

# Tillæg til Medicinrådets behandlingsvejledning vedrørende lægemidler til våd aldersrelateret makuladegeneration

*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 behandlingsvejledninger og tillæg

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>	190139
-----------------------	--------

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



### Sagsoplysninger

Lægemiddel	Aflibercept (Eylea), 8 mg dosering
Indikation	Behandling af neovaskulær (våd) aldersrelateret makulær degeneration
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 våd aldersrelateret makula-degeneration (våd AMD) .....</b>	<b>4</b>
<b>2.</b>	<b>Begreber og forkortelser.....</b>	<b>5</b>
<b>3.</b>	<b>Baggrund .....</b>	<b>6</b>
3.1	Aflibercept – 8 mg dosering.....	7
<b>4.</b>	<b>Metode.....</b>	<b>8</b>
<b>5.</b>	<b>Resultater .....</b>	<b>8</b>
5.1	Studie og populationskarakteristik: PULSAR-studiet .....	8
5.1.1	Databehandling og analyse.....	12
5.1.2	Resultater pr. effektmål.....	13
5.1.3	Bivirkninger (vigtigt).....	17
5.1.4	Risiko for bias.....	19
5.1.5	Fra evidens til anbefaling .....	19
<b>6.</b>	<b>Øvrige forhold .....</b>	<b>20</b>
6.1	Injektionsfrekvens.....	20
<b>7.</b>	<b>Referencer .....</b>	<b>22</b>
<b>8.</b>	<b>Sammensætning af fagudvalg.....</b>	<b>23</b>
<b>9.</b>	<b>Versionslog .....</b>	<b>24</b>
<b>10.</b>	<b>Bilag.....</b>	<b>25</b>
10.1	Bilag 1 - Cochrane – risiko for bias.....	25

©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 våd aldersrelateret makuladegeneration (våd AMD)

I dette tillæg til Medicinrådets behandlingsvejledning vedr. lægemidler til behandling af våd AMD, vurderer Medicinrådet, at der ikke er klinisk relevant forskel i effekt og bivirkninger mellem 2 mg og 8 mg doseringen af aflibercept. I [Medicinrådets behandlingsvejledning vedr. lægemidler til våd AMD](#) er aflibercept 2 mg ligestillet med ranibizumab baseret på lægemidlernes effekt og sikkerhed. I Medicinrådets tillæg til behandlingsvejledningen vedr. indplacering af faricimab, er faricimab ligestillet med aflibercept 2 mg baseret på lægemidlernes effekt og sikkerhed.

Indplacering af aflibercept 8 mg fremgår af nedenstående tabel.

**Table 1-1. Medicinrådets kliniske rækkefølge af lægemidler til patienter med våd AMD**

Anbefaling	Lægemiddel inkl. administration og dosis	Evt. behandlingslængde
Anvend til 70 % af populationen	Aflibercept	Intravitreal injektion, 2 mg.
	Aflibercept	Intravitreal injektion, 8 mg.
	Faricimab	Intravitreal injektion, 6 mg.
	Ranibizumab	Intravitreal injektion, 0,5 mg.
Overvej		
Anvend ikke rutinemæssigt	Brolocizumab	Intravitreal injektion, 6 mg. 5,4 år**

\* Procentsatsen beskriver den andel af populationen, der som minimum bør begynde behandling med det lægemiddel, der bliver førstevalg i rekommandationen. Den behandlende læge vil som udgangspunkt tilrettelægge behandlingen pr. øje. Da der kan være ulemper forbundet med at bruge forskellige præparater på hvert øje, vil behandling af det andet øje forsøges tilrettelagt ud fra behandlingen af det første øje.

\*\*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 (se behandlingsvejledningen for yderligere information), medianen er ca. 2 år).

## 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

<b>AMD:</b>	Aldersrelateret makuladegeneration
<b>Ang-2:</b>	Angiopoietin-2
<b>BCVA:</b>	<i>Best corrected visual acuity</i>
<b>CNV:</b>	Choroidal neovaskularisering
<b>CST:</b>	Central <i>subfield</i> tykkelse
<b>DME:</b>	Diabetisk makulaødem ( <i>Diabetic macula edema</i> )
<b>EMA:</b>	Det Europæiske Lægemiddelagentur ( <i>European Medicines Agency</i> )
<b>ETDRS:</b>	<i>Early Treatment Diabetic Retinopathy Study</i>
<b>GRADE:</b>	System til vurdering af evidens ( <i>Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation</i> )
<b>HR:</b>	<i>Hazard ratio</i>
<b>KI:</b>	Konfidensinterval
<b>OCT:</b>	Optisk kohærens tomografi ( <i>Optical coherence tomography</i> )
<b>OR:</b>	<i>Odds ratio</i>
<b>PICO:</b>	<i>Population, intervention, comparator and outcome</i>
<b>RADS:</b>	Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin
<b>RR:</b>	Relativ risiko
<b>RVO:</b>	Retinal veneokklusion
<b>VEGF:</b>	<i>Vascular endothelial growth factor</i>
<b>VFQ:</b>	<i>Visual Function Questionnaire</i>



### 3. Baggrund

Dette tillæg er udarbejdet som følge af Bayer A/S' ansøgning vedr. vurdering af aflibercept (8 mg dosering). Medicinrådet har foretaget vurderingen vha. en direkte indplacering af aflibercept (8 mg dosering) i [Medicinrådets behandlingsvejledning vedr. lægemidler til våd AMD](#). I denne behandlingsvejledning er aflibercept og ranibizumab ligestillede og begge mulige førstevalg til patientpopulationen, mens brolocizumab ikke anbefales til rutinemæssigt brug.

