



## STANDPUNT FARICIMAB (VABYSMO)

namens de werkgroep medische retina van het NOG – April 2024

Aangepast 15-07-2024

(herbeoordeling binnen 5 jaar)

Auteurs: Yara Lechanteur en Manon van Hecke

### Disclosures:

- MV van Hecke: 2023 speakers fee Bayer, Abbvie 2022 speakers fee Novartis
- YTE Lechanteur: speakers fee Bayer (2020, 2021, 2022), speakers fee Novartis (2020, 2021)

### Introductie

Neovasculaire leeftijdsgebonden maculadegeneratie (nLMD) blijft een van de meest voorkomende oorzaken van blindheid en slechtziendheid voor volwassenen > 60 jaar in de wereld. Diabetische retinopathie en diabetisch macula oedeem (DME) zijn tevens belangrijke oorzaken van voorkombare blindheid en slechtziendheid wereldwijd.

In Nederland bestaat de behandeling voor beide aandoeningen sinds > 10 jaar uit intravitreale injecties met bevacizumab (off-label), ranibizumab, aflibercept (zie richtlijnen [leeftijdsgebonden maculadegeneratie](#) en [diabetische retinopathie](#)), en sinds 1-2 jaar ook uit brolicizumab.

Een nieuw middel in dit arsenaal is faricimab, een gehumaniseerd (IgG1) monoklonaal antilichaam die een duale inhibitie geeft van angiopoietine-2 en VEGF-A pathways.

### Indicaties

[Faricimab](#) is goedgekeurd door de FDA (januari 2022) en EMA (september 2022) voor de volgende indicaties:

- Neovasculaire leeftijdsgebonden maculadegeneratie
- Diabetisch macula oedeem

### Registratie studies

TENAYA en LUCERNE:

[https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(22\)00010-1/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(22)00010-1/fulltext)

- Studie design: 2 gerandomiseerde, dubbel gemaskeerde, fase 3, non-inferiority trials met 1329 deelnemers, waarbij naïeve neovasculaire leeftijdsgebonden maculadegeneratie patiënten werden behandeld met faricimab 6,0 mg tot 16 weken op basis van protocol gedefinieerde criteria of aflibercept 2,0 mg elke 8 weken.
- Primaire uitkomstmaat (BCVA): Na 48 weken was er geen verschil in BCVA verandering vanaf baseline tussen faricimab en aflibercept.
- Behandelinterval: >78% van de patiënten in de faricimab groep behaalde een behandelinterval van 12 weken of langer en >45% een interval van 16 weken.
- Adverse events: Er waren geen verschillen in adverse events tussen faricimab en aflibercept. Er waren geen gevallen van retinale vasculitis in alle studie armen.

Twee jaars-data: De data van het 2<sup>e</sup> jaar zijn op het moment van schrijven van dit standpunt nog niet in een wetenschappelijk tijdschrift gepubliceerd maar wel kenbaar gemaakt op verschillende internationale congressen. Faricimab bleef non-inferieur aan aflibercept. Het percentage patiënten dat een behandelinterval 16 weken bereikte steeg naar 61%. Het veiligheidsprofiel van faricimab bleef acceptabel. ([Efficacy, Safety, and Durability of Faricimab ▼ in Neovascular Age-Related Macular Degeneration: Year 2 Results From the Phase 3 TENAYA and LUCERNE Trials - Retina-Society-2022-presentation-lim-efficacy-safety-and-durability-of-faricimab-in-neovascular.pdf](#))



#### RHINE en YOSEMITE:

[https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(22\)00018-6/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(22)00018-6/fulltext)

- Studie design: 2 gerandomiseerde, dubbel gemaskeerde, fase 3, non-inferiority trials met 1891 deelnemers. Volwassenen met visusdaling door centraal diabetisch macula oedeem werden gerandomiseerd naar 3 groepen: faricimab 6,0 mg elke 8 weken, faricimab 6,0 mg volgens een gepersonaliseerd behandelinterval (PTI) met intervallen tot 16 weken en aflibercept 2,0 mg elke 8 weken.
- Primaire uitkomstmaat (BCVA): Faricimab was na 1 jaar niet inferieur aan aflibercept met betrekking tot BCVA.
- Behandelinterval: >71% van de patiënten in de faricimab PTI-groepen behaalde een behandelinterval van 12 weken of langer en >51% een interval van 16 weken.
- Adverse events: Er waren geen verschillen in totale adverse events tussen de 3 groepen. Er was wel een hoger aantal ocular serious adverse events in de faricimab groep t.o.v. de aflibercept groep, maar dit wordt als niet klinisch relevant beschouwd. Er waren geen gevallen van retinale vasculitis in alle studie armen.

