

# Tillæg til Medicinrådets behandlingsvejledning vedrørende diabetisk makulaødem

*Direkte indplacering af aflibercept  
(8 mg dosering)*

# Tillæg



## Om Medicinrådet

Medicinrådet er et uafhængigt råd etableret af Danske Regioner.

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

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

## Om Medicinrådets behandlingsvejledning

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

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

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

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

### Dokumentoplysninger

<b>Godkendelsesdato</b>	25. april 2024
-------------------------	----------------

<b>Ikrafttrædelsesdato</b>	25. april 2024
----------------------------	----------------

<b>Dokumentnummer</b>	163924
-----------------------	--------

<b>Versionsnummer</b>	Version 1.0
-----------------------	-------------



### Sagsoplysninger

Lægemiddel	Aflibercept (Eylea), 8 mg dosering
Indikation	Behandling af diabetisk makulaødem (DME)
Lægemiddelfirma	Bayer A/S
ATC-kode	S01LA05

### Sagsbehandling

Anmodning modtaget fra ansøger	6. juni 2023
Fyldestgørende ansøgning modtaget (dag 0)	17. januar 2024
Udkast til tillægget sendt til Amgros og virksomheden	8. marts 2024
Rådets godkendelse af tillæg	25. april 2024
Sagsbehandlingstid (opgjort i arbejdsdage)	13 uger og 3 dage (68 arbejdsdage)
Fagudvalg	Fagudvalget vedrørende øjensygdomme



# 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	Studie- og populationskarakteristik: PHOTON-studiet .....	8
5.1.1	Databehandling og analyse.....	10
5.1.2	Resultater pr. effektmål.....	11
5.1.3	Fagudvalgets konklusion vedr. effekt af aflibercept 8 mg vs. 2 mg .....	12
5.1.4	Bivirkninger .....	12
5.1.5	Risiko for bias.....	13
5.1.6	Fra evidens til anbefaling .....	13
<b>6.</b>	<b>Øvrige forhold .....</b>	<b>14</b>
<b>7.</b>	<b>Referencer .....</b>	<b>15</b>
<b>8.</b>	<b>Sammensætning af fagudvalg.....</b>	<b>16</b>
<b>9.</b>	<b>Versionslog .....</b>	<b>17</b>
<b>10.</b>	<b>Bilag.....</b>	<b>18</b>
10.1	Bilag 1 - Cochrane – risiko for bias.....	18

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

Sprog: dansk  
Format: pdf  
Udgivet af Medicinrådet, 25. april 2024



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

Formålet med nedenstående tabel er at vise indplaceringen af aflibercept 8 mg på baggrund af indsendt materiale fra Bayer A/S og fagudvalgets kliniske vurdering fremlagt i tillægget her.

**Tabel 1-1. Medicinrådets kliniske rækkefølge af lægemidler til patienter med diabetisk makulaødem**

Anbefaling	Lægemiddel	Behandlingsvarighed
Anvend til 70 % af populationen*	Aflibercept 2 mg	20 måneder
	Aflibercept 8 mg	
	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.

Fagudvalget har derfor sat procentsatsen til min. 70 %, da det vurderes, at patienter med dårligere syn på diagnosetidspunktet kan have gavn af at modtage aflibercept 2 mg. En subgruppeanalyse i DRCRN-studiet indikerer, at patienter med den dårligste synsstyrke ved opstart af behandling har bedre effekt af behandling med aflibercept 2 mg, 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 2 mg end af ranibizumab.

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

## Omkostningsanalyse

Den [nuværende omkostningsanalyse](#) opdateres på baggrund af information fra dette tillæg, da den forventede injektionsfrekvens for aflibercept 8 mg er forskellig fra de lægemidler, som allerede indgår i omkostningsanalysen