Aflibercept (8 mg dosering) er i to kliniske studier sammenlignet direkte med aflibercept (2 mg dosering). Studierne er designet som non-inferioritetsstudier, dvs. med en antagelse om, at 8 mg dosering ikke er dårligere end 2 mg, men med mulighed for at 8 mg doseringen skal administreres mindre hyppigt end 2 mg doseringen. Medicinrådet vil vurdere effekt og sikkerhed af aflibercept (8 mg dosering) ved en sammenligning med aflibercept (2 mg dosering) og vurderer, at en ligestilling mellem de to doseringer af aflibercept indebærer, at aflibercept (8 mg dosering) også kan ligestilles med ranibizumab og faricimab.

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

Er der klinisk betydelige 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 (behandlingsnaive).

#### *Komparator*

Aflibercept, 2 mg dosering

#### *Effektmål*

De valgte effektmål fremgår af Tabel 3-1.



Tabel 3-1. Oversigt over valgte effektmål

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
Bivirkninger, subfoveal fibrose	Kritisk	Andel patienter, som udvikler subfoveal fibrose	3 %-point
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

### 3.1 Aflibercept – 8 mg dosering

Aflibercept (Eylea) har indikation til behandling af våd AMD. Dette tillæg drejer sig om en ny dosering, 8 mg, der gives som intravitreal injektion i øjet. Behandlingshyppigheden for lægemidler til behandling af våd AMD afhænger af patientens sygdomsaktivitet og tilrettelægges i dansk klinisk praksis ved et behandlingsregime kaldet observe-and-plan-regime, hvor intervallet imellem behandlinger typisk er imellem 6-12 uger ([se Medicinrådets behandlingsvejledning vedr. våd AMD](#) for yderligere detaljer). Den nye højere dosering af aflibercept kan betyde, at behandlingsintervallet kan forlænges yderligere ift. de tidligste VEGH-hæmmere ranibizumab og aflibercept 2 mg. Se afsnit 6.1 for yderligere information. Behandlingsintervallet i de kliniske studier vedr. aflibercept 2 mg var 8 uger, selvom behandlingsintervallet har vist sig at kunne forlænges yderligere i dansk klinisk praksis.





Aflibercept har også indikation til behandling af voksne patienter med diabetisk makulaødem (DME), retinal veneokklusion (RVO) og myopisk koroidal neovaskularisering samt for tidligt fødte med visse typer af præmaturitets-retinopati. Aflibercept indgår i Medicinrådets behandlingsvejledninger vedr. våd AMD, DME og RVO.

Aflibercept er et rekombinant protein, som består af del-elementer af VEGF-receptor 1 og 2. Ved våd AMD er der en overproduktion af VEGF, som ved binding til VEGF-receptor 1 og 2 stimulerer dannelse af nye blodkar fra årehinden. Dette medfører blødninger og væskeudsivning 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 våd AMD, 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.

## 4. Metode

Bayer A/S (herefter omtalt som virksomheden) har indsendt dokumentation i form af en direkte sammenligning af aflibercept (8 mg) og aflibercept (2 mg). Medicinrådet anvender denne sammenligning til at indplacere aflibercept (8 mg) direkte i Medicinrådets behandlingsvejledning vedr. våd AMD. Medicinrådet vurderer, at denne sammenligning af aflibercept 2 mg og 8 mg også kan anvendes til at konkludere på forholdet imellem aflibercept (8 mg) og de to andre lægemidler faricimab og ranibizumab, selvom der ikke udføres en indirekte sammenligning af disse lægemidler.

Medicinrådet vurderer, at dokumentationen er udarbejdet i overensstemmelse med Medicinrådets metoder og kan danne grundlag for nærværende tillæg.

## 5. Resultater

### 5.1 Studie og populationskarakteristik: PULSAR-studiet

Nedenfor beskriver og vurderer Medicinrådet den litteratur, som ligger til grund for vurderingen.

Denne vurdering tager udgangspunkt i den direkte sammenligning af aflibercept (8 mg) og aflibercept (2 mg) fra det kliniske studie PULSAR. Derudover indgår EMA's EPAR for aflibercept [1].



**Tabel 5-1. Oversigt over kliniske studier anvendt i vurderingen**

Studienavn [NCT-nummer]	Population	Intervention	Komparator	Relevante effektmål
PULSAR [NCT04423718]*	Patienter med våd AMD	Aflibercept 8 mg	Aflibercept 2 mg	Synsstyrke (stabilisering af synet samt gennemsnitlig forbedring), livskvalitet

\*Studiet er endnu ikke publiceret, men studiet er beskrevet i EMAs EPAR [1] samt på [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov).

PULSAR er et randomiseret, multicenter, blindet fase III-studie, som undersøgte effekt og sikkerhed af aflibercept 8 mg og aflibercept 2 mg hos behandlingsnaive patienter med våd AMD. Patienter med våd AMD på  $\geq 50$  år blev randomiseret 1:1:1 til intravitreal aflibercept 2 mg (doseret hver 8. uge, Q8W n= 320), aflibercept 8 mg (doseret hver 12. uge, Q12W, n= 320) eller aflibercept 8 mg (doseret hver 16. uge, n= 320). Behandling i alle tre studie-arme blev opstartet med tre månedlige injektioner (i de respektive doser), hvorefter behandlingsregimet for hver af de tre arme blev opstartet. Opfølgningstiden i studiet var 96 uger (inkluderer 3-ugers screening).

