

Vabysmo®

Faricimab

Enero de 2024

1. DESCRIPCIÓN

1.1 GRUPO TERAPÉUTICO/FARMACOLÓGICO DEL MEDICAMENTO

Grupo farmacoterapéutico: oftalmológicos/agentes contra trastornos vasculares oculares

Código ATC: S01LA09

1.2 FORMA FARMACÉUTICA

Solución inyectable

1.3 VÍA DE ADMINISTRACIÓN

Intravítrea

1.4 DECLARACIÓN DE ESTERILIDAD/RADIOACTIVIDAD

Producto estéril

1.5 COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Principio activo: faricimab

Excipientes: L-histidina, ácido acético al 30%, L –metionina, cloruro de sodio, D-sacarosa, polisorbato 20 y agua para preparaciones inyectables.

VABYSMO solución inyectable es una solución de límpida a opalescente, de incolora a amarillo parduzco, que se presenta en un vial de vidrio unidosis que contiene 28,8 mg de faricimab en 0,24 ml de solución. Esto proporciona una cantidad utilizable para administrar una única dosis de 0,05 ml de solución que contiene 6 mg de faricimab.

2. DATOS CLÍNICOS

2.1 INDICACIONES TERAPÉUTICAS

VABYSMO es un inhibidor biespecífico de la angiopoyetina 2 (Ang-2) y del factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF) indicado para el tratamiento de:

- La degeneración macular asociada a la edad de tipo neovascular («húmeda») (DMAEn)
- El edema macular diabético (EMD)
- El edema macular secundario a oclusión venosa retiniana (OVR)

2.2 POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Generalidades

Para inyección intravítrea únicamente. VABYSMO debe ser administrado por un médico cualificado con experiencia en inyecciones intravítreas. Cada vial debe usarse únicamente para el tratamiento de un solo ojo.

Degeneración macular asociada a la edad de tipo neovascular («húmeda») (DMAEn)

La dosis recomendada de VABYSMO es de 6 mg (0,05 ml) administrados mediante inyección intravítrea cada 4 semanas (mensualmente) para las 4 primeras dosis y, después, de 6 mg (0,05 ml) mediante inyección intravítrea a intervalos de 16 semanas (4 meses) como máximo. El seguimiento entre las visitas de administración debe programarse teniendo en cuenta el estado del paciente y el criterio del médico.

Edema macular diabético (EMD)

La dosis recomendada de VABYSMO es de 6 mg (0,05 ml) administrados mediante inyección intravítrea cada 4 semanas (mensualmente) para las 4 primeras dosis y, después, de 6 mg (0,05 ml) mediante inyección intravítrea a intervalos de 16 semanas (4 meses) como máximo. El seguimiento entre las visitas de administración debe programarse teniendo en cuenta el estado del paciente y el criterio del médico.

Edema macular secundario a oclusión venosa retiniana (OVR)

La dosis recomendada de VABYSMO es de 6 mg (0,05 ml), administrados mediante inyección intravítrea cada 4 semanas (mensualmente); pueden ser necesarias 3 o más inyecciones mensuales consecutivas, seguidas de la administración de 6 mg (0,05 ml) mediante inyección intravítrea a intervalos de hasta cada 16 semanas (4 meses). El seguimiento entre las visitas de administración debe programarse teniendo en cuenta el estado del paciente y el criterio del médico.

Modo de administración

Antes de la administración, se debe examinar visualmente el vial de VABYSMO para comprobar que no hay partículas ni cambios de color.

Inmediatamente después de la inyección intravítrea, se debe vigilar a los pacientes por si presentaran un aumento de la presión intraocular. El seguimiento adecuado puede consistir en una comprobación de la perfusión de la papila óptica o una tonometría ocular. Si fuera necesario, se debe disponer de equipo estéril para una punción evacuadora.

Tras la inyección intravítrea, se debe indicar a los pacientes que informen sin demora de cualquier síntoma indicativo de endoftalmitis (por ejemplo, deterioro visual, dolor ocular, enrojecimiento del ojo, fotofobia, visión borrosa).

En las Instrucciones de uso se dan instrucciones completas para la administración de VABYSMO.

Faricimab (RO6867461)

CDS 6.0

Duración del tratamiento

VABYSMO ha sido concebido para el tratamiento a largo plazo.

Dosis diferidas u omitidas

Si se retrasa u omite una dosis, el paciente debe volver para que el médico lo evalúe en la siguiente visita disponible, y la administración continuará dependiendo del criterio del médico.

Se debe suspender la administración de VABYSMO si los resultados visuales o anatómicos indican que el paciente no se está beneficiando del tratamiento continuo.

Modificaciones de la dosis

No se recomienda modificar la dosis de VABYSMO.

2.2.1 Instrucciones posológicas especiales

Uso en pediatría

No se han determinado la seguridad ni la eficacia de VABYSMO en pacientes pediátricos.

Uso en geriatría

En los seis estudios clínicos de fase III, aproximadamente el 58 % (1496/2571) de los pacientes asignados aleatoriamente al tratamiento con VABYSMO tenían ≥ 65 años. El análisis farmacocinético poblacional ha indicado un efecto de la edad en la farmacocinética poblacional del faricimab. No se consideró que este efecto tuviera trascendencia clínica. No es necesario ajustar la dosis en los pacientes de ≥ 65 años (v. 2.5.5 *Uso en geriatría* y 3.2.5 *Farmacocinética en poblaciones especiales*).

Disfunción renal

No se han realizado con VABYSMO estudios específicos en pacientes con disfunción renal. El análisis farmacocinético de pacientes de los cuatro estudios clínicos de fase III, de los que el 63 % tenían disfunción renal (leve: 38; moderada: 23 %; grave: 2 %), no reveló ninguna diferencia con respecto a la farmacocinética sistémica del faricimab después de la administración intravítrea de VABYSMO.

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con disfunción renal.