Twee jaars-data: De data van het 2<sup>e</sup> jaar zijn op het moment van schrijven van dit standpunt nog niet in een wetenschappelijk tijdschrift gepubliceerd maar wel kenbaar gemaakt op verschillende internationale congressen. Faricimab bleef non-inferieur aan aflibercept. Het percentage patiënten dat een behandelinterval van 16 weken bereikte steeg naar 62%. Het veiligheidsprofiel van faricimab bleef acceptabel. ([Efficacy, Durability, and Safety of Faricimab ▼ in Diabetic Macular Edema: 2-Year Results From the Phase 3 YOSEMITE and RHINE Trials - Retina-Society-2022-presentation-khurana-efficacy-durability-and-safety-of-faricimab.pdf \(gene.com\)](#))

#### **Andere studies (retrospectief)**

- Truckee studie: real-world prospectieve multi-center studie met 376 deelnemers met nLMD. Er is geen controle arm. Faricimab gaf visusverbetering bij eerder behandelde en behandeling-naïeve ogen. Het werd goed verdragen met lage incidentie van intra-oculaire inflammatie.  
<https://www.nature.com/articles/s41433-023-02553-5>
- Retrospectieve studie van 55 ogen met nLMD die al eerder behandeld werden met aflibercept om de <8 weken. Hierbij bleef de visus stabiel, maar er waren wel anatomische veranderingen dat die leidden tot een lagere injectie frequentie.  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37568546/>
- Een retrospectieve studie van 55 ogen met nLMD die al eerder behandeld werden met aflibercept. De ogen die geswitcht werden naar faricimab hadden een significant betere functionele en anatomische uitkomst na 4 injecties.  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36532820/>
- Een retrospectieve studie met 51 ogen met DME die al eerder behandeld werden met aflibercept. De ogen die geswitcht werden naar faricimab hadden een significant betere functionele en anatomische uitkomst na 4 injecties.  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36042912/>

#### **Discussie studies**

De studieresultaten van TENAYA/LUCERNE en RHINE/YOSIMITE laten zien dat faricimab niet inferieur lijkt te zijn aan aflibercept. Hoe deze resultaten zich gaan vertalen naar de klinische praktijk zal nog moeten blijken. Als faricimab in de praktijk een langere werkzaamheid laat zien dan aflibercept, is het mogelijk dat de effectiviteit van faricimab superieur wordt t.o.v. aflibercept. Echter, deze conclusie kan op basis van de tot nu toe voorhande zijnde gegevens niet worden getrokken. Een belangrijke



beperking van de studies is namelijk dat er geen gepersonaliseerd behandel interval was voor de aflibercept behandelarm. Dit betekent dat er geen directe vergelijking kan worden gemaakt wat betreft de werkingsduur (durability) tussen faricimab en aflibercept. Door te werken met een gefixeerd interval voor aflibercept zijn de klinische trials geen goede weerspiegeling van de klinische praktijk. Tegenwoordig wordt er met name gewerkt volgens de Treat & Extend strategie, waarbij variabele behandelintervallen worden gebruikt, gebaseerd op ziekte activiteit. Daarnaast zijn de criteria voor verlengen van het interval in de DME studies vrij mild (< 325 micrometer), waardoor relatief makkelijk kan worden overgegaan naar een langer interval. Tevens zijn de studies gesponsord door de industrie waardoor er potentieel sprake kan zijn van bias.

Bij de nLMD en DME deelnemers van de TENAYA/LUCERNE studies lijkt het veiligheidsprofiel van faricimab non-inferieur ten opzichte van aflibercept. Echter, in de YOSEMITE/RHINE studies, was het aantal serious ocular adverse events hoger in de faricimab groep (1.9–3.1% in de faricimab-groep vs. 0.6–1.9% in de aflibercept-groep). Gelukkig waren er geen gevallen van retinale vasculitis in de klinische trials. Tot op heden blijkt ook uit de eerste real world data niet dat er sprake zou zijn van een hoger risico profiel van faricimab. Lange termijn data zijn echter nog niet voorhanden.

De korte follow up van de studies beperkt ons begrip op de lange termijn uitkomsten en bijwerkingen.

