

# Tillæg til Medicinrådets behandlingsvejledning vedrørende diabetisk makulaødem

*Direkte indplacering af faricimab*

# Tillæg



## Om Medicinrådet

Medicinrådet er et uafhængigt råd etableret af Danske Regioner.

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

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

## Om Medicinrådets behandlingsvejledning

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

Medicinrådets behandlingsvejledning danner baggrund for Medicinrådets lægemiddelrekommandation til regionerne.

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

*Hvis der markedsføres nye lægemidler til indikationen, som forventes at kunne ligestilles med lægemidler i behandlingsvejledningen eller kan blive indplaceret længere nede i behandlingsrækkefølgen, kan disse vurderes ved en direkte indplacering i behandlingsvejledningen.*

Dokumentoplysninger	
Godkendelsesdato	8. marts 2023
Ikrafttrædelsesdato	8. marts 2023
Dokumentnummer	163924
Versionsnummer	Version 1.0



# Indholdsfortegnelse

<b>1.</b>	<b>Medicinrådets anbefaling vedr. lægemidler til behandling af diabetisk makulaødem .....</b>	<b>4</b>
<b>2.</b>	<b>Begreber og forkortelser .....</b>	<b>5</b>
<b>3.</b>	<b>Baggrund .....</b>	<b>6</b>
<b>4.</b>	<b>Metode .....</b>	<b>8</b>
<b>5.</b>	<b>Resultater .....</b>	<b>8</b>
5.1	Klinisk spørgsmål .....	8
5.1.1	YOSEMITE og RHINE .....	8
5.1.2	Databehandling og analyse .....	9
5.1.3	Resultater pr. effektmål .....	12
5.1.4	Fagudvalgets konklusion vedr. effekt af faricimab .....	13
5.1.5	Bivirkninger .....	13
5.1.6	Evidensens kvalitet .....	15
5.1.7	Fra evidens til anbefaling .....	15
5.2	Klinisk sammenligningsgrundlag .....	15
5.3	Øvrige overvejelser .....	16
<b>6.</b>	<b>Referencer .....</b>	<b>17</b>
<b>7.</b>	<b>Versionslog .....</b>	<b>18</b>
<b>8.</b>	<b>Bilag .....</b>	<b>19</b>
8.1	Bilag 1 - Cochrane – risiko for bias .....	19
8.2	Bilag 2 - GRADE .....	20
8.3	Bilag 3 - Algoritme til bestemmelse af faricimab behandlingsregime [3] .....	23



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

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

	Lægemiddel	Behandlingsvarighed**
Anvend til 70 % af populationen*	Aflibercept	20 måneder
	Faricimab	
	Ranibizumab	
Overvej		
Anvend ikke rutinemæssigt	Brolucizumab	20 måneder
Anvend ikke		

\*Procentsatsen angiver, hvor stor en andel af populationen, der vil kunne behandles med det af lægemidlerne, som bliver førstevalg i lægemiddelrekommandationen. \*\* Jf. opgørelser fra regionerne varierer behandlingslængden. Den gennemsnitlige behandlingslængde er imellem 15-26 måneder.

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

[Vurderingen vedr. brolucizumab](#) er foretaget ved en direkte indplacering i behandlingsvejledningen.



## 2. Begreber og forkortelser

- AMD:** Aldersrelateret makuladegeneration
- Ang-2** Angiopoietin-2
- BCVA** *Best corrected visual acuity*
- CST** Central *subfield* tykkelse
- DME:** Diabetisk makulaødem (*Diabetic macula edema*)
- EMA:** Det Europæiske Lægemiddelagentur (*European Medicines Agency*)
- EPAR** *EMAs public assessment report*
- ETDRS:** *Early Treatment Diabetic Retinopathy Study*
- GRADE:** System til vurdering af evidens (*Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*)
- HR:** *Hazard ratio*
- KI:** Konfidensinterval
- OCT:** Optisk kohærens tomografi (*Optical coherence tomography*)
- OR:** *Odds ratio*
- PBI** Personaliseret behandlingsinterval
- PICO:** *Population, intervention, comparator and outcome*
- RR:** Relativ risiko
- VEGF:** *Vascular endothelial growth factor*
- VFQ:** *Visual Function Questionnaire*



## 3. Baggrund

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

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

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

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

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

### *Population*

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

### *Intervention*

Aflibercept  
Ranibizumab

### *Komparator*

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

### *Effektmål*

Se tabel 1.



