 12.8	Proportion of patients with $\geq 20/40$ BCVA	% (n)	4.9% (15)	6.6% (20)	CNV area	Mean (SD), mm ²	6.59 \pm 5.1	6.57 \pm 5.1	Lesion type	Predominantly classic, n (%)	87 (28.6)	71 (23.6)	Minimally classic, n (%)	105 (34.5)	110 (36.5)	Occult, n (%) ^b	110 (36.2)	118 (39.2)	Patients with juxtafoveal lesions	n (%)	13 (4.3)	17 (5.6)	Lesion size	Mean (SD), mm ²	6.98 \pm 5.4	6.89 \pm 5.2	Central retinal thickness	Mean (SD), μ m	313.6 \pm 103.4	324.4 \pm 111.2	Baseline VFQ-25scores	Mean (SD)	70.4 \pm 16.6	69.6 \pm 16.8
VIEW 1		Aflibercept 2q4w N=304	Aflibercept 2q8w N=301																																																																						
Characteristic																																																																									
Age	Mean (SD), years	77.7 \pm 7.9	77.9 \pm 8.4																																																																						
Race	White	295 (97.0)	287 (95.3)																																																																						
	Black	1 (0.3)	1 (0.3)																																																																						
	Asian	3 (1.0)	4 (1.3)																																																																						
	Other	5 (1.6)	9 (3.0)																																																																						
Sex	Men, n (%)	110 (36.2)	123 (40.9)																																																																						
	Women, n (%)	194 (63.8)	178 (59.1)																																																																						
Baseline ETDRS BCVA	Mean (SD), letters	55.2 \pm 13.2	55.7 \pm 12.8																																																																						
Proportion of patients with $\geq 20/40$ BCVA	% (n)	4.9% (15)	6.6% (20)																																																																						
CNV area	Mean (SD), mm ²	6.59 \pm 5.1	6.57 \pm 5.1																																																																						
Lesion type	Predominantly classic, n (%)	87 (28.6)	71 (23.6)																																																																						
	Minimally classic, n (%)	105 (34.5)	110 (36.5)																																																																						
	Occult, n (%) ^b	110 (36.2)	118 (39.2)																																																																						
Patients with juxtafoveal lesions	n (%)	13 (4.3)	17 (5.6)																																																																						
Lesion size	Mean (SD), mm ²	6.98 \pm 5.4	6.89 \pm 5.2																																																																						
Central retinal thickness	Mean (SD), μ m	313.6 \pm 103.4	324.4 \pm 111.2																																																																						
Baseline VFQ-25scores	Mean (SD)	70.4 \pm 16.6	69.6 \pm 16.8																																																																						

Baseline characteristics VIEW 2	VIEW 2		Aflibercept 2q4w N=309	Aflibercept 2q8w N=306
	Characteristic			
	Age	Mean (SD), years	74.1±8.5	73.8±8.6
	Race	White	226 (73.1)	217 (70.9)
		Black	0	2 (0.7)
		Asian	67 (21.7)	69 (22.5)
		Other	16 (5.2)	18 (5.9)
	Sex	Men, n (%)	133 (43.0)	131 (42.8)
		Women, n (%)	176 (57.0)	175 (57.2)
	Baseline ETDRS BCVA	Mean (SD), letters	52.8±13.9	51.6±13.9
	Proportion of patients with ≥20/40 BCVA	% (n)	2.6% (8)	3.3% (10)
	CNV area	Mean (SD), mm ²	8.25±5.8	7.75±5.5
	Lesion type	Predominantly classic, n (%)	72 (23.3)	88 (28.8)
		Minimally classic, n (%)	112 (36.2)	106 (34.6)
		Occult, n (%) ^b	123 (39.8)	110 (35.9)
	Patients with juxtafoveal lesions	n (%)	15 (4.9)	14 (4.6)
	Lesion size	Mean (SD), mm ²	8.72±6.1	8.22±5.9
	Central retinal thickness	Mean (SD), μm	334.6±119.8	342.6±124.0
	Baseline VFQ-25scores	Mean (SD)	70.3±19.4	71.3±19.1

2q4, 2 mg monthly; 2q8, 2 mg every 2 months after 3 initial monthly doses; BCVA, best-corrected visual acuity; CNV, choroidal neovascularization; ETDRS, Early Treatment Diabetic Retinopathy Study; SD, standard deviation; VFQ-25, 25-Item Visual Functioning Questionnaire
Source: Heier et al 2012, table 1

TABEL 13 **MAIN STUDY CHARACTERISTICS FOR THE RIVAL STUDY (GILLIES 2020)**

Trial name	Development of new geographic atrophy in patients with neovascular (wet) age-related macular degeneration: A comparison of ranibizumab and aflibercept.
NCT number	NCT02130024
Objective	To investigate differences in the development of macular atrophy (MA) over 24 months between T&E ranibizumab and aflibercept in patients with nAMD.
Publications – title, author, journal, year	Macular atrophy in neovascular age-related macular degeneration: a randomized clinical trial comparing ranibizumab and aflibercept (RIVAL Study). Gillies MC. Ophthalmology. 2020.
Study type and design	<p>A 24-month, phase 4, randomised, partially masked, multicentre study in Australia.</p> <p>Patients were randomised 1:1 using a dynamic allocation method in an interactive web-based response system and stratified at randomisation by current treatment or no current treatment of the non-study fellow eye.</p> <p>The investigator was not masked to the treatment that was administered; however, the Central Reading Centre, BCVA assessors and participants were masked to the treatment allocation.</p> <p>Participants received 3 monthly doses (at baseline, week 4, and week 8) followed by a T&E regimen. Subsequent treatment intervals were determined according to predefined disease activity criteria. After the third injection (week 8), the injection interval was kept at 4 weeks if there were any signs of disease activity. If none were present, the injection interval was extended by 2 weekly increments to a maximum of 12 weekly intervals. If there was 1 sign of disease activity, the interval was reduced by 2 weeks; if there were 2 or more signs of disease activity, the interval reverted to 4 weekly injections, which was the shortest injection interval permitted.</p>
Follow-up time	Subjects were followed for 24 months in the study.
Population (inclusion and exclusion criteria)	<p><u>Inclusion criteria</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Participants ≥50 years • Baseline BCVA letter score (approximate Snellen equivalent) of 23 (20/400) or more in a treatment-naive eye diagnosed by investigators • Active subfoveal CNV secondary to nAMD (or evidence of fluid or haemorrhage involving the fovea for CNV that was not subfoveal) without a restriction of lesion size or type <p><u>Key exclusion criteria</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • For both eyes: <ul style="list-style-type: none"> ○ Any active periocular or ocular infection or inflammation (e.g. blepharitis, conjunctivitis, keratitis, scleritis, uveitis, endophthalmitis) at the time of screening or baseline ○ One or more patches of geographic atrophy >250µm in longest linear dimension ○ Uncontrolled glaucoma (intraocular pressure ≥30 mm Hg on medication or according to investigator’s judgment) at the time of screening or baseline ○ Neovascularisation of the iris or neovascular glaucoma at the time of screening or baseline ○ Inability of obtaining multimodal images of sufficient quality to be analysed • For study eye: <ul style="list-style-type: none"> ○ Visually significant cataract (likely to require surgery within the next 12 months), aphakia, severe vitreous haemorrhage, rhegmatogenous retinal detachment, proliferative diabetic retinopathy or CNV of any cause other

	<p>than nAMD (e.g., ocular histoplasmosis, pathologic myopia macular hole) at the time of screening and baseline</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Structural damage within 0.5 disc diameter of the centre of the macula (e.g. vitreomacular traction, epiretinal membrane, scar, laser burn, foveal atrophy) at the time of screening that in the investigator’s opinion could preclude visual function improvement with treatment ○ Treatment with any anti-angiogenic drugs (including any anti-VEGF agents) prior to baseline in eye ○ Any intraocular procedure (including Yttrium-Aluminium-Garnet capsulotomy) within 2 months prior to baseline or anticipated within the next 6 months ○ Intra- or periocular corticosteroids (including sub tenon but excluding topical formulations) ○ Intraocular corticosteroid implants 																																			
Intervention	<p>Patients were randomised 1:1 to 24 months’ treatment in a T&E regimen with:</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Ranibizumab 0.5 mg (N=142) ● Aflibercept 2.0 mg (N=139) 																																			
Primary and secondary endpoints	<p>The primary outcome was mean change in square root area of MA from baseline to month 24.</p> <p>Key secondary outcomes included number of injections and mean change in BCVA from baseline to months 12 and 24.</p>																																			
Method of analysis	<p>The analysis was performed on the FAS that included all participants who were randomised and had at least 1 post-baseline efficacy value for the primary endpoint.</p> <p>The change in BCVA from baseline to month 12 was analysed using a random-effects mixed model to account for correlations between repeated measures for the 2 treatment arms with no imputation for missing data. The model included changes in BCVA from baseline to week 4 week 8, and month 12 as a response variable and included baseline BCVA, treatment, visit, and treatment by visit interaction as covariates. The participant was modelled as a random effect. The LS means and corresponding 95% CIs were estimated for each treatment group.</p>																																			
Subgroup analyses	Not relevant for this application.																																			
Baseline characteristics	<table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2">Characteristic</th> <th>Aflibercept 2 mg T&E N=139 (FAS)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Age</td> <td>Mean (SD), years</td> <td>78.7 (7.45)</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">Sex</td> <td>Male, n (%)</td> <td>63 (45.3)</td> </tr> <tr> <td>Female, n (%)</td> <td>76 (54.7)</td> </tr> <tr> <td rowspan="4">Race</td> <td>White, n (%)</td> <td>130 (93.5)</td> </tr> <tr> <td>Black, n (%)</td> <td>1 (0.7)</td> </tr> <tr> <td>Asian, n (%)</td> <td>7 (5.0)</td> </tr> <tr> <td>Other, n (%)</td> <td>1 (0.7)</td> </tr> <tr> <td>Total BCVA letter score (logMAR) [approximate Snellen equivalent]</td> <td>Mean (SD)</td> <td>65.2 (12.6) [20/50]</td> </tr> <tr> <td rowspan="4">CNV type on FA</td> <td>Predominantly classic, n (%)</td> <td>27 (19)</td> </tr> <tr> <td>Minimally classic/occult, n (%)</td> <td>111 (80)</td> </tr> <tr> <td>Other, n (%)</td> <td>0 (0.0)</td> </tr> <tr> <td>N/A, n (%)</td> <td>1 (1)</td> </tr> <tr> <td>CSFT</td> <td>Mean (SD), µm</td> <td>483 (168)</td> </tr> </tbody> </table> <p>BCVA, best-corrected visual acuity; CNV, choroidal neovascularisation; CSFT, central subfield foveal thickness; FA, fluorescence angiography; FAS, full analysis set; logMAR, logarithm of minimum angle of resolution; SD, standard deviation; T&E, treat-and-extend</p> <p>Source: Gillies et al 2020, table 1 and table 2</p>	Characteristic		Aflibercept 2 mg T&E N=139 (FAS)	Age	Mean (SD), years	78.7 (7.45)	Sex	Male, n (%)	63 (45.3)	Female, n (%)	76 (54.7)	Race	White, n (%)	130 (93.5)	Black, n (%)	1 (0.7)	Asian, n (%)	7 (5.0)	Other, n (%)	1 (0.7)	Total BCVA letter score (logMAR) [approximate Snellen equivalent]	Mean (SD)	65.2 (12.6) [20/50]	CNV type on FA	Predominantly classic, n (%)	27 (19)	Minimally classic/occult, n (%)	111 (80)	Other, n (%)	0 (0.0)	N/A, n (%)	1 (1)	CSFT	Mean (SD), µm	483 (168)
Characteristic		Aflibercept 2 mg T&E N=139 (FAS)																																		
Age	Mean (SD), years	78.7 (7.45)																																		
Sex	Male, n (%)	63 (45.3)																																		
	Female, n (%)	76 (54.7)																																		
Race	White, n (%)	130 (93.5)																																		
	Black, n (%)	1 (0.7)																																		
	Asian, n (%)	7 (5.0)																																		
	Other, n (%)	1 (0.7)																																		
Total BCVA letter score (logMAR) [approximate Snellen equivalent]	Mean (SD)	65.2 (12.6) [20/50]																																		
CNV type on FA	Predominantly classic, n (%)	27 (19)																																		
	Minimally classic/occult, n (%)	111 (80)																																		
	Other, n (%)	0 (0.0)																																		
	N/A, n (%)	1 (1)																																		
CSFT	Mean (SD), µm	483 (168)																																		