Disfunción hepática

No se han realizado con VABYSMO estudios específicos en pacientes con disfunción hepática. Sin embargo, no es necesario adoptar precauciones especiales en esta población, dado que el metabolismo se produce por proteólisis y no depende de la función hepática.

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con disfunción hepática.

Otras poblaciones especiales de pacientes

Faricimab (RO6867461)

CDS 6.0

No es necesaria una modificación especial de la dosis para ninguna de las poblaciones que se han estudiado (por ejemplo, en pacientes de edad avanzada o en función del sexo o la raza).

2.3 CONTRAINDICACIONES

VABYSMO está contraindicado en pacientes con infecciones oculares o perioculares.

VABYSMO está contraindicado en pacientes con inflamación intraocular activa.

VABYSMO está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida al faricimab o a cualquiera de los excipientes. Las reacciones de hipersensibilidad pueden manifestarse como erupción, prurito, urticaria, eritema o inflamación intraocular intensa.

2.4 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

2.4.1 Advertencias y precauciones generales

Con el fin de mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, se debe registrar claramente el nombre comercial y el número de lote del producto administrado.

Reacciones relacionadas con la inyección intravítrea

Las inyecciones intravítreas, incluidas las de VABYSMO, se han asociado a endoftalmitis, inflamación intraocular, desprendimiento de retina regmatógeno, desgarro retiniano y catarata traumática yatrógena. Cuando se administre VABYSMO, se deben utilizar siempre técnicas de inyección asépticas adecuadas. Se debe indicar a los pacientes que notifiquen sin demora cualquier síntoma — como dolor, deterioro de la visión, fotofobia, visión borrosa, cuerpos flotantes en el vítreo o enrojecimiento— indicativo de una endoftalmitis o de cualquiera de los eventos antes mencionados, de modo que se pueda instaurar cuanto antes el tratamiento adecuado.

Se han observado casos de aumento transitorio de la presión intraocular (PIO) en los 60 minutos posteriores a las inyecciones intravítreas, incluidas las de VABYSMO. Es necesario tomar especial precaución en pacientes con glaucoma mal controlado (no se debe inyectar VABYSMO mientras la PIO sea ≥ 30 mmHg). En todos los casos, hay que vigilar la PIO y la perfusión de la papila óptica o la visión y establecer el tratamiento adecuado.

Efectos sistémicos

Se han registrado eventos adversos sistémicos, incluidos eventos tromboembólicos arteriales, tras la inyección intravítrea de inhibidores del VEGF, y existe el riesgo teórico de que tales eventos puedan estar relacionados con la inhibición del VEGF. En ensayos clínicos del faricimab en pacientes con DMAEn, EMD y OVR, se ha observado una baja tasa de incidencia de eventos tromboembólicos arteriales.

Inmunogenicidad

Faricimab (RO6867461)

CDS 6.0

Como ocurre con todas las proteínas terapéuticas, existe la posibilidad de una respuesta inmunitaria a VABYSMO. Se debe indicar a los pacientes que informen de cualquier signo o síntoma de inflamación ocular, como deterioro visual, dolor ocular, aumento de la sensibilidad a la luz, cuerpos flotantes en el vítreo o empeoramiento del enrojecimiento ocular, que pudiera ser un signo clínico atribuible a la hipersensibilidad.

Tratamiento bilateral

No se han estudiado la seguridad ni la eficacia de VABYSMO administrado en ambos ojos de forma concurrente.

Uso concomitante de otro fármaco anti-VEGF

No se dispone de datos sobre el uso concomitante de VABYSMO con medicamentos anti-VEGF en el mismo ojo.

Suspensión del tratamiento

Se debe suspender el tratamiento en pacientes con:

- Desprendimiento de retina regmatógeno, agujeros maculares en estadio 3 o 4 o rotura retiniana; no se debe reanudar el tratamiento hasta que se haya realizado una reparación adecuada.
- Disminución de la mejor agudeza visual corregida (MAVC) de ≥ 30 letras en comparación con la última evaluación de la agudeza visual relacionada con el tratamiento; no se debe reanudar el tratamiento antes del siguiente tratamiento programado.
- Intervención quirúrgica intraocular realizada o programada en los 28 días anteriores o posteriores; no se debe reanudar el tratamiento antes del siguiente tratamiento programado.

Desgarro del epitelio pigmentario de la retina

Entre los factores de riesgo asociados a la aparición de un desgarro del epitelio pigmentario de la retina después del tratamiento con fármacos anti-VEGF para la DMAEn se encuentra la presencia de un desprendimiento extenso o con altura del epitelio pigmentario. Al iniciar el tratamiento con VABYSMO, se debe actuar con cautela en los pacientes que tengan estos factores de riesgo de presentar desgarros del epitelio pigmentario de la retina.

Poblaciones con datos limitados

La experiencia en el tratamiento de pacientes con EMD con valores de HbA1c superiores al 10 %, pacientes con retinopatía diabética (RD) proliferativa de alto riesgo, o pacientes con DMAEn, EMD y OVR con infecciones sistémicas activas es escasa. Tampoco hay experiencia con el tratamiento con VABYSMO en pacientes diabéticos y pacientes con OVR con hipertensión no controlada. El médico debe tener en cuenta esta falta de información cuando trate a estos pacientes.

2.4.2 Abuso y dependencia del fármaco

No hay indicios de que VABYSMO pueda asociarse a abuso y dependencia del fármaco.

2.4.3 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

VABYSMO puede influir levemente en la capacidad para conducir y utilizar máquinas debido a las alteraciones visuales pasajeras que pueden producirse tras la inyección intravítrea y la exploración ocular asociada. Los pacientes no deben conducir ni utilizar máquinas hasta que la función visual se haya recuperado lo suficiente.

