

Baggrund for Medicinrådets behandlingsvejledning vedrørende lægemidler til 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 nye indikationer kan anbefales som mulig standardbehandling og udarbejder fælles regionale behandlingsvejledninger.

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

De 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 behandlingsvejledningen

Behandlingsvejledningen er Medicinrådets vurdering af flere lægemidler til samme sygdom. I behandlingsvejledninger tager Medicinrådet typisk stilling til, om der er klinisk betydende forskelle mellem lægemidlerne, eller om to eller flere af disse kan ligestilles.

Se Medicinrådets [metodehåndbog](#) for yderligere information.

Dokumentoplysninger

Godkendelsesdato	26. august 2020
Offentliggørelsesdato	26. august 2020
Dokumentnummer	84970
Versionsnummer	1.0
Protokolgodkendelse	19. februar 2020

© 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, 26. august 2020

Indhold

1	Forkortelser.....	5
2	Medicinrådets anbefaling vedr. lægemidler til behandling af våd aldersrelateret makuladegeneration (våd AMD)	6
2.1	Fra evidens til anbefaling	7
3	Formål med den systematiske litteraturgennemgang for våd aldersrelateret makuladegeneration (våd AMD)	9
4	Baggrund	9
4.1	Våd aldersrelateret makuladegeneration (våd AMD).....	9
4.2	Behandling af våd AMD.....	11
4.3	Lægemidlerne	12
5	Metoder.....	13
5.1	Kliniske spørgsmål	13
5.2	Litteratursøgning	14
5.2.1	Udvælgelse af litteratur	15
5.3	Dataekstraktion.....	16
5.4	Metode for evidensgennemgang og databehandling	17
6	Resultater	19
6.1	Klinisk spørgsmål.....	19
6.1.1	Studie- og populationskarakteristika	19
6.1.2	Resultater pr. effektmål	20
6.1.3	Evidensens kvalitet	27
6.1.4	Øvrige forhold vedrørende behandlingen.....	28
6.1.5	Andre overvejelser for anbefalingen vedrørende valg af lægemidler.....	32
6.1.6	Fra evidens til anbefaling	32
7	Medicinrådets anbefaling	33
8	Klinisk sammenligningsgrundlag	33
9	Referencer.....	37
10	Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet	40
11	Versionslog.....	41
12	Bilag 1: Søgeprotokol.....	42
12.1	Medline og Embase søgeprotokol	42
12.2	Central søgeprotokol.....	43
13	Bilag 2: Flowdiagram for litteraturudvælgelse, RCT	44
14	Bilag 3: Inkluderede studier der ikke benyttes i datagrundlaget	45
15	Bilag 4: Studiekarakteristika	46

16	Bilag 5: Baselinekarakteristika.....	49
17	Bilag 6: Evidensens kvalitet og GRADE	51
18	Bilag 7: Dataekstraktion og supplerende resultater	56
19	Bilag 8: Bivirkningsoversigt.....	59

1 Forkortelser

AMD:	Aldersrelatereret makuladegeneration
CI:	Konfidensinterval (<i>Confidence interval</i>)
DME:	Diabetisk makulaødem (<i>Diabetic macula edema</i>)
EMA:	Det Europæiske Lægemiddelagentur (<i>European Medicines Agency</i>)
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 væksthfaktor (<i>placental growth factor</i>)
RADS:	Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin
RR:	Relativ risiko
RVO:	Retinal veneokklusion
VEGF:	<i>Vascular endothelial growth factor</i>
VFQ:	<i>Visual Function Questionnaire</i>

2 Medicinrådets anbefaling vedr. lægemidler til behandling af våd aldersrelateret makuladegeneration (våd AMD)

Fagudvalget vurderer, at der for lægemidler angivet under ”anvend”, ikke er klinisk betydende forskelle. De angivne lægemidler kan derfor betragtes som ligestillede og dermed mulige førstevalgspræparater til behandling af våd aldersrelateret makuladegeneration (våd AMD) for patienter som ikke tidligere har modtaget behandling med en VEGF-hæmmer (behandlingsnaive).

Fagudvalget vurderer, at for lægemidler, som er angivet under ”anvend ikke rutinemæssigt”, opvejes ulemperne ved lægemidlet ikke i alle tilfælde af fordelene ved lægemidlet.

Table 1. Patienter med våd aldersrelateret makuladegeneration, som opfylder opstartskriterierne

Anbefaling	Lægemiddel	Gennemsnitlig behandlingstid
Anvend til min. 95 % af populationen*	Aflibercept Ranibizumab	33 måneder. **
Overvej		
Anvend ikke rutinemæssigt	Brolucizumab	
Anvend ikke		

*Procentsatsen angiver, hvor stor en andel af populationen der vil kunne behandles med det af lægemidlerne, som bliver førstevalg i en lægemiddelrekommendation.

** Jf. opgørelser fra Region Hovedstaden varierer behandlingstiden meget i patientpopulationen. Den gennemsnitlige behandlingstid er 33 måneder, og medianen er 21 måneder.

Fagudvalget har vurderet, at brolucizumab skal placeres i ”anvend ikke rutinemæssigt” pga. hyppigere synstruende bivirkninger forbundet med brolucizumab sammenlignet med aflibercept (se også vurderingsrapporten vedr. brolucizumab [1]). Fagudvalget vurderer dog, at der på trods af disse bivirkninger er visse situationer, hvor det kan være en fordel at have brolucizumab som en behandlingsmulighed. Dette gælder bl.a., hvis en patient er allergisk over for indholdsstoffer i de øvrige lægemidler. I så fald vurderer fagudvalget, at risikoen ved at behandle med brolucizumab opvejes af, at lægemidlet er den sidste behandlingsmulighed for patienten.

2.1 Fra evidens til anbefaling

Herunder opsummeres de faktorer, der har været afgørende for Medicinrådets anbefaling vedrørende behandling af våd aldersrelateret makuladegeneration.

<p>Vægtning af fordele og ulemper mellem lægemidlerne</p>	<p><i>Kritiske effektmål</i></p> <p>For effektmålet <i>synsstabilisering</i> vurderer fagudvalget, baseret på de relative forskelle, at der ikke kan påvises en forskel mellem de tre VEGF-hæmmere aflibercept, brolocizumab og ranibizumab.</p> <p>For effektmålet <i>subfoveal fibrose</i>, dvs. fibrose i nethinden, er datagrundlaget sparsomt for vurderingen af de tre VEGF-hæmmere. Jf. fagudvalgets kliniske erfaring fører behandling med aflibercept eller ranibizumab til, at ca. 3 % af patienterne udvikler subfoveal fibrose. Ud fra de foreliggende datagrundlag er der intet, der tyder på, at aflibercept eller ranibizumab medfører flere tilfælde af subfoveal fibrose, end der ses i dansk klinisk praksis. Fagudvalget vurderer ud fra det foreliggende datagrundlag, at det ikke kan udelukkes, at brolocizumab medfører flere tilfælde af subfoveal fibrose.</p> <p><i>Vigtige effektmål</i></p> <p>For effektmålet <i>gennemsnitlig ændring i synsstyrke</i> vurderer fagudvalget, baseret på de absolutte forskelle, at der ikke kan påvises en forskel mellem de tre VEGF-hæmmere.</p> <p>For effektmålet <i>bivirkninger</i> er der tre del-effektmål. For del-effektmålet <i>andel, der oplever alvorlige bivirkninger</i>, vurderer fagudvalget, baseret på de relative forskelle, at der ikke kan påvises en forskel mellem de tre VEGF-hæmmere. For del-effektmålet <i>andel, der udvikler behandlingskrævende inflammation</i> er der øget risiko for at udvikle behandlingskrævende inflammation ved behandling med brolocizumab sammenlignet med aflibercept og ranibizumab. Gennemgangen af bivirkningsprofilerne for lægemidlerne viste, at disse overordnet er ens for ranibizumab og aflibercept. Derimod er der flere synstruende bivirkninger såsom inflammation i nethindens blodårer (vaskulit) og blodprop i nethindens arterier (retinal arterieokklusion) ved behandling med brolocizumab. Fagudvalget anser derfor aflibercept og ranibizumab for værende ligeværdige på effektmålet <i>bivirkninger</i>, hvorimod brolocizumab er en dårligere behandlingsmulighed end aflibercept og ranibizumab.</p> <p>For effektmålet <i>livskvalitet</i> vurderer fagudvalget baseret på de relative forskelle, at der ikke kan påvises en forskel mellem aflibercept og ranibizumab. På baggrund af effektestimaterne for brolocizumab og aflibercept, som viser, at der ingen forskel er imellem de to lægemidler, vurderer fagudvalget, at effekten af brolocizumab på effektmålet <i>livskvalitet</i> er sammenlignelig med aflibercept og ranibizumab.</p> <p>Fagudvalget vurderer, at behandling med brolocizumab er forbundet med højere risiko for at få synstruende bivirkninger, sammenlignet med ranibizumab og aflibercept. Det er fagudvalgets vurdering, at den hyppigere forekomst af synstruende bivirkninger ved behandling med brolocizumab ikke opvejes af øget</p>
--	--

	<p>effekt på synsstyrkeeffektmålene. Fagudvalget vurderer derfor, at brolocizumab er en dårligere behandlingsmulighed end aflibercept og ranibizumab pga. de hyppigere bivirkninger. Brolocizumab bør derfor ikke anvendes rutinemæssigt, men kun som et alternativ i særlige tilfælde, f.eks. hvis patienten er allergisk for indholdsstoffer i de øvrige lægemidler.</p>
Andre overvejelser	<p>Lavere administrationsfrekvens, dvs. reduktion af det antal behandlinger, patienten har behov for, vil være mere bekvemt for patienterne, da de skånes for ubehaget ved en intravitreal injektion, og reducere tidsforbruget forbundet med behandling.</p> <p>Lavere administrationsfrekvens vil potentielt også kunne mindske ressourceforbruget på øjenafdelingerne. Administrationsfrekvensen af de enkelte lægemidler er derfor en vigtig faktor i sammenligningen af lægemidlerne, men bør ikke stå alene. Jf. nyere studie og klinisk erfaring er administrationsfrekvensen af aflibercept og ranibizumab ens. De kliniske studier for brolocizumab indikerer, at der i gennemsnit kan spares én injektion henover 96 uger sammenlignet med aflibercept. Fagudvalget vurderer, at en gennemsnitlig patient modtager ca. 5 injektioner om året, og at den hyppigere forekomst af synstruende bivirkninger ved behandling med brolocizumab derfor ikke opvejes af øget bekvemmelighed for patienterne.</p>
Patientværdier og præferencer	<p>Bekvemmelighed ift. administrationsfrekvens og det tidsforbrug, der er forbundet med hver kontrol og behandling, er centrale overvejelser for patienterne ved valg af VEGF-hæmmer. Patienterne har ofte klare præferencer ift. skift af behandling, og ofte ønsker patienterne ikke at skifte fra en behandling, de har erfaring med og tiltro til, selvom der kommer nye behandlingsmuligheder.</p>
Evidensens kvalitet	<p>Risikoen for bias vurderes til at være lav for de inkluderede studier.</p> <p>Der foreligger en direkte sammenligning mellem brolocizumab og aflibercept (HAWK- og HARRIER-studierne). Evidensens kvalitet for de kritiske effektmål <i>synsstabilisering</i> og <i>subfoveal fibrose</i> er hhv. høj og lav. Derfor vurderes evidensens kvalitet samlet set til at være lav.</p> <p>Der foreligger en direkte sammenligning mellem aflibercept og ranibizumab (VIEW1/2-studierne). Evidensens kvalitet for de kritiske effektmål <i>synsstabilisering</i> og <i>subfoveal fibrose</i> er hhv. høj og moderat. Derfor vurderes evidensens kvalitet samlet set til at være moderat.</p> <p>Der foreligger en indirekte sammenligning mellem ranibizumab og brolocizumab. Evidensens kvalitet for de kritiske effektmål <i>synsstabilisering</i> og <i>subfoveal fibrose</i> er hhv. høj og kan ikke vurderes (da der ikke foreligger data). Derfor vurderes evidensens kvalitet samlet set til at være høj.</p>
Ressourceforbrug ved anvendelse	<p>Ressourceforbrug ved anvendelse af de ligestillede lægemidler aflibercept og ranibizumab undersøges af Amgros og præsenteres i det udvidede sammenligningsgrundlag, som offentliggøres på Medicinrådets hjemmeside. Fagudvalget har vurderet, at behandlingsforløbene er de samme for de præparater, som administreres i forfyldte sprøjter. Der er dog andre procedurer forbundet med administration fra hætteglas.</p>

3 Formål med den systematiske litteraturgennemgang for våd aldersrelateret makuladegeneration (våd AMD)

Denne systematiske litteraturgennemgang er grundlaget for Medicinrådets behandlingsvejledning for våd aldersrelateret makuladegeneration (våd AMD). Evidensen for de væsentligste kliniske effekter gennemgås systematisk og sammenholdes med en klinisk vurdering fra fagudvalget vedrørende øjensygdomme. Herunder redegøres for, om der er klinisk betydende forskelle på lægemidlerne, eller om lægemidler kan ligestilles. Medicinrådet begrundede sin indstilling til en gennemgang af området som følger:

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

4 Baggrund

4.1 Våd aldersrelateret makuladegeneration (våd AMD)

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, se Figur 1 [2]. AMD er kendetegnet ved tiltagende og vedvarende svækkelse af det skarpe syn. Globalt er sygdommen årsag til 8,7 % af alle tilfælde af blindhed [3]. 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 2. 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 godkendt medicinsk behandling fra Det Europæiske Lægemiddelagentur (*European Medicines Agency (EMA)*) til tør AMD.

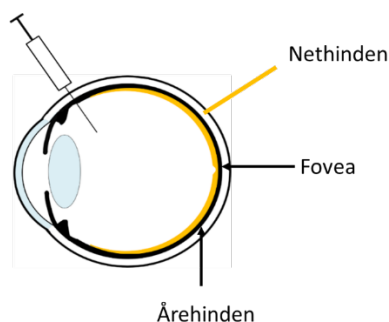
Tabel 2. Oversigt over ETDRS-synsstyrke-måleskalaen

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 pga. det øgede antal ældre borgere [4]. 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), hvorfra lægemidlerne kan virke på årehinden.

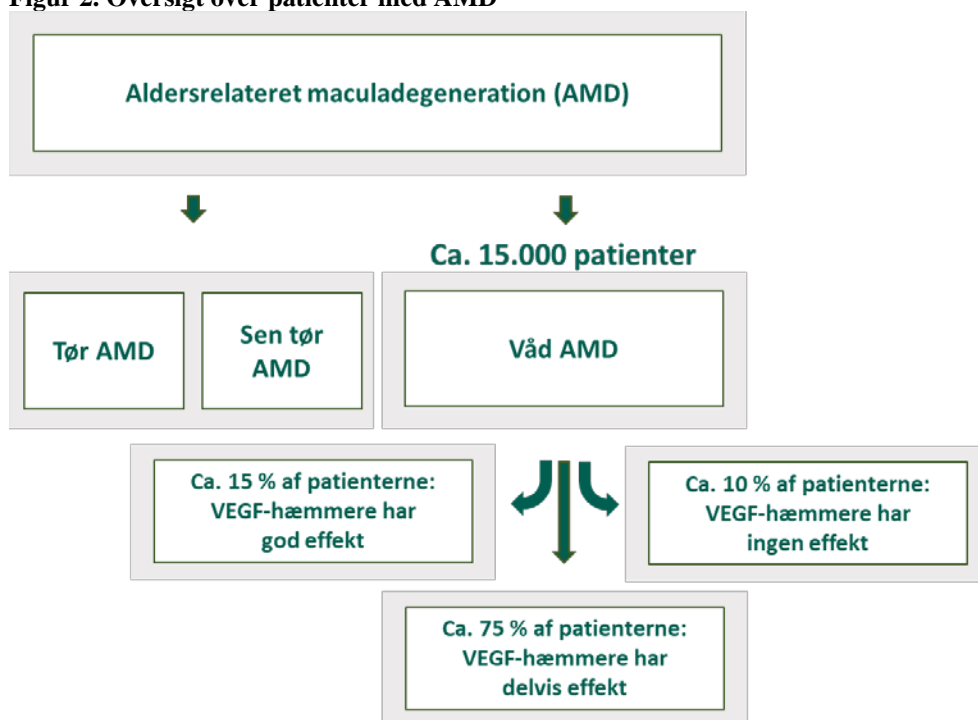
Våd AMD udvikler sig ofte hurtigt efter diagnosetidspunktet og vil i de fleste tilfælde – hvis ubehandlet – medføre et større synstab. Sygdommen er karakteriseret ved dannelse af nye blodkar udgående fra årehinden [5]. Nydannelsen af blodkar stimuleres bl.a. af høje koncentrationer af vascular endothelial growth factor (VEGF) [6]. De nydannede blodkar er skrøbelige og utætte, så de lækker væske, som ophobes under eller inde i nethinden. Væskeophobningen kan medføre fortykkelse af den centrale del af nethinden i makulaområdet (ødem) [7]. Disse forandringer resulterer i tiltagende synstab. Patienten vil typisk opleve fremadskridende synsforværring, udfald i synsfeltet omkring fiksationspunktet (som opleves som blinde pletter) og problemer med læsning [8]. 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 [7].

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.

