

Medicinrådets
behandlingsvejledning
vedrørende lægemidler til
våd aldersrelateret
makuladegeneration

Beh



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 rækkefølger 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 rækkefølge af lægemidler, 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 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.

Fremkommer der nye og væsentlige oplysninger af betydning for behandlingsvejledningens indhold, kan Medicinrådet tage den op til fornyet behandling. Det samme gælder, hvis der er begået væsentlige fejl i forbindelse med sagsbehandlingen.

Dokumentoplysninger	
Godkendelsesdato	23. november 2022
Dokumentnummer	156672
Versionsnummer	3.0
Protokolgodkendelse	19. februar 2020

© Medicinrådet, 2022
Publikationen kan frit refereres
med tydelig kildeangivelse.

Sprog: dansk
Format: pdf
Udgivet af Medicinrådet, 24. november 2022



Medicinrådets behandlingsvejledning

vedrørende lægemidler til våd aldersrelateret makuladegeneration (våd AMD)

Medicinrådet vurderer, at der for lægemidler angivet under "anvend" ikke er klinisk betydende forskelle. Medicinrådet betragter derfor de angivne lægemidler som klinisk ligestillede, og de er dermed mulige førstevalgspræparater til behandling af våd AMD.

Procentsatsen beskriver den andel af populationen, der som minimum bør starte behandling med det lægemiddel, der bliver førstevalg i rekommandationen.

Medicinrådet vurderer, at brolicizumab skal angives under "anvend ikke rutinemæssigt", da dette lægemiddel er forbundet med flere synstruende bivirkninger såsom inflammation i nethindens blodårer (vaskulit) og blodprop i nethindens arterier (vaskulær okklusion) end lægemidlerne under "anvend". Derfor anbefaler Medicinrådet, at lægemidlerne angivet under "anvend ikke rutinemæssigt" kun anvendes i særlige tilfælde, bl.a., hvis en patient er allergisk over for indholdsstoffer i de øvrige lægemidler.

Væsentlige ændringer fra seneste behandlingsvejledning

Medicinrådet opdaterede senest sin behandlingsvejledning for våd AMD i august 2022. De væsentligste ændringer i den opdaterede version er:

- Et nyt lægemiddel, faricimab, er indplaceret i behandlingsvejledningen, hvilket betyder, at alle relevante afsnit er opdateret med information om faricimab.
- Efterlevelsens-procentsatsen i anbefalingstabellen er reduceret.
- Et afsnit vedr. skift mellem lægemidler grundet hyppig behandlingsbehov er tilføjet.
- Det kliniske sammenligningsgrundlag er opdateret med information om faricimab.

I dokumentet "Tillæg til Medicinrådets behandlingsvejledning vedr. lægemidler til behandling af våd AMD, direkte indplacering af faricimab", gennemgås evidensen for effekt og sikkerhed af faricimab. Dokumentet findes på Medicinrådets hjemmeside.



Anbefalingstabeller

Forhold omkring skift af behandling er beskrevet i afsnittet om ”øvrige forhold”, hvor fagudvalget har taget stilling til om skift mellem lægemidler på baggrund af økonomiske forhold kan overvejes.

Table 1.1. Medicinrådets kliniske rækkefølge af lægemidler til patienter for våd AMD

	Lægemiddel	Behandlingsvarighed
Anvend til 70 % af populationen*	Aflibercept	5,4 år**
	Faricimab	
	Ranibizumab	
Overvej		
Anvend ikke rutinemæssigt	Brolocizumab	
Anvend ikke		

* Procentsatsen beskriver den andel af populationen, der som minimum bør behandles med det lægemiddel, der bliver førstevalg i rekkmandationen. **Behandlingslængden varierer meget i patientpopulationen. Patienter behandles mellem 3 mdr. og 13 år, den gennemsnitlige behandlingslængde er 5,4 år (dette er et vægtet gennemsnit, medianen er ca. 2 år).

Fagudvalget vurderer, at lægemidlerne kun kan anses for ligestillede ift. effekt, hvis der gives det antal injektioner af de enkelte lægemidler, der er beskrevet i det kliniske sammenligningsgrundlag. Dvs. 28,3 injektioner med aflibercept og 36,5 injektioner med ranibizumab igennem det fulde behandlingsforløb som er 5,4 år, i dansk klinisk praksis. Det forventes, at der skal gives 24,9 injektioner af faricimab hen over 5,4 år i denne periode.

Størstedelen af patienterne forventes at kunne opnå tilsvarende effekt, uanset hvilke af de ligestillede lægemidler patienten behandles med. Der er dog patienter, som f.eks. har problemer med compliance, grundet funktionsvanskeligheder forårsaget af nedsat syn eller har særligt lange transporttider til behandlingsstedet, hvilket betyder, at et givent lægemiddel kan være at foretrække. Dette har også betydning for efterlevelsescprocenten, hvorfor denne er sat til 70 %.



Baggrunden for Medicinrådets kliniske rækkefølge af lægemidler

Herunder opsummerer Medicinrådet de faktorer, der har været afgørende for den kliniske rækkefølge af lægemidler til våd aldersrelateret makuladegeneration (våd AMD).

Baggrund for Medicinrådets kliniske rækkefølge af lægemidler vedrørende klinisk spørgsmål 1

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

Vægtning af effekt og sikkerhed mellem lægemidlerne

Fagudvalget har vurderet lægemidlerne ud fra en helhedsvurdering af forholdet mellem effekt og sikkerhed.

Fagudvalget vurderer, at de tre VEGF-hæmmere aflibercept, brolocizumab og ranibizumab er lige effektive ift. effektmålene *synstabilisering, gennemsnitlig ændring i synsstyrke og Livskvalitet*.

Gennemgangen af bivirkningsprofilerne for lægemidlerne viser, at lægemidlerne overordnet er ens for ranibizumab og aflibercept, hvorimod der er flere synstruende bivirkninger såsom inflammation i nethindens blodårer (vaskulit) og blodprop i nethindens arterier (retinal arterieokklusion) ved behandling med brolocizumab. Dertil medfører brolocizumab øget risiko for at udvikle behandlingskrævende inflammation ift. aflibercept og ranibizumab og fagudvalget kan ikke udelukke at brolocizumab også medfører flere tilfælde af subfoveal fibrose.

Fagudvalget vurderer baseret på gennemgang af bivirkninger, at brolocizumab er et dårligere behandlingstilbud end aflibercept og ranibizumab. Brolocizumab bør derfor ikke anvendes rutinemæssigt, men kun som alternativ i særlige tilfælde, f.eks. hvis en patient har allergi overfor indholdsstoffer.

Medicinrådet har i "Tillæg til Medicinrådets behandlingsvejledning vedr. lægemidler til behandling af våd AMD, direkte indplacering af faricimab" vurderet, at faricimab kan ligestilles med aflibercept ift. effekt og sikkerhed.

Evidensens kvalitet

Evidensens kvalitet er overordnet set høj, bortset vedr. datagrundlaget for effektmålet subfoveal fibrose, dvs. fibrose i nethinden, som er sparsomt for vurderingen af de tre VEGF-hæmmere.

Andre overvejelser

Fagudvalgets væsentligste andre overvejelser angår administrationsfrekvensen. Jf. klinisk erfaring skal ranibizumab administreres hyppigere end aflibercept hvorfor disse lægemidler kun anses for ligestillede ift. effekt, hvis der gives det antal injektioner af lægemidlerne der er beskrevet i det kliniske sammenligningsgrundlag.



Højere administrationsfrekvens vil mindske bekvemmeligheden for patienterne samt øge tidsforbruget forbundet med behandling. Ydermere vil det øge ressourceforbruget på øjenafdelingerne.

De kliniske studier for brolocizumab indikerer, at der i gennemsnit kan spares én injektion hen over 96 uger sammenlignet med aflibercept. Fagudvalget vurderer, at den hyppigere forekomst af synstruende bivirkninger ved brolocizumab ikke opvejes af øget bekvemmelighed for patienterne som følge af lavere administrationsfrekvens.

Patientværdier og præferencer

God effekt af behandlingen, er den vigtigste faktor for patienterne. Herudover er bekvemmelighed ift. administrationsfrekvens og det tidsforbrug, der er forbundet med hver kontrol og behandling, 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 præparater.

Øvrige forhold

Kriterier for opstart af behandling

Patienter med kliniske og parakliniske tegn på aktiv kar-nydannelse i århinden vil blive behandlet med støddosis af VEGF-hæmmere. Patienter, som har meget dårligt syn, dvs. visus omkring 0,05/20 bogstaver, vil ofte ikke 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.

Monitorering af effekt

Patienterne vil blive undersøgt med følgende tests for at vurdere behandlingseffekten af støddosis samt vedligeholdelsesbehandling:

- Synsstyrken, fortrinsvis målt med ETDRS-tavle
- Bestemmelse af 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-ekssudater).

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

Hvis der er sygdomsaktivitet (defineret som tilstedeværelse af blødninger eller væskeophobning i nethinden evt. i kombination med synsforværring) efter støddosis, fortsættes behandling.



Skift mellem præparater

Medicinrådet vurderer, at de fleste patienter, som allerede er i behandling, bør skifte til et andet lægemiddel, hvis det medfører en betydelig økonomisk besparelse. Fagudvalget vurderer, at skift til et præparat med en mindre hyppig behandlingsfrekvens er klinisk rationelt, hvis patienten har et højt behandlingsbehov.

Kriterier for seponering

Hvis der efter behandling ikke er tegn på sygdomsaktivitet, påbegyndes observation for at vurdere, om der ikke længere er behandlingsbehov.

Hvis der registreres sygdomsaktivitet ved flere på hinanden følgende kontroller, som tilsyneladende ikke bedres ved behandling med VEGF-hæmmere, skal patienten udredes for differentialdiagnoser, og seponering skal overvejes.

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.



Medicinrådets evidensgennemgang



Indholdsfortegnelse

1.	Begreber og forkortelser	11
2.	Baggrund	12
2.1	Våd aldersrelateret makuladegeneration (våd AMD).....	12
2.2	Behandling af våd AMD	14
2.3	Lægemidlerne	18
3.	Metoder	19
3.1	Kliniske spørgsmål.....	19
3.2	Litteratursøgning	21
3.3	Dataekstraktion.....	24
3.4	Metode for evidensgennemgang og databehandling.....	24
3.5	Protokolafvigelse	26
4.	Resultater.....	26
4.1	Klinisk spørgsmål.....	27
4.1.1	Studie- og populationskarakteristika	27
4.1.2	Resultater pr. effektmål	28
4.1.3	Evidensens kvalitet	37
4.1.4	Øvrige forhold vedrørende behandlingen	37
	Patientværdier og præferencer	37
	Opstart, skift og seponering	38
4.1.5	Andre overvejelser for anbefalingen vedrørende valg af lægemidler	43
4.1.6	Fra evidens til anbefaling	43
5.	Medicinrådets anbefaling	44
6.	Klinisk sammenligningsgrundlag	45
7.	Referencer.....	54
8.	Sammensætning af fagudvalg	60
9.	Versionslog.....	61
10.	Bilag	62
	Bilag 1. Søgeprotokol	62
	Bilag 1.1. Medline og Embase søgeprotokol	62
	Bilag 1.2. Central søgeprotokol	65
	Bilag 2. Flowdiagram for litteraturudvælgelse, RCT.....	66
	Bilag 3. Inkluderede studier der ikke benyttes i datagrundlaget	67
	Bilag 4. Studiekarakteristika	67



Bilag 5. Baselinekarakteristika.....	71
Bilag 6. Evidensens kvalitet og GRADE	75
Bilag 7. Dataekstraktion og supplerende resultater.....	81
Bilag 8. Bivirkningsoversigt.....	85
Bilag 9. Litteratur benyttet til opdateringen af beskrivelsen af behandlingsregime i dansk klinisk praksis.....	89
Bilag 10. Titreringstilgang for hhv. aflibercept og ranibizumab i dansk klinisk praksis	99
10.1. Titreringstilgang for aflibercept	99
10.2. Titreringstilgang for ranibizumab.....	100
Bilag 11. Injektionsfrekvens i Region Sjælland	100



1. Begreber og forkortelser

- AMD:** Aldersrelateret makuladegeneration
- CI:** Konfidensinterval (*Confidence interval*)
- 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*
- OCT:** Optisk kohærens tomografi (*Optical coherence tomography*)
- OR:** *Odds ratio*
- PICO:** *Population, intervention, comparator and outcome*
- PIGF** Placental vækstfaktor (*placental growth factor*)
- RADS:** Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin
- RR:** Relativ risiko
- RVO:** Retinal veneokklusion
- VEGF:** *Vascular endothelial growth factor*
- VFQ:** *Visual Function Questionnaire*



2. Baggrund

2.1 Våd aldersrelateret makuladegeneration (våd AMD)

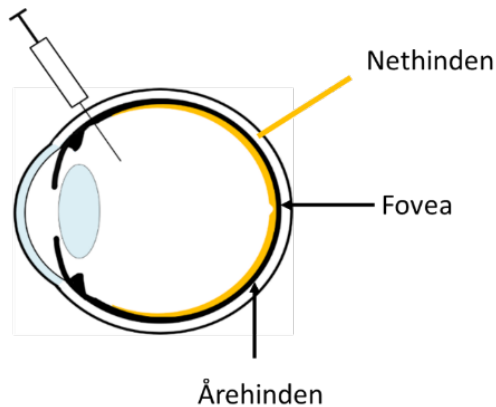
Aldersrelateret makuladegeneration (AMD) er en kronisk øjensygdom i den centrale del af nethinden (makula – kaldes også 'den gule plet'), som fører til skader i og svækkelse af øjets nethinde, se Figur 1 [1]. AMD er kendetegnet ved tiltagende og vedvarende svækkelse af det skarpe syn. Globalt er sygdommen årsag til 8,7 % af alle tilfælde af blindhed [2]. AMD rammer aldersgruppen over 50 år og er den hyppigste årsag til svagsynethed og social blindhed i Danmark. Ved social blindhed forstås en synsstyrke $\leq 0,1$ på det bedste øje, hvilket medfører problemer med at færdes socialt, se Tabel 2. Denne synsstyrke svarer til optagelseskriteriet i Dansk Blindesamfund. Der findes to typer AMD: våd og tør. Våd AMD skyldes karyndannelse og væskeophobning 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 [3]. Sygdommen begynder hyppigst i det ene øje, men hos min. 25 % af patienterne påvirkes begge øjne.