2.5 USO EN POBLACIONES ESPECIALES

2.5.1 Mujeres y hombres con capacidad de procrear

Fecundidad

No se han llevado a cabo estudios de la función reproductora o de la fecundidad. En un estudio de 6 meses realizado con VABYSMO en macacos cangrejeros, no se observó ningún efecto en los órganos reproductores o en la fecundidad. Se ha demostrado que la inhibición del VEGF afecta al desarrollo folicular, la función del cuerpo lúteo y la fecundidad. Considerando el mecanismo de acción de los inhibidores del VEGF y de la Ang-2, existe un riesgo para la capacidad reproductora femenina y el desarrollo embrionario; sin embargo, se considera que este riesgo es bajo, dado que la exposición sistémica después de la administración ocular es baja (v. 3.3.3 *Trastornos de la fecundidad*).

Anticoncepción

Las mujeres con capacidad de procrear deben usar métodos anticonceptivos durante el tratamiento con VABYSMO y durante al menos 3 meses después de recibir la última dosis de VABYSMO.

2.5.2 Embarazo

No hay datos sobre el uso de VABYSMO en mujeres embarazadas.

No se han observado efectos adversos en un estudio en macacas cangrejas preñadas a las que se administró VABYSMO por vía intravenosa durante todo el periodo de organogénesis en dosis con las que se obtuvieron exposiciones más de 500 veces superiores a la exposición humana sistémica prevista de VABYSMO después del tratamiento de un solo ojo (v. 3.3.4 *Toxicidad para la función reproductora*).

No se sabe si VABYSMO puede atravesar la placenta o causar daños al feto cuando se administra a mujeres embarazadas. Considerando el mecanismo de acción de los inhibidores del VEGF y de la Ang-2, existe un riesgo para la capacidad reproductora femenina y el desarrollo embrionario. Aunque la exposición sistémica después de la administración ocular es muy baja, no se debe utilizar VABYSMO durante el embarazo, a no ser que el posible beneficio para la paciente supere al riesgo para el feto.

Parto

No se ha determinado si es seguro usar VABYSMO durante el parto.

2.5.3 Lactancia

Se desconoce si VABYSMO se excreta en la leche humana. No se han realizado estudios para evaluar el efecto de VABYSMO en la producción de leche o su presencia en la leche materna. Muchos fármacos se excretan en la leche humana, y existe la posibilidad de absorción y daño para el crecimiento y el desarrollo del lactante, por lo que se debe actuar con cautela cuando se administre VABYSMO a mujeres que están amamantando. Deben sopesarse los beneficios de la lactancia materna para el desarrollo y la salud, así como la necesidad clínica de VABYSMO para la madre y cualquier posible efecto adverso de VABYSMO en el lactante amamantado.

2.5.4 Uso en pediatría

No se han determinado la seguridad ni la eficacia de VABYSMO en pacientes pediátricos.

2.5.5 Uso en geriatría

En los seis estudios clínicos de fase III, aproximadamente el 58 % (1496/2571) de los pacientes asignados aleatoriamente al tratamiento con VABYSMO tenían ≥ 65 años. En estos estudios no se observaron diferencias notables en la eficacia o la seguridad de VABYSMO al aumentar la edad (v. 2.2.1 *Instrucciones posológicas especiales* y 3.2.5 *Farmacocinética en poblaciones especiales*).

2.5.6 Disfunción renal

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con disfunción renal (v. 2.2.1 *Instrucciones posológicas especiales* y 3.2.5 *Farmacocinética en poblaciones especiales*).

2.5.7 Disfunción hepática

No se han estudiado la seguridad ni la eficacia de VABYSMO en pacientes con disfunción hepática (v. 2.2.1 *Instrucciones posológicas especiales* y 3.2.5 *Farmacocinética en poblaciones especiales*).

2.6 REACCIONES ADVERSAS

2.6.1 Ensayos clínicos

Resumen del perfil de seguridad

La población de análisis de seguridad de los seis estudios clínicos de fase III estaba constituida por 4489 pacientes (2567 pacientes tratados con VABYSMO: 664 con DMAEn, 1262 con EMD y 641 con OVR).

Las reacciones adversas más graves fueron: uveítis (0,5 %), endoftalmitis (0,4 %), vitritis (0,4 %), desgarro retiniano (0,2 %), desprendimiento de retina regmatógeno (0,1 %) y catarata traumática ($<0,1$ %).

Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia en pacientes tratados con VABYSMO fueron: catarata (10 %), hemorragia conjuntival (7 %), desprendimiento del vítreo (4 %), aumento de la PIO (4 %), cuerpos flotantes en el vítreo (4 %), dolor ocular (3 %) y desgarro del epitelio pigmentario de la retina (solamente en la DMAEn) (3 %).

Faricimab (RO6867461)
CDS 6.0

Resumen tabulado de las reacciones adversas registradas en ensayos clínicos

Los datos de seguridad que se describen a continuación incluyen todas las reacciones adversas procedentes de los datos agrupados de seis estudios clínicos de fase III en las indicaciones de la DMAEn, el EMD y la OVR con una posibilidad razonable de atribución de la causalidad al procedimiento de inyección o al medicamento.

Las reacciones adversas se presentan según las categorías del MedDRA de órgano, aparato o sistema afectado (SOC), y se ordenan en función de la frecuencia usando la siguiente clasificación: muy frecuente ($\geq 1/10$), frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuente ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$), rara ($\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1000$).