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

Effektmål*	Vigtighed	Måleenhed	Mindste klinisk relevante forskel
Synsstyrke (visus), synsstabilisering	Kritisk	Andel patienter med synstab mindre end 15 ETDRS-bogstaver	5 %-point
Synsstyrke (visus), gennemsnitlig forskel	Vigtig	Gennemsnitlig ændring i antal af ETDRS-bogstaver	10 ETDRS-bogstaver
Central nethindetykkelse	Kritisk	Gennemsnitlig ændring i central nethindetykkelse målt ved OCT	50 mikrometer
Bivirkninger	Vigtig	Andel patienter, der oplever alvorlige bivirkninger	5 %-point
		Andel patienter med behandlingskrævende inflammation	3 %-point
		Kvalitativ gennemgang af bivirkningstyperne med henblik på at vurdere alvorlighed, håndterbarhed og tyngde	Narrativ vurdering
Livskvalitet	Vigtig	Gennemsnitlig ændring i patientoplevet livskvalitet bedømt ved Visual Function Questionnaire (VFQ)	5 point

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

#### **Faricimabs virkningsmekanisme**

Ved DME er der en overproduktion af VEGF samt Angiopoietin-2 (Ang-2) [1,2]. Disse faktorer stimulerer dannelse af nye blodkar fra årehinden. Dette medfører blødninger og væskeudsivning med en destruktiv effekt på nethindens væv til følge.

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



Faricimab er et antistof, som hæmmer både VEGF-A og Ang-2. Ang-2-hæmmere er antistoffer, som binder Ang-2, og dermed forhindrer dennes binding til Tie-receptoren. Dermed hæmmes dannelsen af nye blodkar og derved udsivningen af væske [1,2].

#### **Faricimabs dosering**

Faricimab udbydes som en 120 mg/ml opløsning i et hætteglas.

Den anbefalede dosis er 6 mg (0,05 ml), administreret som en injektion i øjets glaslegeme, også kaldet intravitreal injektion. Behandling med faricimab opstartes med fire injektioner, som gives med fire-ugers mellemrum. Efter de første fire doser skal patienten til en kontrol, hvor sygdomsaktiviteten undersøges. Den efterfølgende behandling tilrettelægges på baggrund af sygdomsaktiviteten. Hvis der ikke ses sygdomsaktivitet, kan behandlingen forlænges trinvist op til hver 16. uge. Hvis der ved en kontrol opdages fortykkelse af nethinden (ødem), er dette udtryk for sygdomsaktivitet. Ved sygdomsaktivitet bør behandlingsintervallet reduceres. Patienter bør dog ikke blive behandlet hyppigere end hver fjerde uge.

## 4. Metode

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

## 5. Resultater

### 5.1 Klinisk spørgsmål

Nedenfor beskriver og vurderer Medicinrådet den litteratur, som virksomheden har indsendt. Derudover indgår EMA's EPAR for faricimab samt *data-on-file* (upubliceret data) fra YOSEMITE og RHINE-studierne med længere opfølgningstid.

#### 5.1.1 YOSEMITE og RHINE

YOSEMITE og RHINE er to fase III-randomiserede, dobbelt blindede, aktiv komparator kontrollerede non-inferioritets studier. Studierne undersøger effekt og sikkerhed af faricimab sammenlignet med aflibercept hos patienter med DME, som har påvirkning af centralsynet. Studiedesignet er ens i begge studier.