4.2 Behandling af våd AMD

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 førstelinjebehandling ved våd AMD. RADS ligestillede i 2016 to VEGF-hæmmere, aflibercept og ranibizumab, til behandling af patienter med våd AMD [9]. Aflibercept er første valg i lægemiddelrekommandationen [10]. 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 [11].

Forbrug af VEGF-hæmmere i Danmark

Behandling med VEGF-hæmmere og monitorering af behandlingsresponsen foregår i sygehusregi på udvalgte øjenafdelinger fordelt i alle landets regioner. Som nævnt i afsnit 4.1 er tidlig diagnosticering og behandling samt tæt opfølgning essentiel, da sen diagnosticering og underbehandling kan føre til ødelæggelse af nethinden og uopretteligt synstab [7].

Øjenlægerne anvender i dag primært forskellige OCT-teknologier til at vurdere sygdomsaktivitet og vejlede deres behandlingsbeslutninger. Andre tegn på sygdomsaktivitet som f.eks. blødninger medtages også i vurderingen. Det er dokumenteret, at en kvalitativ vurdering af OCT-scanninger er bedre til at opdage væske i makula, dvs. tidlige tegn på sygdomsaktivitet end måling af synsstyrken [12]. 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 opstartes behandling med en VEGF-hæmmer. Fagudvalget estimerer at ca. 18.000 øjne var i behandling for våd AMD i Danmark i 2019¹. Fagudvalget vurderer, at ca. 70 % af patienterne fortsætter behandlingen mere end 12 måneder. Ca. 15 % af patienterne vil ophøre behandling, fordi de ikke har behov for yderligere behandling efter støddosis, mens ca. 10 % ophører, fordi de ingen effekt har af støddosis. Udover dette 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 pga. dødsfald.

4.3 Lægemidlerne

I Tabel 3 ses en oversigt over lægemidler, der er godkendt af EMA til behandling af våd AMD.

Der findes tre godkendte VEGF-hæmmere til våd AMD: ranibizumab [13], aflibercept [14] og brolocizumab [15].

Tabel 3. Oversigt over lægemidler indiceret til våd AMD

ATC-kode	Indholdsstof (Handelsnavn)	Virkningsmekanisme	Dosering og administrationsform
S01LA04	Ranibizumab [13] (Lucentis)	VEGF-hæmmer	Den anbefalede dosis af ranibizumab til voksne er 0,5 mg givet som en enkelt intravitreal injektion. Dette svarer til et injiceret volumen på 0,05 ml. Ranibizumab-behandling opstartes med én injektion pr. måned, indtil der ikke er tegn på sygdomsaktivitet, eller der ikke er ændring i synsskarpheden. Derefter skal administrationsfrekvensen bestemmes af den behandlende læge på basis af sygdomsaktivitet. Intervallet mellem to injektioner i samme øje bør være mindst fire uger.
S01LA05	Aflibercept [14] (Eylea)	VEGF-hæmmer, PIGF-hæmmer	Den anbefalede dosis af aflibercept er 2 mg aflibercept, svarende til 0,05 ml givet som en enkelt intravitreal injektion. Aflibercept-behandling opstartes med én injektion om måneden i tre på hinanden følgende måneder. Behandlingsintervallet forlænges herefter til to måneder. Baseret på øjenlægens vurdering af visuelle og/eller anatomiske undersøgelser kan behandlingsintervallet fastholdes på to måneder eller yderligere forlænges ved gradvis forlængelse af behandlingsintervallet.
S01LA06	Brolucizumab [15] (Beovu)	VEGF-hæmmer	Brolucizumab 6 mg (0,05 ml) administreres som intravitreal injektion hver 4. uge de første tre doser. Derefter kan behandlingsintervallet tilpasses til den enkelte patient baseret på sygdomsaktivitet vurderet ved synsskarphed og/eller anatomiske parametre. Patienter med lav sygdomsaktivitet kan behandles hver 12. uge, mens patienter med høj sygdomsaktivitet skal behandles 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.

Dosering og administrationsfrekvensen af lægemidlerne i tabellen er baseret på angivelsen i det relevante produktresumé for aflibercept, ranibizumab og brolocizumab. Som tidligere nævnt tilpasses doseringen i klinisk praksis den enkelte patients sygdomsaktivitet.

5 Metoder

Denne systematiske litteraturgennemgang er udarbejdet efter metoder beskrevet i Medicinrådets metodehåndbog for terapiområder version 1.1 og er baseret på [protokollen](#), som blev godkendt af Medicinrådet d. 19. februar 2020.

5.1 Kliniske spørgsmål

Problemstillingen er formuleret i fokuserede kliniske spørgsmål, detaljeret i forhold til relevante populationer, interventioner, komparatorer og effektmål. For yderligere detaljering omkring udvælgelse af effektmål henvises til [protokollen](#).

Den systematiske litteraturgennemgang belyser følgende kliniske spørgsmål:

Er der klinisk betydende forskelle mellem VEGF-hæmmere til behandling af patienter med våd AMD?

Population

Patienter med våd AMD, der ikke tidligere har modtaget behandling med VEGF-hæmmer.

Intervention

Aflibercept

Brolocizumab

Ranibizumab

Komparator

Interventionerne, som er angivet ovenfor, vil blive sammenlignet indbyrdes. Dosering og administrationsfrekvens for hvert enkelt lægemiddel vil være som anvendt i studierne.

Effektmål

Se Tabel 4.

Tabel 4. Liste over effektmål

For hvert effektmål er angivet målets vigtighed. For kritiske og vigtige effektmål er desuden angivet den mindste klinisk relevante forskel samt indplacering i de fire kategorier (overlevelse, alvorlige symptomer og bivirkninger, livskvalitet og ikke-alvorlige symptomer samt bivirkninger).

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

* For alle effektmål ønskes data med længst mulig opfølgningstid.

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

5.2 Litteratursøgning

Med udgangspunkt i det kliniske spørgsmål er der søgt efter randomiserede, kontrollerede forsøg (primærstudier). Der er ikke foretaget en systematisk litteratursøgning efter kliniske retningslinjer eller systematiske litteraturgennemgange, da brolicizumab er godkendt af FDA i 2019 og af EMA i 2020. Der forventes derfor ikke at der foreligger opdaterede publikationer, som inkluderer alle relevante lægemidler.

Søgningen efter primærartikler er foretaget d. 19. februar 2020. De komplette søgestrengte findes i bilag 1.

Der er anvendt søgetermer, der beskriver populationerne, interventionerne og komparatorerne. For lægemidlernes vedkommende er der søgt på generiske navne samt handelsnavne og hvor muligt også lægemidlernes udviklingskoder. Våd AMD er også beskrevet med synonymer. Der er ikke kombineret med yderligere termer udover metodologiske søgefiltre, og referencerne i søgeresultatet indgår derfor i den videre screeningsproces.

Søgestrategi

Søgningerne er gennemført i de bibliografiske databaser MEDLINE, Embase og CENTRAL. Alle MEDLINE-databasefiler er søgt, dvs. Epub Ahead of Print, In-Process, Other Non-Indexed Citations og Daily Update. MEDLINE og Embase er søgt via OVID-plattformen og CENTRAL via Cochrane Library. For søgningen i MEDLINE og Embase er Cochranes databasespecifikke filtre [sensitivity- and precision-maximizing version] til identifikation af randomiserede, kontrollerede studier anvendt, jf. Cochrane Handbook [16].

Søgningerne i MEDLINE og Embase er kørt som 'multi-file search', dvs. at begge databaser er søgt samtidig. Dubletter mellem de to databaser er fjernet ved hjælp af en indbygget funktionalitet ('remove duplicates') i OVID. Øvrige og resterende dubletter er fjernet i forbindelse med litteraturgennemgangen i et referencehåndteringsværktøj.

Afgrænsninger

Søgningerne er afgrænset i forhold til sprog. Resultaterne i MEDLINE og Embase er afgrænset til referencer på dansk, engelsk, norsk og svensk. Søgningerne er desuden afgrænset i forhold til publikationstype, hvor konferenceabstracts, noter, bøger m.m. er søgt frasorteret i resultaterne fra MEDLINE, Embase og CENTRAL.

Der er ikke foretaget en systematisk søgning efter patientværdier og præferencer, ej heller til at beskrive øvrige forhold.

Lægemedelfirmaer med tilladelse til at markedsføre de beskrevne interventioner i Danmark blev inviteret til at indsende relevant litteratur. Den indsendte litteratur blev screenet efter samme kriterier som artikler identificeret i litteratursøgningen.

5.2.1 Udvalgelse af litteratur

Søgningen i MEDLINE og EMBASE resulterede i 605 unikke referencer. Søgningen blev krydstjekket med baggrundsnotatet fra RADS. Lægemedelfirmaer supplerede med yderligere 32 referencer. Efter at duplikater var fjernet, var der i alt 637 unikke referencer, der skulle screenes (se PRISMA-flowdiagram for litteraturudvælgelsen i bilag 2).

Primære artikler

To personer fra Medicinrådets sekretariat screenede uafhængigt af hinanden artikler på titel-abstract-niveau. Uenighed om inklusion blev afklaret ved konsensus. Ved tvivlsspørgsmål blev artiklen screenet på fuldtekstniveau. Hver artikel blev læst på fuldtekstniveau af to personer fra Medicinrådets sekretariat. Uenighed om inklusion blev afklaret ved konsensus.

Publikationer identificeret i søgningen blev screenet ved følgende kriterier:

Inklusionskriterierne var:

- Randomiserede kontrollerede studier
- Opfyldelse af kriterierne vedr. population (behandlingsnaive patienter med våd AMD)
- Inkluderede mindst én intervention (aflibercept, brolicizumab og ranibizumab), som blev sammenlignet med en relevant komparator (sham eller en anden intervention)
- Inkluderede mindst ét relevant effektmål (der blev ikke ekskluderet for dette ved title-abstract-screening, kun ved fuldtekst-screening).

Eksklusionskriterierne var:

- Sundhedsøkonomiske analyser
- Ikke-systematiske og systematiske reviews
- Abstracts, editorials, letters, guidelines, errata mv.
- Subgruppe-analyser for ikke-specificerede populationer
- RCTs, hvor interventionen blev givet i tillæg til en anden behandling
- Retrospektive studier
- Biomarkør eller farmakokinetiske studier.

Som resultat af litteraturscreeningen blev der inkluderet 16 artikler fra 10 RCT'er (se PRISMA-flowdiagram for litteraturudvælgelsen i bilag 2). Af de 16 artikler, som blev inkluderet ved litteratursøgningen, er i alt 5 artikler benyttet til dataekstraktionen. Tre referencer [17–19] benyttes ikke, da studierne er fase II-studier, som enten har kortere opfølgningstid eller et markant anderledes behandlingsregime (dvs. enten et enkeltdosis-studie eller med kortere behandlingsinterval) end i de benyttede studier. Fagudvalget har derfor vurderet, at disse studier ikke kan bidrage til datagrundlaget. Én reference [20] benyttes ikke, da denne er en samlet udgivelse af MARINA- og ANCHOR-studierne. ANCHOR-studiet er ekskluderet, da komparator i studiet er verteporfin. Fagudvalget vurderer, at der i primærudgivelserne for MARINA-studiet er tilstrækkelig information, hvorfor fællesudgivelserne for de to studier ikke bidrager yderligere til datagrundlaget. To referencer [21,22] benyttes ikke, da det er udgivelser fra RIVAL-studiet, et treat-and-extend-studie. Fagudvalget vurderer dog, at RIVAL-studiet kan bidrage til gennemgangen af forventet administrationsfrekvens i det kliniske sammenligningsgrundlag. De øvrige referencer bidrager ikke til datagrundlaget, da de er udgivelser af relevante RCT'er med kortere opfølgningstid, eller fordi artiklerne ikke inkluderer relevante effektmål. Se Bilag 3: Tabel for beskrivelse af inkluderede studier, der ikke benyttes til dataekstraktion. Desuden blev EMAs produktresuméer samt EPAR'en og EUnetHTA's vurdering af brolocizumab benyttet som supplerende information.

Som led i vurderingen af brolocizumab til behandling af patienter med våd AMD indleverede Novartis *data-on-file* for effektmålene subfoveal fibrose og behandlingskrævende inflammation (for deres eget lægemiddel brolocizumab og for komparatoren aflibercept). Fagudvalget har vurderet, at disse data også er relevante at inkludere i denne behandlingsvejledning. Lægemiddelfirmaer, som markedsfører de øvrige lægemidler i denne behandlingsvejledning, blev derfor inviteret til at supplere med lignende data for de pågældende effektmål, se afsnit 5.4.

5.3 Dataekstraktion

Data fra primærartikler blev ekstraheret uafhængigt af to personer fra Medicinrådets sekretariat. Hvis der var data fra samme studie i flere publikationer for et givent effektmål (for det relevante opfølgningstidspunkt), blev data fra den publikation med flest oplysninger medtaget. F.eks. er en artikel, som indeholder information om både effekttestimatet og dertilhørende estimater for usikkerhed prioriteret over en artikel, som kun oplyste effekttestimatet.

Gennemgangen af ”øvrige forhold” og ”andre overvejelser” er baseret på fagudvalgets kliniske erfaringer. Fagudvalget har dog valgt at supplere med visse ”treat-and-extend”-studier (dvs. studier med andre behandlingsregimer) og real-world-evidence-studier.

5.4 Metode for evidensgennemgang og databehandling

Datagrundlag

For effektmålene *synsstabilisering, synsstyrke (visus) og livskvalitet* resulterede litteratursøgningen i identifikation af data, som kunne benyttes til at besvare det kliniske spørgsmål.

For effektmålet *subfoveal fibrose* er der ikke identificeret data, som kan benyttes til at besvare det kliniske spørgsmål. Et enkelt fase II-studie (OSPREY) opgør makulær fibrose. Som led i vurderingen af brolocizumab til behandling af patienter med våd AMD indleverede Novartis data-on-file for effektmålet, for brolocizumab samt for aflibercept. Relevante lægemiddelfirmaer blev inviteret til at bidrage med lignende data for de øvrige lægemidler. Bayer leverede efterfølgende *data-on-file* for aflibercept sammenlignet med ranibizumab. Novartis kunne ikke levere lignende data for ranibizumab. Fagudvalget vil perspektivere med resultater fra RIVAL-studier [21,22]. Fagudvalget vil benytte det indleverede *data-on-file* til at besvare det kliniske spørgsmål fremfor de sparsomme og indirekte data, der ellers er til rådighed.

For effektmålet *bivirkninger* var der i studierne opgjort uønskede hændelser fremfor bivirkninger, dvs. at data kan benyttes, men med nogen indirekthed. Data for uønskede hændelser er i alle studierne opgjort som okulære og non-okulære hændelser. Fagudvalget er for del-effektmålet *andel patienter, som oplever alvorlige bivirkninger* interesseret i den samlede forekomst af uønskede hændelser og vil derfor fokusere på summen af okulære og non-okulære bivirkninger. Samme patient kan godt have både okulære og non-okulære bivirkninger, hvorfor der er en risiko for dobbelttællinger. Fagudvalget vurderer dog, at hændelsesraterne for hhv. okulære og non-okulære hændelser er relativt sjældne, og eventuelle dobbelttællinger vil derfor ikke være hyppige. For del-effektmålet *behandlingskrævende inflammation* er der ikke identificeret data, som kan benyttes til at besvare det kliniske spørgsmål direkte. Alle studierne opgør en variant af okular inflammation, men specificerer ikke, om denne er behandlingskrævende. Som led i vurderingen af brolocizumab til behandling af patienter med våd AMD indleverede Novartis *data-on-file* for dette effektmål, for brolocizumab samt for aflibercept. Relevante lægemiddelfirmaer blev inviteret til at bidrage med lignende data for de øvrige lægemidler. Bayer og Novartis kunne ikke levere lignende data for hhv. aflibercept og ranibizumab. Fagudvalget vil perspektivere med resultater fra RIVAL-studiet [21,22]. Fagudvalget vil benytte det indleverede *data-on-file* til at besvare det kliniske spørgsmål fremfor de indirekte data, der ellers er til rådighed.

Evidensgennemgang

Evidensen er gennemgået, og resultaterne præsenteret pr. effektmål i afsnit 6.1.3. Vurdering af evidensens kvalitet følger fremgangsmåden som beskrevet af GRADE working group (<http://www.gradeworkinggroup.org>).

Det stærkeste evidensgrundlag for sammenligninger af lægemidler er direkte sammenligninger i randomiserede kliniske studier. Hvis sådanne ikke er tilgængelige, kan man udføre indirekte sammenligninger, såfremt der eksisterer en fælles komparator, f.eks. med Buchers metode. Hvis ingen af disse analyser er mulige, kan man foretage naive sammenstillinger af resultaterne vedr. lægemidlerne. Endelig kan en narrativ (kvalitativ) tilgang benyttes for enkelte effektmål, hvor en kvantitativ tilgang ikke er mulig.

Analysehierarki

Da der foreligger flere studier for en given sammenligning, f.eks. ranibizumab og sham, er der foretaget en metaanalyse for at opnå et effektestimat pr. sammenligning. Derefter er følgende metoder anvendt til sammenligning af lægemidlerne.

- 1) Indirekte sammenligning af lægemidlerne vha. Buchers metode.
- 2) Narrativ vurdering af bivirkningsprofilerne samt visse bivirknings effektmål.