Efter de første 16 uger af studiet blev patienterne i de to arme, som modtog aflibercept 8 mg, monitoreret for sygdomsaktivitet. Patienter med sygdomsaktivitet fik reduceret intervallerne mellem behandlinger (kunne ske i både år 1 og år 2 af studiets forløb). Patienter, som modtog 8 mg aflibercept hver 12. uge og oplevede sygdomsaktivitet ved uge 16 eller 20, overgik til en dosering hver 8. uge. Patienter, som modtog 8 mg aflibercept hver 16. uge og oplevede sygdomsaktivitet ved uge 16 eller 20, overgik til en dosering hver 12. uge. Ved efterfølgende monitoreringer blev behandlingsintervallet reduceret med 4 uger, hvis der var tegn på sygdomsaktivitet. Det korteste interval imellem behandlinger var 8 uger. I det andet år af studiet kunne patienter, som modtog aflibercept 8 mg hver 12. eller 16. uge, få forlænget behandlingsintervallet yderligere (se virksomhedens ansøgning i bilag for yderligere information). Sygdomsaktivitet blev vurderet ud fra *central subfield thickness (CST)*, synsstyrke (BCVA) og tilstedeværelse af/mangel på nye makulære blødninger.

Randomiseringen var stratificeret efter synsstyrke målt ved ETDRS bogstav score ( $\geq$  og  $<$  60 ETDRS-bogstaver) og region (Japan og resten af verden).

For at bibeholde blindingen modtog patienterne *sham*-injektioner, når de ikke modtog aktiv behandling.

Det primære effektmål var ændring i synsstyrke (BCVA) vurderet ved gennemsnitlig ændring i antal ETDRS-bogstaver uge 48 sammenlignet med baseline.

Relevante sekundære effektmål inkluderede:

- ændring i BCVA uge 60, andel af patienter, der oplevede en bedring i BCVA på  $\geq 15$  ETDRS-bogstaver.
- andel af patienter, der oplevede en forværring i BCVA på  $\geq 5$ ,  $\geq 10$  eller  $\geq 15$  ETDRS-bogstaver.



- ændringer fra baseline i National Eye Institute 25-Item Visual Function Questionnaire (NEI VFQ-25) sammensat score ved uge 48.
- gennemsnitlig ændring i central subfield tykkelse (CST) efter 60 uger samt sikkerhed.

**Tabel 5-2. Oversigt over baselinekarakteristika**

Karakteristika		PULSAR		
		Aflibercept 8 mg, Q12W N=335	Aflibercept 8 mg, Q16W N=338	Aflibercept 2 mg N=336
Alder	Gennemsnit (SD), år	74,7 (7,9)	74,5 (8,5)	74,2 (8,8)
Køn	n, kvinder, (%)	182 (54,3 %)	180 (53,3 %)	188 (56,0 %)
	n, mænd, (%)	153 (45,7 %)	158 (46,7 %)	148 (44,0 %)
Etnicitet	Kaukasier, (%)	256 (76,4 %)	260 (76,9 %)	249 (74,1 %)
	Asiat, (%)	74 (22,1 %)	77 (22,8 %)	83 (24,7 %)
	Afroameri- kaner, (%)	2 (0,6 %)	0	2 (0,6 %)
	Andet*, n (%)	4 (1,2 %)	2 (0,6 %)	2 (0,6 %)
Synsstyrke	BVCA, ETDRS- bogstaver, gennemsnit (SD)	59,9 (13,4)	60,0 (12,4)	58,9 (14,0)
	< 60 bogstaver, n (%)	141 (42,1 %)	144 (42,6 %)	136 (40,5 %)
	≥ 60 bogstaver, n (%)	194 (57,9 %)	194 (57,4 %)	200 (59,5 %)
Central <i>subfield</i> tykkelse (CST)	Mean (SD), µm	370,3 (123,7)	370,7 (132,7)	367,1 (133,6)



		PULSAR		
Type af choroidal neovaskularisering (CNV)	Klassisk og overvejende klassisk (%)	71 (21,2 %)	67 (19,8 %)	71 (21,1)
	Minimalt klassisk (%)	56 (16,7 %)	68 (20,1 %)	61 (18,2 %)
	Skjult (okkult) (%)	197 (58,8 %)	186 (55,0 %)	192 (57,1 %)
	Polypoidal Choroidal Vasculopati	1 (0,3 %)	3 (0,9 %)	2 (0,6 %)
	Retinal angiomatøs proliferation	4 (1,2 %)	5 (1,5 %)	5 (1,5 %)
Læsionsområde forbundet med CNV	Gennemsnit (SD), mm <sup>2</sup>	6,0 (4,8)	6,6 (5,5)	6,4 (5,0)
NEI VFQ-25 total score	Gennemsnit (SD)	76,4 (15,1)	77,7 (15,4)	77,8 (14,4)

\*Deltagerne har haft mulighed for at angive "andet" såvel som "flere". Dertil er der en lille %-del, der ikke har oplyst etnicitet.

Baselinekarakteristika for de inkluderede studier fremgår af Tabel 5-2. 1395 patienter blev screenet, 1011 blev randomiseret, og 1009 blev behandlet.

På tværs af behandlingsarmene var den gennemsnitlige alder ca. 75 år.

