

Tillæg til Medicinrådets behandlingsvejledning vedrørende lægemidler til retinal veneokklusion

Direkte indplacering af faricimab

Tillæg

Om Medicinrådet

Medicinrådet er et uafhængigt råd etableret af Danske Regioner.

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

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

Om Medicinrådets behandlingsvejledning

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

Medicinrådets behandlingsvejledning og en evt. omkostningsanalyse kan danne baggrund for Medicinrådets lægemiddelrekommandation til regionerne.

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

Rådet kan beslutte, at en behandlingsvejledning skal behandles på ny, hvis der fremkommer nye og væsentlige oplysninger af betydning for behandlingsvejledningens indhold. Det kan f.eks. dreje sig om nye lægemidler til indikationen eller nye oplysninger om sikkerheden af lægemiddelbehandlingen. En ændring kan udmønte sig i, at behandlingsvejledning opdateres med ny information, eller der udgives et tillæg til behandlingsvejledningen.

Dokumentoplysninger

Godkendelsesdato	24. oktober 2024
-------------------------	------------------

Ikrafttrædelsesdato	24. oktober 2024
----------------------------	------------------

Dokumentnummer	163924
-----------------------	--------

Versionsnummer	Version 1.0
-----------------------	-------------



Sagsoplysninger

Lægemiddel	Faricimab, 6 mg dosering
Indikation	Synsnedsettelse på grund af makulaødem sekundært til retinal veneokklusion
Lægemiddelfirma	Roche Pharmaceuticals A/S
ATC-kode	S01LA09

Sagsbehandling

Anmodning modtaget fra ansøger	7. november 2023
Fyldestgørende ansøgning modtaget (dag 0)	4. juli 2024
Udkast til tillægget sendt til Amgros og virksomheden	13. september 2024
Rådets godkendelse af tillæg	24. oktober 2024
Sagsbehandlingstid (opgjort i arbejdsdage)	16 uger (80 arbejdsdage)
Fagudvalg	Fagudvalget vedrørende øjensygdomme



Indholdsfortegnelse

Begreber og forkortelser	4
1. Baggrund	5
2. Metode.....	7
3. Resultater	8
3.1 Studie- og populationskarakteristik: BALATON-studiet og COMINO-studiet	8
3.1.1 Databehandling og analyse.....	12
3.1.2 Effekt på synsstyrke, nethindetykkelse og livskvalitet.....	13
3.1.3 Bivirkninger	14
3.1.4 Risiko for bias.....	15
3.1.5 Fra evidens til anbefaling	15
4. Referencer	16
5. Sammensætning af fagudvalg.....	17
6. Versionslog	18
7. Bilag.....	19
7.1 Bilag 1 - Cochrane – risiko for bias.....	19

© Medicinrådet, 2024
Publikationen kan frit refereres
med tydelig kildeangivelse.

Sprog: dansk
Format: pdf
Udgivet af Medicinrådet, 24. oktober 2024



Begreber og forkortelser

- AMD:** Aldersrelatereret makuladegeneration
- Ang-2:** Angiopoietin-2
- BCVA:** *Best corrected visual acuity*
- CST:** Central *subfield* tykkelse
- DME:** Diabetisk makulaødem (*Diabetic macula edema*)
- EMA:** Det Europæiske Lægemiddelagentur (*European Medicines Agency*)
- EPAR:** *EMAs public assessment report*
- ETDRS:** *Early Treatment Diabetic Retinopathy Study*
- HR:** *Hazard ratio*
- KI:** Konfidensinterval
- OCT:** Optisk kohærens tomografi (*Optical coherence tomography*)
- OR:** *Odds ratio*
- PBI** Personaliseret behandlingsinterval
- PICO:** *Population, intervention, comparator and outcome*
- RR:** Relativ risiko
- RVO** Retinal veneokklusion, blodprop i nethindens vener
- VEGF:** *Vascular endothelial growth factor*
- VFQ:** *Visual Function Questionnaire*