Figur 2-1. Øjets opbygning

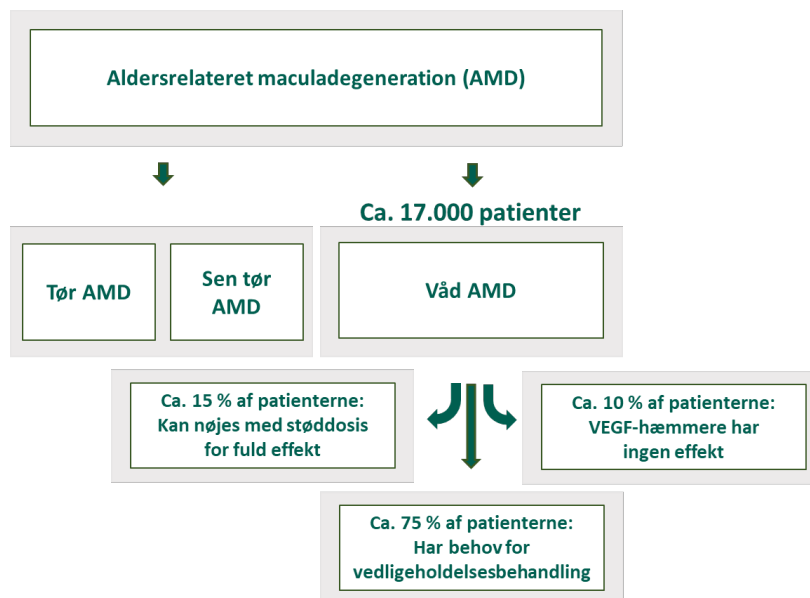
Nethinden ses her illustreret ved den gule farve. Den pigmenterede årehinde ligger bag nethinden. Det er her dannelsen af nye blodkar opstår, som medfører våd AMD. Makula fremgår ikke af figuren, men er det centrale område af nethinden omkring fovea. Fovea ses som en fordybning i makula og er ansvarlig 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 betydeligt synstab. Sygdommen er karakteriseret ved dannelse af nye blodkar udgående fra årehinden [4]. Nydannelsen af blodkar stimuleres bl.a. af høje koncentrationer af vascular endothelial growth factor (VEGF) [5]. De nydannede blodkar er skrøbelige og utætte, så de lækker væske, som ophobes under eller inde i nethinden. Væskeophobningen kan medføre fortykkelse af den centrale del af nethinden i makulaområdet (ødem) [6]. 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 [7]. Diagnosen stilles ved detaljerede øjenundersøgelser, bl.a. optisk kohærens tomografi (OCT) scanning, inspektion eller foto af nethinden (oftalmoskopi) og kontrastundersøgelser.

VEGF-hæmmere

Ved våd AMD er der en overproduktion af VEGF, som stimulerer dannelse af nye blodkar fra årehinden. Dette medfører blødninger og væskeudsivning med en destruktiv effekt på nethindens væv til følge. VEGF-hæmmere er antistoffer, som binder VEGF-A og hæmmer dannelsen af nye blodkar og derved udsivningen af væske. Tidlig diagnosticering og behandling samt tæt opfølgning er essentiel, da sen diagnosticering og underbehandling kan føre til ødelæggelse af nethinden og uopretteligt synstab [8].

Gruppen af patienter med våd AMD er heterogen med forskellig sygdomsaktivitet, hvorfor behandlingsforløbet varierer 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 2-2. Oversigt over patienter med AMD

Der er ca. 17.000 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.

2.2 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]. Et dansk studie har vist, at incidensen af social blindhed er faldet med over 50 % fra 2000 til 2010 efter introduktionen af behandling med VEGF-hæmmere [10]. Fagudvalget afventer publikation af en populationsopgørelse foretaget på Aarhus Universitetshospital, ift. om denne udvikling er fortsat, men forventer, at incidensen af social blindhed er faldet yderligere siden denne opgørelse.

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 [8].

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 [11]. Dette muliggør behandling, før væskeophobningen har medført varigt synstab.

Der er ca. 17.000 patienter med våd AMD i Danmark. 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. 4.600 øjne, som opstartes behandling med en VEGF-hæmmer. Fagudvalget estimerer at ca. 20.700 øjne var i behandling for våd AMD i Danmark i 2022. 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 af andre årsager.

Behandlingsregime i Danmark

Fagudvalget understreger, at der i de år, VEGF-hæmmere har været tilgængelige, har været en væsentlig udvikling i, hvilket behandlingsregime der benyttes, hvoraf de hyppigst benyttede har været *pro-re-nata*, *treat-and-extend* og *observe-and-plan*-regimer, se Figur 3. Regimerne beskrives nedenfor. Information om antallet af patienter, behandlingsfrekvens m.m. gennemgås i afsnit 8. Den nuværende praksis på de forskellige afdelinger har taget afsæt i denne udvikling samt ressourceknaphed, hvad angår personale, lokaler og udstyr. Fagudvalget vurderer, at der er regionale forskelle ift. monitorering fortrinsvist udløst af forskellige udfordringer mht. kapacitet til behandlinger og kontrol. *Observe-and-plan*-regimet benyttes nu i alle regioner.

Pro-re-nata-regimet indebærer, at patienten observeres månedligt, indtil der ses sygdomsaktivitet, hvorefter patienten modtager behandling. Dette medfører gennem behandlingsforløbet, at patienten underbehandles, hvorfor der opstår synsforværring, som kunne være undgået. Dertil er dette regime ressourcekrævende, grundet de hyppige monitoreringer.

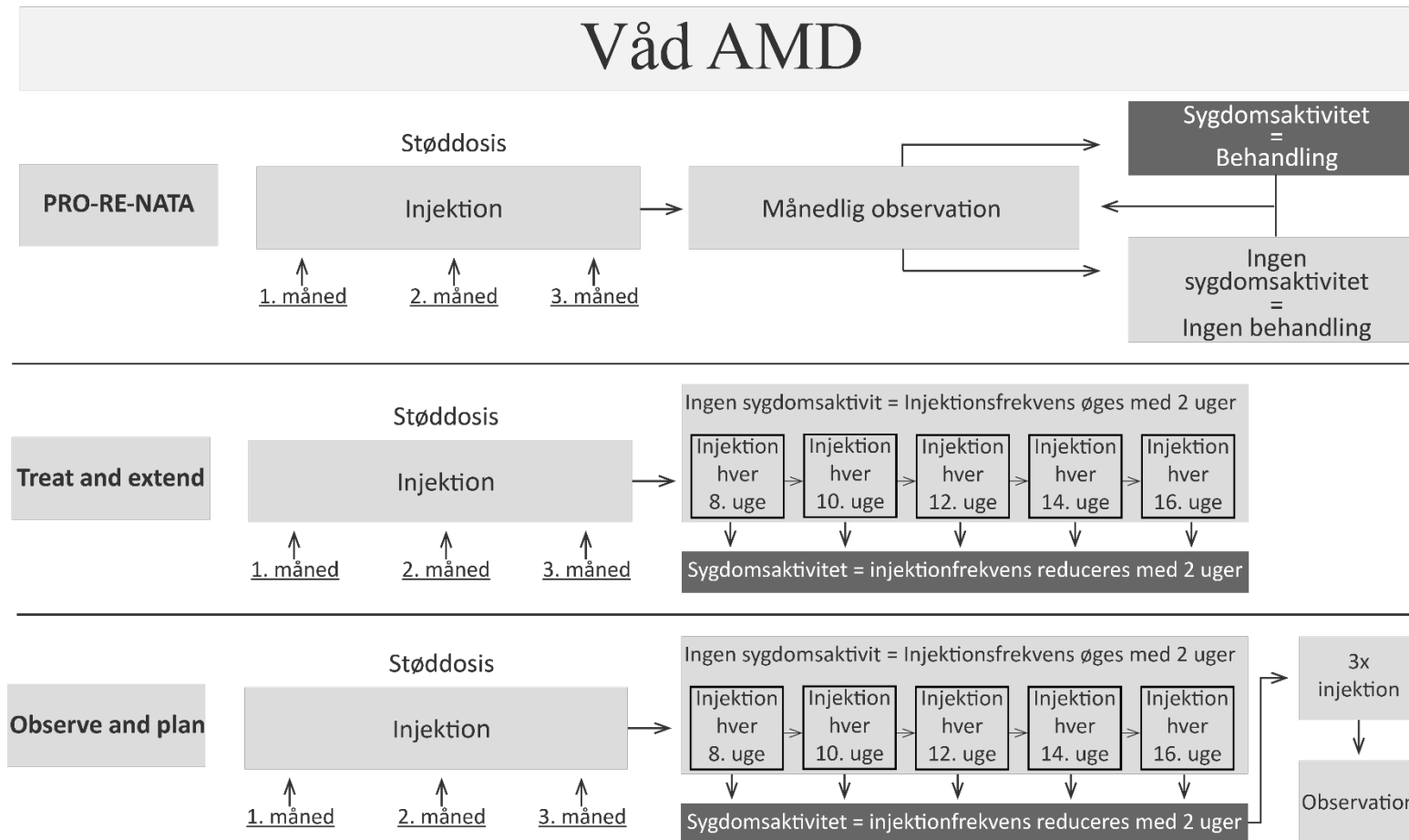
Treat-and-extend-regimet indebærer, at patienten møder til et kombineret monitorerings- og behandlingsbesøg. Intervallet mellem behandlinger forlænges trinvist (indtil maksimalt 16 uger). Regimet inkluderer ikke muligheden for, at behandlingen pauseres eller seponeres, hvorfor en væsentlig andel af patienterne vil blive overbehandlet. Pausering benyttes i dansk klinisk praksis til ca. 20 % af patienterne. Dette regime har været udbredt, men er ressourcekrævende, da en stor andel patienter behandles hyppigere end nødvendigt, hvilket medfører øget forbrug af lægemidlerne og et unødvendigt højt ressourceforbrug.

Observe-and-plan-regimet (se Figur 3 og Figur 4) indebærer, at behandlingsfrekvensen tilrettelægges den enkelte patient. Der planlægges tre behandlinger med et givent interval, hvorefter patienten møder til monitorering. Hvis der ses god effekt af behandlingen, indgår patienten i et titreringsforløb, hvor behandlingsfrekvensen trinvist nedtrappes, se bilag 10 vedr. titreringsforløb for hhv. aflibercept og ranibizumab. Hvis der undervejs ses sygdomsaktivitet, øges behandlingsfrekvensen, indtil sygdommen igen



er stabiliseret. Dette regime medfører, at der kan udføres færre monitoreringsbesøg end ved de øvrige regimer og indeholder en algoritme for, hvordan behandlingen kan stoppes, inklusiv ved god effekt af opstartsdosisdosis.

De kliniske studier, som ligger til grund for EMAs godkendelse af hhv. aflibercept og ranibizumab, benytter bestemte doseringsintervaller på hhv. 8 uger og 4. uger for aflibercept og ranibizumab [12,13]. Efter EMAs godkendelse af produkterne, er produktresuméerne blevet opdateret for at inkludere treat-and-extend regimer [14,15].



Figur 2-3 Oversigt over centrale behandlingsregimer

Ved pro-re-nata og treat-and-extend-regimerne møder patienten til observation og behandles ved samme besøg, hvis der ses sygdomsaktivitet. Ved observe-and-plan-regimet planlægges 3 behandlinger af gangen hvorefter patienten møder til observation.



2.3 Lægemidlerne

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

Der findes fire godkendte VEGF-hæmmere til våd AMD: ranibizumab [16], aflibercept [17], brolucizumab [18] og faricimab [19]). Dertil har EMA godkendt ét biosimilært ranibizumab præparat [20]. Medicinrådets evidensgennemgang er ikke blevet opdateret for at inkludere faricimab, se derimod ”Tillæg til Medicinrådets behandlingsvejledning vedr. lægemidler til behandling af våd AMD, direkte indplacering af faricimab”.

Tabel 3. Oversigt over lægemidler indiceret til våd AMD

ATC-kode	Indholdsstof (Handelsnavn)	Virkningsmekanisme	Dosering og administrationsform
S01LA04	Ranibizumab [16] (Lucentis)	VEGF-hæmmer	<p>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.</p> <p>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.</p> <p>Intervaller mellem to injektioner i samme øje bør være mindst fire uger.</p>
S01LA05	Aflibercept [17] (Eylea)	VEGF-hæmmer, PIGF-hæmmer	<p>Den anbefalede dosis af aflibercept er 2 mg aflibercept, svarende til 0,05 ml givet som en enkelt intravitreal injektion.</p> <p>Aflibercept-behandling opstartes med én injektion om måneden i tre på hinanden følgende måneder. Behandlingsintervallet forlænges herefter til to måneder.</p> <p>Baseret på øjenlægens vurdering af visuelle og/eller anatomiske undersøgelser kan behandlingsintervallet fastholdes på to måneder eller yderligere forlænges ved gradvis forlængelse af behandlingsintervallet.</p>



ATC-kode	Indholdsstof (Handelsnavn)	Virkningsmekanisme	Dosering og administrationsform
S01LA06	Brolucizumab [18] (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.