Den narrative vurdering af de rapporterede uønskede hændelser supplerer de kvantitative analyser for effektmålet bivirkninger, jf. behandlingsvejledningens protokol. Dette er nødvendigt for at belyse eventuelle forskelle i hændelsernes sværhedsgrad og reversibilitet, som ikke fremgår af de kvantitative analyser.

Metoderne er anvendt i prioriteret rækkefølge, så Buchers metode er benyttet, hvor datagrundlaget tillader det, og narrative vurderinger af enkelte effektmål kun er benyttet, når analyse ved Buchers metode ikke var mulig eller meningsfuld. Hvis Buchers metode ikke kunne benyttes, er det forklaret under det enkelte effektmål.

Buchers metode

Fagudvalget har vurderet, at patientpopulationerne i de identificerede studier er tilstrækkeligt ens til at gennemføre analyser ved Buchers metode [23].

Data fra Buchers-analyserne er for de enkelte effektmål vurderet hierarkisk:

- For de effektmål, hvor der kan beregnes relative forskelle mellem lægemidlerne vurderet på hazard ratio (HR) eller relativ risiko (RR), er de relative forskelle fra Buchers-analysen vægtet tungest.
- For de effektmål, hvor der ikke kan beregnes relative forskelle mellem lægemidlerne, eller hvor der var statistisk signifikante relative forskelle mellem to eller flere lægemidler, er de absolutte forskelle vurderet.

Ud fra dette er fagudvalget kommet frem til sin konklusion for det enkelte effektmål. Dernæst har fagudvalget perspektiveret konklusionen i den samlede vurdering på tværs af alle effektmål.

I narrative vurderinger er biologisk plausibilitet, klinisk erfaring og overvejelser om populationernes forskellighed også inddraget.

Samlet vurdering på tværs af effektmål

I afsnittene ”Fra evidens til anbefaling” har fagudvalget foretaget en samlet vurdering på tværs af effektmål. Her placerer fagudvalget lægemidlerne i rækkefølge og ligestiller eventuelt to eller flere lægemidler.

Først opsummeres fagudvalgets konklusioner, hvor de klinisk betydende forskelle mellem lægemidlerne på enkelte effektmål tælles op.

Dernæst indgår perspektiveringen af de enkelte effektmål. Kvalitative forhold, f.eks. angående bivirkninger, og fagudvalgets kliniske vurdering for et enkelt effektmål kan indgå i den opsummerende vurdering af lægemidler på tværs af effektmål, selvom der ikke var klinisk betydende forskelle mellem to lægemidler på det enkelte effektmål.

I den opsummerende vurdering kan klinisk betydende forskelle på enkelte effektmål også udligne hinanden, så to lægemidler kan ligestilles, selvom der er forskelle mellem dem på enkelte effektmål.

Fagudvalget kan også inddrage yderligere perspektiver såsom bekvemmelighed for patienter (vedr. administrationsfrekvens af lægemidlerne).

6 Resultater

I det følgende gennemgås den fundne litteratur, studiekarakteristika, resultater og den samlede anbefaling. Anbefalingen bygger på en samlet vægtning mellem fordele og ulemper for effektmålene samt fagudvalgets andre overvejelser (se afsnit ”Fra evidens til anbefaling”).

6.1 Klinisk spørgsmål

6.1.1 Studie- og populationskarakteristika

Til at besvare det kliniske spørgsmål er der i analyserne anvendt data fra studierne, som er præsenteret i Tabel 5:

Tabel 5. Oversigt over inkluderede studier, som benyttes til datagrundlag

Studienavn	Publikation	Fase	Lægemiddel	Komparator	Opfølgningstid
PIER	Regillo et al., 2008 [24]	IIIb	Ranibizumab	Sham	12 måneder
	Abraham et al., 2010 [25]				24 måneder (cross-over tilladt efter 12 måneder)*
HAWK og HARRIER	Dugel et al., 2020 [26]	III	Brolucizumab	Aflibercept	48 uger/96 uger
MARINA	Rosenfeld et al., 2006 [27]	III	Ranibizumab	Sham	12 måneder
	Chang et al., 2007 [28]				24 måneder
VIEW1 og VIEW2	Heier et al., 2012 [29]	III	Aflibercept	Ranibizumab	52 uger
	Schmidt-Erfuhr et al., 2014 [30]				96 uger

For hver enkelt publikation er opfølgningstid oplyst. Desuden er det specificeret, hvilke effektmål publikationen er blevet brugt til at besvare. *Fagudvalget benytter ikke data, efter at overkrydsning (cross-over) påbegyndes.

Studie- og baselinekarakteristika for de inkluderede studier fremgår af bilag 4 og 5.

Fagudvalget har vurderet, om studiepopulationerne er tilstrækkeligt ens til, at analyser ved Buchers metode kan udføres.

Baseline-patientkarakteristika (demografi og sygdomskarakteristika) var godt afbalancerede mellem behandlingsgrupperne i alle inkluderede studier. Der er mindre forskelle i patientpopulationernes synsstyrke ved starttidspunktet for de kliniske studier. Således er der op til ca. 10 ETDRS-bogstavers forskel imellem VIEW2-studiet, hvor patienterne har den dårligste synsstyrke af de inkluderede studier, og HAWK- og HARRIER-studierne, hvor patienterne har den bedste synsstyrke ved inklusionstidspunktet. Der er også mindre forskelle i den centrale nethindetykkelse. Denne er noget højere i HAWK- og HARRIER-studierne end i VIEW1/2-studierne (denne karakteristika er ikke opgjort i de øvrige studier). Der er desuden forskel på, hvilken type våd AMD patienterne i studiet havde. Således var der i VIEW-studierne flere patienter med minimal klassisk AMD og færre med skjult okkult AMD. I MARINA-studiet indgik ingen patienter med overvejende klassisk AMD. Disse forskelle kan potentielt have betydning for effektestimaterne, men fagudvalget vurderer, at studierne overordnet set inkluderer patienter med en synsstyrke, hvor potentialet ved behandlingseffekt med VEGF-hæmmere er sammenligneligt.

I MARINA-studiet [27,28] var over halvdelen af patienterne ikke behandlingsnaive. Desuden tillod studieprotokollen tillæg af fotodynamisk verteporfin-behandling (i begge arme) udover ranibizumab og ingen behandling. Dette er en behandlingsmulighed, der i dansk klinisk praksis ikke længere benyttes, men da der kun er et fåtal af patienter, som modtager dette som tillæg (ca. 16 % af patienter, som ikke modtager behandling (sham)), vurderer fagudvalget ikke, at det påvirker effektestimaterne.

Fagudvalget vurderer, at patienterne ved behandlingsstart i studierne generelt havde en sygdomsprogression, der er sammenlignelig med den danske population. Fagudvalget vurderer, at studierne er tilstrækkelig ens til, at analyser ved Buchers metode er meningsfulde.

Opfølgningstid

Fagudvalget har i protokollen specificeret, at de ønskede længst mulig opfølgningstid, men minimum 12 måneder. Alle de inkluderede studier har sammenlignelig opfølgningstid (ca. 12 og 24 måneder), men der er mindre forskelle. HAWK and HARRIER har opfølgning på 48 og 96 uger, mens VIEW1 og VIEW2 har opfølgning på 52 og 96 uger, se Tabel 5. Fagudvalget mener ikke, at dette har betydning for sammenligning af lægemidlernes effekt. I PIER-studiet er overkrydsning tilladt efter 12 måneder. Fagudvalget vurderer, at det ikke er meningsfuldt at inkludere resultaterne fra PIER-studiet, efter at overkrydsning påbegyndes, men mener, at det er fordelagtigt at kunne inddrage alle de inkluderede studier. Fagudvalget vil derfor benytte 12 måneders opfølgningstid som det primære datapunkt for at kunne inddrage PIER-studiet. Fagudvalget vil dog gennemgå resultaterne fra det senere opfølgningstidspunkt, men i disse analyser vil PIER-studiet ikke indgå.

6.1.2 Resultater pr. effektmål

Resultater og vurdering af de kritiske og vigtige effektmål følger nedenfor.

Synsstyrke (*visus*), synsstabilisering

Effektmålet *synsstabilisering* er af kritisk værdi for patienterne, fordi det primære formål med behandling af våd AMD er at hindre yderligere synstab.

Hvis der foreligger flere studier pr. direkte sammenligning (f.eks. brolocizumab vs. aflibercept), er der vha. metaanalyse beregnet et estimat pr. sammenligning. Der er derefter foretaget en indirekte sammenligning af lægemidlerne vha. Buchers metode. Af Tabel 6 fremgår effektestimaterne for de relative forskelle ved 12 måneders opfølgningstid. Data for hvert af de kliniske studier, som analysen er baseret på, kan findes i Tabel 25 i bilag 7.

Tabel 6. Relativ effekt (RR) for synsstabilisering (12 måneders opfølgningstid)

	Brolucizumab	Ranibizumab	Aflibercept	Ingen behandling (sham)
Brolucizumab	-	1,01 (0,98; 1,04)	1,00 (0,98; 1,02)	1,62 (1,37; 1,91)
Ranibizumab		-	0,99 (0,97; 1,02)	1,60 (1,36; 1,89)
Aflibercept			-	1,62 (1,37; 1,91)

Tabellen læses fra venstre mod højre, således at RR på 1,62 for sammenligningen mellem brolocizumab vs. ingen behandling betyder, at brolocizumab øger antallet af patienter, som opnår synsstabilisering.

Det fremgår af Tabel 6, at alle tre lægemidler viser klare forskelle ift. ingen behandling (sham). RR og konfidensintervallerne er større end 1, dvs. at alle tre VEGF-hæmmere medfører, at flere patienter opnår synsstabilisering sammenlignet med ingen behandling. RR for de tre sammenligninger imellem VEGF-

hæmmerne ligger alle tæt på og overlapper 1, og konfidensintervallerne er smalle. Resultaterne ved 24 måneders opfølgningstid viser lignende sammenhænge, se Tabel 22 i bilag 7. Der kan derfor ikke påvises forskelle mellem de tre lægemidler på baggrund af de relative effektforskelle. De absolutte effektforskelle bliver derfor ikke inddraget i vurderingen, jf. afsnit 5.4.

Fagudvalgets konklusion for effektmålet synsstabilisering

Fagudvalget vurderer – baseret på de relative forskelle – at der ikke kan påvises en forskel mellem de tre lægemidler.

Bivirkninger, subfoveal fibrose

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

For dette effektmål er data tilgængelig for alle relevante sammenligninger ved ca. 24 måneders opfølgningstid. Fagudvalget har vurderet, at det ikke er meningsfuldt at lave en formel sammenligning pga. forskelle i hændelsesraterne imellem studierne, se Tabel 7. Derfor gennemgås effektmålet narrativt.

Tabel 7. Hændelsesrater for subfoveal fibrose (24 måneders opfølgningstid)

	Brolucizumab	Aflibercept	Effektforskel
HAWK & HARRIER*	20,7 %	18,6 %-point	2,1 %-point (-1.798; 6.906)
	Aflibercept	Ranibizumab	Effektforskel
VIEW1 / VIEW2*	2,1 %	2,0 %	0,1 %-point
RIVAL**	2,2%	1,4 %	0,8 %-point

*Data er *data-on-file* leveret af firmaer, som markedsfører de relevante lægemidler. **RIVAL-studiet opgør makulær fibrose fremfor subfoveal fibrose, hvilket fagudvalget i de fleste tilfælde kan betragte som det samme, omend subfovealt fibrose er mere væsentligt for patienten, da visse tilfælde af makulær fibrose kan være udenfor det skarpe syn.

Hændelsesraten for subfoveal fibrose er markant forskellig imellem VIEW1/2-studierne, RIVAL- samt HAWK- og HARRIER-studierne. Fagudvalget har i protokollen estimeret, at ca. 3 % af danske patienter, som modtager VEGF-hæmmere, udvikler subfoveal fibrose i løbet af et behandlingsforløb, hvilket er sammenligneligt med VIEW1/2- og RIVAL-studierne. I HAWK- og HARRIER-studierne udvikler op imod 20 % af patienterne subfoveal fibrose i de 96 uger, som det kliniske forsøg strækker sig over. Fagudvalget har ikke en forklaring på ovennævnte forskel, udover at der er tale om uafhængige studier, hvor opgørelse af bivirkninger kan være forskellig. 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 HAWK- og HARRIER-studierne er mindre, end de ovenstående data indikerer.

Der er væsentlig forskel på HAWK- og HARRIER-studierne i forhold til forskellen mellem brolucizumab og aflibercept. Der er ingen forskelle i patienternes baseline-karakteristika, som kan forklare denne forskel. Jf.

data fra VIEW1/2-studierne og RIVAL-studiet er der intet, som tyder på, at aflibercept eller ranibizumab medfører flere tilfælde af subfoveal fibrose, end der ses med lægemidlerne i dansk klinisk praksis, eller at der er forskel imellem de to lægemidler. Den absolutte effektforskel mellem aflibercept og brolucizumab er 2,1 %-point, hvilket er mindre end den fastsatte MKRF, og den relative effektforskel er RR 1,13 (0,90-1,37). Baseret på de brede konfidensintervaller for den relative og den absolutte effektforskel (som rummer muligheden for, at brolucizumab medfører op til 7 %-point flere tilfælde af subfoveal fibrose) kan fagudvalget ikke udelukke, at brolucizumab medfører flere tilfælde af subfoveal fibrose. På trods af den nævnte forskel ift. hændelsesrater imellem HAWK- og HARRIER-studierne og dansk klinisk praksis mener fagudvalget, at den potentielle risiko ved brolucizumab også vil være til stede, hvis lægemidlet benyttes i dansk klinisk praksis. I vurderingsrapporten vedr. brolucizumab [1] har fagudvalget også konkluderet, at det ikke kan udelukkes, at brolucizumab medfører flere tilfælde af subfoveal fibrose.

Fagudvalgets konklusion for effektmålet subfoveal fibrose

Der er intet, som tyder på, at der er betydende forskelle mellem aflibercept eller ranibizumab ift. subfoveal fibrose. Den absolutte effektforskel mellem aflibercept og brolucizumab er mindre end den fastsatte MKRF, men baseret på det brede konfidensinterval for den absolutte effektforskel (som rummer muligheden for, at brolucizumab medfører op til 7 %-point flere tilfælde af subfoveal fibrose) kan fagudvalget ikke udelukke, at brolucizumab medfører flere tilfælde af subfoveal fibrose.

Synsstyrke, gennemsnitlig ændring i synsstyrken

Som beskrevet i protokollen er effektmålet *gennemsnitlig ændring i synsstyrken* vigtigt for sammenligningen af lægemidternes værdi, fordi en andel af patienter kan opnå en forbedring af synsstyrken ved behandling med VEGF-hæmmere. Fagudvalget forventer, at synsforbedring vil afspejle sig i den gennemsnitlige synsstyrke for de enkelte lægemidler.

Der er foretaget en indirekte sammenligning af lægemidlerne vha. Buchers metode. Da effektmålet er kontinuert, foreligger der ikke relative effektforskelle. Vurderingen af effektmålet baseres dermed på de absolutte effektforskelle, se Tabel 8 for de absolutte forskelle ved 12 måneders opfølgningstid. Data for hvert af de kliniske studier, som analysen er baseret på, kan findes i Tabel 27 i bilag 7.

Tabel 8. Absolut effekt for gennemsnitlig ændring i synsstyrke (forskell i ETDRS-bogstaver ved 12 måneders opfølgningstid)

	Brolucizumab	Ranibizumab	Aflibercept	Ingen behandling (Sham)
Brolucizumab	-	-1,02 (-3,12; 1,08)	-0,66 (-1,97; 0,66)	16,34 (13,03; 19,65)
Ranibizumab		-	0,36 (-1,28; 2,00)	17,36 (14,81; 19,92)
Aflibercept			-	17,00 (13,96; 20,04)
Ingen behandling (Sham)				-

Det fremgår af Tabel 8, at alle tre lægemidler medfører en klinisk relevant forbedring af synsstyrken (over 15 ETDRS-bogstavers forbedring) sammenlignet med ingen behandling (sham). Effektestimerterne for synsstyrken viser mindre end 2 ETDRS-bogstavers forskel imellem de tre VEGF-hæmmerne (med dertilhørende smalle konfidensintervaller). Fagudvalget har i protokollen specificeret 10 ETDRS-bogstavers

forskel som værende MKRF, dvs. at der ikke er påvist klinisk betydende forskelle mellem de tre lægemidler. Resultaterne ved 24 måneders opfølgningstid viser samme mønster, dog endnu mere udtalt. Alle tre VEGF-hæmmere viser en forbedring i synsstyrken ved 24 måneders opfølgningstid på mere end 20 ETDRS-bogstaver sammenlignet med ingen behandling (sham), se Tabel 23 i bilag 7.

Fagudvalgets konklusion for effektmålet gennemsnitlig ændring i synsstyrke

Fagudvalget vurderer – baseret på de absolutte forskelle – at der ikke kan påvises en forskel mellem de tre lægemidler.

Bivirkninger

Som beskrevet i protokollen er effektmålet *bivirkninger* vigtigt for sammenligningen af lægemidlernes værdi, da der ses meget få alvorlige bivirkninger med den nuværende behandling.

Andel, som oplever alvorlige bivirkninger

For del-effektmålet *andel patienter, som oplever alvorlige bivirkninger* er fagudvalget interesseret i den samlede forekomst af uønskede hændelser og vil derfor fokusere på summen af okulære og non-okulære bivirkninger. Der er foretaget en indirekte sammenligning af lægemidlerne vha. Buchers metode. Af Tabel 9 fremgår effektestimaterne for de relative forskelle ved 12 måneders opfølgningstid. Data for hvert af de kliniske studier, som analysen er baseret på, kan findes i Tabel 29 i bilag 7.