1. Baggrund

Dette tillæg er udarbejdet som følge af Roche Pharmaceuticals A/S' anmodning om, at faricimab vurderes ved en direkte indplacering i Medicinrådets behandlingsvejledning vedr. lægemidler til retinal venokklusion ([RVO](#)). Medicinrådet har vurderet, at faricimab kan vurderes ved en direkte indplacering i behandlingsvejledningen. I den nuværende behandlingsvejledning er aflibercept (2 mg) og ranibizumab ligestillede og mulige førstevalg til patientpopulationen. Medicinrådet vurderer i dette tillæg effekt og sikkerhed af faricimab ved en direkte sammenligning med aflibercept. Baseret på konklusionen fra denne vurdering vil faricimab blive rangeret ift. de øvrige lægemidler i behandlingsvejledningen. Medicinrådet udarbejder derfor ikke en sammenligning af faricimab med ranibizumab.

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

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

Faricimab inkluderes som intervention i de kliniske spørgsmål defineret i Medicinrådets behandlingsvejledning vedr. lægemidler til RVO:

Klinisk spørgsmål 1

Er der klinisk betydelige forskelle mellem VEGF-hæmmere til behandling af patienter med nethinde grenveneokklusion med centralt ødem?

Population

Patienter med blodprop i nethindens grenvene (grenveneokklusion) og centralt ødem, der ikke tidligere har modtaget behandling med en VEGF-hæmmer.

Intervention

Aflibercept
Faricimab
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 1.



Klinisk spørgsmål 2

Er der klinisk betydende forskelle mellem VEGF-hæmmere til behandling af patienter med nethinde centralveneokklusion?

Population

Patienter med blodprop i nethindens centralvene (centralveneokklusion), der ikke tidligere har modtaget behandling med VEGF-hæmmer.

Intervention

Aflibercept
Faricimab
Ranibizumab

Komparator

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

Effekt mål

Se Tabel 1.

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

Effekt mål*	Vigtighed	Måleenhed	Mindste klinisk relevante forskel
Synsstyrke (visus), synstabilisering	Kritisk	Andel patienter med synstab mindre end 15 ETDRS-bogstaver.	5 procentpoint
Synsstyrke (visus), gennemsnitlig forskel	Vigtig	Gennemsnitlig ændring i antal af ETDRS-bogstaver.	10 ETDRS-bogstaver
Central nethindetykkelse	Kritisk	Gennemsnitlig ændring i central nethindetykkelse målt ved OCT.	50 mikrometer
Bivirkninger	Vigtig	Andel patienter, der oplever alvorlige bivirkninger.	5 procentpoint
		Andel patienter med behandlingskrævende inflammation.	3 procentpoint
		Kvalitativ gennemgang af bivirkningstyperne med henblik på at vurdere alvorlighed, håndterbarhed og tyngde.	Narrativ vurdering



Effekt mål*	Vigtighed	Måleenhed	Mindste klinisk relevante forskel
Livskvalitet	Vigtig	Gennemsnitlig ændring i patientoplevet livskvalitet bedømt ved Visual Function Questionnaire (VFQ).	5 procentpoint

Fagudvalget ønsker data med en så lang opfølgningstid som muligt. Hvis der er forskel på måden, de enkelte effekt mål opgøres på tværs af studier, vil fagudvalget vurdere, hvorvidt effekt målene er sammenlignelige.

Faricimabs virkningsmekanisme

Faricimab er et humaniseret immunoglobulin G1-antistof, der hæmmer to forskellige mekanismer: angiopoietin-2 (Ang-2) og vaskulær endotel vækstfaktor A (VEGF-A).

Ang-2 forårsager vaskulær ustabilitet, og Ang-2 og VEGF-A øger synergistisk vaskulær permeabilitet og stimulerer neovaskularisering. Faricimab reducerer således vaskulær permeabilitet og inflammation, hæmmer patologisk angiogenese og genopretter vaskulær stabilitet.

