



## STANDPUNT Aflibercept 8 mg

**Namens:** werkgroep medische retina

**Datum:** 2-7-2024

**Herbeoordeling:** binnen 5 jaar

**Auteurs:**

Dr. M.V. van Hecke

Dr. Y. de Jong-Hesse

Prof. Dr. R. Schlingemann

**Disclosures:**

MV van Hecke: 2023 speakers fee Bayer, Abbvie

Y de Jong-Hesse: speakers fee Abbvie, Novartis, Zeiss, Bayer

RO Schlingemann: speakers fee Novartis, Bayer; consultancy Boehringer Ingelheim, Apellis

### 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 2 mg (zie richtlijnen [leeftijdsgebonden maculadegeneratie](#) en [diabetische retinopathie](#)), en sinds 1-2 jaar ook uit brolucizumab. Recent zijn hier faricimab en aflibercept 8 mg bij gekomen.

### Indicaties

Aflibercept 8 mg is goedgekeurd door de FDA en EMA (maart 2024) voor de volgende indicaties:

- Neovasculaire leeftijdsgebonden maculadegeneratie (nLMD)
- Diabetisch macula oedeem (DME)

### Registratie studies:

Neovasculaire leeftijdsgebonden maculadegeneratie

PULSAR Study (nLMD)

[https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(24\)00063-1/abstract](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(24)00063-1/abstract)

- Studie design: gerandomiseerde, dubbel gemaskeerde, fase 3, non-inferiority trial met 1009 deelnemers, waarbij naïeve neovasculaire leeftijdsgebonden maculadegeneratie patiënten werden behandeld met 1) aflibercept 8 mg iedere 12 weken (Q12, N= 335); 2), aflibercept 8 mg iedere 16 weken (Q16, N= 338) en of met 3) aflibercept 2 mg iedere 8 weken (Q8, N=233). Dose regimen modification: interval werd verkort als de visus was gedaald met >5 letters en een van de

volgende criteria: > 25 micrometer toename van de centrale retinale dikte of een nieuwe foveale bloeding/neovascularisatie.

- Primaire uitkomstmaat (BCVA): Na 48 weken was er geen verschil in BCVA verandering vanaf baseline tussen de 3 groepen.
- Secundaire uitkomstmaat: geen retinaal vocht in week 16: 62% van aflibercept 8 mg Q12 en 65% van aflibercept 8 mg Q16 en 52% van aflibercept 2 mg Q8.
- Secundaire uitkomstmaat: geen retinaal vocht in week 48: 71% van aflibercept 8 mg Q12 en 67% van aflibercept 8 mg Q16 en 59% van aflibercept 2 mg Q8.
- Secundaire uitkomstmaat: vermindering van centrale retinale dikte: 141,9 micrometer in de aflibercept 8 mg Q12 groep, 147,1 micrometer in de aflibercept 8 mg Q16 groep en 136,3 micrometer in de aflibercept 2 mg Q8 groep.
- Behandelinterval: 79% van de patiënten in de aflibercept 8 mg Q12 groep behield tot week 48 het 12 weken interval; 77% van de patiënten met aflibercept 8 mg Q16 behield tot week 48 het 16 weken interval.
- Adverse events: Er waren geen verschillen in oculaire (aflibercept 8q12 n=129 (39%); aflibercept 8q16n=127 (38%); en aflibercept 2q8 n=130 (39%)) en non-oculaire (aflibercept 8q12 n=175 (52%); aflibercept 8q16 n=182 (54%) en aflibercept 2q8 n=178 (53%)) adverse events tussen aflibercept 8 mg en aflibercept 2 mg.

Langere termijn data (uit EPAR, unpublished): De data van na 60 weken en na 96 weken zijn op het moment van schrijven van dit standpunt nog niet in een wetenschappelijk tijdschrift gepubliceerd maar wel kenbaar gemaakt in het EPAR. Aflibercept 8 mg bleef non-inferieur aan aflibercept 2 mg. Het veiligheidsprofiel van aflibercept 8 mg bleef acceptabel.