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

3. Metoder

Denne systematiske litteraturgennemgang er udarbejdet med udgangspunkt i metoder beskrevet i Metodehåndbog for Medicinrådets vurdering af flere lægemidler inden for samme terapiområde, version 1.1, og er baseret på protokollen, som blev godkendt af Medicinrådet den d. 19. februar 2020.

Medicinrådet bruger kliniske spørgsmål til at sammenligne effekt og sikkerhed af lægemidler til den samme patientgruppe. Til hvert spørgsmål knytter sig en definition af patientgruppen (population), af de lægemidler, Medicinrådet undersøger (interventioner og komparatorer), og af effektmålene.

Den systematiske litteraturgennemgang tager afsæt i de kliniske spørgsmål, der blev fastsat i protokollen, og fremgår af afsnit 3.1. Med udgangspunkt i disse har Medicinrådet foretaget en systematisk søgning efter og screening af litteratur, hvilket er beskrevet i afsnit 3.2. Ekstraktion af data for de valgte effektmål af de undersøgte lægemidler er beskrevet i afsnit 3.3, og de anvendte analyser er beskrevet i afsnit 3.4. Resultaterne for hvert klinisk spørgsmål danner grundlag for den endelige kliniske rækkefølge af lægemidler. Medicinrådet har desuden for hvert klinisk spørgsmål vurderet evidensens kvalitet (afsnit 4.1.3).

3.1 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 betydnende 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
Brolucizumab
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 4.

Tabel 4. Liste over effekt mål

For hvert effekt mål er angivet målets vigtighed. For kritiske og vigtige effekt mål 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).

Effekt mål*	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	Narrativ vurdering



Effekt mål*	Vigtighed	Måleenhed	Mindste klinisk relevante forskel
		vurdere alvorlighed, håndterbarhed og tyngde	
Livskvalitet	Vigtig	Gennemsnitlig ændring i patientoplevelt livskvalitet bedømt ved Visual Function Questionnaire (VFQ)	5 -point

* For alle effekt mål 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 effekt mål opgøres på tværs af studier, vil fagudvalget vurdere, hvorvidt effekt målene er sammenlignelige.

3.2 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 søgestrengene 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 [21].

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 conferenceabstracts, 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.

Lægemiddelfirmaer 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.

Udvælgelse af litteratur

Søgningen i MEDLINE og EMBASE resulterede i 605 unikke referencer. Søgningen blev krydstjekket med baggrundsnotatet fra RADS. Lægemiddelfirmaer 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 [22–24] 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 [25] 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 primæruddannelserne for MARINA-studiet er tilstrækkelig information, hvorfor fællesudgivelserne for de to studier ikke bidrager yderligere til datagrundlaget. To referencer [26,27] 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: 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. Lægemedelfirmaer, 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.

Litteratur vedr. behandlingsregimer

Ift. opdateringen af behandlingsvejledningen foretaget august 2022, med henblik på beskrivelsen af dansk klinisk praksis, er der ikke foretaget en systematisk litteratursøgning. Dette skyldes, at eksterne faktorer, såsom ressourcer på afdelingen, er særdeles betydende for, hvordan behandlingsregimer implementeres i klinisk praksis. Gennemgangen er derfor baseret på litteratur, som fagudvalget finder relevant ift. dansk klinisk praksis samt data fra øjenafdelingerne. Dertil er virksomhederne, der markedsfører de ligestillede lægemidler, blevet inviteret til at bidrage med relevant litteratur. Dette er indgået i udarbejdelsen af behandlingsvejledningen, se bilag 9.



3.3 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.

3.4 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 (OSPREGY) 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 [26,27]. 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 [26,27]. 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 effektestimater 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 [28].

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 perspektivering 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).

3.5 Protokolafvigelse

Opdatering vedr. behandlingsregimer

Opdateringen af behandlingsvejledningen, foretaget august 2022 med henblik på beskrivelsen af dansk klinisk praksis, er ikke beskrevet i protokollen. Der er ikke foretaget en systematisk litteratursøgning.

4. Resultater

I det følgende gennemgås den fundne litteratur, studiekaraktistika, 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").



4.1 Klinisk spørgsmål

4.1.1 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 [29]	IIIb	Ranibizumab	Sham	12 måneder
	Abraham et al., 2010 [30]				24 måneder (cross-over tilladt efter 12 måneder)*
HAWK og HARRIER	Dugel et al., 2020 [31]	III	Brolucizumab	Aflibercept	48 uger/96 uger
MARINA	Rosenfeld et al., 2006 [32]	III	Ranibizumab	Sham	12 måneder
	Chang et al., 2007 [33]				24 måneder
VIEW1 og VIEW2	Heier et al., 2012 [34]	III	Aflibercept	Ranibizumab	52 uger
	Schmidt- Erfuhr et al., 2014 [35]				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 [32,33] var over halvdelen af patienterne ikke behandlingsnaive. Desuden tillod studie-protokollen 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.

4.1.2 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. brolucizumab 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 brolucizumab vs. ingen behandling betyder, at brolucizumab 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 brolicizumab 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 brolicizumab 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 brolicizumab medfører op til 7 %-point flere tilfælde af subfoveal fibrose) kan fagudvalget ikke udelukke, at brolicizumab 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 brolicizumab også vil være til stede, hvis lægemidlet benyttes i dansk klinisk praksis. I vurderingsrapporten vedr. brolicizumab [36] har fagudvalget også konkluderet, at det ikke kan udelukkes, at brolicizumab 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 brolicizumab er mindre end den fastsatte MKRF, men baseret på det brede



konfidensinterval for den absolutte effektforskel (som rummer muligheden for, at brolocizumab medfører op til 7 %-point flere tilfælde af subfoveal fibrose) kan fagudvalget ikke udelukke, at brolocizumab 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 lægemidlernes 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 (forskel 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). Effektestimaterne for synsstyrken viser mindre end 2 ETDRS-bogstavers forskel imellem de tre VEGF-hæmmere (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-effekt målet 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 effekt målet 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.

Table 10. Hændelsesrater for andel af patienter, som oplever behandlingskrævende inflammation (24 måneders opfølgnings tid*)

	Brolucizumab	Aflibercept	Effekt forskel
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 effekt målet, 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 effekt forskel RR 3,85 (1,41 to 10,6), hvilket svarer til fagudvalgets konklusion i vurderingsrapporten vedr. brolucizumab [36]. 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 effekt målet 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-effekt målet andel, der oplever behandlingskrævende inflammation

Fagudvalget vurderer på baggrund af de foreliggende data, at brolocizumab 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 brolocizumab 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 [18]. Da forekomsten af arterieokklusion potentielt hænger sammen med forekomsten af inflammation, mener fagudvalget, at dette underbygger bekymringen vedr. brolocizumab og del-effekt målet *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 [37–39].

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

Vedrørende 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 brolocizumab 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 brolocizumab 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 (forskel 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 brolocizumab og aflibercept i HAWK- og HARRIER-studierne, var det ikke muligt at inkludere brolocizumab 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). Effektestimaterne 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 effektestimaterne 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 effektestimaterne 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.

4.1.3 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 evidenskvalitet 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.

4.1.4 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. God effekt af behandlingen er den vigtigste faktor for patienterne [40]. Dertil er bekvemmelighed (convenience) 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. Der er erfaring for, at transporten til behandlingsstedet kan være en begrænsende faktor for at få ældre ressourcetsvage personer til at møde op, og at hvis antallet af kontroller og behandling øges, vil der på grund af manglende fremmøde opnås en dårligere effekt af behandlingen. Dette vil bidrage til ulighed i sundhed. De hyppige behandlinger er en stor psykisk belastning for mange patienter. 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. Det er særdeles vigtigt for patienterne, at de kan være sikre på at få deres behandlinger med den frekvens deres behandlende læge har besluttet er nødvendig. Mange patienter vælger at blive i en behandling, de har erfaring med og tiltro til, selvom der kommer nye præparater.

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 opstarte 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 overvejelsen, 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 synstab.

Monitorering af effekt og bivirkninger

Patienterne vil under monitoreringsbesøgene blive undersøgt med følgende tests for at vurdere behandlingseffekten:

- Synsstyrken, fortrinsvis målt med ETDRS-tavle
- Bestemmelse af 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 evt. i kombination med 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. Både treat-and-extend-regimer og observe-and-plan-regimer kan benyttes til at forlænge behandlingsintervallet, men i dansk klinisk praksis bruges kun *observe-and-plan*-regime, se afsnit 4.2 og Figur 4.

Hvis patienten kan behandles hver 12. uge og ikke viser tegn på sygdomsaktivitet efter 3 på hinanden følgende behandlinger, forsøges pausering af behandling, se Bilag 10. 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 eller en forlængelse af injektionsintervallet.

Seponering

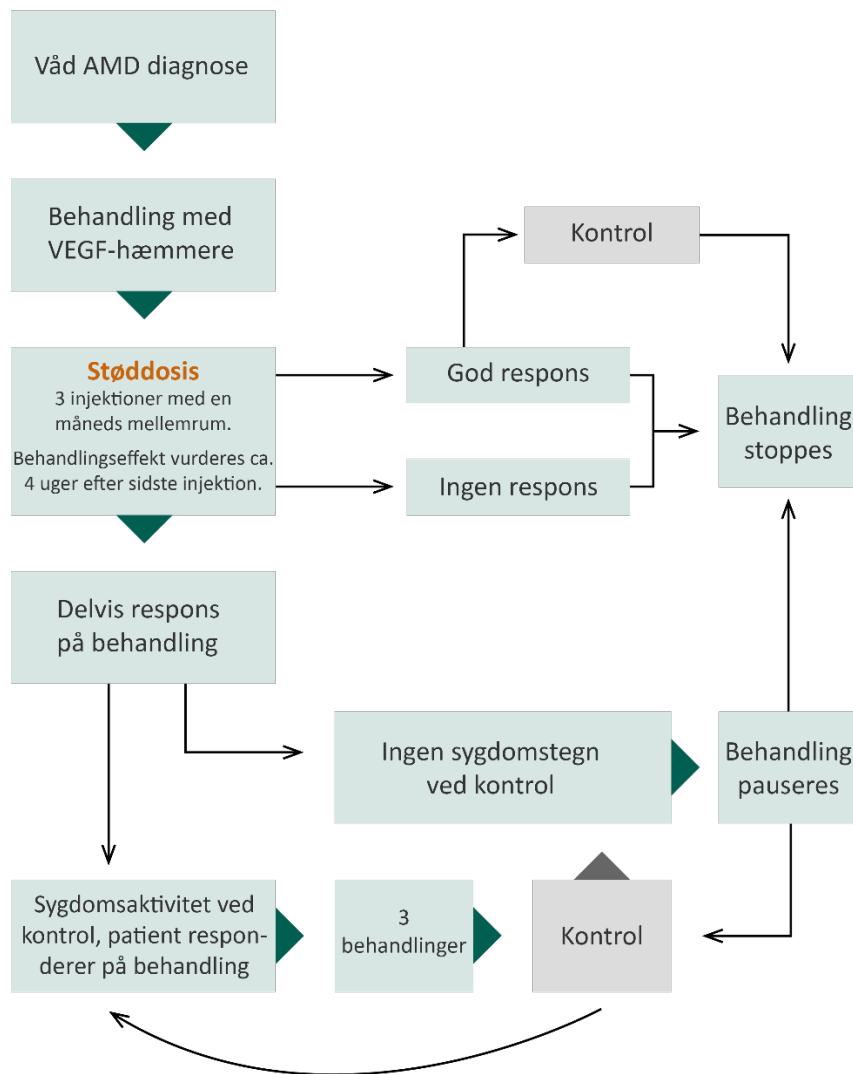
Hvis det vurderes, at patienten ikke har gavn af (fortsat) behandling eller ikke ønsker fortsat behandling, skal behandlingen seponeres. Dette vurderes ved visuelle og anatomiske parametre som defineret under afsnittet vedr. monitorering af effekt og i samråd med patienten.

Øvrige årsager til seponering er:

- 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 4-1. 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 behandlings-vejledning fokuserer derfor på behandlingsnaive patienter.

Medicinerådet vurderer, at de fleste patienter, som allerede er i behandling, bør skifte til et andet lægemiddel, hvis det medfører en betydelig økonomisk besparelse. Skift imellem lægemidler medfører indledningsvist flere monitoreringsbesøg, mens den nødvendige injektionsfrekvens identificeres og kan betyde flere behandlings- og monitoringsbesøg, hvis der skiftes til et præparat med hyppigere injektionsfrekvens. Medicinerådet anerkender, at skift mellem lægemidler dermed kan medføre et øget ressourcetræk i klinikken, men mener, at dette opvejes af de økonomiske besparelser opnået ved reduktion af lægemiddelprisen. For enkelte patienter vil der være andre hensyn som vejer tungere ift. valg af lægemidler, f.eks. problemer med compliance



grundet funktionsvanskeligheder forårsaget af nedsat syn, særligt lange transporttider eller en særligt høj injektionsfrekvens m.m. Dette har også betydning for efterlevelseshøjden, hvorfor denne er sat til 70 %.

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 taktyfykaki, 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 taktyfykaki og derved manglende respons [41]. Desuden kan skift mellem lægemidler overvejes hvis en patient er allergisk over for indholdsstoffer i de øvrige lægemidler. Et sådant skift er meget sjældent i dansk klinisk praksis.