Tabla 1: Resumen de las reacciones adversas registradas en pacientes tratados con VABYSMO en ensayos clínicos de fase III

Reacciones adversas	VABYSMO N = 2567	Categoría de frecuencia
Trastornos oculares		
Catarata	9,7 %	Frecuente
Hemorragia conjuntival	6,7 %	Frecuente
Desprendimiento del vítreo	4,2 %	Frecuente
Aumento de la presión intraocular	3,5 %	Frecuente
Cuerpos flotantes en el vítreo	3,5 %	Frecuente
Desgarro del EPR (DMAEn solo)	2,9 %	Frecuente
Dolor ocular	2,5 %	Frecuente
Abrasión corneal	0,9 %	Poco frecuente
Irritación ocular	0,8 %	Poco frecuente
Aumento de la secreción lagrimal	0,8 %	Poco frecuente
Prurito ocular	0,7 %	Poco frecuente
Molestias oculares	0,7 %	Poco frecuente
Hiperemia ocular	0,7 %	Poco frecuente
Visión borrosa	0,7 %	Poco frecuente
Iritis	0,6 %	Poco frecuente
Disminución de la agudeza visual	0,6 %	Poco frecuente
Uveítis	0,5 %	Poco frecuente
Endoftalmitis	0,4 %	Poco frecuente
Sensación de cuerpo extraño	0,4 %	Poco frecuente
Hemorragia vítrea	0,4 %	Poco frecuente
Vitritis	0,4 %	Poco frecuente
Iridociclitis	0,3 %	Poco frecuente
Hiperemia conjuntival	0,2 %	Poco frecuente
Dolor asociado a un procedimiento terapéutico	0,2 %	Poco frecuente
Desgarro retiniano	0,2 %	Poco frecuente
Desprendimiento regmatógeno de retina	0,1 %	Poco frecuente
Catarata traumática	<0,1 %	Rara
Disminución transitoria de la agudeza visual	<0,1 %	Rara

Descripción de determinadas reacciones adversas registradas en ensayos clínicos

Existe un riesgo teórico de eventos tromboembólicos arteriales, incluidos el ictus y el infarto de miocardio, después del uso intravítreo de inhibidores del VEGF. Se ha observado una tasa de incidencia baja de eventos tromboembólicos arteriales en los ensayos clínicos de VABYSMO en pacientes con DMAEn, EMD y OVR. En ninguna de las indicaciones se observaron diferencias notables entre los grupos tratados con VABYSMO y los tratados con el producto de referencia.

Faricimab (RO6867461)
CDS 6.0

2.6.2 Experiencia desde la comercialización

Se han notificado espontáneamente casos raros de vasculitis retiniana y vasculitis oclusiva retiniana desde el inicio de la comercialización. También se han notificado casos de vasculitis retiniana y vasculitis oclusiva retiniana en pacientes con tratamientos i.vt.

Trastornos oculares: vasculitis retiniana, vasculitis oclusiva retiniana.

2.7 SOBREDOSIS

No se han estudiado dosis superiores a las del esquema posológico recomendado. La sobredosis con un volumen de inyección superior al recomendado puede aumentar la PIO.

En caso de sobredosis, se debe vigilar la PIO y, si el médico que trata al paciente lo considera necesario, se debe instaurar el tratamiento adecuado.

2.8 INTERACCIONES CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN

No se han realizado estudios de interacciones farmacológicas con VABYSMO.

3. PROPIEDADES Y EFECTOS FARMACOLÓGICOS

3.1 PROPIEDADES FARMACODINÁMICAS

3.1.1 Mecanismo de acción

El faricimab es un anticuerpo (inmunoglobulina G1 [IgG1]) humanizado biespecífico que actúa a través de la inhibición de dos vías distintas por neutralización de la Ang-2 y del factor de crecimiento del endotelio vascular A (VEGF-A).

La Ang-2 produce inestabilidad vascular al favorecer la desestabilización del endotelio, la pérdida de pericitos y la angiogénesis patológica, lo que potencia la extravasación vascular y la inflamación. También aumenta la sensibilidad de los vasos sanguíneos a la actividad del VEGF-A, lo que aumenta la desestabilización vascular. La Ang-2 y el VEGF-A aumentan de forma sinérgica la permeabilidad vascular y estimulan la neovascularización.

Mediante la doble inhibición de la Ang-2 y del VEGF-A, el faricimab reduce la permeabilidad vascular y la inflamación, inhibe la angiogénesis patológica y restablece la estabilidad vascular.

Farmacodinámica

En los seis estudios clínicos de fase III, se observó una supresión respecto al inicio de la mediana de las concentraciones oculares de Ang-2 libre y de VEGF-A libre desde el día 7 en adelante.

DMAEn

En los estudios de fase III en pacientes con DMAEn (TENAYA, LUCERNE), se usaron criterios visuales y anatómicos objetivos preespecificados, así como la evaluación clínica del médico encargado del tratamiento, para orientar las decisiones terapéuticas en los momentos de evaluación de la actividad de la enfermedad (semanas 20 y 24).

Faricimab (RO6867461)

CDS 6.0

Se observaron reducciones del grosor macular central (GMC) medio desde el inicio hasta la semana 48 con VABYSMO, que fueron comparables a las observadas con el aflibercept. La media de la reducción del GMC desde el inicio hasta las visitas para evaluar el criterio principal de valoración (promedio de las semanas 40-48) fue de $-137\text{ }\mu\text{m}$ y $-137\text{ }\mu\text{m}$ con VABYSMO administrado hasta cada 16 semanas (c/16sem) frente a $-129\text{ }\mu\text{m}$ y $-131\text{ }\mu\text{m}$ con el aflibercept, en los estudios TENAYA y LUCERNE, respectivamente. Estas reducciones medias del GMC se mantuvieron hasta el año 2.

El efecto de VABYSMO y del aflibercept sobre la reducción del líquido intrarretiniano, el líquido subretiniano y el desprendimiento del epitelio pigmentario fue comparable. En las visitas para evaluar el criterio principal de valoración (mín-máx, semanas 40-48), la proporción de pacientes en los estudios TENAYA y LUCERNE, respectivamente, que mostraron estos efectos fue la siguiente: ausencia de líquido intrarretiniano del 76-82 % y 78-85 % con VABYSMO frente al 74-85 % y 78-84 % con el aflibercept; ausencia de líquido subretiniano del 70-79 % y 66-78 % con VABYSMO frente al 66-78 % y 62-76 % con el aflibercept; ausencia de desprendimiento del epitelio pigmentario del 3-8 % y 3-6 % con VABYSMO frente al 8-10 % y 7-9 % con el aflibercept. Estas reducciones en el líquido intrarretiniano, el líquido subretiniano y el desprendimiento del epitelio pigmentario se mantuvieron hasta el año 2 (semanas 104-108).

