

Medicinrådets protokol for vurdering af brolucizumab til behandling af våd aldersrelateret makuladegeneration

Om Medicinrådet

Medicinrådet er et uafhængigt råd, som udarbejder anbefalinger og vejledninger om lægemidler til de fem regioner.

Medicinrådet vurderer, om nye lægemidler og indikationsudvidelser kan anbefales som mulig standardbehandling og udarbejder fælles regionale behandlingsvejledninger.

Nye lægemidler vurderes i forhold til effekt, eksisterende behandling og pris. Det skal give lavere priser og lægemidler, der er til størst mulig gavn for patienterne.

De fælles regionale behandlingsvejledninger er vurderinger af, hvilke lægemidler der er mest hensigtsmæssige til behandling af patienter inden for et terapiområde og dermed grundlag for ensartet høj kvalitet for patienterne på tværs af sygehuse og regioner.

Om protokollen

Protokollen er grundlaget for Medicinrådets vurdering af et nyt lægemiddel. Den indeholder et eller flere kliniske spørgsmål, som den ansøgende virksomhed skal besvare i den endelige ansøgning, og som Medicinrådet skal basere sin vurdering på.

Lægemidlet vurderes efter Håndbog for Medicinrådets proces og metode vedr. nye lægemidler og indikationsudvidelser – version 2. Se Medicinrådets [metodehåndbog](#) for yderligere information.

Dokumentoplysninger

Godkendelsesdato	27. februar 2020
Ikrafttrædelsesdato	28. februar 2020
Dokumentnummer	73334
Versionsnummer	1.0

Fremkommer der nye og væsentlige oplysninger i sagen af betydning for protokollens indhold, kan Medicinrådet tage protokollen op til fornyet behandling. Det samme gælder, hvis der er begået væsentlige fejl i forbindelse med sagsbehandlingen vedrørende protokollen. Hvis Medicinrådet foretager ændringer i protokollen, vil ansøgende virksomhed få besked.

© Medicinrådet, 2020. Publikationen kan frit refereres med tydelig kildeangivelse.

Medicinrådet, Dampfærgevej 27-29, 3. th., 2100 København Ø

www.medicinraadet.dk

Sprog: dansk

Format: pdf

Udgivet af Medicinrådet, 28. februar 2020

Indhold

1	Lægemiddelinformationer	3
2	Forkortelser	4
3	Formål.....	5
4	Våd aldersrelateret makuladegeneration (våd AMD).....	5
4.1	Nuværende behandling	7
4.2	Brolucizumab	8
5	Kliniske spørgsmål	8
5.1	Klinisk spørgsmål 1	8
5.2	Valg af effektmål	9
6	Litteratursøgning.....	12
7	Databehandling og analyse	13
8	Andre overvejelser	14
9	Referencer.....	14
10	Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet.....	16
11	Versionslog	17
12	Bilag 1: Søgestreng	17

1 Lægemiddelinformationer

Lægemidlets oplysninger	
Handelsnavn	Beovu
Generisk navn	Brolucizumab
Firma	Novartis
ATC-kode	S01LA06
Virkningsmekanisme	Brolucizumab er et monoklonalt antistof, som hæmmer vascular endothelial growth factor A (VEGF-A), og derved forhindrer binding til VEGF receptorer. Ved våd AMD er der en overproduktion af VEGF, som stimulerer dannelse af nye blodkar fra årehinden. Dette medfører blødninger og væskeudsivning med en destruktiv effekt på nethindens væv til følge. Ved at hæmme VEGF-A mindsker brolucizumab væske ophobningen, hvorved synstabet stoppes.
Administration/dosis	Administreres som en indsprøjtning i øjets glaslegeme (intravitreal injektion). Anbefalet dosis er 6 mg (0,05 ml) administreret hver 4. uge for de tre første doser. Derefter kan lægen tilpasse behandlingsintervallerne baseret på patientens sygdomsaktivitet. Det anbefales, at sygdomsaktiviteten vurderes efter 16 uger (4 måneder). Hos patienter uden sygdomsaktivitet kan behandling hver 12. uge overvejes. Hos patienter med sygdomsaktivitet kan behandling hver 8. uge overvejes.
Forventet EMA-indikation	Voksne patienter til behandling af neovaskulær (våd) aldersrelateret makuladegeneration (AMD).

2 Forkortelser

AMD:	Aldersrelatereret makuladegeneration
CI:	Konfidensinterval (<i>Confidence interval</i>)
DME:	Diabetisk makulaødem (<i>Diabetic macula edema</i>)
EMA:	Det Europæiske Lægemiddelagentur (<i>European Medicines Agency</i>)
ETDRS:	<i>Early Treatment Diabetic Retinopathy Study</i>
GRADE:	System til vurdering af evidens (<i>Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation</i>)
HR:	<i>Hazard ratio</i>
OCT:	Optisk kohærens tomografi (<i>Optical coherence tomography</i>)
OR:	<i>Odds ratio</i>
PICO:	<i>Population, intervention, comparator and outcome</i>
PIGF:	Placental vækstfaktor (<i>placental growth factor</i>)
RADS:	Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin
RR:	<i>Risk ratio</i>
RVO:	Retinal veneokklusion
VEGF:	<i>Vascular endothelial growth factor</i>
VFQ:	<i>Visual Function Questionnaire</i>

3 Formål

Protokollen har til formål at definere de kliniske spørgsmål, der ønskes belyst i vurderingen af brolocizumab som mulig standardbehandling af patienter med våd aldersrelateret makuladegeneration (våd AMD). I protokollen angives en definition af population(er), komparator(er) og effektmål, der skal præsenteres i den endelige ansøgning, samt de metoder der ønskes anvendt til den komparative analyse. Arbejdet med protokollen er igangsat på baggrund af den foreløbige ansøgning vedrørende brolocizumab modtaget den 22. november 2019.