## 2. Begreber og forkortelser

- AMD:** Aldersrelatereret makuladegeneration
- Ang-2:** Angiopoietin-2
- BCVA:** *Best corrected visual acuity*
- CST:** Central *subfield* tykkelse
- DME:** Diabetisk makulaødem (*Diabetic macula edema*)
- EMA:** Det Europæiske Lægemiddelagentur (*European Medicines Agency*)
- EPAR:** *EMAs public assessment report*
- ETDRS:** *Early Treatment Diabetic Retinopathy Study*
- 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 Bayer A/S' anmodning om, at aflibercept 8 mg vurderes ved en direkte indplacering i Medicinrådets behandlingsvejledning vedr. lægemidler til diabetisk makulaødem ([DME](#)). Medicinrådet har vurderet, at aflibercept 8 mg kan vurderes ved en direkte indplacering i behandlingsvejledningen. I den nuværende behandlingsvejledning er aflibercept 2mg, faricimab og ranibizumab ligestillede og mulige førstevalg til patientpopulationen. Medicinrådet vurderer i dette tillæg effekt og sikkerhed af aflibercept 8 mg ved en direkte sammenligning med aflibercept 2 mg. Baseret på konklusionen fra denne vurdering vil aflibercept 8 mg blive rangeret ift. de øvrige lægemidler i behandlingsvejledningen. Medicinrådet udarbejder derfor ikke en sammenligning af aflibercept 8 mg med ranibizumab eller faricimab.

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 makulaødem, hvor centralsynet er påvirket?

### *Population*

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

### *Intervention*

Aflibercept 8 mg

### *Komparator*

Aflibercept 2 mg

### *Effektmål*

Se tabel 3-1.



**Tabel 3-1. 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	Vigtigt	Gennemsnitlig ændring i antal af ETDRS-bogstaver	10 ETDRS-bogstaver
Central nethindetykkelse	Kritisk	Gennemsnitlig ændring i central nethindetykkelse målt ved OCT	50 mikrometer
Bivirkninger	Vigtigt	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	Vigtigt	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.

#### **Aflibercepts 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 væskeudsvingning med en destruktiv effekt på nethindens væv til følge.





Placenta vækstfaktor (P1GF, *placenta derived growth factor*) er ligeledes en del af VEGF-familien af angiogene faktorer, som også overproduceres ved DME, og som kan lede til yderligere forstærkning af VEGF's signaleringsveje. Aflibercept fungerer som en VEGF-hæmmer, da aflibercept binder VEGF-A og dermed hæmmer dannelsen af nye blodkar og derved udsivningen af væske. Derudover hæmmer aflibercept også aktiviteten af P1GF.

#### **Aflibercept 8 mg dosering**

Produktresumeeet angiver følgende dosering: "Den anbefalede dosis er 8 mg aflibercept svarende til 0,07 ml opløsning. Behandlingen med aflibercept påbegyndes med 1 injektion om måneden i 3 på hinanden følgende doser. Injektionsintervallerne kan derefter forlænges op til hver 4. måned, baseret på lægens vurdering af visuelle og/eller anatomiske resultater. Derefter kan behandlingsintervallerne forlænges yderligere op til 5 måneder, f.eks. med et behandlings- og forlængelsesdoseringsprogram, samtidig med at der opretholdes stabile visuelle og/eller anatomiske resultater (se pkt. 5.1). Hvis de visuelle og/eller anatomiske resultater forværres, bør behandlingsintervallet forkortes i henhold hertil, baseret på lægens skøn. Det korteste interval mellem 2 injektioner er 2 måneder i vedligeholdelsesfasen."

## 4. Metode

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

## 5. Resultater

### 5.1 Studie- og populationskarakteristik: PHOTON-studiet

PHOTON er et randomiseret, dobbeltblindet, non-inferioritets fase 2/3-studie, som undersøger effekt og sikkerhed af aflibercept 8 mg sammenlignet med aflibercept 2 mg hos patienter med DME, som har påvirkning af centralsynet. Studiet blev udført på 128 centre i Canada, Tjekkiet, Tyskland, Ungarn, Japan, Storbritannien og USA. Den blinde del af studiet varede i 96 uger, hvorefter open-label behandling blev tilbudt indtil uge 156.

Deltagerne i PHOTON-studiet blev randomiseret 1:2:1 til én af følgende tre behandlingsarme:



- Aflibercept 2 mg administreret hver 8. uge efter 5 initiale månedlige injektioner (n=167)
- Aflibercept 8 mg administreret hver 12. Uge (Q12W) efter 3 initiale månedlige injektioner (n=328)
- Aflibercept 8 mg administreret hver 16. Uge (Q16W) efter 3 initiale månedlige injektioner (=163)

De, som var randomiseret til 8 mg, kunne få forkortet administrationsintervallet til 8 uger fra uge 16 i tilfælde af sygdomsaktivitet eller få forlænget administrationsintervallet med 4 uger ad gangen (i år 2). Betingelserne for sygdomsaktivitet var, at der var både et tab i synsstyrke (BCVA) på mere end 10 i ETDRS-bogstaver og en forøgelse på mere end 50 µm i central retinafortykkelse. Betingelserne for forlængelse af behandlingsintervallet var et synsstyrketab på mindre end 5 ETDRS-bogstaver og samtidig en central retinafortykkelse på mindre 300 µm.

