Zorginstituut Nederland

> Retouradres Postbus 320, 1110 AH Diemen

Zorginstituut Nederland
Zorg
Geneesmiddelen

Willem Dudokhof 1
1112 ZA Diemen
Postbus 320
1110 AH Diemen
www.zorginstituutnederland.nl
info@zinl.nl

T +31 (0)20 797 85 55

Contactpersoon
P. Bloemen
warcg@zinl.nl

Aan de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport
Postbus 20350
2500 EJ 'S-GRAVENHAGE

2025004635

Onze referentie
2025004635

Datum 20 februari 2025
Betreft Pakketadvies sluisgeneesmiddel faricimab (Vabysmo®) voor visusverslechtering als gevolg van blokkering van adertjes in het oog

Geachte mevrouw Agema,

Zorginstituut Nederland adviseert u over de beoordeling van faricimab (Vabysmo®) voor de behandeling van visusverslechtering als gevolg van macula-oedeem veroorzaakt door blokkering van adertjes in het oog. Aanleiding voor dit advies vormde de plaatsing van faricimab in de pakketsluis voor dure geneesmiddelen.

De macula (of gele vlek) is het centrale deel van het netvlies, de lichtgevoelige laag aan de achterkant van het oog. De macula zorgt ervoor dat je in het midden scherp ziet (centraal zicht). Door blokkering van het hoofdbloedvat (ader) of kleinere vertakkingen die het bloed wegvoeren van het netvlies ontstaat een verhoogde druk in deze bloedvaten. Ook komt er minder bloed en zuurstof in het oog waardoor nieuwe vertakkingen van de aders van slechte kwaliteit worden aangemaakt. Het gevolg is dat er vloeistof lekt in het netvlies wat zwelling van de macula (macula-oedeem) veroorzaakt. Dit zorgt voor verslechtering van het gezichtsvermogen (visusverslechtering). In Nederland lijden naar schatting 116.000 mensen aan deze vorm van visusverslechtering. Patiënten worden momenteel behandeld met zogenaamde anti-vascular endothelial growth factor remmers (anti-VEGF-remmers). De behandeling start met bevacizumab. Indien dit niet voldoende effectief is, wordt geswitcht naar een tweede en eventueel een derde anti-VEGF-remmer; aflibercept en/ of ranibizumab. Deze geneesmiddelen remmen de aanmaak van de nieuwe adertjes van slechte kwaliteit waardoor het lekken van vocht en bloed stopt en het gezichtsvermogen verbetert. Faricimab, toegediend als een injectie in het oog, werkt op dezelfde manier.

Geregistreerde indicatie
Faricimab (Vabysmo®) is geïndiceerd voor de behandeling van volwassen patiënten met visusverslechtering als gevolg van macula-oedeem secundair aan retinale veneuze occlusies (RVO) (veneuze takocclusie (branch RVO) of retinale veneuze stamocclusie (central RVO).

Daarnaast is faricimab geregistreerd en vergoed voor natte leeftijdsgebonden maculadegeneratie (nMLD) en visusverslechtering als gevolg van diabetisch macula-oedeem (DME). Deze indicaties worden in deze beoordeling buiten beschouwing gelaten.

Zorginstituut Nederland
Zorg
Geneesmiddelen

Datum
20 februari 2025

Onze referentie
2025004635

Claim registratiehouder
Faricimab (Vabysmo®) heeft voor de geregistreerde indicatie ten minste een gelijke waarde ten opzichte van aflibercept.

Pakketadvies
Het Zorginstituut adviseert u om faricimab (Vabysmo®) op te nemen in het basispakket voor de behandeling van volwassen patiënten met visusverslechtering als gevolg van macula-oedeem secundair aan retinale veneuze occlusies (RVO) (veneuze takocclusie (branch RVO) of retinale veneuze stamocclusie (central RVO).
Het Zorginstituut heeft vastgesteld dat faricimab bij de genoemde indicatie voldoet aan het wettelijk criterium 'stand van de wetenschap en praktijk' en dat er sprake is van een gelijke waarde ten opzichte van aflibercept 2 mg. De beroepsgroep ziet voor aflibercept, ranibizumab en faricimab een plek na 1e keuze behandeling met bevacizumab.
Het Zorginstituut adviseert dat faricimab alleen in het pakket zou moeten worden opgenomen als het niet tot meerkosten leidt ten opzichte van de kosten die gepaard gaan met de huidige behandeling met aflibercept of ranibizumab. Wij lichten de totstandkoming van dit pakketadvies hieronder nader toe.

Algemeen
Het Zorginstituut maakt op uw verzoek vanuit het oogpunt van het uit gezamenlijke premies betaalde basispakket, de afweging of zorg onderdeel zou moeten zijn van het verzekerde pakket.

Het Zorginstituut doet hiertoe een beoordeling aan de hand van de vier pakketcriteria[1]: effectiviteit[2], kosteneffectiviteit, noodzakelijkheid en uitvoerbaarheid. De Wetenschappelijke Adviesraad (WAR) adviseert het Zorginstituut over de (wetenschappelijke) onderbouwing en de conclusie van de beoordeling. Belanghebbende partijen worden tijdens het proces geconsulteerd.

Integrale weging pakketcriteria
Effectiviteit
Stand van de wetenschap en praktijk
Faricimab is onderzocht bij volwassen patiënten met visusverslechtering als gevolg van macula-oedeem secundair aan veneuze occlusie in de BALATON en COMINO studie. In deze twee vrijwel identieke gerandomiseerde, geblindeerde klinische studies (RCT's) laat faricimab een vergelijkbare klinisch relevante verbetering van het zicht en van de kwaliteit van leven zien als aflibercept 2 mg[3] . De beroepsgroep ziet beide middelen als behandeling ná bevacizumab. Hoewel de studie is uitgevoerd in niet eerder behandelde patiënten heeft het Zorginstituut op basis van de consistentie in alle cruciale en belangrijke effecten ook voldoende vertrouwen in een gelijke waarde als aflibercept 2 mg als behandeling ná bevacizumab. Het Zorginstituut merkt wel op dat ze geen uitspraak kan doen over het nut van sequentiële behandelingen.

[1] Pakketbeheer in de praktijk 4 (2023). Zorginstituut Nederland, Diemen. Via www.zorginstituutnederland.nl.
[2] Beoordeling Stand van de Wetenschap en Praktijk (2023). Zorginstituut Nederland. Via www.zorginstituutnederland.nl.
[3] Er is zowel een 2 als 8 mg dosering beschikbaar, maar in de studie is faricimab alleen vergeleken met 2 mg aflibercept

Kosteneffectiviteit
Vanwege de gelijke waarde heeft het Zorginstituut de kosteneffectiviteit niet beoordeeld.

Budgetimpactanalyse
De totale kosten per patiënt per jaar komen uit op €6.643 in het eerste jaar en €4.380 in de opvolgende jaren.
De beroepsgroep heeft aangegeven bij onvoldoende effectiviteit van bevacizumab te switchen naar een tweede, derde en eventueel een vierde anti-VEGF-remmer, te weten aflibercept, ranibizumab en/of faricimab. De volgorde van de behandeling heeft invloed op het macrokostenbeslag, maar nauwelijks op de budgetimpact voor faricimab.
In het basis scenario wordt eerst behandeld met aflibercept 2 mg en alleen bij patiënten waarbij dat niet effectief is, wordt geswitcht naar ranibizumab en/of faricimab. In dit scenario schat het Zorginstituut in dat 305 patiënten per jaar met faricimab voor genoemde indicatie worden behandeld in jaar 3 na opname in het verzekerde pakket wat resulteert in een macrokostenbeslag van €3,2 miljoen. Wanneer rekening wordt gehouden met substitutie van ranibizumab komt de budgetimpact in jaar 3 op €1,1 miljoen. Er bestaat met name onzekerheid over de marktpenetratie. De meerkosten zijn toe te schrijven aan de hogere lijstprijs van faricimab ten opzichte van ranibizumab.
In een alternatief scenario wordt na bevacizumab, indien de behandeling niet voldoende effectief is, geswitcht naar aflibercept 2 mg, ranibizumab en/ of faricimab. Door een aanzienlijk hoger aantal patiënten voor faricimab in dit scenario is het macrokostenbeslag aanmerkelijk hoger, te weten €37,1 miljoen. De budgetimpact blijft echter vrijwel gelijk met €1,2 miljoen. De reden hiervoor is dat nu substitutie plaatsvindt van ranibizumab met een lagere lijstprijs én aflibercept 2 mg met een iets hogere lijstprijs.

De geschatte meerkosten zijn gebaseerd op lijstprijzen. Het Zorginstituut adviseert dat faricimab voor deze indicatie alleen in het verzekerde pakket zou moeten worden opgenomen als dit niet tot meerkosten leidt ten opzichte van de kosten die gepaard gaan met de huidige behandeling met aflibercept 2 mg of ranibizumab. Aflibercept 2 mg en ranibizumab zijn niet beoordeeld door het Zorginstituut en via de route van de zorgverzekeraars opgenomen in het verzekerde pakket. Faricimab is voor twee andere geregistreerde indicaties niet in de sluis geplaatst. Bij de anti-VEGF middelen is sprake van een markt met concurrerende middelen (vertrouwelijke netto prijzen tussen ziekenhuis en fabrikant). Dit geldt voor de drie geregistreerde indicaties van de anti-VEGF middelen, te weten nLMD, DME als voor de RVO-indicatie waarvoor faricimab nu beoordeeld is. Het Zorginstituut merkt daarbij op dat ranibizumab uit patent is en aflibercept (Eylea®) in november 2025 uit patent zal gaan. De prijs van aflibercept zal door introductie van biosimilars naar verwachting dalen.

Wij vertrouwen erop u hiermee voldoende te hebben geïnformeerd. De beoordelingsrapporten zijn als bijlagen toegevoegd (farmacotherapeutisch rapport, budgetimpactanalyse).

Hoogachtend,

M.J. Janssen
Voorzitter Raad van Bestuur

Zorginstituut Nederland
Zorg
Geneesmiddelen

Datum
20 februari 2025

Onze referentie
2025004635

Zorginstituut Nederland

Farmacotherapeutisch rapport faricimab (Vabysmo®) bij de behandeling van visusverslechtering als gevolg van macula-oedeem secundair aan retinale veneuze occlusies

Onderdeel van de initiële beoordeling van specialistische geneesmiddelen

Definitief 11 februari 2025

Colofon

Zaaknummer	2024036956
Volgnummer	2024038388
Contactpersoon	Mevr. dr. P.G.M. Bloemen, Plaatsvervangend secretaris Wetenschappelijke Adviesraad Commissie Geneesmiddelen (WAR-CG) warcg@zinl.nl
Auteur(s)	Dhr S. van Rijn
Afdeling	Sector Zorg, afdeling Pakket

Inhoudsopgave

	Colofon	**2**
	Afkortingen	**5**
	Samenvatting	**6**
1	**Inleiding**	**8**
1.1	Aanleiding	8
1.2	Achtergronden	8
1.2.1	Aandoening	8
1.2.2	Symptomen en ernst	9
1.2.3	Prevalentie en incidentie	9
1.2.4	Standaardbehandeling of gebruikelijke behandeling	10
2	**Methode systematisch literatuuronderzoek**	**11**
2.1	Vraagstelling	11
2.1.1	PICO	11
2.1.2	Uitkomstmaten en klinische relevantiegrenzen	11
2.2	Zoekstrategie	13
2.3	Selectiecriteria	13
3	**Resultaten**	**14**
3.1	Resultaten literatuursearch	14
3.2	Kenmerken geïncludeerde studies	14
3.3	Gunstige effecten interventie	15
3.3.1	Overige overwegingen	17
3.4	Ongunstige effecten	19
3.5	Ervaring	21
3.6	Toepasbaarheid	21
3.7	Gebruiksgemak	21
4	**Eindbeoordeling**	**23**
4.1	Bespreking relevante aspecten	23
4.2	Eindconclusie	24
5	**Farmacotherapeutisch Kompas**	**25**
5.1	Oud advies	25
5.2	Nieuw advies	25
	Bijlage 1: Zoekstrategie	**26**
	Bijlage 2: Overzicht geïncludeerde studies	**27**
	Bijlage 3: Overzicht geëxcludeerde studies	**28**
	Bijlage 4: Overzicht gebruikte richtlijnen en standaarden	**29**
	Bijlage 5: Baseline tabel	**30**
	Bijlage 6: Beoordeling risico op bias	**32**
	Bijlage 7: GRADE evidence profiel	**33**

Literatuur **35**

Afkortingen

Afkorting	Omschrijving
BCVA	Best corrected visual acuity
BI	Betrouwbaarheidsinterval
BIA	Budgetimpactanalyse
BRVO	Branch RVO, veneuze takocclusie
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use
CRT	Central retinal thickness
CRVO	Central RVO, retinale veneuze stamocclusie
DME	Diabetisch macula-oedeem
EMA	European Medicine Agency
EPAR	European public assessment reports
ETDRS	Early Treatment of Diabetic Retinopathy Study
FAG	Fluorescentie angiografie
FU	Follow up
GRADE	Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation
HR	Hazard ratio
HRVO	Hemi-retinal vein occlusion
logMAR	Logarithm of Minimum Angle of Resolution
MCID	Minimaal klinisch relevant verschil (minimal clinically important difference)
nAMD	Neovasculaire leeftijdsgebonden maculadegeneratie
NEI-VFQ-25	National Eye Institute 25-Item Visual Function Questionnaire
NOG	Nederlands Oogheelkundig Gezelschap
OCT	Optische coherentietomografie
OLE	Open label extension
RCT	Gerandomiseerd vergelijkend onderzoek
RR	Relatieve risico (risk ratio)
RVO	Retinale veneuze occlusies
SMD	Gestandaardiseerde gemiddelde verschil (standardized mean difference)
SmPC	Samenvatting van de productkenmerken
T&E	Treat-and-extend
VEGF	Vascular endothelial growth factor

Samenvatting

In dit farmacotherapeutisch rapport beschrijft Zorginstituut Nederland de inhoudelijke beoordeling van de waarde van faricimab (Vabysmo®) bij de behandeling van visusverslechtering als gevolg van macula-oedeem secundair aan retinale veneuze occlusies. Faricimab is daarbij vergeleken met aflibercept 2 mg op de criteria gunstige effecten, ongunstige effecten, ervaring, toepasbaarheid en gebruiksgemak. Zorginstituut Nederland heeft zich hierbij laten adviseren door haar Wetenschappelijke Adviesraad (WAR).

Een retinale veneuze occlusie (RVO) is een aderafsluiting in de retina (netvlies) van het oog met macula-oedeem tot gevolg. Dit leidt tot verslechtering van het scherptezicht, de visus. De standaardbehandeling is een anti-VEGF gerichte behandeling. Deze behandeling beoogt het macula-oedeem te verminderen zodat de visus zich kan herstellen. Aflibercept 2 mg en ranibizumab zijn geregistreerd voor deze indicatie en worden reeds vergoed. De registratiehouder claimt een gelijke therapeutische waarde van faricimab in vergelijking met aflibercept 2 mg en vraagt hiervoor vergoeding aan. In Nederland is echter bevacizumab (off-label) de 1^{e} keuze voor behandeling op basis van kosteneffectiviteit, waarna bij onvoldoende effect aflibercept 2 mg 2 of ranibizumab zonder voorkeur als 2^{e} en 3^{e} keuze kan worden gebruikt. Het Zorginstituut gaat uit van een plaatsbepaling van faricimab gelijk met aflibercept 2 mg en ranibizumab als 2^{e}, 3^{e} of 4^{e} keuze, na onvoldoende effect van behandeling met bevacizumab. In de praktijk wordt aflibercept 2 mg vaker voorgeschreven dan ranibizumab. Vanwege een gelijke plaatsbepaling in de behandeling van aflibercept 2 mg en ranibizumab en de beschikbaarheid van een directe vergelijking tussen faricimab en aflibercept 2 mg is aflibercept 2 mg als vergelijkende behandeling gekozen en uitgewerkt in de PICO.

De vrijwel identieke klinische studies BALATON en COMINO onderzochten de effectiviteit en veiligheid van faricimab voor de behandeling van visusverlies als gevolg van macula-oedeem secundair aan veneuze takocclusies (BRVO) en retinale veneuze stamocclusies (CRVO). Uit deze studies blijkt dat faricimab een gelijke therapeutische waarde heeft met aflibercept 2 mg in naïeve patiënten. Behandeling met beide geneesmiddelen resulteert in vergelijkbare klinisch relevante verbetering van de visus en vergelijkbare klinisch relevante verbetering van de ervaren kwaliteit van leven. Er is sprake van onzekerheid over het effect van faricimab op de incidentie van interventie gerelateerde ernstige ongunstige effecten en op de incidentie van stakers als gevolg van ongunstige effecten door kleine aantallen patiënten met een voorval. Uit het tweede deel van de studies blijkt dat een treat-and-extend beleid (aanpassing behandelinterval naar behoefte) geen negatieve gevolgen heeft voor de effectiviteit van faricimab en dat dit beleid dus toegepast kan worden.

Bij onvoldoende effect met bevacizumab (1^{e} keuze) adviseert het NOG een sequentiële behandeling met andere anti-VEGF geneesmiddelen hoewel hiervoor formeel geen effectiviteit is aangetoond. Het Zorginstituut neemt aan dat de volgorde van de behandeling geen effect heeft op de onderlinge vergelijking tussen faricimab en aflibercept 2 mg. Ondanks deze onzekerheid over de effectiviteit van faricimab na eerdere anti-VEGF behandelingen concludeert het Zorginstituut dat faricimab voor de behandeling van visusverslechtering als gevolg van macula-oedeem secundair aan RVO van gelijke waarde is met aflibercept 2 mg, ook als 2^{e}, 3^{e} of 4^{e} keuze na behandeling met bevacizumab. Het Zorginstituut merkt wel op dat het bewijs voor deze sequentiële behandeling ontbreekt, maar dat dit tevens geldt voor het reeds beschikbare en vergoede geneesmiddelen aflibercept 2 mg en ranibizumab.

Faricimab bij visusverslechtering als gevolg van macula-oedeem secundair aan retinale veneuze occlusies voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk en heeft een gelijke waarde met aflibercept 2 mg.

De bespreking van dit farmacotherapeutisch rapport is door de Wetenschappelijke Adviesraad van Zorginstituut Nederland afgerond in haar vergadering van 20 januari 2025.

1 Inleiding

1.1 Aanleiding

Zorginstituut Nederland beoordeelt in dit rapport de waarde van faricimab bij visusverslechtering als gevolg van macula-oedeem secundair aan retinale veneuze occlusies t.o.v. de standaard- of gebruikelijke behandeling.