Protokollen danner grundlag for den endelige ansøgning for vurdering af brolocizumab sammenlignet med dansk standardbehandling. Alle effektmål, der er opgivet i denne protokol, skal besvares med en sammenlignende analyse mellem brolocizumab og aflibercept af både absolutte og relative værdier for de udspecificerede populationer i de angivne måleenheder (se tabel 2). Litteratursøgning og databehandling udføres som beskrevet i protokollen.

4 Våd aldersrelateret makuladegeneration (våd AMD)

Der findes to typer aldersrelateret makuladegeneration (AMD): våd og tør. Der findes på nuværende tidspunkt ingen EMA-godkendt medicinsk behandling til tidlig eller sen tør AMD. AMD rammer aldersgruppen over 50 år og er den hyppigste årsag til svagsynethed og social blindhed i Danmark. Ved social blindhed forstås en synsstyrke $\leq 0,1$ på det bedste øje, hvilket medfører problemer med at færdes socialt, se tabel 1. Denne synsstyrke svarer til optagelseskriteriet i Dansk Blindesamfund.

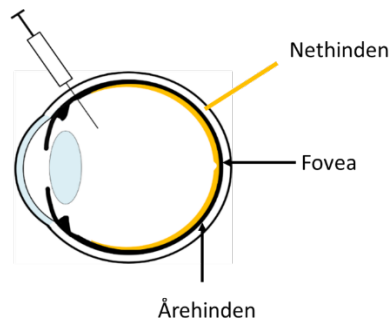
Tabel 1: Oversigt over ETDRS synsstyrke-måleskalaen

Funktion	Bogstaver (ETDRS*)	Decimalværdi
"Normalt syn"	85	1,0
Kørekortgrænse	70	0,5
Læseproblemer	60	0,33
"Social blindhed"	35	0,1

* Early Treatment of Diabetic Retinopathy Study.

Våd AMD udgør ca. 15–20 % af alle AMD tilfælde. Våd AMD er en kronisk øjensygdom i den centrale del af nethinden (makula, kaldes også 'den gule plet'), se figur 1 [1]. Sygdommen er kendetegnet ved tiltagende og vedvarende svækkelse af det skarpe syn. Sygdommen begynder hyppigst i det ene øje, men hos 20–25 % af patienterne påvirkes begge øjne. Globalt er sygdommen årsag til 8,7 % af alle tilfælde af blindhed [2]. Forekomsten af våd AMD er stigende, primært på grund af det øgede antal ældre patienter [3].

Figur 1, øjets opbygning

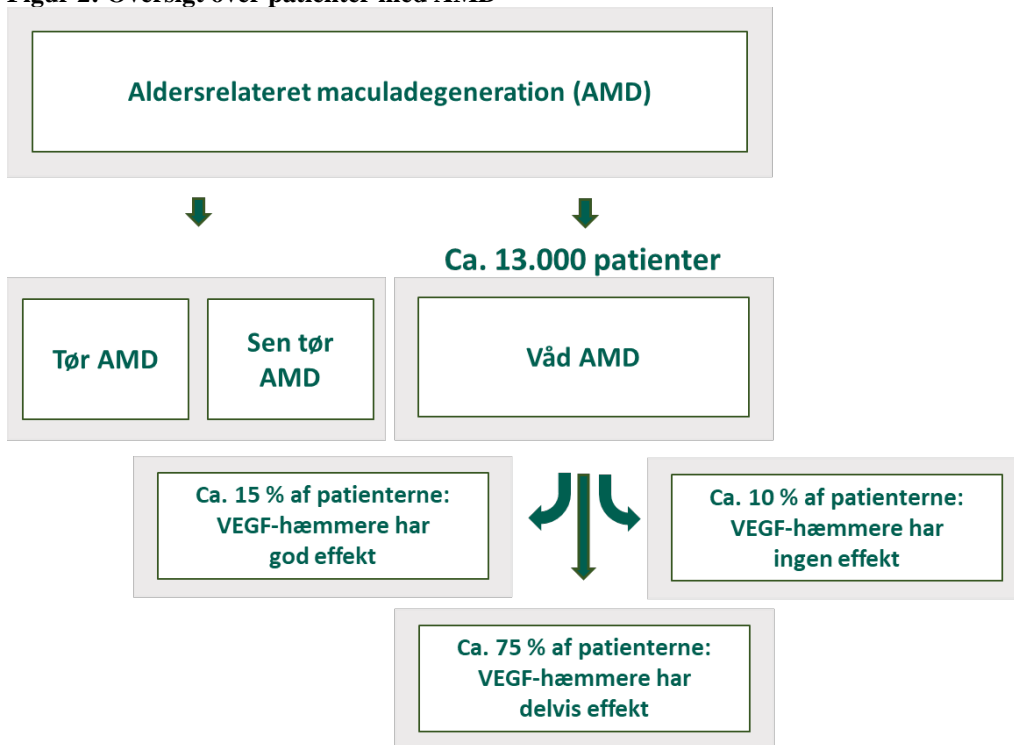


Nethinden ses her illustreret ved den gule farve. Den pigmenterede årehinde ligger bag nethinden, det er her dannelsen af nye blodkar opstår, som medfører våd AMD. Makula fremgår ikke af figuren, men er det centrale område af nethinden omkring fovea. Fovea ses som en fordybning i makula, og er ansvarlig for det skarpeste syn. VEGF-hæmmere injiceres ind i øjenets glaslegeme (intravitreal injektion). Lægemidlerne kan herfra virke på årehinden.