Det primære effektmål var ændring i BCVA vurderet ved gennemsnitlig ændring i antal ETDRS-bogstaver sammenlignet med baseline efter ét år. 970 patienter blev screenet, 660 blev randomiseret, og 658 blev behandlet. Baselinekarakteristika ses i

Tabel 5-1.

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

		Aflibercept 2 mg	Aflibercept 8 mg, Q12W	Aflibercept 8 mg, Q12W
Alder	Gennemsnit (SD), år	63.0 (9.78)	62.1 (11.13)	61.9 (9.50)
Køn	Kvinder, n (%)	75 (44.9 %)	118 (36.0 %)	64 (39.3 %)
	Mænd, n (%)	92 (55.1 %)	210 (64.0 %)	99 (60.7 %)
Etnicitet	Kaukasier, n (%)	112 (67.1 %)	231 (70.4 %)	128 (78.5 %)
	Asiat, n (%)	30 (18.0 %)	48 (14.6 %)	23 (14.1 %)
	Afro-amerikaner, n (%)	18 (10.8 %)	35 (10.7 %)	9 (5.5 %)
	Indfødt amerikaner / indfødt Alaska, n (%)	0	2 (0.6 %)	0
	Ikke rapporteret, n (%)	4 (2.4 %)	6 (1.8 %)	1 (0.6 %)
Type 2- diabetes	n (%)	156 (93.4%)	310 (94.5%)	154 (94.5%)



		Aflibercept 2 mg	Aflibercept 8 mg, Q12W	Aflibercept 8 mg, Q12W
HbA1c	Gennemsnit (SD)	8.14 (1.482)	7.94 (1.546)	7.84 (1.502)
Synsstyrke	Gennemsnit (SD), ETDRS-bogstaver	61.5 (11.22)	63.6 (10.10)	61.4 (11.76)
Central retina- tykkelse (CST)	Gennemsnit, $\mu\text{m}$ (SD)	457.2 (144.00)	449.1 (127.39)	460.3 (117.84)

### 5.1.1 Databehandling og analyse

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

Effekt- og sikkerhedsanalyser inkluderede alle randomiserede patienter, der fik mindst én injektion, og patienterne blev analyseret som tilhørende den gruppe, som de blev randomiseret til. ITT-princippet [3] følges dog kun for sikkerhedsanalyser (bortset fra to ekskluderede individer, som ikke modtog en injektion), idet PHOTON-studiets effektanalyser er baseret på en såkaldt hypotetisk estimand – en effekt, hvor følgende *intercurrent events* var fraværende [4] – og derfor bruges eventuelle målinger efter disse events ikke [5] :

1. Udtræden (uanset grund) fra studiet før uge 48
2. Stop med interventionsbehandling før uge 48
3. Misset aktiv injektion og ingen kompenserende aktiv injektion ved næste studievisit
4. *Sham* injektion i stedet for aktiv injektion
5. Brug af medicin, som ikke var tilladt i studiet
6. Død (ikke nævnt af virksomheden)

Ansøger har ikke informeret om forekomsten af alle *intercurrent events*, men det mest hyppigt forekommende *intercurrent event* var udtræden (uanset grund) fra studiet før uge 48. Gennemførelsesprocenten ved uge 48 (fravær af *intercurrent event* 1) var som følger: 94 % i Q8W, 91,2 % i Q12W og 95,1 % i Q16W. Gennemførelsesprocenterne ved uge 96 var som følger: 77,8 % i Q8W, 84,8 % i Q12W og 83,2 % i Q16W.



Analysen af kontinuerte effektmål blev foretaget ved *mixed model for repeated measures*, som under *missing at random* antagelser [6] imputerer manglende og ikke-brugte målinger. Analyserne blev justeret for baseline BCVA, baseline CRT, tidligere DME-behandling og geografisk region. For dikotome effektmål (undtagen for sikkerhed) blev manglende og ikke-brugte målinger imputeret under *missing completely at random* antagelser med *last-observartion carried forward*.

Medicinerådet forventer, at *last-observartion carried forward* vil overestimere synstyrkeniveauet, eftersom DME er en progressiv sygdom. Det forventes dog, at dette bør være tilfældet i alle behandlingsarme, og derfor vil det muligvis ikke påvirke effektestimaterne.