En la semana 48, hubo una variación comparable de la superficie total de la lesión de NVC respecto al inicio en todos los grupos de tratamiento ($0,0\text{ mm}^2$ y $0,4\text{ mm}^2$ con VABYSMO frente a $0,4\text{ mm}^2$ y $1,0\text{ mm}^2$ con el aflibercept, en los estudios TENAYA y LUCERNE, respectivamente). Hubo una reducción comparable de la superficie de fuga de la NVC respecto al inicio en todos los grupos de tratamiento ($-3,8\text{ mm}^2$ y $-3,2\text{ mm}^2$ con VABYSMO y $-3,0\text{ mm}^2$ y $-2,2\text{ mm}^2$ con el aflibercept, en los estudios TENAYA y LUCERNE, respectivamente).

EMD

En estudios de fase III en pacientes con EMD (estudios YOSEMITE y RHINE), los parámetros anatómicos relacionados con el edema macular formaban parte de las evaluaciones de la actividad de la enfermedad que orientaron las decisiones terapéuticas.

Las reducciones de la media del GMC respecto al valor inicial fueron numéricamente mayores en los pacientes tratados con VABYSMO cada 8 semanas (c/8sem) y los tratados con el esquema de VABYSMO ajustable hasta un intervalo máximo de c/16sem en comparación con los que recibieron el aflibercept c/8sem desde la semana 4 a la semana 100 en los estudios YOSEMITE y RHINE. Las proporciones de pacientes de ambos grupos de VABYSMO en los que se constató la ausencia de líquido intrarretiniano y la ausencia de EMD (definida como el logro de un GMC inferior a $325\text{ }\mu\text{m}$), según la determinación mediante tomografía de coherencia óptica de dominio espectral (TCO-DE) a lo largo del tiempo en ambos estudios, fueron mayores en comparación con el grupo del aflibercept. Se observaron reducciones similares del líquido subretiniano en todos los grupos de tratamiento con VABYSMO y con el aflibercept a lo largo del tiempo en ambos estudios.

La media de la reducción del GMC desde el inicio hasta las visitas para evaluar el criterio principal de valoración (promedio de las semanas 48-56) fue de $207\text{ }\mu\text{m}$ y $197\text{ }\mu\text{m}$ en los pacientes tratados con VABYSMO c/8sem y los tratados con el esquema de VABYSMO ajustable hasta un intervalo máximo

Faricimab (RO6867461)

CDS 6.0

de c/16sem, en comparación con 170 μm en los pacientes que recibieron el aflibercept c/8sem en el estudio YOSEMITE; en el estudio RHINE, los resultados fueron de 196 μm , 188 μm y 170 μm , respectivamente. Estas reducciones medias del GMC se mantuvieron hasta el año 2. La proporción de pacientes con ausencia de EMD en las visitas para evaluar el criterio principal de valoración (mín.-máx., semanas 48-56) fue del 77-87 % y 80-82 % en los pacientes tratados con VABYSMO c/8sem y los tratados con el esquema de VABYSMO ajustable hasta un intervalo máximo de c/16sem, respectivamente, en comparación con el 64-71 % en los pacientes tratados con aflibercept c/8sem en el estudio YOSEMITE; los resultados fueron del 85-90 %, 83-87 % y 71-77 %, respectivamente, en el estudio RHINE. Estos resultados se mantuvieron hasta el año 2.

En la semana 16, la proporción de pacientes con ausencia de líquido intrarretiniano fue numéricamente mayor en los pacientes tratados con VABYSMO c/8sem o con el esquema de VABYSMO ajustable hasta un intervalo máximo de c/16sem en comparación con la administración de aflibercept c/8sem en ambos estudios (YOSEMITE: 16 % y 22 % frente al 13 %; RHINE: 20 % y 20 % frente al 13 %). Las proporciones de pacientes con ausencia de líquido intrarretiniano en las visitas para evaluar el criterio principal de valoración (mín.-máx., semanas 48-56) fueron del 42-48 % y 34-43 % en los pacientes tratados con VABYSMO c/8sem y los tratados con el esquema de VABYSMO ajustable hasta un intervalo máximo de c/16sem, en comparación con el 22-25 % con la administración de aflibercept c/8sem en el estudio YOSEMITE; los resultados fueron, respectivamente, del 39-43 %, 33-41 % y 23-29 % en el estudio RHINE.

OVR

En estudios de fase III en pacientes con oclusión de una rama venosa retiniana (ORVR; estudio BALATON) y oclusión venosa central/hemirretiniana (OVC/OVHR; estudio COMINO), con VABYSMO administrado cada 4 semanas (c/4sem) se observaron reducciones de la media del GMC desde el inicio hasta la semana 24, que fueron equiparables a las observadas con aflibercept administrado c/4sem. La media de la reducción del GMC desde el inicio hasta la semana 24 fue de 311,4 μm con VABYSMO frente a 304,4 μm con el aflibercept, y de 461,6 μm con VABYSMO c/4sem frente a 448,8 μm con el aflibercept c/4sem, en los estudios BALATON y COMINO, respectivamente. Las reducciones del GMC se mantuvieron hasta la semana 72 cuando los pacientes pasaron a recibir VABYSMO con un esquema posológico ajustable de hasta un intervalo máximo de c/16sem.

En ambos estudios fueron equiparables las proporciones de pacientes en los que se logró la ausencia de líquido intrarretiniano, de líquido subretiniano y de edema macular (definida como la consecución de un GMC inferior a 325 μm), a lo largo del tiempo hasta la semana 24. Estos resultados se mantuvieron hasta la semana 72 cuando los pacientes pasaron a recibir VABYSMO con un esquema posológico ajustable hasta un intervalo máximo de c/16sem.

