

Tillæg til Medicinrådets behandlingsvejledning vedrørende diabetisk makulaødem

Direkte indplacering af brolocizumab

Tillæg



Om Medicinrådet

Medicinrådet er et uafhængigt råd etableret af Danske Regioner.

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

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

Om Medicinrådets behandlingsvejledning

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

Medicinrådets behandlingsvejledning danner baggrund for Medicinrådets lægemiddelrekommandation til regionerne.

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

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

| Dokumentoplysninger | |
|---------------------|---------------|
| Godkendelsesdato | 8. marts 2023 |
| Ikrafttrædelsesdato | 8. marts 2023 |
| Dokumentnummer | 157810 |
| Versionsnummer | Version 1.0 |



Indholdsfortegnelse

| | | |
|-----------|---|-----------|
| 1. | Medicinrådets anbefaling vedr. lægemidler til behandling af diabetisk makulaødem | 4 |
| 2. | Begreber og forkortelser | 5 |
| 3. | Baggrund | 6 |
| 4. | Metode | 8 |
| 5. | Resultater | 8 |
| 5.1 | Klinisk spørgsmål | 8 |
| 5.1.1 | KESTREL | 8 |
| 5.1.2 | KITE | 9 |
| 5.1.3 | KINGFISHER | 10 |
| 5.1.4 | Databehandling og analyse | 10 |
| 5.1.5 | Resultater per effektmål | 13 |
| 5.1.5.1 | Præsentation af resultater for synsstyrke, synsstabilisering | 14 |
| 5.1.5.2 | Præsentation af resultater for synsstyrke, gennemsnitlig forskel | 15 |
| 5.1.5.3 | Præsentation af resultater for central nethindetykkelse | 15 |
| 5.1.5.4 | Præsentation af resultater vedr. livskvalitet | 15 |
| 5.1.6 | Bivirkninger | 16 |
| 5.1.6.1 | Andel der oplever alvorlige uønskede hændelser | 16 |
| 5.1.6.2 | Andel, der oplever behandlingskrævende inflammation | 17 |
| 5.1.6.3 | Kvalitativ gennemgang af bivirkninger | 18 |
| 5.1.7 | Evidensens kvalitet | 19 |
| 5.1.8 | Fra evidens til anbefaling | 20 |
| 6. | Referencer | 21 |
| 7. | Versionslog | 22 |
| 8. | Bilag | 23 |
| 8.1 | Bilag 1: Cochrane – risiko for bias | 23 |
| 8.2 | Bilag 2: GRADE – KESTREL studiet | 24 |
| 8.3 | Bilag 3 – Data fra 100-ugers opfølgningstid | 26 |
| 8.4 | Bilag 4 – Bivirkningsdata fra KESTREL-studiet | 27 |
| 8.5 | Bilag 5 – Bivirkningsdata fra KITE-studiet | 28 |



1. Medicinrådets anbefaling vedr. lægemidler til behandling af diabetisk makulaødem

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

| | Lægemiddel | Behandlingsvarighed** |
|--|----------------------------|-----------------------|
| Anvend til minimum 70 % af populationen* | Aflibercept Ranibizumab | 20 måneder |
| Overvej | | |
| Anvend ikke rutinemæssigt | Brolocizumab | 20 måneder |
| Anvend ikke | | |

*procentsatsen angiver, hvor stor en andel af populationen, der forventes at blive behandlet med ét af lægemidlerne. ** Jf. opgørelser fra regionerne varierer behandlingens længde, den gennemsnitlige behandlingens længde er imellem 15-26 måneder.

En subgruppeanalyse i DRCRN-studiet indikerer, at patienter med den dårligste synsstyrke ved opstart af behandling har bedre effekt af behandling med aflibercept end med ranibizumab, især det første år (se [Medicinrådet behandlingsvejledning vedr. lægemidler til behandling af DME](#)). Fagudvalget vurderer, at dette sandsynliggør, at en gruppe patienter vil have bedre gavn af aflibercept end af ranibizumab. Fagudvalget har derfor sat procentsatsen til min. 70 %, da det vurderes, at patienter med dårligere syn på diagnosetidspunktet kan have gavn af at modtage aflibercept.



2. Begreber og forkortelser

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



3. Baggrund

Dette tillæg er udarbejdet som følge af Novartis' anmodning om, at brolocizumab vurderes ved en direkte indplacering i Medicinrådets behandlingsvejledning vedr. lægemidler til diabetisk makulaødem ([DME](#)). I behandlingsvejledningen er aflibercept og ranibizumab ligestillede og begge mulige førstevalg til patientpopulationen. Medicinrådet vurderer effekt og sikkerhed af brolocizumab ved en direkte sammenligning med aflibercept. Baseret på konklusionen fra denne vurdering, vil brolocizumab blive rangeret ift. de øvrige lægemidler i behandlingsvejledningen. Medicinrådet udarbejder derfor ikke en sammenligning af brolocizumab med ranibizumab.

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

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

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

Er der klinisk betydelige forskelle mellem VEGF-hæmmere til behandling af patienter med diabetisk makulaødem, hvor centralsynet er påvirket?

Population

Patienter med diabetisk makulaødem, hvor centralsynet er påvirket, og som ikke tidligere har modtaget behandling med en VEGF-hæmmer.

Intervention

Aflibercept
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.



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

| Effektmål* | Vigtighed | Måleenhed | Mindste klinisk relevante forskel |
|---|-----------|--|-----------------------------------|
| Synsstyrke (visus), synsstabilisering | Kritisk | Andel patienter med synstab mindre end 15 ETDRS-bogstaver | 5 %-point |
| Central nethindetykkelse | Kritisk | Gennemsnitlig ændring i central nethindetykkelse målt ved OCT | 50 mikrometer |
| Synsstyrke (visus), gennemsnitlig forskel | Vigtig | Gennemsnitlig ændring i antal af ETDRS-bogstaver | 10 ETDRS-bogstaver |
| 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 |

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

Brolucizumabs virkningsmekanisme

Ved DME er der en overproduktion af VEGF. Denne stimulerer dannelse af nye blodkar fra nethinden. Dette medfører blødninger og væskeudsivning med en destruktiv effekt på nethindens væv til følge.

Aflibercept, ranibizumab samt brolucizumab er alle VEGF-hæmmere. VEGF-hæmmere er antistoffer, som binder VEGF-A og dermed forhindrer, at VEGF-A bindes til VEGF-receptorer. Dermed hæmmes dannelsen af nye blodkar og derved udsivningen af væske.