TABEL 14 **MAIN STUDY CHARACTERISTICS FOR THE ALTAIR STUDY (OHJI 2020)**

Trial name	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
NCT number	NCT02305238
Objective	The aim was to examine the efficacy and safety of aflibercept administered in 2 different T&E regimens (2- and 4-week adjustments) in patients with exudative AMD, while allowing a minimum interval of 8 weeks and a maximum interval of 16 weeks.
Publications – title, author, journal, year	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.
Study type and design	<p>ALTAIR was a 96-week, randomised, open-label, multicentre, phase 4 study in Japan.</p> <p>Block randomisation was stratified by baseline BCVA (<55 and ≥55 ETDRS letters) and exudative AMD subtype (presence or absence of polypoidal choroidal vasculopathy, as decided by the investigator). All patients received 3 initial monthly doses of aflibercept 2 mg in the study eye. Patients received aflibercept at week 16 and were randomised 1:1 to receive aflibercept in a T&E regimen with either a 2-week (q2w) or 4-week (q4w) adjustment, to minimise potential imbalances during treatment initiation.</p> <p>The timing of treatment visits following the injection at week 16 was determined at the previous visit by the treating physician on the basis of evaluation and pre-defined treatment criteria. Patients who met the criteria for treatment adjustment in the q2w group had their injection interval extended or shortened by 2 weeks, while patients who met the criteria for treatment adjustment in the q4w group had their injection interval extended or shortened by 4 weeks.</p> <p>If both eyes met the inclusion criteria, the eye with the worst BCVA was selected as the study eye. Both eyes could be treated, but only one eye per patient was analysed.</p> <p>Endpoints were assessed at weeks 52 and 96.</p>
Follow-up time	Subjects were followed in the study for 96 weeks.
Population (inclusion and exclusion criteria)	<p><u>Inclusion criteria</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Adults aged ≥50 years • Exudative changes due to active subfoveal CNV lesions secondary to AMD, including juxtafoveal lesions that affected the fovea, as evidenced by FA in the study eye • BCVA of 73–25 ETDRS letters (approximately 20/40–20/320 Snellen equivalent) in the study eye <p><u>Key exclusion criteria</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Prior treatment of the study eye with intraocular anti-VEGF agents, verteporfin photodynamic therapy, other laser, intraocular corticosteroids, surgical interventions (except cataract surgery at more than 30 days prior to screening) or systemic use of anti-VEGF products within 3 months prior to study entry • Active or suspected infection in or surrounding the study eye • Active severe intraocular inflammation in the study eye • Intraocular pressure ≥25 mmHg in the study eye • Ocular condition in the study eye that might impact vision and confound study outcomes

Intervention	<p>Aflibercept 2 mg, 3 initial monthly doses followed by:</p> <ul style="list-style-type: none"> • T&E regimen with a 2-week (q2w) adjustment (FAS, N=123) • T&E regimen with a 4-week (q4w) adjustment (FAS, N=123) 																																										
Primary and secondary endpoints	<p>The primary endpoint was mean change in BCVA (ETDRS letters) from baseline to week 52.</p> <p>Secondary endpoints included the proportion of patients who lost <15 letters (vision maintenance) or gained ≥15 letters, the proportion of patients without fluid on OCT, and the mean change in central retinal thickness (CRT) from baseline to week 52.</p>																																										
Method of analysis	<p>The 2-sided 95% CI of mean change in BCVA were estimated per treatment arm using one-sample <i>t</i> statistics. Any treatment differences for the 2 treatment arms were estimated using an ANCOVA model with treatment arm and exudative AMD subtype as fixed effect and baseline BCVA as a covariate. Secondary visual outcomes were summarized descriptively, and their 2-sided 95% CIs were estimated using normal approximation; any point estimate treatment differences were estimated using the Mantel–Haenszel method stratified by baseline BCVA (<55 or ≥55 ETDRS letters) and exudative AMD subtype. Patients in the q4w group who had their interval shortened remained in the 4-week group for data analysis. All statistical analyses were exploratory, and outcomes were summarised descriptively; no confirmatory statistical analysis was intended</p>																																										
Subgroup analyses	Subgroup analyses were not performed.																																										
Baseline characteristics	<table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2">Characteristic</th> <th>Aflibercept q2w adjustment N=123 (FAS)</th> <th>Aflibercept q4w adjustment N=123 (FAS)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Age</td> <td>Mean (SD), years</td> <td>73.0 (7.9)</td> <td>75.0 (8.1)</td> </tr> <tr> <td>Sex</td> <td>Men, n (%)</td> <td>87 (70.7)</td> <td>91 (74.0)</td> </tr> <tr> <td>Baseline BCVA score</td> <td>Mean (SD)</td> <td>54.8 (13.1)</td> <td>55.3 (12.0)</td> </tr> <tr> <td>Baseline CRT</td> <td>Mean (SD), μm</td> <td>386.2 (159.2)</td> <td>370.3 (120.0)</td> </tr> <tr> <td rowspan="3">Type of exudative AMD</td> <td>Typical AMD, n (%)</td> <td>75 (61.0)</td> <td>75 (61.0)</td> </tr> <tr> <td>Polypoidal choroidal vasculopathy, n (%)</td> <td>46 (37.4)</td> <td>44 (35.8)</td> </tr> <tr> <td>Retinal angiomatous proliferation, n (%)^b</td> <td>4 (3.3)</td> <td>9 (7.3)</td> </tr> <tr> <td rowspan="3">Type of CNV lesion on FA</td> <td>Classic CNV, n (%)</td> <td>35 (28.5)</td> <td>42 (34.1)</td> </tr> <tr> <td>Classic CNV and occult CNV, n (%)</td> <td>14 (11.4)</td> <td>17 (13.8)</td> </tr> <tr> <td>Occult CNV, n (%)</td> <td>72 (58.5)</td> <td>62 (50.4)</td> </tr> </tbody> </table> <p>AMD, age-related macular degeneration; BCVA, best-corrected visual acuity; CNV, choroidal neovascularization; CRT, central retinal thickness; FA, fluorescein angiography; FAS, full analysis set; q2w, every 2 weeks; q4w, every 4 weeks; SD, standard deviation Source: Ohji et al 2020, table 2</p>			Characteristic		Aflibercept q2w adjustment N=123 (FAS)	Aflibercept q4w adjustment N=123 (FAS)	Age	Mean (SD), years	73.0 (7.9)	75.0 (8.1)	Sex	Men, n (%)	87 (70.7)	91 (74.0)	Baseline BCVA score	Mean (SD)	54.8 (13.1)	55.3 (12.0)	Baseline CRT	Mean (SD), μm	386.2 (159.2)	370.3 (120.0)	Type of exudative AMD	Typical AMD, n (%)	75 (61.0)	75 (61.0)	Polypoidal choroidal vasculopathy, n (%)	46 (37.4)	44 (35.8)	Retinal angiomatous proliferation, n (%) ^b	4 (3.3)	9 (7.3)	Type of CNV lesion on FA	Classic CNV, n (%)	35 (28.5)	42 (34.1)	Classic CNV and occult CNV, n (%)	14 (11.4)	17 (13.8)	Occult CNV, n (%)	72 (58.5)	62 (50.4)
Characteristic		Aflibercept q2w adjustment N=123 (FAS)	Aflibercept q4w adjustment N=123 (FAS)																																								
Age	Mean (SD), years	73.0 (7.9)	75.0 (8.1)																																								
Sex	Men, n (%)	87 (70.7)	91 (74.0)																																								
Baseline BCVA score	Mean (SD)	54.8 (13.1)	55.3 (12.0)																																								
Baseline CRT	Mean (SD), μm	386.2 (159.2)	370.3 (120.0)																																								
Type of exudative AMD	Typical AMD, n (%)	75 (61.0)	75 (61.0)																																								
	Polypoidal choroidal vasculopathy, n (%)	46 (37.4)	44 (35.8)																																								
	Retinal angiomatous proliferation, n (%) ^b	4 (3.3)	9 (7.3)																																								
Type of CNV lesion on FA	Classic CNV, n (%)	35 (28.5)	42 (34.1)																																								
	Classic CNV and occult CNV, n (%)	14 (11.4)	17 (13.8)																																								
	Occult CNV, n (%)	72 (58.5)	62 (50.4)																																								

TABEL 15 MAIN STUDY CHARACTERISTICS FOR THE TAIPALE STUDY (2019)

Trial name	Predictability of response of aflibercept treatment for wet age-related macular degeneration under the treat-and-moderate extend regimen (TMER) treatment model
NCT number	EU Clinical Trials Register Number: 2015-001394-41/FI
Objective	To compare clinical outcomes and treatment burden with 2 different variants of the T&E protocol in treatment-naïve patients for wAMD
Publications – title, author, journal, year	Comparison of two different treat-and-extend protocols with aflibercept in wet age-related macular degeneration. Taipale C. Acta Ophthalmol. 2019.
Study type and design	An investigator-initiated, prospective, open-label, single-centre, randomised study. The randomisation was performed after the induction phase of 3 monthly aflibercept injections. The patients were randomised to 2 treatment groups with random permuted blocks method with block sizes of 2 and 4. Randomisation was stratified according to baseline visual acuity <55 or ≥55 letters. In the 2 different treatment groups, lengthening of the treatment interval was either moderate (T&E with moderate extensions; T&Em) or more rapid (T&E with rapid extensions; T&Er). Patients received 3 monthly aflibercept injections at baseline and were then randomised 1:1 to T&Em and T&Er treatment groups. In T&Em group, the treatment interval was extended by 1 week at a time up to 12 weeks and then by 2 weeks at a time up to 16 weeks. In T&Er group, the treatment interval was first extended to 8 weeks and then by 2 weeks at a time up 16 weeks. In case of recurrence, the treatment interval was shortened by 2 weeks at a time with a minimum of a 4-week interval in both treatment groups.
Follow-up time	Subjects were followed in the study for 2 years. The 1-year results were reported in the publication.
Population (inclusion and exclusion criteria)	<u>Inclusion criteria</u> <ul style="list-style-type: none"> • Diagnosed with treatment-naïve wet AMD • Aged 60–90 years • BCVA 20–75 ETDRS letters <u>Key exclusion criteria</u> <ul style="list-style-type: none"> • Eyes with previous or active diabetic retinopathy • Retinal vein/artery occlusion, tear/detachment, or necrosis • Vitritis/endophthalmitis, vitreous haemorrhage, retinal phlebitis, optic neuritis, glaucoma of any type, periocular infection, fundus laser photocoagulation and myopia above -6.0 dioptres
Intervention	Aflibercept 2 mg; 3 monthly aflibercept injections at baseline followed by: <ul style="list-style-type: none"> • T&Em (N=26) • T&Er (N=26)
Primary and secondary endpoints	The main outcome measure was the number of given aflibercept injections. The secondary outcome measures were the mean change from baseline of visual acuity in ETDRS letters, the treatment interval, the incidence and the number of relapses, and anatomical response.
Method of analysis	For two group comparisons, data were analysed with Student’s t-test for continuous variables. Categorical data were analysed with the two-factor chi-square test or with Fisher’s exact test when values in any of the cells of a contingency table were five or below.
Subgroup analyses	Subgroup analyses were not performed.

Baseline characteristics			Aflibercept T&Em N=26 (FAS)	Aflibercept T&Er N=26 (FAS)
	Characteristic			
	Age	Mean (SD), years	76.3 ± 8.5	76.6 ± 6.9
	Sex	Male:female, n (%)	9:17 (35:65)	9:17 (35:65)
	Baseline BCVA score	Mean (SD)	51.5 ± 15.5	49.5 ± 14.5
	Foveal thickness	Mean (SD), µm	449.9 ± 159.2	492.4 ± 173.4
	Baseline CSMT	Mean (SD), µm	478.1 ± 153.5	512.9 ± 168.0

BCVA, best-corrected visual acuity; CSMT, central subfield macular thickness; FAS, full analysis set; SD, standard deviation; T&E, treat-and-extend; T&Em, T&E with moderate extensions; T&Er, T&E with more rapid extensions
Source: Taipale et al 2019, table 2

TABEL 16 MAIN STUDY CHARACTERISTICS FOR THE CLEAR-IT STUDY (HEIER 2011)

Trial name	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.
NCT number	NCT00320788
Objective	To evaluate anatomic outcomes and vision, injection frequency, and safety during the as-needed (PRN) treatment phase of a study evaluating a 12-week fixed dosing period followed by PRN dosing to week 52 with aflibercept for nAMD.
Publications – title, author, journal, year	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.
Study type and design	A prospective, randomised, double-masked, multicentre study in the USA. Five groups of approximately 30 patients each were assigned to a fixed-dose of intravitreal aflibercept in the study eye during the first 12 weeks of dosing, followed by PRN dosing from weeks 16 to 52 with the same dose of aflibercept (0.5, 2, or 4 mg) as received during the fixed dosing phase. One eye was designated as the study eye, with all evaluations performed on that eye. Certified examiners assessed BCVA using the ETDRS protocol. Examiners were masked to treatment assignment and performed no other study assessments.
Follow-up time	Subjects were followed for 52 weeks in the study.
Population (inclusion and exclusion criteria)	<u>Inclusion criteria</u> <ul style="list-style-type: none"> • Patients >50 years old • A diagnosis of subfoveal CNV secondary to wet AMD • CRT ≥300 µm • ETDRS BCVA 73 to 34 letters • Loss of ≥5 ETDRS letters in BCVA over the preceding 6 months for previously treated patients with minimally classic or occult lesions • Linear diameter of lesion ≤5400 µm by FA • Subretinal haemorrhage sparing the fovea and comprising ≤50% of total lesion • Area of scar ≤25% of total lesion • Sufficient clarity of ocular media to allow retinal photography <u>Key exclusion criteria</u> <ul style="list-style-type: none"> • History of vitreous haemorrhage in preceding 4 weeks • Aphakia or pseudophakia with absence of a posterior capsule (unless as a result of an yttrium aluminum garnet capsulotomy) • Significant subfoveal atrophy or scarring • Presence of other causes of CNV in either eye • Previous treatments for AMD in the study eye within 12 weeks for photodynamic therapy, 8 weeks for pegaptanib sodium, or 24 weeks for intravitreal or juxtascleral steroids • No other treatments for AMD (thermal laser, surgery, or intraocular/systemic anti-VEGF therapy) were allowed • Any retinal vascular disease other than CNV in either eye • Active ocular inflammation or infection • History of trabeculectomy or pars plana vitrectomy
Intervention	Aflibercept in 5 different regimens: <ul style="list-style-type: none"> • 0.5 mg at 4-week intervals (0.5q4w on day 1 and at weeks 4, 8, and 12) • 2 mg at 4-week intervals (2q4w on day 1 and at weeks 4, 8, and 12)