En el estudio BALATON, en la semana 24, la proporción de pacientes que no presentaban edema macular fue del 95,3 % en los tratados con VABYSMO c/4sem, frente al 93,9 % en los tratados con aflibercept c/4sem; la proporción de pacientes que no presentaban líquido intrarretiniano fue del 72,5 % en los tratados con VABYSMO c/4sem, frente al 66 % en los tratados con aflibercept c/4sem. La proporción de pacientes que no presentaban líquido subretiniano fue del 91,3 % en el grupo de VABYSMO c/4sem, frente al 90,3 % en el grupo de aflibercept c/4sem.

Faricimab (RO6867461)

CDS 6.0

En el estudio COMINO, en la semana 24, la proporción de pacientes que no presentaban edema macular fue del 93,7 % en los tratados con VABYSMO c/4sem, frente al 92 % en los tratados con aflibercept c/4sem. La proporción de pacientes que no presentaban líquido intrarretiniano fue del 76,2 % en los tratados con VABYSMO c/4sem, frente al 70,8 % en los tratados con aflibercept c/4sem; la proporción de pacientes que no presentaban líquido subretiniano fue del 96,4 % en los tratados con VABYSMO c/4sem, frente al 93,4 % en los tratados con aflibercept c/4sem.

3.1.2 Ensayos clínicos/Estudios de eficacia

Tratamiento de la DMAEn

La seguridad y la eficacia de VABYSMO (faricimab) se evaluaron en dos estudios aleatorizados, multicéntricos, con enmascaramiento doble, comparativos con un producto de referencia activo, en pacientes con DMAEn, los estudios TENAYA (NCT03823287) y LUCERNE (NCT03823300). En estos estudios, se incluyó a un total de 1329 pacientes, de los que 1135 (85 %) finalizaron los estudios hasta la semana 112. Un total de 1326 recibieron al menos 1 dosis (664 recibieron VABYSMO). La edad de los pacientes fue de 50-99 años, con una media de 75,9 años.

En ambos estudios, se asignó aleatoriamente a los pacientes, en una proporción 1:1, a uno de estos dos grupos de tratamiento:

- VABYSMO 6 mg hasta c/16sem después de cuatro dosis mensuales iniciales;
- aflibercept 2 mg c/8sem después de tres dosis mensuales iniciales.

Después de las 4 primeras dosis mensuales (semanas 0, 4, 8 y 12), los pacientes asignados aleatoriamente al grupo de VABYSMO recibieron tratamiento c/16sem, cada 12 semanas (c/12sem) o c/8sem en función de una evaluación de la actividad de la enfermedad realizada en las semanas 20 y 24, usando criterios visuales y anatómicos objetivos preespecificados, y de la evaluación clínica del médico responsable del tratamiento. Los pacientes se mantuvieron en estos intervalos de administración fijos hasta la semana 60 sin tratamiento suplementario. De la semana 60 en adelante, los pacientes del grupo de VABYSMO pasaron a un esquema ajustable, en el que el intervalo de administración podía aumentarse en incrementos de hasta 4 semanas (hasta un intervalo máximo de c/16 sem) o reducirse en decrementos de hasta 8 semanas (hasta un intervalo mínimo de c/8sem) basándose en una evaluación objetiva automatizada de criterios visuales y anatómicos de valoración de la actividad de la enfermedad preespecificados. En los pacientes del grupo del aflibercept se mantuvo el intervalo de administración c/8sem durante todo el periodo de estudio. La duración de ambos estudios fue de 112 semanas.

El criterio principal de valoración de la eficacia fue la variación de la MAVC respecto al inicio, basada en un promedio de las semanas 40, 44 y 48, que se determinó mediante los optotipos del Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS). En ambos estudios, la media de la variación de la MAVC respecto al inicio en los pacientes tratados con VABYSMO c/16sem como máximo fue similar a la de los pacientes tratados con aflibercept c/8sem en el año 1. En ambos grupos de tratamiento se

Faricimab (RO6867461)
CDS 6.0

observaron aumentos significativos de la visión hasta la semana 112. Se presentan los resultados detallados de ambos estudios en la tabla 2, la figura 1 y la figura 2, a continuación.

La proporción de los pacientes en cada uno de los diferentes intervalos de tratamiento en la semana 48 en los estudios TENAYA y LUCERNE fue, respectivamente, de:

- c/16sem: 46 %, 45 %
- c/12sem: 34 %, 33 %
- c/8sem: 20 %, 22 %

La proporción de pacientes en cada uno de los diferentes intervalos de tratamiento en la semana 112 en los estudios TENAYA y LUCERNE fue, respectivamente, de:

- c/16sem: 59 %, 67 %
- c/12sem: 15 %, 14 %
- c/8sem: 26 %, 19 %

Faricimab (RO6867461)**CDS 6.0****Tabla 2: Resultados relativos a la eficacia en las visitas para evaluar el criterio principal de valoración^a y en el año 2^b en los estudios TENAYA y LUCERNE**