Våd AMD udvikler sig ofte hurtigt efter diagnostidspunktet, og vil i de fleste tilfælde, hvis ubehandlet, medføre et større synstab. Sygdommen er defineret ved dannelsen af nye blodkar udgående fra årehinden [4]. Nydannelsen af blodkar stimuleres blandt andet af høje niveauer af vascular endothelial growth factor (VEGF) [5]. De nydannede blodkar er skrøbelige og lækker væske, som ophobes og danner ødem under eller inde i nethinden. Væskeophobningen kan medføre fortykkelse af den centrale del af makula og at der dannes en øget mængde væske (ødem) [6]. Disse forandringer resulterer i tiltagende synstab. Patienten vil typisk opleve fremadskridende synsforvrængning, blinde pletter i synsfeltet og problemer med læsning [7]. Diagnosen stilles ved detaljerede øjenundersøgelser, som indeholder optisk kohærens tomografi (OCT) scanning, oftalmoskopi (inspektion eller foto af nethinden) og kontrastundersøgelser.

Gruppen af patienter med våd AMD er heterogen, med forskellig sygdomsaktivitet, hvorfor behandlingsforløbet kan variere fra patient til patient. Våd AMD kan opdeles på baggrund af effekten af behandling med VEGF-hæmmere, se figur 2. På nuværende tidspunkt kan man ikke afgøre, hvor god effekt patienten vil have af behandlingen, før effekten af den indledende støddosis (bestående af tre injektioner) er vurderet.

Figur 2: Oversigt over patienter med AMD



Der er ca. 13.000 patienter med våd AMD i Danmark. Sygdommen kan opdeles på baggrund af effekten af behandlingen, dvs. om VEGF-hæmmere har god, delvis eller ingen effekt.

4.1 Nuværende behandling

Det primære formål med behandling af våd aldersrelateret makuladegeneration (AMD) er at hindre synstabet yderligere, sammenlignet med synsstyrken ved opstart af behandling. Derudover vil visse patienter have så god effekt af behandling, at synsforbedring er mulig.

Virkningsmekanisme VEGF-hæmmere

Ved våd AMD er der en overproduktion af VEGF, som stimulerer dannelse af nye blodkar fra årehinden. Dette medfører blødninger og væskeudsivning med en destruktiv effekt på nethindens væv til følge. VEGF-hæmmere er antistoffer, som binder VEGF-A og derved hæmmer dannelsen af nye blodkar og dermed udsivningen af væske. Aflibercept har en bredere virkning ved også at hæmme placentar vækstfaktor (PIGF).

Behandling med VEGF-hæmmere

Behandling med VEGF-hæmmere blev introduceret i Danmark i 2006 og er i dag 1. linje behandling ved våd AMD. RADS ligestillede i 2016 to VEGF-hæmmere, aflibercept og ranibizumab, til behandling af patienter med våd AMD [8]. Aflibercept er 1. valg i lægemiddelrekommandationen [9]. Et dansk studie har vist, at incidensen af social blindhed er faldet med over 50 % fra 2000 til 2010 efter introduktionen af VEGF-hæmmer behandling [10].

Forbrug af VEGF-hæmmere i Danmark

Behandling med VEGF-hæmmere, samt monitorering af behandlingsresponsen, foregår i sygehusregi på udvalgte øjenafdelinger fordelt i alle landets regioner. Tidlig diagnosticering og behandling, samt tæt opfølgning er essentiel, da sen diagnosticering og underbehandling kan føre til ødelæggelse af nethinden og uopretteligt synstab [6].

Øjnelægerne anvender i dag primært OCT til at vurdere sygdomsaktivitet samt til at vejlede deres behandlingsbeslutninger. Andre tegn på sygdomsaktivitet, som eksempelvis blødninger, medtages også i vurderingen. Det er vist, at en kvalitativ vurdering af OCT-scanninger er bedre til at opdage væske i makula, dvs. tidlige tegn på sygdomsaktivitet, end anvendelse af synstest [11]. Dette muliggør behandling før væskeophobningen har medført varigt synstab.

Da behandlingen foretages per øje, finder fagudvalget det mest relevant at opgøre, hvor mange øjne, frem for hvor mange patienter, der behandles. Således vurderer fagudvalget, at der hvert år er ca. 4.000 øjne, som kvalificerer til opstart med en VEGF-hæmmer. Antallet af øjne, som var i behandling for våd AMD i Danmark i 2019, estimerer fagudvalget til ca. 16.000. Fagudvalget vurderer, at ca. 60 % af patienterne fortsætter behandlingen mere end 12 måneder. Ca. 4 % af patienterne vil have gavn af livslang behandling. Ud over de ovennævnte grunde, kan ophør skyldes udvikling af fibrose, eller ubehag ved administrationen af behandlingen. Fagudvalget vurderer, at sidstnævnte kun gælder et fåtal af patienter.

4.2 Brolucizumab

Brolucizumab er et monoklonalt antistof, som hæmmer vascular endothelial growth factor A (VEGF-A) og dermed forhindrer at stoffet bindes til VEGF-receptorer.