Faricimab dosering

Produktresuméet angiver følgende dosering: 6 mg (intravitreal injektion) hver fjerde uge i tre eller flere indledende konsekutive måneder. Derefter tilpasses behandlingen den enkelte patient med et *treat-and-extend*-regime, hvor der kan være op til 4 måneder mellem injektionerne.

I studierne af faricimab (BALATON og COMINO) modtog deltagerne en injektion hver fjerde uge i de første 24 uger, hvorefter et *treat-and-extend*-regime indtil 72 uger efter baseline resulterede i 4,8 injektioner i BALATON og 5,6 injektioner i COMINO.

2. Metode

På baggrund af det kliniske spørgsmål i behandlingsvejledningen har Roche Pharmaceuticals A/S (herefter omtalt som virksomheden) indsendt dokumentation baseret på BALATON-studiet og COMINO-studiet. Medicinrådet vurderer, at dokumentationen er udarbejdet i overensstemmelse med Medicinrådets metoder og kan danne grundlag for dette tillæg til behandlingsvejledningen.



3. Resultater

3.1 Studie- og populationskarakteristik: BALATON-studiet og COMINO-studiet

BALATON inkluderede patienter med nethinde grenveneokklusion med centralt ødem, mens COMINO inkluderede patienter med nethinde centralveneokklusion eller hemiretinal veneokklusion. Begge studier er randomiserede (1:1), multicenter, non-inferioritets fase 3-studier, som undersøger effekt og sikkerhed af 24-ugers behandling med faricimab 6 mg hver fjerde uge sammenlignet med aflibercept 2 mg hver fjerde uge hos patienter med RVO [1]. Efter uge 24 blev alle patienterne behandlet efter et treat-and-extend faricimab-regime med et maksimalt behandlingsinterval på 16 uger indtil uge 72.

De primære inklusionskriterier var fovea centralis-involveret makulaødem pga. RVO diagnosticeret senest 4 måneder før screeningen, *best-corrected visual acuity* (BCVA) mellem 73 og 19 bogstaver og *central subfield thickness* (CST) > 325 mm.

Patienterne var blindet vedrørende aflibercept versus faricimab og vedrørende doseringsintervallerne efter uge 24 (ved brug af *sham*-injektioner). Følgende parter var blindet: *Principal investigators*, de undersøgende læger, *photographers* and optisk kohærens tomografi (OCT)-teknikere, studie-koordinatorer og BCVA-testere. Det primære effektmål var ændring i BCVA vurderet ved gennemsnitlig ændring i antal ETDRS-bogstaver fra baseline til uge 24.

Randomiseringen var stratificeret på baggrund af baseline BCVA (BALATON: ≥ 55 bogstaver vs. ≤ 54 bogstaver; COMINO: ≥ 34 bogstaver, 35-54 bogstaver og ≥ 55 bogstaver) og verdensdel (USA og Canada, Asien og resten af verden). Der blev randomiseret 1282 i de to studier tilsammen (553 i BALATON og 729 i COMINO). I BALATON-studiet var der 276 patienter i faricimab-armen og 277 i aflibercept-armen. I COMINO-studiet var der 366 i faricimab-armen og 363 i aflibercept-armen. Baselinekarakteristika ses i Tabel 5-1 for BALATON og i Tabel 5-2 for COMINO.

Tabel 5-1. Oversigt over baselinekarakteristika i BALATON

	BALATON (8-12)		
	Faricimab 6 mg Q4W N=276	Aflibercept 2 mg Q4W N=277	Alle patienter N=553
Alder, år - Median (min-max)	65,0 (35-93)	64,0 (28-88)	64,0 (28-93)
Alder – n (%)			
< 65 år	133 (48,2 %)	144 (52,0 %)	277 (50,1 %)