Skift mellem lægemidler grundet hyppig behandlingsfrekvens

Fagudvalget vurderer, at der er klinisk rationale for at skifte patienter, som har brug for hyppig vedvarende behandling, til et præparat med en lavere injektionsfrekvens. Der er særligt belæg for at skifte de patienter, som responderer på behandlingen, men kun oplever et begrænset respons, og som er i særlig risiko for at udvikle injektionsrelaterede uønskede hændelser grundet et hyppigt behandlingsbehov. Fagudvalget vurderer, at den behandlende læge efter ét års behandling kan vurdere, om patienten har højt eller lavt behandlingsbehov. Ca. 40 % af patienterne behandles i andet år af deres behandling, med en frekvens, der er hyppigere end den frekvens, der anbefales i produktresuméet for aflibercept (som hidtil har været førstevalg i dansk klinisk praksis, se afsnit 6 for yderligere information). Fagudvalget vurderer således, at et sådan skift kan komme på tale for op til 40 % af patienterne, efter ét års behandling. Grundet kapacitetspres på de danske øjenklinikker, kan et sådan skift desuden være nødvendigt for at kunne sikre, at patienterne kan tilbydes det antal behandlinger, som er nødvendigt for, at patienten bevarer synsstabilisering.

Medicinerådet vurderer, at et sådant skift bør evalueres efter de første tre injektioner af et givent præparat for at konkludere, om skiftet har medført, at patienten har bevaret synsstabilisering ved en lavere behandlingsfrekvens med det nye præparat. Hvis dette ikke er tilfældet, vurderer Medicinerådet, at patienten igen bør modtage det præparat, som er forbundet med færrest omkostninger.

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 [42–44]. Fagudvalget



vurderer derfor, at nyere evidens ikke underbygger at have kontraindikation på lægemidlerne.

4.1.5 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. Mange af landets øjenafdelinger har for at klare det høje kapacitetspres 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. Øjenklinikkerne ser fortsat en stigning i antallet af patienter med våd AMD. Ifølge Danmarks Statistik vil antallet af ældre over 65 år stige med 20% fra 2022 til 2030. Påvirkningen af dette ift. ressourcepresset på øjenklinikkerne er kumulativt, da der er tale om en flerårig behandling.

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 foreligger også behandlingsvejledninger vedr. behandling af patienter med DME og RVO [47,48]].

4.1.6 Fra evidens til anbefaling

De indirekte analyser viser, at VEGF-hæmmerne aflibercept, brolucizumab og ranibizumab er ligeværdige hvad angår effekt, for størstedelen af patienterne (se side 4 for yderligere informationer). 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 brolucizumab 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 brolucizumab 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. klinisk erfaring er administrationsfrekvensen af aflibercept og ranibizumab forskellig. 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.

Medicinerådets evidensgennemgang er ikke blevet opdateret ift. at inkludere faricimab, se derimod "Tillæg til Medicinerådets behandlingsvejledning vedr. lægemidler til behandling af våd AMD, direkte indplacering af faricimab".

5. Medicinerådets anbefaling

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

Anbefaling	Lægemiddel	Gennemsnitlig behandlingstid
Anvend til min. 70 % af populationen*	Aflibercept	5,4 år
	Faricimab	
	Ranibizumab	
Overvej		
Anvend ikke rutinemæssigt	Brolocizumab	
Anvend ikke		

*Procentsatsen angiver, hvor stor en andel af populationen, der som minimum bør behandles med det lægemiddel, der bliver førstevalg i rekkommandationen. **Behandlingslængden varierer meget i patientpopulationen. Patienter behandles mellem 3 mdr. og 13 år, den gennemsnitlige behandlingstid er 5,4 år (dette er et vægtet gennemsnit, medianen er ca. 2 år).



Fagudvalget vurderer, at lægemidlerne kun kan anses for ligestillede ift. effekt, hvis der gives det antal injektioner af de enkelte lægemidler, der er beskrevet i det kliniske sammenligningsgrundlag. Dvs. 28,3 injektioner med aflibercept og 36,5 injektioner med ranibizumab igennem det fulde behandlingsforløb. Det forventes, at der skal gives 24,9 injektioner af faricimab henover 5,4 år i samme periode.

6. 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. 70 % 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 5,4 års behandling for en gennemsnitlig patient med våd AMD

Lægemiddel	Sammenligningsdosis	Sammenligningsperiode	Sammenligningsgrundlag
Aflibercept	2 mg i 0,05 ml injektionsvæske	5,4 år	28,3 sprøjter* <i>eller</i> 9,1 hætteglas (hvis 3,1 sprøjter pr. hætteglas) <i>eller</i> 28,3 hætteglas (hvis én sprøjte pr. hætteglas)
Faricimab		5,4 år	24,9 injektioner, dvs.: 8,3 hætteglas (hvis 3 sprøjter pr. hætteglas) <i>eller</i> 24,9 hætteglas (hvis én sprøjte pr. hætteglas)
Ranibizumab	0,5 mg i 0,05 ml injektionsvæske	5,4 år	36,5 sprøjter* <i>eller</i> 15,2 hætteglas (hvis 2,4 sprøjter pr. hætteglas) <i>eller</i> 36,5 hætteglas (hvis én sprøjte pr. hætteglas)

*Dette tal reflekter gennemsnitlig behandlingsfrekvens for en gennemsnitlig patienter pr. år samt sammenligningsperioden.



Aflibercept, ranibizumab og faricimab udbydes som et hætteglas og som klargjorte engangssprøjter.

Håndtering af hætteglas

Jf. produktresumeeet for begge lægemidler kan ét hætteglas benyttes til én behandling. Standard praksis er, at en sygeplejerske klargør sprøjten, dvs. trækker op fra hætteglasset. Det er dog muligt at dele et hætteglas med aflibercept, så hele volumenet i hætteglasset benyttes, dvs. at der klargøres op til 3,1 sprøjter pr. hætteglas, så tre øjne kan behandles pr. hætteglas. Det er ligeledes muligt at dele hætteglasset med ranibizumab, så der opnås op til 2,4 doser. Der er væsentlige forskelle regionerne imellem, ift. hvor mange sprøjter der kan opnås pr. hætteglas, hvorfor evt. beregninger af omkostninger skal foretages for den enkelte region. For begge lægemidler medfører nævnte deling af hætteglas stadig, at der til hver behandling benyttes den fulde EMA-indikerede dosis. Denne praksis kræver dog, at sprøjterne klargøres af apotekspersonale.

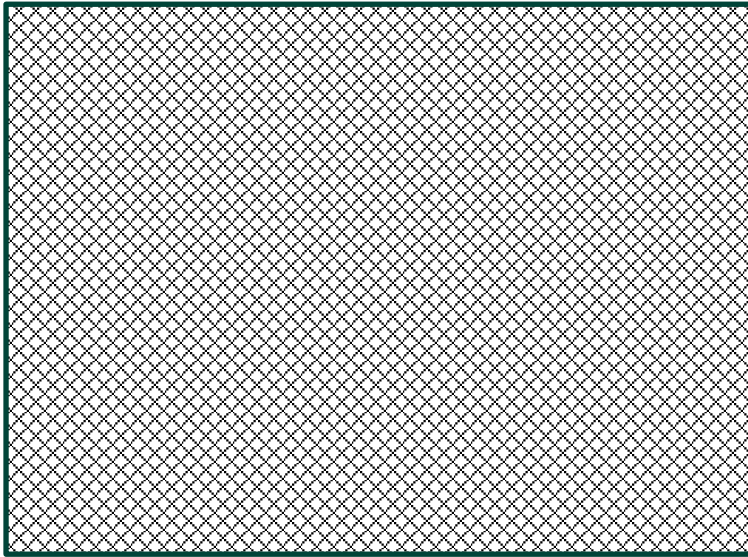
Ift. faricimab har virksomheden, der markedsfører lægemidlet (Roche) oplyst, at det forventes, at der kan trækkes 3 doser faricimab op af et hætteglas med 0,25 ml og op til 7 doser faricimab fra to hætteglas.

Antal patienter og behandlingstid

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 17.000 patienter. Da behandlingen gives pr. øje, finder fagudvalget det mere relevant at vurdere antal øjne i behandling. Dette tal var i 2022 ca. 20.700 øjne i Danmark. Antal nye øjne, der opstartes i behandling med VEGF-hæmmere pr. år i Danmark, er ca. 4.600 øjne. Fagudvalget understreger, at der stadig kommer flere patienter til grundet den demografiske udvikling. Dermed er det forventeligt, at der i de kommende år fortsat vil tilkomme markant flere patienter.

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.

Behandlingslængden varierer meget i patientpopulationen. Patienter behandles mellem 3 mdr. og 13 år. Derfor er det ikke meningsfuldt at benytte gennemsnittet eller medianen. Fagudvalget har derfor beregnet et vægtet gennemsnit ift. perioden for sammenligningen imellem de tre VEGF-hæmmere. Den vægtede gennemsnitlige tid, en patient modtager behandling, er 5,4 år (median behandlingstid ca. 2 år), se Figur 5 for oversigt over behandlingslængde (figur 3 i reference [49]).



Figur 6-1. 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. 25 % af patienterne vil have våd AMD, som er behandlingskrævende 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 af aflibercept benyttes til tre behandlinger, er der principielt intet spild forbundet med hætteglas. Hvis ét hætteglas af ranibizumab benyttes til 2,4 behandlinger, er der et mindre spild forbundet med hætteglas. Fagudvalget oplyser dog om, at nogle regioner klargør sprøjter centralt ét sted i regionen, som fordeles på alle regionens hospitaler. Under disse omstændigheder kan der opstå spild ved deling af hætteglas, da de klargjorte sprøjter kun kan holde i kort tid, og det ikke er muligt at ramme det nødvendige antal sprøjter helt præcist (grundet aflysninger m.m.).

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 aflibercept, ranibizumab og brolucizumab tilgås i dansk klinisk praksis ens, dvs. 3 injektioner med 4 ugers mellemrum. Jf. produktresuméet for faricimab er støddosis for dette lægemiddel 4 injektioner med 4 ugers mellemrum.

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

Danske erfaringer

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

Fagudvalgets erfaring er mest omfattende for aflibercept, hvorimod fagudvalget kun har benyttet ranibizumab til et mindre antal patienter de sidste 7 år. Fagudvalgets erfaring igennem de sidste 3 år viser dog, at der i dansk klinisk praksis i gennemsnit gives flere injektioner pr. patient af ranibizumab, end der gives injektioner med aflibercept, se Tabel 14 vedr. den gennemsnitlige injektionsfrekvens.

Tabel 14. Oversigt over gennemsnitlig årlig administrationsfrekvens

Observe and plan	Aflibercept	Ranibizumab
Gennemsnitlig injektionsfrekvens	5,2	6,8

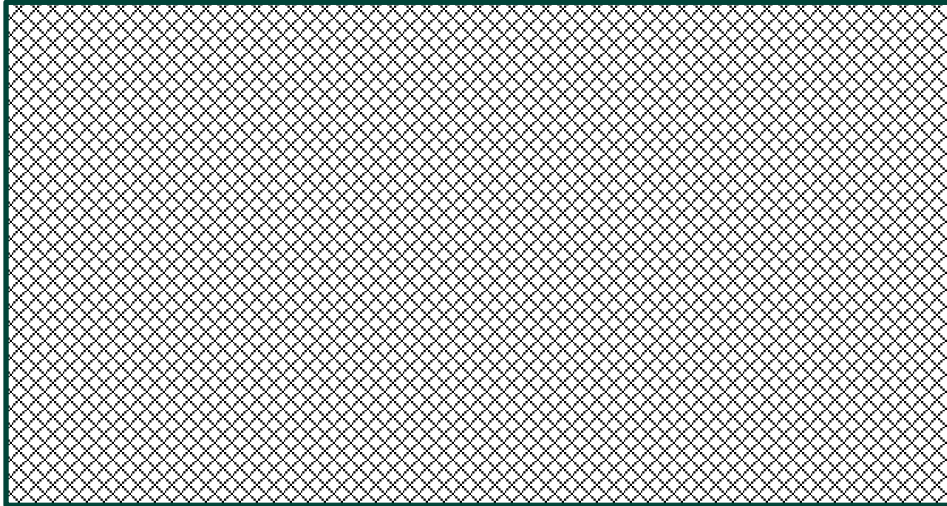
Data er baseret på opgørelser fra Region Sjælland fra 2019-2021. Se bilag 11, vedr. antal injektioner pr. år fra 2015-2021.

Fagudvalget er opmærksom på, at der er væsentlige usikkerheder ved dette data. Patienter, der modtager ranibizumab i dansk klinisk praksis, er opstartet behandling, da ranibizumab var førstevalg til indikationen, og disse patienter har ønsket at blive på denne behandling, da aflibercept blev førstevalg. Således har disse patienter været i behandling meget længe og har vurderet, at det var en god behandlingsmulighed for dem. Det er ikke muligt at vurdere, om dette betyder, at patienterne har haft bedre effekt af behandling med VEGF-hæmmere end den gennemsnitlige patient. Data er fra én region, men fagudvalget vurderer, at Region Sjælland i dette aspekt er betegnende for de øvrige regioner.

Behandlingsforløbene kan altså være forskellig fra patient til patient. Se bilag 10 vedr. titreringsforløbet for hhv. aflibercept og ranibizumab. Antallet af injektioner afhænger dertil af, hvor mange år efter diagnose der er tale om. I det første år, hvor behandling opstartes, gives der i gennemsnit 7,2 injektioner, i de følgende to år gives i gennemsnit hhv. 4,9 og 4 injektioner (af aflibercept) (baseret på data fra Region Hovedstaden).