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

Den anbefalede dosis er 6 mg (0,05 ml), administreret som en injektion i øjets glaslegeme, dvs. en intravitreal injektion. Behandling med brolucizumab opstartes med en støddosis svarende til tre doser med en måneds mellemrum. Herefter skal sygdomsaktiviteten vurderes og efterfølgende behandling tilrettelægges afhængigt af sygdomsaktiviteten. Hvis der ved en kontrol opdages fortykkelse af nethinden (ødem), blødning i makulaområdet eller synstab, er dette udtryk for sygdomsaktivitet. Efter de første 3 doser, skal patienten til en kontrol hvor sygdomsaktiviteten undersøges. Hos patienter med lav sygdomsaktivitet vil administrationsfrekvensen være hver 12. uge. Hos patienter med høj sygdomsaktivitet vil administrationsfrekvensen være hver 8. uge. Lægen kan individualisere behandlingen yderligere baseret på sygdomsaktivitet.

5 Kliniske spørgsmål

5.1 Klinisk spørgsmål 1

Hvad er værdien af brolucizumab sammenlignet med aflibercept til voksne patienter med våd AMD?

Population

Voksne patienter med våd aldersrelateret makuladegeneration, som ikke tidligere har modtaget behandling.

Intervention

Brolucizumab

Komparator

Aflibercept

Dosering og administrationsfrekvens for hver enkelt lægemiddel, vil være som anvendt i studierne.

Effekt mål

Se tabel 2

5.2 Valg af effektmål

Tabel 2 summerer de valgte effektmål, deres vigtighed, den mindste klinisk relevante forskel og effektmålsgruppe. I forbindelse med justeringen af Medicinrådets metodehåndbog, som trådte i kraft den 1. januar 2019, vil absolutte effektforskelle fremover blive kategoriseret ud fra konfidensintervaller (tabel 3, side 29 i metodehåndbogen). Det er for at sikre, at absolutte og relative effektforskelle vurderes og kategoriseres med udgangspunkt i de samme overordnede principper – herunder, at der tages hensyn til den usikkerhed et punkt estimat er behæftet med. For kategorien ”merværdi af ukendt størrelse” forudsætter Medicinrådet, at alle værdier i konfidensintervallet ligger tættere på den mindste klinisk relevante forskel end på 0 (ingen effektforskel). Kategorien ”negativ værdi” forudsætter omvendt, at ingen værdier i konfidensintervallet er tættere på 0 (ingen effektforskel) end på den negative mindste klinisk relevante forskel. Derfor vil konfidensintervallets grænser blive sammenholdt med det halve af den mindste klinisk relevante forskel (i de tilfælde, hvor et konfidensinterval forventes at være tilgængeligt).

For alle effektmål ønskes både absolutte og relative værdier, jf. ansøgningsskemaet. Der ønskes både punkt estimater og konfidensintervaller (for de absolutte værdier ønskes dog ikke konfidensintervaller, hvor metoderne til beregning af disse ikke er veldefinerede). For de absolutte værdier, hvor der kan beregnes konfidensintervaller efter veldefinerede metoder, vurderes den kliniske relevans (værdi), jf. tabel 3 i Medicinrådets håndbog for vurdering af nye lægemidler. For de relative værdier vurderes den kliniske relevans (værdi), jf. væsentlighedskriterierne beskrevet i Medicinrådets håndbog. De relative effektestimater skal angives i relativ risiko (RR) eller hazard ratio (HR). Hvis studierne resulterer i en odds ratio (OR), skal denne transformeres til relativ risiko, jf. appendiks 2 i Medicinrådets håndbog. Det skal begrundes i ansøgningen, hvis der afviges fra de ønskede effektmål.

Tabel 2. Oversigt over valgte effektmål. For hvert effektmål er angivet deres vigtighed. For kritiske og vigtige effektmål er desuden angivet den mindste klinisk relevante forskel samt indplacering i de tre effektmålsgrupper (”dødelighed” ”livskvalitet, alvorlige symptomer og bivirkninger” og ”ikkealvorlige symptomer og bivirkninger”).

Effektmål*	Vigtighed	Effektmålsgruppe	Måleenhed	Mindste klinisk relevante forskel
Synsstyrke (visus), synsstabilisering	Kritisk	Livskvalitet, alvorlige symptomer og bivirkninger	Andel patienter med synstab mindre end 15 ETDRS-bogstaver.	5 procentpoint
Synsstyrke (visus), gennemsnitlig forskel	Vigtig	Livskvalitet, alvorlige symptomer og bivirkninger	Gennemsnitlig ændring i antal af ETDRS-bogstaver.	10 ETDRS-bogstaver
Bivirkninger, subfoveal fibrose	Kritisk	Livskvalitet, alvorlige symptomer og bivirkninger	Andel patienter, som udvikler subfoveal fibrose.	3 procentpoint
Bivirkninger	Vigtigt	Livskvalitet, alvorlige symptomer og bivirkninger	Andel patienter, der oplever alvorlige bivirkninger.	5 procentpoint
			Andel patienter med behandlingskrævende inflammation.	3 procentpoint
			Kvalitativ gennemgang af bivirkningstyperne med henblik på at vurdere alvorlighed, håndterbarhed og tyngde.	Narrativ vurdering

Livskvalitet	Vigtigt	Livskvalitet, alvorlige symptomer og bivirkninger	Gennemsnitlig ændring i patientoplevet livskvalitet bedømt ved Visual Function Questionnaire (VFQ)	5 procentpoint
--------------	---------	---	--	----------------

* For alle effektmål ønskes data med længst mulig opfølgningstid.

Fagudvalget ønsker data med en så lang opfølgningstid som muligt, dog minimum 12 måneder. Hvis der er forskel på måden, hvormed de enkelte effektmål opgøres på tværs af studier, vil fagudvalget vurdere, hvorvidt effektmålene er sammenlignelige.