Resultados relativos a la eficacia	TENAYA				LUCERNE			
	Año 1		Año 2		Año 1		Año 2	
	VABYSMO c/16sem máx. N = 334	Aflibercept c/8sem N = 337	VABYSMO c/16sem máx N = 334	Aflibercept c/8sem N = 337	VABYSMO c/16sem máx. N = 331	Aflibercept c/8sem N = 327	VABYSMO c/16sem máx. N = 331	Aflibercept c/8sem N = 327
Media de la variación de la MAVC respecto al inicio determinada mediante los optotipos ETDRS (IC95 %)	5,8 (4,6, 7,1)	5,1 (3,9, 6,4)	3,7 (2,1, 5,4)	3,3 (1,7, 4,9)	6,6 (5,3, 7,8)	6,6 (5,3, 7,8)	5,0 (3,4, 6,6)	5,2 (3,6, 6,8)
Diferencia de la media de MC (IC95 %)	0,7 (-1,1, 2,5)		0,4 (-1,9, 2,8)		0,0 (-1,7, 1,8)		-0,2 (-2,4, 2,1)	
Proporción de pacientes con un aumento ≥15 letras respecto al inicio (proporción ponderada con el método de CMH, IC95 %)	20,0 % (15,6 %, 24,4 %)	15,7 % (11,9 %, 19,6 %)	22,5 % (17,8 %, 27,2 %)	16,9 % (12,7 %, 21,1 %)	20,2 % (15,9 %, 24,6 %)	22,2 % (17,7 %, 26,8 %)	22,4 % (17,8 %, 27,1 %)	21,3 % (16,8 %, 25,9 %)
Diferencia de porcentaje ponderado con el método de CMH (IC95 %)	4,3 % (-1,6 %, 10,1 %)		5,6 % (-0,7 %, 11,9 %)		-2,0 % (-8,3 %, 4,3 %)		1,1 % (-5,4 %, 7,6 %)	
Proporción de pacientes en los que se evitó una pérdida ≥15 letras respecto al inicio (proporción ponderada con el método de CMH, IC95 %)	95,4 % (93,0 %, 97,7 %)	94,1 % (91,5 %, 96,7 %)	92,1 % (89,1 %, 95,1 %)	88,6 % (85,1 %, 92,2 %)	95,8 % (93,6 %, 98,0 %)	97,3 % (95,5 %, 99,1 %)	92,9 % (90,1 %, 95,8 %)	93,2 % (90,2 %, 96,2 %)
Diferencia de porcentaje ponderado con el método de CMH (IC95 %)	1,3 % (-2,2 %, 4,8 %)		3,4 % (-1,2 %, 8,1 %)		-1,5 % (-4,4 %, 1,3 %)		-0,2 % (-4,4 %, 3,9 %)	

^a Promedio de las semanas 40, 44 y 48; ^b Promedio de las semanas 104, 108 y 112.

MAVC: mejor agudeza visual corregida.

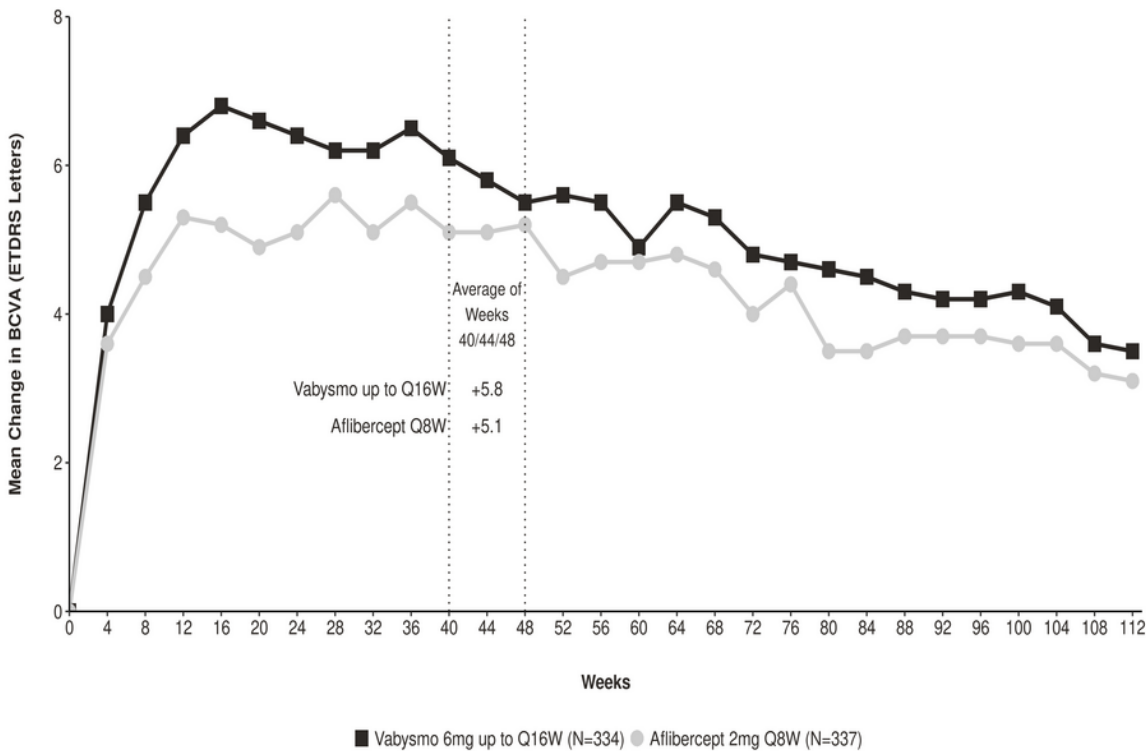
ETDRS: Estudio de tratamiento temprano de la retinopatía diabética (Early Treatment Diabetic Retinopathy Study).

IC: intervalo de confianza.

MC: mínimos cuadrados.

CMH: Método de Cochran-Mantel-Haenszel; método estadístico que genera una estimación de una asociación con un resultado binario y que se utiliza para evaluar variables categóricas.