Stofnaam[1]: faricimab (Vabysmo®) intravitreale injectie
Geregistreerde indicatie[1]: Faricimab is geïndiceerd voor de behandeling van volwassen patiënten met visusverslechtering als gevolg van macula-oedeem secundair aan retinale veneuze occlusies (RVO) (veneuze takocclusie (branch RVO) of retinale veneuze stamocclusie (central RVO)).
Claim van de registratiehouder: Faricimab heeft bij volwassenen met visusverslechtering als gevolg van macula-oedeem secundair aan RVO (veneuze takocclusie (BRVO) of retinale veneuze stamocclusie (CRVO)) minstens een therapeutische gelijke waarde ten opzichte van aflibercept 2 mg.
Doseringsadvies[1]: 6 mg (0,05 ml oplossing) elke 4 weken (maandelijks) voor 3 of meer opvolgende maandelijkse injecties. Vervolgens kan een gepersonaliseerde dosering volgens het treat-and-extend beleid worden ingezet.
Samenstelling[1]: 120 mg/ml oplossing voor injectie.
Werkingsmechanisme[1]: Faricimab is een gehumaniseerd bispecifiek immunoglobuline G1 (IgG1) antilichaam dat werkt door remming van twee verschillende routes: neutralisatie van zowel angiopoëtine-2 (Ang-2) als vasculaire endotheliale groeifactor A (VEGF-A). Ang-2 en VEGF-A verhogen synergetisch de vasculaire permeabiliteit en stimuleren neovascularisatie. Dit duale werkingsmechanisme is uniek vergeleken met andere anti-VEGF geneesmiddelen. Door duale remming van Ang-2 en VEGF-A vermindert faricimab de vasculaire permeabiliteit en ontsteking, remt het de pathologische angiogenese en herstelt het de vasculaire stabiliteit.
Bijzonderheden: Faricimab wordt sinds 1 februari 2023 vergoed in Nederland voor de behandeling van volwassen patiënten met neovasculaire (natte) leeftijdsgebonden maculadegeneratie (nLMD), en visusverslechtering als gevolg van diabetisch macula-oedeem (DME).

1.2 Achtergronden

1.2.1 Aandoening

De retina of het netvlies is de achterkant van het oog, waar lichtgevoelige cellen licht omzetten naar zenuwimpulsen. De retina is sterk doorbloed door bloed-aanvoerende slagaderen en bloed-afvoerende aderen. Een retinale veneuze occlusie (RVO) is een gedeeltelijke of gehele afsluiting van een bloed-afvoerende ader van de retina door een bloedprop (trombus)[2] en is veelal het gevolg van onderliggende systemische aandoeningen (hart- en vaatziekten, diabetes, bloedstollingsafwijkingen)[3]. Als de centrale ader van de retina is afgesloten is er sprake van een retinale veneuze stamocclusie (central RVO, CRVO) en als een zijtak is afgesloten is er sprake van een veneuze takocclusie (branch RVO, BRVO) waarbij slechts een deel van de retina is

aangedaan. Een tussenvorm is een hemi-retinale veneuze occlusie (HRVO), waarbij de helft van de retina is aangedaan.

De meest voorkomende onderliggende oorzaak van de aderafsluiting is atherosclerose van een aangrenzende of kruisende slagader. Andere oorzaken zijn verdrukking of vaatwandaandoeningen.
Bij CRVO is meestal sprake van trombus op de plaats waar de centrale ader en slagader naast elkaar de oogbal binnen gaan (de lamina cribrosa) omdat zich daar van nature al een vernauwing bevindt[2]. Bij een CRVO is de gehele retina aangedaan. Er is sprake van een BRVO als een trombose ontstaat op plekken waar een zijtak van de slagaders en de aders elkaar kruisen en een vaatomhulsel delen. Door verstijving en verdikking van de kruisende slagader wordt de ader verdrukt en door werveling en turbulentie in de bloedstroom kan zich een trombus vormen met een aderafsluiting als gevolg[4]. Bij een BRVO is slechts een deel van de retina aangedaan. Een hemi-retinale veneuze occlusie (HRVO) is een tussenvorm van een RVO waarbij de helft van de retina is aangedaan.

Als gevolg van de aderafsluiting verhoogt de bloeddruk in de retina waardoor haarvaten vocht en bloed gaan lekken. Door een verminderde doorbloeding kan tevens een gebrek aan zuurstof (ischemie) ontstaan waardoor de signaalstof vascular endothelial growth factor (VEGF) wordt aangemaakt in de retina in een poging om de doorbloeding te herstellen[3]. Ook VEGF leidt tot een toename van de vochtdoorlatendheid van de haarvaten in de retina waardoor nog meer vocht in de retina lekt. De lekkage van vocht uit de haarvaten heet oedeem en als hierdoor de macula, het centrale deel van de retina wat belangrijk is voor scherptezicht, is aangedaan is sprake van macula-oedeem waardoor het zicht snel kan verslechteren[4]. Als het macula-oedeem wordt veroorzaakt door een RVO is er sprake van macula-oedeem secundair aan RVO.

1.2.2 Symptomen en ernst

Afhankelijk van de locatie en de ernst van de afsluiting kan pijnloos en eenzijdig zichtverlies optreden. Bij een gedeeltelijke takocclusie kan sprake zijn van wazig zicht of een vlek in het zicht dat langzaam ernstiger kan worden over de tijd. Bij een ernstige stamocclusie met ischemie kan er sprake zijn plots ernstig zichtverlies en pijn of druk in de oogbal. Ook glasvochttroebeling (floaters, mouches volantes) zijn een veel voorkomend symptoom[5, 6].

RVO is na diabetische retinopathie de grootste veroorzaker van zichtverlies door vaatafsluiting in de retina en heeft vaak een onderliggende systemische ziekte als oorzaak[3]. Zichtverlies heeft significante invloed op de kwaliteit van leven van patiënten en hun omgeving. Patiënten verliezen niet alleen hun zicht, maar ook hun onafhankelijkheid en mobiliteit. Verlies van zicht heeft gevolgen voor deelname aan dagelijkse activiteiten[5] en verlaagt de ervaren kwaliteit van leven[6, 7]. Bijkomend wordt het behandelschema voor anti-VEGF therapie als een grote belasting ervaren door zowel de patiënt als mantelzorgers[8], hoewel dit deels wordt ondervangen door het tegenwoordig veel toepaste treat-and-extend beleid, waarbij een behandelinterval wordt gepersonaliseerd aan de klinische behoefte van de patiënt[9].

Het verlies van zicht wordt ook in verband gebracht met een toename in het risico op vallen en een toename in het risico op een heupfractuur[10]. Ook heeft zichtverlies waarschijnlijk een effect op de algehele mortaliteit. Een uitgebreide meta-analyse vond een HR 1,29 (95% CI 1,20-1,39) voor mortaliteit bij gezichtsverlies en een correlatie tussen de mate van zichtverlies en het risico op overlijden[11].

1.2.3 Prevalentie en incidentie

Het is niet duidelijk wat de incidentie en prevalentie is van visusverslechtering als gevolg van macula-oedeem secundair aan RVO in Nederland. Uit twee internationale studies uit 2010[12] en 2019[13] komt een gemiddelde incidentie voor CRVO en BRVO van respectievelijk 0,54% en 0,11%. Rekening houdend met een bevolkingsgrootte van 17,9 miljoen (op 1 januari 2024) wordt geschat dat er ongeveer 116.000 patiënten met RVO in Nederland zijn, waarvan 97.000 patiënten met BRVO en 19.000 patiënten met CRVO.[14] Dit is mogelijk een overschatting van de daadwerkelijke prevalentie in Nederland. Omdat bevacizumab off-label de eerste keuze is voor

behandeling van de indicatie is onduidelijk hoeveel patiënten precies worden behandeld maar uit gegevens van DIS Open Data van de NZa en de GIP databank kan worden geconcludeerd dat er in 2023 8.620 patiënten in Nederland waren die werden behandeld voor macula-oedeem als gevolg van BRVO of CRVO met aflibercept 2 mg en ranibizumab[15-17]. Deze geneesmiddelen zijn de voorkeurskeuze na behandeling met bevacizumab, in overeenstemming met de toekomstige plaatsbepaling van faricimab.

Voor uitgebreidere informatie met betrekking tot het verwachte aantal patiënten wordt doorverwezen naar de BIA.

1.2.4 Standaardbehandeling of gebruikelijke behandeling

Er is op dit moment nog geen algemene richtlijn voor de behandeling van macula-oedeem secundair aan RVO maar het Nederlands Oogheelkundig Gezelschap (NOG) heeft in een *critical appraisal* wel een standaardbehandeling omschreven[9]. In de Nederlandse praktijk wordt de aandoening in eerste instantie behandeld met een anti-VEGF gericht therapeutisch antilichaam[18]. Aflibercept 2 mg en ranibizumab zijn beiden anti-VEGF gerichte therapeutische antilichamen die (internationaal) zijn geregistreerd voor RVO. In Nederland is de 1e keuze voor behandeling echter off label bevacizumab. Dit komt overeen met de richtlijnen voor vergelijkbare indicaties, zoals DME en nLMD. Het NOG onderbouwt haar keuze op basis van de kosteneffectiviteit; bevacizumab is relatief goedkoop[19, 20]. Uit de literatuur over anti-VEGF geneesmiddelen en uit NOG richtlijnen voor DME en nLMD, de critical appraisal voor RVO en haar standpunt over faricimab blijkt geen voorkeur voor anti-VEGF behandelingen op basis van effectiviteit en veiligheid[9, 19, 20]. De therapeutische waarde van bevacizumab, aflibercept 2 mg en ranibizumab wordt in de literatuur en door het NOG gelijkwaardig geacht[9, 21, 22]. Bevacizumab is off label en wordt als eerste keus voorgeschreven. Bij onvoldoende effectiviteit wordt als vervolgmedicatie in de Nederlandse praktijk aflibercept 2 mg het meest voorgeschreven[15]. Vanwege de gelijke plaatsbepaling in de behandeling, de gelijke waarde van aflibercept 2 mg en ranibizumab en de beschikbaarheid van een directe vergelijking tussen faricimab en aflibercept 2 mg, is aflibercept 2 mg als vergelijkende behandeling voor faricimab gekozen en uitgewerkt in de PICO.

De behandeling moet 3 maanden lang 1x per maand plaatsvinden door intravitreale injectie. Als de patiënt onvoldoende respondeert op een behandeling kan worden gewisseld naar aflibercept 2 mg of ranibizumab als 2e of 3e keuze. Na aanvang van een effectieve anti-VEGF gerichte therapie wordt vaak een op de individuele patiënt aangepaste *treat-and-extend* strategie toegepast waarbij het behandelinterval op basis van klinische en functionele respons wordt verlengd of verkort met 2 weken om zo tot een optimaal behandelschema te komen. Bij een behandelinterval van 16 tot 20 weken kan overwogen worden om de behandeling te staken en actief te monitoren. Als alternatief voor anti-VEGF gerichte therapie kan een behandeling met steroïden worden overwogen. Triamcinolon intravitreaal (off-label) of Ozurdex dexamethason implantaat zijn hier opties. Steroïden hebben een ongunstiger bijwerkingenprofiel in vergelijking met VEGF-gerichte therapie. Een laserbehandeling kan in bepaalde gevallen een optie zijn voor BRVO zonder respons op VEGF-gerichte behandeling.

Het NOG verwacht op dit moment dat faricimab een plaats in de behandeling krijgt als 3e of 4e keuze, vergelijkbaar met hun standpunt over de behandeling met faricimab van nLMD en DME[21]. De volgorde van het gebruik van de verschillende anti-VEGF geneesmiddelen is echter niet wetenschappelijk onderbouwd maar komt voort uit onzekerheid over de lange termijn effectiviteit en veiligheid van faricimab[21] en de huidige ervaring met aflibercept 2 mg en ranibizumab. De registratiehouder claimt gelijke waarde met aflibercept 2 mg en voorziet plaatsing van faricimab vanaf 2e keuze in de behandeling, gelijk met aflibercept 2 mg en ranibizumab. Het Zorginstituut volgt het NOG met de plaatsbepaling van faricimab als 3e of 4e keuze maar houdt vanwege de claim van gelijkwaardigheid rekening met een plaatsbepaling als 2e, 3e of 4e keuze, na onvoldoende respons op bevacizumab.

2 Methode systematisch literatuuronderzoek

2.1 Vraagstelling

Voldoet faricimab (Vabysmo®) bij visusverslechtering als gevolg van macula-oedeem secundair aan retinale veneuze occlusies aan de stand van de wetenschap en praktijk?

2.1.1 PICO

Tabel 1 PICO

PICO	
Patiëntenpopulatie	Volwassenen met visusverslechtering als gevolg van macula-oedeem secundair aan retinale veneuze occlusies (veneuze takocclusie (branch RVO) of retinale veneuze stamocclusie (central RVO)) die eerder onsuccesvol zijn behandeld met bevacizumab *.
Interventie	Faricimab
Controle-interventie	Aflibercept 2 mg
Cruciale uitkomsten	Gunstige effecten: - Visus - Aantal injecties door T&E - Verbetering van kwaliteit van leven Ongunstige effecten: - Incidentie van interventie gerelateerde ernstige ongunstige effecten - Incidentie van stakers van de behandeling als gevolg van ongunstige effecten
Relevante follow-up duur	Voor visus is 3 maanden follow-up voldoende om effecten te meten[9]. Een vermindering van minimaal 2 injecties per jaar als gevolg van T&E beleid wordt door het NOG als klinisch relevant beschouwd. Om dit verschil te kunnen meten is minimaal een jaar follow-up na de inductiebehandeling nodig. Een totale follow-up van 15 tot 18 maanden is voldoende.
Studiedesign	Uit de door het Zorginstituut gehanteerde passend onderzoeksvragenlijst komt naar voren dat een gerandomiseerde, actief gecontroleerde en dubbel geblindeerde studie wenselijk en haalbaar is.

**Het Zorginstituut volgt het NOG, dat plaatsing van faricimab voorziet als 3e of 4e keuze van behandeling op basis van ervaring, maar houdt gezien de gelijke waarde claim rekening met een 2e, 3e of 4e keuze, gelijk met aflibercept 2 mg en ranibizumab .*

2.1.2 Uitkomstmaten en klinische relevantiegrenzen

Doel van de behandeling is het verbeteren van de visus door het tegengaan van macula-oedeem[9]. Vanuit het perspectief van de patiënt en de druk op de gezondheidszorg is, bij gelijke therapeutische waarde, het gemiddelde aantal injecties per jaar relevant. De behandeling moet ook leiden tot verbetering van de kwaliteit van leven en resulteren in zo min mogelijk ongunstige effecten.

Visus
De visus is een maat voor het onderscheidend vermogen van het oog. Dit wordt ook de gezichtsscherpte genoemd. De beste gecorrigeerde visus (BCVA) is de best haalbare gezichtsscherpte na correctie voor refractieafwijkingen met een bril of met lenzen. De visus kan worden bepaald aan de hand van een letterkaart. Het verschil in de grootte van de letters die nog te onderscheiden zijn voor of na een behandeling zijn hierbij maatgevend voor het verschil in visus. De ETDRS (Early Treatment Diabetic Retinopathy Study) letterkaart is een type logMAR (Logarithm of the Minimum Angle of Resolution) letterkaart die veel gebruikt wordt in oogstudies om de visus te bepalen[23]. De kaart bestaat uit 14 regels van 5 letters en de visus wordt uitgedrukt in het aantal ETDRS letters die nog onderscheiden kunnen worden.

Klinische relevantiegrens: Een verschil in ≥15 ETDRS letters (3 regels) wordt door de beroepsgroep beschouwd als een klinisch relevant verschil in visus. In oftalmologische trials wordt meestal een verschil van ≤4 ETDRS letters als een aanvaardbare grens voor gelijke therapeutische waarde beschouwd.

Aantal injecties door T&E
Het behandelschema van intravitreale injecties met anti-VEGF geneesmiddelen wordt als intensief ervaren door zowel patiënten als mantelzorgers omdat deze injecties in de kliniek plaatsvinden en omdat de patiënt begeleiding en transport nodig heeft rond de behandeling[8]. Om de last voor patiënten en mantelzorgers te verminderen wordt veelal een treat-and-extend strategie toegepast waarbij het behandelinterval wordt afgestemd op de effectiviteit van het geneesmiddel bij de individuele patiënt. Een vermindering van het aantal injecties kan de last voor zowel patiënt en mantelzorgers alsook de druk op de zorg verminderen en is een belangrijk gunstig effect.

Klinische relevantiegrens: de beroepsgroep beschouwt een verschil van ≥2 injecties per jaar als klinisch relevant.

Kwaliteit van leven
Een verandering van de ervaren kwaliteit van leven door een patiënt als gevolg van een behandeling is een cruciale uitkomstmaat voor de beoordeling van de effectiviteit van een geneesmiddel door het Zorginstituut. Het verbeteren van de kwaliteit van leven is een belangrijk doel van de behandeling van een ziekte. De kwaliteit van leven wordt gemeten met patiënt-gerapporteerde uitkomstmaten die worden verzameld aan de hand van een vragenlijst. Een uitkomstmaat die specifiek is ontwikkeld om de zicht-gerelateerde kwaliteit van leven te meten is de National Eye Institute 25-Item Visual Function Questionnaire (NEI VFQ-25)[24]. De score van de uitkomstmaat loopt van 0 tot 100, met hogere scores indicatief voor betere kwaliteit van leven.

Klinische relevantiegrens: Een verschil in score van 4 punten op de schaal van 0 tot 100 punten wordt beschouwd als klinisch relevant[25].

Ongunstige effecten
Voor de weging van de ongunstige effecten neemt het Zorginstituut respectievelijk 'Incidentie interventie gerelateerde ernstige ongunstige effecten' en 'Incidentie van stakers van de behandeling als gevolg van ongunstige effecten' als cruciale uitkomstmaten mee in de beoordeling. Voor deze uitkomstmaten zijn geen klinische relevantiegrenzen vastgesteld.

Voor de uitkomstmaten waarvoor geen gepubliceerde of door de beroepsgroep vastgestelde en gedragen minimal important differences (MIDs) zijn, worden de volgende waarden als uitgangspunt genomen voor het bepalen van de klinische relevantie: voor dichotome uitkomstmaten een relatief risico (RR) van 0,75 of 1,25 en voor continue uitkomsten een standardized mean difference (SMD) van 0,5. Deze waarden weerspiegelen een matig tot redelijk effect.

2.2 Zoekstrategie

Voor het verkrijgen van relevante gegevens uit wetenschappelijk onderzoek heeft het Zorginstituut in december 2024 een literatuursearch gedaan naar publicaties over faricimab en aflibercept 2 mg bij visusverslechtering als gevolg van macula-oedeem secundair aan retinale veneuze occlusies. De exacte zoekstrategie is weergegeven in Bijlage 1.