De fleste patienter i studiet havde en synsstyrke  $\geq 60$  bogstaver. Gennemsnitlig CST var ca. 370  $\mu\text{m}$  og et gennemsnitligt læsionsområde forbundet med CNV på 6,0-6,4 mm<sup>2</sup>. Ift. typen af CNV havde hovedparten af patienterne okkulte læsioner.

Ca. en fjerdedel af patienterne er asiatiske, hvilket bør være et opmærksomhedspunkt, da der findes en anden type AMD, som er væsentligt mere udtalt hos asiater end hos kaukasere. Dette kan have betydning for tolkning af data.



Fagudvalget vurderer, at baselinekarakteristika er godt balanceret mellem behandlingsarmene i studiet. Patientpopulationen er mere selekteret, end vil være tilfældet i dansk klinisk praksis, men dette vurderes primært at være relevant ift. sandsynligheden for bivirkninger. Det er dog forventeligt, at en sådan selektion vil betyde færre bivirkninger på tværs af behandlingsarme, og således ikke at det vil maskere evt. forskelle imellem behandlingsarmene. Derfor anses patientpopulationen for anvendelig ift. at sammenligne effekt og sikkerhed.

#### **CANDELA-studiet**

CANDELA er et randomiseret, fase II-studie, som undersøgte effekt og sikkerhed af aflibercept 8 mg og aflibercept 2 mg til patienter med våd AMD. Behandlingen blev opstartet med 3 månedlige injektioner efterfulgt af yderligere 2 injektioner med et 12-ugers interval. Opfølgningstiden i studiet var 44 uger. Studiet var kun blindet for patienterne, som modtog behandlingen. Grundet den korte opfølgningstid, anvender Medicinrådet ikke CANDELA-studiet i den primære analyse.

#### **5.1.1 Databehandling og analyse**

I dette afsnit er datagrundlaget, databehandlingen og analyserne beskrevet.

Vurderingen tager udgangspunkt i den direkte sammenligning af aflibercept (8 mg) og aflibercept (2 mg) fra det kliniske studie PULSAR. PULSAR-studiet er designet med henblik på at vise non-inferioritet for effekt på synsstyrke, og der er anvendt en non-inferioritets grænse på 5 EDRS-bogstaver.

Alle effektanalyser blev udført på *full-analysis*-populationen (alle randomiserede patienter i studierne, som modtog min. én injektion, grupperet ift. det lægemiddel patienten blev randomiseret til). Sikkerhedsanalyser inkluderede alle randomiserede patienter, der fik mindst én injektion (som behandlet). Patienter, hvor intervallet mellem injektioner forkortes grundet sygdomsaktivitet, blev analyseret ift. randomiseringen.

Virksomheden har opgjort effektforskellene som gennemsnitlig forskel (least-squares) fra baseline til opgørelsestidspunktet.

PULSAR-studiet er baseret på en såkaldt hypotetisk estimand – en effekt, hvor følgende *intercurrent events* var fraværende [2]– og derfor bruges målinger efter disse events ikke [3].

1. Udtræden (uanset grund) fra studiet før uge 48 i analyser af kontinuerte effektmål og uanset tidspunkt i analyser af dikotome effektmål.
2. Stop med interventionsbehandling før uge 48 i analyser af kontinuerte effektmål og uanset tidspunkt i analyser af dikotome effektmål.
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 (VEGF-hæmmere og verteporfin).



Den hypotetiske estimand er således en effekt i en population, hvor bl.a. stop pga. bivirkninger og stop pga. manglende respons ikke forekommer.

Ansøger har ikke informeret om, hvor hyppigt *intercurrent events* er. Af EPAR'en fremgår, at gennemførselsprocenten ved uge 48 (dvs. *intercurrent event 1*) var: 91,7 % i aflibercept 2 mg, 94 % i aflibercept 8Q12W og 92,3 % i aflibercept 8Q16W. Det fremgår også, at manglende compliance til behandling og ophør grundet manglende effekt er ganske sjældent (under 0,6 %). Af EPAR'en fremgår desuden, hvor mange patienter der gennemgår en vigtig protokolafvigelse, hvoraf nogle overlapper med virksomhedens definition af *intercurrent event*, og herfra kan konkluderes, at *intercurrent event 4*) og 5) også er relativt sjældent forekommende (under 1 %).

Analysen vedr. det primære effektmål samt sekundære kontinuære effektmål blev foretaget ved en *mixed model for repeated measures (MMRM)*, som imputerer manglende og ikke-brugte målinger under antagelse af *missing at random*[4]. Analyserne blev justeret for stratifikationsfaktorerne baseline synsstyrke og geografisk region. Manglende data for dikotome effektmål blev imputeret med formodning om *last-observation carried forward (LOCF)*. Våd AMD er en progressiv sygdom, hvor forværring af synet er forventeligt, hvis patienten ikke opnår effekt af den aktive behandling. Dermed vil LOCF overestimere synstyrkeniveauet for den samlede gruppe. Det forventes dog, at dette bør være tilfældet i alle behandlingsarme.

Medicinerådet vurderer, at estimandanalysen ikke reflekterer den analyse, der er relevant for dansk klinisk praksis. Dette skyldes, at behandlingsophør grundet manglende effekt defineres som et *intercurrent event*. Dermed informerer analysen primært om lægemidlernes effekt for en patientpopulation, der opnår respons, fremfor at informere om lægemidlernes effekt i en population, hvor behandlingsophør grundet manglende effekt forekommer (hvilket forventes i dansk klinisk praksis). En hypotetisk estimand kræver desuden flere antagelser end en ITT-estimand, men ved non-adherence risikerer ITT-analyser at overse[5] non-inferiority. EMA har dog anvendt virksomhedens estimand-analyse i deres vurdering, og Medicinerådet vurderer, at analysemetoden kan anvendes som grundlag for denne vurdering.