## Diabetisch macula oedeem

### PHOTON study (DME)

[https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(23\)02577-1/abstract](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(23)02577-1/abstract)

- Studie design: gerandomiseerde, dubbel gemaskeerde, fase 2/3, non-inferiority trial met 658 deelnemers. Volwassenen met visusdaling door centraal diabetisch macula oedeem werden gerandomiseerd naar 3 groepen: 1) aflibercept 8 mg iedere 12 weken (N=329); 2) aflibercept 8 mg iedere 16 weken (N=164), allebei na een oplaaddosis van 3 injecties om de 4 weken, en 3) aflibercept 2 mg iedere 8 weken na een oplaadfase van 5 injecties om de 4 weken (N=167). Dose regimen modification: interval werd verkort als de visus afnam met > 10 letters bij persisterend DME en de centrale retinale dikte toenam met > 50 micrometer.
- Primaire uitkomstmaat (BCVA): aflibercept 8 mg iedere 12 of 16 weken was na 48 weken niet inferieur aan aflibercept 2 mg met betrekking tot BCVA.
- Secundaire uitkomstmaat: een verbetering van 2 stappen in de Diabetic Retinopathy Severity Scale (DRSS) werd bereikt in 29% in de aflibercept 8 mg Q12 groep (niet-inferieur aan aflibercept 2 mg Q8), in 19,6% in de aflibercept 8 mg Q16 groep (inferieur aan aflibercept 2mg Q8) en 26,6% in de aflibercept 2 mg Q8 groep
- Secundaire uitkomstmaat: na 48 weken was de vermindering van centrale retinale dikte 171,7 micrometer in de aflibercept 8 mg Q12 groep, 148,3 micrometer in de aflibercept 8 mg Q16 groep, 165,3 micrometer in de aflibercept 2 mg Q8 groep.



- Behandelinterval: 91% van de patiënten in de aflibercept 8 mg Q12 groep en 89% van de aflibercept 8 mg Q16 groep behield het behandelinterval van respectievelijk 12 en 16 weken tot week 48.
- Adverse events: Er waren geen verschillen in totale adverse events tussen de 3 groepen. Alle oculaire adverse events: aflibercept 8q12 n=104 (32%), aflibercept 8q16 n=48 (29%); en aflibercept 2q8 n=46 (28%). Alle non-oculaire adverse events: aflibercept 8q12 n=174 (53%); aflibercept 8q16 n=95 (58%); en aflibercept 2q8 n=79 (47%).
- Langere termijn data: De data na 60 weken en na 96 weken zijn op het moment van schrijven van dit standpunt nog niet in een wetenschappelijk tijdschrift gepubliceerd maar wel kenbaar gemaakt via het EPAR. Aflibercept 8 mg bleef non-inferieur aan aflibercept 2 mg. Het veiligheidsprofiel van aflibercept 8 mg bleef acceptabel.

### Discussie studies

De studieresultaten van PULSAR en PHOTON laten zien dat aflibercept 8 mg niet inferieur is aan aflibercept 2 mg tot 48 weken bij de behandeling van nLMD en DME. Ook wordt in de publicaties geclaimd dat met aflibercept 8 mg met langere intervallen tussen de behandelingen een gelijke effectiviteit kan worden bereikt.

Naar onze mening is dat niet voldoende aangetoond, omdat er geen vergelijking is gemaakt tussen aflibercept 8mg en aflibercept 2 mg beide met langere intervallen, en omdat de functionele en anatomische criteria voor verkorten of verlengen van het interval in de studies niet overeenkwamen met wat bij de behandeling met treat and extend in de dagelijkse praktijk gebruikelijk is:

In deze studies wordt gewerkt met gefixeerde intervallen van 12 en 16 weken en wordt het interval verkort op basis van bepaalde criteria (dose regimen modification): in beide studies een combinatie van visusdaling **en** anatomische criteria (persisterend vocht). Deze criteria worden nu niet op deze manier in de praktijk toegepast. Verder had aflibercept 2 mg een gefixeerd interval van 8 weken na de opstart dosering, waardoor dit niet een goede weerspiegeling geeft van de klinische praktijk. Daarnaast zijn deze studies gesponsord door de industrie waardoor er potentieel sprake kan zijn van bias in het ontwerp en de rapportages.

Hoe deze resultaten zich dus gaan vertalen naar de klinische praktijk zal nog moeten blijken. Als aflibercept 8 mg met treat and extend langere intervallen dan met aflibercept 2 mg mogelijk zal maken, zal het middel een plaats in de behandeling van nLMD en DME verdienen. Echter, deze conclusie kan op basis van de tot nu toe voorhanden zijnde gegevens niet worden getrokken.

Bij de nLMD en DME deelnemers van de PULSAR en PHOTON studies lijkt het veiligheidsprofiel van aflibercept 8 mg non-inferieur ten opzichte van aflibercept 2 mg. In verband met de hogere dosering van aflibercept 8 mg is het echter belangrijk de thrombo-embolische risico's te identificeren, die vooral op korte termijn kunnen optreden door systemische remming van VEGF. De studies hadden niet de statistische power om klinisch relevante verschillen in het risico op deze ernstige complicaties te identificeren. In PULSAR: trombo-embolische events: aflibercept 8q12 n=1 (<1%); aflibercept 8q16 n=2 (1%); en aflibercept 2q8 n=5 (1%). In PHOTON: trombo-embolische events: aflibercept 8q12 n=8 (2%); aflibercept 8q16 n=7 (4%) en aflibercept 2q8 n=6 (4%).