Kritiske effektmål

Synsstyrke (visus)

Patienter med våd AMD, der ikke modtager behandling, vil oftest opleve tab af synsstyrke. Det primære formål med behandling af våd AMD er derfor at hindre yderligere synstab. Derudover vil visse patienter have så god effekt af behandling, at synsforbedring er mulig. I klinisk praksis kan man ved den nuværende behandling opnå, at 90 % af patienter opnår synsstabilisering eller forbedring af synet.

Synsstyrken måles med Early Treatment of Diabetic Retinopathy Study (ETDRS)-skalaen [12]. Et studie af våd AMD patienter viste, at patienter, som ikke modtog behandling, i gennemsnit mistede 15 ETDRS-bogstaver i løbet af 24 måneder [13]. En ændring på 15 ETDRS-bogstaver er en anerkendt grænse i kliniske studier for, hvad der er klinisk relevant for patienten [12].

Synsstabilisering

I forlængelse af behandlingsformålet med at hindre yderligere synstab anser fagudvalget det som kritisk, at vurdere andelen af patienter, som opnår synsstabilisering, dvs. bevaring af synet. Fagudvalget definerer synsstabilisering som et synstab på mindre end 15 ETDRS-bogstaver, sammenlignet med synsstyrken ved opstart af behandling.

Fagudvalget vurderer, at en ændring på 5 procentpoint i andelen af patienter, som oplever en forværring af synsstyrken på mindre end 15 ETDRS-bogstaver ved behandling med brolocizumab i forhold til behandling med aflibercept, er klinisk relevant.

Bivirkninger, subfoveal fibrose

Opretholdelse af nethindens arkitektur, dvs. nethindemorfologi, er nødvendig for at bibeholde synet. Siden behandling med VEGF-hæmmere blev introduceret, er det vist, at ca. 3 % af våd-AMD-patienter udvikler fibrose i nethinden, dvs. subfoveal fibrose. Hermed ødelægges nethindens arkitektur, hvilket medfører vedvarende synstab. Fibrosen kan opdages ved at patienten oplever synstab, men bliver bekræftet ved optisk kohærenstomografi (OCT), som fremstiller nethindens forskellige lag af celler og nervefibre.

Fagudvalget mener, at det er uacceptabelt, hvis én VEGF-hæmmer leder til flere tilfælde af fibrose, end de nuværende lægemidler. Fagudvalget anser derfor dette effektmål som kritisk for patienterne, og ønsker at vurdere andelen af patienter, som udvikler subfoveal fibrose.

Fagudvalget vurderer, at en forskel på 3 procentpoint i andel af patienter som udvikler subfoveal fibrose, imellem brolocizumab og aflibercept, er klinisk relevant.

Vigtige effektmål

Synsstyrke

Gennemsnitlig forskel i synsstyrken

Ved den nuværende VEGF-hæmmer behandling, opnår op til 20 % af patienterne synsforbedring. Fagudvalget forventer, at synsforbedring vil afspejle sig i den gennemsnitlige synsstyrke for de enkelte lægemidler. Derfor ønsker fagudvalget at vurdere synsstyrken som den gennemsnitlige forskel i antallet af ETDRS-bogstaver imellem interventionerne. Hos danske patienter med våd AMD ligger synsstyrken i gennemsnit på ca. 60 ETDRS-bogstaver ved behandlingsstart. En forskel mellem lægemidlerne på 10 ETDRS-bogstaver vil potentielt kunne flytte en gennemsnitlig patient til 70 ETDRS-bogstaver, hvilket er grænsen, hvormed patienten kan bevare sit kørekort, se tabel 1. Dette finder fagudvalget kan gøre en stor forskel i patienternes hverdag. Dermed sætter fagudvalget en ændring på 10 ETDRS-bogstaver som den mindste klinisk relevante forskel imellem brolocizumab og aflibercept.

Alvorlige bivirkninger

Andelen af patienter, som oplever alvorlige bivirkninger, skal belyses. Fagudvalget bemærker, at man i kliniske studier og klinisk praksis ser meget få alvorlige bivirkninger. En alvorlig bivirkning defineres ved, at den uanset dosis resulterer i død, er livstruende, medfører hospitalsindlæggelse eller forlængelse af hospitalsophold, resulterer i udvikling af betydelig eller vedvarende invaliditet eller uarbejdsdygtighed eller fører til en medfødt anomali eller misdannelse [14].

Fagudvalget vurderer, at den mindste klinisk relevante forskel i andelen af patienter, som oplever alvorlige bivirkninger (SAR) er 5 procentpoint.

Andel patienter som oplever behandlingskrævende inflammation

En af de hyppigste bivirkninger ved behandling af våd AMD er behandlingskrævende inflammation, som er til stor gene for patienten. Klinisk viser det sig som et pludseligt indsættende sløret syn. Fagudvalget finder det relevant at vurdere andelen af patienter, som oplever behandlingskrævende inflammation i nethinden.

Fagudvalget vurderer, at den mindste klinisk relevante forskel i andelen af patienter, som oplever behandlingskrævende inflammation, er 3 procentpoint.

Kvalitativ gennemgang af bivirkningstyper

Fagudvalget ønsker en kvalitativ gennemgang af de forskellige typer af bivirkninger med henblik på at vurdere alvorlighed, hyppighed og håndterbarhed af bivirkningerne. Gennemgangen vil blive foretaget ud fra en narrativ beskrivelse af bivirkningsprofilen for brolocizumab og aflibercept baseret på EMAs produktresuméer.