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

Den anbefalede dosis er 6 mg (0,05 ml), administreret som en injektion i øjets glaslegeme, også kaldet intravitreal injektion. Behandling med brolucizumab opstartes med 5 injektioner, som gives med 6-ugers mellemrum. Efter dette skal patienten til en kontrol, hvor sygdomsaktiviteten undersøges. Den efterfølgende behandling tilrettelægges på baggrund af sygdomsaktiviteten. Hvis der ved en kontrol opdages fortykkelse af nethinden (ødem), er dette udtryk for sygdomsaktivitet. Patienter uden sygdomsaktivitet vil blive behandlet hver 12. uge. Patienter med sygdomsaktivitet vil blive behandlet hver 8. uge. Lægen kan individualisere behandlingen yderligere, afhængig af sygdomsaktiviteten.

4. Metode

På baggrund af det kliniske spørgsmål i behandlingsvejledningen har Novartis (herefter omtalt som virksomheden) indsendt dokumentation baseret på de to studier, KESTREL og KITE [1]. Medicinrådet vurderer, at dokumentationen er udarbejdet i overensstemmelse med Medicinrådets metoder og kan danne grundlag for dette tillæg til behandlingsvejledningen.

5. Resultater

5.1 Klinisk spørgsmål

Nedenfor beskriver og vurderer Medicinrådet den litteratur, som virksomheden har indsendt [1] Derudover indgår EMA's EPAR for brolucizumab [2] samt *data-on-file* (*upubliceret data*) fra KESTREL og KITE-studierne med længere opfølgningstid.

5.1.1 KESTREL

KESTREL er et fase III, randomiseret, kontrolleret, dobbeltblindet non-inferioritets-studie, der undersøger effekt og sikkerhed af brolucizumab sammenlignet med aflibercept hos behandlingsnaive patienter med DME. I KESTREL-studiet blev patienterne (N = 566) randomiseret 1:1:1 til brolucizumab 3 mg, brolucizumab 6 mg eller aflibercept 2 mg (det er kun brolucizumab på 6 mg, som er godkendt af EMA). KESTREL-studiet blev udført i USA, Europa, Canada, Latinamerika, Japan, Australien og Israel. Patienterne skulle have type 1 eller type 2-diabetes, hbA1C \leq 10 %. Dertil skulle patienterne have en synsstyrke på 23-78 ETDRS-bogstaver og have DME med central involvering (med en central subfield thickness CSFT \geq 320 μ m).

Der blev givet en støddosis på 5 brolucizumab-injektioner hver 6. uge. Efter støddosis blev alle patienter opstartet på en vedligeholdelsesbehandling med injektioner hver 12. uge. Hvis patienten havde sygdomsaktivitet ved udvalgte præspecificerede kontrolbesøg, blev behandlingsintervallet justeret til 8. uger. Patienter, som modtog aflibercept,



modtog en støddosis på 5 injektioner hver 4. uge. Vedligeholdelsesbehandling (efter støddosis) med aflibercept blev givet med 8-ugers intervaller. For at opretholde blindingen blev alle patienter undersøgt for sygdomsaktivitet uanset behandlingsgruppe, og intravitreale injektioner blev simuleret ved de besøg, hvor patienterne ikke skulle behandles. Personale, som undersøgte patienten for sygdomsaktivitet og foretog målinger af effektmål, var blindet, mens personale ansvarlig for injektionen ikke var blindet, men ikke deltog i nogle kliniske vurderinger af patientens tilstand. Sygdomsaktivitet var ikke defineret kategorisk for at tillade, at dette blev baseret som et klinisk skøn, men kunne f.eks. være et tab på ≥ 5 ETDRS-bogstaver med samtidig forværring af CSFT, sammenlignet med uge 28 i studiet.

Det primære effektmål var ændring i visus (best corrected visual acuity) fra baseline til uge 52, målt ved ETDRS-bogstaver. Øvrige effektmål inkluderede gennemsnitlig ændring i visus fra baseline til uge 40-52, ændring i visus fra baseline, andel patienter, der oplevede et fald eller en forbedring på ≥ 15 ETDRS-bogstaver, CSFT, intraretinal og subretinal væskeophobning samt andel med behandlingsfrekvens hver 12. uge ved uge 52 (kun for brolocizumab). Studiet opgjorde desuden okulære og non-okulære uønskede hændelser.

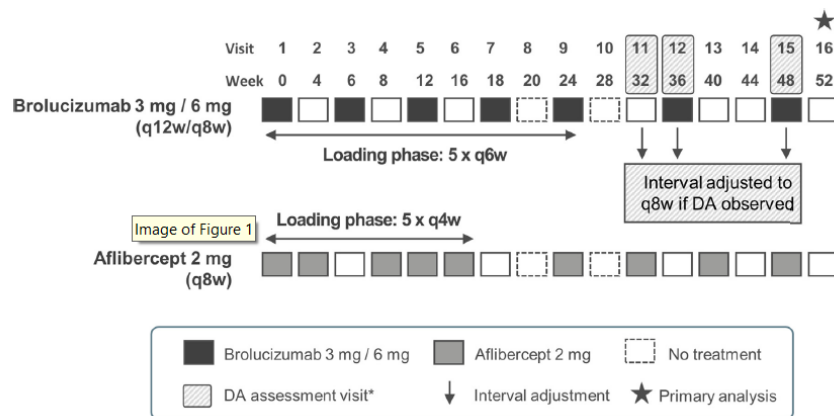
5.1.2 KITE

KITE-studiet er sammenligneligt med KESTREL-studiet på de fleste parametre. Nedenfor gennemgås dog nogle centrale forskelle, som er relevante for Medicinrådets vurdering af brolocizumab. KITE-studiet blev udført i Europa, Asien og Rusland. I KITE-studiet blev patienterne ($N = 360$) randomiseret 1:1 til brolocizumab 6 mg eller aflibercept 2 mg.

KITE-studiet havde samme design som KESTREL indtil opfølgningstidspunktet 72 uger. Patienter, der ikke havde sygdomsaktivitet ved opfølgningstidspunktet i uge 60 og uge 62, kunne forlænge dosisintervallet fra 8 til 12 uger eller fra 12 til 16 uger. Der blev ikke foretaget yderligere justeringer i resten af studiets forløb.

Udover de nævnte effektmål var der i KITE-studiet yderligere effektmål:

- Andel af patienter, der forblev på en administrationsfrekvens på 16 uger (af dem, som havde en injektionsfrekvens på 12 uger ved 68 uger, og som startede injektionsfrekvens hver 16. uge ved uge 76)
- Andel af patienter, der opnåede en administrationsfrekvens på 12 uger (af dem, som havde en injektionsfrekvens på 8 uger ved 68 uger, og som havde en injektionsfrekvens hver 12. uge ved uge 80).