Patienter med DME på  $\geq 18$  år blev randomiseret 1:1:1 i hhv. YOSEMITE (n=940) og RHINE (n=951) til behandling med intravitreal faricimab (6 mg, behandling hver 8. uge), intravitreal faricimab (6 mg, behandling individualiseret til den enkelte patient) eller intravitreal aflibercept (2 mg). Studierne inkluderede behandlingsnaive patienter samt patienter, der tidligere havde modtaget behandling med VEGF-hæmmere for deres DME (denne gruppe af patienter kunne højst udgøre 25 % af patientpopulationen).





Randomiseringen var stratificeret efter synsstyrke målt ved ETDRS, om patienterne tidligere havde modtaget behandling med VEGF-hæmmere og region (USA, Canada vs. Asien og resten af verden). For at bibeholde blindingen mødte patienterne til besøg hver 4. uge uanset behandlingsarm og modtog *sham* injektioner, når de ikke modtog aktiv behandling.

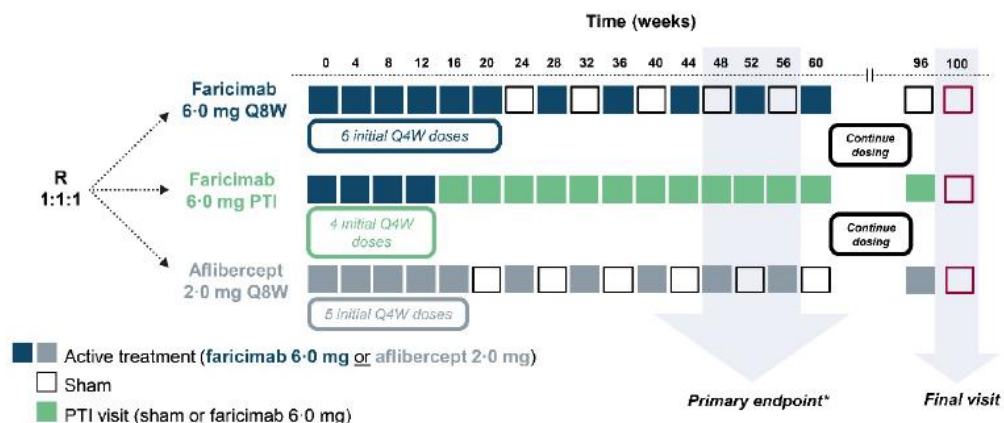
Patienter i aflibercept-armen blev behandlet med 5 månedlige injektioner efterfulgt af et fast 8-ugers behandlingsinterval til og med uge 96.

Patienter i faricimab-armen (som modtog behandling hver 8. uge) modtog 6 månedlige injektioner efterfulgt af et fast 8-ugers behandlingsinterval til og med uge 96.

Patienter i faricimab-armen (individualiseret behandlingsforløb) modtog 4 månedlige injektioner. Herefter blev patienternes forløb tilrettelagt baseret på præspecificerede parametre. Hvis patienterne opnåede en central nethindetykkelse på  $< 325 \mu\text{m}$ , blev behandlingsintervallet gradvist forlænget med 4 uger, op til et maksimalt interval på 16 uger. Hvis patienten oplevede en forværring i central nethindetykkelse kombineret med en reduktion i synsstyrke, blev behandlingsintervallet reduceret med 4 eller 8 uger, baseret på en prædefineret algoritme, se Bilag 3.

I begge studier var det primære effektmål ændring i synsstyrke (BCVA) vurderet ved gennemsnitlig ændring i antal ETDRS-bogstaver sammenlignet med baseline efter ét år. Sekundære effektmål inkluderede ændring i BCVA over tid, andel af patienter, der undgik synstab  $\geq 15$ ,  $\geq 10$  eller  $\geq 5$  ETDRS-bogstaver, andel af patienter på hhv. 8 uger, 12 uger og 16-ugers behandlingsinterval (kun relevant for patienter, der modtog et individualiseret behandlingsforløb), gennemsnitlig ændring i nethindetykkelse samt sikkerhed.