Livskvalitet

Jf. afsnit 4, medfører våd AMD et synstab som påvirker patienternes hverdag betydeligt. En mulig effekt af behandling med VEGF-hæmmere forventes derfor at indvirke direkte på patienternes livskvalitet. Fagudvalget vægter derfor effektmålet livskvalitet som vigtigt.

Våd AMD påvirker det centrale syn. Fagudvalget vurderer derfor, at livskvalitet bør vurderes ved hjælp af det i dansk klinisk praksis anvendte Visual Function Questionnaire-25 (VFQ-25), som anvendes til at måle livskvalitet hos patienter med hæmmet centralt syn.

VFQ-25 indeholder 12 delelementer (subskalaer), og resulterer i en score for hvert delelement, samt en samlet score (fra 0-100 point), hvor 100 er den bedste score, og 0 er den værste [15,16]. Baseline score på den kompositte VFQ-25 skala hos patienter med neovaskulær aldersrelateret makuladegeneration er bla. rapporteret i et studie, der belyser behandling med VEGF-hæmmeren ranibizumab. Her lå baseline scoren på 68,0-71,7 [17].

Fagudvalget vurderer, at den mindste klinisk relevante forskel på VFQ-25 score er en ændring på 5 procentpoint, hvilket svarer til en valideret mindste klinisk relevante forskel på skalaen [18].

6 Litteratursøgning

Vurderingen af klinisk værdi baseres som udgangspunkt på data fra peer-reviewed publicerede fuldtekstartikler og data fra EMAs EPAR – public assessment report(s). Data skal derudover stemme overens med protokollens beskrivelser.

Sekretariatet har på baggrund af den foreløbige ansøgning undersøgt, om der findes et eller flere peer-reviewed publicerede fuldtekstartikler, hvor brolocizumab er sammenlignet direkte med aflibercept.

Sekretariatet fandt følgende artikler, som er relevante, og som kan anvendes til direkte sammenligning af flere af de definerede effektmål:

- Dugel 2019 Ophthalmology [19] – fase 3 studie
- Dugel 2017 Ophthalmology [20] – fase 2 studie

Virksomheden skal derfor søge efter yderligere studier, der kan belyse effektmålet 1) Synsstyrke, andel der opnår synsstabilisering, 2) livskvalitet. Til det formål har sekretariatet udarbejdet søgestrengene, som skal anvendes i MEDLINE (via PubMed) og CENTRAL (via Cochrane Library). Søgestrengene kan findes i bilag 1. Derudover skal EPAR'en konsulteres for både det aktuelle lægemiddel og dets komparator.

Kriterier for udvælgelse af litteratur

Virksomheden skal først ekskludere artikler på titel- og abstractniveau, dernæst ved gennemlæsning af fuldtekstartikler. Artikler, der ekskluderes ved fuldtekstlæsning, skal fremgå med forfatter, årstal og titel i en eksklusionsliste, hvor eksklusionen begrundes kort. Den samlede udvælgelsesproces skal afrapporteres ved brug af et PRISMA-flowdiagram (<http://prisma-statement.org/PRISMAStatement/FlowDiagram.aspx>).

Ved usikkerheder om, hvorvidt en artikel på titel- og abstractniveau lever op til inklusions- og eksklusionskriterierne, skal der anvendes et forsigtighedsprincip til fordel for artiklen, hvorved fuldtekstartiklen vurderes.

Inklusions- og eksklusionskriterier: Studier med andre populationer eller effektmål ekskluderes. Studier som ikke rapporterer minimum et af de relevante effektmål ekskluderes.

7 Databehandling og analyse

De inkluderede studier og baselinekarakteristikken af studiepopulationerne beskrives i Medicinrådets ansøgningsskema. Det skal angives, hvilke studier der benyttes til at besvare hvilke kliniske spørgsmål.

Al relevant data skal som udgangspunkt ekstraheres ved brug af Medicinrådets ansøgningsskema. Der skal udføres en komparativ analyse for hvert enkelt effektmål på baggrund af relevant data fra inkluderede studier. For hvert effektmål og studie angives analysepopulation (f.eks. intention to treat (ITT), per-protocol) samt metode. Resultater for ITT-populationen skal angives, hvis muligt, hvis komparative analyser ikke i udgangspunktet er baseret på denne population. Alle ekstraherede data skal krydstjekkes med de resultater, der beskrives i EPAR'en. Findes uoverensstemmelser, gives en mulig grund herfor.

Hvis ekstraherede data afviger fra de forhåndsdefinerede PICO-beskrivelser, specielt i forhold til præspecificeret population og effektmål, begrundes dette.

Hvis data for et effektmål ikke er tilgængelig for alle deltagere i et studie, vil der ikke blive gjort forsøg på at erstatte manglende data med en meningsfuld værdi. Det vil sige, at alle analyser udelukkende baseres på tilgængelige data på individniveau.

For effektmål (ORR, SAE, behandlingsstop pga. bivirkninger og ikkealvorlige bivirkninger), hvor det er naturligt at beregne både absolut og relativ forskel, vil den relative forskel være basis for statistiske analyser. Den absolutte forskel vil derefter blive beregnet, baseret på den estimerede relative forskel for et antaget niveau på hændelsesraten i komparatorgruppen. Det antagne niveau vil afspejle det forventede niveau i Danmark ved behandling med komparator (hvis relativ risiko (RR) = 0,5 og antaget andel med hændelse i komparatorgruppen er 30 %, da er den absolutte risikoreduktion (ARR) = $30 - 30 \times 0,5 = 15$ procentpoint).