	<ul style="list-style-type: none"> • 0.5 mg every 12 weeks (0.5q12w on day 1 and week 12) • 2 mg every 12 weeks (2q12w on day 1 and week 12) • 4 mg every 12 weeks (4q12w on day 1 and week 12) <p>During the PRN dosing phase beginning at week 16, patients received the same dose of aflibercept (0.5, 2, or 4 mg) as received during the fixed dosing phase.</p>																												
Primary and secondary endpoints	<p>The primary efficacy endpoint was reduction of CR/LT from baseline to 12 weeks, at the end of the fixed-dosing phase.</p> <p>Additional endpoints during the PRN dosing phase included change from baseline in CR/LT and mean change from baseline in CNV size determined by FA at 48 weeks, BCVA at 52 weeks; proportions of patients with avoidance of moderate vision loss (loss of <15 letters); stabilisation or improvement in visual acuity (gain of ≥0 letters); and significant vision gain (gain of ≥15 letters) at 52 weeks; time to first reinjection after week 12; and mean number of injections over the PRN period.</p>																												
Method of analysis	<p>Efficacy assessments were made on the FAS, which included all patients who received study treatment and had a baseline and ≥1 postbaseline assessment.</p> <p>The primary analysis was a paired comparison <i>t</i> test of the change in CR/LT from baseline to week 12 for all groups combined. If this was significant, an analysis of covariance was done on the 5 individual groups. A similar analysis was done for all continuous measures at all time points. Missing values were imputed using the LOCF method for continuous measures. The durability of the effect was assessed by evaluating all of the endpoints out to week 52. All analyses were done using the same methods at week 12 and week 52.</p>																												
Subgroup analyses	No subgroup analyses were performed.																												
Baseline characteristics	<table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2">Characteristic</th> <th>All treated patients N=157</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Age</td> <td>Mean (range), years</td> <td>78.3 (53–94)</td> </tr> <tr> <td>Sex</td> <td>Males:Females (%)</td> <td>38:62</td> </tr> <tr> <td>Previous treatment</td> <td>n (%)</td> <td>20 (12.7%)</td> </tr> <tr> <td>BCVA (ETDRS letters)</td> <td>Mean (SD)</td> <td>56 (27–83)</td> </tr> <tr> <td>Lesion size in disc area</td> <td>Mean ± SD</td> <td>3.11 ± 2.12</td> </tr> <tr> <td rowspan="3">Lesion type</td> <td>Predominantly classic, n (%)</td> <td>60 (38.2)</td> </tr> <tr> <td>Minimally classic, n (%)</td> <td>37 (23.6)</td> </tr> <tr> <td>Occult, n (%)</td> <td>60 (38.2)</td> </tr> <tr> <td>Central retinal/lesion thickness</td> <td>Mean (range), μm</td> <td>456 (186–1316)</td> </tr> </tbody> </table> <p>BCVA, best-corrected visual acuity; ETDRS, Early Treatment of Diabetic Retinopathy Study; SD, standard deviation Source: Heier et al 2011, table 2</p>	Characteristic		All treated patients N=157	Age	Mean (range), years	78.3 (53–94)	Sex	Males:Females (%)	38:62	Previous treatment	n (%)	20 (12.7%)	BCVA (ETDRS letters)	Mean (SD)	56 (27–83)	Lesion size in disc area	Mean ± SD	3.11 ± 2.12	Lesion type	Predominantly classic, n (%)	60 (38.2)	Minimally classic, n (%)	37 (23.6)	Occult, n (%)	60 (38.2)	Central retinal/lesion thickness	Mean (range), μm	456 (186–1316)
Characteristic		All treated patients N=157																											
Age	Mean (range), years	78.3 (53–94)																											
Sex	Males:Females (%)	38:62																											
Previous treatment	n (%)	20 (12.7%)																											
BCVA (ETDRS letters)	Mean (SD)	56 (27–83)																											
Lesion size in disc area	Mean ± SD	3.11 ± 2.12																											
Lesion type	Predominantly classic, n (%)	60 (38.2)																											
	Minimally classic, n (%)	37 (23.6)																											
	Occult, n (%)	60 (38.2)																											
Central retinal/lesion thickness	Mean (range), μm	456 (186–1316)																											

TABEL 17 MAIN STUDY CHARACTERISTICS FOR THE SIGHT STUDY (LI 2017)

Trial name	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
NCT number	NCT01482910
Objective	The primary objective was to assess the efficacy and safety of intravitreal aflibercept Injections compared with photodynamic therapy (PDT) in Chinese patients with predominantly classic CNV secondary to nAMD.
Publications – title, author, journal, year	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.
Study type and design	<p>A 52-week, phase 3, randomised, double-masked, multicentre study in China.</p> <p>Treatment was allocated to patients using a computer generated randomisation list. Eligible patients were randomised in a 3:1 ratio to aflibercept plus sham PDT or active PDT plus sham injection.</p> <p>All study treatments (active and sham) were administered by unmasked personnel. All other study site personnel remained masked to the treatment assignment of all patients through to week 52.</p> <p>Patients in the aflibercept group received 2 mg injections at baseline, weeks 4, 8, 16, 24, 32, 40, and 48, including sham injections at weeks 28 and 36 (to maintain masking). These patients also received a sham PDT procedure at baseline and further sham procedures at weeks 12 and 24, if they met the same retreatment criteria that were used in the PDT group.</p> <p>Patients in the PDT group received one mandatory active PDT procedure at baseline, with those meeting the criteria for PDT retreatment receiving further treatments at weeks 12 and 24. The criteria for PDT retreatment were based on the clinical judgment of the masked investigator in accordance with published guidelines and the verteporfin package insert. Patients in the PDT group also received a sham injection at baseline and at weeks 4, 8, 16, and 24, followed by aflibercept 2 mg injections at weeks 28, 32, 36, 40, and 48 (PDT/aflibercept).</p>
Follow-up time	Subjects were followed for 52 weeks in the study.
Population (inclusion and exclusion criteria)	<p><u>Inclusion criteria</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Aged ≥50 years • Active, predominantly classic subfoveal CNV secondary to nAMD in the study eye • BCVA between 73 and 25 ETDRS letters (Snellen activity equivalent of 20/40 to 20/320) in the study eye <p><u>Key exclusion criteria</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Only one functional eye • Total lesion size >30.5 mm² (including blood, scars, and neovascularization) as assessed by fluorescence angiography • Subretinal haemorrhages ≥50% of the total lesion area, or if the blood is under the fovea and is ≥1 disc area in size • Presence of CNV with an origin other than nAMD • History or clinical evidence of diabetic retinopathy, diabetic macular oedema, polypoidal choroidal vasculopathy, or any retinal vascular disease other than nAMD

	<ul style="list-style-type: none"> • Presence of scar, fibrosis, or atrophy involving the centre of the fovea that indicates substantial irreversible vision loss • Presence of retinal pigment epithelial tears or rips involving the macula • History of retinal detachment or treatment or surgery for retinal detachment • History of any vitreous haemorrhage within 4 weeks before visit 1/screening • History of vitrectomy • History of macular hole of stage ≥ 2 • History of therapeutic radiation in the eye • History of corneal transplant or corneal dystrophy • Any intraocular or periocular surgery within 12 weeks of day 1 • Uncontrolled glaucoma and/or prior trabeculectomy or other filtration surgeries • Aphakia • Significant media opacities, including cataract, which might interfere with visual acuity, assessment of toxicity, or fundus photography • Any prior ocular or systemic treatment or surgery for nAMD, except dietary supplements or vitamins • Prior verteporfin photodynamic therapy, external beam radiation, laser photocoagulation, or transpupillary thermotherapy • Any prior treatment with anti-VEGF agents in the study eye or prior treatment with anti-VEGF agents in the fellow eye within 12 weeks before day 1 • Cataract surgery within 12 weeks before day 1 of the study eye • Yttrium–aluminum–garnet laser capsulotomy within 4 weeks before day 1 of the study eye • Any prior treatment with a systemic anti-VEGF agent
Intervention	<p>Patients were randomised in a 3:1 ratio to:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Aflibercept plus sham PDT (N=228) • Active PDT plus sham injection until week 24, followed by 2 mg injections at weeks 28, 32, 36, 40, and 48 (PDT/aflibercept) (N=76)
Primary and secondary endpoints	<p>The primary efficacy outcome was the mean change in BCVA (ETDRS letters) from baseline to week 28.</p> <p>The confirmatory secondary endpoint was the proportion of patients who lost <15 ETDRS letters by week 28. The other secondary endpoints (exploratory) at weeks 28 and 52 were the proportion of patients who gained or lost ≥ 5, ≥ 10, or ≥ 15 ETDRS letters; change from baseline in CRT assessed via optical coherence tomography; change from baseline in CNV lesion size assessed by FA; and changes from baseline in EuroQoL-5D (EQ-5D) and VFQ-25 scores.</p>
Method of analysis	<p>All randomised patients who received any study drug and had baseline and ≥ 1 post-baseline BCVA assessment were included in the FAS. A LOCF approach was applied to impute missing values.</p> <p>The primary endpoint was evaluated in the FAS using an ANCOVA with baseline BCVA as a covariate, and treatment group and baseline BCVA group (<45 letters vs. ≥ 45 letters) as fixed factors. If superiority was shown on the primary endpoint, an additional comparison of superiority was tested with respect to the confirmatory secondary endpoint. This endpoint was analysed using the Cochrane-Mantel-Haenszel test, adjusted for baseline BCVA group (<45 letters vs. ≥ 45 letters).</p> <p>All other secondary analyses were exploratory with descriptive P-values. An ANCOVA method was used to analyse continuous variables (such as BCVA and CRT). LS mean and the 2-sided 95% CI of the comparator-subtracted treatment difference were calculated from the ANCOVA models. Binary outcomes were analysed using a Cochrane-Mantel-Haenszel method, and a point estimate and a 2-sided 95% CI using</p>

	normal approximation for the treatment difference of aflibercept minus PDT were calculated.		
Subgroup analyses	Not relevant for this application.		
Baseline characteristics	Characteristic	Aflibercept N=228	
	Race	Asian, n (%)	
	Sex	Male, n (%)	
	Age	Mean \pm SD, years	65.1 \pm 8.8
		<65 years, n (%)	111 (48.7)
		\geq 65 to <75 years, n (%)	78 (34.2)
	CNV lesions	\geq 75 years, n (%)	39 (17.1)
		Classic, n (%)	216 (94.7)
		Classic and occult, n (%)	6 (2.6)
		Occult, n (%)	3 (1.3)
	CNV lesion size	Missing, n (%)	3 (1.3)
		Mean \pm SD, mm ² (n=301)	1.812 \pm 2.350
BCVA ETDRS letters	Mean \pm SD	49.9 \pm 13.4	
CRT	Mean \pm SD, μ m	457.5 \pm 169.5	
VFQ-25 total score	Mean \pm SD (n=303)	74.11 \pm 15.61	
BCVA, best-corrected visual acuity; CNV, choroidal neovascularisation; CRT, central retinal thickness; ETDRS, Early Treatment of Diabetic Retinopathy Study; SD, standard deviation; VFQ-25, Visual Function Questionnaire-25 Source: Li et al 2017, table 1			

8.3 Statistiske overvejelser

8.3.1 Statistical methods: brolocizumab versus aflibercept

The statistical principles used followed specifications in the protocol [1].

The endpoints requested by the protocol were of 2 types:

- binary (fractions)
- continuous outcomes

The 2 treatments involved, brolocizumab versus aflibercept, were reported using 3 two-armed studies, each comparing the treatments directly. Two studies were phase 3 and one study was phase 2.

In general, some simple pre-processing imputation was done on published data in cases where no doubt existed as to the relevant procedure: missing standard errors were derived from reported standard deviations and the number of patients, and missing proportions (and 95% CIs) were derived from the number of events and number of patients.

For fraction outcomes, a missing RR could then be derived in almost every case, including a CI.

For the within-study analyses of fractions, the incidences and 95% CIs were found as exact Clopper-Pearson intervals, whereas risk differences were derived directly as Newcombe intervals, since the general principle of finding the absolute difference as $(RR - 1) * P_0$ where RR is the risk/effect ratio and P_0 is the normal comparator level in Danish setting for the given endpoint, could not be used in the present setup. It has not been possible for the applicant to establish the P_0 values.