Tabel 9. Relativ effekt for andel, som oplever alvorlige bivirkninger (12 måneders opfølgningstid)

	Brolucizumab	Ranibizumab	Aflibercept	Ingen behandling (Sham)
Brolucizumab	-	0,86 (0,52; 1,42)	0,86 (0,68; 1,10)	0,85 (0,41; 1,77)
Ranibizumab		-	1,00 (0,65; 1,56)	0,99 (0,58; 1,67)
Aflibercept			-	0,99 (0,50; 1,97)
Ingen behandling (Sham)				-

Ca. 15 % af patienterne, som modtager en VEGF-hæmmer, oplever en alvorlig uønsket hændelse, jf. Tabel 29 i bilag 7. Af Tabel 9 fremgår det, at ingen af de tre lægemidler medfører flere bivirkninger sammenlignet med ingen behandling (konfidensintervallerne overlapper alle en RR på 1). Der er dog usikkerheder forbundet med dette estimat, da alle konfidensintervallerne er brede og indeholder værdier, som kan betyde, at lægemidlerne er forbundet med flere bivirkninger end ingen behandling. Som det fremgår af Tabel 9, er der ingen forskel på de tre VEGF-hæmmere, da konfidensintervallerne for alle sammenligninger overlapper en RR på 1. Fagudvalget vurderer, at det er biologisk plausibelt, at VEGF-hæmmere kun medfører få systemiske bivirkninger, da de gives som en intravitreal injektion. Fagudvalget forventer derfor, at VEGF-hæmmere primært medfører okulære bivirkninger, hvoraf de vigtigste (subfoveal fibrose og behandlingskrævende inflammation) er specifikke effektmål eller del-effektmål. Øvrige okulære bivirkninger gennemgås i den narrative gennemgang af bivirkninger.

Fagudvalgets konklusion for del-effektmålet andel, der oplever alvorlige bivirkninger

Fagudvalget vurderer baseret på de relative forskelle, at der ikke kan påvises en forskel mellem de tre lægemidler.

Andel, som oplever behandlingskrævende inflammation

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

Behandlingskrævende inflammation kategoriseres efter sværhedsgrad: intraokulær inflammation, som kræver behandling med antibiotika pga. mistanke om intraokulær infektion, og intraokulær inflammation, hvor der ikke er mistanke om intraokulær infektion, som kræver behandling med binyrebarkhormon. Begge typer af behandlingskrævende inflammation er generende for patienten og kan medføre komplikationer, hvorfor det er nødvendigt med flere kontrolbesøg samt ovennævnte behandlinger.

Tabel 10. Hændelsesrater for andel af patienter, som oplever behandlingskrævende inflammation (24 måneders opfølgningstid*)

	Brolucizumab	Aflibercept	Effektforskel
HAWK & HARRIER	2,7 %	0,7 %	2,0 %-point (0,283; 6,712)

*"Data-on-file" leveret af Novartis (KI).

Novartis har indleveret data-on-file for brolucizumab (sammenlignet med aflibercept). Bayer og Novartis har ikke indleveret data for hhv. aflibercept og ranibizumab, og derfor kan en statistisk sammenligning ikke laves for effektmålet, som i stedet gennemgås narrativt.

De hyppigst rapporterede intraokulære inflammationer for VEGF-hæmmere er inflammation i regnbue- og strålelegeme (uveitis og iritis) samt inflammation i glaslegemet (vitritis). De fleste af disse bivirkninger er milde eller moderate, men på trods af dette vurderer fagudvalget, at inflammation medfører en risiko for komplikationer, som kan medføre synstab.

Fagudvalget vurderer, at de data, som fremgår af Tabel 10, viser, at brolucizumab medfører flere tilfælde af behandlingskrævende inflammation sammenlignet med aflibercept. Dette understøttes af den relative effektforskel RR 3,85 (1,41 to 10,6), hvilket svarer til fagudvalgets konklusion i vurderingsrapporten vedr. brolucizumab [1]. I de kliniske studier for hhv. ranibizumab og aflibercept opgøres kun intraokulær inflammation og ikke behandlingskrævende inflammation. Fagudvalget har derfor intet formelt datagrundlag for at kunne vurdere effektmålet mellem lægemidlerne på baggrund af disse studier. Fagudvalgets kliniske erfaring er, at der er meget lav forekomst af behandlingskrævende inflammation ved behandling med ranibizumab og aflibercept, og at hændelsesraten for denne bivirkning er sammenlignelig for de to lægemidler.

Fagudvalgets konklusion for del-effektmålet andel, der oplever behandlingskrævende inflammation

Fagudvalget vurderer på baggrund af de foreliggende data, at brolucizumab medfører flere tilfælde af behandlingskrævende inflammation sammenlignet med aflibercept. Der er intet datagrundlag for ranibizumab. Fagudvalget vurderer – baseret på klinisk erfaring – at der ikke er forskel på ranibizumab og aflibercept.

Narrativ gennemgang

Fagudvalget har nedenfor foretaget en narrativ gennemgang af bivirkninger, baseret på produktresuméerne for de tre VEGF-hæmmere. I disse angives bivirkninger i stedet for uønskede hændelser. Fagudvalget vurderer, at bivirkningsprofilerne overordnet set er sammenlignelige for brolucizumab 6 mg, ranibizumab 0,5 mg og aflibercept 2 mg. Fagudvalget vurderer, at de bivirkninger, som patienterne hyppigst rapporterer,

såsom kløe, irritation og blødninger i øjets slimhinde (konjunktivit) – omend de er 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 d. 14. april 2020.

Der 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 [15]. Da forekomsten af arterieokklusion potentielt hænger sammen med forekomsten af inflammation, mener fagudvalget, at dette underbygger bekymringen vedr. brolocizumab og del-effektområdet *behandlingskrævende inflammation*.

Nethinde vaskulitis er ikke 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 (aflibercept og ranibizumab) ikke medfører lignende bivirkninger.

Øvrige okulære bivirkninger

De hyppigst rapporterede bivirkninger ses i bilag 8, der er baseret på EMAs produktresuméer for alle lægemidlerne. Fagudvalget kan generelt ikke genkende hyppigheden af bivirkninger, der rapporteres for aflibercept, da der er i produktresuméet er opgjort langt flere bivirkninger, end der ses i dansk klinisk praksis.

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 $< 1/1.000$. For ranibizumab var de hyppigst rapporterede alvorlige okulære bivirkninger: inflammation i glaslegemet (vitritis), nethindeløsning, retinal blødning og konjunktival blødning. Mindre hyppige, men mere alvorlige rapporterede bivirkninger omfatter endophthalmitis, blindhed, nethindeløsning og grå stær.

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). Produktresuméer for alle tre VEGF-hæmmere henstiller til forsigtighed hos patienter med tidligere forbigående iltmangel i dele af hjernen (transitorisk iskæmisk attack) eller blodprop i hjertet inden behandling med VEGF-hæmmere [31–33].

Det angives desuden, 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, men er en mulig forklaring på, at nogle patienter stopper med at respondere på et givent lægemiddel, men kan opnå effekt på en anden VEGF-hæmmer.

Fagudvalgets konklusion for effektmålet bivirkninger

Vedr. del-effektmålene under bivirkninger vurderer fagudvalget:

- At der ikke kan påvises en forskel mellem de tre lægemidler for andel patienter, der oplever alvorlige bivirkninger.
- At der er hyppigere forekomst af retinal arterieokklusion, nethinde vaskulit og behandlingskrævende inflammation ved behandling med brolicizumab sammenlignet med aflibercept og ranibizumab.
- Udover de bivirkninger, som er nævnt ovenfor, er sikkerhedsprofilen overordnet ens for de tre VEGF-hæmmere.

Fagudvalget lægger størst vægt på de nævnte advarsler om alvorlige okulære bivirkninger (inflammation i nethindens blodkar (vaskulit) og blodprop i nethindearterier) og behandlingskrævende inflammation efterfulgt af andelen, der oplever alvorlige bivirkninger. Fagudvalget anser derfor aflibercept og ranibizumab for værende ligeværdige på effektmålet *bivirkninger*, hvorimod brolicizumab er en dårligere behandlingsmulighed end aflibercept og ranibizumab.

Livskvalitet

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

Der er foretaget en indirekte sammenligning af lægemidlerne vha. Buchers metode. Da effektmålet er kontinuert, foreligger der ikke relative effektforskelle. Vurderingen af effektmålet baseres dermed på de absolutte effektforskelle, se Tabel 11 for de absolutte forskelle ved 12 måneders opfølgningstid. Data for hvert af de kliniske studier, som analysen er baseret på, kan findes i Tabel 30 i bilag 7.

Tabel 11. Absolut effekt for livskvalitet (forskul i point på den kompositte VFQ-skala ved 12 måneders opfølgningstid)

	Aflibercept	Ranibizumab	Ingen behandling (Sham)
Aflibercept	-	-0,57 (-2,22; 1,07)	7,83 (4,86; 10,80)
Ranibizumab		-	8,40 (5,93; 10,87)
Ingen behandling (Sham)			-

Da der ikke er opgjort noget mål for usikkerheden forbundet med livskvalitetsdata for brolicizumab og aflibercept i HAWK- og HARRIER-studierne, var det ikke muligt at inkludere brolicizumab i analysen. Af

Tabel 11 fremgår det, at ranibizumab og aflibercept medfører en klinisk relevant forbedring af livskvalitet (over 5 points forbedring på den kompositte VFQ-25-skala) sammenlignet med ingen behandling (sham). Effektestimerne for livskvalitet viser mindre end 1 points forskel imellem de to VEGF-hæmmere (med dertilhørende smalle konfidensintervaller). Fagudvalget har i protokollen specificeret 5 points forskel som værende MKRF, dvs. at der ikke er påvist forskelle mellem de to lægemidler. Der er kun tilgængelige data for ranibizumab ift. livskvalitet ved længere opfølgningstid. Dette viser, at effekten på livskvalitet ved 96 ugers opfølgningstid bibeholdes, se Tabel 24 i bilag 7.

Fagudvalget har valgt at inddrage effektestimerne for brolocizumab og aflibercept fra HAWK- og HARRIER-studierne i en narrativ gennemgang. Disse viser en gennemsnitlig ændring fra baseline på hhv. 3,8 point og 2,6 point for brolocizumab og aflibercept, dvs. en effektforskel på 0,8 point ved 96 ugers opfølgning. Fagudvalget vurderer ud fra disse data, at der ikke er noget, som tyder på, at effekten af brolocizumab adskiller sig fra de to øvrige VEGF-hæmmere på effektmålet livskvalitet.

Fagudvalgets konklusion for effektmålet livskvalitet

Fagudvalget vurderer baseret på de absolutte forskelle, at der ikke kan påvises en forskel mellem aflibercept og ranibizumab. Baseret på effektestimerne for brolocizumab og aflibercept fra HAWK- og HARRIER-studierne, som viste ingen forskel imellem de to lægemidler, vurderer fagudvalget, at effekten af brolocizumab på patienternes livskvalitet er sammenlignelig med aflibercept og brolocizumab.

6.1.3 Evidensens kvalitet

Evidensens kvalitet er vurderet pr. direkte sammenligning, f.eks. sammenligningen mellem brolocizumab og aflibercept i HAWK- og HARRIER-studierne, se bilag 6 for GRADE-profilerne. Herefter vurderes evidensens kvalitet pr. indirekte sammenligning, f.eks. brolocizumab sammenlignet med ranibizumab, som værende den dårligste evidensens kvalitet af de to direkte sammenligninger, som indgår i den indirekte sammenligning. Denne vurdering tager primært udgangspunkt i evidensens kvalitet for de kritiske effektmål *synsstabilisering* og *subfoveal fibrose*.

Der foreligger to studier, som er publiceret separat, hhv. MARINA- og PIER-studierne, for sammenligningen mellem ranibizumab og ingen behandling. Der er udarbejdet en fælles GRADE-profil for disse studier.

Risikoen for bias vurderes til at være lav for de inkluderede studier.

Der foreligger en direkte sammenligning mellem brolocizumab og aflibercept (HAWK- og HARRIER-studierne). Evidensens kvalitet for de kritiske effektmål, *synsstabilisering* og *subfoveal fibrose*, er hhv. høj og lav. Derfor vurderes evidensens kvalitet samlet set til at være lav.

Der foreligger en direkte sammenligning mellem aflibercept og ranibizumab (VIEW1/2-studierne). Evidensens kvalitet for de kritiske effektmål, *synsstabilisering* og *subfoveal fibrose*, er hhv. høj og moderat. Derfor vurderes evidensens kvalitet samlet set til at være moderat.

Der foreligger en indirekte sammenligning mellem ranibizumab og brolocizumab. Evidensens kvalitet for de kritiske effektmål, *synsstabilisering* og *subfoveal fibrose*, er hhv. høj og kan ikke vurderes (da der ikke foreligger data). Derfor vurderes evidensens kvalitet samlet set til at være høj.

Evidensens kvalitet er samlet set **lav** for sammenligningen mellem brolocizumab og aflibercept, **moderat** for sammenligningen mellem aflibercept og ranibizumab og **høj** for sammenligningen mellem ranibizumab og brolocizumab (se Tabel 21 i bilag 6), hvilket betyder, at nye studier med hhv. høj, lav og meget lav sandsynlighed kan ændre konklusionen.

6.1.4 Øvrige forhold vedrørende behandlingen

Patientværdier og præferencer

Der er ikke udført en systematisk litteratursøgning for patientværdier og præferencer. Problemstillingen bliver hovedsageligt belyst ved at inddrage viden og erfaring fra fagudvalget. Bekvemmelighed (convenience) er en central overvejelse for patienterne ved valg af VEGF-hæmmer. Administrationen af VEGF-hæmmere sker ved intravitreal injektion, hvilket medfører ubehag for patienten. Der er stor forskel på, hvor mange behandlinger en patient har brug for (se afsnit 8). Dertil kommer, at mange patienter har brug for vedvarende behandling. Der er også transporttid forbundet med hver kontrol og behandling, da disse finder sted på hospitalet. Derfor er det en fordel for patienterne, hvis en VEGF-hæmmer kan gives færre gange end de øvrige behandlingsmuligheder. Dette er dog kun en faktor i den samlede overvejelse, hvor også effekt og bivirkninger skal inddrages. Mange patienter vælger f.eks. at blive i en behandling, de har erfaring med og tiltro til, selvom der kommer nye behandlingsmuligheder.

Opstart, skift og seponering

Fagudvalget har udarbejdet anbefalinger for opstart, skift og seponering samt monitorering af effekt for de udvalgte lægemidler baseret på klinisk erfaring.

Opstart (behandlingskriterier)

Fagudvalget vurderer, at langt de fleste patienter, som diagnosticeres med våd AMD, vil blive opstartet i behandling. Det skyldes, at det på diagnosetidspunktet ikke er muligt at skelne mellem, hvilke patienter der vil have respons af behandling. Dvs. at patienter med kliniske og parakliniske tegn på aktiv kar-nydannelse i årehinden vil blive behandlet med støddosis af VEGF-hæmmere. Synsstyrken vil derefter blive vurderet efter støddosis, og ved synsstyrke $\leq 0,1$ bør man overveje, om behandlingen skal fortsættes (se afsnit vedr. monitorering af effekt). Patientens synsstyrke på andet øje tages med i betragtning.

Fagudvalget vurderer dog, at patienter, som har meget dårligt syn, dvs. visus omkring 0,05/20 bogstaver, ofte ikke vil have effekt af behandling med VEGF-hæmmere. I disse tilfælde tages andre parametre med i overvejselsen, f.eks. synsstyrken på patientens andet øje og beslutning om opstart vil være op til den behandlende læges vurdering.

Patienter, som på diagnosetidspunktet vurderes at have betydende subfoveal fibrose, kan ikke tages i betragtning til behandling med VEGF-hæmmere, da behandlingseffekten vil være ringe. Desuden kan behandling med VEGF-hæmmere forværre fibrosen, hvilket medfører synsstab.

Monitorering af effekt og bivirkninger

Fagudvalget vurderer, at der er regionale forskelle i behandlingsregimer, særligt ift. monitorering af patienterne og kriterier for genbehandling, fortrinsvist udløst af forskellige udfordringer mht. kapacitet til behandlinger og kontrol. Fagudvalget understreger, at der i de år, VEGF-hæmmere har været tilgængelige, har været meget udvikling i mulige behandlingsregimer som f.eks. *pro-re-nata*, *treat-and-extend* og *observe-and-plan*-regimer. Den nuværende praksis på de forskellige afdelinger har taget afsæt i denne udvikling samt ressourceknaphed hvad angår personale, lokaler og udstyr. Fagudvalget vurderer, at nedenstående rummer de forskellige praksis, der benyttes i Danmark.

Patienterne vil under kontrolbesøgene blive undersøgt med følgende tests for at monitorere behandlingseffekten:

- Synsstyrken, fortrinsvis målt med ETDRS-tavle
- Bestemmelse af nethindetykkelse og morfologi med OCT-scanning (sammenlignes med resultater fra den forrige kontrol)
- Mulig oftalmoskopi eller vurdering af fundusfoto (til vurdering af blødninger og udvikling af rand-eksudater).