Hvis der er mere end ét sammenlignende studie, foretages en metaanalyse for de effektmål, hvor det er metodemæssigt forsvarligt. Hvis der ikke foreligger sammenlignende studier, kan data eventuelt syntetiseres indirekte (evt. i form af formelle netværksmetaanalyser eller ved brug af Buchers metode), hvis intervention og komparator er sammenlignet med samme alternative komparator i separate studier. Medicinrådet forbeholder sig retten til at foretage sensitivitets- og subgruppeanalyser på baggrund af studiernes validitet og relevans.

For effektmål, hvor forskellige måleinstrumenter er brugt på tværs af de inkluderede studier, vil eventuelle metaanalyser blive baseret på standardized mean difference (SMD). Den estimerede SMD vil blive omregnet til den foretrukne skala for effektmålet. Til dette formål anvendes medianen af de observerede standardafvigelser i de inkluderede studier.

Hvis det ikke er en mulighed at udarbejde metaanalyser (herunder netværksmetaanalyser), syntetiseres data narrativt. Studie- og patientkarakteristika samt resultater fra de inkluderede studier beskrives narrativt og i tabelform med angivelse af resultater pr. effektmål for både intervention og komparator(er). Forskelle i patientkarakteristika og studiekontekst (f.eks. geografi og årstal) mellem studier skal beskrives og vurderes for at afgøre, hvorvidt resultaterne er sammenlignelige.

Valget af syntesemåde (metaanalyse eller narrativ beskrivelse) begrundes, og specifikke analysevalg truffet i forhold til metoden skal fremgå tydeligt.

8 Andre overvejelser

Administrationsfrekvens

Fagudvalget vil i det kliniske spørgsmål vurdere effekt og sikkerhed af lægemidlerne på baggrund af doseringer og frekvenser som anvendt i studierne. Fagudvalget vil desuden inddrage danske kliniske erfaringer vedr. administrationsfrekvensen. Administrationsfrekvens af lægemidlerne, inkl. eventuelle forskelle i administrationsfrekvens, vil blive taget i betragtning i den sundhedsøkonomiske analyse.

Relation til behandlingsvejledning

Medicinrådet indstillede i november 2019, at en behandlingsvejledning vedr. våd AMD skulle igangsættes. Protokollen for denne er under udarbejdelse. Brolucizumab og aflibercept forventes at indgå som interventioner i denne behandlingsvejledning.

9 Referencer

1. Sundhed.dk. Sundhed.dk våd aldersrelateret makuladegeneration [internet]. Tilgængelig fra: <https://www.sundhed.dk/sundhedsfaglig/laegehaandbogen/oeje/tilstande-og-sygdomme/nethinden/aldersrelateret-maculadegeneration-amd/>
2. Wong WL, Su X, Li X, Cheung CMG, Klein R, Cheng CY, et al. Global prevalence of age-related macular degeneration and disease burden projection for 2020 and 2040: A systematic review and meta-analysis. *Lancet Glob Heal.* 2014;2(2):e106–16.
3. Sedeh FB, Scott DAR, Subhi Y, Sørensen TL. Prevalence of neovascular age-related macular degeneration and geographic atrophy in Denmark. *Dan Med J.* 2017;64(11):64–7.
4. Jayakrishna Ambati. Mechanisms of age-related macular degeneration. 2013;75(1):26–39.
5. Wykoff CC, Clark WL, Nielsen JS, Booker JA, Hunter MC. Optimizing Anti-VEGF Treatment Outcomes for Patients with Neovascular Age-Related Macular Degeneration. *J Manag Care Spec Pharmacy.* 2018;
6. Schmidt-Erfurth U, Chong V, Loewenstein A, Larsen M, Souied E, Schlingemann R, et al. Guidelines for the management of neovascular age-related macular degeneration by the European Society of Retina Specialists (EURETINA). *Br J Ophthalmol.* 2014;98(9):1144–67.
7. Lim JJ. Age-related macular degeneration. *Age-Related Macular Degener.* 2002;1–533.
8. Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin (RADS). Baggrundsnotat for behandling af våd aldersrelateret maculadegeneration (våd AMD) Indholdsfortegnelse. 2016. s. 1–19.
9. Medicinrådet Danmark. Behandlingsvejledning inklusiv lægemiddelrekommandation for behandling af våd aldersrelateret maculadegeneration (våd AMD) Formål. 2017;1–3.
10. Bloch SB, Larsen M, Munch IC. Incidence of legal blindness from age-related macular degeneration in Denmark: Year 2000 to 2010. *Am J Ophthalmol.* 2012;153(2):209-213.e2.
11. Lalwani GA, Rosenfeld PJ, Fung AE, Dubovy SR, Michels S, Feuer W, et al. A Variable-dosing Regimen with Intravitreal Ranibizumab for Neovascular Age-related Macular Degeneration: Year 2 of the PrONTO Study. *Am J Ophthalmol.* 2009;148(1):43-58.e1.
12. Csaky KG, Richman EA, Ferris FL. Report from the NEI/FDA Ophthalmic Clinical Trial Design and Endpoints Symposium. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2008;49(2):479–89.