Fagudvalget har desuden analyseret administrationsfrekvensen i Region Hovedstaden, se Figur 6-2. Denne analyse viser injektionsintervallet mellem den næstsidste og sidste injektion, patienterne har modtaget i det givne år, for de patienter, som var i behandling hhv. 12 og 24. måneder efter diagnose.



Figur 6-2. Injektionsinterval første og andet år af behandling, Region Hovedstaden

I dansk klinisk praksis oplever fagudvalget, at hver patient behandles ca. 5,2 gange på et år, hvis de modtager aflibercept og 6,8 gange, hvis de modtager ranibizumab. Dette resulterer i 28,3 injektioner pr. patient for aflibercept og 36,5 injektioner pr. patient behandlet med ranibizumab for en gennemsnitlig behandlingstid på 5,4 år.

Fagudvalget anerkender, at der på nuværende tidspunkt ikke foreligger publiceret evidens for observe-and-plan regimet, som det benyttes i dansk klinisk praksis.

Godkendelsesstudiernes administrationsfrekvens resulterer i overbehandling, og fagudvalget mener derfor, at det for patienterne samt ift. ressourceovervejelser er nødvendigt at fastholde observe-and-plan regimet.

Litteraturgennemgang

Som nævnt i afsnit 5.2 er der ikke foretaget en systematisk litteratursøgning. Nedenfor gennemgår fagudvalget de artikler, som er fremsendt af virksomheder, der markedsfører lægemidlerne, og som fagudvalget har vurderet var relevante. Se bilag 9 vedr. ekskluderede studier.

Et retrospektivt studie af danske patienter har vist, at injektionshyppigheden var ca. 15 % højere med ranibizumab end med aflibercept [50]. Dette studie blev foretaget, mens der blev benyttet et pro-re-nata-regime i Danmark, hvorfor patienterne formentlig blev underbehandlet. Derfor skal konklusionen fra dette studie tages med forbehold.

Fagudvalget vurderer dog, at studiet indikerer, at der skal gives flere injektioner af ranibizumab end aflibercept, når der benyttes et behandlingsregime, som inkluderer observation af sygdomsaktivitet (ligesom der gør i observe-and-plan).



Der er flere publicerede studier, som viser, at der ikke er forskel på administrationsfrekvens ved behandling med ranibizumab og aflibercept, men disse er hyppigst "treat-and-extend"-regimer, hvor en betydelig del af patienterne bliver overbehandlet [51], eller registerstudier med andre metodemæssige problemstillinger. Der findes f.eks. flere store amerikanske registerstudier, som dog benytter registre, der ikke differentierer imellem forskellige behandlingsregimer, dvs. registerdata inkluderer formodentlig både treat-and-extend, pro-re-nata og observe and plan. I USA er treat-and-extend-regimet hyppigt benyttet, og sundhedssystemet er meget forskelligt fra det danske. Administrationsfrekvensen i disse registerstudier er lavere end dansk klinisk praksis, og studierne redegør dårligt for frafald af patienterne, hvorfor det ikke er muligt at vide, om der er væsentlige selektionsbias. Derfor vurderer fagudvalget, at konklusionerne fra de amerikanske studier ikke bør overføres til dansk klinisk praksis ([52–55]). Udover de amerikanske studier, er der et retrospektivt italiensk studie, som også beskriver administrationsfrekvensen af hhv. ranibizumab og aflibercept. Administrationsfrekvensen i dette studie er dog så lav, at det forekommer sandsynligt, at samtlige patienter underbehandles, hvorfor det ikke er relevant at inddrage dette studie [56].

Der er et begrænset antal studier, som rapporterer administrationsfrekvens af hhv. ranibizumab og aflibercept under observe-and-plan-regimer. Der foreligger dog to studier med sammenlignelige designs, som undersøger effekt, administrationsfrekvens m.m. af de to lægemidler (i hver sin publikation) [57,58]. Disse studier viser sammenlignelig administrationsfrekvens af de to lægemidler. Der gives overordnet sammenlignelig antal injektioner som i dansk klinisk praksis. De to studier tilgår titrering af patientgrupperne ens, dvs. udgangspunktet er en fast dosering hver 4. uge ligesom i godkendelsesstudierne for ranibizumab. Fagudvalget vurderer, at designet ikke tillader en forlængelse af injektionsfrekvensen af aflibercept, som ellers er muligt grundet den længere virkning af lægemidlet.

Behandlingsfrekvens ved faricimab

Fagudvalget har endnu ikke klinisk erfaring med at benytte faricimab til behandling af våd AMD-patienter, og derfor foreligger der ikke dansk data vedr. administrationsfrekvens. Da der i det kliniske studie benyttes en "fixed-dose" administrationsfrekvens af aflibercept, mens forlængelse af dosisfrekvens er muligt ved præspecifiserede opfølgningstidspunkter for faricimab, kan administrationsfrekvens fra studiet ikke benyttes direkte ift. at vurdere, om faricimab skal administreres færre gange end aflibercept. Derfor benytter fagudvalget informationen fra dansk klinisk praksis vedr. aflibercept (observe-and-plan regime), som er gennemgået ovenfor og beror sig på data fra de kliniske studier vedr. faricimab (personaliseret regime, treat-and-extend).

Frekvenser

Baseret på data i Figur 6-2, vurderer fagudvalget, vurderer fagudvalget, at ca. 40 % af danske patienter, som har modtaget aflibercept, skal behandles med et behandlingsinterval imellem 8-12 uger, men ca. 15 % af patienterne kan behandles med et behandlingsinterval over 12 uger. Meget få patienter kan tages i betragtning til et behandlingsinterval over 16. uge.



Studiedata fra TENAYA og LUCERNE viser, at efter 112 ugers behandling kan ca. 20 % af patienter, som modtager faricimab, behandles hver 8. uge, ca. 10 % af patienterne kan behandles hver 12. uge og ca. 60 % af patienterne hver 16. uge (*data on file*, fra virksomhedens ansøgning til Medicinrådet vedr. faricimab). Disse tal reflekterer ikke, at patienter er behandlet vedvarende på den nævnte behandlingsfrekvens, men blot at det ved det pågældende opfølgningstidspunkt blev vurderet, at patienten kunne behandles med den givne frekvens.

Der er nogen usikkerhed forbundet med estimerne vedr. behandlingsfrekvens hver 12. og 16. uge. Bl.a. fordi patienterne havde sygdomsaktivitet på det tidspunkt, hvor det blev besluttet, at de skulle fortsætte med behandling hver 12. uge. Alligevel fortsatte patienterne med et 12-ugers interval i studiet. I dansk klinisk praksis vil den behandlende læge reducere behandlingsintervallet til 10 eller 8 uger, hvis der opdages aktivitet ved et 12-ugers behandlingsinterval. I andet år af studiet, var det dog muligt at reducere behandlingsintervallet, hvis der opstod sygdomsaktivitet. Derudover er der i Danmark ca. 15 % af patienterne, som har så god effekt af støddosis, at yderligere behandling ikke er nødvendig. I studiet ophører sådanne patienter ikke behandlingen, og fagudvalget forventer, at disse vil være inkluderet i de patienter, der modtager behandling hver 16. uge. Derfor forventer fagudvalget, at der vil være færre patienter i dansk klinisk praksis, som kan behandles med faricimab hver 16. uge, end der ses i de kliniske studier. Fagudvalget kan dog ikke sige hvor udtalt, denne forskel vil være.

Fagudvalget forventer, at der vil blive udviklet en særskilt algoritme ift. forlængelse af behandlingsintervallet for faricimab i henhold til det *observe-and-plan* regime, som benyttes i dansk klinisk praksis.

Gennemsnitlig antal injektioner

I studierne vedr. faricimab gives der 6,4 injektioner i de første 48 uger og 10,6 injektioner samlet set i løbet af 112 uger. Baseret på dette er antallet af injektioner i det andet år af behandling ca. 4,2. Hvis dette estimat benyttes for de resterende års behandling (i et gennemsnitligt dansk behandlingsforløb), resulterer dette i 24,9 injektioner hen over 5,4 år.

Fagudvalget vurderer, at denne injektionsfrekvens formentlig er overestimeret, da der er tale om et *treat-and-extend* regime, hvor patienten overbehandles. Desuden er antallet af injektioner estimeret med information om de første to års behandlingsfrekvens. Der forventes flere injektioner i første og andet år end i de resterende år af et behandlingsforløb.

Grundet de usikkerheder, som er beskrevet ovenfor, ift. at overføre data vedr. andele af patienter, som kan behandles med en bestemt frekvens, fra kliniske studier til dansk klinisk praksis, vurderer fagudvalget, at det er et bedre beslutningsgrundlag at bero sig på gennemsnitlig injektionsfrekvens.



Bæredygtighed

Ovenfor redegør fagudvalget for, at der i dansk klinisk praksis forventes en forskel i injektionshyppighed mellem aflibercept og ranibizumab. Denne forskel medfører, at det kræver væsentlige flere miljøbelastende ressourcer såsom flere sprøjter til injektioner og mere plastikafdækning til, når patienten behandles med ranibizumab. Som konsekvens, generes der mere affald, hvis lægemidler med højere injektionsfrekvens benyttes. De hyppigere hospitalsbesøg medfører øget transport for patienten, hvilket medfører øget CO₂-aftryk. Der er også øget transport forbundet med deling af hætteglas. Fagudvalget mener, at bæredygtighed bør indgå som en del af det samlede beslutningsgrundlag og bør tages i betragtning i tillæg til lægemidlernes effekt og omkostningerne forbundet med lægemiddelforbrug samt øvrige omkostninger forbundet med behandlingen. Hvis der skal administreres én behandling mere pr. patient om året, vil dette resultere i ca. 15.000 flere injektioner på landsplan.

Forskelle i behandlingsforløb

Som beskrevet ovenfor, er der forskel i det antal injektioner, patienter forventes at modtage af hhv. ranibizumab, aflibercept og faricimab. Antal injektioner bliver samlet set 28,3 injektioner for aflibercept, 36,5 injektioner for ranibizumab og 24,9 injektioner for faricimab for en gennemsnitlig patient i et gennemsnitlig behandlingsforløb. Dette vil betyde, at patienten skal møde ind til flere behandlinger men også flere monitoreringer. Fagudvalget vurderer, at det for det pågældende antal behandlinger vil betyde 9 monitoreringsbesøg for aflibercept og 12 for ranibizumab. Fagudvalget estimerer, at det vil være ca. 8 for faricimab¹. Som nævnt er der forskel på, hvor hyppigt en patient har brug for behandling. Fagudvalget oplyser at patienter med den mest aktive sygdom det første år vil modtage 9 injektioner med aflibercept og gennemgå 2 kontroller. Hvis behandlet med ranibizumab vil patienten modtage 11 injektioner og gennemgå 3 kontroller.

Patienter med den mindst aktive sygdom vil det første år modtage 7 injektioner med aflibercept og gennemgå 2 kontroller. Hvis behandlet med ranibizumab, vil patienten modtage 9 injektioner og gennemgå 2 kontroller.

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 15 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 lægemidlerne.

¹ Fagudvalget vurderer, at estimater vedr. monitoreringsbesøg (for alle lægemidlerne) er lidt overestimeret, men for nuværende er dette det bedste estimat.



Tabel 15. Forskelle for et behandlingsforløb på 5,4 år

Lægemiddel	Aflibercept	Faricimab	Ranibizumab	
	Hætteglas	Klargjorte sprøjter	Hætteglas	Klargjorte sprøjter
Antal injektioner i et gennemsnitlig behandlingsforløb (dvs. behandlingsbesøg)		28,3 injektioner	24,9 injektioner	36,5 injektioner
Monitoreringsbesøg		9,4	8	12,2
Klargøring af behandling	Enten: 1) Sygeplejetid til at klargøre sprøjte (hvis én sprøjte pr. hætteglas) 2) Personale på apoteket klargør sprøjter (hvis 3,1 sprøjter pr. hætteglas)	Enten: 1) Sygeplejetid til at klargøre sprøjte (hvis én sprøjte pr. hætteglas) 2) Personale på apoteket klargør sprøjter (hvis 3,5 sprøjter pr. hætteglas)	Enten: 1) Sygeplejetid til at klargøre sprøjte (hvis én sprøjte pr. hætteglas) 2) Personale på apoteket klargør sprøjter (hvis 2,4 sprøjter pr. hætteglas)	



7. Referencer

1. Sundhed.dk. Sundhed.dk våd aldersrelateret makuladegeneration [internet]. Tilgængelig fra: <https://www.sundhed.dk/sundhedsfaglig/laegehaandbogen/oeje/tilstande-og-sygdomme/nethinden/aldersrelateret-maculadegeneration-amd/>
2. Wong WL, Su X, Li X, Cheung CMG, Klein R, Cheng CY, et al. Global prevalence of age-related macular degeneration and disease burden projection for 2020 and 2040: A systematic review and meta-analysis. *Lancet Glob Health*. 2014;2(2):e106–16.
3. Sedeh FB, Scott DAR, Subhi Y, Sørensen TL. Prevalence of neovascular age-related macular degeneration and geographic atrophy in Denmark. *Dan Med J*. 2017;64(11):64–7.
4. Jayakrishna Ambati. Mechanisms of age-related macular degeneration. 2013;75(1):26–39.
5. Wykoff CC, Clark WL, Nielsen JS, Booker JA, Hunter MC. Optimizing Anti-VEGF Treatment Outcomes for Patients with Neovascular Age-Related Macular Degeneration. *Journal of Managed Care & specialty P pharmacy*. 2018;
6. Schmidt-Erfurth U, Chong V, Loewenstein A, Larsen M, Souied E, Schlingemann R, et al. Guidelines for the management of neovascular age-related macular degeneration by the European Society of Retina Specialists (EURETINA). *British Journal of Ophthalmology*. 2014;98(9):1144–67.
7. Lim JI. Age-related macular degeneration. *Age-Related Macular Degeneration*. 2002;1–533.
8. 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). *British Journal of Ophthalmology*. 2014;98(9):1144–67.
9. Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin (RADS). Baggrundsnotat for behandling af våd aldersrelateret makuladegeneration (våd AMD) Indholdsfortegnelse. 2016. s. 1–19.
10. Bloch SB, Larsen M, Munch IC. Incidence of legal blindness from age-related macular degeneration in Denmark: Year 2000 to 2010. *Am J Ophthalmol*. 2012;153(2):209-213.e2.
11. Lalwani GA, Rosenfeld PJ, Fung AE, Dubovy SR, Michels S, Feuer W, et al. A Variable-dosing Regimen with Intravitreal Ranibizumab for Neovascular Age-related Macular Degeneration: Year 2 of the PrONTO Study. *Am J Ophthalmol*. 2009;148(1):43-58.e1.