Verder is bij de beoordeling gebruik gemaakt van de Samenvatting van de productkenmerken (SPC) van het registratiedossier en de European Public Assessment Report (EPAR) van de European Medicines Agency (EMA).

2.3 Selectiecriteria

In- en exclusie van de gevonden literatuur gebeurde op basis van abstracts. Indien artikelen niet op basis van het abstract konden worden geëxcludeerd zijn de gehele artikelen bekeken.

Het volgende inclusiecriterium is gebruikt bij de selectie van artikelen:

- (Netwerk)meta-analyses of gerandomiseerde klinische studies.
- Engelstalig.

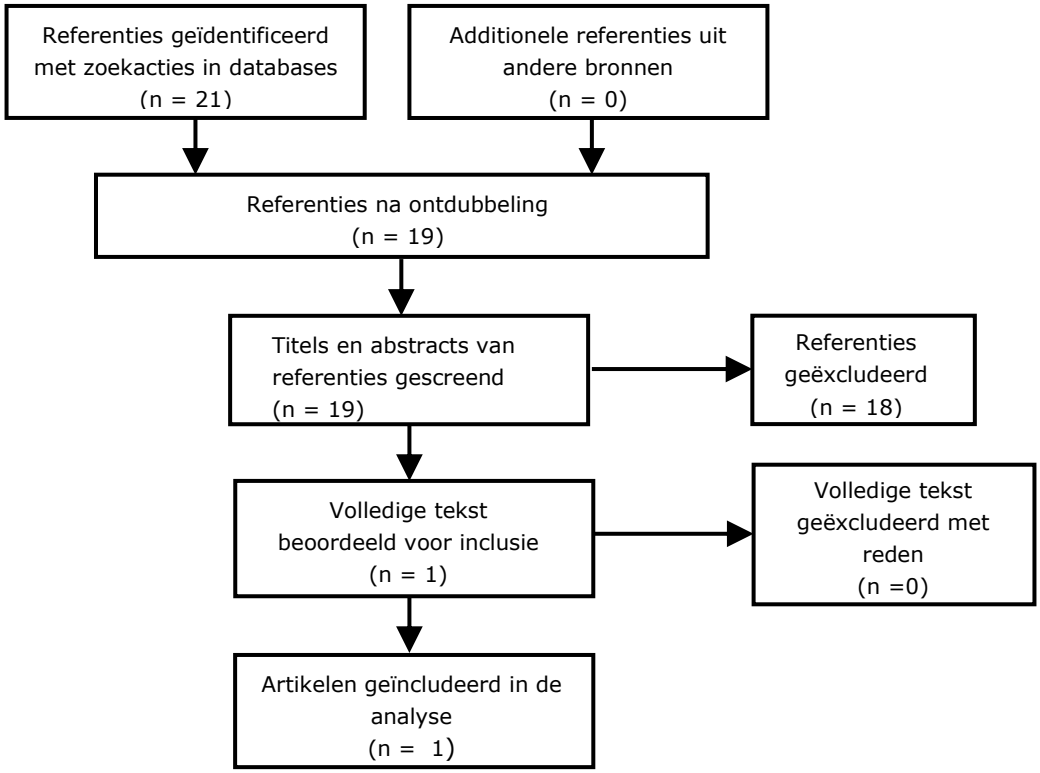
Het volgende exclusiecriterium is gebruikt bij de selectie van artikelen:

- Congresbijdragen; abstracts.
- Beschouwende artikelen; Expert opinion, ‘state-of-the-art’, case-reports, niet-systemische reviews.

3 Resultaten

3.1 Resultaten literatuursearch

De zoekstrategie resulteert in 21 referenties, waarvan 1 gepubliceerde studie voldeed aan de inclusiecriteria. De hierna volgende PRISMA flowchart geeft het selectieproces weer.



De kenmerken van de geselecteerde studies zijn weergegeven in Bijlage 2. De geëxcludeerde studies zijn weergegeven in Bijlage 3. De geïncludeerde richtlijnen en overige bronnen zijn weergegeven in Bijlage 4.

Het artikel dat geïncludeerd is voor de analyse beschrijft zowel de BALATON studie voor BRVO als de COMINO studie voor CRVO. Het zijn twee identiek ontworpen studies die een directe vergelijking maken van de effectiviteit en veiligheid van faricimab en aflibercept 2 mg.

3.2 Kenmerken geïncludeerde studies

BALATON en COMINO zijn identiek ontworpen fase 3, internationale multicenter, gerandomiseerde en dubbel geblindeerde, actief gecontroleerde klinische onderzoeken waarin de veiligheid en effectiviteit van faricimab voor de behandeling van macula-oedeem secundair aan RVO werd bepaald. Doel van de onderzoeken was om gelijke waarde aan te tonen van faricimab in vergelijking met aflibercept 2 mg. In totaal zijn in beide studies 1282 patiënten geïncludeerd, waarvan 642 zijn behandeld met faricimab en 640 met aflibercept 2 mg[26].

In BALATON zijn 553 volwassenen met centraal macula-oedeem als gevolg van BRVO 1:1 gerandomiseerd in een interventie-arm van 276 patiënten en een controle-arm van 277 patiënten. Randomisatie was gestratificeerd op BCVA ETDRS letter score bij aanvang van de studie (≥55 letters of ≤54 letters) en op regio (US en Canada, Azië of rest van de wereld). In COMINO zijn 729 volwassenen met centraal macula-oedeem als gevolg van CRVO of HRVO 1:1 gerandomiseerd in een interventie-arm van 366 patiënten en een controle-arm van 363 patiënten. Randomisatie was gestratificeerd op BCVA ETDRS letter score bij aanvang van de studie (≥55 letters, 35-54 letters of ≤34 letters) en op regio (US en Canada, Azië of rest van de

wereld). Patiënten zijn nog niet eerder behandeld voor macula-oedeem. Het oog dat geselecteerd werd voor de behandeling moest bij aanvang van het onderzoek een BCVA van 73 tot 19 letters en een centrale retinale dikte van ≥325 µm hebben.

In de interventie-arm van beide studies worden patiënten in de eerste 24 weken, het geblindeerde en gecontroleerde deel van het onderzoek, behandeld met 6 mg faricimab per intravitreale injectie, 1x per 4 weken (Q4W, 6 injecties in totaal). In de controle-arm van de studies werd behandeld met aflibercept 2 mg intravitreale injectie, 1x per 4 weken (Q4W, 6 injecties in totaal). De primaire uitkomstmaat van de studies was verandering van BCVA (ETDRS letters) van aanvang tot week 24 van de studie. Secundair is onder andere de verandering van centrale retinale dikte en de kwaliteit van leven gemeten.

Na de primaire analyse op 24 weken zijn de klinische onderzoeken verder opgevolgd als open-label extensie, waarbij alle patiënten zijn doorbehandeld met faricimab of gewisseld naar behandeling met faricimab tot en met week 72 volgens de treat-and-extend strategie waarbij de behandelinterval wordt aangepast aan de klinische behoefte van de individuele patiënt. In deze periode worden de patiënten elke 4 weken gezien door hun arts en krijgen zij een intravitreale injectie met faricimab of placebo, afhankelijk van de behoefte van de individuele patiënt op basis klinische parameters. De eindresultaten hiervan moeten nog worden gepubliceerd in een peer-reviewed wetenschappelijk artikel maar interim analyses zijn opgenomen in de SmPC en EPAR van de EMA.

Bijlage 5 geeft een overzicht van de baselinekenmerken van de geïncludeerde studies.

3.3 Gunstige effecten interventie

Het risico op bias van de studies is beoordeeld aan de hand van een vragenlijst passend bij de onderzoeksopzet. In dit rapport is de volgende checklist gebruikt: Cochrane risk of bias tool.

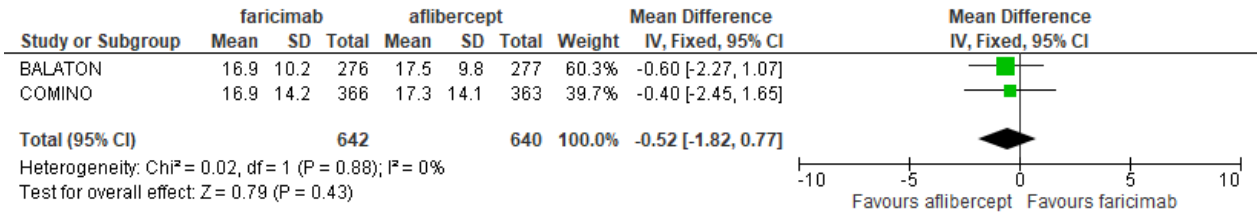
De beoordeling van het risico op bias staat in Bijlage 6. De effecten van de interventie en de kwaliteit van de evidence zijn samengevat in het *GRADE evidence* profiel (Bijlage 7). De kwaliteit van de evidence is beoordeeld aan de hand van de GRADE methode. Bij GRADE wordt de kwaliteit van bewijs per uitkomstmaat bepaald, en is, naast risk of bias, een aantal factoren van belang: inconsistentie, indirect bewijs, onnauwkeurigheid en publicatiebias. Wanneer één of meer van deze factoren aanwezig zijn, kan de kwaliteit van bewijs met één of twee niveaus per uitkomstmaat worden verlaagd. Dit resulteert in een gradering van de kwaliteit van bewijs: deze kan hoog, middelmatig, laag of zeer laag zijn.

Visus

De BCVA van patiënten met BRVO en CRVO is respectievelijk in de studies BALATON en COMINO bepaald met de ETDRS letterkaart op week 24 van de behandeling met faricimab Q4W of met aflibercept 2 mg Q4W en vergeleken met de nulmeting bij aanvang van de studies.

In BALATON is na 24 weken behandelen een verschil in BCVA gemeten van >15 ETDRS letters bij patiënten met BRVO die zijn behandeld met zowel faricimab als met aflibercept 2 mg. Het verschil in BCVA verbetering tussen de faricimab arm en de aflibercept 2 mg-arm is -0,6 (95,03% BI -2,2 tot 1,1) ETDRS letters; de puntschatter en het betrouwbaarheidsinterval vallen binnen het non-inferioriteitscriterium van ≤4 ETDRS letters verschil.

In COMINO is na 24 weken behandelen een verschil in BCVA gemeten van >15 ETDRS letters bij patiënten met CRVO die zijn behandeld met faricimab als met aflibercept 2 mg. Het verschil in BCVA verbetering tussen de faricimab arm en de aflibercept 2 mg-arm is -0,4 (95,03% BI -2,5 tot 1,6) ETDRS letters en de puntschatter en het betrouwbaarheidsinterval vallen binnen het non-inferioriteitscriterium van ≤4 ETDRS letters verschil.



Uit de analyse van het Zorginstituut blijkt een gewogen gemiddeld verschil in BCVA van -0,52 (95% BI -1,82-0,77) ETDRS letters tussen de behandeling met faricimab en de behandeling met aflibercept 2 mg van patiënten met BRVO en CRVO/HRVO en de puntschatter en het betrouwbaarheidsinterval vallen binnen het non-inferioriteitscriterium van ≤4 ETDRS letters.

In Nederland is de 1e keuze van behandeling bevacizumab. Er is sprake van onzekerheid over het effect van faricimab in patiënten die al eerder zijn behandeld met anti-VEGF vanwege ernstige mate van indirect bewijs, omdat de effectiviteit in de klinische studies is bepaald in patiënten die nog niet eerder zijn behandeld. Dit komt niet overeen met de PICO. Daarom is er in de GRADE beoordeling van kwaliteit van bewijs afgewaardeerd voor indirect bewijs.

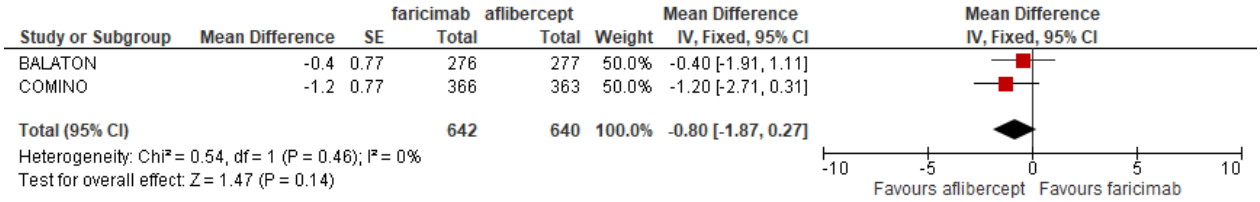
GRADE-conclusie:
Er is waarschijnlijk geen klinisch relevant verschil (bewijs van redelijke kwaliteit) in de verbetering van visus tussen de behandeling van BRVO en CRVO met faricimab en aflibercept 2 mg bij patiënten die eerder zijn behandeld met een anti-VEGF geneesmiddel.

Aantal injecties door T&E
In de registratiestudies BALATON en COMINO zijn alle patiënten na de initiële inductiebehandeling doorbehandeld of gewisseld naar faricimab T&E. Dit betekent dat er geen gecontroleerde gegevens zijn met betrekking tot het T&E beleid. Het effect van faricimab in vergelijking met aflibercept 2 mg op het aantal injecties als gevolg van T&E beleid is onbekend. Dit komt omdat bewijs ontbreekt voor deze uitkomst.

Kwaliteit van leven
De kwaliteit van leven van patiënten in de BALATON en COMINO studies is gemeten aan de hand van de NEI VFQ-25, een patiënt-gerapporteerde uitkomstmaat die specifiek is ontwikkeld voor zicht-gerelateerde kwaliteit van leven. De schaal loopt van 0 tot 100, met een hogere score indicatief voor betere kwaliteit van leven.

In BALATON is na 24 weken een toename van de kwaliteit van leven gemeten van 5,6 punten bij behandeling met faricimab en 5,9 punten bij behandeling met aflibercept 2 mg van patiënten met BRVO. Het verschil in gecorrigeerde gemiddelde verandering ten opzichte van de nulmeting tussen de faricimab-arm en de aflibercept 2 mg-arm na 24 weken behandeling was -0,4 (95% BI -1,9 tot 1,1) punten.

In COMINO is na 24 weken een toename van de kwaliteit van leven gemeten van 6,9 punten bij behandeling met faricimab arm en 8,1 punten bij behandeling met aflibercept 2 mg van patiënten met CRVO. Het verschil in gecorrigeerde gemiddelde verandering ten opzichte van de nulmeting tussen de faricimab-arm en de aflibercept 2 mg-arm na 24 weken behandeling was -1,2 (95% BI -2,7 tot 0,3) punten.



Uit de analyse van het Zorginstituut blijkt een gewogen gemiddeld verschil in NEI VFQ-25 score van -0,80 (95% BI -1,87 tot 0,27) punten tussen de behandeling met faricimab en de

behandeling met aflibercept 2 mg van patiënten met BRVO en CRVO/HRVO en de puntschatter en het betrouwbaarheidsinterval valt binnen de klinische relevantiegrens van 4 punten verschil.

In Nederland is de 1e keuze van behandeling bevacizumab. Er is sprake van onzekerheid over het effect van faricimab in patiënten die al eerder zijn behandeld met anti-VEGF vanwege ernstige mate van indirect bewijs, omdat de effectiviteit in de klinische studies is bepaald in patiënten die nog niet eerder zijn behandeld. Dit komt niet overeen met de PICO. Daarom is er in de GRADE beoordeling van kwaliteit van bewijs afgewaardeerd voor indirect bewijs.

GRADE-conclusie:
Er is waarschijnlijk geen klinisch relevant verschil (bewijs van redelijke kwaliteit) in de verbetering van de kwaliteit van leven in week 24 tussen de behandeling van BRVO en CRVO met faricimab en aflibercept 2 mg op week 24 bij patiënten die eerder zijn behandeld met een anti-VEGF geneesmiddel.

3.3.1 Overige overwegingen

Plaatsbepaling en effectiviteit faricimab
De plaatsbepaling van het NOG waarin faricimab in Nederland wordt voorzien als 3e of 4e keuze komt voort uit de kosteneffectiviteit van bevacizumab (off-label) als 1e keuze en de ervaring met aflibercept 2 mg of ranibizumab als 2e en 3e keuze. De registratiehouder voorziet een plaatsbepaling van faricimab als 2e keuze, gelijk met aflibercept 2 mg en ranibizumab op basis van gelijke therapeutische waarde. Het Zorginstituut constateert dat het NOG in haar standpunt over faricimab[21] op basis van therapeutische waarde geen voorkeur voor één van deze middelen heeft en dat deze middelen dus onderling vervangbaar zijn. Dit is overeenkomstig met richtlijnen voor andere indicaties waarbij macula-oedeem wordt behandeld met anti-VEGF (DME[19], nLMD[20]). Het Zorginstituut gaat daarom uit van een plaatsbepaling van faricimab als 2e, 3e of 4e keuze na bevacizumab, gelijk met aflibercept 2 mg of ranibizumab.

De effectiviteit en veiligheid van faricimab voor de behandeling van BRVO en CRVO is vastgesteld bij patiënten die niet eerder zijn behandeld met een ander anti-VEGF geneesmiddel. De effectiviteit van faricimab is dus niet onderzocht bij patiënten na eerdere, onsuccesvolle behandeling met 1e keuze bevacizumab en/of aflibercept 2 mg en ranibizumab. Echter, dezelfde onduidelijkheid geldt voor aflibercept 2 mg en ranibizumab omdat ook voor deze geneesmiddelen nooit effectiviteit is aangetoond na een eerdere behandeling. Hoewel er gedeeltelijke verschillen zijn in werkingsmechanisme tussen bevacizumab, aflibercept 2 mg, ranibizumab en faricimab, zijn er geen aanwijzingen voor klinisch relevante verschillen in therapeutische waarde. Het Zorginstituut gaat er vanuit dat deze verschillen ook niet ontstaan na een eerdere behandeling met bevacizumab en/of een ander geneesmiddel. Wel is voor deze onzekerheid in de GRADE beoordeling van kwaliteit van bewijs afgewaardeerd voor indirect bewijs. Bovenstaande maakt wel dat het Zorginstituut niet kan beoordelen hoe effectief het is sequentieel te behandelen.

Overige uitkomstmaten
De *centrale retinale dikte* (CRT) is een belangrijke uitkomstmaat voor behandelend artsen om de effectiviteit van een behandeling objectief te bepalen. Als gevolg van het oedeem door de lekkende vaten in de retina zwelt deze op en neemt toe in dikte. Door de CRT te meten met een optische coherentietomografie (OCT) kan de ernst van het oedeem en het effect van een behandeling worden gemeten en geobjectiveerd. Een verschil van 50 µm wordt beschouwd als een klinisch relevant verschil.