Ændringer fra baseline i National Eye Institute 25-Item Visual Function Questionnaire (NEI VFQ-25) sammensat score var et eksplorativt effektmål.



### 5.1.2 Databehandling og analyse

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

I studie YOSEMITE og RHINE bliver faricimab sammenlignet direkte med aflibercept [3]. Analysen vedr. effekt er foretaget på ITT-populationen (defineret som alle



randomiserede patienter, grupperet ift. det lægemiddel, patienten blev randomiseret til). Analysen vedr. sikkerhed er foretaget på sikkerhedspopulationen, som inkluderede alle randomiserede patienter, der fik mindst én dosis af faricimab eller aflibercept, grupperet ift. det lægemiddel, patienten modtog i forsøget.

Analysen vedr. det primære effektmål samt sekundære kontinuerte effektmål blev foretaget ved *mixed model for repeated measures (MMRM)*. Analyserne blev justeret for stratifikationsfaktorerne: synsstyrke, tidligere behandling med VEGF-hæmmere og region (USA og Canada, Asien og resten af verden). Manglende data blev imputeret med formodning om *missing at random*. Ift. dikotome sekundære effektmål blev andelen af patienter i hver behandlingsarm og forskellen mellem behandlingsarmene estimeret ved brug af Cochran-Mantel-Haenszels metode.

Medicinrådet benytter én samlet analyse af de to studier til besvarelse af det kliniske spørgsmål. Virksomheden har leveret denne analyse og oplyst, at analysen er foretaget på tilsvarende vis, som beskrevet ovenfor for de enkelte studier med den forskel, at studiet er tilføjet som kovariant i MMRM-modellerne og til stratifikationen i Cochran-Mantel-Haenszel beregningerne. Medicinrådet benytter data med længst mulig opfølgningstid, dvs. efter 100-ugers opfølgning (effektestimaterne er gennemsnit af estimaterne ved uge 92, 96 og 100 for at udligne eventuelle forskelle forårsaget af, at lægemidlerne blev administreret ved forskellige besøg). I studierne indgår to arme med forskellige doseringer af faricimab 1) et personaliseret behandlingsinterval (PBI) og 2) dosering hver 8. uge. Fagudvalget vurderer, at det personaliserede behandlingsregime er tættest på det regime, som benyttes i dansk klinisk praksis, og vil derfor basere vurderingen primært på PBI-regimet.

#### **Protokolafvigelser grundet COVID-19**

YOSEMITE og RHINE blev gennemført under COVID-19-pandemien, hvilket har medført, at flere patienter ikke har mødt til behandling eller observation i studiet. I primæranalysen blev der derfor skelnet mellem, om begivenheder såsom udeblivelser var relateret til COVID-19 eller ej. I den primære analyse blev målinger efter et COVID-19-relateret event censureret (eksempelvis COVID-19-relateret behandlingsophør i studiet, brug af enhver ikke tilladt systemisk behandling eller en manglende behandling i det inkluderede øje i studiet). For events, der ikke var COVID-19-relaterede (eksempelvis behandlingsophør grundet bivirkninger, manglende effekt m.fl.), blev alle observerede værdier anvendt. For at vurdere betydningen af COVID-relaterede event i den primære analyse blev der foretaget sensitivitetsanalyser og supplerende analyser, hvor der blev anvendt alternative handlestrategier for manglende data og samtidige events. Disse viste overordnet set, at COVID-19-relaterede events ikke påvirkede effektestimaterne. Protokolafvigelser var generelt velbalanceret på tværs af behandlingsarmene.