Den hypotetiske estimand, som i dette tilfælde er en effekt i en population, hvor bl.a. stop pga. bivirkninger og stop pga. manglende respons ikke forekommer, betragter Medicinerådet ikke som den mest relevante for dansk klinisk praksis. En hypotetisk estimand kræver desuden flere antagelser end en ITT-estimand, men ved non-adherence risikerer ITT-analyser at misse non-inferiority af faktisk behandling [6]. Samlet set accepterer Medicinerådet brugen af den hypotetiske estimand.

### 5.1.2 Resultater pr. effektmål

Resultater og vurdering af de kritiske og vigtige effektmål følger nedenfor (Tabel 5-2).

**Tabel 5-2. Effektforskelle imellem de tre aflibercept behandlingsregimer**

Effektmål	Arm	N	Resultat (95 % KI)	Forskel ift. 2q8	95 % KI
Gennemsnitlig ændring i ETDRS-bogstaver ved uge 96 ift. baseline	2q8	167	7,70 (6,0; 9,4)		
	8q12	328	8,15 (6,9; 9,4)	0,45	-1,55;2,45
	8q16	163	6,59 (5,1; 81)	-1,11	-3,27;1,05
Andel patienter med synstab mindre end 15 ETDRS-bogstaver, ift. baseline	2q8	165	96,4 % (92,3;98,7)		
	8q12	326	96,6 % (94,0;98,3%)	0,3 %-point	-3,0;4,6
	8q16	163	98,8 % (95,6;99,9%)	2,4%-point	-1,2;6,6
Gennemsnitlig ændring i central nethindetykkelse målt ved OCT i uge 96 ift. baseline, µm	2q8	167	-191,3 (-209,1; -173,4)		
	8q12	328	-194,0 (-205,9; -182,1)	-2,72	-23,05; 17,61
	8q16	163	-158,4 (-177,4; -139,5)	32,87	7,79; 57,95
Gennemsnitlig ændring i NEI-VFQ total score ved uge 48, ift. baseline	2q8	167	2,82 (0,66; 4,98)		
	8q12	328	4,06 (2,49; 5,63)	1,25	-1,09;3,58
	8q16	163	2,94 (1,12; 4,76)	0,13	-2,37;2,62



### 5.1.3 Fagudvalgets konklusion vedr. effekt af aflibercept 8 mg vs. 2 mg

Den eneste effektforskel mellem de tre behandlingsstrategier var, at aflibercept 8 mg administreret hver 16 uge var mindre effektiv til at mindske den centrale nethindetykkelse end de to andre behandlingsstrategier. Forskellen imellem behandlingsarmene er dog mindre end MKRF. Dertil vurderer fagudvalget, baseret på effektestimaterne i Tabel 5-2, at der ikke er nogen klinisk betydende forskelle mellem aflibercept 2 mg og aflibercept 8 mg på effektmålene synsstyrke og synsstabilisering, hvorfor det er usandsynligt, at den mindre udtalte effekt på central nethindetykkelse er betydende. Ligeledes var effekten på livskvalitet ens imellem de tre behandlingsarme.

### 5.1.4 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 aflibercept 8 mg for at være konsekvent ift. behandlingsvejledningen. Fagudvalget har vurderet uønskede hændelser fra både PHOTON-studiet og PULSAR-studiet [7], som undersøger behandling af våd AMD med de samme tre behandlingsstrategier, som PHOTON-studiet har undersøgt. I dette tillæg beskrives kun uønskede hændelser fra PHOTON-studiet, mens uønskede hændelser fra PULSAR-studiet er beskrevet i den direkte indplacering af aflibercept 8 mg til våd AMD. Virksomheden har indleveret data for intraokulær inflammation efter 96-ugers behandling, men ikke hvorvidt den intraokulære inflammation var behandlingskrævende.

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

Effektmål	Arm	N	Andel med bivirkning (95% KI)	Absolute difference til 2q8 (95 % KI)	Relativ risiko ift. 2q8 (95 % KI)
Andel patienter, der oplever alvorlige uønskede hændelser, okulære, %	2q8	167	1,2 % (0,15;4,26 %)		
	8q12	328	0,9 % (0,19;2,65 %)	-0,3 (-3,41;1,67)	
	8q16	163	1,8 % (0,38;5,28 %)	0,6 (-2,64;4,22)	
Andel patienter, der oplever alvorlige uønskede hændelser, non-okulære, (%)	2q8	165	25,1 % (18,77;32,44 %)		
	8q12	326	22,9 % (18,43;27,80 %)	-2,3 (-10,56;5,45)	
	8q16	163	23,9 % (17,60;31,22 %)	-1,2 (-10,52;8,11)	
Andel patienter, der oplever intraokulær inflammation, %	2q8	167	1,2 % (0,15;4,26 %)		
	8q12	328	1,5 % (0,50;3,52 %)	0,3 (-2,85;2,54)	
	8q16	163	0,6 % (0,02;3,37 %)	-0,6% (72;2,31)	