The calculations were performed on the log-transformed scale for fractions - and then transformed back in order to present estimates and CIs as ratios.

Based on the within-study results, the 2 phase 3 studies were combined in a fixed effects meta-analysis for the outcomes that were common for both studies.

For the calculation of absolute risk-differences in the meta-analysis, the expression

$$\text{Risk difference} = (RR - 1) * P_0$$

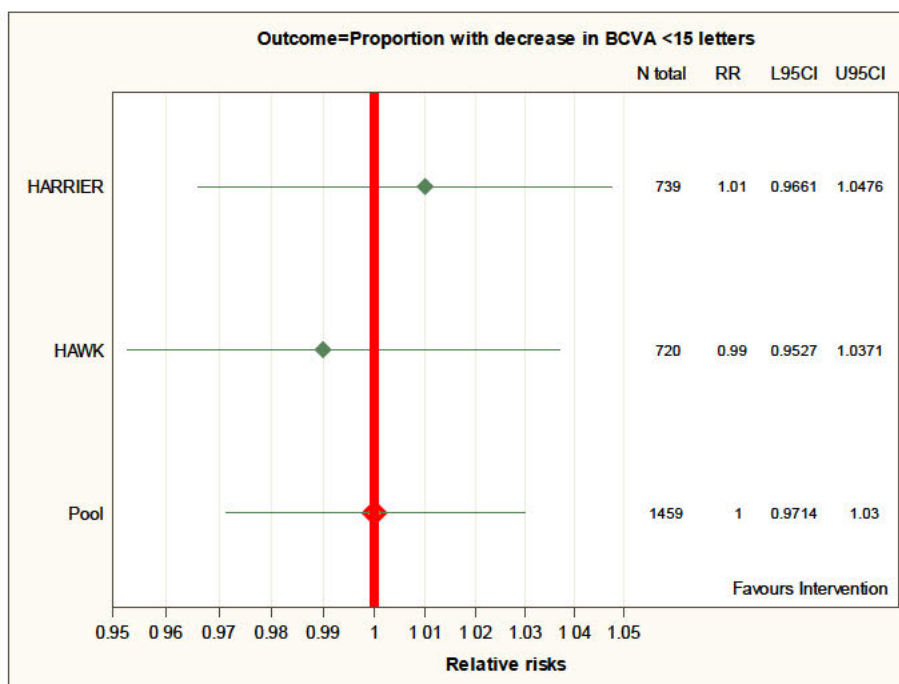
was applied, using for P_0 the mean aflibercept rates from the 2 studies.

The corresponding risk-difference CIs were calculated heuristically by inserting the CI limits instead of RR in the above equation.

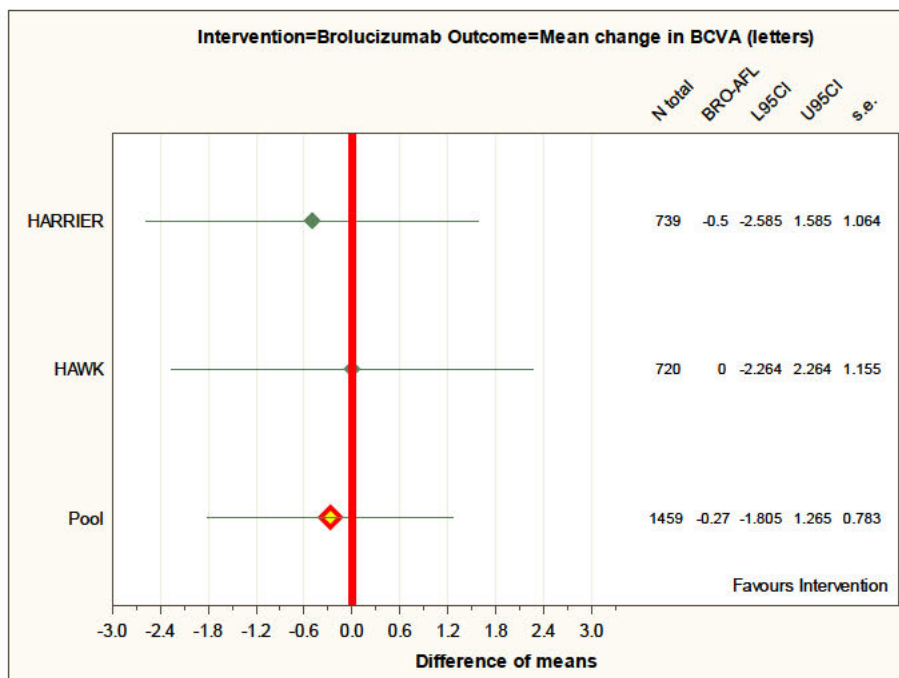
For the 2 outcomes, change from baseline to week 96 in BCVA, both mean and LS mean values are provided for the HAWK and HARRIER studies. The mean values were extracted from the EPAR, while the LS mean values were extracted from the Summary of Product Characteristics (SmPC). LS mean values as well as the 2-sided 95% CI for the treatment difference was derived from an ANOVA model with treatment, baseline BCVA categories (≤ 55 , 56-70, and ≥ 71 letters), and age categories (< 75 and ≥ 75 years) as fixed effects [2].

8.3.2 Forest plots for metaanalyses

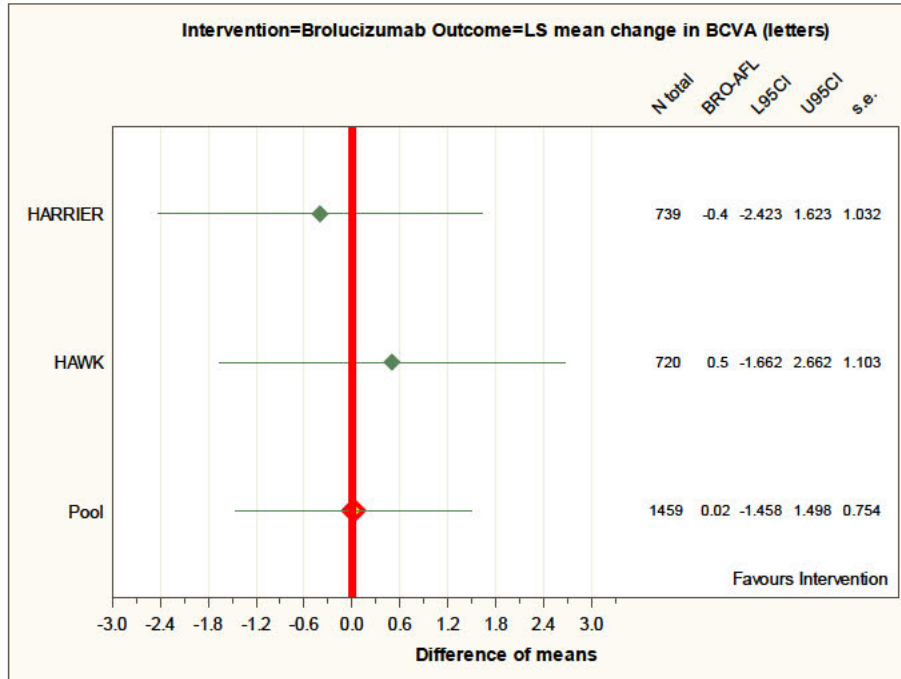
FIGUR 4 PROPORTION OF PATIENTS WITH DECREASE IN BCVA <15 LETTERS



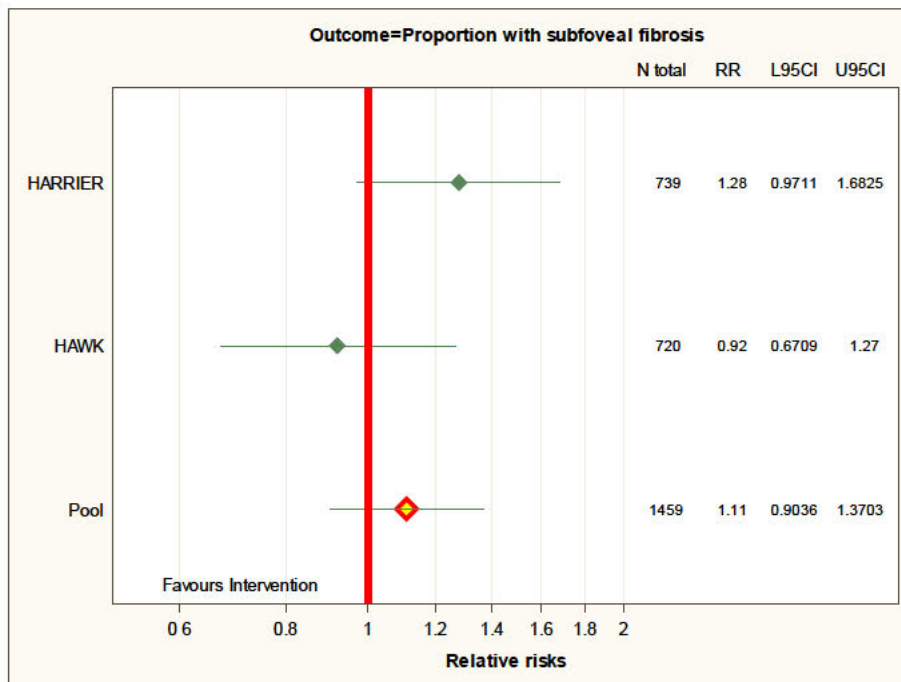
FIGUR 5 MEAN CHANGE FROM BASELINE TO WEEK 96 IN BCVA