**Tabel 5-1. Oversigt over baselinekarakteristika.**

Karakteristika		YOSEMITE		RHINE	
		Faricimab 6 mg, PBI N=313	Aflibercept 2 mg N=312	Faricimab 6 mg, PBI N=319	Aflibercept 2 mg N=312
Alder	Gennemsnit (SD), år	62,8 (10,0)	62,2 (9,6)	61,6 (10,1)	62,3 (10,1)
Køn	Kvinder, n (%)	116 (37 %)	134 (43 %)	120 (38 %)	129 (41 %)
	Mænd, n (%)	197 (63 %)	178 (57 %)	199 (62 %)	186 (59 %)
Etnicitet	Kaukasier, n (%)	240 (77 %)	253 (81 %)	249 (78 %)	253 (80 %)
	Asiat, n (%)	26 (8 %)	27 (9 %)	36 (11 %)	32 (10 %)
	Afro-amerikaner, n (%)	25 (8 %)	12 (4 %)	23 (7 %)	24 (8 %)
	Indfødt amerikaner / indfødt Alaska, n (%)	5 (2 %)	7 (2 %)	0	1 (<1 %)
	Spansk afstamning, n (%)	40 (13 %)	37 (12 %)	78 (24 %)	67 (21 %)
Type 2-diabetes	n (%)	299 (96 %)	299 (96 %)	300 (94 %)	298 (95 %)
Varighed af DME-diagnose	Måneder (SD)	17,6 (36,2)	17,5 (27,6)	20,7 (33,0)	20,3 (37,1)
HbA1c	% (SD)	7,6 (1,1)	7,6 (1,1)	7,7 (1,2)	7,7 (1,2)
	mmol/mol (SD)	60 (12,5)	60 (12,4)	61 (12,8)	60 (13,1)



		YOSEMITE		RHINE	
Karakteristika		Faricimab 6 mg, PBI N=313	Aflibercept 2 mg N=312	Faricimab 6 mg, PBI N=319	Aflibercept 2 mg N=312
Synsstyrke	Gennemsnit (SD), ETDRS-bogstaver	61,9 (10,2)	62,2 (9,5)	62,5 (9,3)	62,1 (9,4)
Central subfield tykkelse (CST)	Gennemsnit, $\mu\text{m}$ (SD)	485,8 (130,8)	484,5 (131,1)	471,3 (127,0)	477,3 (129,4)

Patientpopulationen inkluderer ca. 25 %, som tidligere har modtaget behandling med en VEGF-hæmmer for DME. Patientpopulationen i dansk klinisk praksis har hidtil kun været behandlingsnaive patienter. Udover dette vurderer fagudvalget, at populationerne er ens i studierne og overordnet er sammenlignelige med den danske patientpopulation.

### 5.1.3 Resultater pr. effektmål

Resultater og vurdering af de kritiske og vigtige effektmål følger nedenfor for den samlede analyse af YOSEMITE og RHINE-studierne [3].

**Tablet 5-2. Effektforskelle imellem faricimab og aflibercept.**

	Samlet analyse, YOSEMITE og RHINE		Forskel i absolutte tal
	Faricimab 6 mg (PTI) N= 632	Aflibercept 2 mg N= 627	
Andel patienter med synstab mindre end 15 ETDRS-bogstaver (95 % KI)	97,3 % (95 % KI 96,0; 98,6)	97,8 % (95 % KI 96,5; 99,1)	-0,5 % (95 % KI -2,3; 1,4)
Gennemsnitlig ændring i ETDRS-bogstaver, ETDRS-bogstaver	10,4 (95 % KI 9,4; 11,4)	10,3 (95 % KI 9,1; 11,3)	0,1 bogstaver (95 % KI -1,3; 1,5)



	Samlet analyse, YOSEMITE og RHINE		Forskel i absolutte tal
Gennemsnitlig ændring i central nethindetykkelse målt ved OCT, $\mu\text{m}$	-201,0 (95 % KI -206,7; -195,3)	-190,9 (95 % KI -196,7; -185,0)	-10,1 $\mu\text{m}$ (95 % KI -18,3; -2,0)
Gennemsnitlig ændring i livskvalitet, komposit score, point	7,4 (95 % KI 6,3; 8,4)	7,2 (95 % KI 6,2; 8,3)	0,1 point (95 % KI -1,3; 1,6)

#### 5.1.4 Fagudvalgets konklusion vedr. effekt af faricimab

Baseret på effektestimaterne i Tabel 5-2 vurderer fagudvalget, at der ikke er nogen klinisk betydende forskelle mellem faricimab og aflibercept på effektmålene *synsstyrke*, *synsstabilisering*, *central nethindetykkelse* og *livskvalitet*.