Figur 5-1. Oversigt over behandlingsregimer i de første 52 uger af KITE og KESTREL [1]

5.1.3 KINGFISHER

Virksomheden har leveret information fra KINGFISHER, som er et fase III, randomiseret, kontrolleret, dobbeltblindet studie, der undersøger effekt og sikkerhed af brolucizumab sammenlignet med aflibercept hos patienter med DME, hvoraf nogle var behandlingsnaive patienter, mens andre patienter tidligere havde modtaget behandling med VEGF-hæmmere. Patienterne (n = 566) blev randomiseret 2:1 til brolucizumab 6 mg eller aflibercept 2 mg. Behandlingsregimet i dette studie adskiller sig fra KITE og KESTREL-studierne, da både aflibercept og brolucizumab blev administreret hver 4. uge. Studiet er endnu ikke publiceret. Medicinrådet har valgt ikke at inddrage dette studie i vurderingen af brolucizumab, se afsnit 5.1.4.

5.1.4 Databehandling og analyse

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

I studierne KITE og KESTREL bliver brolucizumab sammenlignet direkte med aflibercept [1]. Der er i Medicinrådet analyser vedr. effekt kun fokuseret på brolucizumab 6 mg doseringen, som er den dosering, der er godkendt af EMA. Dvs. resultater vedr. brolucizumab 3 mg doseringen fra KESTREL-studiet er ikke medtaget i analyserne. Analysen vedr. effekt er foretaget på *full-analysis set (FAS)*-populationen (dvs. alle randomiserede patienter, der modtog mindst én intravitreal injektion, hvor patienten indgik i den gruppe, som de var randomiseret til). Der blev benyttet en *analysis of covariance* (ANOVA) analyse med justering for alder og synsstyrke ved opstart af forsøget. Non-inferioritetsestimatet var defineret som 4 ETDRS-bogstaver. Manglende data blev imputeret ved *last-observation-carried-forward* [3].

Opfølgningstids

I behandlingsvejledningen vedr. DME har Medicinrådet gennemgået data med 24-måneders opfølgningstid. Virksomheden har indsendt *data-on-file* for alle effektmål for 100-ugers opfølgning, som forventes publiceret april 2023. Medicinrådet benytter kun *data-on-file* i behandlingsvejledninger, hvis virksomheden accepterer, at dette offentliggøres, når Medicinrådets behandlingsvejledning offentliggøres [4]. Derfor kan data med 100-ugers opfølgningstid ikke ligge til grund for Medicinrådets vurdering af



brolicizumab til DME. I stedet benyttes data fra de første 52-ugers opfølgning, som det primære datagrundlag for Medicinrådets vurdering. Medicinrådet benytter 100-ugers data som supplement til det primære datagrundlag.

I forbindelse med opgørelsen efter 100-ugers opfølgning, benytter Medicinrådet effektestimater fra KESTREL-studiet, som datagrundlag. Dette skyldes, at der er forskellige tilgange til behandlingsregimet i de to studier. I KITE-studiet kan patienternes behandlingsinterval forlænges med yderligere 4 uger efter de første 72 uger, hvis der ikke er tegn på sygdomsaktivitet. Dette var ikke en mulighed i KESTREL-studiet. Medicinrådet kan ikke udelukke, at dette påvirker effektestimaterne. Derfor vil Medicinrådet primært benytte KESTREL-studiet, men resultaterne fra KITE-studiet vil blive gennemgået narrativt, som supplerende information.

Analysen vedr. sikkerhed er foretaget på safety-populationen (som inkluderede alle patienter, der modtog min. én intravitreal injektion. Patienterne blev fordelt til den gruppe, som de havde modtaget flest behandlinger af, op til uge 48 [3]). Den kvalitative gennemgang er baseret på en samlet analyse af de to studier.

Medicinrådet har valgt ikke at inddrage effektestimater fra KINGFISHER-studiet, da der i dette studie behandles hyppigere med brolicizumab, end det anbefales i produktresuméet. Data vedr. sikkerhed inddrages ikke, da bivirkningerne også påvirkes af behandlingshyppigheden.

Protokolafvigelser grundet COVID-19

KITE og KESTREL-studierne blev gennemført under COVID-19-pandemien, hvilket har medført, at flere patienter ikke har mødt til behandling eller observation i studiet. Dette forventes at have ledt til underbehandling af visse patienter. For at vurdere betydningen af COVID i den primære analyse blev der foretaget analyser baseret på, om deltagerne havde haft protokol-variationer forårsaget af COVID-19-epidemien. Resultaterne fra disse analyser svarede overordnet til resultaterne fra de øvrige analyser (EPAR).

Tabel 5-1. Oversigt over baselinekarakteristika.

| | | KITE | | KESTREL | |
|----------------|------------------------|---------------------------------|--------------------------------|---------------------------------|-------------------------------|
| Karakteristika | | Brolicizumab 6 mg (N=179) | Aflibercept 2 mg (N=181) | Brolicizumab 6 mg (N=189) | Aflibercept2 mg (N=187) |
| Alder | gennemsnit (SD), år | 62,3 (10,55) | 62,2 (9,48) | 62,4 (10,14) | 63,9 (10,09) |
| Køn | n, mænd, (%) | 120 (67,0) | 115 (63,5) | 110 (58,2) | 126 (67,4) |
| | n, kvinder, (%)* | 59 (33,0) | 66 (36,5) | 79 (41,8) | 61 (32,6) |
| Etnicitet | Kaukasier, (%) | 133 (74,3) | 132 (72,9) | 158 (83,6) | 153 (81,8) |
| | Afroamerikaner, (%) | 3 (1,7) | 1 (0,6) | 4 (2,1) | 7 (3,7) |



| Karakteristika | | KITE | | KESTREL | |
|---------------------------------|---|---------------------------------|--------------------------------|---------------------------------|-------------------------------|
| | | Brolucizumab 6 mg (N=179) | Aflibercept 2 mg (N=181) | Brolucizumab 6 mg (N=189) | Aflibercept2 mg (N=187) |
| | Asiat, (%) | 43 (24,0) | 48 (26,5) | 25 (13,2) | 27 (14,4) |
| | Indfødt amerikaner / indfødt Alaska, (%) | - | - | 0 | 1 (0,5) |
| | Indfødt Hawaiiansk / stillehavs- område | - | - | 2 (1,1) | 0 |
| Type 2 diabetes, | N (%) | 160 (89,4) | 174 (96,1) | 177 (93,7) | 181 (96,8) |
| Varighed af DME- diagnose | Mean (SD), måneder | 10,4 (16,6) | 9,9 (20,7) | 9,4 (19,5) | 9,6 (24,2) |
| HbA1c | Gennemsnit (SD), % | 7,55 (1,2) | 7,46 (1,2) | 7,69 (1,1) | 7,44 (1,1) |
| | < 7,5 %, n (%) | 82 (45,8) | 96 (53,0) | 76 (40,4) | 107 (57,2) |
| | ≥ 7,5 %, n (%) | 97 (54,2) | 85 (47,0) | 112 (59,6) | 80 (42,8) |
| Synsstyrke | BVCA, ETDRS- bogstaver, Mean (SD) | 66,0 (10,77) | 63,7 (11,70) | 66,6 (9,67) | 65,2 (12,38) |
| | <60 bogstaver, n (%) | 42 (23,5) | 50 (27,6) | 36 (19,0) | 41 (21,9) |
| | 60-70 bogstaver, n (%) | 55 (30,7) | 73 (40,3) | 70 (37,0) | 71 (38,0) |
| | >70 bogstaver, n (%) | 82 (45,8) | 58 (32,0) | 83 (43,9) | 75 (40,1) |



| Karakteristika | | KITE | | KESTREL | |
|---------------------------------------|--------------------------|---------------------------------|--------------------------------|---------------------------------|-------------------------------|
| | | Brolucizumab 6 mg (N=179) | Aflibercept 2 mg (N=181) | Brolucizumab 6 mg (N=189) | Aflibercept2 mg (N=187) |
| Central subfield tykkelse (CST) | Mean (SD), μm | 481 (132) | 484 (135) | 453 (123) | 476(136) |

*Afledt.