### **Tidshorisont**

De primære og sekundære effektmål opgøres ved 48-ugers opfølgningstid. Medicinerådet ønsker data med så lang opfølgningstid som muligt. Virksomheden har indsendt effektestimater efter 60- og 96-ugers opfølgningstid, som er offentliggjort ved en konference og har informeret om, at disse resultater (*data on file*) kan publiceres i denne rapport. Medicinerådet anvender resultater fra 96-ugers opfølgningstid.

### **5.1.2 Resultater pr. effektmål**

Resultater og vurdering af de kritiske og vigtige effektmål følger nedenfor.

#### **Præsentation af resultater for synsstyrke, synsstabilisering (kritisk)**

Effektmålet synsstabilisering er kritisk for patienterne, fordi det primære mål med behandling af våd AMD er at hindre yderligere synstab.



Andelen af patienter med synstab mindre eller lig med 15 ETDRS-bogstaver fra baseline til uge 48 var sammenlignelig mellem behandlingsarmene, med 92,2 % i aflibercept 8 mg (Q12W), 92,3 % i aflibercept 8 mg (Q16W) og 94,9 % i aflibercept 2 mg. Den absolutte forskel ift. aflibercept 2 mg var -2,7 %-point i 8 mg aflibercept Q12Q og -2,6 %-point i 8 mg aflibercept Q16W. Den ujusterede relative effektforskel (RR) relativ til 2 mg er 0,97 i begge 8 mg behandlingsarme.

**Table 5-3. Resultater for andel patienter, der opnår synstabilisering**

Synsstyrke (visus), synsstabilisering  (Andel patienter med synstab mindre end 15 ETDRS-bogstaver (95 % KI)	PULSAR	Forskel i absolutte tal (ift. aflibercept 2 mg)	Forskel i relative tal (ift. aflibercept 2 mg)
Aflibercept 2 mg N=336	94,9 % (95 % KI 92,0; 97,0 %)	NA	
Aflibercept 8 mg, Q12W N=335	92,2 % (95 % KI 88,8; 94,9 %)	-2,7 %-point (95 % KI -6,2; 1,1)	0,97 (95 % KI 0,9; 1,0)
Aflibercept 8 mg, Q16W N=338	92,3 % (95 % KI 88,9; 94,9%)	-2,6 %-point (95 % KI -6,5; 1,1 %)	0,97 (95 % KI 0,9; 1,0)

En subgruppeanalyse (EPAR, foretaget efter 48- og 60-ugers behandling) af hhv. asiatiske og kaukasiske patienter viste, at der er en tendens til, at asiatiske patienter responderer mere på behandling med 8 mg doseringen end kaukasiske patienter. Resultaterne for den kaukasiske patientgruppe giver dog ikke anledning til at konkludere, at effektforskellen imellem 2 og 8 mg doseringen er klinisk betydende, dvs. der ses den samme overordnede tendens som i analysen foretaget på ITT-populationen.

#### **Fagudvalgets vurdering af synsstyrke, synsstabilisering (kritisk)**

Den absolutte effektforskel imellem aflibercept 2 mg og aflibercept 8 mg er hhv. -2,7 %-point og -2,6 %-point for respektive Q12W og Q16W, hvilket er mindre end den mindste klinisk relevante forskel (MKRF). Baseret på dette vurderer fagudvalget, at der ikke er nogen klinisk betydende forskel mellem aflibercept 2 mg og 8 mg, ift. andel af patienter, der opnår synsstabilisering.

#### **Præsentation af resultater for synsstyrke, gennemsnitlig forskel (vigtig)**

Gennemsnitlig ændring i synsstyrken er et vigtigt effektmål, fordi en andel af patienter kan opnå en forbedring af synsstyrken ved behandling med VEGF-hæmmere. Fagudvalget forventer, at en synsforbedring vil afspejle sig i den gennemsnitlige synsstyrke. Den gennemsnitlige ændring i BCVA fra baseline til uge 96 var 5,6 ETDRS-bogstaver i aflibercept 8 mg (Q12W), 5,5 ETDRS-bogstaver i aflibercept 8 mg (Q16W) og 6,6 ETDRS-bogstaver i aflibercept 2 mg. Den absolutte forskel ift. aflibercept 2 mg var -1,0 ETDRS-bogstaver i 8 mg aflibercept Q12Q (95 % KI) og -1,0 ETDRS-bogstaver i 8 mg aflibercept Q16W.



**Tabel 5-4. Resultater for gennemsnitlig forskel i synsstyrke**

Synsstyrke (visus), gennemsnitlig ændring (ETDRS-bogstaver (95 %KI)	PULSAR	Forskel i absolutte tal (ift. aflibercept 2 mg)
Aflibercept 2 mg N=336	6,6 (95 % KI 5,2;8,0)	
Aflibercept 8 mg, Q12W N=335	5,6 (95 % KI 4,1;7,1)	-1,0 (95 % KI -2,8; -0,8)
Aflibercept 8 mg, Q16W N=338	5,5 (95 % KI 4,1;7,0)	-1,1 (95 % KI -2,9; -0,7)

**Fagudvalgets vurdering af synsstyrke, gennemsnitlig forskel (vigtig)**

Fagudvalget vurderer, at der ikke er nogen klinisk betydende forskel mellem aflibercept 2 mg og 8 mg, ift. gennemsnitlig forskel i synsstyrke.