	BALATON (8-12)		
	Faricimab 6 mg Q4W N=276	Aflibercept 2 mg Q4W N=277	Alle patienter N=553
≥ 65år	143 (51,8 %)	133 (48,0 %)	276 (49,9 %)
Køn – n (%)			
Kvinde	133 (48,2 %)	147 (53,1 %)	280 (50,6 %)
Mand	143 (51,8 %)	130 (46,9 %)	273 (49,4 %)
'Race'*			
'Black or African Americans'	6 (2,2 %)	7 (2,5 %)	13 (2,4 %)
'White'	172 (62,3 %)	172 (62,1 %)	344 (62,2 %)
'Asian'	90 (32,6 %)	94 (33,9 %)	184 (33,3 %)
'American Indian or Alaska Native'	3 (1,1 %)	0 (0 %)	3 (0,5 %)
'Native Hawaiian or other Pacific Islander'	1 (0,4 %)	0 (0 %)	1 (0,2 %)
'Unknown'	4 (1,4 %)	4 (1,4 %)	8 (1,4 %)
BCVA (bogstaver)			
Median (min-max)	60,0 (19,0-76,0)	60,0 (21,0-73,0)	60,0 (19,0-76,0)
BCVA (bogstaver) kategori			
≤ 34 (20/200 eller værre)	N/A	N/A	N/A
> 34 (bedre end 20/200) - < 55 (værre end 20/80)	N/A	N/A	N/A
≤ 54 (20/80 eller værre)	89 (32,2 %)	90 (32,5 %)	179 (32,4 %)
≥ 55 (20/80 eller bedre)	187 (67,8 %)	187 (67,5 %)	374 (67,6 %)
CST (ILM-BM) (mikrometer)			
n	275	275	550
Gennemsnit (SD)	558,32 (177,03)	558,12 (180,26)	558,22 (178,49)



	BALATON (8-12)		
	Faricimab 6 mg Q4W N=276	Aflibercept 2 mg Q4W N=277	Alle patienter N=553
Median (min-max)	518,00 (281,0-1154,0)	506,00 (290,0-1208,0)	511,50 (281,0-1208,0)
Mangler/Ikke-graderbar	1	2	3
Makulør iskæmisk non-Perfusion			
n	276	277	553
Ja	49 (17,8 %)	48 (17,3 %)	97 (17,5 %)
Nej	70 (25,4 %)	66 (23,8 %)	136 (24,6 %)
Missing/ikke-graderbar	157 (56,9 %)	163 (58,8 %)	320 (57,9 %)
Intraokulært tryk (mmHg)			
n	276	276	552
Gennemsnit (SD)	14,57 (2,88)	14,48 (2,94)	14,52 (2,91)
Median (min-max)	14,00 (7,0 - 21,0)	14,00 (7,0 - 22,0)	14,00 (7,0 - 22,0)

*Ansøgers terminologi. Forkotelser: BCVA - Best Corrected Visual Acuity; BM - Bruch's membrane; c- Internal Limiting Membrane; SD - Standard Deviation; QW4 – hver fjerde uge.

Tabel 5-2. Oversigt over baselinekarakteristika i COMINO

	COMINO (8-12)		
	Faricimab 6 mg Q4W N=366	Aflibercept 2 mg Q4W N=363	Alle patienter N=729
Alder, år - Median (min-max)	67,0 (22-100)	66,0 (27-95)	66,0 (22-100)
Alder – n (%)			
< 65 år	162 (44,3 %)	158 (43,5 %)	320 (43,9 %)
≥ 65år	204 (55,7 %)	205 (56,5 %)	409 (56,1 %)
Køn – n (%)			