Baselinekarakteristika er overordnet godt balanceret mellem de to behandlingsgrupper i studierne. Studierne er sammenlignelige, hvad angår gennemsnitlig alder, etnicitet og visse diabetes-sygdomskarakteristika. Der er dog flere patienter i brolucizumab-armene, som har højere HbA1c-koncentration ($\geq 7,5\%$ end i de to aflibercept-arme. Dette betyder, at der er flere patienter i brolucizumab-armene, som har sukkersyge, der er svært reguleret. Fagudvalget vurderer dog, at der ikke er noget, der indikerer, at VEGF-hæmmere skulle have forskellig effekt baseret på patientens HbA1c-nivauer. Desuden er der mindre forskelle ift. kønsfordelingen mellem armene i KESTREL-studiet. Fagudvalget vurderer, at dette ikke påvirker effektestimaterne, men dog kan være betydende ift. udvikling af visse bivirkninger, se 5.1.6. Ligeledes er patienternes synsstyrke og nethindetykkelse sammenlignelig i KESTREL-studiet. I KITE-studiet er den gennemsnitlige synsstyrke mellem armene sammenlignelig, men der er flere patienter med en synsstyrke over 70 ETDRS-bogstaver i brolucizumab-armen. Det betyder, at der er færre patienter, som kan opnå en klinisk relevant forbedring af synet, men der er større potentiale ift. at stabilisere synsstyrken. Generelt vurderer fagudvalget, at der ikke er betydende forskelle mellem patientpopulationerne i studiet og den danske patientpopulation.

5.1.5 Resultater per effektmål

Resultater og vurdering af de kritiske og vigtige effektmål følger nedenfor, for analysen af brolucizumabs effekt sammenlignet med aflibercept, til patienter med DME.

Table 5-2. Effektestimater 52 ugers opfølgningstid.

| Synsstyrke (visus), synsstabilisering | Resultater KESTREL | | Forskel i absolutte tal | Forskel i relative tal |
|--|--------------------------------|--------------------------------|------------------------------------|-------------------------------|
| | Brolucizumab 6 mg | Aflibercept 2 mg | | |
| Andel patienter med synstab mindre end 15 ETDRS-bogstaver | N=189 | N=187 | | |
| (MKRF – 5 %-point) | 100 % (95 % KI 98,1; 100,0) | 99,5 % (96 % KI 97,6; 99,9) | 0,5 %-point (95 % KI -2,9; 1,5) | RR: 1,0 (95 % KI 1,0; 1,5) |



| Synsstyrke (visus), synsstabilisering | Resultater KESTREL | | Forskel i absolutte tal | Forskel i relative tal |
|---|---|---|---|------------------------|
| Gennemsnitlig ændring i synsstyrke, ETDRS- bogstaver [2] (MKRF – 10 ETDRS- bogstaver) | 9,2 (95 % KI 8,1; 10,3) | 10,5 (95 % KI 9,4; 11,7) | -1,3 ETDRS- bogstaver (95 % KI -2,9; 0,3) | NA |
| Gennemsnitlig ændring i central nethindetykkelse målt ved OCT, µm (MKRF – 50 µm) | -165,5 µm (95 % KI -177,6; - 153,3) | -160,4 µm (95 % KI -172,6; - 148,2) | -5,1 µm (95 % KI -22,3; 12,2) | NA |
| Gennemsnitlig ændring i livskvalitet (point), komposit score, point [2] (MKRF – 5 point) | 7,1 point (95 % KI NA) | 8,1 point (95 % KI NA) | -1,0 (95% KI -3,4;1,4). | NA |

5.1.5.1 Præsentation af resultater for synsstyrke, synsstabilisering

Effektområdet synsstabilisering er kritisk for patienterne, fordi det primære mål med behandling af DME er at hindre yderligere synstab.

I brolicizumab-armen opnåede 100 % (95 % KI 98,1; 100,0) af patienterne stabilisering af synet, mens dette var tilfældet for 99,5 % (95 % KI 97,6; 99,9) af patienterne i aflibercept-armen. Forskellen mellem de to behandlingsarme var 0,5 %-point (95 % KI -2,9; 1,5). Den relative effektforskel var RR 1,0 (95 % KI 1,0; 1,5). Den absolutte forskel mellem de to behandlingsarme i KITE-studiet var 0,5 %-point (95 % KI -2,5; 3,7), og den relative effektforskel var RR 1,0 (0,97; 1,0).

Fagudvalgets konklusion på effektområdet synsstyrke, synsstabilisering

Den absolutte effektforskel imellem brolicizumab og aflibercept var 0,5 %-point i både KESTREL og KITE-studierne. Dette er mindre end den mindste klinisk relevante forskel på 5 %-point. Baseret på dette vurderer fagudvalget, at der ikke er klinisk betydende forskel mellem de to lægemidler, ift. andel af patienter, der opnår synsstabilisering.



5.1.5.2 Præsentation af resultater for synsstyrke, gennemsnitlig forskel

Gennemsnitlig ændring i synsstyrken er et vigtigt effektmål, fordi en andel af patienter kan opnå en forbedring af synsstyrken ved behandling med VEGF-hæmmere. Fagudvalget forventer, at synsforbedring vil afspejle sig i den gennemsnitlige synsstyrke.

Den gennemsnitlige ændring i synsstyrke fra baseline til uge 52 var 9,2 ETDRS-bogstaver (95 % KI 8,1; 10,3) i brolucizumab-armen og 10,5 ETDRS-bogstaver (95 % KI 9,4; 11,7) i aflibercept-armen. Forskellen mellem de to behandlingsarme var -1,3 ETDRS-bogstaver (95 % KI -2,9; 0,3). Resultaterne fra KITE-studiet viser en forskel mellem de to lægemidler på 1,2 ETDRS-bogstaver (95 % KI -0,6; 3,1). Da nedre grænse af konfidensintervallet ligger indenfor non-inferioritetsmarginen på 4 bogstaver, opnåede brolucizumab non-inferioritet ift. aflibercept.