De CRT van patiënten met BRVO en CRVO is respectievelijk in de studies BALATON en COMINO bepaald op week 24 van de behandeling met faricimab of aflibercept 2 mg en vergeleken met de nulmeting bij aanvang van de studies. In BALATON werd een verschil in CRT gemeten van -311,4 (95,03% BI -316,4 tot -306,4) µm in de faricimab-arm en -304,4 (95,03% BI -309,3 tot -299,4) µm in de aflibercept 2 mg-arm, ten opzichte van de nulmeting. In COMINO werd een verschil in CRT gemeten van -461,6 (95,03% BI -471,4 tot -451,9) µm in de faricimab-arm en -

448,8 (95,03% BI -458,6 tot -439,0) µm in de aflibercept 2 mg-arm, ten opzichte van de nulmeting.

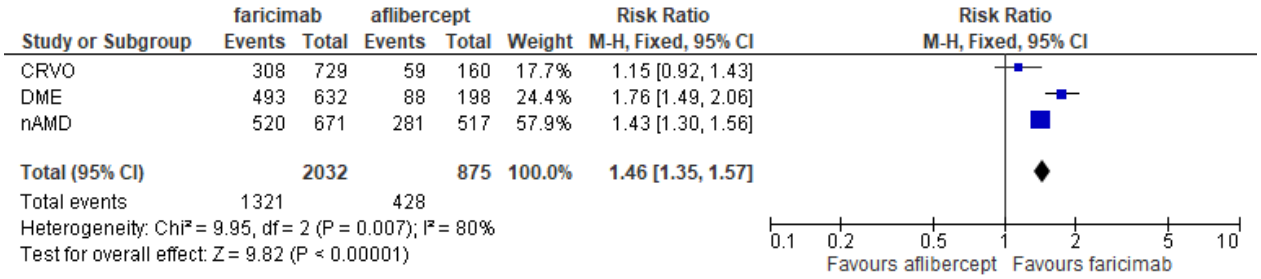
Uit de analyse van het Zorginstituut blijkt een gewogen gemiddeld verschil in CRT van -8,19 (95% BI -14,46 tot -1,92) µm tussen de behandeling met faricimab en de behandeling met aflibercept 2 mg van patiënten met BRVO en CRVO en de puntschatter en het betrouwbaarheidsinterval vallen binnen de klinische relevantiegrens van ≥50 µm. Er is waarschijnlijk geen klinisch relevant verschil in de vermindering van de CRT tussen de behandeling van BRVO en CRVO met faricimab en aflibercept 2 mg.

Net als de hiervoor besproken cruciale uitkomstmaten en belangrijke uitkomstmaten laten *overige uitkomstmaten* zoals toename van de visus met >15 ETDRS letters, het voorkomen van afname van visus met >15 ETDRS letters en uitkomstmaten met betrekking tot afwezigheid van macula-oedeem en subretinaal en intraretinaal vocht consistent geen verschillen zien tussen de behandeling met faricimab en aflibercept 2 mg van BRVO en CRVO[27]. Dit geeft aan dat er geen aanwijzingen zijn voor verschil in therapeutische waarde tussen faricimab en aflibercept 2 mg, ondanks een potentieel verschil in werkingsmechanisme.
Het *treat-and-extend beleid* (T&E) is bedoeld om het aantal behandelingen tot een minimum te beperken omdat de intravitreale injecties als onprettig en belastend worden ervaren. Ook is vermindering van de zorgvraag gewenst. Het beleid is toegespitst op het aanpassen van de behandeling op de klinische behoefte van de individuele patiënt, zonder de effectiviteit van de behandeling aan te tasten. In de beide studies wordt ná 24 weken behandeling met faricimab of aflibercept 2 mg doorbehandeld of gewisseld naar behandeling met faricimab volgens een gepersonaliseerd behandelinterval volgens het T&E beleid[26]. Uit de studie blijkt dat er geen afname is van visus in patiënten die overschakelen naar faricimab volgens het T&E beleid en bovendien dat er geen klinisch relevante verschillen zijn na een inductieschema met faricimab of met aflibercept 2 mg en vervolgens een T&E beleid met faricimab tot en met week 72. Ondanks de wissel van aflibercept 2 mg naar faricimab T&E zijn ook hier geen aanwijzingen voor verschil in therapeutische waarde tussen faricimab en aflibercept 2 mg, ondanks een potentieel verschil in werkingsmechanisme.

Of dit T&E beleid echter leidt tot een gemiddelde *vermindering in het aantal injecties* kan niet worden bepaald omdat alle patiënten in de studies tot en met week 72 worden behandeld met faricimab T&E en er dus niet is gecontroleerd met aflibercept 2 mg T&E. Het aantal injecties wordt in de studies niet gerapporteerd. Het aantal patiënten dat een bepaald behandelinterval behaalt wordt wel gerapporteerd. Het behandelinterval is de tijd tussen twee intravitreale injecties en is een indirecte uitkomstmaat voor het aantal injecties: Des te meer patiënten een langduriger behandelinterval behalen, des te minder injecties gemiddeld nodig zijn. Uit meerdere studies in meerdere indicaties blijkt dat een T&E beleid met aflibercept 2 mg leidt tot vergelijkbare effectiviteit met vermindering van het aantal injecties door vergroting van het behandelinterval[28-33]. Hoewel faricimab niet gecontroleerd is getest en direct vergeleken met aflibercept 2 mg voor het behandelinterval in RVO, zijn er wel gegevens beschikbaar uit andere studies met faricimab en aflibercept 2 mg in CRVO, DME en nLMD. Deze indirecte vergelijkingen zijn verkennend en experimenteel van aard omdat er grote verschillen zijn in de inductiebehandelingen, opvolgtijden van de studies, basiskenmerken van patiënten en in de criteria van aanpassing aan het behandelinterval. In de verschillende studies is onder andere gekeken naar het aantal patiënten dat aan het einde van de opvolgtijd van de studie een behandelinterval van 12 weken of meer heeft bereikt (≥Q12W). In onderstaande tabel staan de gegevens uit deze studies en een analyse van het Zorginstituut van de relatieve risico's van het bereiken van ≥Q12W in de verschillende oftalmologische indicaties:

faricimab T&E				indicatie	aflibercept 2 mg T&E			
trial	*wk*	*N*	*≥Q12W*		*trial*	*wk*	*N*	*≥Q12W*
COMINO[27]	68	729	308	CRVO	CENTERA[34]	76	160	59
totaal		*729*	*308*		*totaal*		*160*	*59*

YOSEMITE[33]	96	313	244	DME	VIBIM[35]	104	46	26
RHINE[33]	96	319	249		VIOLET[36]	100	152	62
totaal		*632*	*493*		*totaal*		*198*	*88*
TENAYA[30]	112	334	247	nLMD	ALTAIR[32]	96	123	72
LUCERNE[30]	112	337	273		ALTAIR[32]	96	123	74
					ARIES[37]	104	135	64
					ARIES[37]	104	136	71
totaal		*671*	*520*		*totaal*		*517*	*281*



Uit de indirecte vergelijkingen in de verschillende oftalmologische indicaties komt naar voren dat het aantal patiënten dat een behandelinterval bereikt van ≥Q12W voor behandeling met faricimab waarschijnlijk minimaal gelijk is aan het behandelinterval voor behandeling met aflibercept 2 mg. Hoewel het totale RR voor het bereiken van een behandelinterval van ≥Q12W positief is voor faricimab, kan niet zondermeer worden geconcludeerd dat faricimab in RVO vaker resulteert in een langer behandelinterval omdat de onzekerheid als gevolg van verschillen tussen de studies groot is en omdat de indirecte vergelijking in CRVO geen klinisch relevante toename laat zien. De gegevens uit andere indicaties zijn niet indicatief voor het behandelinterval in CRVO en BRVO.

3.4 Ongunstige effecten

De meest voorkomende bijwerkingen (≥1% in één van beide studie-armen) staan opgesomd in Tabel 2.

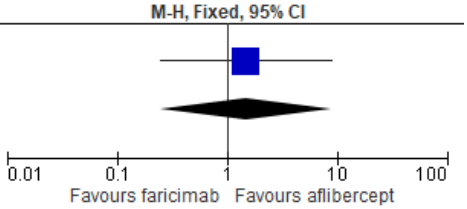
Tabel 2: Ongunstige effecten van Faricimab vergeleken met aflibercept 2 mg bij patiënten met visusverslechtering als gevolg van macula-oedeem secundair aan retinale veneuze occlusies

	faricimab	aflibercept 2 mg
meest frequent *(≥1% in één van beide studie-armen)*	Conjunctivale bloeding, verhoogde oogdruk, glasvochtloslating, droog oog, mouches volantes (floaters), staar, oogpijn, epiretinaal membraan, oculaire hoge bloeddruk, retinaal exudaat, retinale veneuze occlusie, cystoïd maculaoedeem, pijn, netvliesscheuring.	Conjunctivale bloeding, verhoogde oogdruk, glasvochtloslating, droog oog, mouches volantes (floaters), staar, oogpijn, epiretinaal membraan, oculaire hoge bloeddruk, retinaal exudaat, retinale veneuze occlusie, cystoïd maculaoedeem, pijn, netvliesscheuring.
ernstig	Cystoïd maculaoedeem, endophthalmitis, oogletsel, verhoogde oogdruk, maculaoedeem, maculaire ischemie, non-infectieuze endophthalmitis, retinale arteriële occlusie, retinale arteriële embolie, netvliesscheuring, retinale veneuze occlusie, retinale ischemie, netvliesloslating, uveïtis, visusvermindering, glasvochtbloeding.	Cystoïd maculaoedeem, endophthalmitis, oogletsel, verhoogde oogdruk, maculaoedeem, maculaire ischemie, non-infectieuze endophthalmitis, retinale arteriële occlusie, retinale arteriële embolie, netvliesscheuring, retinale veneuze occlusie, retinale ischemie, netvliesloslating, uveïtis, visusvermindering, glasvochtbloeding.

Incidentie van interventie-gerelateerde ernstige ongunstige effecten
In de BALATON studie zijn geen oculaire, interventie-gerelateerde ernstige ongunstige effecten gerapporteerd. In de COMINO studie zijn in de faricimab-arm 3 en in de aflibercept 2 mg-arm 2 oculaire, ernstige ongunstige effecten gerapporteerd.

Study or Subgroup	faricimab Events	faricimab Total	aflibercept Events	aflibercept Total	Weight	Risk Ratio M-H, Fixed, 95% CI
BALATON	0	276	0	274		Not estimable
COMINO	3	365	2	361	100.0%	1.48 [0.25, 8.83]
Total (95% CI)		**641**		**635**	**100.0%**	**1.48 [0.25, 8.83]**
Total events	3		2			

Heterogeneity: Not applicable
Test for overall effect: Z = 0.43 (P = 0.66)



Uit de analyse van het Zorginstituut blijkt een gewogen RR op oculaire, interventie-gerelateerde ernstige ongunstige effecten van de behandeling met faricimab van 1,48 (95% BI 0,25 tot 8,83) in vergelijking met de behandeling met aflibercept 2 mg van patiënten met BRVO en CRVO/HRVO.

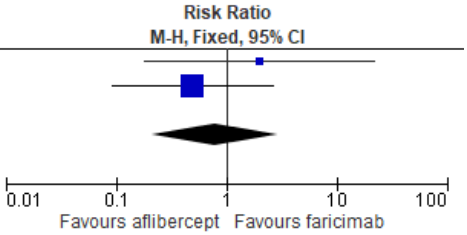
In Nederland is de 1e keuze van behandeling bevacizumab. Er is sprake van onzekerheid over het effect van faricimab in patiënten die al eerder zijn behandeld met anti-VEGF vanwege ernstige mate van indirect bewijs, omdat de effectiviteit is bepaald in patiënten die nog niet eerder zijn behandeld. Dit komt niet overeen met de PICO. Daarom is er in de GRADE beoordeling van kwaliteit van bewijs afgewaardeerd voor indirect bewijs. Ook is er sprake van onzekerheid vanwege zeer ernstige onnauwkeurigheid omdat het betrouwbaarheidsinterval beide klinische relevantiegrenzen doorkruist. De incidentie van oculaire, interventie-gerelateerde ernstige ongunstige effecten is zeer beperkt. Daarom is er in de GRADE beoordeling van kwaliteit van bewijs afgewaardeerd voor onnauwkeurigheid.

GRADE-conclusie:
Het effect van behandeling met faricimab in vergelijking met aflibercept 2 mg van BRVO en CRVO bij patiënten die al eerder zijn behandeld met een anti-VEGF geneesmiddel op de incidentie van interventie-gerelateerde ernstige ongunstige effecten is zeer onzeker (bewijs van zeer lage kwaliteit).

Incidentie van stakers van de behandeling als gevolg van ongunstige effecten
Na 24 weken behandeling waren er in de BALATON studie (BRVO) geen stakers als gevolg van oculaire ongunstige effecten en 2 en 1 stakers als gevolg van niet-oculaire ongunstige effecten in respectievelijk de faricimab-arm en de aflibercept 2 mg -arm. In de COMINO studie (CRVO) zijn in beide armen van de studie 1 staker als gevolg van oculaire ongunstige effecten en 1 en 3 stakers als gevolg van niet-oculaire ongunstige effecten in de aflibercept 2 mg-arm en in de faricimab-arm.

Study or Subgroup	faricimab Events	faricimab Total	aflibercept Events	aflibercept Total	Weight	Risk Ratio M-H, Fixed, 95% CI
BALATON	2	276	1	274	20.0%	1.99 [0.18, 21.77]
COMINO	2	365	4	361	80.0%	0.49 [0.09, 2.68]
Total (95% CI)		**641**		**635**	**100.0%**	**0.79 [0.21, 2.94]**
Total events	4		5			

Heterogeneity: Chi² = 0.86, df = 1 (P = 0.35); I² = 0%
Test for overall effect: Z = 0.35 (P = 0.73)



Uit de analyse van het Zorginstituut blijkt een gewogen RR op staking van de behandeling met faricimab als gevolg ongunstige effecten van 0,79 (95% BI 0,21 tot 2,94) in vergelijking met de behandeling met aflibercept 2 mg van patiënten met BRVO en CRVO/HRVO.

In Nederland is de 1e keuze van behandeling bevacizumab. Er is sprake van onzekerheid over het effect van faricimab in patiënten die al eerder zijn behandeld met anti-VEGF vanwege ernstige mate van indirect bewijs, omdat de effectiviteit is bepaald in patiënten die nog niet eerder zijn behandeld. Dit komt niet overeen met de PICO. Daarom is er in de GRADE beoordeling van kwaliteit van bewijs afgewaardeerd voor indirect bewijs. Ook is er sprake van onzekerheid over het effect vanwege zeer ernstige onnauwkeurigheid omdat het betrouwbaarheidsinterval beide klinische relevantiegrenzen doorkruist, en vanwege ernstige inconsistentie omdat de puntschatters van beide studies een tegenovergesteld, klinisch relevant effect aangeven. De incidentie van stakers van de behandeling als gevolg van ongunstige effecten is zeer beperkt. Daarom is er in de GRADE beoordeling van kwaliteit van bewijs afgewaardeerd voor onnauwkeurigheid.

GRADE-conclusie:
Het effect van behandeling met faricimab in vergelijking met aflibercept 2 mg van BRVO en CRVO bij patiënten die al eerder zijn behandeld met een anti-VEGF geneesmiddel op de incidentie van stakers van de behandeling als gevolg van ongunstige effecten is zeer onzeker (bewijs van zeer lage kwaliteit).

3.5 Ervaring

De ervaring met faricimab is weergegeven in onderstaande tabel. Faricimab is sinds februari 2023 vergoed in Nederland voor de behandeling van nLMD en van DME. Het is dus minder dan 3 jaar op de markt in Nederland. De ervaring met aflibercept 2 mg is ruim omdat dit geneesmiddel meer dan 10 jaar vergoed wordt voor verschillende indicaties zoals nLMD, DME en RVO.Tabel 3: Ervaring met faricimab vergeleken met aflibercept 2 mg.

	faricimab	*aflibercept 2 mg*
beperkt: < 3 jaar op de markt of < 100.000 voorschriften (niet-chronische indicatie)/20.000 patiëntjaren (chronische medicatie)	Beperkt (sinds 2022 vergoed voor nAMD en DME)	
voldoende: ≥ 3 jaar op de markt, en > 100.000 voorschriften/20.000 patiëntjaren		
ruim: > 10 jaar op de markt		ruim

3.6 Toepasbaarheid

Uitgebreide informatie over de toepasbaarheid is te vinden in de SmPC[1]. In deze paragraaf vermelden we alleen de belangrijkste verschillen in toepasbaarheid tussen de middelen.

Er zijn geen belangrijke verschillen in toepasbaarheid van faricimab in vergelijking met aflibercept 2 mg.

3.7 Gebruiksgemak

Het gebruiksgemak van faricimab is weergegeven in Tabel 4. Er is geen verschil in gebruiksgemak tussen behandeling met faricimab of met aflibercept 2 mg.

Tabel 4: Gebruiksgemak van faricimab vergeleken met aflibercept 2 mg

	faricimab	*aflibercept 2 mg*
Toedieningswijze	Intravitreale injectie	Intravitreale injectie

Toedieningsfrequentie	Per 4 weken, 3x (12 weken) Daarna treat-and-extend	Per 4 weken, 3x (12 weken) Daarna treat-and-extend

Op basis van de beoordeling van anatomische en/of visuele resultaten bij de patiënt door de arts, kan het behandelinterval worden verlengd in stappen van maximaal 4 weken. Als anatomische en/of visuele resultaten veranderen, moet het behandelinterval hierop worden aangepast. Het interval moet worden verkort bij verslechtering van anatomische en/of visuele resultaten. Behandelintervallen korter dan 4 weken en langer dan 4 maanden tussen de injecties zijn niet onderzocht. Controle tussen de bezoeken waarop toediening plaatsvindt moet worden gepland op basis van de status van de patiënt en beoordeling van de arts, maar er is geen vereiste voor maandelijkse controle tussen de injecties.

4 Eindbeoordeling

4.1 Bespreking relevante aspecten

De plaatsbepaling van het NOG waarin faricimab in Nederland wordt voorzien als 3e of 4e keuze komt voort uit de kosteneffectiviteit van bevacizumab (off-label) als 1e keuze en de ervaring met aflibercept 2 mg of ranibizumab als 2e en 3e keuze. De registratiehouder voorziet een plaatsbepaling van faricimab als 2e keuze, gelijk met aflibercept 2 mg op basis van tenminste gelijke therapeutische waarde. Het Zorginstituut constateert dat het NOG in haar standpunt over faricimab[21] op basis van therapeutische waarde geen voorkeur voor één van deze drie middelen heeft en dat deze middelen dus onderling vervangbaar zijn. Dit is overeenkomstig met richtlijnen voor andere indicaties waarbij macula-oedeem wordt behandeld met anti-VEGF (DME[19], nLMD[20]). Het Zorginstituut gaat daarom uit van een plaatsbepaling van faricimab als 2e, 3e of 4e keuze na bevacizumab, gelijk met aflibercept 2 mg of ranibizumab.