Hvis der **er** sygdomsaktivitet (defineret som tilstedeværelse af blødninger eller væskeophobning i nethinden eller synsforværring) efter støddosis, behandles der fortsat med 4-6 ugers intervaller.

Hvis sygdomsaktivitet **ikke** ses efter støddosis, bør forlængelse af behandlingsinterval eller pausering benyttes, se næste afsnit.

For at patienten tages i betragtning til vedligeholdelsesbehandling må patientens synsstyrke ikke være forværret under behandling med støddosis. Det skal desuden vurderes, om patientens synsstyrke er på et niveau, hvor der forventes at være synspotentiale. Fagudvalget vurderer, at dette som regel betyder, at patientens synsstyrke skal være omkring 0,1/35 ETDRS-bogstaver for at genbehandling overvejes, men at det vil være en klinisk vurdering af den enkelte patient. I særlige tilfælde kan patienter med dårligere syn behandles, f.eks. patienter, som kun har synsrest på ét øje eller god subjektiv funktionalitet. Dvs. at patientens subjektive oplevelse af behandlingseffekt også tages med i vurderingen.

Intraretinal væskeophobning er et tegn på sygdomsaktivitet ved våd AMD, men kan også opstå som en kompensationsmekanisme, hvis patienten har udviklet fibrose. Hvis der registreres sygdomsaktivitet ved flere på hinanden følgende kontroller, som tilsyneladende ikke bedres ved behandling med VEGF-hæmmere, skal patienten derfor udredes for differentialdiagnoser, og seponering skal overvejes.

Udover de nævnte kriterier for genbehandling indgår generelle overvejelser om patientens funktionsniveau, alder, tidligere oplevede gener ved behandling, synsstyrke på patientens andet øje, subjektive symptomer og patientens eget ønske også i den samlede vurdering.

Forlængelse af behandlingsinterval og pausering af behandling

- Anden komorbiditet (beskrives nedenfor) kan medføre pausering på tre måneder.
- Hvis der efter behandling ikke er tegn på sygdomsaktivitet, påbegyndes observation for at vurdere, om der ikke længere er behandlingsbehov.

For patienter, som har modtaget støddosis plus 3 yderligere behandlinger, og som ikke viser tegn på sygdomsaktivitet, kan forlængelse af behandlingsintervallet eller pausering overvejes. Der benyttes én af to fremgangsmåder (uprioriteret): 1) et *treat-and-extend*-regime, hvor intervallet mellem behandlinger langsomt forlænges (indtil maksimalt 16 uger), eller 2) et *observe-and-plan*-regime, hvor patienten møder til kontrol hver 2. eller 4. uge, indtil aktivitet ses igen, hvorefter behandling udføres. Ved *observe-and-plan*-regimet bliver varigheden fra seneste behandling, til man konstaterer ny aktivitet (minus 1-2 uger), til længden på det nye behandlingsinterval. For begge regimer gælder, at man arbejder hen imod at kunne planlægge op til tre behandlinger før næste kontrol. Ved efterfølgende kontroller regulerer man på behandlingsintervallet efter behov.

Hvis patienten kan behandles hver 12. uge og ikke viser tegn på sygdomsaktivitet efter 3 på hinanden følgende behandlinger, forsøges pausering af behandling. Patienten skal møde op til en kontrol 4-6 uger efter den sidste behandling. Hvis der fortsat ikke er sygdomsaktivitet, ophøres behandling. Hvis der ved kontrol er

tegn på sygdomsaktivitet igen, opstartes behandling igen med et behandlingsinterval på 8 uger. Det er fagudvalgets vurdering, at disse patienter har brug for vedvarende behandling, og at det derfor ikke er meningsfuldt at forsøge at pausere patientens behandling igen på et senere tidspunkt.

Derudover er det hyppigt, at patienten ønsker en pause fra behandling. Dette vil typisk resultere i en kortvarig pausering.

Seponering

Hvis det vurderes, at patienten ikke har gavn af (fortsat) behandling eller ikke ønsker fortsat behandling, bør behandlingen seponeres. Dette vurderes ved visuelle og anatomiske parametre som defineret under afsnittet vedr. monitorering af effekt og i samråd med patienten.

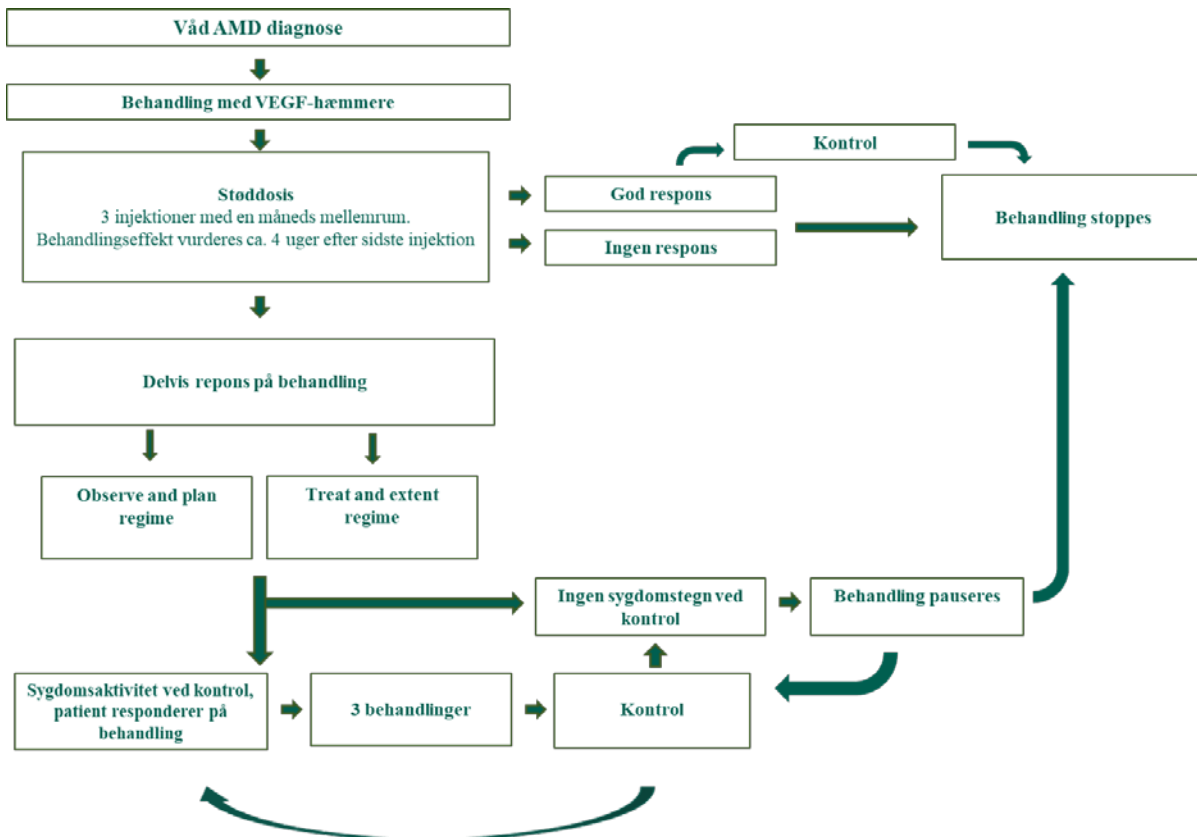
Øvrige årsager til seponering kan være:

- Dominerende præg af subfoveal fibrose og/eller atrofi af pigmentepitelet i fovea.
- Kronisk intraretinalt ødem, som ikke responderer på behandling, og serøs afløsning, som f.eks. kan være relateret til subretinal fibrose.
- Synsstyrke på mindre end 0,1/35 ETDRS-bogstaver.
- Ingen tegn på aktivitet 6 måneder efter sidste injektion.

Seponering grundet behandlingssvigt ses hyppigst ved opstart af behandling med VEGF-hæmmere, dvs. at patienten ikke opnår effekt af de første 3 måneders behandling (støddosis). Fagudvalget vurderer, at disse patienter har våd AMD, som formentlig ikke drives af øget VEGF-niveauer, og yderligere behandling med VEGF-hæmmere overvejes derfor ikke (dvs. at der ikke skiftes til en anden VEGF-hæmmer).

Som tidligere beskrevet kan der være årsager til, at en patient med synsstyrke mindre end det angivne (0,1/35 ETDRS-bogstaver) fortsat kan modtage behandling, f.eks. synsstyrke på patientens andet øje.

Figur 3. Oversigt over behandlingsregime for våd AMD i dansk klinisk praksis.



Skift mellem lægemidler

I de studier, der ligger til grund for EMA-godkendelserne, indgår der primært behandlingsnaive patienter (ikke tidligere behandlede patienter). Patientpopulationerne i de kliniske spørgsmål i denne behandlingsvejledning fokuserer derfor på behandlingsnaive patienter.

Fagudvalget vurderer, at patienter, som allerede er i behandling, ikke skal skiftes til et nyt første valg i tilfælde af en ny lægemiddelrekommandation. Det er fagudvalgets betragtning, at skift mellem lægemidler hos patienter, der allerede er velbehandlede, vil være u hensigtsmæssigt grundet håndtering i klinikken, besvær ved indstilling af patientens medicinering, og at patienterne ofte ønsker at forblive i en effektiv behandling.

Skift mellem lægemidler grundet manglende effekt

Det er fagudvalgets erfaring, at nogle patienter, som oplever behandlingssvigt på et senere tidspunkt i deres behandlingsforløb (dvs. efter minimum 6 måneders behandling), kan have gavn af behandling med en anden VEGF-hæmmer. Dette skyldes primært takyfylaksi, som er en øget tolerance for og dermed nedsat effekt af lægemidler, der gives i gentagende doser. I et retrospektivt studie udviklede 2 % af patienterne takyfylaksi og derved manglende respons [34]. I dansk klinisk praksis sker et sådant skifte hos meget få patienter, men i disse tilfælde kan skift til en anden VEGF-hæmmer overvejes.

Komorbiditet

Injektion med VEGF-hæmmere kan lede til forhøjet intraokulært tryk, og derfor skal patienter med dårligt kontrolleret glaukom kun behandles, hvis det intraokulære tryk er under 30 mmHg.

Der er en teoretisk risiko for, at vaskulære systemiske bivirkninger er forbundet med VEGF-hæmning. Tidligere er det derfor blevet anbefalet, at patienter, som indenfor de sidste tre måneder har haft en blodprop i hjertet eller apopleksi, ikke bør behandles med VEGF-hæmmere. Flere større kohorte-studier har dog vist, at der ikke er en øget forekomst af blodprop ved behandling med VEGF-hæmmere [35–37]. Fagudvalget vurderer derfor, at nyere evidens ikke underbygger at have kontraindikation på lægemidlerne.

6.1.5 Andre overvejelser for anbefalingen vedrørende valg af lægemidler

Kapacitetspres på øjenklinikker

Som specificeret i protokollen har kapacitetspres på øjenklinikkerne været betydende for, hvordan behandlingen tilrettes. En mulig årsag til de sidste par års stigning i forbruget af VEGF-hæmmere er, at hver patient i gennemsnit modtager flere injektioner, hvilket kan skyldes manglende kapacitet til kontrol af patienterne. Mange af landets øjenafdelinger har for at klare det høje antal af kontroller og behandlinger etableret en praksis, hvor patienter indkaldes til behandlinger med et fast interval, og hvor der ikke foretages kontrol af behandlingseffekten hver gang. Dette sparer speciallægeressourcer, men kan lede til flere injektioner pr. patient. Dermed er der risiko for, at nogle patienter overbehandles.

Administrationsfrekvens

Administrationsfrekvensen i studierne for de inkluderede lægemidler er hyppigere end det gennemsnitlige antal injektioner, som fagudvalget vurderer benyttes i dansk klinisk praksis (selv når der tages højde for ovenstående afsnit). Fagudvalget har i de kliniske spørgsmål vurderet effekt og sikkerhed af lægemidlerne på baggrund af doseringer og frekvenser som anvendt i studierne. Fagudvalget har i det kliniske sammenligningsgrundlag forsøgt at tage højde for forskelle i administrationsfrekvensen, herunder inddraget danske kliniske erfaringer vedr. administrationsfrekvensen.

Relation til behandlingsvejledninger vedr. DME og RVO

VEGF-hæmmerne aflibercept og ranibizumab benyttes også til behandling af visse patientpopulationer med diabetisk makulaødem (DME) og retinal veneokklusion (RVO). Brolucizumab har dog kun indikation til våd AMD. Der udarbejdes sideløbende med denne behandlingsvejledning også behandlingsvejledninger vedr. behandling af patienter med DME og RVO. I disse vil aflibercept og ranibizumab også indgå som interventioner.

6.1.6 Fra evidens til anbefaling

De indirekte analyser viser, at VEGF-hæmmerne aflibercept, brolucizumab og ranibizumab er ligeværdige hvad angår effekt. For effektmålerne *synsstabilisering* og *gennemsnitlig ændring i synsstyrke* vurderer fagudvalget, at der ikke kan påvises en forskel mellem lægemidlerne. For effektmålet *livskvalitet* vurderer fagudvalget, at der ikke kan påvises en forskel mellem aflibercept og ranibizumab. På baggrund af effektestimaterne for brolucizumab og aflibercept, som viser, at der ingen forskel er imellem de to lægemidler, vurderer fagudvalget, at effekten af brolucizumab på effektmålet *livskvalitet* er sammenlignelig med aflibercept.

Fagudvalget vurderer, at behandling med brolocizumab er forbundet med højere risiko for at få synstruende bivirkninger, sammenlignet med ranibizumab og aflibercept. Fagudvalget vurderer ud fra det foreliggende datagrundlag, at det ikke kan udelukkes, at brolocizumab medfører flere tilfælde af subfoveal fibrose, end der ses i dansk klinisk praksis, hvilket er i modsætning til det foreliggende datagrundlag for aflibercept og ranibizumab. Derudover er der øget risiko for at udvikle behandlingskrævende inflammation ved behandling med brolocizumab sammenlignet med aflibercept og ranibizumab. For del-effekt målet *andel, der oplever alvorlige bivirkninger*, vurderer fagudvalget, at der ikke kan påvises en forskel mellem de tre VEGF-hæmmere. Gennemgangen af bivirkningsprofilerne for lægemidlerne viste, at disse overordnet er ens for ranibizumab og aflibercept. Derimod er der flere synstruende bivirkninger såsom vaskulit og retinal arterieokklusion ved behandling med brolocizumab.

Jf. nyere studie og klinisk erfaring er administrationsfrekvensen af aflibercept og ranibizumab ens. De kliniske studier for brolocizumab indikerer, at der i gennemsnit kan spares én injektion henover 96 uger sammenlignet med aflibercept. Fagudvalget vurderer, at den højere risiko for at få synstruende bivirkninger ved behandling med brolocizumab ikke opvejes af øget effekt på synsstyrkeeffekt målene eller øget bekvemmelighed for patienten.

På baggrund af ovenstående vurderer fagudvalget, at brolocizumab er en dårligere behandlingsmulighed sammenlignet med aflibercept og ranibizumab grundet de hyppigere bivirkninger. Brolocizumab bør derfor ikke anvendes rutinemæssigt, men kun som et alternativ i særlige tilfælde, f.eks. hvor patienten er allergisk for indholdsstoffer i de øvrige lægemidler, eller hvor patienten har haft effekt af VEGF-hæmmere (dvs. aflibercept og/eller ranibizumab), men at denne effekt bortfalder.

7 Medicinrådets anbefaling

Tabel 12. Patienter med våd aldersrelateret makuladegeneration, som opfylder opstartskriterierne

Anbefaling	Lægemiddel	Gennemsnitlig behandlingslængde
Anvend til min. 95 % af populationen*	Aflibercept Ranibizumab	33 mdr.
Overvej		
Anvend ikke rutinemæssigt	Brolocizumab	
Anvend ikke		

*Procentsatsen angiver, hvor stor en andel af populationen der vil kunne behandles med det af lægemidlerne, som bliver førstevalg i en lægemiddelrekommandation. **Behandlingslængden varierer meget i patientpopulationen. Patienter behandles mellem 3 mdr. og 13 år, den gennemsnitlige behandlingslængde er 33 måneder, og medianen er 21 måneder.

8 Klinisk sammenligningsgrundlag

I det kliniske sammenligningsgrundlag beskriver fagudvalget patientpopulationen samt sammenligningsdosis for de ligestillede lægemidler over den relevante tidsperiode og identificerer relevante behandlingsforløbsparametre.

Der er *ikke* klinisk relevant forskel i effekt og bivirkninger mellem lægemidlerne aflibercept og ranibizumab. Lægemidlerne er derfor ligestillede som behandling til min. 95 % af patienterne med våd aldersrelateret makuladegeneration, som opfylder kriterierne for opstart som angivet i Medicinrådets anbefaling, se afsnit 6.1.4.

Tabel 13. Klinisk sammenligningsgrundlag ved 33 måneders behandling for en gennemsnitlig patient med våd AMD

Lægemiddel	Sammenligningsdosis	Sammenligningsperiode	Sammenligningsgrundlag
Aflibercept	2 mg i 0,05 ml injektionsvæske	33 måneder	14 sprøjter <i>Eller 7 hætteglas (hvis to sprøjter pr. hætteglas) eller 14 hætteglas (hvis én sprøjte pr. hætteglas)</i>
Ranibizumab	0,5 mg i 0,05 ml injektionsvæske	33 måneder	14 sprøjter*

*Dette tal reflekter gennemsnitlig behandlingsfrekvens for en gennemsnitlig patienter pr. år (ca. 5,1 injektioner) samt sammenligningsperioden.