Fagudvalgets konklusion på effektmålet synsstyrke, gennemsnitlig ændring

Den absolutte effektforskel imellem brolucizumab og aflibercept var hhv. -1,3 ETDRS-bogstaver (95 % KI -2,9; 0,3) og 1,2 ETDRS-bogstaver (95 % KI -0,6; 3,1) i KESTREL og KITE-studierne. Dette er mindre end den mindste klinisk relevante forskel på 10 ETDRS-bogstaver. Baseret på dette vurderer fagudvalget, at der ikke er klinisk betydende forskel mellem de to lægemidler ift. andel af patienter, der opnår en forbedring i synsstyrken.

5.1.5.3 Præsentation af resultater for central nethindetykkelse

Central nethindetykkelsen vurderes at være et kritisk effektmål, da ændret nethindetykkelse mod tyndere nethinde benyttes til at vurdere, hvilken effekt patienten har af behandlingen.

Den gennemsnitlige ændring i central nethindetykkelse fra baseline til uge 52 var -165,5 μm (95 % KI -177,6; -153,3) i brolucizumab-armen og -160,4 μm (95 % KI -172,6; -148,2) i aflibercept-armen. Forskellen mellem de to behandlingsarme var -5,1 μm (95 % KI -22,3; 12,2), hvilket er mindre end MKRF på 50 μm . Resultaterne fra KITE-studiet viser en større forskel mellem de to lægemidler på -33 μm (95 % KI -53; -13) i brolucizumabs favør, hvilket dog er mindre end MKRF. Dermed understøtter resultaterne, at der ikke er forskel mellem brolucizumab og aflibercept.

Fagudvalgets konklusion på effektmålet nethindetykkelse

Den absolutte effektforskel imellem brolucizumab og aflibercept var hhv. -5,1 μm (95 % KI -22,3; 12,2) og -33 μm (95 % KI -53; -13) i KESTREL og KITE-studierne. Dette er mindre end den mindste klinisk relevante forskel. Baseret på dette, vurderer fagudvalget, at der ikke er klinisk betydende forskel mellem de to lægemidler ift. andel af patienter, der opnår synsstabilisering.

5.1.5.4 Præsentation af resultater vedr. livskvalitet

Livskvalitet anses som et vigtigt effektmål, da DME medfører et synstab, der påvirker patienternes livskvalitet. Effekt af behandling med VEGF-hæmmere forventes derfor at indvirke direkte på patienternes livskvalitet.

Den justerede gennemsnitlige ændring fra baseline til uge 52 i livskvalitet målt ved VFQ-25 var 7,1 point (95 % KI NA) i brolucizumab-armen og 8,1 point (95 % KI NA) i aflibercept-armen. Forskellen mellem de 2 behandlingsarme var -1,0 (95% KI -3,4; 1,4).



Resultater fra KITE-studiet viser en forskel på 2,5 point (95% KI 0,2; 4,8), hvilket understøtter, at der ikke er forskel mellem brolocizumab og aflibercept.

Fagudvalgets konklusion vedr. effektmålet livskvalitet

Den absolutte effektforskel imellem brolocizumab og aflibercept er -1,0 (95 % KI -3,4; 1,4) og 2,5 point (95 % KI 0,2; 4,8) i hhv. KESTREL og KITE-studierne, hvilket er mindre end den mindste klinisk relevante forskel på 5-point. Baseret på dette vurderer fagudvalget, at der ikke er klinisk betydende forskel mellem de to lægemidler ift. effektmålet livskvalitet.

Data med længere opfølgningstid

Medicinerådet har udover det offentliggjorte data fra 52-ugers opfølgningstid også vurderet det tilsendte *data-on-file* fra KITE og KESTREL-studierne efter 100-ugers opfølgning. Medicinerådet vurderer, at data fra 100 uger overordnet viser sammenlignelige resultater som data ved 52-ugers opfølgning.

5.1.6 Bivirkninger

5.1.6.1 Andel der oplever alvorlige uønskede hændelser

I behandlingsvejledningen har fagudvalget gennemgået uønskede hændelser fremfor bivirkninger, da der i flere af studierne ikke var opgjort bivirkninger. Fagudvalget har valgt at gennemgå uønskede hændelser for vurderingen af brolocizumab for at være konsekvent ift. behandlingsvejledningen.

Table 5-3. Resultater vedr. andel patienter der oplever alvorlige uønskede hændelser.

| Andel af patienter, der udvikler alvorlige uønskede hændelser | Resultater KESTREL | | Forskel i absolutte tal | Forskel i relative tal |
|---|--------------------------------|--------------------------------|-------------------------------------|------------------------------|
| | Brolocizumab | Aflibercept | | |
| | (6 mg) | (2 mg) | | |
| | N=189 | N=187 | | |
| Andel patienter, der oplever alvorlige uønskede hændelser, okulære, % | 1,1% (95 % KI 0,1; 3,8) | 2,1 % (95 % KI 0,6; 5,4) | -1,1 %-point (95 % KI -4,1; 2,2) | RR 0,5 (95 % KI 0,1; 2,3) |
| Andel patienter, der oplever alvorlige uønskede hændelser, non-okulære, (%) | 18,5 % (95 % KI 13,3; 24,8) | 19,8 % (95 % KI 14,3; 26,2) | -1,3 %-point (95 % KI -9,2; 6,7) | RR 0,9 (95 % KI 0,6; 1,4) |

Præsentation af resultater vedr. andel, der oplever alvorlige uønskede hændelser

Ift. okulære hændelser oplevede 1,1 % (95 % KI 0,1; 3,8) af patienterne i brolocizumab-armen en alvorlig uønsket okulær hændelse i løbet af 52-ugers opfølgningstid, mens dette var tilfældet for 2,1 % (95 % KI 0,6; 5,4) af patienterne i aflibercept-armen.



Forskellen mellem de to behandlingsarme var -1,1 %-point (95 % KI -4,1; 2,2), hvilket er mindre end MKRF på 5 %-point. Den relative effektforskel var RR 0,5 (95 % KI 0,1; 2,3). Resultater fra KITE-studiet viser en absolut effektforskel på 0,6 %-point (95 % KI -2,8; 4,1) og en relativ effektforskel på RR 1,3 (95 % KI 0,3; 5,3). Fagudvalget bemærker, at den relative effektforskel numerisk er større i KITE-studiet, men da KI er bredt og indeholder 1, vurderer fagudvalget, at dette studie også indikerer, at der ikke er en forskel mellem brolocizumab og aflibercept ift. alvorlige okulære uønskede hændelser.