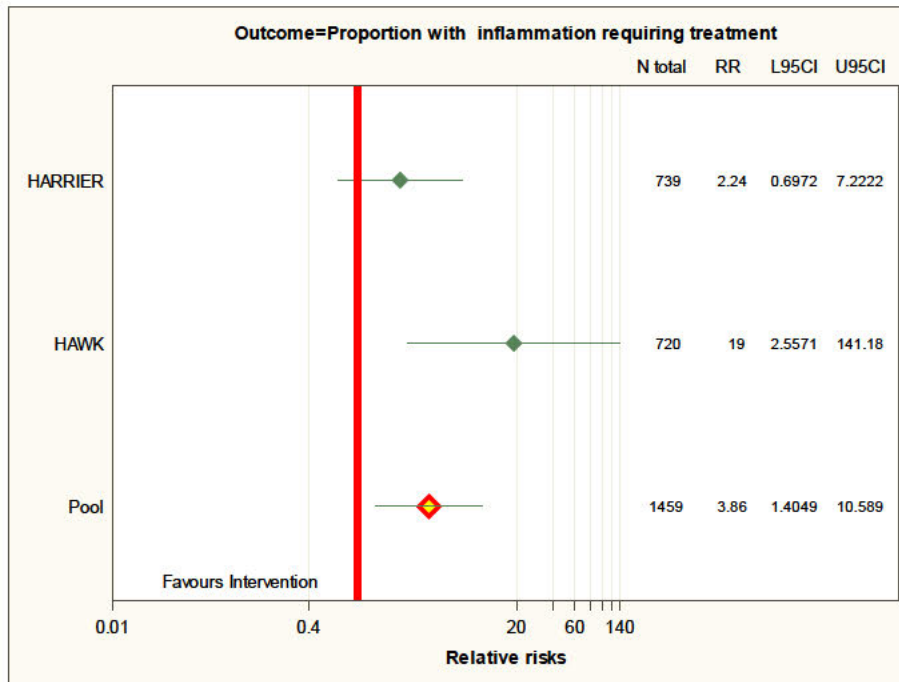
FIGUR 6 LS MEAN CHANGE FROM BASELINE TO WEEK 96 IN BCVA



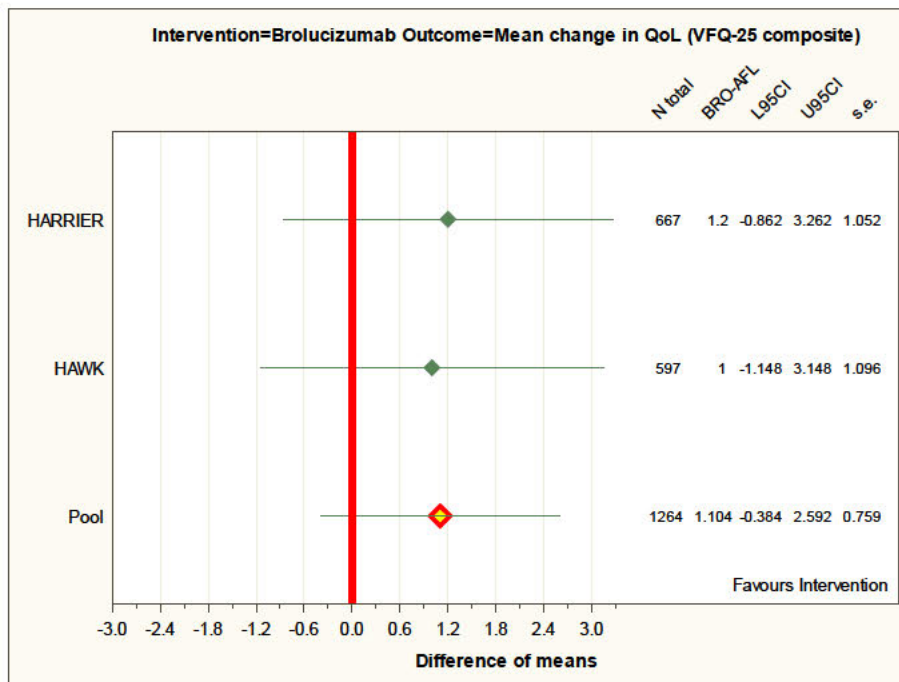
FIGUR 7 PROPORTION OF PATIENTS WITH SUB FOVEAL FIBROSIS



FIGUR 8 PROPORTION OF PATIENTS WITH INFLAMMATION REQUIRING TREATMENT



FIGUR 9 MEAN CHANGE FROM BASELINE TO WK 96 IN VFQ-25 COMPOSITE SCORE



8.4 Resultater per studie

TABEL 18 RESULTATER FRA HAWK STUDIET

Trial name:		A two-year, randomized, double-masked, multicenter, three-arm study comparing the efficacy and safety of RTH258 versus aflibercept in subjects with neovascular age-related macular degeneration									
NCT number:		NCT02307682									
Outcome	Study arm	N	Result (CI)	Estimated absolute difference in effect			Estimated relative difference in effect			Description of methods used for estimation	References
				Difference	95% CI	P value	RR	95% CI	P value		
Proportion of patients with decrease in BCVA <15 letters	Brolucizumab	360	91.9 (89.1; 94.8)	-0,556	-4.47; 3.36	0.8895	0.994	0.95; 1.04	0.8895	See appendix 8.3	SmPC table 2
	Aflibercept	360	92.6 (89.8; 95.2)								
Mean change from baseline to wk 96 in BCVA	Brolucizumab	360	5.6 (4.0; 7.3)	0	-2.26; 2.26	1.0000	-	-	-	FAS with LOCF imputation. See appendix 8.3	EPAR p73 (mean) and p65 (FAS)
	Aflibercept	360	5.6 (4.0; 7.1)								
LS mean change from baseline to wk 96 in BCVA	Brolucizumab	360	5.9 (4.37; 7.43)	0.5	-1.6; 2.7	0.8171	-	-	-	FAS with LOCF imputation. ANOVA with treatment, baseline BCVA categories and age categories as fixed effects. See appendix 8.3	SmPC table 2
	Aflibercept	360	5.3 (3.77; 6.83)								
Proportion of patients with subfoveal fibrosis	Brolucizumab	360	16.7 (12.8; 20.5)	-1.389	-6.92; 4.14	0.6940	0.923	0.67; 1.27	0.6940	See appendix 8.3	Data on file
	Aflibercept	360	18.1 (14.1; 22.0)								
Proportion of patients with SAEs (HAWK and HARRIER)	Brolucizumab	730	26.0 (22.8; 29.2)	-4.700	-9.32; -0.08	0.0485	0.847	0.72; 1.00	0.0485	Safety pool HAWK and HARRIER. Total SAEs include fatal, ocular and non-ocular SAEs. See appendix 8.3	EPAR p93-94
	Aflibercept	729	30.7 (27.4; 34.1)								
Proportion of patients with inflammation requiring treatment	Brolucizumab	360	5.3 (3.0; 7.6)	5.000	2.63; 7.37	<.0001	19.00	2.56; 141.18	<.0001	See appendix 8.3	Data on file
	Aflibercept	360	0.3 (0.0; 0.8)								
Mean change from baseline to wk 96 in VFQ-25 composite score	Brolucizumab	301	3.8 (2.27; 5.33)	1.0	-1.15; 3.15	0.6416	-	-	-	n is the number of patients with a value for both baseline and week 96. See appendix 8.3	EUnetHTA PTJA09 table 4.17
	Aflibercept	296	2.8 (1.29; 4.31)								

Numbers not shaded are extracted from the publications. Grey shaded numbers are calculated by the applicant, see details on the statistical methods in appendix 8.3

-, not applicable; ANOVA, analysis of variance; BCVA, best-corrected visual acuity; EPAR, European public assessment report; FAS, full analysis set; LOCF, last observation carried forward; RR, risk ratio; SAE, serious adverse event; SmPC, summary of product characteristics; VFQ, Visual Function Questionnaire

TABEL 19 RESULTATER FOR HARRIER STUDIET

Trial name: A two-year, randomized, double-masked, multicenter, three-arm study comparing the efficacy and safety of RTH258 versus aflibercept in subjects with neovascular age-related macular degeneration											
NCT number: NCT02434328											
Outcome	Study arm	N	Result (CI)	Estimated absolute difference in effect			Estimated relative difference in effect			Description of methods used for estimation	References
				Difference	95% CI	P value	RR	95% CI	P value		
Proportion of patients with decrease in BCVA <15 letters	Brolucizumab	370	92.9 (90.4; 95.6)	0.561	-3.19; 4.31	0.7795	1.006	0.97; 1.05	0.7795	See appendix 8.3	SmPC table 2
	Aflibercept	369	92.5 (89.7; 95.1)								
Mean change from baseline to wk 96 in BCVA	Brolucizumab	370	6.1 (4.7; 7.6)	-0.5	-2.59; 1.59	0.8106	-	-	-	FAS with LOCF imputation. See appendix 8.3	EPAR p73 (mean) and p66 (FAS)
	Aflibercept	369	6.6 (5.1; 8.1)								
LS mean change from baseline to wk 96 in BCVA	Brolucizumab	370	6.1 (4.67; 7.53)	-0.4	-2.4; 1.6	0.8433	-	-	-	FAS with LOCF imputation. ANOVA with treatment, baseline BCVA categories and age categories as fixed effects. Appendix 8.3	SmPC table 2
	Aflibercept	369	6.6 (5.17; 8.03)								
Proportion of patients with subfoveal fibrosis	Brolucizumab	370	24.6 (20.2; 29.0)	5.353	-0.60; 11.31	0.0910	1.278	0.97; 1.68	0.0910	See appendix 8.3	Data on file
	Aflibercept	369	19.2 (15.2; 23.3)								
Proportion of patients with inflammation requiring treatment	Brolucizumab	370	2.4 (0.9; 4.0)	1.348	-0.54; 3.24	0.2626	2.244	0.70; 7.22	0.2626	See appendix 8.3	Data on file
	Aflibercept	369	1.1 (0.0; 2.1)								
Mean change from baseline to wk 96 in VFQ-25 composite score	Brolucizumab	338	3.8 (2.30; 5.30)	1.2	-0.86; 3.26	0.5607	-	-	-	n is the number of patients with a value for both baseline and week 96. See appendix 8.3	EUnetHTA PTJA09 table 4.17
	Aflibercept	329	2.6 (1.18; 4.02)								

Numbers not shaded are extracted from the publications. Grey shaded numbers are calculated by the applicant, see details on the statistical methods in appendix 8.3

-, not applicable; ANOVA, analysis of variance; BCVA, best-corrected visual acuity; EPAR, European public assessment report; FAS, full analysis set; LOCF, last observation carried forward; NE, not estimable; NR, not reported; RR, risk ratio; SAE, serious adverse event; SmPC, summary of product characteristics; VFQ, Visual Function Questionnaire

TABEL 20 RESULTATER FOR OSPREY STUDIET (FASE 2)

Trial name:		A prospective, randomized, double-masked, multicenter, two arm study comparing the efficacy and safety of ESBA1008 versus EYLEA® in subjects with exudative age-related macular degeneration									
NCT number:		NCT01796964									
Outcome	Study arm	N	Result (CI)	Estimated absolute difference in effect			Estimated relative difference in effect			Description of methods used for estimation	References
				Difference	95% CI	P value	RR	95% CI	P value		
LS mean change from baseline to wk 40 in BCVA	Brolucizumab	44	6.25 (1.70; 10.80)	0.5	-3.39; 4.39	0.9340	-	-	-	FAS with LOCF imputation. ANOVA with treatment and baseline BCVA categories as class variables. See appendix 8.3	Dugel 2017 p1299 and fig 3A
	Aflibercept	45	5.75 (1.77; 9.73)								
LS mean change from baseline to wk 56 in BCVA	Brolucizumab	44	4.94 (-0.43; 10.31)	-2.43	-9.14; 4.28	0.7171	-	-	-	See appendix 8.3	Dugel 2017 fig 3A
	Aflibercept	45	7.37 (3.35; 11.39)								
Proportion of patients with SAR	Brolucizumab	44	2.3 (0.0; 6.7)	0,051	-6.11; 6.21	1.0000	1,023	0.07; 15.85	1.0000	See appendix 8.3	Dugel 2017 table 3
	Aflibercept	45	2.2 (0.0; 6.5)								
Proportion of patients with SAE	Brolucizumab	44	25 (12.2; 37.8)	5.000	-12.33; 22.33	0.6189	1.250	0.57; 2.72	0.6189	See appendix 8.3	Dugel 2017 table 3
	Aflibercept	45	20 (8.3; 31.7)								

Numbers not shaded are extracted from the publications. Grey shaded numbers are calculated by the applicant, see details on the statistical methods in appendix 8.3

-, not applicable; ANOVA, analysis of variance; BCVA, best-corrected visual acuity; FAS, full analysis set; LOCF, last observation carried forward; RR, risk ratio; SAE, serious adverse event; SAR, serious adverse reaction

TABEL 21 RESULTATER FOR VIEW 1 OG VIEW 2 STUDIERNE (HEIER, 2012, SCHMIDT-ERFUHRT 2014)

Trial name:		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)									
NCT number:		NCT00509795 (VIEW 1) and NCT00637377 (VIEW 2)									
Outcome	Study arm	N	Result (CI)	Estimated absolute difference in effect			Estimated relative difference in effect			Description of methods used for estimation	References
				Difference	95% CI	P value	RR	95% CI	P value		
Proportion of patients with decrease in BCVA <15 letters by week 96	Aflibercept 2 mg q4w	613	92.2%	-	-	-	-	-	-	Pooled data from VIEW 1 and 2	Schmidt-Erfurth 2014 fig 1A
	Aflibercept 2 mg q8w	607	92.4%	-	-	-	-	-	-		
Change from baseline to week 52 in VFQ-25 composite score (VIEW 1)	Aflibercept 2 mg q4w	304	6.7 (SD: 13.5)	-	-	-	-	-	-		Heier 2012 table 2
	Aflibercept 2 mg q8w	301	5.1 (SD: 14.7)	-	-	-	-	-	-		
Change from baseline to week 52 in VFQ-25 composite score (VIEW 2)	Aflibercept 2 mg q4w	309	4.5 (SD: 15.0)	-	-	-	-	-	-		Heier 2012 table 2
	Aflibercept 2 mg q8w	306	4.9 (SD: 14.7)	-	-	-	-	-	-		

All numbers are extracted from the publications. Numbers in the EPAR for EYLEA are identical.

-, not applicable; BCVA, best-corrected visual acuity; CI, confidence interval; NR, not reported; RR, risk ratio; q2w, every 2 weeks; q4w, every 4 weeks

TABEL 22 RESULTATER FOR RIVAL STUDIET (GILLIES, 2020)

Trial name:		Development of new geographic atrophy in patients with neovascular (wet) age-related macular degeneration: A comparison of ranibizumab and aflibercept									
NCT number:		NCT02130024									
Outcome	Study arm	N	Result (CI)	Estimated absolute difference in effect			Estimated relative difference in effect			Description of methods used for estimation	References
				Difference	95% CI	P value	RR	95% CI	P value		
Proportion of patients with decrease in BCVA ≤15 letters by month 24	Aflibercept 2 mg T&E Ranibizumab	108	94% (102/108)	-	-	-	-	-	-		Gillies 2020 p206

All numbers are extracted from the publications.

-, not applicable; BCVA, best-corrected visual acuity; CI, confidence interval; RR, risk ratio; T&E, treat-and-extend

TABEL 23 RESULTATER FOR ALTAIR STUDIET (OHJI, 2020)

Trial name:		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									
NCT number:		NCT02305238									
Outcome	Study arm	N	Result (CI)	Estimated absolute difference in effect			Estimated relative difference in effect			Description of methods used for estimation	References
				Difference	95% CI	P value	RR	95% CI	P value		
Proportion of patients with decrease in BCVA <15 letters by week 96	Aflibercept 2 mg T&E q2w	124	95.1 (91.3; 98.9)	-	-	-	-	-	-		Ohji 2020 p1181
	Aflibercept 2 mg T&E q4w	123	91.9 (87.0; 96.7)								

All numbers are extracted from the publications.

-, not applicable; BCVA, best-corrected visual acuity; CI, confidence interval; RR, risk ratio; T&E q2w, treat-and-extend with adjustment every 2 weeks; T&E q4w, treat-and-extend with adjustment every 4 weeks

TABEL 24 RESULTATER FOR TAIPALE STUDIET (2018)

Trial name: Predictability of response of aflibercept treatment for wet age-related macular degeneration under the treat-and-moderate extend regimen (TMER) treatment model											
NCT number: EU Clinical Trials Register Number: 2015-001394-41/FI											
Outcome	Study arm	N	Result (CI)	Estimated absolute difference in effect			Estimated relative difference in effect			Description of methods used for estimation	References
				Difference	95% CI	P value	RR	95% CI	P value		
Proportion of patients with decrease in BCVA <15 letters by week 52	Aflibercept 2 mg T&E-m	26	96%	-	-	-	-	-	-		Taipale 2018 table 3
	Aflibercept 2 mg T&E-r	26	100%								

All numbers are extracted from the publications.