De effectiviteit en veiligheid van faricimab voor de behandeling van visusverslechtering als gevolg van macula-oedeem secundair aan retinale veneuze occlusie is onderzocht in de twee vrijwel identieke, internationale, multicenter, gerandomiseerde en geblindeerde fase III studies BALATON (voor BRVO) en COMINO (voor CRVO). In het eerste deel van de studies werd faricimab 24 weken vergeleken met aflibercept 2 mg, een middel dat is geregistreerd voor de behandeling van RVO en in Nederland het meest wordt voorgeschreven. In het tweede deel van de studie werden alle deelnemers doorbehandeld of gewisseld naar faricimab volgens een treat-and-extend beleid waarbij het behandelinterval werd gepersonaliseerd volgens een vast protocol, aan de hand van klinische parameters. Hierbij werd gecontroleerd met placebo, om het behandelinterval en de uitkomstmaten objectief te beoordelen.

Uit de GRADE-analyse van cruciale uitkomstmaten komt naar voren dat de behandeling van visusverslechtering als gevolg van macula-oedeem secundair aan RVO met faricimab in vergelijking met aflibercept 2 mg waarschijnlijk niet resulteert in een klinisch relevant verschil in visusverbetering of een klinisch relevant verschil in verbetering van ervaren kwaliteit van leven. Ook andere uitkomstmaten laten consistent geen klinisch relevante verschillen in effectiviteit zien. Het effect van behandeling met faricimab in vergelijking met aflibercept 2 mg op de incidentie van interventie-gerelateerde ernstige ongunstige effecten en de incidentie van stakers van de behandeling als gevolg van ongunstige effecten is zeer onzeker. Dit is het gevolg van de lage incidentie van patiënten met een voorval. Faricimab heeft dus gelijke waarde in vergelijking met aflibercept 2 mg. De gelijke waarde van faricimab ten opzichte van aflibercept 2 mg is bepaald bij anti-VEGF naïeve patiënten. In de Nederlandse praktijk is echter bevacizumab 1e keuze en zal faricimab worden ingezet na onvoldoende effectiviteit van een eerdere anti-VEGF behandeling. Voor deze patiëntenpopulatie is geen data beschikbaar. Deze data zijn echter ook niet beschikbaar voor aflibercept 2 mg en ranibizumab, welke reeds beschikbaar zijn en worden vergoed voor dezelfde indicatie. Gezien deze specifieke Nederlandse situatie wordt er ook geen beter passend onderzoek verwacht. Het Zorginstituut heeft er voor gekozen strikt de gelijke waarde tussen faricimab en aflibercept 2 mg te beoordelen, zonder uitspraak te doen over effectiviteit van deze middelen ná eerdere anti-VEGF behandelingen. Vanwege een andere patiëntenpopulatie is in de GRADE-conclusies de kracht van het bewijs afgezwakt.

Uit het tweede deel van de studies blijkt dat een treat-and-extend beleid van behandeling met faricimab leidt tot behoud van de visusverbetering maar met een langer behandelinterval waardoor minder interventies noodzakelijk zijn. Aangezien hier niet is gecontroleerd met aflibercept 2 mg treat-and-extend beleid kan niet worden bepaald hoe het behandelinterval met faricimab zich verhoudt ten opzichte van aflibercept 2 mg. Uit indirecte vergelijkingen van studies in vergelijkbare indicaties (DME, nLMD) waarin faricimab is vergeleken met aflibercept 2 mg komt naar voren dat het aantal patiënten dat na verloop van tijd een behandelinterval van ≥Q12W behaalt waarschijnlijk minimaal gelijk is bij gebruik van faricimab.

Op basis van bovenstaande concludeert het Zorginstituut dat faricimab voor de behandeling van visusverslechtering als gevolg van macula-oedeem secundair aan RVO een gelijke waarde heeft ten opzichte van aflibercept 2 mg en daarom voldoet aan de stand van wetenschap en praktijk. In Nederland is bevacizumab de 1e keuze voor behandeling. Gezien de gelijke waarde van faricimab en aflibercept 2 mg en het ontbreken van een voorkeur tussen aflibercept 2 mg en ranibizumab, is er ook geen voorkeur voor de volgorde van het gebruik van deze geneesmiddelen als 2e, 3e of 4e keuze bij de behandeling. Het Zorginstituut doet hier geen uitspraak over de effectiviteit van sequentiële behandeling.

4.2 Eindconclusie

Faricimab voor de behandeling van visusverslechtering als gevolg van macula-oedeem secundair aan retinale veneuze occlusies voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk en heeft een gelijke waarde in vergelijking met aflibercept 2 mg.

5 Farmacotherapeutisch Kompas

5.1 Oud advies

Het oude FK advies lijkt geen betrekking te hebben op faricimab.

5.2 Nieuw advies

Bij de behandeling van visusverslechtering als gevolg van macula-oedeem secundair aan retinale veneuze occlusies (RVO) is intravitreaal bevacizumab op basis van kosteneffectiviteit eerste keus. Bij onvoldoende resultaat kan een andere lokale VEGF-remmer worden gegeven. De therapeutische waarde van bevacizumab, aflibercept, ranibizumab en faricimab wordt gelijkwaardig geacht.

Bijlage 1: Zoekstrategie

Zoekstrategie literatuur
De literatuursearch is doorgevoerd in PubMed en de Cochrane Library in januari 2025 met de volgende zoektermen:

Cochrane library:
Abstract search voor (faricimab) AND (retinal vein occlusion)

Pubmed:
Title/abstract search voor (retinal vein occlusion) AND (faricimab)

Bijlage 2: Overzicht geïncludeerde studies

Eerste auteur, jaar van publicatie	Type onderzoek, bewijsklasse, follow-up duur	Aantal patiënten	Patiëntkenmerken	Interventie en vergelijkende behandeling	Relevante uitkomstmaten	Commentaar, risk of bias
Tadayoni, 2024[27]	BALATON (NCT04740905) en COMINO (NCT04740931) zijn identiek ontworpenFase 3, multicenter, internationaal, gerandomiseerd, dubbel geblindeerd, actief gecontroleerd klinische studies. Follow-up duur voor de primaire analyse 24 weken, gevolgd door 48 weken durend, placebogecontroleerd deel waarin alle patiënten zijn behandeld met faricimab volgens T&E beleid.	BALATON N=553 faricimab N=276 aflibercept 2 mg N=277 COMINO N=729 faricimab N=366 aflibercept 2 mg N=363	BALATON Volwassenen (≥18 jaar), met centraal macula-oedeem als gevolg van BRVO. COMINO Volwassenen (≥18 jaar), met centraal macula-oedeem als gevolg van CRVO of HRVO.	Interventie-arm: Eerste 24 weken Faricimab,6 mg 1x per 4 weken OLE 48 weken faricimab per aangepast treat-extend protocol Controle-arm: Eerste 24 weken aflibercept 2 mg,2 mg 1x per 4 weken Open label extension 48 weken faricimab per aangepast treat-extend protocol	Gunstige effecten: -Visus (BCVA) -Verandering in centrale retinale dikte (CRT) -Behandelinterval (aantal injecties) -Kwaliteit van leven Ongunstige effecten: -Incidentie van stakers van de behandeling als gevolg van ongunstige effecten	

Bijlage 3: Overzicht geëxcludeerde studies

Eerste auteur, jaar van publicatie	Reden van exclusie
NVT	NVT

Bijlage 4: Overzicht gebruikte richtlijnen en standaarden

Organisatie, ref	Datum	Titel
EMA[1]	26 juli 2024	Samenvatting van de productkenmerken faricimab
EMA[38]	27 juni 2024	European Public Assessment Report (EPAR) faricimab
NOG[9]	2022	Critical appraisal Retinale veneuze Occlusies (standaardbehandeling)
NOG[21]	Juli 2024	Standpunt faricimab (Vabysmo)
FMS[19]	Januari 2023	Behandeling diabetisch macula-oedeem
FMS[20]	Juli 2023	Behandeling leeftijdsgebonden maculadegeneratie

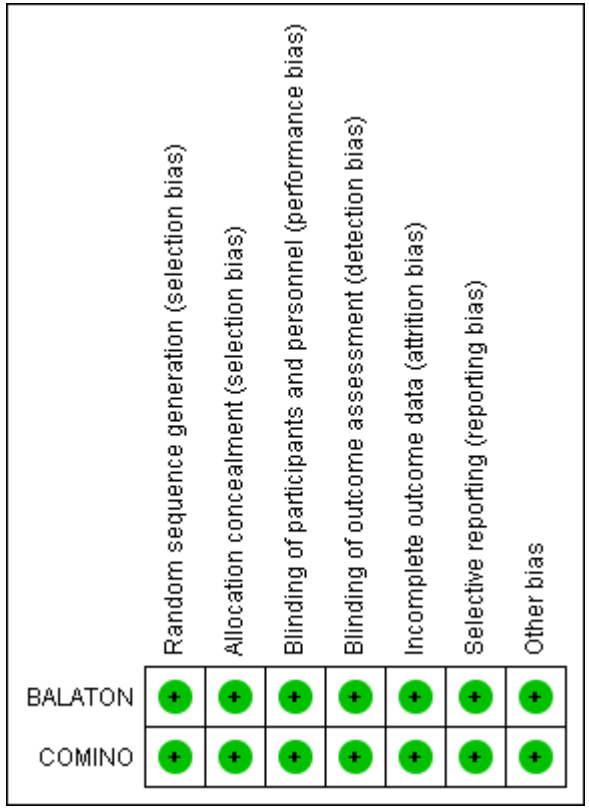
Bijlage 5: Baseline tabel

Characteristic	*BALATON (n = 553)*		*COMINO (n = 729)*	
	Faricimab 6.0 mg (n = 276)	*Aflibercept 2 mg 2.0 mg (n = 277)*	*Faricimab 6.0 mg (n = 366)*	*Aflibercept 2 mg 2.0 mg (n = 363)*
Patient demographics				
Age, yrs*	64.3 ± 10.7	63.8 ± 10.6	65.6 ± 13.1	64.7 ± 13.3
Female sex	133 (48.2)	147 (53.1)	173 (47.3)	163 (44.9)
Geographic region				
United States and Canada	62 (22.5)	64 (23.1)	95 (26.0)	93 (25.6)
Asia†	85 (30.8)	85 (30.7)	84 (23.0)	83 (22.9)
Rest of the world‡	129 (46.7)	128 (46.2)	187 (51.1)	187 (51.5)
Race§				
White	172 (62.3)	172 (62.1)	243 (66.4)	253 (69.7)
Asian	90 (32.6)	94 (33.9)	89 (24.3)	88 (24.2)
Black or African American	6 (2.2)	7 (2.5)	10 (2.7)	13 (3.6)
American Indian or Alaska Native	3 (1.1)	0	2 (0.5)	3 (0.8)
Native Hawaiian or other Pacific Islander	1 (0.4)	0	0	1 (0.3)
Hispanic or Latinx	47 (17.0)	51 (18.4)	66 (18.0)	73 (20.1)
Nonocular characteristics				
BMI, kg/m^2	28.6 ± 7.4	28.6 ± 7.4	27.4 ± 5.2	28.6 ± 6.0
Blood pressure, mmHg				

Systolic	137.4 ± 14.6	137.2 ± 14.1	135.6 ± 15.6	136.6 ± 15.8
Diastolic	83.0 ± 9.7	82.2 ± 9.3	80.4 ± 9.8	81.2 ± 10.4
Ocular characteristics				
BCVA (ETDRS letters)	57.5 ± 13.0	57.6 ± 12.2	50.3 ± 16.3	50.7 ± 16.3
BCVA category (ETDRS letters)				
≤ 34 (Snellen equivalent, 20/200 or worse)	89 (32.2)	90 (32.5)	79 (21.6)	80 (22.0)
34 to < 55 (Snellen equivalent, between 20/200 and 20/80)			106 (29.0)	105 (28.9)
≥ 55 (Snellen equivalent, 20/80 or better)	187 (67.8)	187 (67.5)	181 (49.5)	178 (49.0)
CST, µm	558.3 ± 177.0	558.1 ± 180.3	702.2 ± 244.0	721.1 ± 242.9
Absence of macular leakage	0	2 (0.8)	0	1 (0.3)
Intraocular pressure, mmHg	14.6 ± 2.9	14.5 ± 2.9	14.9 ± 3.1	15.0 ± 3.2
Time since RVO diagnosis, mos	1.3 ± 1.9	1.7 ± 7.3	1.6 ± 6.4	1.1 ± 1.0
Phakic	236 (85.5)	239 (86.3)	308 (84.2)	314 (86.5)

BCVA = best-corrected visual acuity; BMI = body mass index; CST = central subfield thickness; ETDRS = Early Treatment Diabetic Retinopathy Study; RVO = retinal vein occlusion.
Data are presented as no. (%) or mean ± standard deviation.
∗ At randomization.
† Includes China, Hong Kong, Japan, Singapore, South Korea, and Taiwan.
‡ Includes Argentina, Australia, Austria, Brazil, Czech Republic, France, Germany, Hungary, Israel, Italy, Poland, Portugal, Russia, Spain, and the Unite Kingdom.
§ Not all race categories are listed; therefore, the sum of proportions shown do not equal 100%.

Bijlage 6: Beoordeling risico op bias



BALATON en COMINO zijn identiek ontworpen fase III, internationale multicenter, gerandomiseerde en dubbel-geblindeerde studies waar in de eerste 24 weken ter beoordeling van minimaal gelijke waarde wordt vergeleken met een actieve controle, waarna een placebo-gecontroleerd deel het treat-and-extend beleid test. De studies voldoen aan de wenselijkheid en haalbaarheid volgens de door het Zorginstituut gehanteerde passend onderzoeksvragenlijst.

Bijlage 7: GRADE evidence profiel

Directe vergelijking faricimab versus aflibercept 2 mg bij visusverslechtering als gevolg van macula-oedeem secundair aan retinale veneuze occlusies: GRADE evidence profile.

Beoordeling kwaliteit van bewijs							Aantal patiënten		Effect		Kwaliteit van bewijs	Belang
Aantal studies	Studieopzet	Risk of bias	Inconsistentie	Indirect bewijs	Onnauwkeurigheid	Andere factoren	faricimab	aflibercept 2 mg	Relatief (95% CI)	Absoluut (95% CI)		
Best gecorrigeerde visus - Klinische relevantiegrens voor non-inferioriteit: ≤4 letters verschil (follow up: 24 weken; vastgesteld met: ETDRS letterkaart)												
2	gerandomiseerde trials	niet ernstig	niet ernstig	ernstig[a]	niet ernstig	niet gevonden	642	640	-	MD **0.52 letters minder** (1.82 minder tot 0.77 meer)	⊕⊕⊕◯ Redelijk[a]	CRUCIAAL
kwaliteit van leven - Klinische relevantiegrens: 4-6 punten (follow up: 24 weken; vastgesteld met: NEI VFQ-25)												
2	gerandomiseerde trials	niet ernstig	niet ernstig	ernstig[a]	niet ernstig	niet gevonden	642	640	-	MD **0.8 µm minder** (1.87 minder tot 0.27 meer)	⊕⊕⊕◯ Redelijk[a]	CRUCIAAL
Incidentie van interventiegerelateerde ernstige ongunstige effecten - Klinische relevantiegrens: Niet vastgesteld (standaard klinische relevantiegrenzen RR 0,75 en 1,25)												
2	gerandomiseerde trials	niet ernstig	niet ernstig	ernstig[a]	zeer ernstig[b]	niet gevonden	3/641 (0.5%)	2/635 (0.3%)	**RR 1.48** (0.25 tot 8.83)	**2 patiënten meer per 1.000** (van 2 minder tot 25 meer)	⊕◯◯◯ Zeer laag[a,b]	CRUCIAAL
Incidentie van stakers van de behandeling als gevolg van ongunstige effecten - Klinische relevantiegrens: Niet vastgesteld (standaard klinische relevantiegrenzen RR 0,75 en 1,25)												
2	gerandomiseerde trials	niet ernstig	ernstig[c]	ernstig[a]	zeer ernstig[b]	niet gevonden	4/641 (0.6%)	5/635 (0.8%)	**RR 0.79** (0.21 tot 2.96)	**2 patiënten minder per 1.000** (van 6 minder tot 15 meer)	⊕◯◯◯ Zeer laag[a,b,c]	CRUCIAAL

CI: Confidence interval; **MD:** Mean difference; **RR:** Risk ratio

Uitleg:

a. Er is sprake van ernstige mate van indirect bewijs omdat de effectiviteit is bepaald in patiënten die niet eerder zijn behandeld met anti-VEGF. Dit komt niet overeen met de PICO, waar de patiëntenpopulatie eerder met anti-VEGF is behandeld.
b. Er is sprake van zeer ernstige onnauwkeurigheid omdat het betrouwbaarheidsinterval beide klinische relevantiegrenzen doorkruist.
c. De puntschatters van beide studies wijzen in tegenovergestelde richting.