#### 5.1.5 Bivirkninger

##### Andel der oplever alvorlige bivirkninger

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

For del-effektmålet *andel patienter, som oplever alvorlige uønskede hændelser*, har fagudvalget i behandlingsvejledningen fokuseret på summen af okulære og non-okulære uønskede hændelser. Fagudvalget accepterer dog virksomhedens tilgang ift. at opdele effektmålet i hhv. okulære og non-okulære uønskede hændelser.



**Tabel 5-3. Resultater vedr. andel patienter, der oplever alvorlige uønskede hændelser.**

	<b>Faricimab (6 mg) N= 632</b>	<b>Aflibercept (2 mg) N=627</b>	<b>Forskel i absolutte tal</b>	<b>Forskel i relative tal</b>
Andel patienter, der oplever alvorlige uønskede hændelser, okulære, %	5,4 %	3,2 %	2,2 % (95 % KI NA)	1,7 (95 % KI, 1,0; 2,9)
Andel patienter, der oplever alvorlige uønskede hændelser, non-okulære, (%)	25,5 %	27,7 %	-2,2 % (95 % KI NA)	0,9 (95 % KI 0,8; 1,1)
Andel patienter, der oplever behandlingskrævende inflammation, %	2,1 %	0,8%	1,3 % (95 % KI NA)	RR 2,5 (95 % KI 0,9; 7,1)

Ift. behandlingskrævende inflammation, er den absolutte effektforskel mellem faricimab og aflibercept 1,3 %-point, hvilket er mindre end den mindste klinisk relevante forskel. Der er dog intet konfidensinterval på estimatet, hvorfor der ikke kan konkluderes på dette alene. Estimatet vedr. den relative risiko indikerer, at faricimab kunne medføre flere behandlingskrævende inflammationer, men konfidensintervallet er bredt og inkluderer 1. Fagudvalget vurderer, at inflammation altid medfører en risiko for komplikationer, som kan medføre synstab. De fleste af de uønskede hændelser er dog milde eller moderate. I EPAR'en fremgår, at der ikke er flere hændelser af intraokulær inflammation i faricimab-armen sammenlignet med aflibercept-armen (baseret på data op til uge 56).

#### **Fagudvalgets konklusion vedr. andel, der oplever alvorlige uønskede hændelser**

Baseret på resultaterne vedr. alvorlige okulære og non-okulære uønskede hændelser vurderer fagudvalget, at der ikke er væsentlig forskel imellem faricimab og aflibercept ift. alvorlige uønskede hændelser. Den relative risiko vedr. intraokulær inflammation indikerer, at der er en sandsynlighed for, at faricimab medfører flere hændelser end aflibercept, men fagudvalget vurderer, at det på det nuværende datagrundlag ikke kan konkluderes, at faricimab medfører flere tilfælde af intraokulær inflammation.

#### **Kvalitativ gennemgang af bivirkninger**

I produktresuméet vedr. faricimab gennemgås de mest hyppige bivirkninger for faricimab [4].

De bivirkninger, som patienterne hyppigst rapporterer ved behandling med faricimab, er grå stær (katarakt), blødninger i øjets slimhinde (konjunktivit), forhøjet intraokulært tryk, "flydere" (Mouches Volantes) og smerter. Disse bivirkninger er ubehagelige for patienterne, men fagudvalget anser dem ikke som værende alvorlige, da de ikke medfører synstab. Desuden er langt de fleste hændelser forbigående.



De alvorligste bivirkninger var inflammation i regnbuelegemet (uveitis), inflammation i glaslegemet (vitritis) og inflammation i øjenæblet (endofthalmitis) samt nethinderifter og nethindeløsning.

Fagudvalget vurderer, at bivirkningsprofilerne overordnet set er sammenlignelige for faricimab og aflibercept og henviser til produktresuméet for en udførlig gennemgang af bivirkninger.