-, not applicable; BCVA, best-corrected visual acuity; CI, confidence interval; RR, risk ratio; T&E-m, treat-and-extend with moderate extensions; T&E-r, treat-and-extend with rapid extensions

TABEL 25 RESULTATER FOR CLEAR-IT STUDIET (HEIER, 2011)

Trial name: 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											
NCT number: NCT00320788											
Outcome	Study arm	N	Result (CI)	Estimated absolute difference in effect			Estimated relative difference in effect			Description of methods used for estimation	References
				Difference	95% CI	P value	RR	95% CI	P value		
Proportion of patients with decrease in BCVA <15 letters by week 52	Aflibercept 2 mg q4w	31	100%	-	-	-	-	-	-		Heier 2011 fig 6
	Aflibercept 2 mg q12w	31	90%								

All numbers are extracted from the publications.

-, not applicable; BCVA, best-corrected visual acuity; CI, confidence interval; NR, not reported; RR, risk ratio; q4w, every 4 weeks; q12w, every 12 weeks

TABEL 26 RESULTATER FOR SIGHT STUDIET (Li, 2017)

Trial name:		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									
NCT number:		NCT01482910									
Outcome	Study arm	N	Result (CI)	Estimated absolute difference in effect			Estimated relative difference in effect			Description of methods used for estimation	References
				Difference	95% CI	P value	RR	95% CI	P value		
Proportion of patients with decrease in BCVA <15 letters by week 52	Aflibercept 2 mg q8w	228	97.4%	-	-	-	-	-	-	LOCF	Li 2017 fig 3
	Photodynamic therapy	76									
Change from baseline to week 52 in VFQ-25 composite score	Aflibercept 2 mg q8w	228	6.71	-	-	-	-	-	-	LOCF	Li 2017 p439
	Photodynamic therapy	76									

All numbers are extracted from the publications.

-, not applicable; BCVA, best-corrected visual acuity; CI, confidence interval; RR, risk ratio; q8w, every 8 weeks

8.5 Resultater per PICO (klinisk spørsmål)

TABEL 27 RESULTATER FOR KLINISK SPØRGSMÅL 1

Results per outcome	Studies included in the analysis	Absolute difference in effect			Relative difference in effect			Methods used for quantitative synthesis
		Difference	CI	P value	RR	CI	P value	
Proportion of patients decrease in BCVA <15 letters	HAWK and HARRIER	0.027	-2.645; 2.779	0.984	1.000	0.971; 1.030	0.984	See appendix 8.3 The risk difference is derived from the RR using a P ₀ = 92.5% (section 8.3.1)
Mean change from baseline to wk 96 in BCVA (letters)	HAWK and HARRIER	-0.270	-1.805; 1.264	0.730	-	-	-	See appendix 8.3
LS mean change from baseline to wk 96 in BCVA (letters)	HAWK and HARRIER	0.020	-1.457; 1.498	0.979	-	-	-	See appendix 8.3
Proportion of patients with subfoveal fibrosis	HAWK and HARRIER	2.102	-1.798; 6.906	0.315	1.113	0.904; 1.370	0.315	See appendix 8.3 The risk difference is derived from the RR using a P ₀ = 18.7% (section 8.3.1)
Proportion of patients with SAEs	HAWK and HARRIER	-4.700	-9.32; -0.08	0.0485	0.847	0.72; 1.00	0.0485	See appendix 8.3 The risk difference is derived from the RR using a P ₀ = 30.7% (section 8.3.1)
Proportion of patients with inflammation requiring treatment	HAWK and HARRIER	2.000	0.283; 6.712	0.009	3.857	1.405; 10.589	0.009	See appendix 8.3 The risk difference is derived from the RR using a P ₀ = 0.70% (section 8.3.1)
Mean change from baseline to wk 96 in VFQ-25 composite score	HAWK and HARRIER	1.104	-0.384; 2.592	0.146	-	-	-	See appendix 8.3

-, not applicable; ANOVA, analysis of variance; BCVA, best-corrected visual acuity; RR, risk ratio; SAE, serious adverse event; VFQ, Visual Function Questionnaire

Medicinrådets protokol for vurdering af brolucizumab til behandling af våd aldersrelateret makuladegeneration

Om Medicinrådet

Medicinrådet er et uafhængigt råd, som udarbejder anbefalinger og vejledninger om lægemidler til de fem regioner.

Medicinrådet vurderer, om nye lægemidler og indikationsudvidelser kan anbefales som mulig standardbehandling og udarbejder fælles regionale behandlingsvejledninger.

Nye lægemidler vurderes i forhold til effekt, eksisterende behandling og pris. Det skal give lavere priser og lægemidler, der er til størst mulig gavn for patienterne.

De fælles regionale behandlingsvejledninger er vurderinger af, hvilke lægemidler der er mest hensigtsmæssige til behandling af patienter inden for et terapiområde og dermed grundlag for ensartet høj kvalitet for patienterne på tværs af sygehuse og regioner.

Om protokollen

Protokollen er grundlaget for Medicinrådets vurdering af et nyt lægemiddel. Den indeholder et eller flere kliniske spørgsmål, som den ansøgende virksomhed skal besvare i den endelige ansøgning, og som Medicinrådet skal basere sin vurdering på.

Lægemidlet vurderes efter Håndbog for Medicinrådets proces og metode vedr. nye lægemidler og indikationsudvidelser – version 2. Se Medicinrådets [metodehåndbog](#) for yderligere information.

Dokumentoplysninger

Godkendelsesdato	27. februar 2020
Ikrafttrædelsesdato	28. februar 2020
Dokumentnummer	73334
Versionsnummer	1.0

Fremkommer der nye og væsentlige oplysninger i sagen af betydning for protokollens indhold, kan Medicinrådet tage protokollen op til fornyet behandling. Det samme gælder, hvis der er begået væsentlige fejl i forbindelse med sagsbehandlingen vedrørende protokollen. Hvis Medicinrådet foretager ændringer i protokollen, vil ansøgende virksomhed få besked.

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

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

www.medicinraadet.dk

Sprog: dansk

Format: pdf

Udgivet af Medicinrådet, 28. februar 2020

Indhold

1	Lægemiddelinformationer	3
2	Forkortelser	4
3	Formål.....	5
4	Våd aldersrelateret makuladegeneration (våd AMD).....	5
4.1	Nuværende behandling	7
4.2	Brolucizumab	8
5	Kliniske spørgsmål	8
5.1	Klinisk spørgsmål 1	8
5.2	Valg af effektmål	9
6	Litteratursøgning.....	12
7	Databehandling og analyse	13
8	Andre overvejelser	14
9	Referencer.....	14
10	Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet.....	16
11	Versionslog	17
12	Bilag 1: Søgestreng	17

1 Lægemiddelinformationer

Lægemidlets oplysninger	
Handelsnavn	Beovu
Generisk navn	Brolucizumab
Firma	Novartis
ATC-kode	S01LA06
Virkningsmekanisme	Brolucizumab er et monoklonalt antistof, som hæmmer vascular endothelial growth factor A (VEGF-A), og derved forhindrer binding til VEGF receptorer. 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. Ved at hæmme VEGF-A mindsker brolucizumab væske ophobningen, hvorved synstabet stoppes.
Administration/dosis	Administreres som en indsprøjtning i øjets glaslegeme (intravitreal injektion). Anbefalet dosis er 6 mg (0,05 ml) administreret hver 4. uge for de tre første doser. Derefter kan lægen tilpasse behandlingsintervallerne baseret på patientens sygdomsaktivitet. Det anbefales, at sygdomsaktiviteten vurderes efter 16 uger (4 måneder). Hos patienter uden sygdomsaktivitet kan behandling hver 12. uge overvejes. Hos patienter med sygdomsaktivitet kan behandling hver 8. uge overvejes.
Forventet EMA-indikation	Voksne patienter til behandling af neovaskulær (våd) aldersrelateret makuladegeneration (AMD).

2 Forkortelser

AMD:	Aldersrelateret makuladegeneration
CI:	Konfidensinterval (<i>Confidence interval</i>)
DME:	Diabetisk makulaødem (<i>Diabetic macula edema</i>)
EMA:	Det Europæiske Lægemiddelagentur (<i>European Medicines Agency</i>)
ETDRS:	<i>Early Treatment Diabetic Retinopathy Study</i>
GRADE:	System til vurdering af evidens (<i>Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation</i>)
HR:	<i>Hazard ratio</i>
OCT:	Optisk kohærens tomografi (<i>Optical coherence tomography</i>)
OR:	<i>Odds ratio</i>
PICO:	<i>Population, intervention, comparator and outcome</i>
PIGF:	Placental vækstfaktor (<i>placental growth factor</i>)
RADS:	Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin
RR:	<i>Risk ratio</i>
RVO:	Retinal veneokklusion
VEGF:	<i>Vascular endothelial growth factor</i>
VFQ:	<i>Visual Function Questionnaire</i>

3 Formål

Protokollen har til formål at definere de kliniske spørgsmål, der ønskes belyst i vurderingen af brolocizumab som mulig standardbehandling af patienter med våd aldersrelateret makuladegeneration (våd AMD). I protokollen angives en definition af population(er), komparator(er) og effektmål, der skal præsenteres i den endelige ansøgning, samt de metoder der ønskes anvendt til den komparative analyse. Arbejdet med protokollen er igangsat på baggrund af den foreløbige ansøgning vedrørende brolocizumab modtaget den 22. november 2019.

Protokollen danner grundlag for den endelige ansøgning for vurdering af brolocizumab sammenlignet med dansk standardbehandling. Alle effektmål, der er opgivet i denne protokol, skal besvares med en sammenlignende analyse mellem brolocizumab og aflibercept af både absolutte og relative værdier for de udspecificerede populationer i de angivne måleenheder (se tabel 2). Litteratursøgning og databehandling udføres som beskrevet i protokollen.

4 Våd aldersrelateret makuladegeneration (våd AMD)

Der findes to typer aldersrelateret makuladegeneration (AMD): våd og tør. Der findes på nuværende tidspunkt ingen EMA-godkendt medicinsk behandling til tidlig eller sen tør AMD. 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.

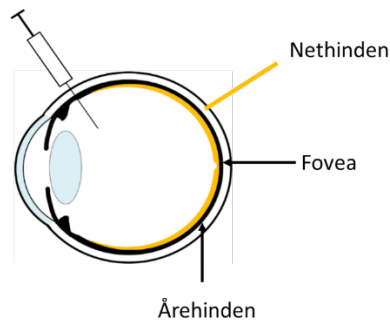
Tabel 1: Oversigt over ETDRS synsstyrke-måleskalaen

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. Våd AMD er en kronisk øjensygdom i den centrale del af nethinden (makula, kaldes også 'den gule plet'), se figur 1 [1]. Sygdommen er kendetegnet ved tiltagende og vedvarende svækkelse af det skarpe syn. Sygdommen begynder hyppigst i det ene øje, men hos 20–25 % af patienterne påvirkes begge øjne. Globalt er sygdommen årsag til 8,7 % af alle tilfælde af blindhed [2]. Forekomsten af våd AMD er stigende, primært på grund af det øgede antal ældre patienter [3].