	COMINO (8-12)		
	Faricimab 6 mg Q4W N=366	Aflibercept 2 mg Q4W N=363	Alle patienter N=729
Kvinde	173 (47,3 %)	163 (44,9 %)	336 (46,1 %)
Mand	193 (52,7 %)	200 (55,1 %)	393 (53,9 %)
'Race'*			
'Black or African Americans'	10 (2,7 %)	13 (3,6 %)	23 (3,2 %)
'White'	243 (66,4 %)	253 (69,7 %)	496 (68,0 %)
'Asian'	89 (24,3 %)	88 (24,2 %)	177 (24,3 %)
'American Indian or Alaska Native'	2 (0,5 %)	3 (0,8 %)	5 (0,7 %)
'Native Hawaiian or other Pacific Islander'	0 (0 %)	1 (0,3 %)	1 (0,1 %)
'Unknown'	21 (5,7 %)	5 (1,4 %)	26 (3,6 %)
RVO subtype			
n	365	359	724
Central retinal Veneokklusion	303 (83,0 %)	294 (81,9 %)	597 (82,5 %)
Hemiretinal veneokkusion	62 (17,0 %)	65 (18,1 %)	127 (17,5 %)
BCVA (bogstaver)			
Median (min-max)	54,0 (19,0-87,0)	54,0 (19,0-73,0)	54,0 (19,0-87,0)
BCVA (bogstaver) kategori			
≤ 34 (20/200 eller værre)	79 (21,6 %)	80 (22,0 %)	159 (21,8 %)
> 34 (bedre end 20/200) - < 55 (værre end 20/80)	106 (29,0 %)	105 (28,9 %)	211 (28,9 %)
≤ 54 (20/80 eller værre)	N/A	N/A	N/A
≥ 55 (20/80 eller bedre)	181 (49,5 %)	178 (49,0 %)	359 (49,2 %)
CST (ILM-BM) (microns)			



	COMINO (8-12)		
	Faricimab 6 mg Q4W N=366	Aflibercept 2 mg Q4W N=363	Alle patienter N=729
n	359	359	718
Gennemsnit (SD)	702,21 (244,00)	721,07 (242,86)	711,64 (243,44)
Median (min-max)	668,00 (266,0-1500,0)	701,00 (281,0-1419,0)	684,00 (266,0-1500,0)
Mangler/Ikke-graderbar	7	4	11
Makulør iskæmisk non-Perfusion			
n	366	363	729
Ja	38 (10,4 %)	37 (10,2 %)	75 (10,3 %)
Nej	194 (53,0 %)	177 (48,8 %)	371 (50,9 %)
Missing/ikke-graderbar	134 (36,6 %)	149 (41,0 %)	283 (38,8 %)
Intraokulært tryk (mmHg)			
n	366	363	729
Gennemsnit (SD)	14,89 (3,06)	14,97 (3,17)	14,93 (3,11)
Median (min-max)	15,00 (7,0 - 25,0)	15,00 (7,0 - 26,0)	15,00 (7,0 - 26,0)

*Ansøgers terminologi. Forkotelser: BCVA - Best Corrected Visual Acuity; BM - Bruch's membrane; CST - Central Subfield Thickness; ILM - Internal Limiting Membrane; SD - Standard Deviation ; QW4 – hver fjerde uge.

3.1.1 Databehandling og analyse

BALATON- og COMINO-studierne er designet med henblik på at vise non-inferioritet for effekt på synsstyrke, og der er anvendt en non-inferioritetsgrænse på 4 ETDRS-bogstaver.

Effektanalyser blev udført som ITT-analyser, mens patienter blev analyseret *as-treated* i analyser af uønskede hændelser. Kontinuerte effektmål blev analyseret med en *mixed model for repeated measurements*. Modellen inkluderede behandling, klinikbesøg, interaktion mellem klinikbesøg og behandling og stratificeringsfaktorerne (BCVA og verdensdel), og manglende målinger er implicit imputeret under en antagelse om *missing at random*. De dikotome effektmål blev analyseret med justering for stratificeringsfaktorerne med Cochran-Mantel-Haenszel-vægte.



Medicinerådet vurderer, at ITT-estimaterne skal fortolkes under hensyntagen til, at ITT-estimater kan indikere non-inferioritet, selvom den ene behandling faktisk er bedre end den anden (hvis behandlingen modtages som protokolleret) [2].