Literatuur

1. EMA (2022). SmPC faricimab. from https://www.ema.europa.eu/nl/documents/product-information/vabysmo-epar-product-information_nl.pdf.
2. Scott IU, Campochiaro PA, Newman NJ, et al. Retinal vascular occlusions. Lancet 2020; 396: 1927-40.
3. Schmidt-Erfurth U, Garcia-Arumi J, Gerendas BS, et al. Guidelines for the Management of Retinal Vein Occlusion by the European Society of Retina Specialists (EURETINA). Ophthalmologica 2019; 242: 123-62.
4. Nicholson L, Talks SJ, Amoaku W, et al. Retinal vein occlusion (RVO) guideline: executive summary. Eye (Lond) 2022; 36: 909-12.
5. National Academies of Sciences E, Medicine, Health, et al. Making Eye Health a Population Health Imperative: Vision for Tomorrow. In: Welp A, Woodbury RB, McCoy MA et al. (eds). Making Eye Health a Population Health Imperative: Vision for Tomorrow. Washington (DC): National Academies Press (US) Copyright 2016 by the National Academy of Sciences. All rights reserved., 2016. pagina's.
6. Gonder JR, Walker VM, Barbeau M, et al. Costs and Quality of Life in Diabetic Macular Edema: Canadian Burden of Diabetic Macular Edema Observational Study (C-REALITY). J Ophthalmol 2014; 2014: 939315.
7. Chatzirallis A, Varaklioti A, Sergentanis TN, et al. Quality of Life among Patients with Retinal Vein Occlusion: A Case-Control Study. Semin Ophthalmol 2021; 36: 658-64.
8. Gohil R, Crosby-Nwaobi R, Forbes A, et al. Caregiver Burden in Patients Receiving Ranibizumab Therapy for Neovascular Age Related Macular Degeneration. PLoS One 2015; 10: e0129361.
9. NOG. Critical appraisal Retinale veneuze Occlusies. 2022.
10. Legood R, Scuffham P and Cryer C. Are we blind to injuries in the visually impaired? A review of the literature. Inj Prev 2002; 8: 155-60.
11. Ehrlich JR, Ramke J, Macleod D, et al. Association between vision impairment and mortality: a systematic review and meta-analysis. Lancet Glob Health 2021; 9: e418-e30.
12. Rogers S, McIntosh RL, Cheung N, et al. The prevalence of retinal vein occlusion: pooled data from population studies from the United States, Europe, Asia, and Australia. Ophthalmology 2010; 117: 313-9.e1.
13. Song P, Xu Y, Zha M, et al. Global epidemiology of retinal vein occlusion: a systematic review and meta-analysis of prevalence, incidence, and risk factors. J Glob Health 2019; 9: 010427.
14. StatLine (CBS). Bevolking op 1 januari en gemiddel; geslacht, leeftijd en regio [laatst gewijzigd op 08-04-2024]. Geraadpleegd op 28 september 2024 [Available from: https://opendata.cbs.nl/statline/#/CBS/nl/dataset/03759ned/table?dl=ABA82. 2024.
15. Nederland Z (2024). Aantal gebruikers 2019-2023 voor ATC-subgroep S01LA05 : Aflibercept 2 mg from https://www.gipdatabank.nl/databank?infotype=d&label=00-totaal&tabel=B_01-basis&geg=gebr&item=S01LA05.
16. Nederland Z (2024). Aantal gebruikers 2019-2023 voor ATC-subgroep S01LA04 : Ranibizumab. from https://www.gipdatabank.nl/databank?infotype=d&label=00-totaal&tabel=B_01-basis&geg=gebr&item=S01LA04.
17. Zorginstituut Nederland. Advies sluisplaatsing odronextamab en faricimab (referentie 2024027657). 2024.
18. Vader MJC, Schauwvlieghe AME, Verbraak FD, et al. Comparing the Efficacy of Bevacizumab and Ranibizumab in Patients with Retinal Vein Occlusion: The Bevacizumab to Ranibizumab in Retinal Vein Occlusions (BRVO) study, a Randomized Trial. Ophthalmol Retina 2020; 4: 576-87.
19. FMS richtlijnen: Behandeling van diabetisch macula oedeem. (2023). from https://richtlijnendatabase.nl/richtlijn/diabetische_retinopathie/behandeling_van_diabetisch_macula_oedeem.html.
20. FMS richtlijn: Behandeling van Leeftijdsgebonden Maculadegeneratie. (2023). from https://richtlijnendatabase.nl/richtlijn/leeftijdsgebonden_maculadegeneratie_lmd/behandeling_____.html.
21. werkgroep medische retina NOG: Standpunt Faricimab (Vabysmo) (2024). from https://www.oogheelkunde.org/wp-content/uploads/2024/04/standpunt-faricimab-definitief-15072024.pdf.
22. Hykin P, Prevost AT, Vasconcelos JC, et al. Clinical Effectiveness of Intravitreal Therapy With Ranibizumab vs Aflibercept 2 mg vs Bevacizumab for Macular Edema Secondary to Central Retinal Vein Occlusion: A Randomized Clinical Trial. JAMA Ophthalmol 2019; 137: 1256-64.
23. Bailey IL and Lovie-Kitchin JE. Visual acuity testing. From the laboratory to the clinic. Vision Res 2013; 90: 2-9.

24. Mangione CM, Lee PP, Gutierrez PR, et al. Development of the 25-item National Eye Institute Visual Function Questionnaire. Arch Ophthalmol 2001; 119: 1050-8.
25. Group SSTR. Evaluation of minimum clinically meaningful changes in scores on the National Eye Institute Visual Function Questionnaire (NEI-VFQ) SST Report Number 19. Ophthalmic Epidemiol 2007; 14: 205-15.
26. Hattenbach LO, Abreu F, Arrisi P, et al. BALATON and COMINO: Phase III Randomized Clinical Trials of Faricimab for Retinal Vein Occlusion: Study Design and Rationale. Ophthalmol Sci 2023; 3: 100302.
27. Tadayoni R, Paris LP, Danzig CJ, et al. Efficacy and Safety of Faricimab for Macular Edema due to Retinal Vein Occlusion: 24-Week Results from the BALATON and COMINO Trials. Ophthalmology 2024; 131: 950-60.
28. Abdin AD, Mohamed A, Munteanu C, et al. Intravitreal aflibercept 2 mg following treat and extend protocol versus fixed protocol for treatment of neovascular age-related macular degeneration. Int J Retina Vitreous 2021; 7: 74.
29. Hirano T, Toriyama Y, Takamura Y, et al. Treat-and-extend therapy with aflibercept 2 mg for diabetic macular edema: a prospective clinical trial. Jpn J Ophthalmol 2021; 65: 354-62.
30. Khanani AM, Kotecha A, Chang A, et al. TENAYA and LUCERNE: Two-Year Results from the Phase 3 Neovascular Age-Related Macular Degeneration Trials of Faricimab with Treat-and-Extend Dosing in Year 2. Ophthalmology 2024; 131: 914-26.
31. Mansour AM, Charbaji A, Farah ME, et al. Long-term outcome of treat and extend intravitreal ziv-aflibercept 2 mg therapy. Br J Ophthalmol 2019; 103: 938-41.
32. Ohji M, Takahashi K, Okada AA, et al. Efficacy and Safety of Intravitreal Aflibercept 2 mg Treat-and-Extend Regimens in Exudative Age-Related Macular Degeneration: 52- and 96-Week Findings from ALTAIR : A Randomized Controlled Trial. Adv Ther 2020; 37: 1173-87.
33. Wong TY, Haskova Z, Asik K, et al. Faricimab Treat-and-Extend for Diabetic Macular Edema: Two-Year Results from the Randomized Phase 3 YOSEMITE and RHINE Trials. Ophthalmology 2024; 131: 708-23.
34. Korobelnik JF, Larsen M, Eter N, et al. Efficacy and Safety of Intravitreal Aflibercept 2 mg Treat-and-Extend for Macular Edema in Central Retinal Vein Occlusion: the CENTERA Study. Am J Ophthalmol 2021; 227: 106-15.
35. Pak KY, Shin JP, Kim HW, et al. One-Year Results of Treatment of Diabetic Macular Edema with Aflibercept 2 mg Using the Treat-and-Extend Dosing Regimen: the VIBIM Study. Ophthalmologica 2020; 243: 255-62.
36. Garweg JG, Štefanickova J, Hoyng C, et al. Dosing Regimens of Intravitreal Aflibercept 2 mg for Diabetic Macular Edema Beyond the First Year: VIOLET, a Prospective Randomized Trial. Adv Ther 2022; 39: 2701-16.
37. Mitchell P, Holz FG, Hykin P, et al. EFFICACY AND SAFETY OF INTRAVITREAL AFLIBERCEPT 2 MG USING A TREAT-AND-EXTEND REGIMEN FOR NEOVASCULAR AGE-RELATED MACULAR DEGENERATION: The ARIES Study: A Randomized Clinical Trial. Retina 2021; 41: 1911-20.
38. EMA (2024). CHMP extension of indication variation assessment report faricimab. from https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/vabysmo-h-c-5642-ii-0005-epar-assessment-report-variation_en.pdf.

Zorginstituut Nederland

Budgetimpactanalyse van faricimab Vabysmo® voor indicatie visusverslechting als gevolg van macula-oedeem secundair aan retinale veneuze occlusies (RVO), veneuze takocclusie (branch RVO) of retinale veneuze stamocclusie (central RVO)

Voor beoordeling in het kader van de initiële beoordeling van specialistische geneesmiddelen

Definitief | 11 februari 2025

30

Colofon

Zaaknummer	2024036956
Volgnummer	2024036006
Contactpersoon	Mevr. dr. P.G.M. Bloemen, Plaatsvervangend secretaris Wetenschappelijke Adviesraad Commissie Geneesmiddelen (WAR-CG) warcg@zinl.nl
Auteur(s)	Dhr. T. Hofland
Afdeling	Sector Zorg, afdeling Pakket
Fabrikant	Roche BV

Inhoudsopgave

	Colofon	**2**
1	**Inleiding**	**4**
1.1	Geregistreerde indicatie	4
1.2	Plaats in het behandelalgoritme	4
2	**Uitgangspunten**	**6**
2.1	Aantal patiënten	6
2.1.1	Incidentie en prevalentie	6
2.1.2	Marktpenetratie	7
2.1.3	Indicatie-uitbreiding en (risico op) off-label gebruik	8
2.1.4	Conclusie aantal patiënten	8
2.2	Substitutie	9
2.3	Kosten per patiënt per jaar	10
2.3.1	Faricimab	10
2.3.2	Ranibizumab	10
2.3.3	Aflibercept 2 mg	10
2.3.4	Behandelschema	10
2.4	Aannames	12
3	**Budgetimpact**	**14**
3.1	Faricimab in de 3^{e} of 4^{e} lijn	14
3.2	Faricimab als 2^{e} keuze	16
4	**Conclusie**	**18**
5	**Referenties**	**19**

1 Inleiding

In dit rapport wordt de budgetimpact geraamd van opname van faricimab (Vabysmo®) in het verzekerde pakket. Uitgangspunten voor deze budgetimpactanalyse (BIA) zijn: de geregistreerde indicatie, het potentiële aantal patiënten dat in aanmerking komt, de apotheekinkoopprijs (AIP), de dosering, de duur van de behandeling en mogelijke substitutie van de huidige behandeling. Er wordt alleen rekening gehouden met geneesmiddelenkosten. Mogelijke extra kosten of besparingen ten laste van het bredere gezondheidsbudget worden dus buiten beschouwing gelaten in de berekeningen.

Er wordt uitgegaan van de patiëntendoelgroep waarvoor Zorginstituut Nederland heeft aangegeven dat de behandeling een therapeutische gelijke waarde heeft ten opzichte van de vergelijkende behandeling (zie het farmacotherapeutisch rapport).

1.1 Geregistreerde indicatie

Faricimab (Vabysmo®) is geregistreerd voor 'visusverslechting als gevolg van macula-oedeem secundair aan retinale veneuze occlusies (RVO), veneuze takocclusie (branch RVO) of retinale veneuze stamocclusie (central RVO).'[1]

1.2 Plaats in het behandelalgoritme

Er is op dit moment nog geen algemene richtlijn voor de behandeling van macula-oedeem secundair aan RVO maar het Nederlands Oogheelkundig Gezelschap (NOG) heeft in een critical appraisal wel een standaardbehandeling omschreven[2]. In de Nederlandse praktijk wordt de aandoening in eerste instantie behandeld met bevacizumab (off-label), een vascular endothelial growth factor (VEGF)-gericht therapeutisch antilichaam. Het NOG onderbouwt haar keuze op basis van de kosteneffectiviteit. De behandeling moet 3 maanden lang 1x per maand plaatsvinden door intravitreale injectie. Als de patiënt niet goed respondeert op bevacizumab kan worden gewisseld naar aflibercept 2 mg of ranibizumab. Dit zijn alternatieve VEGF-gerichte geneesmiddelen die wel zijn geregistreerd voor de indicaties (BRVO, CRVO). Omdat aflibercept 2 mg vaker wordt voorgeschreven[3] dan ranibizumab[4], kan worden verondersteld dat aflibercept 2 mg in de praktijk de eerste keuze voor behandelen is na bevacizumab. Na aanvang van een effectieve VEGF-gerichte therapie wordt vaak een op de individuele patiënt aangepaste treat-and-extend strategie toegepast waarbij het behandelinterval op basis van klinische en functionele respons wordt verlengd of verkort met 2 weken om zo tot een optimaal behandelschema te komen. Deze strategie heeft als voordeel dat het de impact van de behandeling op de patiënt en op het zorgsysteem tot een minimum beperkt zonder nadelig te zijn voor de effectiviteit. Bij een behandelinterval van 16 tot 20 weken kan overwogen worden om de behandeling te staken en actief te monitoren. Het NOG geeft daarbij aan dat bij non-respons op bevacizumab of een ander anti-VEGF therapie tevens al eerder kan worden overgestapt op een corticosteroïden voordat een volgende anti-VEGF behandelkeuze wordt geprobeerd.

Het NOG verwacht op dit moment dat faricimab een plaats in de behandeling krijgt als 3^{e} of 4^{e} keuze, vergelijkbaar met hun standpunt over de behandeling voor neovasculaire leeftijdsgebonden macula degeneratie en diabetisch macula-oedeem[5]. Dit betekent dat faricimab kan worden gegeven na non-respons op bevacizumab en vervolgens aflibercept 2 mg en/ of ranibizumab. Uit de literatuur en uit de verschillende NOG richtlijnen en standpunten blijkt geen voorkeur voor anti-VEGF behandelingen op basis van klinische effectiviteit. De onderbouwing voor deze plaatsbepaling is de huidige onzekerheid over de lange termijn effectiviteit en veiligheid. De registratiehouder voorziet plaatsing van faricimab in de behandeling in de tweede lijn, als alternatief voor aflibercept 2 mg of ranibizumab op basis van gelijke therapeutische waarde.

Het Zorginstituut constateert dat het NOG in haar standpunt over faricimab op basis van therapeutische waarde geen voorkeur voor één van deze middelen heeft en dat deze middelen

dus onderling vervangbaar zijn. Dit is overeenkomstig met richtlijnen voor andere indicaties waarbij macula-oedeem wordt behandeld met anti-VEGF (diabetisch macula-oedeem en neovasculaire leeftijdsgebonden maculadegeneratie). Vanwege de huidige ervaring met aflibercept 2 mg en ranibizumab en het ontbreken van lange termijn effectiviteits- en veiligheidsgegevens van faricimab voorziet het NOG op dit moment een plaats van faricimab als 3^{e} of 4^{e} keuze. Het Zorginstituut houdt rekening met gebruik van faricimab als 2^{e}, 3^{e} of 4^{e} keuze, maar volgt voor het basis scenario het standpunt van het NOG. In een alternatief scenario wordt de optie van een 2^{e} keuze, gelijk met aflibercept 2 mg of ranibizumab uitgewerkt. Het Zorginstituut merkt wel op dat de plaatsbepaling van faricimab onzeker blijft. Er is geen eenduidigheid over of de middelen bevacizumab, aflibercept 2 mg en/of ranibizumab en faricimab achter elkaar gebruikt dienen te worden. Het is in de praktijk mogelijk, bij genoeg ervaring met alle vier de middelen, dat deze middelen door elkaar of op een andere volgorde gebruikt zullen worden en faricimab een extra behandeloptie is en geen andere middelen substitueert. Het NOG geeft aan dat bij een kleine groep patiënten die onvoldoende reageren op de eerdere anti-VEGF middelen een 4^{e} anti-VEGF wordt geprobeerd. Volgens hen leidt dit niet tot extra behandelingen aangezien na behandeling met het laatst beschikbare middel wordt gekozen voor de behandeling met de beste werking. Deze onzekerheid kan invloed hebben op het aantal patiënten dat in aanmerking komt voor behandeling met faricimab.

2 Uitgangspunten

2.1 Aantal patiënten

2.1.1 Incidentie en prevalentie

Het is niet duidelijk wat de incidentie en prevalentie van visusverslechtering als gevolg van macula-oedeem secundair aan RVO is in Nederland. In een studie van Rogers et al.[6] naar de epidemiologie van RVO zijn de gegevens van bijna 70.000 patiënten uit 15 studies in de Verenigde Staten, Europa, Australië, en Azië beschreven. In een meer recent systematisch literatuuronderzoek van Song et al.[7] zijn 22 studies samengevat. De uitkomsten en het gemiddelde van deze twee studies worden weergegeven in Tabel 2.

Tabel 2. Gepubliceerde gegevens over de prevalentie van RVO

Bron	RVO (totaal)	BRVO	CRVO
Rogers *et al.* (2010)[8]	0,52%	0,44%	0,08%
Song *et al.* (2019)[9]	0,77%	0,64%	0,13%
Gemiddeld	0,65%	0,54%	0,11%

Naar deze studies wordt ook verwezen door oogartsen.nl en deze zijn eerder gebruikt door het Zorginstituut ten behoeve van het advies voor de sluisplaatsing van faricimab.[8] Uit deze studies blijkt:[6, 7]

- De prevalentie van RVO neemt toe naarmate individuen ouder worden.
- De prevalentie onder witte individuen lijkt lager dan de prevalentie van individuen met een ander ras.
- *Branch* RVO (BRVO) komt vaker voor dan *central* RVO (CRVO), naar schatting respectievelijk 84% en 16%.

Rekening houdend met een bevolkingsgrootte van 17,9 miljoen (op 1 januari 2024) en een prevalentie van CRVO en BRVO van respectievelijk 0,54% en 0,11% (zie Tabel 2) wordt geschat dat er ongeveer 116.000 patiënten met RVO in Nederland zijn, waarvan 97.000 patiënten met BRVO en 19.000 patiënten met CRVO.[9] Dit is mogelijk een overschatting van de daadwerkelijke prevalentie in Nederland. Uit de openbare declaratiegegevens van de DIS Open Data van de NZa blijkt bijvoorbeeld dat er in Nederland in 2023 16.334 patiënten met een vaatafsluiting onder behandeling waren van een oogarts.[10]
Visusverslechtering als gevolg van macula-oedeem treedt slechts op bij een deel van de patiënten met RVO. Het exacte percentage patiënten met RVO dat visusverslechtering als gevolg van macula-oedeem ervaart in Nederland is niet bekend.