Aflibercept udbydes på nuværende tidspunkt som et hætteglas og som en klargjort engangssprøjte.

Ranibizumab udbydes kun som en klargjort engangssprøjte.

Håndtering af hætteglas

Jf. produktresumet kan et hætteglas benyttes til én behandling. Standard praksis er, at en sygeplejerske klargør sprøjten, dvs. trækker op fra hætteglasset. Det er dog muligt at dele hætteglasset, så hele volumen i hætteglasset benyttes, dvs. at der klargøres to sprøjter pr. hætteglas, så to øjne kan behandles pr. hætteglas. Dette medfører stadig, at der til hver behandling benyttes den fulde EMA-indikerede dosis. Denne praksis kræver dog, at sprøjterne klargøres af apotekspersonale. Det forventes, at alle regioner fremadrettet vil benytte denne praksis.

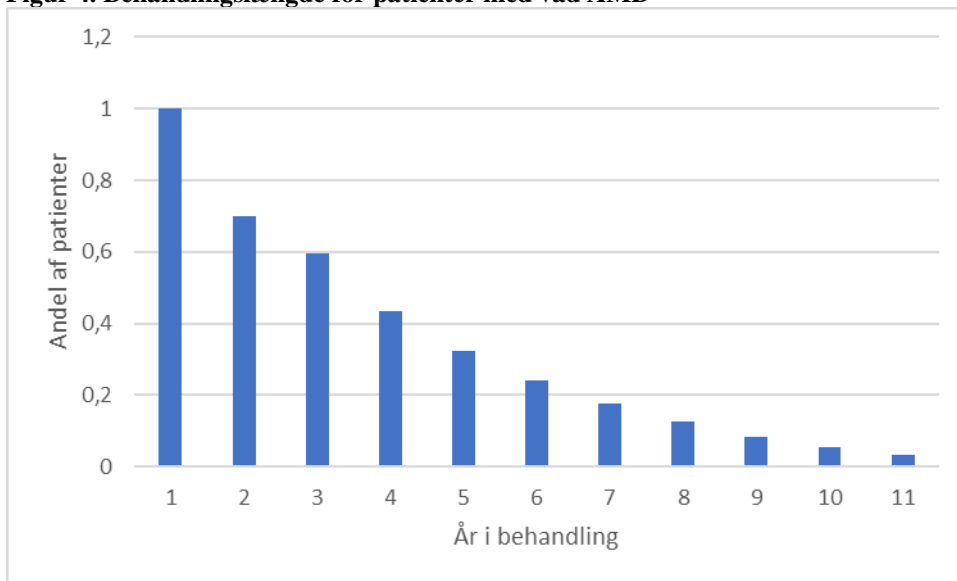
Antal patienter og behandlingsslængde

Nedenstående er baseret på data fra Region Hovedstaden og Region Sjælland. Fagudvalget finder, at dette giver et rimeligt datagrundlag, som reflekterer den danske befolkning. Antal prævalente patienter, der gives VEGF-hæmmere til behandling af våd AMD pr. år i Danmark, er 15.000 patienter. Da behandlingen gives pr. øje, finder fagudvalget det mere relevant at vurdere antal øjne i behandling. Dette tal var i 2019 ca. 18.000 øjne i Danmark. Antal nye øjne, der opstartes i behandling med VEGF-hæmmere pr. år i Danmark, er ca. 4.000 øjne.

Fagudvalget vurderer, at ca. 10. % af patienterne ingen effekt har af behandling i de første 3 måneder, og derfor ophører behandling. Desuden oplever ca. 15 % af patienterne så god effekt af opstarts- støddosis, at yderligere behandling ikke er nødvendig. Fagudvalget vurderer derfor, at antallet af patienter, der stopper med behandling med VEGF-hæmmere, er ca. 30 % i det første år. Udover disse patienter vil der løbende være patienter, som ophører behandling af forskellige grunde, bl.a. grundet bivirkninger, ubehag ved administrationsformen og patientpræference. Der har siden VEGF-hæmmere blev lanceret været en konstant stigning i antallet af patienter, som blev behandlet, således at flere patienter blev opstartet i behandling, end der blev afsluttet.

Perioden for sammenligningen imellem de tre VEGF-hæmmere er fastlagt til 33 måneder, da dette er den gennemsnitlige tid, en patient modtager behandling, se Figur 4 for oversigt over behandlingsslængde.

Figur 4. Behandlingslængde for patienter med våd AMD



Behandling af patienter med sygdom i begge øjne

Også her er der regionale forskelle, men nedenstående reflekterer bredden i praksis. Ca. 20-25 % af patienterne vil have våd AMD i begge øjne. Sygdomsaktiviteten kan for disse patienter være forskellig i de to øjne. Fagudvalget vurderer, at behandling af disse patienter vil blive tilrettelagt pr. øje, dog med det forbehold, at antal kontrolbesøg vil blive tilrettelagt efter det øje, som kræver hyppigst behandling for at sikre, at dette ikke underbehandles. Enkelte patienter ønsker ikke behandling på begge øjne samme dag.

Spild (af lægemidler)

Der er intet spild forbundet med de klargjorte engangssprøjter. Hvis ét hætteglas benyttes til én behandling, er der spild forbundet med hætteglas, da der i hvert hætteglas er lægemiddel til mere end én enkelt dosis. Hvis ét hætteglas benyttes til to behandlinger, er der intet spild forbundet med hætteglas.

Administrationsfrekvens

Fagudvalget vurderer, at eventuelle forskelle i behandlingsforløb primært opstår pga. forskel i administrationsfrekvens imellem de ligestillede VEGF-hæmmere. Derfor gennemgås dette i detaljer nedenfor.

Støddosis

Støddosis for de tre VEGF-hæmmere er ens.

I forbindelse med udarbejdelsen af det kliniske sammenligningsgrundlag har fagudvalget fundet, at den tid, lægen bruger, den tid, sekretæren bruger, de undersøgelser og analyser, der gennemføres i forbindelse med opstart af behandlingen (herunder kontrolbesøg og andre diagnostiske tests), og de transportomkostninger, patienten har, er ens for VEGF-hæmmerne.

Videre behandlingsforløb:

For alle ligestillede VEGF-hæmmere kan administrationsfrekvensen tilpasses den enkelte patient afhængigt af sygdomsaktivitet. Behandlingsforløbene kan altså være forskellig fra patient til patient. Fagudvalget har nedenfor identificeret de forskelle, der er mellem de forskellige VEGF-hæmmere i behandlingsforløbene.

Fagudvalgets erfaring er mest udførlig for aflibercept, hvorimod fagudvalget kun har benyttet ranibizumab til et fåtal af patienter i de sidste 4 år. Dvs. at klinisk erfaring ift. administrationsfrekvens for ranibizumab ikke er af nyere dato. Fagudvalget noterer dog, at Rival-studiet viste, at der ikke var forskel på effekt eller administrationsfrekvens for patienter på et "treat-and-extend"-regime ved behandling med ranibizumab og aflibercept [21].

I dansk klinisk praksis oplever fagudvalget, at hver patient behandles ca. 5 gange på et år. Dette resulterer i 14 injektioner pr. patient for en gennemsnitlig behandlingstid (33 måneder) for aflibercept og ranibizumab.

Forskelle i behandlingsforløb

Fagudvalget vurderer, at anæstesi og anvendelse af mikrobicid til desinfektion af huden omkring øjet samt af den okulære overflade er ens for de ligestillede VEGF-hæmmere.

Fagudvalget har i Tabel 14 defineret de få forskelle, de forventer, mellem de tre VEGF-hæmmere.

Fagudvalget har i gennemgangen af bivirkninger konkluderet, at der ikke er nævneværdige forskelle imellem ranibizumab og aflibercept.

Tabel 14. Forskelle i behandlingsforløb for et år

Lægemiddel	Aflibercept		Ranibizumab
	Hætteglas	Klargjorte sprøjter	Klargjorte sprøjter
Klargøring af behandling	Enten: 1) Sygeplejetid til at klargøre sprøjte (hvis én sprøjte pr. hætteglas) 2) Personale på apoteket klargør sprøjter (hvis to sprøjter pr. hætteglas)	-	-

Det udvidede sammenligningsgrundlag, som udarbejdes af Amgros, vil blive publiceret efter godkendelse af Medicinrådet.

9 Referencer

1. Medicinrådet. Medicinrådets vurdering af brolocizumab til behandling af våd aldersrelateret makuladegeneration. 2020;1–14.
2. Sundhed.dk. Våd aldersrelateret makuladegeneration [internet]. Tilgængelig fra: <https://www.sundhed.dk/sundhedsfaglig/laegehaandbogen/oeje/tilstande-og-sygdomme/nethinden/aldersrelateret-makuladegeneration-amd/>
3. 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)
4. 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.
5. Jayakrishna Ambati. Mechanisms of age-related macular degeneration. 2013;75(1):26–39.
6. 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;
7. 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.
8. Lim JJ. Age-related macular degeneration. *Age-Related Macular Degener*. 2002;1–533.
9. Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin (RADS). Baggrundsnotat for behandling af våd aldersrelateret makuladegeneration (våd AMD) Indholdsfortegnelse. 2016. s. 1-19.
10. Medicinrådet Danmark. Behandlingsvejledning inklusiv lægemiddelrekommandation for behandling af våd aldersrelateret makuladegeneration (våd AMD) Formål. 2017;1–3.
11. 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>
12. 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>
13. European Medicines Agency E. Scientific discussion Lucentis EPAR. 2007;1–56.
14. European Medicines Agency E. EPAR Eylea. 2011;44(January):1–6.
15. European Medicines Agency E. Assessment Report Beovu - Brolocizumab. 2019;31(December 2019).
16. Cochrane. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions [internet]. Tilgængelig fra: <https://training.cochrane.org/handbook/current>
17. Heier JS, Antoszyk AN, Pavan PR, Leff SR, Rosenfeld PJ, Ciulla TA, et al. Ranibizumab for Treatment of Neovascular Age-Related Macular Degeneration. A Phase I/II Multicenter, Controlled, Multidose Study. *Ophthalmology*. 2006;113(4):633–642.e4.
18. Dugel PU, Jaffe GJ, Sallstig P, Warburton J, Weichselberger A, Wieland M, et al. Brolocizumab

- 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>
19. Holz FG, Dugel PU, Weissgerber G, Hamilton R, Silva R, Bandello F, et al. Single-Chain Antibody Fragment VEGF Inhibitor RTH258 for Neovascular Age-Related Macular Degeneration: A Randomized Controlled Study. *Ophthalmology*. 2016;123(5):1080–9.
 20. Bressler NM, Chang TS, Suñer IJ, Fine JT, Dolan CM, Ward J, et al. Vision-Related Function after Ranibizumab Treatment by Better- or Worse-Seeing Eye. Clinical Trial Results from MARINA and ANCHOR. *Ophthalmology* [internet]. 2010;117(4):747–756.e4. Tilgængelig fra: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ophtha.2009.09.002>
 21. 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* [internet]. 2020;127(2):198–210. Tilgængelig fra: <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2019.08.023>
 22. Gillies MC, Hunyor AP, Arnold JJ, Guymer RH, Wolf S, Ng P, et al. Effect of Ranibizumab and Aflibercept on Best-Corrected Visual Acuity in Treat-and-Extend for Neovascular Age-Related Macular Degeneration: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Ophthalmol*. 2019;137(4):372–9.
 23. Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Epidemiol* [internet]. 1997;50(6):683–91. Tilgængelig fra: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9250266>
 24. Regillo CD, Brown DM, Abraham P, Yue H, Ianchulev T, Schneider S, et al. Randomized, Double-Masked, Sham-Controlled Trial of Ranibizumab for Neovascular Age-related Macular Degeneration: PIER Study Year 1. *Am J Ophthalmol*. 2008;145(2).
 25. Abraham P, Yue H, Wilson L. Randomized, double-masked, sham-controlled trial of ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration: PIER study year 2. *Am J Ophthalmol* [internet]. 2010;150(3):315–324.e1. Tilgængelig fra: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajo.2010.04.011>
 26. 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]. 2019;1–13. Tilgængelig fra: <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2019.04.017>
 27. Philip J. Rosenfeld, M.D., Ph.D., David M. Brown, M.D., Jeffrey S. Heier, M.D., David S. Boyer MD, Peter K. Kaiser, M.D., Carol Y. Chung, Ph.D., and Robert Y. Kim, M.D. for the MSG. Ranibizumab for Neovascular Age-Related Macular Degeneration. *N Engl J Med*. 2006;687–96.
 28. 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.
 29. 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.
 30. 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* [internet]. 2014;121(1):193–201. Tilgængelig fra: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ophtha.2013.08.011>
 31. European Medicines Agency E. Bilag i produktresumé 1 Lucentis.
 32. European Medicines Agency E. Bilag i produktresumé 1 Eylea.

33. EMA. Brolucizumab SpC. :1–49.
34. Eghøj MS, Sørensen TL. Tachyphylaxis during treatment of exudative age-related macular degeneration with ranibizumab. *Br J Ophthalmol*. 2012;96(1):21–3.
35. Etminan M, Maberley DA, Babiuk DW, Carleton BC. Risk of Myocardial Infarction and Stroke With Single or Repeated Doses of Intravitreal Bevacizumab in Age-Related Macular Degeneration. *Am J Ophthalmol* [internet]. 2020;163:53–8. Tilgængelig fra: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajo.2015.11.030>
36. Yashkin AP, Hahn P, Sloan FA. *HHS Public Access*. 2017;123(10):2225–31.
37. Dalvin LA, Starr MR, Abouchehade JE, Damento GM, Garcia M, Shah SM, et al. Association of Intravitreal Anti–Vascular Endothelial Growth Factor Therapy With Risk of Stroke, Myocardial Infarction, and Death in Patients With Exudative Age-Related Macular Degeneration. 2019;55905(5):483–90.

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

*Har ikke deltaget i arbejdet med behandlingsvejledningen.

Medicinrådets sekretariat

Medicinrådet Dampfærgevej 27-29, 3. 2100 København Ø + 45 70 10 36 00 medicinraadet@medicinraadet.dk
Sekretariatets arbejdsgruppe: Vibe Charlotte Nylander (projekt- og metodeansvarlig) Jette Østergaard Rathe (projektdeltager) Julie Breinholm Svarrer Jakobsen (projektdeltager) Anne Sønderbye (fagudvalgskordinator) Jan Odgaard Jensen (biostatistiker) Nicholas Fitzhugh (biostatistiker) Bettina Fabricius Christensen (informationsspecialist) Tenna Bekker (teamleder)

11 Versionslog

Version	Dato	Ændring
1.0	26. august 2020	Godkendt af Medicinrådet.