3.1.2 Effekt på synsstyrke, nethindetykkelse og livskvalitet

Resultater og vurdering af de kritiske og vigtige effektmål følger nedenfor (Tabel 5-2). Resultaterne stammer fra en publikation af Tadayoni et al. fra 2024 [1], medmindre andet er angivet. Andelen af patienter med et eller flere missede klinikbesøg (og dermed injektioner) var 15,7 % i BALATON og 17,1 % i COMINO.

Tabel 5-3. Resultater fra BALATON-studiet og COMINO-studiet

Effektmål	Studie	Ændring i aflibercept-gruppen	Ændring i faricimab-gruppen	Forskel mellem grupperne (95 % KI)
Gennemsnitlig ændring i ETDRS-bogstaver ved uge 24 ift. baseline, point	BALATON	17,5	16,9	-0,6 (-2,2; 1,1)
	COMINO	17,3	16,9	-0,4 (-2,5; 1,6)
Andel patienter ved uge 24 med synstab mindre end 15 ETDRS-bogstaver ift. baseline	BALATON	98,6 %	99,6 %	1,1 %-point (-0,5; 2,6)
	COMINO	96,7 %	96,2 %	-0,5 %-point (-3,2; 2,2)
Gennemsnitlig ændring i central nethindetykkelse målt ved OCT i uge 24 ift. baseline, mikrometer	BALATON	-304,4	-311,4	-7,0 (-14,1; 0,0)
	COMINO	-448,8	-461,6	-12,8 (-26,7; 1,0)
Gennemsnitlig ændring i NEI-VFQ total score ved uge 24 ift. baseline, point	BALATON	5,9	5,6	-0,4 (-1,9; 1,1)
	COMINO	8,1	6,9	-1,2 (-2,7; 0,3)

Forkotelser: ETDRS=Early Treatment Diabetic Retinopathy Study; OCT=Optical Coherence Tomography; NEI-VFFQ=National Eye Institute Visual Function Questionnaire

Medicinerådets vurdering vedr. effekt af faricimab 6 mg vs. aflibercept 2 mg

Medicinerådet vurderer på baggrund af effektestimaterne i Tabel 5-2, at der ikke er nogen klinisk betydende forskelle mellem faricimab 6 mg og aflibercept 2 mg på effektmålene synsstyrke, synsstabilisering, central nethindetykkelse eller livskvalitet. Medicinerådet vurderer, at det er usandsynligt, at fravær af missede injektioner ville kunne resultere i effektstørrelser, der kunne overstige de mindste klinisk relevante forskelle (hvilket for ændring i ETDRS-bogstaver understøttes af supplerende analyser præsenteret i Table S4 i publikationen af Tadayoni et al. fra 2024 [1]).



3.1.3 Bivirkninger

Andel, der oplever alvorlige uønskede hændelser

Andelen, der oplever alvorlige uønskede hændelser fra uge 0 til 24, og andelen med behandlingskrævende inflammation fra uge 0 til 24 fremgår af Tabel 5-3.

Tabel 5-4. Resultater vedr. andel patienter, der oplever alvorlige uønskede hændelser fra uge 0 til 24

Effektmål	Studie	Aflibercept-gruppen	Faricimab-gruppen	Forskel mellem grupperne (95 % KI)
Andel patienter, der oplever alvorlige bivirkninger	BALATON	6,2 %	4,3 %	-1,9 %-point (-6,1; 2,3)
	COMINO	9,1 %	8,8 %	-0,4 %-point (-4,8; 4,0)
Andel patienter med behandlingskrævende inflammation	BALATON	0	0	0 %-point
	COMINO	0,6 %	0,8 %	0,3 % (-0,9 %; 1,5 %)

Punktestimaterne er for alvorlige uønskede hændelser og intraokulær inflammation alle mindre end de respektive mindste klinisk relevante forskelle.