13. Tashkin DP, Celli B, Senn S, Burkhart D, Kesten S, Menjoge S, et al. New England Journal Medicine. 2008;359:1543–54.
14. European Medicines Agency EMA. Guidelines on good pharmacovigilance practices (GVP). European Medicines Agency; 2017.
15. Mangione CM, Lee PP, Gutierrez PR, Spritzer K, Berry S, Hays RD, et al. Development of the 25-item National Eye Institute Visual Function Questionnaire. Arch Ophthalmol (Chicago, Ill 1960). 2001;119(7):1050–8.
16. Mangione CM. The National Eye Institute 25-Item: Visual Function Questionnaire (VFQ-25): VFQ manual. Bethesda, USA: The National Eye Institute; 2000.
17. Chang TS, Bressler NM, Fine JT, Dolan CM. Improved Vision-Related Function After Ranibizumab Treatment of Neovascular Age-Related Macular Degeneration. 2007;125(11):1460–9.
18. Suñer IJ, Kokame GT, Yu E, Ward J, Dolan C, Bressler NM. Responsiveness of NEI VFQ-25 to changes in visual acuity in neovascular AMD: validation studies from two phase 3 clinical trials. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2009;50(8):3629–35.
19. Dugel PU, Koh A, Ogura Y, Jaffe GJ, Schmidt-Erfurth U, Brown DM, et al. HAWK and HARRIER: Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-Masked Trials of Brolucizumab for Neovascular Age-Related Macular Degeneration. Ophthalmology. 2019;1–13.
20. Dugel PU, Jaffe GJ, Sallstig P, Warburton J, Weichselberger A, Wieland M, et al. Brolucizumab Versus Aflibercept in Participants with Neovascular Age-Related Macular Degeneration : A Randomized Trial. Ophthalmology. 2017;124(9):1296–304.

10 Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet

Medicinrådets fagudvalg vedrørende øjensygdomme

Formand	Indstillet af
Toke Bek, formand <i>Professor, overlæge, dr.med. HD(O)</i>	Lægevidenskabelige Selskaber
Medlemmer	Udpeget af
Chris Bath <i>Afdelingslæge, lektor, ph.d.</i>	Region Nordjylland
Anders Ivarsen <i>Overlæge, lektor, ph.d.</i>	Region Midtjylland
Jesper Pindbo Vestergaard <i>Overlæge</i>	Region Syddanmark
Torben Lykke Sørensen <i>Professor, overlæge, dr.med.</i>	Region Sjælland
Jørgen Villumsen <i>Overlæge, lektor, dr.med.</i>	Region Hovedstaden
Anne Fischer-Nielsen* <i>Overlæge, ph.d., Leder af Sektion for Stamceller og Celleterapi</i>	Dansk Selskab for Klinisk Immunologi
Mette Marie Hougaard Christensen <i>Overlæge, lektor, ph.d.</i>	Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi
Philip Højrizi <i>Farmaceut</i>	Dansk Selskab for Sygehusapoteksledelse
Michael Davidsen	Danske Patienter
Susanne Tarp	Danske Patienter

*Deltager ikke i denne vurdering

Medicinrådets sekretariat

Medicinrådet Dampfærgevej 27-29, 3. th. 2100 København Ø + 45 70 10 36 00 medicinraadet@medicinraadet.dk
Sekretariatets arbejdsgruppe: Vibe Charlotte Nylander (projekt- og metodeansvarlig) Jette Østergaard Rathe (projektgruppe) Kathrine Kenting (fagudvalgs koordinator) Jan Odgaard (biostatistiker) Bettina Fabricius (informationsspecialist) Tenna Bekker (teamleder)

11 Versionslog

Version	Dato	Ændring
1.0	28. februar 2020	Godkendt af Medicinrådet.

12 Bilag 1: Søgestreng

PubMed <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/advanced>

Søgelinje	Søgetermer	Kommentar
#1	Wet Macular Degeneration[mh]	Population
#2	(wet[tiab] OR neovascular*[tiab] OR exudative[tiab]) AND macular degeneration[tiab]	
#3	(wet[tiab] OR neovascular*[tiab] OR exudative[tiab]) AND AMD[tiab]	
#4	#1 OR #2 OR #3	
#5	brolicizumab[nm] OR brolicizumab[tiab] OR Beovu*[tiab] OR RTH258[tiab]	Interventioner
#6	aflibercept[nm] OR aflibercept[tiab] OR Eylea*[tiab] OR VEGF Trap Eye[tiab]	
#7	#4 AND (#5 OR #6)	Kombination population og interventioner
#8	(randomized controlled trial[pt] OR controlled clinical trial[pt] OR random*[tiab] OR placebo[tiab] OR clinical trials as topic[mesh: noexp] OR trial[ti]) NOT (animals[mh] NOT humans[mh])	RCT filter
#9	#7 AND #8	
#10	case reports[pt] OR comment[pt] OR editorial[pt] OR guideline[pt] OR letter[pt] OR news[pt] OR review[pt]	Eksklusion af irrelevante publikationstyper
#11	observational study[pt] NOT randomized controlled trial[pt]	
#12	retrospective studies[mh] NOT randomized controlled trial[pt]	
#13	#9 NOT (#10 OR #11 OR #12)	Endelig søgning

CENTRAL, Cochrane Library <https://www.cochranelibrary.com/advanced-search/search-manager>

Søgelinje	Søgetermer	Kommentar
#1	((wet OR neovascular* OR exudative) NEAR/4 "macular degeneration"):ti,ab,kw	Population
#2	(brolicizumab OR Beovu* OR RTH258):ti,ab,kw	
#3	(aflibercept OR Eylea* OR "VEGF Trap Eye"):ti,ab,kw	
#4	#1 AND (#2 OR #3)	Kombination population og interventioner

#5	("conference abstract" OR review):pt	Eksklusion af irrelevante publikationstyper
#6	(clinicaltrials.gov or trialsearch or meeting):so	
#7	(abstract or meeting):ti	
#8	#5 OR #6 OR #7	
#9	#4 NOT #8	Eksklusion af referencer, der kommer fra PubMed
#10	embase:an NOT pubmed:an	
#11	#9 AND #10	Endelig søgning