Ift. non-okulære hændelser oplevede 18,5 % (95 % KI 13,3; 24,8) af patienterne i brolocizumab-armen en alvorlig uønsket okulær hændelse i løbet af 100 ugers opfølgningstid, mens dette var tilfældet for 19,8 % (95 % KI 14,3; 26,2) af patienterne i aflibercept-armen. Forskellen mellem de to behandlingsarme var -1,3 %-point (95 % KI -9,2; 6,7), hvilket er mindre end MKRF på 5 %-point. Den relative effektforskel var RR 0,94 (95 % KI 0,6; 1,4). Resultater fra KITE-studiet viser en absolut effektforskel på -3,7 %-point (95 % KI -12,0; 4,3) og en relativ effektforskel på RR 0,82 (95 % KI 0,5; 1,3).

Fagudvalgets konklusion vedr. andel, der oplever alvorlige uønskede hændelser

De absolutte og relative effektestimater fra både KITE og KESTREL-studierne understøtter, at der ikke er flere alvorlige uønskede okulære eller non-okulære hændelser ved behandling med brolocizumab end ved behandling med aflibercept.

Fagudvalget gør dog opmærksom på, at brolocizumab er forbundet med flere sjældne okulære hændelser, se den kvalitative gennemgang af bivirkninger nedenfor.

5.1.6.2 Andel, der oplever behandlingskrævende inflammation

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

Virksomheden har oplyst om hændelser vedr. intraokulær inflammation, men har ikke oplyst, hvorvidt der er tale om behandlingskrævende inflammation. Derfor vil data ikke vægte tungt i vurderingen, men fagudvalget vurderer, at det indleverede data giver et estimat af, hvor hyppig problemstillingen er. Virksomheden har leveret *data-on-file* for dette effektmål ved 100-ugers opfølgningstid.

Tabel 5-4. Estimater vedr. intraokulær inflammation.



| Andel af patienter der udvikler alvorlige uønskede hændelser (n (%)) | Resultater KESTREL | | Forskel i absolutte tal |
|--|--------------------|-------------|-------------------------|
| | Brolucizumab | Aflibercept | |
| | (6 mg) | (2 mg) | |
| | █ | █ | |
| Andel patienter, der oplever behandlingskrævende inflammation, % | █ | █ | █ |

Præsentation af resultater vedr. andel, der oplever behandlingskrævende inflammation

I KESTREL-studier oplevede █ af patienterne i brolucizumab-armen en intraokulær inflammation i løbet af 100-ugers opfølgningstid, mens dette var tilfældet for █ af patienterne i aflibercept-armen. Forskellen mellem de to behandlingsarme var █, hvilket er højere end MKRF på 3 %-point. I KITE-studier oplevede █ af patienterne i brolucizumab-armen en intraokulær inflammation i løbet af 100-ugers opfølgningstid, mens dette var tilfældet for █ af patienterne i aflibercept-armen. Forskellen mellem de to behandlingsarme var █, hvilket er lavere end MKRF på 3 %-point.

Det fremgår af produktresuméet [5], at der er flere tilfælde af intraokulær inflammation ved behandling med brolucizumab, og at dette er koblet til, om patienten udvikler antistoffer mod behandlingen. Anti-brolucizumab antistoffer blev påvist hos 12-18 % af patienterne i løbet af 52-ugers opfølgningstid.

Fagudvalgets konklusion vedr. andel der oplever behandlingskrævende inflammation

Den absolutte effektforskel mellem armene er større end den definerede MKRF, men da virksomheden ikke har leveret estimater vedr. usikkerheden forbundet med effektestimaterne, kan fagudvalget ikke konkludere endegyldigt baseret på det tilgængelige data. Fagudvalget noterer sig, at EMA har konkluderet, at brolucizumab medfører flere tilfælde af intraokulær inflammation baseret på det tilgængelige data. Dette er også vist ved behandling med brolucizumab til patienter med våd AMD [6], hvilket var en del af grundlaget for Medicinrådets beslutning om ikke at anbefale brolucizumab som standardbehandling [til patienter med våd AMD](#). Baseret på ovenstående vurderer fagudvalget, at brolucizumab til behandling af DME medfører flere tilfælde af intraokulær inflammation.

5.1.6.3 Kvalitativ gennemgang af bivirkninger

Jf. produktresuméet er den hyppigst rapporterede bivirkning ved behandling med brolucizumab konjunktival blødning (5,7 %), og de mest alvorlige bivirkninger var nethindearterieokklusion (0,5 %) og endoftalmit (0,3 %). Jf. EPAR'en [2] var hyppigheden af behandlingsophør grundet okulære uønskede hændelser ens for patienter, der modtog hhv. brolucizumab og aflibercept.



I EPAR'en [2] gennemgås også alvorlige uønskede hændelser i løbet af loading fasen (dvs. de første 5 injektioner), da intraokulære inflammationer ved brug af brolocizumab til andre indikationer hyppigst udvikles i den indledende behandlingsfase. Fagudvalget bemærker, at det ikke tyder på, at brolocizumab medfører flere uønskede hændelser under loading fasen ift. aflibercept ved den foreslåede loading dose for patienter med DME. Dog fremgår det af produktresuméet, at intervallet mellem doser ikke bør reduceres for brolocizumab, da det medfører et uacceptabelt niveau af uønskede hændelser [5].

I produktresuméet fremhæves intraokulær inflammation (inkl. nethinde vaskulitis og vaskulær okklusion), stigning i intraokulær tryk og nethinderift som særlige opmærksomhedspunkter.

Nethindearterieokklusion og nethindevaskulitis

Medicinrådet besluttede i 2020, at brolocizumab ikke kunne anbefales som standardbehandling til patienter med våd AMD grundet øget forekomst af de synstruende bivirkninger nethindearterieokklusion og nethinde vaskulitis. Derfor har fagudvalget særligt fokus på, om disse bivirkninger også er hyppigere ved behandling med brolocizumab til patienter med DME.

Der er ikke fundet hyppigere forekomst af nethindearterieokklusion og nethindevaskulitis i de kliniske studier vedr. brolocizumab til DME. Virksomheden argumenterer for, at DME og våd AMD har forskellig patologi, og det af den grund ikke er sandsynligt, at nethindearterieokklusion og nethindevaskulitis vil være hyppigere hos patienter med DME, blot fordi de forekommer hyppigere for patienter med våd AMD. Fagudvalget understreger, at de nævnte bivirkninger er sjældne, og at de kliniske forsøg ikke har statistisk styrke til at detektere en forskel i disse bivirkninger. Fagudvalget kan ikke udelukke, at disse bivirkninger forårsages af behandlingen fremfor et samspil mellem lægemidlet og den underliggende sygdoms ætiologi.

I produktresuméet [5] fremgår, at patienter som tidligere har oplevet nethindevaskulitis eller vaskulær okklusion bør følges tæt, da de har højere risiko for at udvikle disse bivirkninger igen.