Medicinrådets vurdering vedr. andel, der oplever alvorlige uønskede hændelser

Forekomsten af alvorlige uønskede hændelser var ensartet mellem de to behandlingsarme, og medicinerådet vurderer, at resultaterne for dette effektmål ikke giver anledning til, at de to lægemidler ikke kan ligestilles.

Kvalitativ gennemgang af bivirkninger

Fra uge 0 til 24:

Incidensen af okulære alvorlige uønskede hændelser i BALATON-studiet var 1,1 % i faricimab-armen og 0,7 % i aflibercept-armen. Incidensen af okulære alvorlige uønskede hændelser i COMINO-studiet var 2,5 % i faricimab-armen og 3,3 % i aflibercept-armen.

I BALATON-studiet var de hyppigste okulære uønskede hændelser konjunktival blødning (2,9 % i faricimab-armen og 3,6 % i aflibercept-armen), tørt øje (1,8 % i faricimab-armen og 3,3 % i aflibercept-armen), uklarheder i glaslegemet (2,2 % i faricimab-armen og 2,2 % i aflibercept-armen) og øget intraokulært tryk (0,4 % i faricimab-armen og 2,6 % i aflibercept-armen).

I COMINO-studiet var de hyppigste okulære bivirkninger cystisk malært ødem (0,5 % i faricimab-armen og 0,6 % i aflibercept-armen), retinal iskæmi (0,3 % i faricimab-armen og 0,6 % i aflibercept-armen), retinal arterieokklusion (0,5 % i faricimab-armen og 0,3 % i aflibercept-armen), og uveitis (0,5 % i faricimab-armen og 0 % i aflibercept-armen).



Incidensen af non-okulære alvorlige uønskede hændelser i BALATON-studiet var 3,3 % i faricimab-armen og 5,8 % i aflibercept-armen. Incidensen af non-okulære alvorlige uønskede hændelser i COMINO-studiet var 6,0 % i faricimab-armen og 6,4 % i aflibercept-armen.

Fra uge 25 til uge 72 (resultater fra virksomhedens ansøgning):

Fra uge 25 til uge 72 fik alle deltagere faricimab, men i det følgende refereres behandlingsarmene (forsat) ift. den behandling, som patienter var randomiseret til i de første 24 uger. Andelen med en eller flere alvorlige uønskede hændelser var i BALATON 10,7 % i faricimab-armen og 9,7 % i aflibercept-armen, og i COMINO var den 15,3 % i faricimab-armen og 14,9 % i aflibercept-armen. Andelen med en eller flere okulære alvorlige uønskede hændelser var i BALATON 1,5 % i faricimab-armen og 1,1 % i aflibercept-armen, og i COMINO var den 7,2 % i faricimab-armen og 3,5 % i aflibercept-armen.

Medicinerådets vurdering af bivirkningsprofilerne

Medicinerådet vurderer, at bivirkningsprofilerne overordnet set er ensartede mellem faricimab 6 mg og aflibercept 2 mg. Efter uge 24 var der en højere forekomst af okulære alvorlige uønskede hændelser hos dem, der fik faricimab fra uge 0 til uge 24, end hos dem, der fik aflibercept 2 mg fra uge 0 til uge 24. Dette er et opmærksomhedspunkt, og når nye data vedrørende okulære alvorlig uønskede hændelser bliver tilgængelige, vil Medicinerådet tage disse i betragtning. Forskellen er dog mindre end den mindste klinisk relevante forskel på 5 % defineret for alvorlige bivirkninger. Medicinerådet henviser til produktresuméet for en udførlig gennemgang af bivirkninger.

3.1.4 Risiko for bias

Vurdering af risikoen for bias ved [Cochrane risk of bias tool 2.0](#) ved de enkelte studier fremgår af bilag 1.