Figur 1, øjets opbygning

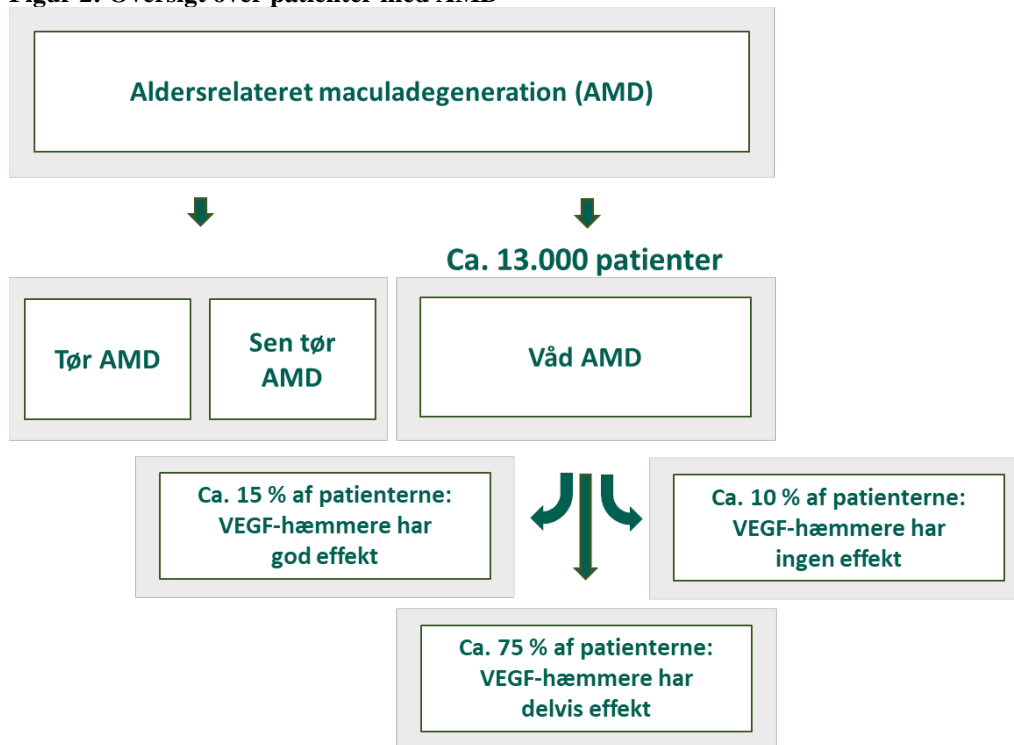


Nethinden ses her illustreret ved den gule farve. Den pigmenterede årehinde ligger bag nethinden, det er her dannelsen af nye blodkar opstår, som medfører våd AMD. Makula fremgår ikke af figuren, men er det centrale område af nethinden omkring fovea. Fovea ses som en fordybning i makula, og er ansvarlig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

Våd AMD udvikler sig ofte hurtigt efter diagnostidspunktet, og vil i de fleste tilfælde, hvis ubehandlet, medføre et større synstab. Sygdommen er defineret ved dannelsen af nye blodkar udgående fra årehinden [4]. Nydannelsen af blodkar stimuleres blandt andet af høje niveauer af vascular endothelial growth factor (VEGF) [5]. De nydannede blodkar er skrøbelige og lækker væske, som ophobes og danner ødem under eller inde i nethinden. Væskeophobningen kan medføre fortykkelse af den centrale del af makula og at der dannes en øget mængde væske (ødem) [6]. Disse forandringer resulterer i tiltagende synstab. Patienten vil typisk opleve fremadskridende synsforvrængning, blinde pletter i synsfeltet og problemer med læsning [7]. Diagnosen stilles ved detaljerede øjenundersøgelser, som indeholder optisk kohærens tomografi (OCT) scanning, oftalmoskopi (inspektion eller foto af nethinden) og kontrastundersøgelser.

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 effekten af den indledende støddosis (bestående af tre injektioner) er vurderet.

Figur 2: Oversigt over patienter med AMD



Der er ca. 13.000 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.

4.1 Nuværende behandling

Det primære formål med behandling af våd aldersrelateret makuladegeneration (AMD) er at hindre synstabet yderligere, sammenlignet med synsstyrken ved opstart af behandling. Derudover vil visse patienter have så god effekt af behandling, at synsforbedring er mulig.

Virkningsmekanisme 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 derved hæmmer dannelsen af nye blodkar og dermed udsivningen af væske. Aflibercept har en bredere virkning ved også at hæmme placentar vækstfaktor (PIGF).

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 VEGF-hæmmer behandling [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. Tidlig diagnosticering og behandling, samt tæt opfølgning er essentiel, da sen diagnosticering og underbehandling kan føre til ødelæggelse af nethinden og uopretteligt synstab [6].

Øjnelægerne anvender i dag primært OCT 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 anvendelse af synstest [11]. Dette muliggør behandling før væskeophobningen har medført varigt synstab.

Da behandlingen foretages per øje, 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. 16.000. Fagudvalget vurderer, at ca. 60 % 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.

4.2 Brolucizumab

Brolucizumab er et monoklonalt antistof, som hæmmer vascular endothelial growth factor A (VEGF-A) og dermed forhindrer at stoffet bindes til VEGF-receptorer.

Brolucizumab vil 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, dvs. en intravitreal injektion. Behandling med brolucizumab opstartes med en støddosis svarende til tre doser med en måneds mellemrum. Herefter skal sygdomsaktiviteten vurderes og efterfølgende behandling tilrettelægges afhængigt af sygdomsaktiviteten. Hvis der ved en kontrol opdages fortykkelse af nethinden (ødem), blødning i makulaområdet eller synstab, er dette udtryk for sygdomsaktivitet. Efter de første 3 doser, skal patienten til en kontrol hvor sygdomsaktiviteten undersøges. Hos patienter med lav sygdomsaktivitet vil administrationsfrekvensen være hver 12. uge. Hos patienter med høj sygdomsaktivitet vil administrationsfrekvensen være hver 8. uge. Lægen kan individualisere behandlingen yderligere baseret på sygdomsaktivitet.

5 Kliniske spørgsmål

5.1 Klinisk spørgsmål 1

Hvad er værdien af brolucizumab 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 hver enkelt lægemiddel, vil være som anvendt i studierne.

Effekt mål

Se tabel 2

5.2 Valg af effektmål

Tabel 2 summerer de valgte effektmål, deres vigtighed, den mindste klinisk relevante forskel og effektmålsgruppe. I forbindelse med justeringen af Medicinrådets metodehåndbog, som trådte i kraft den 1. januar 2019, vil absolutte effektforskelle fremover blive kategoriseret ud fra konfidensintervaller (tabel 3, side 29 i metodehåndbogen). Det er for at sikre, at absolutte og relative effektforskelle vurderes og kategoriseres med udgangspunkt i de samme overordnede principper – herunder, at der tages hensyn til den usikkerhed et punktstimat er behæftet med. For kategorien ”merværdi af ukendt størrelse” forudsætter Medicinrådet, at alle værdier i konfidensintervallet ligger tættere på den mindste klinisk relevante forskel end på 0 (ingen effektforskel). Kategorien ”negativ værdi” forudsætter omvendt, at ingen værdier i konfidensintervallet er tættere på 0 (ingen effektforskel) end på den negative mindste klinisk relevante forskel. Derfor vil konfidensintervallets grænser blive sammenholdt med det halve af den mindste klinisk relevante forskel (i de tilfælde, hvor et konfidensinterval forventes at være tilgængeligt).

For alle effektmål ønskes både absolutte og relative værdier, jf. ansøgningsskemaet. Der ønskes både punktstimater og konfidensintervaller (for de absolutte værdier ønskes dog ikke konfidensintervaller, hvor metoderne til beregning af disse ikke er veldefinerede). For de absolutte værdier, hvor der kan beregnes konfidensintervaller efter veldefinerede metoder, vurderes den kliniske relevans (værdi), jf. tabel 3 i Medicinrådets håndbog for vurdering af nye lægemidler. For de relative værdier vurderes den kliniske relevans (værdi), jf. væsentlighedskriterierne beskrevet i Medicinrådets håndbog. De relative effektestimater skal angives i relativ risiko (RR) eller hazard ratio (HR). Hvis studierne resulterer i en odds ratio (OR), skal denne transformeres til relativ risiko, jf. appendiks 2 i Medicinrådets håndbog. Det skal begrundes i ansøgningen, hvis der afviges fra de ønskede effektmål.

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 patientoplevet livskvalitet bedømt ved Visual Function Questionnaire (VFQ)	5 procentpoint
--------------	---------	---	--	----------------

* For alle effektmål ønskes data med længst mulig opfølgningstid.

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

Kritiske effektmål

Synsstyrke (visus)

Patienter med våd AMD, der ikke modtager behandling, vil oftest opleve tab af synsstyrke. Det primære formål med behandling af våd AMD er derfor at hindre yderligere synstab. Derudover vil visse patienter have så god effekt af behandling, at synsforbedring er mulig. I klinisk praksis kan man ved den nuværende behandling opnå, at 90 % af patienter opnår synsstabilisering eller forbedring af synet.

Synsstyrken måles med Early Treatment of Diabetic Retinopathy Study (ETDRS)-skalaen [12]. Et studie af våd AMD patienter viste, at patienter, som ikke modtog behandling, i gennemsnit mistede 15 ETDRS-bogstaver i løbet af 24 måneder [13]. En ændring på 15 ETDRS-bogstaver er en anerkendt grænse i kliniske studier for, hvad der er klinisk relevant for patienten [12].

Synsstabilisering

I forlængelse af behandlingsformålet med at hindre yderligere synstab anser fagudvalget det som kritisk, at vurdere andelen af patienter, som opnår synsstabilisering, dvs. bevaring af synet. Fagudvalget definerer synsstabilisering som et synstab på mindre end 15 ETDRS-bogstaver, sammenlignet med synsstyrken ved opstart af behandling.

Fagudvalget vurderer, at en ændring på 5 procentpoint i andelen af patienter, som oplever en forværring af synsstyrken på mindre end 15 ETDRS-bogstaver ved behandling med brolocizumab i forhold til behandling med aflibercept, er klinisk relevant.

Bivirkninger, subfoveal fibrose

Opretholdelse af nethindens arkitektur, dvs. nethindemorfologi, er nødvendig for at bibeholde synet. Siden behandling med VEGF-hæmmere blev introduceret, er det vist, at ca. 3 % af våd-AMD-patienter udvikler fibrose i nethinden, dvs. subfoveal fibrose. Hermed ødelægges nethindens arkitektur, hvilket medfører vedvarende synstab. Fibrosen kan opdages ved at patienten oplever synstab, men bliver bekræftet ved optisk kohærenstomografi (OCT), som fremstiller nethindens forskellige lag af celler og nervefibre.

Fagudvalget mener, at det er uacceptabelt, hvis én VEGF-hæmmer leder til flere tilfælde af fibrose, end de nuværende lægemidler. Fagudvalget anser derfor dette effektmål som kritisk for patienterne, og ønsker at vurdere andelen af patienter, som udvikler subfoveal fibrose.

Fagudvalget vurderer, at en forskel på 3 procentpoint i andel af patienter som udvikler subfoveal fibrose, imellem brolocizumab og aflibercept, er klinisk relevant.

Vigtige effektmål

Synsstyrke

Gennemsnitlig forskel i synsstyrken

Ved den nuværende VEGF-hæmmer behandling, opnår op til 20 % af patienterne synsforbedring. Fagudvalget forventer, at synsforbedring vil afspejle sig i den gennemsnitlige synsstyrke for de enkelte lægemidler. Derfor ønsker fagudvalget at vurdere synsstyrken som den gennemsnitlige forskel i antallet af ETDRS-bogstaver imellem interventionerne. Hos danske patienter med våd AMD ligger synsstyrken i gennemsnit på ca. 60 ETDRS-bogstaver ved behandlingsstart. En forskel mellem lægemidlerne på 10 ETDRS-bogstaver vil potentielt kunne flytte en gennemsnitlig patient til 70 ETDRS-bogstaver, hvilket er grænsen, hvormed patienten kan bevare sit kørekort, se tabel 1. Dette finder fagudvalget kan gøre en stor forskel i patienternes hverdag. Dermed sætter fagudvalget en ændring på 10 ETDRS-bogstaver som den mindste klinisk relevante forskel imellem brolocizumab og aflibercept.

Alvorlige bivirkninger

Andelen af patienter, som oplever alvorlige bivirkninger, skal belyses. Fagudvalget bemærker, at man i kliniske studier og klinisk praksis ser meget få alvorlige bivirkninger. En alvorlig bivirkning defineres ved, at den uanset dosis resulterer i død, er livstruende, medfører hospitalsindlæggelse eller forlængelse af hospitalsophold, resulterer i udvikling af betydelig eller vedvarende invaliditet eller uarbejdsdygtighed eller fører til en medfødt anomali eller misdannelse [14].

Fagudvalget vurderer, at den mindste klinisk relevante forskel i andelen af patienter, som oplever alvorlige bivirkninger (SAR) er 5 procentpoint.

Andel patienter som oplever behandlingskrævende inflammation

En af de hyppigste bivirkninger ved behandling af våd AMD er behandlingskrævende inflammation, som er til stor gene for patienten. Klinisk viser det sig som et pludseligt indsættende sløret syn. Fagudvalget finder det relevant at vurdere andelen af patienter, som oplever behandlingskrævende inflammation i nethinden.

Fagudvalget vurderer, at den mindste klinisk relevante forskel i andelen af patienter, som oplever behandlingskrævende inflammation, er 3 procentpoint.

Kvalitativ gennemgang af bivirkningstyper

Fagudvalget ønsker en kvalitativ gennemgang af de forskellige typer af bivirkninger med henblik på at vurdere alvorlighed, hyppighed og håndterbarhed af bivirkningerne. Gennemgangen vil blive foretaget ud fra en narrativ beskrivelse af bivirkningsprofilen for brolocizumab og aflibercept baseret på EMAs produktresuméer.

Livskvalitet

Jf. afsnit 4, medfører våd AMD et synstab som påvirker patienternes hverdag betydeligt. En mulig effekt af behandling med VEGF-hæmmere forventes derfor at indvirke direkte på patienternes livskvalitet. Fagudvalget vægter derfor effektmålet livskvalitet som vigtigt.

Våd AMD påvirker det centrale syn. Fagudvalget vurderer derfor, at livskvalitet bør vurderes ved hjælp af det i dansk klinisk praksis anvendte Visual Function Questionnaire-25 (VFQ-25), som anvendes til at måle livskvalitet hos patienter med hæmmet centralt syn.