Fagudvalgets konklusion vedr. effektmålet bivirkninger

Fagudvalget vurderer, at estimerne vedr. alvorlige uønskede hændelser fra studierne, samlet set viser, at brolocizumab ikke medfører flere uønskede hændelser end aflibercept. Fagudvalget vurderer dog, at der forekommer flere hændelser af intraokulær inflammation. Fagudvalget vægter, at synstruende bivirkninger er påvist ved behandling med brolocizumab til patienter med våd AMD i post-marketing opgørelser. Fagudvalget vurderer, at der bør udvises ekstra forsigtighed med brolocizumab til patienter med DME, da de øvrige lægemidler til behandling af DME ikke medfører øget risici for disse bivirkninger.

5.1.7 Evidensens kvalitet

Medicinrådet har anvendt GRADE til at foretage en systematisk og transparent vurdering af kvaliteten af evidensen. Vurdering af risikoen for bias ved [Cochrane risk of bias tool 2.0](#) ved de enkelte studier fremgår af bilag 1. Den fuldstændige GRADE-vurdering og



begrundelserne er samlet i en GRADE-profil (bilag 2). Evidensens kvalitet er høj, hvilket betyder, at nye studier med lav sandsynlighed vil ændre konklusionen.

5.1.8 Fra evidens til anbefaling

For effektmålene synsstabilisering, central nethindetykkelse, gennemsnitlig ændring i synsstyrke og livskvalitet vurderer fagudvalget, at der ikke kan påvises en forskel mellem brolocizumab og aflibercept. Den direkte sammenligning viser dermed, at brolocizumab og aflibercept er ligeværdige, hvad angår effekt. Analysen vedr. alvorlige uønskede hændelser viser, at brolocizumab overordnet set ikke medfører flere bivirkninger end aflibercept. Dog forekommer der flere tilfælde af intraokulær inflammation ved behandling med brolocizumab end ved aflibercept. Derudover kan fagudvalget ikke udelukke, at anvendelse af brolocizumab til patienter med DME, i lighed med behandlingen for våd AMD, medfører flere tilfælde af de sjældne synstruende bivirkninger nethindearterieokklusion eller nethindevaskulitis. Dermed vurderer fagudvalget, at brolocizumab, grundet risici for hyppigere synstruende bivirkninger, er et dårligere lægemiddel end aflibercept. Derfor vurderer fagudvalget, at brolocizumab skal indplaceres i kategorien "anvend ikke rutinemæssigt" i behandlingsvejledningen vedr. DME. Medicinrådet vurderer, at konklusionen vedr. brolocizumab og aflibercept betyder, at brolocizumab også vurderes, som værende en dårligere behandlingsmulighed end ranibizumab.



6. Referencer

1. Brown DM, Emanuelli A, Bandello F, Barranco JJE, Figueira J, Souied E, et al. KESTREL and KITE: 52-Week Results From Two Phase III Pivotal Trials of Brolucizumab for Diabetic Macular Edema. *Am J Ophthalmol* [internet]. 2022;238:157–72. Tilgængelig fra: <https://doi.org/10.1016/j.ajo.2022.01.004>
2. EMA. CHMP assessment report brolucizumab (Beovu) DME [internet]. [citeret 31. januar 2023]. Tilgængelig fra: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/beovu-h-c-004913-ii-0010-epar-assessment-report-variation_en.pdf
3. Novartis. Clinical trial protocol (CRTH258B2301 / NCT03481634) A two-year, Three-Arm, Randomised, Double-Masked, Multicenter, Phase III Study Assessing the Efficacy and Safety of Brolucizumab versus Aflibercept in Adult Patienters with Visual Impairment due to Diabetic Macular Edema (Kestrel) [internet]. 2021 [citeret 31. januar 2023]. Tilgængelig fra: https://clinicaltrials.gov/ProvidedDocs/34/NCT03481634/Prot_000.pdf
4. Medicinrådet. Medicinrådets principper for anvendelse af upublicerede data. [internet]. Tilgængelig fra: <http://www.consort-statement.org/?o=1011>
5. EMA. EMAs produktresume vedr. Brolucizumab (Beovu) [internet]. 2022 [citeret 31. januar 2023]. Tilgængelig fra: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/beovu-epar-product-information_da.pdf
6. Medicinrådet. Medicinrådets vurdering vedr. brolucizumab til behandling af våd AMD. 2020.



7. Versionslog

Versionslog

| Version | Dato | Ændring |
|---------|---------------|--------------------------|
| 1.0 | 8. marts 2023 | Godkendt af Medicinrådet |



8. Bilag

8.1 Bilag 1: Cochrane – risiko for bias

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

Table 8-18. Vurdering af risiko for bias.

| Bias | Risiko for bias | Uddybning |
|--|-----------------|--|
| Risiko for bias i randomiseringsprocessen | Lav | |
| Effekt af tildeling til intervention | Lav | Personale, der var ansvarlig for den intravitreale injektion, var ikke blindet. Da disse personer ikke stod for nogen af effektmålingerne, har det formentlig ikke haft indvirkning på resultaterne fra studiet. |
| Manglende data for effektmål | Lav | Manglende data er mest udtalt for livskvalitet effektmålet. Der er ikke redegjort for, om de manglende besvarelser kunne være forårsaget af en årsag, der kunne påvirke effektestimaterne (f.eks. manglende effekt af behandlingen). Manglende data er imputeret ved last-observation-carried-forward metoden, hvorfor der bibeholdes nogen information vedr. patientens livskvalitet før frafald. |
| Risiko for bias ved indsamlingen af data | Lav | |
| Risiko for bias ved udvælgelse af resultater der rapporteres | Lav | |
| Overordnet risiko for bias | Lav | |



8.2 Bilag 2: GRADE – KESTREL studiet

| Certainty assessment | | | | | | | No of patients | | Effect | | Certainty | Importance |
|----------------------|--------------|--------------|---------------|--------------|-------------|----------------------|----------------|------------|-------------------|-------------------|-----------|------------|
| No of studies | Study design | Risk of bias | Inconsistency | Indirectness | Imprecision | Other considerations | brolicuzumab | afibercept | Relative (95% CI) | Absolute (95% CI) | | |

Synsstabilisering

| | | | | | | | | | | | | |
|---|-------------------|-------------|-------------|-------------|-------------|------|---|------|------|--|--------------|---------|
| 2 | randomised trials | not serious | not serious | not serious | not serious | none | ■ | XXXX | XXXX | | ⊕⊕⊕⊕ High | Kritisk |
|---|-------------------|-------------|-------------|-------------|-------------|------|---|------|------|--|--------------|---------|

Synsforbedring

| | | | | | | | | | | | | |
|---|-------------------|-------------|-------------|-------------|-------------|------|---|------|------|--|--------------|--------|
| 2 | randomised trials | not serious | not serious | not serious | not serious | none | ■ | XXXX | XXXX | | ⊕⊕⊕⊕ High | Vigtig |
|---|-------------------|-------------|-------------|-------------|-------------|------|---|------|------|--|--------------|--------|