3.1.5 Fra evidens til anbefaling

For effektmålene synsstabilisering, central nethindetykkelse, gennemsnitlig ændring i synsstyrke og livskvalitet vurderer Medicinerådet, at der ikke kan påvises en forskel mellem faricimab 6 mg og aflibercept 2 mg. Ligeledes er bivirkningsprofilerne overordnet set ensartede mellem faricimab og aflibercept. På den foreliggende evidens vurderer Medicinerådet, at faricimab 6 mg kan ligestilles med aflibercept 2 mg ift. både effekt og bivirkninger og dermed også ligestilles med ranibizumab 0,5 mg. Derfor vurderer Medicinerådet, at faricimab 6 mg skal indplaceres i kategorien "Anvend" i behandlingsvejledningen vedr. RVO.



4. Referencer

1. Tadayoni R, Paris LP, Danzig CJ, Abreu F, Khanani AM, Brittain C, et al. Efficacy and Safety of Faricimab for Macular Edema due to Retinal Vein Occlusion: 24-Week Results from the BALATON and COMINO Trials. *Ophthalmology*. 2024;
2. Mo Y, Lim C, Watson JA, White NJ, Cooper BS. Non-adherence in non-inferiority trials: Pitfalls and recommendations. *The BMJ*. 2020;370.



5. Sammensætning af fagudvalg

Medicinrådets fagudvalg vedrørende øjensygdomme

Forperson

Toke Bek
Professor, overlæge

Indstillet af

Lægevidenskabelige Selskaber og udpeget af
Dansk Oftalmologisk Selskab

Medlemmer

Chris Bath Søndergaard
Afdelingslæge, klinisk lektor

Region Nordjylland

Anders Ivarsen
Overlæge

Region Midtjylland

Jesper Pindbo Vestergaard
Overlæge

Region Syddanmark

Torben Lykke Sørensen
Professor, overlæge, dr.med.

Region Sjælland

Morten Dornonville de la Cour
(næstforperson)
Professor, overlæge, dr.med.

Region Hovedstaden

Philip Hojrizi
Farmaceut

Dansk Selskab for Sygehusapoteksledelse

Mette Marie Hougaard Christensen
Cheflæge, klinisk lektor

Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi

Susanne Gjørup Sækmose
Overlæge

Dansk Selskab for Klinisk Immunologi

Louise Kjærgaard Bystrup
Udviklingsansvarlig sygeplejerske

Dansk Sygepleje Selskab

Michael Davidsen
Patient/patientrepræsentant

Danske Patienter

Marijke Vittrup
Patient/patientrepræsentant

Danske Patienter



Medicinrådets sekretariat

Medicinrådet

Dampfærgevej 21-23, 3. sal

2100 København Ø

+45 70 10 36 00

medicinraadet@medicinraadet.dk

6. Versionslog

Versionslog		
Version	Dato	Ændring
Version 1.0	24. oktober 2024	Godkendt af Medicinrådet



7. Bilag

7.1 Bilag 1 - Cochrane – risiko for bias

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

Tablet 10-18. Vurdering af risiko for bias

Bias	Risiko for bias	Uddybning
Bias i randomiseringsprocessen	Lav	Randomisering ved "interactive voice-based or web-based response system". Der er ingen større forskelle i baselinekarakteristikken, der kunne indikere ubalance i randomiseringen.
Bias pga. afvigelser fra de intenderede interventioner	Lav	Studierne er dobbeltblindet og randomiseret. Eftersom der var 16-17 % med missede et eller flere klinikbesøg (og dermed behandlinger), kan ITT-estimatet dog afvige fra effekten af per-protokol behandling.
Bias pga. manglende data for effektmål	Lav	11 patienter var <i>lost to follow-up</i> . Dog kan der være yderligere enkelte manglende målinger - disse blev imputeret under en missing-at-random antagelse.
Risiko for bias ved indsamlingen af data	Lav	Dobbelt-blindet.
Risiko for bias ved udvælgelse af resultater, der rapporteres	Lav	Data er rapporteret i henhold til studieprotokollen og den statistiske analyseplan.
Overordnet risiko for bias	Lav	Der er overordnet set lav risiko for bias.