**Præsentation af resultater for livskvalitet (vigtig)**

Den justerede gennemsnitlige livskvalitet målt ved VFQ-25 i uge 48 var 4,2 point i aflibercept 8 mg (Q12W), 3,5 point i aflibercept 8 mg (Q16W) og 3,4 point i aflibercept 2 mg. Den absolutte forskel ift. aflibercept 2 mg var -0,7 point i 8 mg aflibercept Q12Q og -0,9 point i 8 mg aflibercept Q16W.

**Tabel 5-5. Resultater for livskvalitet**

Livskvalitet, gennemsnitlig ændring (Point (95 %KI)	PULSAR	Forskel i absolutte tal (ift. aflibercept 2 mg)
Aflibercept 2 mg N=266	4,2 (95 % KI 2,9;5,6)	
Aflibercept 8 mg, Q12W N=285	3,5 (95 % KI 2,1;4,9)	-0,7 (95 % KI 2,4;0,9)
Aflibercept 8 mg, Q16W N=266	3,4 (95 % KI 1,9;4,8)	-0,9 (95 % KI -2,6;0,8)

**Fagudvalgets vurdering af livskvalitet (vigtig)**

Fagudvalget vurderer, at der ikke er nogen klinisk betydende forskel mellem aflibercept 2 mg og 8 mg, ift. effekt på livskvalitet.





### Præsentation af resultater for subfoveal fibrose (vigtigt)

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.

I aflibercept 2 mg-armen var der i uge 96 1,5 % af patienterne, der havde udviklet makulær fibrose, mens dette var tilfældet for hhv. 1,2 % og 0,9 % af patienterne i hhv. 8Q12W og 8Q16W aflibercept 8 mg-armene. Den ujusterede relative effektforskel (RR) relativ til 2 mg er hhv. 0,8 og 0,6 i 8Q12W- og 8Q16W-behandlingsarmene.

**Tabel 5-6. Resultater, andel, der udvikler makulær fibrose**

Subfoveal fibrose (Andel patienter, som udvikler subfoveal fibrose (95 % KI)	PULSAR	Forskel i absolutte tal (ift. aflibercept 2 mg)	Forskel i relative tal (ift. aflibercept 2 mg)
Aflibercept 2 mg N=336	1,5 % (95 % KI 0,5; 3,4 %)	NA	
Aflibercept 8 mg, Q12W N=335	1,2 % (95 % KI 0,3; 3,0)	-0,3 %-point (95 % KI -2,4; 1,7)	0,8 (95 % KI 0,2; 3,0)
Aflibercept 8 mg, Q16W N=338	0,9% (95 % KI 0,2; 2,6%)	-0,6 %-point (95 % KI -2,7; 1,3)	0,6 (95 % KI 0,1; 2,5)

### Fagudvalgets vurdering af subfoveal fibrose (vigtig)

Fagudvalget vurderer, at der ikke er nogen klinisk betydende forskel mellem aflibercept 2 mg og 8 mg, ift. risiko for at udvikle subfoveal fibrose.

### Præsentation af resultater for behandlingskrævende inflammation (vigtig)

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

Virksomheden har indleveret data for intraokulær inflammation efter 96-ugers behandling, men har ikke oplyst, hvorvidt bivirkningen var behandlingskrævende.



**Tabel 5-7. Resultater behandlingskrævende inflammation**

(Andel patienter, som udvikler behandlingskrævende inflammation, % (95 %KI))	PULSAR	Forskel i absolutte tal (ift. aflibercept 2 mg)	Forskel i relative tal (ift. aflibercept 2 mg)
Aflibercept 2 mg N=336	2,1 % (95 % KI 0,8; 4;3 %)	NA	
Aflibercept 8 mg, Q12W N=335	1,8 % (95 % KI 0,7; 3,9 %)	-0,3 %-point (95 % KI -2,7; 2,0%)	0,9 (95 % KI 0,3; 2,5 %)
Aflibercept 8 mg, Q16W N=338	0,9 % (95 % KI 0,2;2,6%)	-1,2 %-point (95% KI 3,5;0,8 %)	0,4 (95 % KI 0,1;1,6 %)

#### **Fagudvalgets vurdering af behandlingskrævende inflammation (vigtigt)**

Den absolutte effektforskel imellem aflibercept 2 mg og hhv. aflibercept 8 mg Q12W og Q16W er -0,3 og 1,2 %-point, hvilket er mindre end den mindste klinisk relevante forskel. På det nuværende grundlag vurderer fagudvalget, at det ikke kan konkluderes, at der er flere tilfælde af behandlingskrævende inflammation ved behandling med aflibercept 8 mg.

#### **5.1.3 Bivirkninger (vigtigt)**

I behandlingsvejledningen har fagudvalget gennemgået uønskede hændelser fremfor bivirkninger, da der i flere studier ikke var opgjort bivirkninger. Fagudvalget har valgt at gennemgå alvorlige uønskede hændelser for vurderingen af aflibercept for at være konsekvent ift. behandlingsvejledningen. Effektmålene vil dog blive benævnt som i protokollen samt behandlingsvejledningen (dvs. bivirkninger fremfor uønskede hændelser).