Maar in beide studies wordt aflibercept 8 mg niet bilateraal gegeven, een situatie waarbij het systemische risico veel hoger kan zijn. Wel wordt aflibercept 8 mg gegeven en in het andere oog aflibercept 2 mg of een anti-VEGF medicijn. Verder waren er geen gevallen van retinale vasculitis in

de klinische trials, zoals gezien zijn bij brolocizumab. Uit de studies komt geen verhoogd risico na 48 weken. Lange termijn safety data zijn echter nog niet voorhanden.

In tegenstelling tot de 0,05 ml voor aflibercept 2 mg, is het volume van aflibercept 8 mg 0,07 ml. In de registratiestudies PULSAR en PHOTON wordt er geen verschil in intra-oculaire druk gemeten na de follow-up duur van 48 weken. Toch meent de werkgroep dat er voorzichtigheid moet worden geboden met mogelijke (kortdurende) verhoging van intra-oculaire druk na injectie met aflibercept 8 mg. Zeker bij glaucoom patiënten.

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

### Samenvatting

Aflibercept 8 mg 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 aflibercept 8 mg qua effectiviteit en veiligheid niet inferieur is aan aflibercept 2 mg na 48 weken. Theoretisch is de werkzaamheid van aflibercept 8 mg 10-13 dagen langer dan die van aflibercept 2mg. De registratiestudies leveren geen evidence of het behandelinterval met aflibercept 8 mg in de dagelijkse praktijk inderdaad langer kan zijn omdat voor inkorten van het behandelinterval mede visusdaling een vereist criterium was dat niet overeenkomt met de dagelijkse praktijk, en omdat met aflibercept 2 mg geen langere intervallen werden onderzocht. Met betrekking tot de veiligheid zijn er niet meer adverse events beschreven bij aflibercept 8 mg t.o.v. aflibercept 2 mg, echter zijn hiervoor onvoldoende data beschikbaar om hier zekere uitspraken over te doen, maar op grond van de literatuur en theoretische gronden dient vooral met systemische ernstige bijwerkingen rekening te worden gehouden. Tevens moet er aandacht zijn voor eventuele kortdurende oogdrukstijging na injectie met aflibercept 8 mg vanwege het grotere volume van 0,07 ml.

### 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)

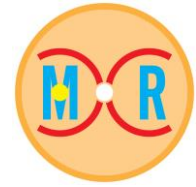
[https://richtlijndatabase.nl/richtlijn/diabetische\\_retinopathie/behandeling\\_van\\_diabetisch\\_macula\\_oedeem.html](https://richtlijndatabase.nl/richtlijn/diabetische_retinopathie/behandeling_van_diabetisch_macula_oedeem.html)

Omdat er nu nog weinig bekend is in de praktijk over de duur van het behandel-effect van aflibercept 8 mg, en ook de lange termijn resultaten op het vlak van effectiviteit en veiligheid nog moeten blijken, adviseren wij om aflibercept 8 mg 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 keuze aflibercept 2 mg of ranibizumab (geen voorkeur).
- Geef als middel van derde en vierde keuze aflibercept 2 mg of ranibizumab of faricimab of aflibercept 8 mg (geen voorkeur).
- Overweeg als middel van laatste keuze 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 auteurs 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

Brown, D. M., Boyer, D. S., Do, D. V., Wykoff, C. C., Sakamoto, T., Win, P., Joshi, S., Salehi-Had, H., Seres, A., Berliner, A. J., Leal, S., Vitti, R., Chu, K. W., Reed, K., Rao, R., Cheng, Y., Sun, W., Voronca, D., Bhore, R., Schmidt-Ott, U., ... PHOTON Investigators (2024). Intravitreal aflibercept 8 mg in diabetic macular oedema (PHOTON): 48-week results from a randomised, double-masked, non-inferiority, phase 2/3 trial. *Lancet (London, England)*, 403(10432), 1153–1163.

Lanzetta, P., Korobelnik, J. F., Heier, J. S., Leal, S., Holz, F. G., Clark, W. L., Eichenbaum, D., Iida, T., Xiaodong, S., Berliner, A. J., Schulze, A., Schmelter, T., Schmidt-Ott, U., Zhang, X., Vitti, R., Chu, K. W., Reed, K., Rao, R., Bhore, R., Cheng, Y., ... PULSAR Investigators (2024). Intravitreal aflibercept 8 mg in neovascular age-related macular degeneration (PULSAR): 48-week results from a randomised, double-masked, non-inferiority, phase 3 trial. *Lancet (London, England)*, 403(10432), 1141–1152.