### **Samenvatting**

Faricimab is een nieuw intravitreaal medicijn wat kan worden gebruikt voor de behandeling van neovasculair leeftijdsgebonden maculadegeneratie of bij de behandeling van diabetisch macula oedeem. Uit de registratie studies blijkt dat faricimab qua effectiviteit en veiligheid niet inferieur is aan aflibercept. Uit de studies lijkt het effect van de behandeling met faricimab lang aan te houden, waardoor er mogelijk minder injecties gegevens hoeven te worden, een vergelijking met aflibercept op dit vlak ontbreekt echter door de keuze van de studie opzet. Dit moet in de praktijk meer duidelijk gaan worden. Met betrekking tot de veiligheid zijn er niet meer adverse events beschreven bij faricimab t.o.v. aflibercept. Ook uit real-world data is er geen toename van adverse events bij faricimab beschreven, met name niet van bijvoorbeeld intra-oculaire inflammatie of retinale vasculitis.

### **Plaatsbepaling**

Het advies is om de richtlijnen voor de behandeling van nLMD en DME te volgen:

[https://richtlijndatabase.nl/richtlijn/leeftijdsgebonden\\_maculadegeneratie\\_lmd/startpagina\\_-\\_leeftijdsgebonden\\_maculadegeneratie\\_lmd.html](https://richtlijndatabase.nl/richtlijn/leeftijdsgebonden_maculadegeneratie_lmd/startpagina_-_leeftijdsgebonden_maculadegeneratie_lmd.html)

[https://richtlijndatabase.nl/richtlijn/diabetische\\_retinopathie/behandeling\\_van\\_diabetisch\\_macula\\_oedeem.html](https://richtlijndatabase.nl/richtlijn/diabetische_retinopathie/behandeling_van_diabetisch_macula_oedeem.html)

Omdat er nu nog weinig bekend is in de praktijk over de duur van het behandel effect van faricimab, en ook de lange termijn resultaten op het vlak van effectiviteit en veiligheid nog moeten blijken, stellen we voor faricimab in te zetten als 3<sup>e</sup> óf 4<sup>e</sup> keus middel.:

#### nLMD

- Geef intravitreaal bevacizumab (Avastin) als middel van eerste keus bij neovasculaire LMD.
- Geef als middel van tweede keus aflibercept 2mg of ranibizumab (geen voorkeur).
- Geef als middel van derde en vierde keus aflibercept 2mg of ranibizumab of faricimab of aflibercept 8 mg (geen voorkeur).
- Overweeg als middel van laatste keus brolocizumab. Dit middel heeft echter een minder gunstig bijwerkingen profiel.



## DME

- Geef als middel van eerste keus bevacizumab (overweeg aflibercept 2 mg bij een visus  $\leq 0,4$ )
- Geef als middel van tweede keuze aflibercept 2 mg of ranibizumab of corticosteroiden (bij fake patiënten voorkeur voor anti-VEGF boven steroïden)
- Geef als middel van derde en vierde keuze aflibercept 2 mg of ranibizumab of corticosteroiden of faricimab of aflibercept 8 mg (bij fake patiënten voorkeur voor anti-VEGF boven steroïden)
- Overweeg als middel van laatste keuze brolocizumab. Dit middel heeft echter een minder gunstig bijwerkingen profiel.

## Disclaimer

- Dit advies is opgesteld op basis van de bij de auteur beschikbare informatie en kan worden aangepast n.a.v. nieuwe inzichten.
- Dit advies kan worden gebruikt om beleid op te baseren, maar is geen richtlijn.
- Er is de grootst mogelijke zorg besteed aan de inhoud van dit advies. Desondanks accepteert het NOG geen aansprakelijkheid voor eventuele onjuistheden in dit document, voor enigerlei schade of voor andersoortige gevolgen die voortvloeien uit of samenhangen met het gebruik van dit advies.

## Referenties

1. [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(22\)00010-1/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(22)00010-1/fulltext)
2. (Efficacy, Safety, and Durability of Faricimab ▼ in Neovascular Age-Related Macular Degeneration: Year 2 Results From the Phase 3 TENAYA and LUCERNE Trials - Retina-Society-2022-presentation-lim-efficacy-safety-and-durability-of-faricimab-in-neovascular.pdf)
3. [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(22\)00018-6/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(22)00018-6/fulltext)
4. (Efficacy, Durability, and Safety of Faricimab ▼ in Diabetic Macular Edema: 2-Year Results From the Phase 3 YOSEMITE and RHINE Trials - Retina-Society-2022-presentation-khurana-efficacy-durability-and-safety-of-faricimab.pdf (gene.com))
5. <https://www.nature.com/articles/s41433-023-02553-5>
6. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37568546/>
7. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36532820/>
8. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36042912/>