Ten tijde van het advies over sluisplaatsing van faricimab door het Zorginstituut, werd geschat dat er in totaal 8.593 patiënten in Nederland werden behandeld met een anti-VEGF gericht geneesmiddel voor macula-oedeem door BRVO of CRVO.[8] Gezien de door het Zorginstituut verwachte plaats van faricimab in de behandeling van RVO als 3e of 4e keuze na off-label bevacizumab, aflibercept 2 mg en/of ranibizumab wordt er in deze BIA gebruik gemaakt van het aantal patiënten dat op dit moment in de 3e of 4e lijn (c.q. op de plek van ranibizumab) behandeld wordt met een anti-VEGF geneesmiddel (ranibizumab). Hiervoor is informatie gebruikt van de GIP databank.[3, 4] In tabel 3 wordt het aantal gebruikers van aflibercept 2 mg en ranibizumab weergegeven voor de periode 2019 tot en met 2023. Op basis van deze tabel kan er worden geconcludeerd dat er in 2023 1.146 patiënten in Nederland waren die werden behandeld voor macula-oedeem door BRVO of CRVO met ranibizumab (3e of 4e lijn).[3, 4, 8] Wanneer er rekening wordt gehouden met faricimab als 2e keuze (na off-label bevacizumab) dan kan er op basis van tabel 3 worden gesteld dat er in 2023 8.620 patiënten in Nederland waren die werden behandeld voor macula-oedeem door BRVO of CRVO met aflibercept 2 mg en ranibizumab (scenarioanalyse, zie paragraaf 3.2).[3, 4, 8]

Tabel 3. Het aantal gebruikers van faricimab, aflibercept 2 mg en ranibizumab in Nederland tussen 2019 en 2023, op basis van GIP data

Geneesmiddel	Indicaties	2019	2020	2021	2022*	2023*
Faricimab	DME nLMD	-	-	-	-	573
Ranibizumab	Branch RVO of central CRVO	1.251	1.143	1.124	1.136	1.146
Aflibercept 2 mg	Branch RVO of central RVO	3.646	4.380	5.208	6.193	7.474
Totaal aflibercept 2 mg en ranibizumab		4.897	5.523	6.332	7.329	8.620

*2022 en 2023 zijn nog niet compleet en de aantallen kunnen veranderen. Datum geraadpleegd: 9 december 2024.
Afkortingen: DME (diabetisch macula-oedeem), nLMD (neovasculaire leeftijdsgebonden maculadegeneratie), retinale veneuze occlusie (RVO).

Het aantal patiënten dat ranibizumab gebruikt lijkt redelijk stabiel. Er wordt daarom aangenomen dat het aantal patiënten in de aankomende jaren stabiel blijft (1.146 patiënten), in het geval dat faricimab als 3e of 4e keuze wordt ingezet (zie Tabel 5).

Wanneer er rekening wordt gehouden met faricimab als 2e keuze (na off-label bevacizumab) dan kan er wel een groei worden geobserveerd. Op basis van de gegevens uit GIP databank blijkt dat het aantal patiënten dat aflibercept 2 mg of ranibizumab krijgt tussen 2019 en 2023 met gemiddeld 15,2% per jaar is toegenomen (zie Tabel 4).[3, 4] Rekening houdend met een verwachte toename van 15,2% per jaar, wordt aangenomen dat er 11.439 patiënten in aanmerking komen voor faricimab in jaar 1, 13.178 in jaar 2, en 15.180 in jaar 3 (zie Tabel 4).

Tabel 4. Groei van het aantal patiënten.

Jaartal	Aantal patiënten	Toename (%)
2019	4.897	-
2020	5.523	12,8%
2021	6.332	14,6%
2022	7.329	15,7%
2023	8.620	17,6%
Gemiddeld	-	15,2%

Er wordt verder in deze BIA geen onderscheid meer gemaakt tussen BRVO (84%) en CRVO (16%) omdat aangenomen kan worden dat het behandelschema (en dus de kosten) voor de behandeling van patiënten met BRVO en CRVO gelijk is.

Tabel 5. Aantal patiënten met macula-oedeem als gevolg van BRVO of CRVO dat naar verwachting vanaf de tweede lijn behandeld wordt met een anti-VEGF therapie en dus in aanmerking komt voor de behandeling met faricimab.

	Aantal patiënten dat in aanmerking komt voor faricimab	
Jaartal	Totaal faricimab als 3e of 4e keuze	Totaal faricimab als 2e lijn (scenarioanalyse)
2023	1.146	8.620
2024	1.146	9.930
2025 (jaar 1)	1.146	11.439
2026 (jaar 2)	1.146	13.178
2027 (jaar 3)	1.146	15.180

2.1.2 Marktpenetratie

Op basis van gegevens uit de GIP databank blijkt dat in 2023 in totaal 573 patiënten werden behandeld met faricimab (voor andere indicaties dan RVO), ten opzichte van respectievelijk

7.474 en 1.146 patiënten met aflibercept 2 mg en ranibizumab.[3, 4] Er is op te maken dat er in Nederland voornamelijk met aflibercept 2 mg wordt behandeld, gevolgd door ranibizumab en faricimab. De verdeling ranibizumab en aflibercept 2 mg is ongeveer 15%/85%, respectievelijk. Zie tabel 2.

Er zijn geen verdere gegevens over faricimab, daarom wordt er vanuit pragmatisch oogpunt aangenomen dat faricimab op termijn de helft van de markt inneemt (de helft van de ranibizumab gebruikers gaat over naar faricimab). Dit gaat in oplopende stappen van 12,5% in jaar 1, naar 25% in jaar 2 en uiteindelijk 50% in jaar 3.

In het scenario waarin faricimab als 2e keuze wordt gebruikt wordt er aangenomen dat de markpenetratie voor faricimab in het eerste jaar 15% is. Dit stijgt jaarlijks met 15%, waardoor de marktpenetratie in jaar 2 30% en in jaar 3 45%. Volgens de registratiehouder heeft de meerderheid (3 van de 5) van de geraadpleegde Nederlands klinische experts van diverse ziekenhuizen bevestigd dat de bovengenoemde marktaandelen aannemelijk zijn.[11] Het NOG geeft aan dat indien gaat blijken dat faricimab langere intervallen toestaat dan de huidige anti-VEGF therapieën, dit tot een hogere marktpenetratie kan leiden. Hiervoor is op dit moment nog onvoldoende bewijs.

2.1.3 Indicatie-uitbreiding en (risico op) off-label gebruik

Faricimab is geregistreerd en vergoed in Nederland voor de behandeling van (i) neovasculaire (natte) leeftijdsgebonden maculadegeneratie (nLMD) en (ii) visusverslechtering als gevolg van diabetisch macula-oedeem (DME). Deze behandelingen vallen binnen het intramurale bekostigingskader. De NOG ziet een plek voor faricimab als 3e of 4e keuze, na gebruik van bevacizumab (off-label), aflibercept 2 mg en ranibizumab. Gezien een gelijke therapeutische waarde is ook behandeling met faricimab als 2e keuze mogelijk. Om dit te kwantificeren is er een scenario aan de BIA toegevoegd (zie paragraaf 3.2).

Momenteel loopt er een door de registratiehouder-geïnitieerde fase 3 studie met faricimab bij myopische choroïdale neovascularisatie (mCNV) (NCT06176352). Er wordt verwacht dat er een registratieaanvraag wordt ingediend bij het EMA in 2027 of later.

Er wordt geen off-label gebruik verwacht.

2.1.4 Conclusie aantal patiënten

Het geschatte aantal patiënten dat jaarlijks in aanmerking komt voor de behandeling met faricimab staat weergegeven in Tabel 6. Deze tabel betreft de inzet van faricimab als 3e of 4e keuze. In Tabel 7 staat het geschatte aantal patiënten wanneer er rekening wordt gehouden met faricimab als 2e keuze.

Niet alle patiënten die de behandelingen starten, zullen deze voortzetten. Uit de resultaten van de BALATON en COMINO studies, de registratiestudies van faricimab bij respectievelijk BRVO en CRVO, blijkt:

- In de BALATON studie staakten in totaal 3 van de 274 (1,1%) met faricimab behandelde patiënten de behandeling voor week 24, en 33 van de 274 (11,9%) de behandeling voor week 72.
- In de COMINO studie staakten in totaal 6 van de 365 (1,6%) met faricimab behandelde patiënten de behandeling voor week 24, en 40 van de 365 (11,0%) de behandeling voor week 72.

Op basis van deze gegevens wordt er in de BIA aangenomen dat respectievelijk 11,9% en 11,0% van de patiënten BRVO en CRVO de behandeling in het eerste jaar staakt. Rekening houdend met de relatieve verdeling tussen BRVO en CRVO van respectievelijk 84% en 16% wordt er aangenomen dat 11,8% (gewogen gemiddelde) van de patiënten de behandeling staakt in het eerste jaar. Deze data zijn gebaseerd op studies waarin faricimab als 1e keuze is gebruikt. Daarmee zijn de cijfers niet direct te vertalen naar de Nederlandse praktijk. Echter,

bij gebrek aan beter passende data, gaat het Zorginstituut hiervan uit. Verder wordt aangenomen dat patiënten die het volledige eerste jaar worden behandeld, de behandeling ook voort zullen zetten voor tenminste drie jaar.

Tabel 6. Geschatte aantal patiënten met visusverslechtering als gevolg van macula-oedeem secundair aan RVO dat jaarlijks in aanmerking komt voor de behandeling met faricimab in de 3e of 4e lijn

Geneesmiddel	Jaar 1	Jaar 2	Jaar 3
Totaal aantal patiënten (potentiële markt)	1.146	1.146	1.146
Na marktpenetratie (rekening houdend met een marktaandeel van respectievelijk 12,5%, 25%, 50%)	143	287	573
Totaal aantal patiënten dat de behandeling start	143	161	305
Totaal aantal patiënten dat de behandeling voortzet uit eerdere jaren*		126 (88,2%*143)	268 (126 + 88,2%*161)
Totaal aantal patiënten dat jaarlijks in aanmerking komt voor faricimab	**143**	**287**	**573**

*Zoals eerder beschreven, staakt 11,8% van de patiënten de behandeling na 1 jaar

Tabel 7. Geschatte aantal patiënten met visusverslechtering als gevolg van macula-oedeem secundair aan RVO dat jaarlijks in aanmerking komt voor de behandeling met faricimab in de 2e lijn

Geneesmiddel	Jaar 1	Jaar 2	Jaar 3
Totaal aantal patiënten (potentiële markt)	11.439	13.178	15.180
Na marktpenetratie (rekening houdend met een marktaandeel van respectievelijk 15%, 30%, 45%)	1.716	3.953	6.831
Totaal aantal patiënten dat de behandeling start	1.716	2.439	3.165
Totaal aantal patiënten dat de behandeling voortzet uit eerdere jaren*		1.514 (88,2%*1.716)	3.666 (1.514 + 88,2%*2.439)
Totaal aantal patiënten dat jaarlijks in aanmerking komt voor faricimab	**1.716**	**3.953**	**6.831**

*Zoals eerder beschreven, staakt 11,8% van de patiënten de behandeling na 1 jaar

2.2 Substitutie

Momenteel kunnen patiënten in deze groep worden behandeld met aflibercept 2 mg en ranibizumab. Voor de vergoeding van faricimab bij de behandeling van patiënten met visusverslechtering als gevolg van macula-oedeem secundair aan RVO, zal rekening worden gehouden met de substitutie van ranibizumab. In het scenario waarin er rekening wordt gehouden met faricimab als 2e keuze wordt aangenomen dat faricimab aflibercept 2 mg én ranibizumab substitueert. Zie paragraaf 1.2.

2.3 Kosten per patiënt per jaar

2.3.1 Faricimab

Faricimab (Vabysmo®) is beschikbaar als vloeistof voor injectie met daarin 28,8 mg actieve stof (injectieflacon van 0,24 mL met een concentratie van 120 mg/mL). De apotheek inkoopprijs (AIP) van faricimab bedraagt €730,00 (excl. btw) per injectieflacon.[34] Er wordt in deze BIA aangenomen dat er per behandelmoment één verpakking faricimab wordt gebruikt.

2.3.2 Ranibizumab

Ranibizumab (Lucentis®) is beschikbaar als vloeistof voor injectie met daarin 2,30 mg actieve stof (injectieflacon van 0,23 mL met een concentratie van 10 mg/mL). Ranibizumab (Lucentis®) is daarnaast ook beschikbaar als voorgevulde wegwerpspuit met daarin 1,65 mg actieve stof (voorgevulde spuit van 0,165 mL met een concentratie van 10 mg/mL).

De AIP van ranibizumab bedraagt €474,17 (excl. btw) voor de voorgevulde wegwerpspuit van 0,165 mL en €492,84 (excl. btw) voor de injectieflacon van 0,23 mL.[34]

De biosimilars van ranibizumab (Ranvisio® en Ximluci®) zijn beschikbaar als vloeistof voor injectie met daarin 2,30 mg actieve stof (injectieflacon van 0,23 mL met een concentratie van 10 mg/mL). De AIP van de Ranvisio® en Ximluci® bedraagt €492,84 (excl. btw) en heeft daarmee dezelfde prijs als Lucentis®. In deze BIA wordt vanuit conservatief oogpunt gerekend met de laagste prijs van ranibizumab (wegwerpspuit à €474,17).

2.3.3 Aflibercept 2 mg

Aflibercept 2 mg (Eylea®) is beschikbaar als vloeistof voor injectie met daarin 4 mg actieve stof (injectieflacon van respectievelijk 0,1 mL met een concentratie van 40 mg/mL). De AIP van aflibercept 2 mg bedraagt €747,87 (excl. btw).[34]

2.3.4 Behandelschema

De behandeling van visusverslechtering als gevolg van macula-oedeem secundair aan RVO met faricimab, aflibercept 2 mg, en ranibizumab is niet helemaal duidelijk. Er zijn een aantal belangrijke aspecten waar rekening mee moet worden gehouden:

- Voor faricimab, aflibercept 2 mg, en ranibizumab geldt dat de aanbevolen dosering bestaat uit een oplaaddosering van 3 injecties met een behandelinterval van 4 weken. Vervolgens kunnen er drie verschillende behandelingsstrategieën worden toegepast: doorgaans met injecties met een behandelinterval van 4 weken, *pro-re-nata* (PRN) waarbij er elke 4 weken controle plaatsvindt en patiënten indien nodig worden behandeld en t*reat-and-extend* (T&E) waarbij het controle- en behandelinterval gradueel verlengd wordt. In de Nederlandse klinische praktijk worden patiënten behandeld conform het T&E beleid waarbij het behandelinterval gradueel verlengd wordt met telkens een verlenging van 2 weken.[12]
- Op basis van de registratiestudies van faricimab, aflibercept 2 mg, en ranibizumab kunnen er geen conclusies getrokken worden over het aantal injecties dat een patiënt per jaar ontvangt.[13-20] Ten eerste is de oplaaddosering (c.q. behandelperiode met een vast behandelinterval van 4 weken) in de registratiestudies van 24 weken langer dan de oplaaddosering van 12 weken die in klinische praktijk wordt toegepast. Daarnaast verschilden de registratiestudies in studieopzet, met name gegeven het feit dat er een PRN beleid werd toegepast in de registratiestudies van aflibercept 2 mg en ranibizumab ten opzichte van een T&E beleid in de registratiestudies van faricimab.
- De resultaten van de registratiestudies van faricimab suggereren dat het aantal injecties met faricimab verschilt tussen patiënten met BRVO en CRVO. Op basis van observationele gegevens met een groter aantal patiënten uit de klinische praktijk over de behandeling met aflibercept 2 mg en ranibizumab blijkt dat er geen statistisch significante verschillen zijn in het aantal injecties tussen patiënten met BRVO en CRVO. Het wordt daarom verondersteld dat het aantal injecties niet afhankelijk is van het type RVO dat een patiënt heeft.[13-20]
- Op basis van meerdere publicaties die zijn gebaseerd op de gegevens uit het Het *Fight Retinal Blindness (FRB)*-register blijkt dat patiënten gemiddeld 7,5 injecties ontvangen in het eerste jaar.[21-24] Dit is gebaseerd op het mediaan aantal injecties dat is gerapporteerd

in de verschillende analyses op basis van gegevens uit het FRB-register waarin de behandeling met aflibercept 2 mg, ranibizumab (en bevacizumab) zijn verzameld. Er is één publicatie geïdentificeerd waarin het aantal injecties over een periode van 36 maanden staat beschreven. Uit deze analyse blijkt dat het mediaan aantal injecties 18 was over de volledige studieperiode. Het aantal injecties lijkt na het eerste behandeljaar dus af te nemen tot 6 of minder injecties per jaar.

- Vijf Nederlands klinische experts vanuit academische en perifere ziekenhuizen hebben afzonderlijk een inschatting gemaakt van het gemiddelde aantal injecties dat een patiënt met macula-oedeem secundair aan RVO ontvangt in het eerste behandeljaar. Hieruit blijkt dat patiënten gemiddeld 9,1 injecties ontvangen in het eerste jaar. Deze inschatting betreft de huidige behandelpraktijk van patiënten met visusverslechtering als gevolg van macula-oedeem secundair aan RVO, die behandeld worden met aflibercept 2 mg of ranibizumab.[11] Zie tabel 8.

Tabel 8. Input Nederlands klinische experts met betrekking tot het aantal injecties dat patiënten met macula-oedeem secundair aan RVO doorgaans ontvangen in het eerste jaar van de behandeling.

Expert	Antwoord	Meegenomen input
Expert 1	8 tot 12	10
Expert 2	7 tot 8	7,5
Expert 3	8 tot 10	9
Expert 4	8	8
Expert 5	10 tot 12	11
Mediaan	-	9,0
Gemiddelde	-	9,1

- Op basis van de huidige gegevens concludeert de registratiehouder dat de toedieningsfrequentie van faricimab niet hoger is dan die van aflibercept 2 mg en ranibizumab.

Uit bovenstaande gegevens gaat de registratiehouder vooral uit van de input van de Nederlandse klinische experts.[11] Het Zorginstituut kan zich hierin vinden.

In lijn met de input van Nederlands klinische experts wordt er in deze BIA aangenomen dat patiënten gemiddeld met 9,1 injecties behandeld worden in het eerste behandeljaar.[11] Er wordt vervolgens aangenomen dat, vanwege het T&E beleid, het aantal injecties per jaar afneemt naar 6,0 per jaar. Dit injectieaantal is gebaseerd op de gepubliceerde analyse van Hunt et al.[22]. Hoewel er data zijn dat faricimab een langere werkingsduur heeft zijn de beschikbare resultaten niet overtuigend om uit te gaan van minder injecties per jaar. In deze BIA wordt aangenomen dat het aantal injecties voor faricimab vergelijkbaar is met de andere VEGF-remmers. In Tabel 9 staat een overzicht van de injectieaantallen per jaar weergegeven waar in deze BIA mee wordt gerekend.

Tabel 9. Aantal injecties met faricimab, aflibercept 2 mg, en ranibizumab in het eerste behandeljaar en de daarop volgende jaren.

Behandeling	Aantal injecties behandeljaar 1	Bron	Aantal injecties Behandeljaar 2 en 3	Bron
Faricimab	9,1	Input van Nederlands klinische experts[11]	6,0	Aanname, gebaseerd op Hunt et al.[22]

Ranibizumab	9,1	Input Nederlands klinische experts.[11]	6,0	Aanname, gebaseerd op Hunt et al.[22]
Aflibercept 2 mg	9,1	Input Nederlands klinische experts.[11]	6,0	Aanname, gebaseerd op Hunt et al.[22]

De verwachte kosten per patiënt per jaar zijn samengevat in tabel 10.