12. Philip J. Rosenfeld, M.D., Ph.D., David M. Brown, M.D., Jeffrey S. Heier, M.D., Philip J. Rosenfeld, M.D., Ph.D., David M. Brown, M.D., Jeffrey S. Heier, M.D., David S. BoyRosenr, M.D., 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. *Science* (1979). 2010;609–19.
13. 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>
14. European Medicines Agency (EMA). Bilag I Produktresumé - Eylea. :1–22. Tilgængelig fra: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/eylea-epar-product-information_da.pdf
15. European Medicines Agency (EMA). Bilag I Produktresumé - Lucentis. :1–22. Tilgængelig fra: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/lucentis-epar-product-information_da.pdf
16. European Medicines Agency E. Scientific discussion Lucentis EPAR. 2007;1–56.
17. European Medicines Agency E. EPAR Eylea. 2011;44(January):1–6.
18. European Medicines Agency E. Assessment Report Beovu - Brolucizumab. 2019;31(December 2019).
19. Heier JS, Khanani AM, Quezada Ruiz C, Basu K, Ferrone PJ, Brittain C, et al. Efficacy, durability, and safety of intravitreal faricimab up to every 16 weeks for neovascular age-related macular degeneration (TENAYA and LUCERNE): two randomised, double-masked, phase 3, non-inferiority trials. *The Lancet*. 2022;399(10326):729–40.
20. CHMP. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) Assessment report [internet]. 2022. Tilgængelig fra: www.ema.europa.eu/contact
21. Cochrane. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions [internet]. Tilgængelig fra: <https://training.cochrane.org/handbook/current>
22. 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.
23. Dugel PU, Jaffe GJ, Sallstig P, Warburton J, Weichselberger A, Wieland M, et al. Brolucizumab Versus Aflibercept in Participants with Neovascular Age-Related Macular Degeneration: A Randomized Trial. *Ophthalmology*. 2017;124(9):1296–304.



24. 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.
25. 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*. 2010;117(4):747-756.e4.
26. Gillies MC, Hunyor AP, Arnold JJ, Guymer RH, Wolf S, Pecheur FL, et al. Macular Atrophy in Neovascular Age-Related Macular Degeneration: A Randomized Clinical Trial Comparing Ranibizumab and Aflibercept (RIVAL Study). *Ophthalmology*. 2020;127(2):198–210.
27. 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.
28. 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*. 1997;50(6):683–91.
29. 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).
30. 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*. 2010;150(3):315-324.e1.
31. Dugel PU, Koh A, Ogura Y, Jaffe GJ, Schmidt-Erfurth U, Brown DM, et al. HAWK and HARRIER: Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-Masked Trials of Brolucizumab for Neovascular Age-Related Macular Degeneration. *Ophthalmology*. 2019;1–13.
32. 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. *New England Journal of Medicine*. 2006;687–96.
33. 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.



34. 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.
35. Schmidt-Erfurth U, Kaiser PK, Korobelnik JF, Brown DM, Chong V, Nguyen QD, et al. Intravitreal aflibercept injection for neovascular age-related macular degeneration: Ninety-six-week results of the VIEW studies. *Ophthalmology*. 2014;121(1):193–201.
36. Medicinrådet. Medicinrådets vurdering af brolocizumab til behandling af våd aldersrelateret makuladegeneration. 2020;1–14.
37. European Medicines Agency E. Bilag i produktresumé 1 Lucentis.
38. European Medicines Agency (EMA). Produktresumé - ustekinumab. 2020.
39. EMA. Brolocizumab SpC. :1–49.
40. Jelin E, Wisløff T, Moe MC, Heiberg T. Development and testing of a patient-derived questionnaire for treatment of neovascular age-related macular degeneration: dimensions of importance in treatment of neovascular age-related macular degeneration. *Acta Ophthalmol*. 2018;96(8):804–11.
41. Eghøj MS, Sørensen TL. Tachyphylaxis during treatment of exudative age-related macular degeneration with ranibizumab. *British Journal of Ophthalmology*. 2012;96(1):21–3.
42. 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*. 2020;163:53–8.
43. Yashkin AP, Hahn P, Sloan FA. HHS Public Access. 2017;123(10):2225–31.
44. 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.
45. Potapenko I. Modelling and prognostication of growth in the number of patients treated for neovascular age-related macular degeneration. 2021;1348–53.
46. Danske Regioner. Flere ældre betyder flere patienter i sundhedsvæsenet. 2020;1–2.
47. Medicinrådet. Baggrund for Medicinrådets behandlingsvejledning vedrørende lægemidler til diabetisk makulaødem. 2020;1–52.
48. Medicinrådet. Medicinrådets lægemiddelrekommandation og behandlingsvejledning vedrørende lægemidler til blodprop i nethindens vener (retinal veneokklusion). 2020;0–10.



49. Potapenko I. Modelling and prognostication of growth in the number of patients treated for neovascular age-related macular degeneration. 2021;1348–53.
50. Rasmussen A, Sander B, Larsen M, Brandi S, Fuchs J, Hansen LH, et al. Neovascular age-related macular degeneration treated with ranibizumab or aflibercept in the same large clinical setting: visual outcome and number of injections. *Acta Ophthalmol.* 2017;95(2):128–32.
51. Gillies MC, Hunyor AP, Arnold JJ, Guymer RH, Wolf S, Pecheur FL, et al. Macular Atrophy in Neovascular Age-Related Macular Degeneration: A Randomized Clinical Trial Comparing Ranibizumab and Aflibercept (RIVAL Study). *Ophthalmology.* 2020;127(2):198–210.
52. Ciulla TA, Hussain RM, Pollack JS, Williams DF. Visual Acuity Outcomes and Anti-Vascular Endothelial Growth Factor Therapy Intensity in Neovascular Age-Related Macular Degeneration Patients: A Real-World Analysis of 49 485 Eyes. *Ophthalmol Retina.* 2020;4(1):19–30.
53. Kiss S, Campbell J, Almony A, Shih V, Serbin M, LaPrise A, et al. Management and Outcomes for Neovascular Age-Related Macular Degeneration: Analysis of United States Electronic Health Records. *Ophthalmology.* 2020;127(9):1179–88.
54. Lotery A, Griner R, Ferreira A, Milnes F, Dugel P. Real-world visual acuity outcomes between ranibizumab and aflibercept in treatment of neovascular AMD in a large US data set. *Eye (Basingstoke).* 2017;31(12):1697–706.
55. MacCumber MW, Yu JS, Sagkriotis A, B G, Burugapalli B, Bi X, et al. Antivascular endothelial growth factor agents for wet age-related macular degeneration: an IRIS registry analysis. *Canadian Journal of Ophthalmology.* 2021;1–10.
56. Perrone V, Dovizio M, Veronesi C, Citraro R, De Francesco A, Dell’orco S, et al. Retrospective Analysis of the Pharmaco-Utilization of VEGF Inhibitors and Health Care Costs among Patients with Wet Age-Related Macular Degeneration and Other Ocular Diseases in Italy. *Int J Environ Res Public Health.* 2022;19(5).
57. Parvin P, Zola M, Dirani A, Ambresin A, Mantel I. Two-year outcome of an observe-and-plan regimen for neovascular age-related macular degeneration treated with Aflibercept. *Graefe’s Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology.* 2017;255(11):2127–34.
58. Gianniu C, Dirani A, Ferrini W, Marchionno L, Decugis D, Deli A, et al. Two-year outcome of an observe-and-plan regimen for neovascular age-related macular degeneration: How to alleviate the clinical burden with maintained functional results. *Eye (Basingstoke).* 2015;29(3):342–9.
59. 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).



60. 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.* 2010;150(3):315-324.e1.



8. Sammensætning af fagudvalg

Medicinrådets fagudvalg vedrørende øjensygdomme

Sammensætning af fagudvalg	
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
Morten Dornonville de la Cour <i>Professor, Overlæge, dr.med.</i>	Region Hovedstaden
Mette Marie Hougaard Christensen <i>Cheflæge, lektor, ph.d.</i>	Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi
Susanne Gjørup Sækmosse <i>Overlæge</i>	Dansk Selskab for Klinisk Immunologi
Philip Højrizi <i>Farmaceut</i>	Dansk Selskab for Sygehusapoteksledelse
<i>Udpegnings sat i bero</i>	Dansk Sygepleje Selskab
Michael Davidsen	Danske Patienter
Marijke Vittrup	Danske Patienter



9. Versionslog

Versionslog		
Version	Dato	Ændring
3.0	23. november 2022	Et nyt lægemiddel, faricimab, er indplaceret i behandlingsvejledningen, hvilket betyder, at Medicinrådets behandlingsvejledning vs. våd AMD og det kliniske sammenligningsgrundlag er opdateret med information om faricimab. Desuden er beskrivelsen af skift mellem lægemidler opdateret.
2.0	31. august 2022	I afsnit 4.2 er beskrivelsen af det gældende behandlingsregime i dansk klinisk praksis opdateret, så det nu fremgår at <i>observe-and-plan</i> regimet bruges i alle regioner. Dertil er behandlingsvejledningen opdateret ift. antal patienter og beskrivelsen af et gennemsnitligt behandlingsforløb. Som konsekvens heraf er afsnit 8 opdateret, så det fremgår, at der forventes flere injektioner af ranibizumab end af aflibercept i dansk klinisk praksis.
1.2	12. november 2020	I afsnit 8, under gennemgangen af <i>Administrationsfrekvens</i> , er det præciseret, at fagudvalgets konklusion ift. administrationsfrekvens bygger på klinisk erfaring.
1.1	2. oktober 2020	Opdateret med information vedr. det nyligt markedsførte ranibizumab hætteglas samt antal doser per aflibercept hætteglas.
1.0	26. august 2020	Godkendt af Medicinrådet



10. Bilag

Bilag 1. Søgeprotokol

Bilag 1.1. 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	brolicizumab.nm. use medall	3
11	(brolicizumab 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



#	Søgetermer	Resultater
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	brolocizumab/ use oomezd	65
39	(brolocizumab or Beovu* or RTH-258 or RTH258 or ESBA 1008).ti,ab. use oomezd	43
40	or/34-39	13026



#	Søgetermer	Resultater
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

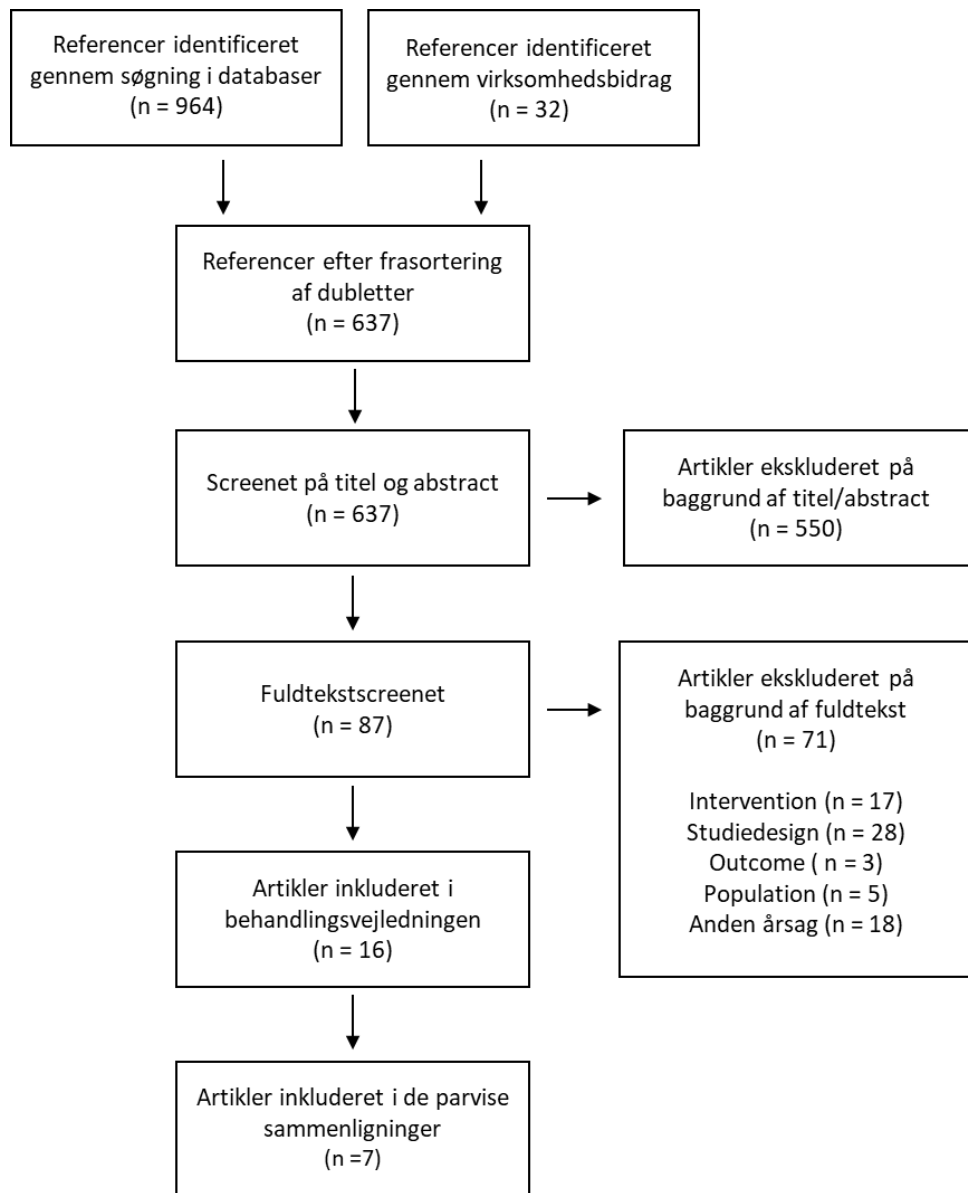


Bilag 1.2. Central søgeprotokol

#	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	(brolocizumab 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



Bilag 2. Flowdiagram for litteraturodvælgelse, RCT





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 måneder	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

Bilag 4. Studiekarakteristika

HAWK og HARRIER

HAWK- og HARRIER-studierne [31] er begge fase III, randomiserede, kontrollerede, dobbelt-blindede studier, der undersøger effekt og sikkerhed af brolucizumab 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 brolicizumab. I HAWK-studiet blev patienterne (N=1082) randomiseret 1:1:1 til brolicizumab 3 mg, brolicizumab 6 mg eller aflibercept 2 mg. I HARRIER-studiet blev patienterne (N=743) randomiseret 1:1 til brolicizumab 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 brolicizumab 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 VIEW-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 [59,60] 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.