For del-effektmålet *andel patienter, som oplever alvorlige bivirkninger*, har fagudvalget i behandlingsvejledningen fokuseret på summen af okulære og non-okulære bivirkninger. Fagudvalget accepterer dog virksomhedens tilgang ift. at opdele effektmålet i hhv. alvorlige okulære og alvorlige non-okulære uønskede hændelser. Opgørelsen er efter 96-ugers behandling.

**Tabel 5-8. Resultater alvorlige okulære bivirkninger**

Andel patienter, som udvikler okulære bivirkninger, % (95 %KI)	PULSAR	Forskel i absolutte tal (ift. aflibercept 2 mg)	Forskel i relative tal (ift. aflibercept 2 mg)
Aflibercept 2 mg N=336	1,2 % (95 % KI 0,3; 3,0)		NA
Aflibercept 8 mg, Q12W N=335	3,0 % (95 % KI 1,4; 5,4)	1,8 %-point (95 % KI -0,4; 4,4)	2,5 (95 % KI 0,8; 7,9)
Aflibercept 8 mg, Q16W N=338	3,0 % (95 % KI 1,4; 5,4)	1,8 %-point (95 % KI -0,4; 4,3)	2,49 (95 % KI 0,8; 7,9)

**Tabel 5-9. Resultater non-okulære bivirkninger**

Andel patienter, som udvikler non-okulære bivirkninger, % (95 %KI)	PULSAR	Forskel i absolutte tal (ift. aflibercept 2 mg)	Forskel i relative tal (ift. aflibercept 2 mg)
Aflibercept 2 mg N=336	19,6 % (95 % KI 15,5; 24,3)	NA	NA
Aflibercept 8 mg, Q12W N=335	21,8 % (95 % KI 17,5; 26,6)	2,2 %-point (95 % KI -4,0; 8,3)	1,1 (95 % KI 0,8; 1,5)
Aflibercept 8 mg, Q16W N=338	18,9 % (95 % KI 14,9; 23,5)	-0,7 %-point (95 % KI -6,7; 5,3)	0,96 (95 % KI 0,7; 1,3)

**Kvalitativ gennemgang af bivirkninger**

I produktresuméet vedr. aflibercept [6] 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.

#### **Fagudvalgets vurdering af bivirkninger (vigtigt)**

I aflibercept 2 mg-armen var der 1,2 % af patienterne, der udviklede en alvorlig okulær hændelse, mens dette var tilfældet for 3,0 % af patienterne i hhv. aflibercept 8 mg Q12Q- og Q16Q-armene. Dette resulterer i en forskel på 1,8 %-point, hvilket er mindre end den mindste klinisk relevante forskel. Estimatet for de relative effektforskelle er på 2,5 i begge 8 mg-behandlingsarme relative til 2 mg-behandlingsarmen, men da konfidensintervallet er meget bredt og inkluderer 1, kan det ikke konkluderes, at der er flere okulære bivirkninger ved 8 mg-doseringen.

I aflibercept 2 mg-armen var der 19,6 % af patienterne, der udviklede en alvorlig non-okulær hændelse, mens dette var tilfældet for 21,8 % og 18,9 % af patienterne i hhv. aflibercept 8 mg Q12Q- og Q16Q-armene. Dette resulterer i en forskel på hhv. 2,2 og -0,7 %-point i aflibercept 8 mg Q12Q- og Q16Q-armene, hvilket er mindre end den mindste klinisk relevante forskel. Estimatet for de relative effektforskelle er på hhv. 1,1 og 0,9 i 8Q12W- og 8Q16W-armene relative til 2 mg-behandlingsarmen. Således indikerer data ikke, at der er forskel på alvorlige ikke-okulære bivirkninger.

Baseret på dette vurderer fagudvalget, at der ikke er væsentlig forskel imellem aflibercept 2 mg og aflibercept 8 mg, ift. alvorlige uønskede hændelser baseret på det foreliggende datagrundlag. Fagudvalget er opmærksomt på, at bivirkninger ved 8 mg doseringen bør følges tæt i de første år efter markedsføringstilladelsen.

#### **5.1.4 Risiko for bias**

Vurdering af risikoen for bias ved *Cochrane risk of bias tool 2.0* ved de enkelte studier fremgår af bilag 1.

#### **5.1.5 Fra evidens til anbefaling**

Den direkte sammenligning viser, at aflibercept 2 mg og 8 mg er ligeværdige, hvad angår effekt og sikkerhed. For effektmålene synsstabilisering, gennemsnitlig ændring i synsstyrke og livskvalitet vurderer fagudvalget, at der ikke kan påvises en forskel mellem de to doseringer. Ift. forekomsten af behandlingskrævende inflammationer og subfoveal fibrose er konfidensintervallet for den relative risiko meget bredt og inkluderer 1. På det nuværende grundlag vurderer fagudvalget, at det ikke kan konkluderes, at der er flere tilfælde af disse bivirkninger ved behandling med aflibercept 8 mg. Ligeledes vurderer fagudvalget, at der ikke er forskel imellem de to doseringer af aflibercept ift. alvorlige uønskede hændelser.



## 6. Øvrige forhold

### 6.1 Injektionsfrekvens

Nedenfor følger en redegørelse for den samlede mængde af aflibercept 8 mg, der er anvendt som behandling af våd AMD i 5,4 år i det kliniske sammenligningsgrundlag.

Jf. EMA's EPAR estimerer populations-farmakokinetiske analyser, at aflibercept 8 mg har potentiale til at udøve intraokulær effekt 6 uger længere end aflibercept 2 mg-doseringen.