Fagudvalget finder det væsentligt at understrege, at sjældne synstruende bivirkninger ikke opdages i de respektive primærpublikationer, da de kliniske studier ikke er designet til at detektere sjældne bivirkninger. Derfor opdages disse først i post-markedsføringsstudier. Da der endnu ikke foreligger fase VI/post-markedsføring studier vedr. faricimab vides det ikke, om faricimab medfører sjældne potentielle synstruende bivirkninger.

#### 5.1.6 Evidensens kvalitet

Medicinerådet har anvendt GRADE til at foretage en systematisk og transparent vurdering af kvaliteten af evidensen. Nedenfor følger en beskrivelse af vurderingen af de væsentligste domæner for det kliniske spørgsmål. Vurdering af risikoen for bias ved [Cochrane risk of bias tool 2.0](#) ved de enkelte studier fremgår af bilag 1. Den fuldstændige GRADE-vurdering og begrundelserne er samlet i en GRADE-profil (bilag 2). RoB-gennemgangen viste ingen forbehold ved studiets design, udførelse eller analyse. Ift. GRADE er der nedgraderet ét niveau grundet *imprecision* for behandlingskrævende inflammation, grundet brede konfidensintervaller for den relative effektforskel. Evidensens kvalitet er dermed moderat, hvilket betyder, at nye studier med lav sandsynlighed vil ændre konklusionen.

#### 5.1.7 Fra evidens til anbefaling

For effektmålene synsstabilisering, central nethindetykkelse, gennemsnitlig ændring i synsstyrke og livskvalitet vurderer fagudvalget, at der ikke kan påvises en forskel mellem faricimab og aflibercept. Den direkte sammenligning viser dermed, at faricimab og aflibercept er ligeværdige, hvad angår effekt. Analysen vedr. alvorlige uønskede hændelser viser, at faricimab ikke medfører flere bivirkninger end aflibercept. Da de kliniske studier ikke er designet til at detektere sjældne bivirkninger, og faricimab kun har været markedsført ganske kort tid, er der endnu ikke evidens for at konkludere, hvorvidt faricimab medfører sjældne synstruende bivirkninger. På det forliggende evidens vurderer fagudvalget, at faricimab er ligeværdigt med aflibercept ift. både effekt og bivirkninger og dermed også ligestillet med ranibizumab. Derfor vurderer fagudvalget, at faricimab skal indplaceres i kategorien "Anvend" i behandlingsvejledningen vedr. DME.

## 5.2 Klinisk sammenligningsgrundlag

Det kliniske sammenligningsgrundlag fremgår af Medicinerådets behandlingsvejledning for DME, vs. 2.0.



### 5.3 Øvrige overvejelser

I YOSEMITE og RHINE-studierne har 25 % af patienterne tidligere modtaget behandling med en VEGF-hæmmer. I studiet gennemgås effekten af faricimab ikke særskilt for denne patientgruppe. Derimod gennemgås data for de behandlingsnaive patienter. Resultaterne for de behandlingsnaive patienter er sammenlignelige med ITT-analysen. I dansk klinisk praksis er det kun ganske få patienter, som afslutter et behandlingsforløb med VEGF-hæmmere, som efterfølgende genoptager behandlingen på et senere tidspunkt. Fagudvalget forventer ikke, at faricimab adskiller sig fra de øvrige lægemidler for denne patientgruppe.





## 6. Referencer

1. Regula JT, Lundh von Leithner P, Foxton R, Barathi VA, Cheung CMG, Bo Tun SB, et al. Targeting key angiogenic pathways with a bispecific Cross MA b optimized for neovascular eye diseases . EMBO Mol Med. 2016;8(11):1265–88.
2. Saharinen P, Eklund L, Alitalo K. Therapeutic targeting of the angiopoietin–TIE pathway. Nature Publishing Group [internet]. 2017;16. Tilgængelig fra: [www.nature.com/nrd](http://www.nature.com/nrd)
3. Wykoff CC, Abreu F, Adamis AP, Basu K, Eichenbaum DA, Haskova Z, et al. Efficacy, durability, and safety of intravitreal faricimab with extended dosing up to every 16 weeks in patients with diabetic macular oedema (YOSEMITE and RHINE): two randomised, double-masked, phase 3 trials. The Lancet. 2022;399(10326):741–55.
4. CHMP. Faricimab produktresumé, våd AMD og DME.