12 Bilag 1: Søgeprotokol

12.1 Medline og Embase søgeprotokol

#	Søgetermer	Resultater
1	Wet Macular Degeneration/ use medall	1919
2	(wet or neovascular* or exudative or age related or age-related).ti,ab. use medall	183572
3	(AMD or macula? degenerati* or macula? oedema? or macula? edema?).ti,ab. use medall	33444
4	2 and 3	18520
5	1 or 4	18696
6	Ranibizumab/ use medall	3348
7	(ranibizumab or Lucentis* or RG-3645 or RG3645 or RHUFAB).ti,ab. use medall	3885
8	aflibercept.nm. use medall	1218
9	(aflibercept or Eylea* or BAY-86-5321 or AVE005 or AVE0005 or "AVE 005" or "AVE 0005" or VEGF Trap-Eye).ti,ab. use medall	1819
10	brolucizumab.nm. use medall	3
11	(brolucizumab or Beovu* or RTH-258 or RTH258 or ESBA 1008).ti,ab. use medall	22
12	or/6-11	5727
13	randomized controlled trial.pt. use medall	499991
14	controlled clinical trial.pt. use medall	93526
15	random*.ab. use medall	1078244
16	placebo.ab. use medall	205194
17	clinical trials as topic.sh. use medall	190072
18	trial.ti. use medall	213457
19	or/13-18	1526885
20	5 and 12 and 19	540
21	(exp animals/ not humans/) use medall	4669535
22	(Case Reports or Comment or Editorial or Guideline or Letter or Meeting Abstract or Meta-Analysis or News or Observational Study or Practice Guideline or Review or Systematic Review).pt. use medall	6481990
23	(case report or meta-analysis or review).ti. use medall	696555
24	or/21-23	11054063
25	20 not 24	372
26	remove duplicates from 25	372
27	limit 26 to (english or danish or norwegian or swedish)	362
28	age related macular degeneration/ use oomezd	9321
29	wet macular degeneration/ use oomezd	2056
30	(wet or neovascular* or exudative or age related or age-related).ti,ab. use oomezd	230985
31	(AMD or macula? degenerati* or macula? oedema? or macula? edema?).ti,ab. use oomezd	46478
32	30 and 31	25516
33	28 or 29 or 32	27429
34	ranibizumab/ use oomezd	9378

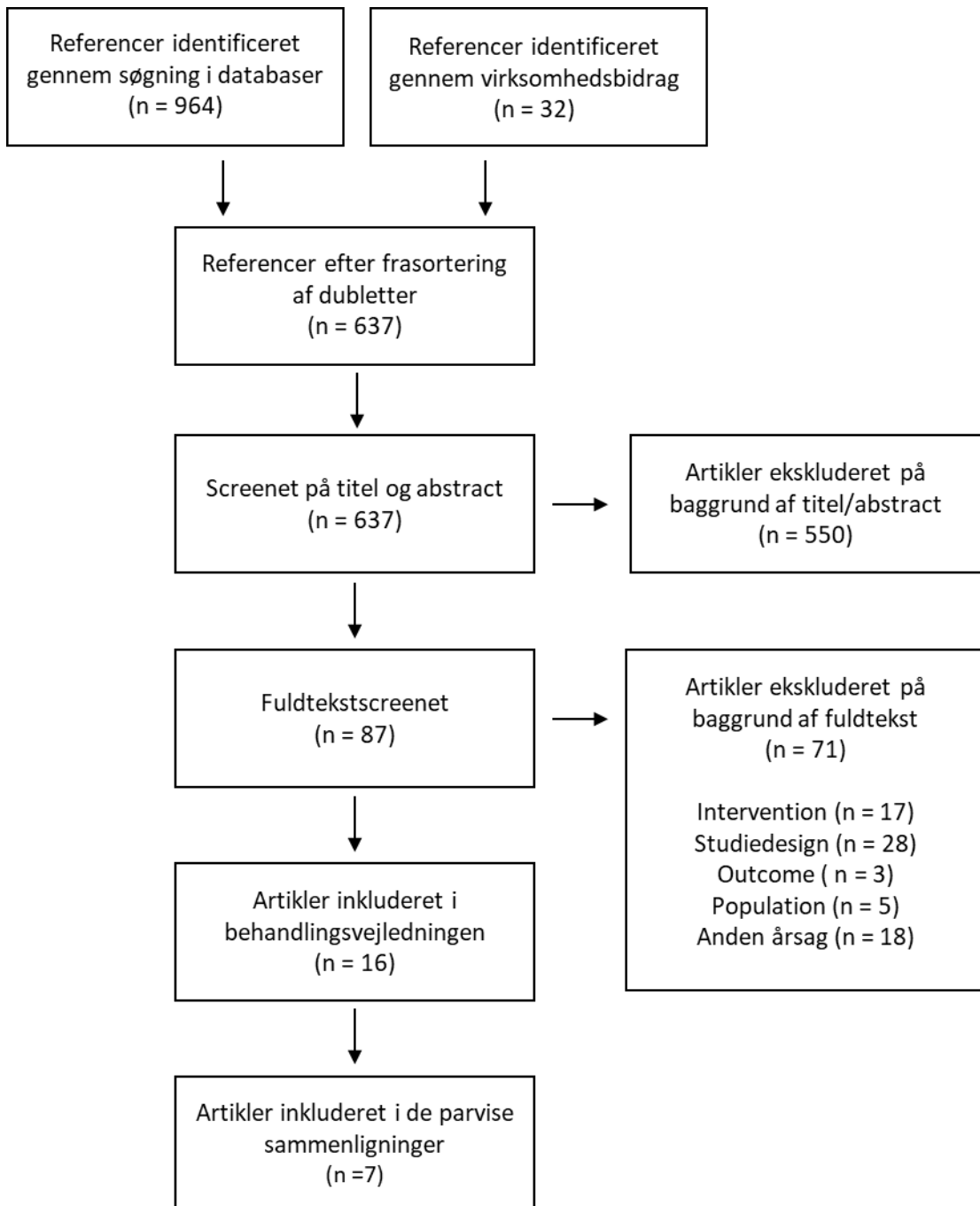
35	(ranibizumab or Lucentis* or RG-3645 or RG3645 or RHUFAB).ti,ab. use oomezd	5933
36	aflibercept/ use oomezd	5734
37	(aflibercept or Eylea* or BAY-86-5321 or AVE005 or AVE0005 or "AVE 005" or "AVE 0005" or VEGF Trap-Eye).ti,ab. use oomezd	3186
38	brolucizumab/ use oomezd	65
39	(brolucizumab or Beovu* or RTH-258 or RTH258 or ESBA 1008).ti,ab. use oomezd	43
40	or/34-39	13026
41	crossover procedure/ use oomezd	62168
42	double blind procedure/ use oomezd	169682
43	randomized controlled trial/ use oomezd	591093
44	single blind procedure/ use oomezd	37991
45	(random\$ or factorial\$ or crossover\$ or cross-over\$ or placebo\$ or (doubl\$ adj blind\$) or (singl\$ adj blind\$) or assign\$ or allocat\$ or volunteer\$).ti,ab,kw. use oomezd	2191657
46	or/41-45	2289173
47	33 and 40 and 46	810
48	((exp animal/ or exp invertebrate/ or animal experiment/ or animal model/ or animal tissue/ or animal cell/ or nonhuman/) not (human/ or normal human/ or human cell/)) use oomezd	6389513
49	(books or chapter or conference abstract or conference paper or conference review or editorial or letter or note or review).pt,st. use oomezd	9553179
50	(case report/ or case report.ti.) use oomezd	2463900
51	or/48-50	16965183
52	47 not 51	397
53	remove duplicates from 52	390
54	limit 53 to (english or danish or norwegian or swedish)	370
55	27 or 54	732
56	remove duplicates from 55	489

12.2 Central søgeprotokol

#	Søgetermer	Resultater
1	[mh "wet macular degeneration"] or "age related macular degeneration":kw or "wet macular degeneration":kw	1043
2	((wet or neovascular* or exudative or age-related) NEAR/5 (AMD or macula? next degenerati*)):ti,ab	2958
3	#1 or #2	3053
4	(ranibizumab or Lucentis* or RG-3645 or RG3645 or RHUFAB):ti,ab,kw	1944
5	(aflibercept OR Eylea* OR "VEGF Trap Eye"):ti,ab,kw	781
6	(brolucizumab OR Beovu* OR RTH258):ti,ab,kw	38
7	#3 and (#4 or #5 or #6)	999
8	("conference abstract" or review):pt	186017
9	(clinicaltrials.gov or trialsearch or meeting):so	334116
10	NCT*:so	181526

11	#8 or #9 or #10	512017
12	#7 not #11 in Trials	475

13 Bilag 2: Flowdiagram for litteraturudvælgelse, RCT



14 Bilag 3: Inkluderede studier der ikke benyttes i datagrundlaget

Tabel 15. Oversigt over inkluderede studier, der ikke benyttes i datagrundlaget

Publikation	Studienavn	Fase	Lægemiddel	Komparator	Opfølgningstid	Brugt til dataekstraktion
Holz, 2016		I / II	Brolucizumab (RTH258)	Ranibizumab	6 måneder	Nej, single dose-studie
Heier, 2006		I / II	Ranibizumab	Sham	30 uger	Nej, kortere opfølgning og verteporfin som komparator
Dugel et al., 2017	OSPREY	II	Brolucizumab	Aflibercept	56 uger	Nej, behandlingsregime anderledes, er et andet end øvrige studier (primært hver 8. uge fremfor hver 12. uge)
Bressler et al., 2019	MARINA og ANCHOR	III	Ranibizumab	Sham	24 måneder	Nej, i ANCHOR-studiet benyttes en forkert komparator
Suñer, 2009	MARINA og ANCHOR	III	Ranibizumab	Sham	12 months	Nej, i ANCHOR-studiet benyttes en forkert komparator (Verteporfin)
Gillies et al., 2019	RIVAL	IV	Ranibizumab	Aflibercept	12 måneder	Nej, treat-and-extend-regime
Gillies et al., 2020	RIVAL	IV	Ranibizumab	Aflibercept	24 måneder	Nej, treat-and-extend-regime
Ogura, 2015	View2	III	Aflibercept	Ranibizumab	52 uger	Nej, subgruppe-analyse af japanske patienter, data er en del af Heier-, Schmidt- og Yuzuwa-artikler

15 Bilag 4: Studiekarakteristika

HAWK og HARRIER

HAWK- og HARRIER-studierne [26] er begge fase III, randomiserede, kontrollerede, dobbelt-blindede studier, der undersøger effekt og sikkerhed af brolocizumab sammenlignet med aflibercept hos behandlingsnaive patienter med våd AMD. Det primære effektmål er gennemsnitlig ændring fra baseline (BCVA) til uge 48.

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. Analysepopulationen bestod af alle patienter, der havde modtaget behandling, og som havde data efter baseline (HAWK: N=1078 og HARRIER: N=739).

Der blev givet en støddosis på tre månedlige injektioner i alle behandlingsgrupperne. Vedligeholdelsesbehandling (efter støddosis) med aflibercept blev indgivet med 8-ugers intervaller indtil uge 96 i overensstemmelse med produktresuméet på tidspunktet for studierne begyndelse. 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 præ-specificerede 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).

VIEW1 og VIEW2

VIEW1 og VIEW2-studierne er begge randomiserede, sham-kontrollerede, dobbelt-blindede fase III-studier, der undersøger effekt og sikkerhed ved brug af aflibercept og ranibizumab hos patienter med våd AMD. Studiedesignet var ens i begge studier. VIEW1-studiet (N=1217) blev udført i USA og Canada, og VIEW2-studiet (N=1240) blev udført i Europa, Asien, Japan og Latinamerika. I begge studier blev patienterne randomiseret 1:1:1:1 til 0,5 mg aflibercept hver 4. uge, 2 mg aflibercept hver 4. uge, 2 mg aflibercept hver 8. uge (efter 3 indledende månedlige injektioner) eller ranibizumab 0,5 mg hver 4. uge. Efterfølgende blev patienterne inddelt i behandlingsgrupper stratificeret ud fra en forudbestemt central randomisering med en afbalanceret allokering styret af et interaktivt computersystem. Kun ét øje pr. patient blev randomiseret.

Patienterne blev undersøgt på dagen for behandlingsstart og hver 4. uge op til uge 52 samt én uge efter første behandling til sikkerhedsvurdering (efterfølgende sikkerhedsvurderinger skete telefonisk). Hvert 4-ugers-besøg inkluderede BCVA-vurdering og en grundig undersøgelse af øjet. NEI VFQ-25-vurderingen fandt sted ved screening i uge 12, 24, 36 og 52. Der blev registreret bivirkninger ved hvert besøg.

I begge studier var det primære effektmål andelen af patienter, der bibeholdt synsstyrke (defineret som tab på <15-ETDRS bogstaver), ved uge 52; gennemsnitlig ændring i baseline (BCVA). Andre vigtige effektmål var ændring i bedst korrigerede synsskarphed (BCVA), anatomiske mål (central nethindetykkelse målt ved OCT), livskvalitet (målt med VFQ-25) og sikkerhed (bl.a. inflammation).

Det fulde analysesæt omfattede alle randomiserede patienter, der modtog én dosis af lægemidlerne og havde som minimum en BCVA-vurdering ved baseline samt mindst en efterfølgende. Manglende data blev imputeret ved brug af *last observation carried forward*-metoden

MARINA

MARINA-studiet er et randomiseret, dobbeltblindet, kontrolleret fase III-studie, der har undersøgt effekten og sikkerheden af ranibizumab hos patienter med våd AMD. Studiet blev udført i USA, hvor patienterne (N=716) blev randomiseret 1:1:1 til 0,3 mg ranibizumab (N=238), 0,5 mg ranibizumab (N=240) eller sham-injektioner (N=238) med månedlige intervaller i to år (24 injektioner i et øje).

Det primære effektmål var andelen af patienter, der mistede synsstyrke svarende til <15 ETDRS bogstaver fra baseline til 12. måned (ud fra ETDRS-skalaen). Sekundære effektmål ved 24 måneder inkluderede bl.a. gennemsnitlig ændring i antal af ETDRS-bogstaver sammenlignet med baseline, andel patienter med synstab < 15 ETDRS-bogstaver, gennemsnitlig ændring i central nethindetykkelse, livskvalitet målt med VFQ-25 ved baseline og ved 1, 2, 3, 6, 9, 12, 18 og 24 måneder samt sikkerhed. Verteporfin-behandling var tilladt som tillægsbehandling for patienter med overvejende klassisk våd AMD.

Lægen, der administrerede injektionen, vidste hvorvidt patienten modtog ranibizumab- eller sham-behandling, men var ikke opmærksom på ranibizumab-dosis. Den evaluerende læge og patienterne var dog blindede.

Alle effektanalyser blev udført på ITT-populationen. Manglende data blev imputeret ved brug af *last observation carried forward*-metoden.

PIER

PIER-studiet [24,25] er et fase IIIb, randomiseret, dobbeltblindet, placebo-kontrolleret studie, som undersøger effekt og sikkerhed af ranibizumab sammenlignet med sham hos patienter med CNV sekundært til våd AMD. Studiet blev foretaget i Californien, hvor 184 patienter blev randomiseret til at modtage henholdsvis 0,3 mg (N=60) og 0,5 mg (N=61) ranibizumab, mens en kontrolgruppe (N=63) ingen behandling fik. Der blev givet en støddosis efterfulgt af behandling hver 3. måned i 2 år. Efter uge 12 var cross-over tilladt.

Randomisering blev stratificeret ud fra bedste synsstyrke (VA) ved baseline (≤ 54 ETDRS bogstaver, ≥ 55 ETDRS bogstaver), CNV-type (minimalt klassisk, okkult uden klassisk, overvejende klassisk) og studiecenter. Diagnostiske test blev udført ved 3., 5., 8., 12. og 24. måned og blev

evalueret af et centralt læsecenter. Patienterne gennemgik en komplet okulær undersøgelse, herunder VA-vurdering ved hver test. Ét øje pr. patient blev studeret.

Det primære effektmål var gennemsnitlig ændring fra baseline (VA) til 12. måned. Sekundære effektmål ved 24 måneder inkluderede bl.a. gennemsnitlig ændring i antal af ETDRS-bogstaver sammenlignet med baseline, andel patienter med synstab <15 ETDRS-bogstaver, gennemsnitlig ændring i central nethindetykkelse sammenlignet med baseline målt ved OCT, livskvalitet målt med VFQ-25 ved baseline og efter 6, 12, 18 og 24 måneder samt sikkerhed (opjort i okulære og ikke-okulære uønskede hændelser).

Analyserne blev udført via intention-to-treat (ITT), og manglende data blev imputeret ved brug af *last observation carried forward*-metoden.

16 Bilag 5: Baselinekarakteristika

Tabel 16. Oversigt over patienternes baselinekarakteristika

Karakteristika		HAWK		HARRIER		MARINA		PIER		VIEW1		VIEW2	
		Brol. 6 mg (N = 360)	Aflib. 2 mg (N = 360)	Brol. 6 mg (N = 370)	Aflib. 2 mg (N = 369)	Ran. 0,5 mg (N = 240)	Sham (N = 238)	Ran. 0,5 mg (N = 61)	Sham (N = 63)	Aflib. 2 mg (N = 301)	Ran. 0,5 mg (N = 304)	Aflib. 2 mg (N = 306)	Ran. 0,5 mg (N = 291)
Alder	gennemsnit (SD), år	76,7 (8,95)	76,2 (8,80)	74,8 (8,58)	75,5 (7,87)	77 (8)	77 (7)	78.8 (7,9)	77.8 (7.1)	77.9 (8,4)	78.2(7.6)	73.8 (8.6)	73.0 (9.0)
Køn	n, mænd, (%)	155 (43,1)	166 (46,1)	160 (43,2)	157 (42,5)	88 (36,7)	79 (33,2)	28 (45,9)	20 (31,7)	123 (40,9)	132 (43,4)	131 (42,8)	122 (41,9)
	n, kvinder, (%)	205 (56,9)	194 (53,9)	210 (56,8)	212 (57,5)	152 (63,3)	159 (66,8)	33 (54,1)	43 (68,3)	178 (59,1)	172 (56,6)	175 (57,2)	169 (58,1)
Etnicitet	Kaukasier, (%)	285 (79,2)	287 (79,7)	340 (91,9)	341 (92,4)	232 (96,7)	231 (97,1)	56 (91,8)	59 (93,7)	287 (95,3)	296 (97,4)	217 (70,9)	213 (73,2)
	Asiat, (%)	61 (16,9)	53 (14,7)	22 (5,9)	23 (6,2)					1 (0,3)	0	69 (22,5)	60 (20,6)
	Afroamerikaner, (%)	1 (0,3)	1 (0,3)	1 (0,3)	0					4 (1,3)	1 (0,3)	2 (0,7)	1 (0,3)
	Indfødt amerikaner / indfødt Alaska, (%)	9 (2,5)	17 (4,7)	5 (1,4)	4 (1,1)								
	Andet, n (%)	3 (0,8)	1 (0,3)	2 (0,5)	1 (0,3)	7 (2,9)	8 (3,3)	5 (8,2)	4 (6,3)	9 (3,0)	7 (2,3)	18 (5,9)	17 (5,8)
Synsstyrke	Mean (SD), bogstaver	60,8 (13,7)	60,0 (13,92)	61,5 (12,6)	60,8 (12,9)	53,7 (2,8)	53,6 (14,1)	53,7 (15,5)	55,1 (13,9)	Baseline BCVA: 55.7±2.8	Baseline BCVA 54.0±13.4	Baseline BCVA 51.6±13.9	Baseline BCVA 53.8±13.5
	≤ 55 bogstaver, n (%)	101 (28,1)	116 (32,2)	102 (27,6)	107 (29,0)	117 (48,8)	109 (45,8)	27 (44,3)	25 (39,7)				
	≥55 bogstaver, n (%)	259 (71,9)	244 (67,8)	298 (72,4)	262 (71)	123 (51,2)	129 (54,2)	34 (55,7)	38 (60,3)				
Central <i>subfield</i> tykkelse (CST)	Mean (SD), µm	463,1 (166,6)	457,9 (146,4)	473,6 (171,4)	465,3 (151,2)	NR	NR	NR	NR	301 324.4 (111.2)	304 315.3 (108.3)	306 342.6 (124.0)	291 325.9 (110.9)