Fagudvalget har endnu ikke klinisk erfaring med at benytte aflibercept 8 mg til behandling af våd AMD-patienter, og derfor foreligger der ikke dansk data vedr. administrationsfrekvens. I det kliniske studie benyttes en "fixed-dose" administrationsfrekvens af aflibercept 2 mg, mens der i dansk klinisk praksis forsøges at forlænge intervallet mellem behandlinger, hvis patienterne ikke viser tegn på sygdomsaktivitet. Derfor kan administrationsfrekvens vedr. aflibercept 2 mg fra studiet ikke benyttes direkte, ift. at vurdere om aflibercept 8 mg skal administreres færre gange end aflibercept. Derfor benytter fagudvalget informationen fra dansk klinisk praksis vedr. aflibercept 2 mg (observe-and-plan regime), som er gennemgået i [Medicinrådets behandlingsvejledning vedr. lægemidler til behandling af våd AMD](#), og beror sig på data fra de kliniske studier vedr. aflibercept 8 mg.

**Tabel 6-1. PULSAR-data vedr. injektionsfrekvens i 2. år af behandlingen**

	Aflibercept 2 mg Q8W	Aflibercept 8 mg Q12W	Aflibercept 8 mg Q16W
n	286	291	292
Gennemsnit (SD)	5,8 (0,5)	3,7 (1,0)	3,0 (1,2)
Median	6,0	3,0	3,0
Min, Max	0, 6	2, 7	1, 6

Studiedata fra PULSAR viser, at der i det andet år af behandlingen i gennemsnit anvendes 3,7 injektioner, hvis der anvendes et behandlingsregime hver 12. uge, og 3,0 injektioner, hvis der anvendes et behandlingsregime hver 16. uge. Virksomheden har oplyst om den gennemsnitlige injektionsfrekvens i det første år af PULSAR-studiet.



PULSAR studiet viser, at der er 75 % af patienterne i aflibercept 8 mg Q12W-armen, som forbliver på et 12-ugers behandlingsregime, mens 70 % af patienterne i aflibercept 8 mg Q16W-armen forbliver på et 16-ugers behandlingsregime. Da der er en stor del patienter i studiet, som starter på hhv. 16- og 12-ugers intervaller, hvor intervallet forkortes, da de oplever sygdomsaktivitet, forventer fagudvalget, at den danske algoritme til forlængelse af injektionsintervaller vil benyttes til 8 mg doseringen på samme vis som til de øvrige lægemidler. Dermed forventes det, at der vil anvendes 7 injektioner i det første år af patienternes behandling, med en antagelse om at patienterne forsøges forlænget til 12-ugers behandlingsinterval.

Hvis det gennemsnitlige antal injektioner beskrevet i tabel 6-10 anvendes til at beregne de resterende års behandling (i et gennemsnitligt dansk behandlingsforløb), resulterer dette i hhv. 23,3 injektioner for aflibercept 8 mg Q12W og 20,2 injektioner for aflibercept 8 mg Q16W hen over 5,4 år. Medicinrådet beror sig på, at 75 % af patienterne i 8Q12-armen forbliver på et 12-ugers interval, og der er 64 % af patienterne, som efter de første 2-års behandling er på et Q16-doseringsinterval eller længere. Hvis denne fordeling anvendes for at beregne en forventet gennemsnitlig injektionsfrekvens for patienter, som modtager aflibercept, resulterer dette i 21,3 injektioner i løbet af et gennemsnitligt behandlingsforløb på 5,4 år.

Som beskrevet i [Medicinrådets behandlingsvejledning vedr. lægemidler til behandling af våd AMD](#) anvendes der i dansk klinisk praksis gennemsnitligt 4,9 injektioner af aflibercept 2 mg i patienternes andet år af behandlingen og 28,3 injektioner for et gennemsnitligt behandlingsforløb på 5,4 år.



## 7. Referencer

1. EMA. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) Assessment report aflibercept 8 mg [internet]. 2023. Tilgængelig fra: [www.ema.europa.eu/contact](http://www.ema.europa.eu/contact)
2. ICH. 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)
3. BAYER. Statistical analysis plan\_pulsar.
4. Parra CO, Daniel RM, Bartlett JW. Hypothetical Estimands in Clinical Trials: A Unification of Causal Inference and Missing Data Methods. 2022 [citeret 5. marts 2024];15(2):421–32. Tilgængelig fra: <https://doi.org/10.1080/19466315.2022.2081599>
5. Mo Y, Lim C, Watson JA, White NJ, Cooper BS. Non-adherence in non-inferiority trials: pitfalls and recommendations. BMJ [internet]. 2020 [citeret 9. april 2024];370. Tilgængelig fra: <https://www.bmj.com/content/370/bmj.m2215>
6. EMA. Aflibercept product characteristics.



## 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 PULSAR-studie**

Bias	Risiko for bias	Uddybning
Bias i randomiseringsprocessen	Lav	Randomisering er foretaget ved brug af interactive web system, og der anvendes sham-injektioner til at maskere forskelle i behandlingsregimer. Der er ingen større forskelle i baselinekarakteristikken, der kunne indikere ubalance i randomiseringen.
Bias pga. afvigelser fra de intenderede interventioner	Lav	Studiet er dobbeltblindet og randomiseret.
Bias pga. manglende data for effektmål	Høj	Ved uge 96 er der et frafald på cirka 10 %. Dertil kommer yderligere slettede målinger. Imputeringsmodellen inkluderer kun baseline BCVA 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 PULSAR-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)