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

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

Forekomsten af alvorlige uønskede hændelser var sammenlignelig mellem de tre behandlingsarme i PHOTON-studiet, og fagudvalget vurderer, at heller ikke PULSAR-data giver anledning til at betragte risikoen for alvorlige uønskede hændelser efter 96 uger som værende forskellige for de tre behandlingsarme.

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

I produktresuméet vedr. aflibercept gennemgås de mest hyppige bivirkninger.

Alvorlige bivirkninger var katarakt, retinal blødning, forhøjet intraokulært tryk, corpus vitreum blødning, subkapsulær katarakt, nethindeløsning og rift i retina. De hyppigst observerede bivirkninger var katarakt, glaslegemeflydere, nedsat visus, konjunktivalblødning, løsning af glaslegemet, retinalblødning og forhøjet intraokulært tryk.

Fagudvalget vurderer, at bivirkningsprofilerne overordnet set er sammenlignelige for aflibercept 8 mg og 2 mg 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-markedsføringsstudier vedr. aflibercept 8 mg, vides det ikke, om aflibercept 8 mg medfører sjældne potentielle synstruende bivirkninger.

#### **5.1.5 Risiko for bias**

Vurdering af risikoen for bias ved [Cochrane risk of bias tool 2.0](#) ved de enkelte studier fremgår af bilag 1. Frafaldet på 19% kombineret med, at imputeringen kun tager højde for baseline BCVA, baseline CRT, tidligere DME-behandling og geografisk region, giver en høj risiko for bias.

#### **5.1.6 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 aflibercept 2 mg og aflibercept 8 mg. Der sås heller ikke forskelle mellem aflibercept 2 mg og 8 mg i analyserne af alvorlige uønskede hændelser eller i den kvalitative gennemgang. På den foreliggende evidens vurderer fagudvalget, at aflibercept 8 mg kan ligestilles med aflibercept 2 mg ift. både effekt og bivirkninger og dermed også ligestilles med ranibizumab og faricimab. Derfor vurderer fagudvalget, at aflibercept 8 mg skal indplaceres i kategorien "Anvend" i behandlingsvejledningen vedr. DME.



## 6. Øvrige forhold

### Injektionsfrekvens vedr. aflibercept 8 mg.

Nedenfor følger en redegørelse for den samlede mængde af aflibercept 8 mg, der er anvendt som behandling af DME i 20 måneder i det kliniske sammenligningsgrundlag.

I PHOTON-studiet gives der 9,5 injektioner samlet set i løbet af 96 uger for patienter, som modtager behandling med 8 mg aflibercept hver 12. uge, mens antallet af injektioner er 7,8 for patienter, som modtager behandling hver 16. uge.

Baseret på dette er antallet af injektioner hen over 20 måneder 7,9 injektioner 8Q12W og 6,5 injektioner for 8Q16W. Fagudvalget vurderer, at disse injektionsfrekvenser er overestimeret ift. dansk klinisk praksis, hvor en patient i et gennemsnitligt behandlingsforløb modtager 7 injektioner af aflibercept 2 mg hen over 20 måneder (i PHOTON studiet gives der 13,8 injektioner hen over 96 uger for de patienter, som modtager 2 mg aflibercept).

Baseret på en antagelse om at forholdet mellem antal injektioner af 8 mg i PHOTON-studiet og dansk klinisk praksis vil svare til forholdet mellem antal injektioner af aflibercept 2 mg i PHOTON-studiet og det erfaringsbaserede skøn for dansk klinisk praksis, estimerer Medicinrådet, at aflibercept 8 mg til DME i dansk klinisk praksis vil blive givet som gennemsnitligt 4,8 injektioner hen over 20 måneder.