## 7. Versionslog

### Versionslog

Version	Dato	Ændring
1.0	8. marts 2023	Godkendt af Medicinrådet



## 8. Bilag

### 8.1 Bilag 1 - Cochrane – risiko for bias

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

**Table 8-18. Vurdering af risiko for bias.**

Bias	Risiko for bias	Uddybning
Risiko for bias i randomiseringsprocessen	Lav	
Effekt af tildeling til intervention	Lav	
Manglende data for effektmål	Lav	Der er manglende data grundet COVID-19-epidemien, men protokollen er opdateret med en specifik analyseplan for at teste betydningen af dette. Der er således foretaget passende sensitivitetsanalyser, som ikke viser problemer grundet manglende data forårsaget af COVID.
Risiko for bias ved indsamlingen af data	Lav	
Risiko for bias ved udvælgelse af resultater der rapporteres	Lav	
<b>Overordnet risiko for bias</b>	<b>Lav</b>	



## 8.2 Bilag 2 - GRADE

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

### Synsstabilisering

2	randomised trials	not serious	not serious	not serious	not serious	none	615/632 (97.3%)	613/627 (97.8%)	not estimable		⊕⊕⊕⊕ High	CRITICAL
---	-------------------	-------------	-------------	-------------	-------------	------	-----------------	-----------------	---------------	--	--------------	----------

### Synsforbedring

2	randomised trials	not serious	not serious	not serious	not serious	none	632	627	-	0.1 ETDRS- bogstaver (-1,3; 1,5)	⊕⊕⊕⊕ High	IMPORTANT
---	-------------------	-------------	-------------	-------------	-------------	------	-----	-----	---	---	--------------	-----------

### Central nethindetykkelse

2	randomised trials	not serious	not serious	not serious	not serious	none	632	627	-	-10,1 um (-18,3; 2)	⊕⊕⊕⊕ High	CRITICAL
---	-------------------	-------------	-------------	-------------	-------------	------	-----	-----	---	------------------------	--------------	----------



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

**Livskvalitet**

2	randomised trials	not serious	not serious	not serious	not serious	none	632	627	-	0,1 point (-1.3; 1.6)	⊕⊕⊕⊕ High	IMPORTANT
---	-------------------	-------------	-------------	-------------	-------------	------	-----	-----	---	-----------------------	--------------	-----------

**Alvorlige uønskede hændelser, okulære**

2	randomised trials	not serious	not serious	not serious	not serious	none	34/632 (5.4%)	20/627 (3.2%)	not estimable		⊕⊕⊕⊕ High	IMPORTANT
---	-------------------	-------------	-------------	-------------	-------------	------	---------------	---------------	---------------	--	--------------	-----------

**Alvorlige uønskede hændelser, non-okulære**

2	randomised trials	not serious	not serious	not serious	not serious	none	161/632 (25.5%)	173/627 (27.6%)	not estimable		⊕⊕⊕⊕ High	IMPORTANT
---	-------------------	-------------	-------------	-------------	-------------	------	-----------------	-----------------	---------------	--	--------------	-----------

**Intraokulær inflammation**



Certainty assessment							No of patients		Effect		Certainty	Importance
No of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	faricimab	aflibercept	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
2	randomised trials	not serious	not serious	not serious	serious	none	13.2/632 (2.1%)	5/627 (0.8%)	not estimable		⊕⊕⊕○ Moderat	IMPORTANT



### 8.3 Bilag 3 - Algoritme til bestemmelse af faricimab behandlingsregime [3]