Bilag 5. Baselinekarakteristika

Tabel 16. Oversigt over patienternes baselinekarakteristika

		HAWK		HARRIER		MARINA		PIER	VIEW1		VIEW2		
Karakteristika		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)								
		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)



		HAWK	HARRIER	MARINA	PIER	VIEW1	VIEW2						
Andet, n (%)													
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 subfield 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)



		HAWK	HARRIER	MARINA	PIER	VIEW1	VIEW2						
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)
Læsionsområde for bundet 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)



		HAWK		HARRIER		MARINA		PIER		VIEW1		VIEW2	
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 pigment-epitelvæske til stede, (%)	168 (46,7)	158 (43,9)	125 (33,8)	127 (34,4)								



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, aflibercept sammenlignet med ranibizumab (direkte sammenligning i VIEW1 og VIEW2)

Certainty assessment							No of patients		Effect		Certainty	Importance
No 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



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

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

Certainty assessment							No of patients		Effect		Certainty	Importance
No 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
--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	----------



Certainty assessment							No of patients		Effect		Certainty	Importance
No of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Ranibizumab	Ingen behandling	Relative (95 % CI)	Absolute (95 % CI)		

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.



Tabel 20. 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.



Bilag 7. Dataekstraktion og supplerende resultater

Tabel 21. 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 22. 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 23. Absolut effekt for livskvalitet ved 96 ugers opfølgningstid

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

Tabel 24. 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



	Brolucizumab (%)	Aflibercept (%)
PIER	90,2	49,2
MARINA	94,6	62,2

Tabel 25. 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 26. 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



	Brolucizumab ETDRS- bogstaver	Aflibercept ETDRS-bogstaver
MARINA	7,2	-10,4

Table 27. Data, which lie the basis for the analyses average change in visual acuity, ETDRS-letters, 24 months

	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

Table 28. Data, which lie the basis for the analyses adverse events, 12 months

	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 29. 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



Bilag 8. Bivirkningsoversigt

Tablet 30. Okulære bivirkninger: almindelige til sjældne bivirkninger, opdelt efter hyppighed

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
Nedsat visus		Vitrit	Rift i det retinale pigmentepitel	Nedsat synsskarphed	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 forkammer	Vitritis		
		Øjensmerter	Vitreale 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			



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
		Øjenirritation	Nukleær katarakt	Katarakt	Katarakt	Linse-uklarheder	Unormal følelse i øjet	Konjunktival hyperæmi			
		Røde øjne	Cataracta subcapsularis	Konjunktival blødning	Glaslegemeblødning	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			



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
		Øjenkløe	Flyvende myg	Rift i retinalt pigmentepitel	Nethindeløsning	Corneaødem	Corneaødem				
		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						



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
			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.



Bilag 9. Litteratur benyttet til opdateringen af beskrivelsen af behandlingsregime i dansk klinisk praksis

Tabel 31. Litteraturbidrag Novartis

Artikel	Inkluderet (ja / nej)	Årsag til eksklusion
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.	Nej	Treat and extend regime
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.	Ja	
MacCumber MW, Yu JS, Sagkriotis A, B G, Burugapalli B, Bi X, et al. Antivascular endothelial growth factor agents for wet age-related macular degeneration: an IRIS registry analysis. Can J Ophthalmol [Internet]. 2021;1–10.	Nej	Amerikansk register som ikke differentierer imellem forskellige behandlingsregimer, dvs. registredata inkluderer formodentlig både treat-and-extend, pro-re-nata og observe and plan. I USA er treat and extend-regimet hyppigt benyttet og sundhedssystemet er meget forskelligt fra det danske. Administrationsfrekvensen i disse registerstudier er lavere end dansk klinisk praksis, og studierne redegør for dårligt for frafald af patienterne, hvorfor det ikke er muligt at vide om patienterne er selekteret på forskellig vis. Derfor mener fagudvalget ikke, at konklusionerne fra disse kan ikke overføres til dansk klinisk praksis
Ciulla TA, Hussain RM, Pollack JS, Williams DF. Visual Acuity Outcomes and Anti-Vascular Endothelial Growth Factor Therapy Intensity in Neovascular Age-Related Macular Degeneration Patients: A Real-World Analysis of 49 485 Eyes. Ophthalmol Retin [Internet].	Nej	



Artikel	Inkluderet (ja / nej)	Årsag til eksklusion
2020;4(1):19–30.		
Kiss S, Campbell J, Almony A, Shih V, Serbin M, LaPrise A, et al. Management and Outcomes for Neovascular Age-Related Macular Degeneration: Analysis of United States Electronic Health Records. <i>Ophthalmology</i> [Internet]. 2020;127(9):1179–88.	Nej	
Lotery A, Griner R, Ferreira A, Milnes F, Dugel P. Real-world visual acuity outcomes between ranibizumab and aflibercept in treatment of neovascular AMD in a large US data set. <i>Eye</i> [Internet]. 2017;31(12):1697–706.	Nej	
Rao P, Lum F, Wood K, Salman C, Burugapalli B, Hall R, et al. Real-World Vision in Age-Related Macular Degeneration Patients Treated with Single Anti-VEGF Drug Type for 1 Year in the IRIS Registry. <i>Ophthalmology</i> [Internet]. 2018;125(4):522–8.	Nej	
Rasmussen A, Sander B, Larsen M, Brandi S, Fuchs J, Hansen LH, et al. Neovascular age-related macular degeneration treated with ranibizumab or aflibercept in the same large clinical setting: visual outcome and number of injections. <i>Acta Ophthalmol.</i> 2017;95(2):128–32.	Ja	
Bhandari S, Nguyen V, Arnold J, Young S, Banerjee G, Gillies M, et al. Treatment Outcomes	Nej	Disse studier benytter registre som ikke differentierer imellem forskellige behandlingsregimer, dvs. registredata inkluderer



Artikel	Inkluderet (ja / nej)	Årsag til eksklusion
of Ranibizumab versus Aflibercept for Neovascular Age-Related Macular Degeneration: Data from the Fight Retinal Blindness! Registry. Ophthalmology [Internet]. 2020;127(3):369–76		formodentlig både treat-and-extend, pro-re-nata og observe and plan. I USA er treat and extend-regimet hyppigt benyttet og sundhedssystemet er meget forskelligt fra det danske. Administrationsfrekvensen i disse registerstudier er lavere end dansk klinisk praksis, og studierne redegør dårligt for frafald af patienterne, hvorfor det ikke er muligt at vide om patienterne er selekteret på forskellig vis. Derfor mener fagudvalget, at konklusionerne fra disse ikke umiddelbart kan overføres til dansk klinisk praksis
Gillies MC, Nguyen V, Daien V, Arnold JJ, Morlet N, Barthelmes D. Twelve-Month Outcomes of Ranibizumab vs. Aflibercept for Neovascular Age-Related Macular Degeneration: Data from an Observational Study. Ophthalmology [Internet]. 2016;123(12):2545–53.	Nej	
Jin KW, Kim JH, Park JY, Park SJ, Park KH, Lee JY, et al. Long-term outcomes of ranibizumab vs. aflibercept for neovascular age-related macular degeneration and polypoidal choroidal vasculopathy. Sci Rep [Internet]. 2021;11(1):1–12.	Nej	
Inoue M, Yamane S, Sato S, Sakamaki K, Arakawa A, Kadonosono K. Comparison of Time to Retreatment and Visual Function Between Ranibizumab and Aflibercept in Age-Related Macular Degeneration. Am J Ophthalmol [Internet]. 2016;169:95–103.	Nej	PRN-regime
Luksa D, Heinke A, Michalska-Matecka K. Two year study of aflibercept and ranibizumab intravitreal therapy in patients with wet amd. Med. 2021;57(12).	Nej	first year of treatment with a rigid scheme of 3 doses of 2.0 mg Aflibercept (group A) and 0.5 mg Ranibizumab (group B) at monthly intervals, followed by 4 doses at bimonthly intervals. In the second year, a "pro re nata" scheme was applied



Artikel	Inkluderet (ja / nej)	Årsag til eksklusion
Vaze A, Nguyen V, Daien V, Arnold JJ, Young SH, Cheung CM, et al. Ranibizumab and aflibercept for the treatment of pigment epithelial detachment in neovascular age-related macular degeneration data from an observational study. <i>Retina</i> . 2018;38(10):1954–61.	Nej	Patientpopulation våd AMD med retinal pigment epithelial detachment (RPED) Dertil T&E
Ferreira A, Sagkriotis A, Olson M, Lu J, Makin C, Milnes F. Treatment frequency and dosing interval of ranibizumab and aflibercept for neovascular age-related macular degeneration in routine clinical practice in the USA. <i>PLoS One</i> . 2015	Nej	Disse studier benytter dog registre som ikke differentierer imellem forskellige behandlingsregimer, dvs. registredata inkluderer formodentlig både treat-and-extend, pro-re-nata og observe and plan. I USA er treat and extend-regimet hyppigt benyttet og sundhedssystemet er meget forskelligt fra det danske. Administrationsfrekvensen i disse registerstudier er lavere end dansk klinisk praksis, og studierne redegør dårligt for frafald af patienterne, hvorfor det ikke er muligt at vide om patienterne er selekteret på forskellig vis. Derfor mener fagudvalget ikke, at konklusionerne fra disse kan overføres til dansk klinisk praksis
Perrone V, Dovizio M, Veronesi C, Citraro R, De Francesco A, Dell’orco S, et al. Retrospective Analysis of the Pharmaco-Utilization of VEGF Inhibitors and Health Care Costs among Patients with Wet Age-Related Macular Degeneration and Other Ocular Diseases in Italy. <i>Int J Environ Res Public Health</i> . 2022;19(5).	Nej	Italiensk register studie. Administrationsfrekvensen i dette studie er lavere end dansk klinisk praksis, og studiet redegør dårligt for frafald af patienterne, hvorfor det ikke er muligt at vide om patienterne er selekteret på forskellig vis. Derfor mener fagudvalget ikke, at konklusionerne fra dette kan overføres til dansk klinisk praksis
Skelly A, Carius HJ, Bezlyak V, Chen FK. Dispensing Patterns of Ranibizumab and Aflibercept for the Treatment of Neovascular Age-Related Macular Degeneration: A Retrospective Cohort Study in Australia. <i>Adv Ther</i> . 2017;34(12):2585–600.	Nej?	Australsk registerstudie – kun formodninger om regimer, lader til at være forskellige imellem rani og aflibercept (hhv. T&E og fixed dose)



Artikel	Inkluderet (ja / nej)	Årsag til eksklusion
Johnston SS, Wilson K, Huang A, Smith D, Varker H, Turpcu A. Retrospective analysis of first-line anti-vascular endothelial growth factor treatment patterns in wet age-related macular degeneration. <i>Adv Ther.</i> 2013;30(12):1111–27.	Nej?	Disse studier benytter dog registre som ikke differentierer imellem forskellige behandlingsregimer, dvs. registredata inkluderer formodentlig både treat-and-extend, pro-re-nata og observe and plan. I USA er treat and extend-regimet hyppigt benyttet og sundhedssystemet er meget forskelligt fra det danske. Administrationsfrekvensen i disse registerstudier er lavere end dansk klinisk praksis, og studierne redegør dårligt for frafald af patienterne, hvorfor det ikke er muligt at vide om patienterne er selekteret på forskellig vis. Derfor mener fagudvalget ikke, at konklusionerne fra disse kan overføres til dansk klinisk praksis
Reich O, Bachmann LM, Faes L, Böhni SC, Bittner M, Howell JP, et al. Anti-VEGF treatment patterns and associated health care costs in Switzerland: Findings using real-world claims data. <i>Risk Manag Healthc Policy.</i> 2015;8:55–62.	Nej?	Ingen info om behandlingsregime
Kozak I, Gurbaxani A, Safar A, Rao P, Masalmeh A, Assaf H, et al. Treatment patterns in patients with age-related macular degeneration and diabetic macular edema: A real-world claims analysis in Dubai. <i>PLoS One [Internet].</i> 2021;16(7 July):1–16.	Nej	Kun 16 % har våd AMD
Gianniou C, Dirani A, Ferrini W, Marchionno L, Decugis D, Deli A, et al. Two-year outcome of an observe-and-plan regimen for neovascular age-related macular degeneration: How to alleviate the clinical burden with maintained functional results. <i>Eye.</i> 2015;29(3):342–9.	Ja	