Type af choroidal neovaskularisering (CNV)	Overvejende klassisk (%) ^a	113 (31,4)	116 (32,3)	154 (41,6)	144 (39,5)	0	0	14 (22,2)	14 (22,2)	71 (23,6)	82 (27,0)	88 (28,8)	70 (24,1)
	Minimalt klassisk (%)	39 (10,8)	34 (9,5)	33 (8,9)	34 (9,3)	91 (37,9)	87 (36,6)	18 (29,5)	20 (31,7)	110 (36,5)	101 (33,2)	106 (34,6)	104 (35,7)
	Skjult (okkult, m (%) ^b	208 (57,8)	209 (58,2)	183 (49,5)	187 (51,2)	149 (62,1)	151 (63,4)	30 (49,2)	29 (46,0)	118 (39,2)	115 (37,8)	110 (35,9)	116 (39,9)
Læsionsområdeforbundet med central subfield tykkelse (CNV)	Mean (SD), mm ²	4,6 (4,1)	4,4 (3,7)	2,6 (2,8)	2,9 (3,95)	3,5 (2,6)	3,5 (2,5)	3,99 (2,61)	4,25 (3,55)	6,89 (5,2)	6,99 (5,5)	8,22 (5,9)	8,01 (5,7)
Væske status	Subretinal væske til stede, (%)	250 (69,4)	245 (68,1)	251 (67,8)	268 (72,6)	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR
	Intraretinal væske/cyste til stede, (%)	194 (53,9)	194 (53,9)	149 (40,3)	139 (37,7)								
	Subretinal pigmentepitelvæske til stede, (%)	168 (46,7)	158 (43,9)	125 (33,8)	127 (34,4)								

17 Bilag 6: Evidensens kvalitet og GRADE

Tabel 17. 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 & HARRIER	Lav	Lav	Lav	Lav	Lav	Lav
VIEW1 & VIEW2	Lav	Lav	Lav	Lav	Lav	Lav
PIER	Lav	Lav	Lav	Lav	Lav	Lav
MARINA	Lav	Lav	Lav	Lav	Lav	Lav

Tabel 18. GRADE, brolocizumab sammenlignet med aflibercept (direkte sammenlignet i HAWK- og HARRIER-studierne)

Certainty assessment							№ of patients		Effect		Certainty	Importance
№ of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Brolocizumab	Aflibercept	Relative (95 % CI)	Absolute (95 % CI)		
Synsstabilisering												
2	randomised trials	not serious	not serious	not serious	not serious	none	674/730 (92.3%)	675/729 (92.6%)	RR 1,00 (0,98 to 1,02)	-	⊕⊕⊕⊕ HIGH	CRITICAL
Synsstyrke (visus)												
2	randomised trials	not serious	not serious	not serious	not serious	none	730	729		-0,66 ETDRS-bogstaver (-1,97;0,66)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	IMPORTANT
Subfoveal fibrose												
2	randomised trials	not serious	serious ^a	not serious	serious ^b	none	151/730 (20.7%)	136/729 (18.7%)	RR 1,13 (0,90 to 1,37)	-	⊕⊕○○ LOW	CRITICAL
Bivirkninger – andel, der oplever bivirkninger												
2	randomised trials	not serious	not serious	serious	serious ^b	none	190/730 (26.0%)	223/729 (30.6%)	RR 0.86 (0.68 to 1.1)	-	⊕⊕⊕○ MODERATE	IMPORTANT
Bivirkninger – behandlingskrævende inflammation												
2	randomised trials	not serious	not serious	not serious	not serious	none	20/730 (2,7%)	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 ^c	none	730	729	-		⊕⊕⊕○ MODERATE	IMPORTANT

^{a)} Effektforskellen mellem brolocizumab og aflibercept er forskellig i de to studier, hvilket medfører usikkerhed ift. konklusionen for effektforskellen imellem de to lægemidler.

^{b)} Konfidensintervallet er bredt, og der er derfor usikkerhed forbundet med effektforskellen.

^{c)} Der er intet estimat for usikkerheden forbundet med effektestimater, men da effekten bibeholdes over tid, vurderes dette ikke som værende problematisk.

Table 19. GRADE, aflibercept compared with ranibizumab (direct comparison in VIEW1 and VIEW2)

Certainty assessment							№ of patients		Effect		Certainty	Importance
№ of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Aflibercept	Ranibizumab	Relative (95 % CI)	Absolute (95 % CI)		
Synsstabilisering												
2	randomised trials	not serious	not serious	not serious	not serious	none	576/607 (94.9%)	561/595 (94.3%)	RR 1.01 (0.98 to 1.03)	-	⊕⊕⊕⊕ HIGH	CRITICAL
Synsstyrke (visus)												
2	randomised trials	not serious	not serious	not serious	not serious	none	607	595	-	-0,36 ETDRS-bogstaver (-2;1,28)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	IMPORTANT
Subfoveal fibrose												
2	randomised trials	not serious	not serious	not serious	serious ^a	none	13/607 (2,1%)	12/595 (2,0%)	RR 1,06 (0.49;2,31)		⊕⊕⊕○ MODERATE	CRITICAL
Bivirkninger – andel, der oplever bivirkninger												
2	randomised trials	not serious	not serious	not serious	Serious ^a	none	101/610 (16.6%)	102/595 (17.1%)	RR 1,01 (0,64;1,55)	-	⊕⊕⊕○ MODERATE	IMPORTANT
Bivirkninger – behandlingskrævende inflammation												
												IMPORTANT
Livskvalitet												
2	randomised trials	not serious	not serious	not serious	not serious	none	301	304	-	-0,57 point (-2,22;-1,07)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	IMPORTANT

^{a)} Konfidensintervallet er bredt, og der er derfor usikkerhed forbundet med effektforskellen.

Tabel 20. GRADE, sammenligning ranibizumab og ingen behandling (MARINA og PIER)

Certainty assessment							№ of patients		Effect		Certainty	Importance
№ of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Ranibizumab	Ingen behandling	Relative (95 % CI)	Absolute (95 % CI)		
Synsstabilisering												
2	randomised trials	not serious	not serious	not serious	not serious	none	282/301 (92,4%)	178/301 (59,1%)	RR 1,6 (1,36;1,89)	-	⊕⊕⊕⊕ HIGH	CRITICAL
Synsstyrke (visus)												
2	randomised trials	not serious	not serious	not serious	not serious	none	240	238	-	17,36 ETDRS-bogstaver (14,81;19,92)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	IMPORTANT
Subfoveal fibrose												
												CRITICAL
Bivirkninger – andel, der oplever bivirkninger												
2	randomised trials	not serious	not serious	not serious	serious ^a	none	63/239 (26,4%)	53/236 (22,5%)	RR 0,99 (0,58;1,67)	-	⊕⊕⊕○ MODERATE	IMPORTANT
Bivirkninger – behandlingskrævende inflammation												
												IMPORTANT
Livskvalitet												
1	randomised trials	not serious	Serious ^b	not serious	not serious	none	240	238	-	8,4 point (5,93;10,87)	⊕⊕⊕○ MODERATE	IMPORTANT

^{a)} Konfidensintervallet er bredt, og der er derfor usikkerhed forbundet med effektforskellen.

^{b)} Der foreligger kun ét studie.

Table 21. Samlet oversigt over evidens kvalitet

	Syns-stabilisering	Subfoveal fibrose	Gennemsnitlig ændring i synsstyrke	Andel, der ophører behandling grundet bivirkninger	Inflammation	Livskvalitet	Samlet
Brolucizumab vs. aflibercept	⊕⊕⊕⊕ HIGH	⊕⊕○○ LOW	⊕⊕⊕⊕ HIGH	⊕⊕⊕○ MODERATE	⊕⊕⊕⊕ HIGH	⊕⊕⊕○ MODERATE	⊕○○ LOW
Aflibercept vs. ranibizumab	⊕⊕⊕⊕ HIGH	⊕⊕⊕○ MODERATE	⊕⊕⊕⊕ HIGH	⊕⊕⊕○ MODERATE	-	⊕⊕⊕⊕ HIGH	⊕⊕⊕○ MODERATE
Ranibizumab vs. brolucizumab*	⊕⊕⊕⊕ HIGH	-	⊕⊕⊕⊕ HIGH	⊕⊕⊕○ MODERATE	-	⊕⊕⊕○ MODERATE	⊕⊕⊕⊕ HIGH

*Der foreligger ikke en GRADE-vurdering for effektmålet subfoveal fibrose for den indirekte sammenligning, grundet forskelle i andel patienter med subfoveal fibrose i aflibercept armene, i HAWK og HARRIER studierne på den ene side og ranibizumab i VIEW 1&2 studier på den anden side. Derfor blev det vurderet at en formel indirekte sammenligning med Buchers metode ikke ville give meningsfulde resultater.

18 Bilag 7: Dataekstraktion og supplerende resultater

Tabel 22. Den relative effekt for synsstabilisering ved 96 ugers opfølgningstid

	Brolucizumab	Aflibercept	Ranibizumab
Brolucizumab	-	1,00 (0,97; 1,03)	1,01 (0,97; 1,05)
Aflibercept	1,00 (0,97; 1,03)	-	1,01 (0,98; 1,04)
Ranibizumab*	0,99 (0,95; 1,03)	0,99 (0,96; 1,02)	-

*Datagrundlaget for ranibizumab udgøres kun af MARINA-studiet.

Tabel 23. Absolut effekt for gennemsnitlig ændring i synstyrken ved 96 ugers opfølgningstid

	Brolucizumab	Ranibizumab	Aflibercept	Sham/phot
Brolucizumab	-	-0,57 (-2,98; 1,84)	-0,27 (-1,80; 1,25)	20,93 (17,01; 24,85)
Ranibizumab	0,57 (-1,84; 2,98)	-	0,30 (-1,56; 2,16)	21,50 (18,34; 24,66)
Aflibercept	0,27 (-1,25; 1,80)	-0,30 (-2,16; 1,56)	-	21,20 (17,58; 24,82)
Sham/photo	-20,93 (-24,85; -17,01)	-21,50 (-24,66; -18,34)	-21,20 (-24,82; -17,58)	-

*Datagrundlaget for ranibizumab udgøres kun af MARINA-studiet.

Tabel 24. Absolut effekt for livskvalitet ved 96 ugers opfølgningstid

		Effekttestimat (KI)
Ranibizumab	Sham	11 (8,26;13,74)

Tabel 25. Data, som ligger til grund for analyserne synsstabilisering, 12 måneder

	Brolucizumab (%)	Aflibercept (%)
HAWK	93,6	94,5
HARRIER	96,2	95,2
	Aflibercept	Ranibizumab
VIEW1	94,4	93,8
VIEW2	95,4	94,8
	Ranibizumab	Sham
PIER	90,2	49,2
MARINA	94,6	62,2

Tabel 26. Data, som ligger til grund for analyserne synsstabilisering, 24 måneder

	Brolucizumab (%)	Aflibercept (%)
HAWK	91,9	92,6
HARRIER	92,9	92,5
	Aflibercept	Ranibizumab
VIEW1 og VIEW2	92,4	91,6
	Ranibizumab	Sham
PIER	-	-
MARINA	-	-

Tabel 27. Data, som ligger til grund for analyserne gennemsnitlig ændring i synsstyrken, ETDRS-bogstaver, 12 måneder

	Brolucizumab ETDRS-bogstaver	Aflibercept ETDRS-bogstaver
HAWK	6,4	7
HARRIER	6,9	7,6
	Aflibercept	Ranibizumab
VIEW1	7,9	8,1
VIEW2	8,9	9,4
	Ranibizumab	Sham
PIER	-0,2	-16,3
MARINA	7,2	-10,4

Tabel 28. Data, som ligger til grund for analyserne gennemsnitlig ændring i synsstyrken, ETDRS-bogstaver, 24 måneder

	Brolucizumab ETDRS-bogstaver	Aflibercept ETDRS-bogstaver
HAWK	5,6	5,6
HARRIER	6,1	6,6
	Aflibercept	Ranibizumab
VIEW1 og VIEW2	7,6	7,9
	Ranibizumab	Sham
PIER	-	-
MARINA	6,6	-14,9

Tabel 29. Data, som ligger til grund for analyserne uønskede hændelser, 12 måneder

	Brolucizumab (%)	Aflibercept (%)
HAWK	16,1	19,7
HARRIER	11,9	12,8
	Aflibercept	Ranibizumab
VIEW1	17,8	22,1
VIEW2	15,3	12,0
	Ranibizumab	Sham
PIER	16,4	24,2
MARINA	26,4	22,0

Tabel 30. Data, som ligger til grund for analyserne livskvalitet, 12 måneder

	Brolucizumab VFQ-point	Aflibercept VFQ-point
HAWK	-	-
HARRIER	-	-
	Aflibercept	Ranibizumab
VIEW1	5,1	4,9
VIEW2	4,9	6,3
	Ranibizumab	Sham
PIER	-	-
MARINA	5,6	-2,8

19 Bilag 8: Bivirkningsoversigt

Tabel 31. Okulære bivirkninger: almindelige til sjældne bivirkninger, opdelt efter hyppighed

<i>Meget almindelig (≥ 1/10)</i>			<i>Almindelig (≥ 1/100 til < 1/10)</i>			<i>Ikke almindelig (≥ 1/1.000 til < 1/100)</i>			<i>Sjælden (≥ 1/10.000 til < 1/1.000)</i>		
<i>Aflibercept</i>	<i>Brolucizumab</i>	<i>Ranibizumab</i>	<i>Aflibercept</i>	<i>Brolucizumab</i>	<i>Ranibizumab</i>	<i>Aflibercept</i>	<i>Brolucizumab</i>	<i>Ranibizumab</i>	<i>Aflibercept</i>	<i>Brolucizumab</i>	<i>Ranibizumab</i>
Nedsat visus		Vitrit	Rift i det retinale pigmentepitel	Nedsat synsskarphe	Rift i det retinale pigmentepitel	Endoftalmitis	Blindhed	Blindhed	Blindhed		Stigning i det intraokulære tryk
Konjunktival blødning		corpus vitreum-løsning	Løsning af det retinale pigmentepitel	Nethinde-blødning	Løsning af det retinale pigmentepitel	Retinaløsning	Endoftalmitis	Endoftalmitis	Traumatisk katarakt		
Øjensmerter		Synsforstyrrelser	Retinal degeneration	Uveitis	Retinal degeneration	Rift i retina	Nethinde-arterie-okklusion	Betændelse i øjets forakammer	Vitritis		
		Øjensmerter	Vitrealt blødning	Iritis	Uveitis	Iritis	Nethindeløsning	Corneaødem	Hypopyon		
		Nethinde-blødning	Katarakt	Glaslegemesammenfald	Iritis	Uveitis	Konjunktival hyperæmi	Cornea-epiteldefekt			
		Glaslegemeløsning	Kortikal katarakt	Nethinderift	Grå stær	Iridocyklitis	Øget tåresekretion	Hypopyon			
		Øjenirritation	Nukleær katarakt	Katarakt	Katarakt	Linse-uklarheder	Unormal følelse i øjet	Konjunktival hyperæmi			
		Røde øjne	Cataracta subcapsularis	Konjunktival blødning	Glaslegeme-blødning	Cornea-epiteldefekt	Løsning af retinalt pigmentepitel	Cornea-epiteldefekt			
		Øget tåreflod	Cornea-erosion	Mouches volantes	Øjenbetændelse	Irritation på injektionsstedet	Vitritis	Smerter på injektionsstedet			
		Blefaritis	Cornea-abrasion	Øjensmerter	Øjenirritation	Unormal fornemmelse i øjet	Inflammation i forreste kammer	Øjenlågsirritation			
		Tørre øjne	Forhøjet intraokulært tryk	Forhøjet intraokulært tryk	Hornhindebetændelse	Irritation af øjenlåget	Iridocyklitis	Hornhindebetændelse			
		Røde øjne	Sløret syn	Konjunktivitis	Hævede øjenlåg	Lysvej i forreste kammer	Flares i forreste kammer	Lysfølsomhed i øjet			
		Øjenkløe	Flyvende myg	Rift i retinalt pigmentepitel	Nethindeløsning	Corneaødem	Corneaødem				

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	Ranibizumab	Aflibercept	Brolucizumab	Ranibizumab	Aflibercept	Brolucizumab	Ranibizumab	Aflibercept	Brolucizumab	Ranibizumab
		Mouches volantes	Sammenfald af glaslegemet	Sløret syn	Nethindetårer		Glaslegemeblødning				
		Konjunktival blødning	Smerte på injektionsstedet	Abrasion af cornea	Regnbuehindebetændelse						
			Fornemmelse af fremmedlegeme i øjet	Punktformet keratitis	Øjenirritation						
			Øget tåredannelse		Lysvej i forreste kammer						
			Øjenlågsødem		Øjenblødning						
			Blødning på injektionsstedet		Sløret syn						
			Keratitis punctata		Posterior kapselopacifikation						
			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.