XXXX

| | | | | | | | | | | | | |
|---|-------------------|-------------|-------------|-------------|-------------|------|---|------|------|--|--------------|---------|
| 2 | randomised trials | not serious | not serious | not serious | not serious | none | ■ | XXXX | XXXX | | ⊕⊕⊕⊕ High | Kritisk |
|---|-------------------|-------------|-------------|-------------|-------------|------|---|------|------|--|--------------|---------|

Livskvalitet



| Certainty assessment | | | | | | | No of patients | | Effect | | Certainty | Importance |
|----------------------|-------------------|--------------|---------------|--------------|-------------|----------------------|----------------|------------|-------------------|-------------------|--------------|------------|
| No of studies | Study design | Risk of bias | Inconsistency | Indirectness | Imprecision | Other considerations | brolocizumab | afibercept | Relative (95% CI) | Absolute (95% CI) | | |
| 2 | randomised trials | not serious | not serious | not serious | not serious | none | ■ | XXXX | XXXX | | ⊕⊕⊕⊕ High | Vigtig |

SAE - okulære hændelser

| | | | | | | | | | | | | |
|---|-------------------|-------------|-------------|-------------|---------|------|---|------|------|--|------------------|--------|
| 2 | randomised trials | not serious | not serious | not serious | serious | none | ■ | XXXX | XXXX | | ⊕⊕⊕○ Moderate | Vigtig |
|---|-------------------|-------------|-------------|-------------|---------|------|---|------|------|--|------------------|--------|

SAE - non-okulære hændelser

| | | | | | | | | | | | | |
|---|-------------------|-------------|-------------|-------------|-------------|------|---|------|------|--|--------------|--------|
| 2 | randomised trials | not serious | not serious | not serious | not serious | none | ■ | XXXX | XXXX | | ⊕⊕⊕⊕ High | Vigtig |
|---|-------------------|-------------|-------------|-------------|-------------|------|---|------|------|--|--------------|--------|



8.3 Bilag 3 – Data fra 100-ugers opfølgningstid

Da der benyttes et andet behandlingsregime efter 72 uger i KITE-studiet, gennemgår Medicinrådet primært data fra KESTREL-studiet. Data fra KITE-studiet benyttes kun som supplerende information.

Novartis har oplyst om, at data fra 100-ugers opfølgningstidspunktet er fortroligt indtil ca. april 2023.

Table 8-2. Resultater for 100 ugers opfølgningstid.

| Synsstyrke (visus), synsstabilisering | Resultater KESTREL | | Forskel i absolutte tal | Forskel i relative tal |
|---|--------------------|------------------|----------------------------|------------------------|
| | Brolucizumab 6 mg | Aflibercept 2 mg | | |
| Andel patienter med synstab mindre end 15 ETDRS-bogstaver | ████ | ████ | | |
| | ████ | ████ | ████ | ████ |
| | ████ | ████ | ████ | |
| Gennemsnitlig ændring i synsstyrke, ETDRS- bogstaver | ████ | ████ | ████ | ████ |
| | ████ | ████ | ████ | |
| Gennemsnitlig ændring i central nethindetykkelse målt ved OCT, µm | ████ | ████ | ████ | ████ |
| | ████ | ████ | ████ | |
| Gennemsnitlig ændring i livskvalitet (point), komposit score, point | ████ | ████ | ████ | ████ |

Synsstabilisering

I brolucizumab-armen opnåede █████ af patienterne stabilisering af synet, mens dette var tilfældet for █████ af patienterne i aflibercept-armen. Forskellen mellem de to behandlingsarme var █████ Resultaterne fra KITE-studiet viser en forskel mellem de to lægemidler på █████



Gennemsnitlig ændring i synsstyrke

Den gennemsnitlige ændring i synsstyrke fra baseline til uge 100 var [redacted] i brolocizumab-armen og [redacted] i aflibercept-armen. Forskellen mellem de to behandlingsarme var [redacted]. Resultaterne fra KITE-studiet viser en forskel mellem de to lægemidler på [redacted]. Da nedre grænse af konfidensintervallet ligger indenfor non-inferioritetsmarginen på 4 bogstaver, opnåede brolocizumab non-inferioritet ift. aflibercept.

Central nethindetykkelse

Den gennemsnitlige ændring i central nethindetykkelse fra baseline til uge 100 var [redacted] i brolocizumab-armen og [redacted] i aflibercept-armen. Forskellen mellem de to behandlingsarme var [redacted], hvilket er mindre end MKRF på 50 µm. Resultaterne fra KITE-studiet viser en større forskel mellem de to lægemidler på [redacted] i brolocizumabs favør, hvilket dog stadig er mindre end MKRF.

Livskvalitet, CFQ-25

Den justerede gennemsnitlige ændring fra baseline til uge 100 i livskvalitet målt ved VFQ-25 var [redacted] i brolocizumab-armen og [redacted] (95 % KI NA) i aflibercept-armen. Forskellen mellem de 2 behandlingsarme var [redacted]. Resultater fra KITE-studiet viser en forskel på [redacted], hvilket er mindre end MKRF på 5 point.

Fagudvalgets konklusion vedr. data fra 100-ugers opfølgning

Ovenstående data for effektmålene *synstabilisering, gennemsnitlige ændring i synsstyrke, central nethindetykkelse og livskvalitet* viser, at 100-ugers opfølgingsdata overordnet understøtter fagudvalgets konklusion vedr. brolocizumab, baseret på 52-ugers opfølgingsdata.

8.4 Bilag 4 – Bivirkningsdata fra KESTREL-studiet

Tabel 8-3. Resultater vedr. andel patienter, der oplever alvorlige bivirkninger.



| Andel af patienter, der udvikler alvorlige uønskede hændelser (n (%)) | Resultater KESTREL | | Forskel i absolutte tal | Forskel i relative tal |
|---|--------------------|-------------|-------------------------|------------------------|
| | Brolucizumab | Aflibercept | | |
| | (6 mg) | (2 mg) | | |
| Andel patienter, der oplever alvorlige bivirkninger, okulære, % | ■ | ■ | ■ | ■ |
| Andel patienter, der oplever alvorlige bivirkninger, non-okulære, (%) | ■ | ■ | ■ | ■ |

8.5 Bilag 5 – Bivirkningsdata fra KITE-studiet

| Andel af patienter, der udvikler alvorlige uønskede hændelser (n (%)) | Resultater KITE | | Forskel i absolutte tal | Forskel i relative tal |
|---|-----------------|-------------|-------------------------|------------------------|
| | Brolucizumab | Aflibercept | | |
| | (6 mg) | (2 mg) | | |
| Andel patienter, der oplever alvorlige bivirkninger, okulære, % | ■ | ■ | ■ | ■ |
| Andel patienter, der oplever alvorlige bivirkninger, non-okulære, % | ■ | ■ | ■ | ■ |
| Andel patienter, der oplever behandlingskrævende inflammation, % | ■ | ■ | ■ | |

Data er fra 100-ugers opfølgningstid.