VFQ-25 indeholder 12 delelementer (subskalaer), og resulterer i en score for hvert delelement, samt en samlet score (fra 0-100 point), hvor 100 er den bedste score, og 0 er den værste [15,16]. Baseline score på den kompositte VFQ-25 skala hos patienter med neovaskulær aldersrelateret makuladegeneration er bla. rapporteret i et studie, der belyser behandling med VEGF-hæmmeren ranibizumab. Her lå baseline scoren på 68,0-71,7 [17].

Fagudvalget vurderer, at den mindste klinisk relevante forskel på VFQ-25 score er en ændring på 5 procentpoint, hvilket svarer til en valideret mindste klinisk relevante forskel på skalaen [18].

6 Litteratursøgning

Vurderingen af klinisk værdi baseres som udgangspunkt på data fra peer-reviewed publicerede fuldtekstartikler og data fra EMAs EPAR – public assessment report(s). Data skal derudover stemme overens med protokollens beskrivelser.

Sekretariatet har på baggrund af den foreløbige ansøgning undersøgt, om der findes et eller flere peer-reviewed publicerede fuldtekstartikler, hvor brolocizumab er sammenlignet direkte med aflibercept.

Sekretariatet fandt følgende artikler, som er relevante, og som kan anvendes til direkte sammenligning af flere af de definerede effektmål:

- Dugel 2019 Ophthalmology [19] – fase 3 studie
- Dugel 2017 Ophthalmology [20] – fase 2 studie

Virksomheden skal derfor søge efter yderligere studier, der kan belyse effektmålet 1) Synsstyrke, andel der opnår synsstabilisering, 2) livskvalitet. Til det formål har sekretariatet udarbejdet søgestrengene, som skal anvendes i MEDLINE (via PubMed) og CENTRAL (via Cochrane Library). Søgestrengene kan findes i bilag 1. Derudover skal EPAR'en konsulteres for både det aktuelle lægemiddel og dets komparator.

Kriterier for udvælgelse af litteratur

Virksomheden skal først ekskludere artikler på titel- og abstractniveau, dernæst ved gennemlæsning af fuldtekstartikler. Artikler, der ekskluderes ved fuldtekstlæsning, skal fremgå med forfatter, årstal og titel i en eksklusionsliste, hvor eksklusionen begrundes kort. Den samlede udvælgelsesproces skal afrapporteres ved brug af et PRISMA-flowdiagram (<http://prisma-statement.org/PRISMAStatement/FlowDiagram.aspx>).

Ved usikkerheder om, hvorvidt en artikel på titel- og abstractniveau lever op til inklusions- og eksklusionskriterierne, skal der anvendes et forsigtighedsprincip til fordel for artiklen, hvorved fuldtekstartiklen vurderes.

Inklusions- og eksklusionskriterier: Studier med andre populationer eller effektmål ekskluderes. Studier som ikke rapporterer minimum et af de relevante effektmål ekskluderes.

7 Databehandling og analyse

De inkluderede studier og baselinekarakteristikken af studiepopulationerne beskrives i Medicinrådets ansøgningsskema. Det skal angives, hvilke studier der benyttes til at besvare hvilke kliniske spørgsmål.

Al relevant data skal som udgangspunkt ekstraheres ved brug af Medicinrådets ansøgningsskema. Der skal udføres en komparativ analyse for hvert enkelt effektmål på baggrund af relevant data fra inkluderede studier. For hvert effektmål og studie angives analysepopulation (f.eks. intention to treat (ITT), per-protocol) samt metode. Resultater for ITT-populationen skal angives, hvis muligt, hvis komparative analyser ikke i udgangspunktet er baseret på denne population. Alle ekstraherede data skal krydstjekkes med de resultater, der beskrives i EPAR'en. Findes uoverensstemmelser, gives en mulig grund herfor.

Hvis ekstraherede data afviger fra de forhåndsdefinerede PICO-beskrivelser, specielt i forhold til præspecificeret population og effektmål, begrundes dette.

Hvis data for et effektmål ikke er tilgængelig for alle deltagere i et studie, vil der ikke blive gjort forsøg på at erstatte manglende data med en meningsfuld værdi. Det vil sige, at alle analyser udelukkende baseres på tilgængelige data på individniveau.

For effektmål (ORR, SAE, behandlingsstop pga. bivirkninger og ikkealvorlige bivirkninger), hvor det er naturligt at beregne både absolut og relativ forskel, vil den relative forskel være basis for statistiske analyser. Den absolutte forskel vil derefter blive beregnet, baseret på den estimerede relative forskel for et antaget niveau på hændelsesraten i komparatorgruppen. Det antagne niveau vil afspejle det forventede niveau i Danmark ved behandling med komparator (hvis relativ risiko (RR) = 0,5 og antaget andel med hændelse i komparatorgruppen er 30 %, da er den absolutte risikoreduktion (ARR) = $30 - 30 \times 0,5 = 15$ procentpoint).

Hvis der er mere end ét sammenlignende studie, foretages en metaanalyse for de effektmål, hvor det er metodemæssigt forsvarligt. Hvis der ikke foreligger sammenlignende studier, kan data eventuelt syntetiseres indirekte (evt. i form af formelle netværksmetaanalyser eller ved brug af Buchers metode), hvis intervention og komparator er sammenlignet med samme alternative komparator i separate studier. Medicinrådet forbeholder sig retten til at foretage sensitivitets- og subgruppeanalyser på baggrund af studiernes validitet og relevans.

For effektmål, hvor forskellige måleinstrumenter er brugt på tværs af de inkluderede studier, vil eventuelle metaanalyser blive baseret på standardized mean difference (SMD). Den estimerede SMD vil blive omregnet til den foretrukne skala for effektmålet. Til dette formål anvendes medianen af de observerede standardafvigelser i de inkluderede studier.

Hvis det ikke er en mulighed at udarbejde metaanalyser (herunder netværksmetaanalyser), syntetiseres data narrativt. Studie- og patientkarakteristika samt resultater fra de inkluderede studier beskrives narrativt og i tabelform med angivelse af resultater pr. effektmål for både intervention og komparator(er). Forskelle i patientkarakteristika og studiekontekst (f.eks. geografi og årstal) mellem studier skal beskrives og vurderes for at afgøre, hvorvidt resultaterne er sammenlignelige.

Valget af syntesemåde (metaanalyse eller narrativ beskrivelse) begrundes, og specifikke analysevalg truffet i forhold til metoden skal fremgå tydeligt.

8 Andre overvejelser

Administrationsfrekvens

Fagudvalget vil i det kliniske spørgsmål vurdere effekt og sikkerhed af lægemidlerne på baggrund af doseringer og frekvenser som anvendt i studierne. Fagudvalget vil desuden inddrage danske kliniske erfaringer vedr. administrationsfrekvensen. Administrationsfrekvens af lægemidlerne, inkl. eventuelle forskelle i administrationsfrekvens, vil blive taget i betragtning i den sundhedsøkonomiske analyse.

Relation til behandlingsvejledning

Medicinrådet indstillede i november 2019, at en behandlingsvejledning vedr. våd AMD skulle igangsættes. Protokollen for denne er under udarbejdelse. Brolucizumab og aflibercept forventes at indgå som interventioner i denne behandlingsvejledning.

9 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*. 2014;2(2):e106–16.
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 Pharmacy*. 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 maculadegeneration (våd AMD) Indholdsfortegnelse. 2016. s. 1–19.
9. Medicinrådet Danmark. Behandlingsvejledning inklusiv lægemiddelrekommandation for behandling af våd aldersrelateret maculadegeneration (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*. 2012;153(2):209-213.e2.
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*. 2009;148(1):43-58.e1.
12. Csaky KG, Richman EA, Ferris FL. Report from the NEI/FDA Ophthalmic Clinical Trial Design and Endpoints Symposium. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2008;49(2):479–89.

13. Tashkin DP, Celli B, Senn S, Burkhart D, Kesten S, Menjoge S, et al. New England Journal Medicine. 2008;359:1543–54.
14. European Medicines Agency EMA. Guidelines on good pharmacovigilance practices (GVP). European Medicines Agency; 2017.
15. Mangione CM, Lee PP, Gutierrez PR, Spritzer K, Berry S, Hays RD, et al. Development of the 25-item National Eye Institute Visual Function Questionnaire. Arch Ophthalmol (Chicago, Ill 1960). 2001;119(7):1050–8.
16. Mangione CM. The National Eye Institute 25-Item: Visual Function Questionnaire (VFQ-25): VFQ manual. Bethesda, USA: The National Eye Institute; 2000.
17. Chang TS, Bressler NM, Fine JT, Dolan CM. Improved Vision-Related Function After Ranibizumab Treatment of Neovascular Age-Related Macular Degeneration. 2007;125(11):1460–9.
18. Suñer IJ, Kokame GT, Yu E, Ward J, Dolan C, Bressler NM. Responsiveness of NEI VFQ-25 to changes in visual acuity in neovascular AMD: validation studies from two phase 3 clinical trials. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2009;50(8):3629–35.
19. 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. 2019;1–13.
20. 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. 2017;124(9):1296–304.

10 Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet

Medicinrådets fagudvalg vedrørende øjensygdomme

Formand	Indstillet af
Toke Bek, formand <i>Professor, overlæge, dr.med. HD(O)</i>	Lægevidenskabelige Selskaber
Medlemmer	Udpeget af
Chris Bath <i>Afdelingslæge, lektor, ph.d.</i>	Region Nordjylland
Anders Ivarsen <i>Overlæge, lektor, ph.d.</i>	Region Midtjylland
Jesper Pindbo Vestergaard <i>Overlæge</i>	Region Syddanmark
Torben Lykke Sørensen <i>Professor, overlæge, dr.med.</i>	Region Sjælland
Jørgen Villumsen <i>Overlæge, lektor, dr.med.</i>	Region Hovedstaden
Anne Fischer-Nielsen* <i>Overlæge, ph.d., Leder af Sektion for Stamceller og Celleterapi</i>	Dansk Selskab for Klinisk Immunologi
Mette Marie Hougaard Christensen <i>Overlæge, lektor, ph.d.</i>	Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi
Philip Højrizi <i>Farmaceut</i>	Dansk Selskab for Sygehusapoteksledelse
Michael Davidsen	Danske Patienter
Susanne Tarp	Danske Patienter

*Deltager ikke i denne vurdering

Medicinrådets sekretariat

Medicinrådet Dampfærgevej 27-29, 3. th. 2100 København Ø + 45 70 10 36 00 medicinraadet@medicinraadet.dk
Sekretariatets arbejdsgruppe: Vibe Charlotte Nylander (projekt- og metodeansvarlig) Jette Østergaard Rathe (projektgruppe) Kathrine Kenting (fagudvalgs koordinator) Jan Odgaard (biostatistiker) Bettina Fabricius (informationsspecialist) Tenna Bekker (teamleder)

11 Versionslog

Version	Dato	Ændring
1.0	28. februar 2020	Godkendt af Medicinrådet.

12 Bilag 1: Søgestreng

PubMed <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/advanced>

Søgelinje	Søgetermer	Kommentar
#1	Wet Macular Degeneration[mh]	Population
#2	(wet[tiab] OR neovascular*[tiab] OR exudative[tiab]) AND macular degeneration[tiab]	
#3	(wet[tiab] OR neovascular*[tiab] OR exudative[tiab]) AND AMD[tiab]	
#4	#1 OR #2 OR #3	
#5	brolicizumab[nm] OR brolicizumab[tiab] OR Beovu*[tiab] OR RTH258[tiab]	Interventioner
#6	aflibercept[nm] OR aflibercept[tiab] OR Eylea*[tiab] OR VEGF Trap Eye[tiab]	
#7	#4 AND (#5 OR #6)	Kombination population og interventioner
#8	(randomized controlled trial[pt] OR controlled clinical trial[pt] OR random*[tiab] OR placebo[tiab] OR clinical trials as topic[mesh: noexp] OR trial[ti]) NOT (animals[mh] NOT humans[mh])	RCT filter
#9	#7 AND #8	
#10	case reports[pt] OR comment[pt] OR editorial[pt] OR guideline[pt] OR letter[pt] OR news[pt] OR review[pt]	Eksklusion af irrelevante publikationstyper
#11	observational study[pt] NOT randomized controlled trial[pt]	
#12	retrospective studies[mh] NOT randomized controlled trial[pt]	
#13	#9 NOT (#10 OR #11 OR #12)	Endelig søgning

CENTRAL, Cochrane Library <https://www.cochranelibrary.com/advanced-search/search-manager>

Søgelinje	Søgetermer	Kommentar
#1	((wet OR neovascular* OR exudative) NEAR/4 "macular degeneration"):ti,ab,kw	Population
#2	(brolicizumab OR Beovu* OR RTH258):ti,ab,kw	
#3	(aflibercept OR Eylea* OR "VEGF Trap Eye"):ti,ab,kw	
#4	#1 AND (#2 OR #3)	Kombination population og interventioner

#5	("conference abstract" OR review):pt	Eksklusion af irrelevante publikationstyper
#6	(clinicaltrials.gov or trialsearch or meeting):so	
#7	(abstract or meeting):ti	
#8	#5 OR #6 OR #7	
#9	#4 NOT #8	Eksklusion af referencer, der kommer fra PubMed
#10	embase:an NOT pubmed:an	
#11	#9 AND #10	Endelig søgning