## 7. 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 angiotensin–TIE pathway. Nature Publishing Group [internet]. 2017;16. Tilgængelig fra: [www.nature.com/nrd](http://www.nature.com/nrd)
3. White IR, Carpenter J, Horton NJ. Including all individuals is not enough: Lessons for intention-to-treat analysis. Clinical Trials. 2012;9(4):396–407.
4. The International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use. ICH E9 (R1) addendum on estimands and sensitivity analysis in clinical trials to the guideline on statistical principles for clinical trials [internet]. Tilgængelig fra: [www.ema.europa.eu/contact](http://www.ema.europa.eu/contact)
5. STATISTICAL ANALYSIS PLAN VERSION: 2.0 A RANDOMIZED, DOUBLE-MASKED, ACTIVE-CONTROLLED PHASE 2/3 STUDY OF THE EFFICACY AND SAFETY OF HIGH-DOSE AFLIBERCEPT IN PATIENTS WITH DIABETIC MACULAR EDEMA Clinical Development and Regulatory Affairs Biostatistics and Data Management NCT04429503. 2015.
6. Mo Y, Lim C, Watson JA, White NJ, Cooper BS. Non-adherence in non-inferiority trials: Pitfalls and recommendations. The BMJ. 2020;370.
7. Protocol : Randomized, Double-Masked, Active-Controlled, Phase 3 Study of the Efficacy and Safety of High Dose Aflibercept in Patients With Neovascular Age-Related Macular Degeneration PPD PPD. 2023.





## 8. Sammensætning af fagudvalg

### Medicinrådets fagudvalg vedrørende øjensygdomme

#### Formand

Toke Bek  
*Professor, overlæge*

#### Indstillet af

Lægevidenskabelige Selskaber og udpeget af  
Dansk Oftalmologisk Selskab

#### Medlemmer

Chris Bath Søndergaard  
*Afdelingslæge, klinisk lektor*

Region Nordjylland

Anders Ivarsen  
*Overlæge*

Region Midtjylland

Jesper Pindbo Vestergaard  
*Overlæge*

Region Syddanmark

Torben Lykke Sørensen  
*Overlæge*

Region Sjælland

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

Region Hovedstaden

Philip Hojrizi  
*Farmaceut*

Dansk Selskab for Sygehusapoteksledelse

Mette Marie Hougaard Christensen  
*Cheflæge, klinisk lektor*

Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi

Susanne Gjørup Sækmose  
*Overlæge*

Dansk Selskab for Klinisk Immunologi

Louise Kjærgaard Bystrup  
*Udviklingsansvarlig sygeplejerske*

Dansk Sygepleje Selskab

Michael Davidsen  
*Patient/patientrepræsentant*

Danske Patienter

Marijke Vittrup  
*Patient/patientrepræsentant*

Danske Patienter



## 9. Versionslog

### Versionslog

Version	Dato	Ændring
1.0	25. april 2024	Godkendt af Medicinrådet



# 10. Bilag

## 10.1 Bilag 1 - Cochrane – risiko for bias

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

**Tabel 10-18. Vurdering af risiko for bias – ansøgning for aflibercept 8 mg baseret på PHOTON-studie**

Bias	Risiko for bias	Uddybning
Bias i randomiseringsprocessen	Lav	Metoden til randomisering ikke beskrevet i ansøgning, protokol eller SAP. Der er dog ingen større forskelle i baselinekarakteristikken, der kunne indikere ubalance i randomiseringen.
Bias pga. afvigelser fra de intenderede interventioner	Lav	Studierne er dobbeltblindet og randomiseret.
Bias pga. manglende data for effektmål	Høj	Ved uge 96 er der et frafald på cirka 19 %. Dertil kommer yderligere slettede målinger. Imputeringsmodellen inkluderer kun for baseline BCVA, baseline CRT, tidligere DME-behandling og geografisk region.
Risiko for bias ved indsamlingen af data	Lav	Dobbelt-blindet.
Risiko for bias ved udvælgelse af resultater, der rapporteres	Lav	Data rapporteres i henhold til studieprotokollen og den statistisk analyseplan. Dog bemærker Medicinrådet, at protokollen nævner en <i>as-treated</i> analyse af bivirkninger: "The safety analysis set (SAF) includes all randomized patients who received any study treatment; it is based on the treatment received (as treated)". Denne <i>as-treated</i> analyse er ikke nærmere specificeret, og i PHOTON-studiet er der mange mulige analysestrategier i den forbindelse.
Overordnet risiko for bias	Høj	Der er overordnet set høj risiko for bias.



**Medicinrådets sekretariat**

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

+ 45 70 10 36 00

[medicinraadet@medicinraadet.dk](mailto:medicinraadet@medicinraadet.dk)

[www.medicinraadet.dk](http://www.medicinraadet.dk)