Artikel	Inkluderet (ja / nej)	Årsag til eksklusion
Parvin P, Zola M, Dirani A, Ambresin A, Mantel I. Two-year outcome of an observe-and-plan regimen for neovascular age-related macular degeneration treated with Aflibercept. Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol. 2017;255(11):2127-34.	Ja	

Tabel 32 - Litteraturbidrag Bayer

Artikel	Inkluderet (ja / nej)	Årsag til eksklusion
Neovascular age-related macular degeneration treated with ranibizumab or aflibercept in the same large clinical setting: visual outcome and number of injections, Rasmussen Acta Ophthalmol . 2017 Mar;95(2):128-132.	ja	
Intravitreal aflibercept injection for neovascular age-related macular degeneration: ninety-six-week results of the VIEW studies Ursula Schmidt-Erfurth, Ophthalmology. 2014 Jan;121(1):193-201	Nej	Godkendelsesstudier, med fixed dose
EFFICACY AND SAFETY OF INTRAVITREAL AFLIBERCEPT USING A TREAT-AND-EXTEND REGIMEN FOR NEOVASCULAR AGE-RELATED MACULAR DEGENERATION: The ARIES Study: A Randomized Clinical Trial Paul Mitchell, Retina, 2021 Sep 1;41(9):1911-1920.	Nej	T&E



Artikel	Inkluderet (ja / nej)	Årsag til eksklusion
<p>Efficacy and Safety of Intravitreal Aflibercept Treat-and-Extend Regimens in Exudative Age-Related Macular Degeneration: 52- and 96-Week Findings from ALTAIR : A Randomized Controlled Trial</p> <p>Masahito Ohji, Adv Ther</p> <p>. 2020 Mar;37(3):1173-1187</p>	Nej	T&E
<p>Efficacy and Treatment Burden of Intravitreal Aflibercept Versus Intravitreal Ranibizumab Treat-and-Extend Regimens at 2 Years: Network Meta-Analysis Incorporating Individual Patient Data Meta-Regression and Matching-Adjusted Indirect Comparison</p> <p>Masahito Ohji, Adv Ther</p> <p>. 2020 May;37(5):2184-2198</p>	Nej	Inddrager studier som ikke er relevante, og drager vidtrækkende konklusioner for at få et sammenhængende netværk
<p>2-Year Real-World Outcomes with Intravitreal Aflibercept in Neovascular Age-Related Macular Degeneration: Literature Review and Meta-analysis of Patient-Relevant Outcomes</p> <p>Joao Carrasco, Ophthalmol Ther</p> <p>. 2021 Sep;10(3):397-411</p>	Nej	Metaanalyse baseret på studier med T&E, PRN og fixed dose
<p>Durability of VEGF Suppression With Intravitreal Aflibercept and Brolucizumab: Using Pharmacokinetic Modeling to Understand Clinical Outcomes</p> <p>Thomas Eissing, Transl Vis Sci Technol, 2021 Apr 1;10(4):9</p>	Nej	Pharmakokinetiske outcomes
<p>Comparison of Two Different Treat-and-Extend Protocols with Aflibercept in Wet Age-Related Macular Degeneration: Two-Year Results, Claudia Taipale 1, Adv Ther</p>	Nej	T&E



Artikel	Inkluderet (ja / nej)	Årsag til eksklusion
. 2020 May;37(5):2256-2266.		
Two-Year Outcomes of Treat-and-Extend Intravitreal Aflibercept for Exudative Age-Related Macular Degeneration: A Prospective Study Ichiro Maruko, Ophthalmol Retina . 2020 Aug;4(8):767-776	Nej	T&E
Four-year outcomes of aflibercept treatment for neovascular age-related macular degeneration: Results from real-life setting Marko Lukic, 2021 Jul;31(4):1940-1944	Nej	Fixed dosing første år, derefter T&E
TWO YEAR OUTCOMES OF "TREAT AND EXTEND" INTRAVITREAL THERAPY USING AFLIBERCEPT PREFERENTIALLY FOR NEOVASCULAR AGE-RELATED MACULAR DEGENERATION Daniel Barthelmes, Retina . 2018 Jan;38(1):20-28.	Nej	T&E
Macular Atrophy in Neovascular Age-Related Macular Degeneration: A Randomized Clinical Trial Comparing Ranibizumab and Aflibercept (RIVAL Study) Mark C Gillies, Ophthalmology . 2020 Feb;127(2):198-210	Ja	
Tolerating Subretinal Fluid in Neovascular Age-Related Macular Degeneration Treated with Ranibizumab Using a Treat-and-Extend Regimen: FLUID Study 24-Month Results Robyn H Guymer, Ophthalmology . 2019 May;126(5):723-734	Nej	T&E regime



Artikel	Inkluderet (ja / nej)	Årsag til eksklusion
UK AMD/DR EMR REPORT IX: comparative effectiveness of predominantly as needed (PRN) ranibizumab versus continuous aflibercept in UK clinical practice Aaron Y Lee, Br J Ophthalmol . 2017 Dec;101(12):1683-1688.	Nej	PRN regime
Twelve-week dosing with Aflibercept in the treatment of neovascular age-related macular degeneration Justus G Garweg, Clin Ophthalmol . 2019 Jul 19;13:1289-1295	Nej	Systematisk review af T&E regimer
NEAR VISION OUTCOME IN PATIENTS WITH AGE-RELATED MACULAR DEGENERATION TREATED WITH AFLIBERCEPT David Epstein, Retina . 2016 Sep;36(9):1773-7	Nej	Fixed dosing første år, derefter T&E
Suppression of intraocular vascular endothelial growth factor during aflibercept treatment of age-related macular degeneration Sascha Fauser, Am J Ophthalmol . 2014 Sep;158(3):532-6	Nej	PRN
Efficacy and Safety of Intravitreal Aflibercept for Polypoidal Choroidal Vasculopathy: Two-Year Results of the Aflibercept in Polypoidal Choroidal Vasculopathy Study Tien Yin Wong, Am J Ophthalmol	Nej	Patienter med PCV

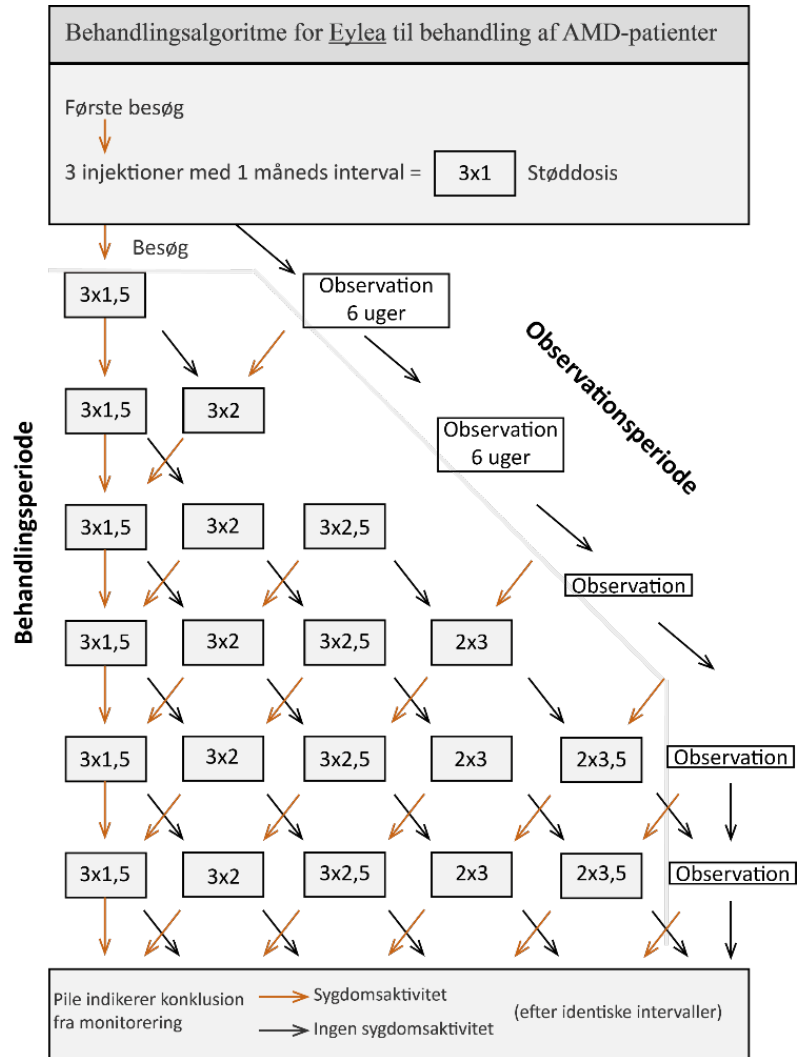


Artikel	Inkluderet (ja / nej)	Årsag til eksklusion
. 2019 Aug;204:80-89		
Comprehensive Review of Ocular and Systemic Safety Events with Intravitreal Aflibercept Injection in Randomized Controlled Trials John W Kitchens, Ophthalmology	Nej	Sikkerhed effektmål
. 2016 Jul;123(7):1511-20		



Bilag 10. Titreringstilgang for hhv. aflibercept og ranibizumab i dansk klinisk praksis

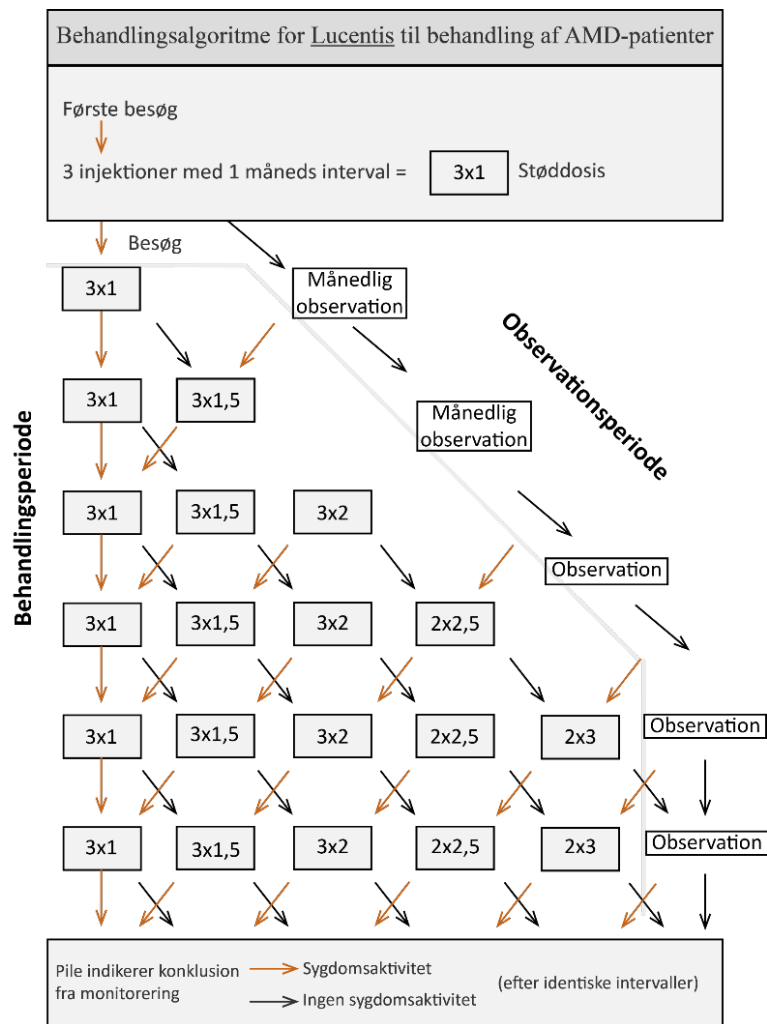
10.1. Titreringstilgang for aflibercept



Figuren er udarbejdet af Torben Lykke Sørensen (fagudvalgsmedlem Region Sjælland), som har givet tilladelse til brug af figuren.



10.2. Titreringstilgang for ranibizumab



Figuren er udarbejdet af Torben Lykke Sørensen (fagudvalgsmedlem Region Sjælland), som har givet tilladelse til brug af figuren.

Bilag 11. Injektionsfrekvens i Region Sjælland

Oversigt over administrationsfrekvens i Region Sjælland

	Pro-re-nata-regime		Antal patienter i analysen	
	Aflibercept	Ranibizumab	Aflibercept	Ranibizumab
2015	4,61	4,55	1372	350
2016	4,68	4,93	1808	248
2017	5,37	5,24	2103	179
2018	6,05	6,83	2550	129



Pro-re-nata-regime			Antal patienter i analysen	
Observe-and-plan				
2019	5,79	6,24	2925	108
2020	5,15	7,19	3083	85
2021	4,78	6,85	3153	66

Medicinrådets sekretariat

Medicinrådet Dampfærgevej 21-23, 3. sal
2100 København Ø

+ 45 70 10 36 00

medicinraadet@medicinraadet.dk

www.medicinraadet.dk