Tabel 10. Verwachte kosten per patiënt per jaar voor de behandeling met faricimab, ranibizumab en aflibercept 2 mg

Behandeljaar	Faricimab	Ranibizumab	Aflibercept 2 mg
Kosten per injectie	€730,00	€474,17	€747,87
Eerste behandeljaar			
Aantal injecties	9,1	9,1	
Kosten per jaar	€6.643,00	€4.314,95	€6.805,62
Daarop volgende jaren			
Aantal injecties	6,0	6,0	
Kosten per jaar	€4.380,00	€2.845,02	€4.487,22

Er wordt in deze BIA geen rekening gehouden met het eigen risico en/of eigen bijdragen. Verder wordt er aangenomen dat de therapietrouw 100% is.

2.4 Aannames

De berekeningen zijn gebaseerd op de volgende aannames:
- Het aantal patiënten is gebaseerd op declaratiegegevens van de GIP databank over het aantal patiënten dat behandeld werd met een anti-VEGF gericht geneesmiddel voor macula-oedeem door BRVO of CRVO.
- Er wordt aangenomen dat de marktpenetratie van faricimab 12,5%, 25% en 50% in respectievelijk jaar 1, jaar 2 en jaar 3 is na marktintroductie wanneer faricimab als 3e of 4e keuze zal worden ingezet.
- In een scenarioanalyse komen er in jaar 1, jaar 2, en jaar 3 na marktintroductie respectievelijk 143, 287 en 573 patiënten in aanmerking voor de behandeling met faricimab (bij faricimab als 3e of 4e keuze).
- Er wordt aangenomen dat een deel van de patiënten (11,8%) de behandeling staakt in het eerste behandeljaar en dat vervolgens patiënten de behandeling voor ten minste drie jaar continueren.
- Faricimab zal worden ingezet op dezelfde plek in het behandelalgoritme als ranibizumab.
- Het aantal injecties in het eerste behandeljaar (9,1 injecties met ranibizumab) is gebaseerd op de input van Nederlands klinische experts. Voor de daaropvolgende jaren wordt aangenomen dat het aantal injecties afneemt naar 6,0 per jaar als gevolg van het T&E beleid.
- Er wordt geen halfjaar correctie toegepast omdat de gegevens omtrent de injectiefrequentie op een volledig jaar zijn gebaseerd.
- Er wordt geen onderscheid gemaakt in het aantal injecties tussen patiënten met BRVO en CRVO.
- Therapietrouw is 100%.

De volgende aannames zijn gedaan in een scenarioanalyse waarin de budgetimpact wordt gekwantificeerd wanneer faricimab als 2e keuze wordt ingezet:
- Het aantal patiënten is gebaseerd op declaratiegegevens van de GIP databank over het aantal patiënten dat behandeld werd met een anti-VEGF gericht geneesmiddel voor macula-oedeem door BRVO of CRVO.

- De verwachte toename van het aantal patiënten (15,2% per jaar) voor het 2e lijns benadering is gebaseerd op declaratiegegevens over het aantal patiënten dat behandeld is met aflibercept 2 mg en ranibizumab voor RVO.
- Er wordt aangenomen dat het marktaandeel van faricimab 15%, 30%, en 45% zal zijn in respectievelijk jaar 1, jaar 2, en jaar 3 na marktintroductie wanneer faricimab in de 2e lijn zal worden ingezet.
- In jaar 1, jaar 2, en jaar 3 na marktintroductie komen er respectievelijk 1.716, 3.953 en 6.831 patiënten in aanmerking voor de behandeling met faricimab.
- Er wordt aangenomen dat een deel van de patiënten (11,8%) de behandeling staakt in het eerste behandeljaar en dat vervolgens patiënten de behandeling voor ten minste drie jaar continueren.
- Faricimab zal worden ingezet op dezelfde plek in het behandelalgoritme als de bestaande anti-VEGF behandelingen aflibercept 2 mg en ranibizumab.
- Het huidige marktaandeel van aflibercept 2 mg is ongeveer 85% en van ranibizumab 15%.
- Het aantal injecties in het eerste behandeljaar (9,1 injecties met aflibercept 2 mg en ranibizumab) is gebaseerd op de input van Nederlands klinische experts. Voor de daaropvolgende jaren wordt aangenomen dat het aantal injecties afneemt naar 6,0 per jaar als gevolg van het T&E beleid.
- Er wordt geen halfjaar correctie toegepast omdat de gegevens omtrent de injectiefrequentie op een volledig jaar zijn gebaseerd.
- Er wordt geen onderscheid gemaakt in het aantal injecties tussen patiënten met BRVO en CRVO.

3 Budgetimpact

3.1 Faricimab in de 3e of 4e lijn

In tabel 11 staat een overzicht van het macrokostenbeslag en de totale budgetimpact wanneer faricimab aan het bestaande behandelingsarsenaal wordt toegevoegd bij de indicatie visusverslechting als gevolg van macula-oedeem secundair aan retinale veneuze occlusies (RVO), veneuze takocclusie (branch RVO) of retinale veneuze stamocclusie (central RVO). Dit overzicht volgt het standpunt van de NOG waarin wordt aangegeven dat zij een plek voor faricimab als 3e of 4e keuze zien. In de berekening van de budgetimpact is aangenomen dat faricimab ranibizumab substitueert. In de tabel zijn alleen de geneesmiddelkosten meegenomen. Mogelijke extra kosten of besparingen daarbuiten zijn hierbij buiten beschouwing gelaten.

Het macrokostenbeslag van faricimab bedraagt € 949.949 in jaar 1, € 1.621.403 in jaar 2 en € 3.199.955 in jaar 3. Rekening houdend met substitutie, bedraagt de budgetimpact € 332.912 in jaar 1, € 568.224 in jaar 2 en € 1.121.431 in jaar 3. De prijs van faricimab zou met ongeveer 35% moeten zakken voor een neutrale budgetimpact.

Tabel 11: Budgetimpact faricimab vanaf de 3e lijn

Jaar	Aantal patiënten dat de behandeling start	Kosten		Aantal patiënten dat de behandeling voortzet	Kosten		Totale kosten per jaar		
		Faricimab	Ranibizumab		Faricimab	Ranibizumab	Faricimab	Ranibizumab	Meerkosten van faricimab
Jaar 1	143	€ 949.949	€ 617.037				€ 949.949	€ 617.037	€ 332.912
Jaar 2	161	€ 1.069.523	€ 694.706	126	€ 551.880	€ 358.473	€ 1.621.403	€ 1.053.179	€ 568.224
Jaar 3	305	€ 2.026.115	€ 1.316.059	268	€ 1.173.840	€ 762.465	€ 3.199.955	€ 2.078.524	€ 1.121.431

3.2 Faricimab als 2e keuze

In tabel 12 staat een overzicht van het macrokostenbeslag en de totale budgetimpact wanneer faricimab aan het bestaande behandelingsarsenaal wordt toegevoegd bij de indicatie visusverslechting als gevolg van macula-oedeem secundair aan retinale veneuze occlusies (RVO), veneuze takocclusie (branch RVO) of retinale veneuze stamocclusie (central RVO).
In de tabel zijn alleen de geneesmiddelkosten meegenomen. In dit scenario is de budgetimpact weergegeven wanneer faricimab een plek opschuift naar de 2e lijn. Mogelijke extra kosten of besparingen daarbuiten zijn hierbij buiten beschouwing gelaten.

Het macrokostenbeslag van faricimab bedraagt € 11.399.388 in jaar 1, € 22.833.597 in jaar 2 en € 37.082.175 in jaar 3. Rekening houdend met substitutie, bedraagt de budgetimpact € 362.048 in jaar 1, € 725.201 in jaar 2 en € 1.177.740 in jaar 3. De prijs van faricimab zou met ongeveer 5% moeten zakken voor een neutrale budgetimpact.

Tabel 12: Budgetimpact faricimab vanaf de 2e lijn

Jaar	Aantal patiënten dat de behandeling start	Kosten		Aantal patiënten dat de behandeling voortzet	Kosten		Totale kosten per jaar		
		Faricimab	Aflibercept 2 mg en ranibizumab		Faricimab	Aflibercept 2 mg en ranibizumab	Faricimab	Aflibercept 2 mg en ranibizumab	Meerkosten van faricimab
Jaar 1	1.716	€ 11.399.388	€ 11.037.340				€ 11.399.388	€ 11.037.340	€ 362.048
Jaar 2	2.439	€ 16.202.277	€ 15.687.688	1.514	€ 6.631.320	€ 6.420.707	€ 22.833.597	€ 22.108.396	€ 725.201
Jaar 3	3.165	€ 21.025.095	€ 20.357.332	3.666	€ 16.057.080	€ 15.547.103	€ 37.082.175	€ 35.904.435	€ 1.177.740

4 Conclusie

Naar verwachting zullen er in jaar 3 305 patiënten met visusverslechting als gevolg van macula-oedeem secundair aan retinale veneuze occlusies (RVO), veneuze takocclusie (branch RVO) of retinale veneuze stamocclusie (central RVO) gebruik gaan maken van faricimab. De kosten per patiënt per jaar bedragen €6.643 in het eerste jaar en €4.380 in de opvolgende jaren. Er vindt substitutie plaats van ranibizumab. De kosten per patiënt per jaar voor ranibizumab zijn €4.314,95 in het eerste jaar en €2.845,02 in de opvolgende jaren. Wanneer er rekening wordt gehouden met faricimab als 2^{e} keuze dan zullen er in jaar 3 3.165 patiënten met visusverslechting als gevolg van macula-oedeem secundair aan retinale veneuze occlusies (RVO), veneuze takocclusie (branch RVO) of retinale veneuze stamocclusie (central RVO) gebruik gaan maken van faricimab. In dit geval vindt er substitutie van aflibercept 2 mg én ranibizumab plaats.

In jaar 3 bedraagt het macrokostenbeslag van faricimab € 3,2 miljoen. De budgetimpact komt in hetzelfde jaar uit op € 1,1 miljoen. De prijs van faricimab moet met ongeveer 35% dalen om uit te komen op een neutrale budgetimpact. Wanneer er rekening wordt gehouden met faricimab als 2^{e} keuze dan geeft dit een macrokostenbeslag van faricimab € 37,1 miljoen. De budgetimpact komt in hetzelfde jaar uit op € 1,2 miljoen. De prijs van faricimab moet dan met ongeveer 5% dalen om uit te komen op een neutrale budgetimpact.

Er bestaat met name onzekerheid over de plaatsbepaling van faricimab.
Het bestaat enige onzerkerheid of de behandelingen na elkaar worden gegeven, of dat er kan worden gekozen tussen de verschillende behandelingen wanneer een bepaalde behandeling faalt. Voor een deel is de onzekerheid hieromtrent gekwantificeerd in deze BIA (faricimab vanaf 2^{e} lijn of vanaf 3^{e}/4^{e} lijn). De budgetimpact loopt in deze analyses uiteen van € 1,1 miljoen tot € 1,2 miljoen. In theorie is er met de komst van faricimab de mogelijkheid voor vier behandelingen op rij. Er zouden dus extra patiënten met een 4^{e} keuze behandeld kunnen worden. Het NOG geeft echter aan dat steeds gekozen wordt voor de meest effectieve behandeling voor de patiënt. Er zou dus volgens het NOG slechts sprake zijn van substitutie. Het Zorginstituut acht het additionele risico op extra patiënten vanwege de optie voor een 4^{e} keuze anti-VEGF middel beperkt en heeft er om pragmatische redenen voor gekozen dit niet op te nemen in de berekening. Verder bestaat er onzekerheid rondom de marktpenetratie van faricimab en het aantal injecties dat per jaar gebruikt wordt voor faricimab, aflibercept 2 mg en ranibizumab. Dit is gebaseerd op expert opinie. Hierdoor zou de budgetimpact in de werkelijkheid mogelijk hoger of lager uit kunnen vallen.

Tot slot merkt het Zorginstituut op dat er gerekend is met lijstprijzen. Bij de anti-VEGF middelen is echter sprake van een markt met concurrerende middelen (vertrouwelijke netto prijzen tussen ziekenhuis en fabrikant). Dit geldt voor de drie geregistreerde indicaties van de anti-VEGF middelen, te weten nLMD, DME als voor de RVO-indicatie waarvoor faricimab nu beoordeeld is. Het Zorginstituut merkt daarbij op dat ranibizumab uit patent is en aflibercept (Eylea®) in November 2025 uit patent zal gaan. De prijs van aflibercept zal door introductie van biosimilars naar verwachting dalen.

De inhoudelijke bespreking is afgerond in de Wetenschappelijke Adviesraad (WAR) vergadering van 20 januari 2025.

5 Referenties

1. EMA. Summary of Product Characteristics (SmPC) - Etrasimod. 2024 via
2. NOG. Critical appraisal Retinale veneuze Occlusies. 2022 via https://www.oogheelkunde.org/wp-content/uploads/2022/05/CA20Retinale20Veneuze20Occlusies20RVO.pdf
3. Nederland Z (2024). Aantal gebruikers 2019-2023 voor ATC-subgroep S01LA05 : Aflibercept 2 mg from https://www.gipdatabank.nl/databank?infotype=d&label=00-totaal&tabel=B_01-basis&geg=gebr&item=S01LA05.
4. Nederland Z (2024). Aantal gebruikers 2019-2023 voor ATC-subgroep S01LA04 : Ranibizumab. from https://www.gipdatabank.nl/databank?infotype=d&label=00-totaal&tabel=B_01-basis&geg=gebr&item=S01LA04.
5. NOG wmrvh (2024). Standpunt Faricimab (Vabysmo). from https://www.oogheelkunde.org/wp-content/uploads/2024/04/standpunt-faricimab-definitief-15072024.pdf.
6. Rogers S, McIntosh RL, Cheung N, et al. The prevalence of retinal vein occlusion: pooled data from population studies from the United States, Europe, Asia, and Australia. Ophthalmology 2010; 117: 313-9.e1. via 10.1016/j.ophtha.2009.07.017.
7. Song P, Xu Y, Zha M, et al. Global epidemiology of retinal vein occlusion: a systematic review and meta-analysis of prevalence, incidence, and risk factors. J Glob Health 2019; 9: 010427. via 10.7189/jogh.09.010427.
8. Zorginstituut Nederland. Advies sluisplaatsing odronextamab en faricimab (referentie 2024027657). 2024 via
9. StatLine (CBS). Bevolking op 1 januari en gemiddel; geslacht, leeftijd en regio [laatst gewijzigd op 08-04-2024]. Geraadpleegd op 28 september 2024 [Available from: https://opendata.cbs.nl/statline/#/CBS/nl/dataset/03759ned/table?dl=ABA82. 2024 via
10. Nederlandse Zorgautoriteit. Aantal patiënten met een vaatafsluiting (hoofd diagnosecode 657) onder behandeling bij een oogarts (uitvoerend specialisme 0301 - medisch specialisten, oogheelkunde). Geraadpleegd op 28 september 2024 [Available from: https://www.opendisdata.nl/. 2024 via
11. Roche. Input Nederlandse klinische experts ten behoeve van het vergoedingsdossier van faricimab bij RVO. Data on file. . 2024 via
12. J.J.C.v L-V, R.O. S and W. HMMJS. Klinische relevantie en patiëntrelevantie van een Treat-and-Extend beleid in de oogheelkunde bij macula aandoeningen. 2022 via
13. Brown DM, Campochiaro PA, Singh RP, et al. Ranibizumab for macular edema following central retinal vein occlusion: six-month primary end point results of a phase III study. Ophthalmology 2010; 117: 1124-33.e1. via 10.1016/j.ophtha.2010.02.022.
14. Campochiaro PA, Heier JS, Feiner L, et al. Ranibizumab for macular edema following branch retinal vein occlusion: six-month primary end point results of a phase III study. Ophthalmology 2010; 117: 1102-12.e1. via 10.1016/j.ophtha.2010.02.021.
15. Clark WL, Boyer DS, Heier JS, et al. Intravitreal Aflibercept 2 mg for Macular Edema Following Branch Retinal Vein Occlusion: 52-Week Results of the VIBRANT Study. Ophthalmology 2016; 123: 330-6. via 10.1016/j.ophtha.2015.09.035.
16. EMA. European Public Assessment Report (EPAR) - Ranibizumab. 2023 via
17. EMA. European Public Assessment Report (EPAR) - Faricimab. 2024 via
18. EMA. European Public Assessment Report (EPAR) - Aflibercept 2 mg. 2024 via
19. Heier JS, Clark WL, Boyer DS, et al. Intravitreal aflibercept 2 mg injection for macular edema due to central retinal vein occlusion: two-year results from the COPERNICUS study. Ophthalmology 2014; 121: 1414-20.e1. via 10.1016/j.ophtha.2014.01.027.
20. Ogura Y, Roider J, Korobelnik JF, et al. Intravitreal aflibercept 2 mg for macular edema secondary to central retinal vein occlusion: 18-month results of the phase 3 GALILEO study. Am J Ophthalmol 2014; 158: 1032-8. via 10.1016/j.ajo.2014.07.027.
21. Bhandari S, Nguyen V, Hunt A, et al. Changes in 12-month outcomes over time for age-related macular degeneration, diabetic macular oedema and retinal vein occlusion. Eye (Lond) 2023; 37: 1145-54. via 10.1038/s41433-022-02075-6.

22. Hunt A, Nguyen V, Bhandari S, et al. Central Retinal Vein Occlusion 36-Month Outcomes with Anti-VEGF: The Fight Retinal Blindness! Registry. Ophthalmol Retina 2023; 7: 338-45. via 10.1016/j.oret.2022.11.001.
23. Hunt AR, Nguyen V, Arnold JJ, et al. Hemiretinal vein occlusion 12-month outcomes are unique with vascular endothelial growth factor inhibitors: data from the Fight Retinal Blindness! Registry. Br J Ophthalmol 2023; 107: 842-8. via 10.1136/bjophthalmol-2021-320482.
24. Niedzwiecki M, Hunt A, Nguyen V, et al. 12-month outcomes of ranibizumab versus aflibercept 2 mg for macular oedema in central retinal vein occlusion: data from the FRB! registry. Acta Ophthalmol 2022; 100: e920-e7. via 10.1111/aos.15014.
25. Watkins C, Paulo T, Bührer C, et al. Comparative Efficacy, Durability and Safety of Faricimab in the Treatment of Diabetic Macular Edema: A Systematic Literature Review and Network Meta-Analysis. Adv Ther 2023; 40: 5204-21. via 10.1007/s12325-023-02675-y.
26. Texas Retina Associates. Dr. Abbey presented 2.5-year results of the TRUCKEE study at the Retina Society Annual Meeting. Texas Retina Associates. https://www.texasretina.com/2024/09/23/dr-abbey-presented-2-5-year-results-of-the-truckee-study-at-the-retina-society-annual-meeting. 2024 via