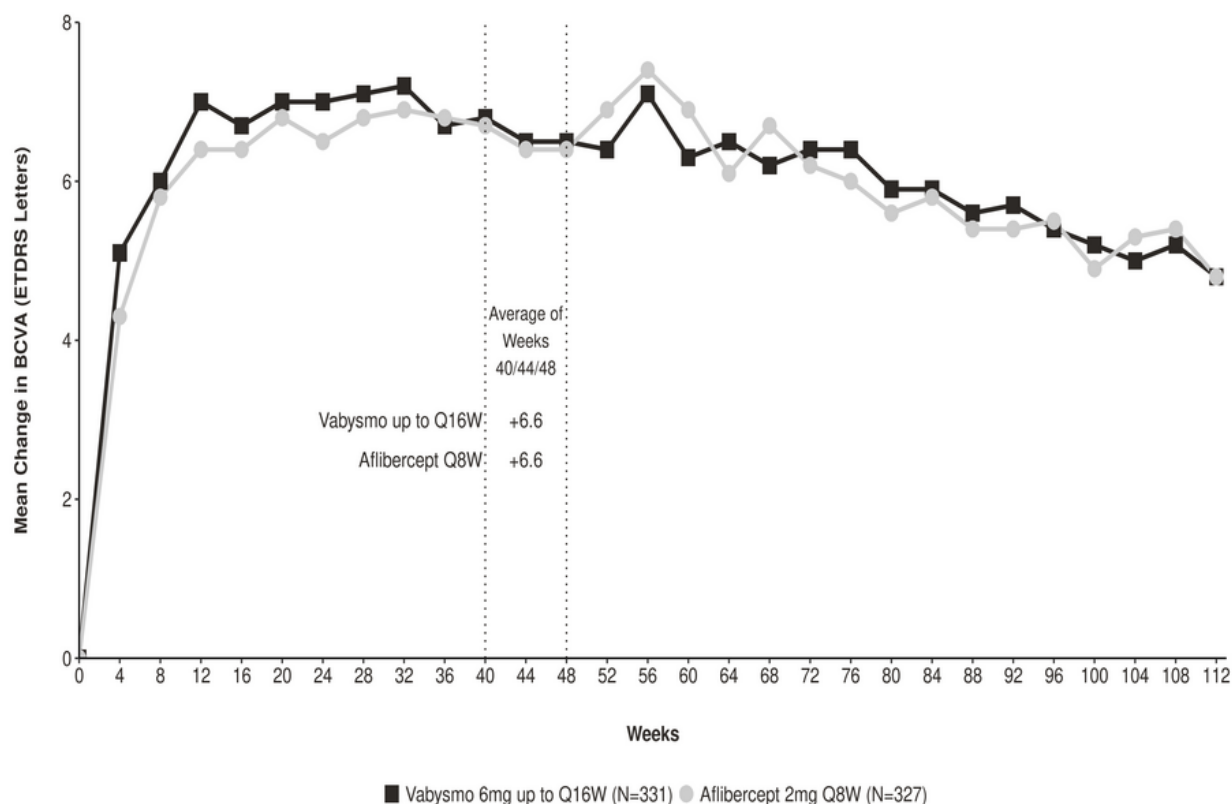
Figura 1: Media de la variación de la agudeza visual desde el inicio hasta la semana 112 en el estudio TENAYA



De arriba abajo: Mean Change in BCVA (ETDRS Letters); Vabysmo up to Q16W; Aflibercept Q8W; Average of Weeks; Weeks; Vabysmo 6 mg up to Q16W; Aflibercept 2 mg Q8W.

De arriba abajo: Media de la variación de la MAVC (letras de los optotipos ETDRS); Vabysmo c/16sem como máximo; Aflibercept c/8sem; Promedio de las semanas; Semanas; Vabysmo 6 mg c/16sem como máximo; Aflibercept 2 mg c/8sem.

Figura 2: Media de la variación de la agudeza visual desde el inicio hasta la semana 112 en el estudio LUCERNE



De arriba abajo: Mean Change in BCVA (ETDRS Letters); Vabysmo up to Q16W; Aflibercept Q8W; Average of Weeks; Weeks; Vabysmo 6 mg up to Q16W; Aflibercept 2 mg Q8W.

De arriba abajo: Media de la variación de la MAVC (letras de los optotipos ETDRS); Vabysmo c/16sem como máximo; Aflibercept c/8sem; Promedio de las semanas; Semanas; Vabysmo 6 mg c/16sem como máximo; Aflibercept 2 mg c/8sem.

En los estudios TENAYA y LUCERNE, las mejoras respecto al inicio en la MAVC y en el GMC en la semana 60 fueron comparables en los dos grupos de tratamiento y congruentes con las observadas en la semana 48.

En la semana 60, el 46 % de los pacientes de los estudios TENAYA y LUCERNE seguían un esquema con un intervalo de administración c/16sem. De ellos, el 69 % de los pacientes de ambos estudios mantuvieron el intervalo de administración c/16sem hasta la semana 112 sin reducción del intervalo.

En la semana 60, el 80 % y el 78 % de los pacientes de los estudios TENAYA y LUCERNE, respectivamente, seguían un esquema con un intervalo de administración $\geq$ c/12sem (c/16sem o

Faricimab (RO6867461)

CDS 6.0

c/12sem). De ellos, el 67 % y el 75 % de los pacientes, respectivamente, mantuvieron el intervalo de administración $\geq$ c/12sem hasta la semana 112 sin reducción del intervalo por debajo de c/12sem.

En la semana 60, el 33 % de los pacientes de los estudios TENAYA y LUCERNE seguían un esquema con un intervalo de administración c/12sem. De ellos, el 3,2 % y el 0 % de los pacientes de los estudios TENAYA y LUCERNE, respectivamente, mantuvieron el intervalo de administración c/12sem hasta la semana 112.

En la semana 60, el 20 % y el 22 % de los pacientes de los estudios TENAYA y LUCERNE, respectivamente, seguían un esquema con un intervalo de administración c/8sem. De ellos, el 34 % y el 30 % de los pacientes de los estudios TENAYA y LUCERNE, respectivamente, mantuvieron el intervalo de administración c/8sem hasta la semana 112.

Los resultados relativos a la eficacia en todos los subgrupos evaluables (por ejemplo, edad, sexo, raza, agudeza visual al inicio, tipo de lesión, tamaño de la lesión) en cada estudio, y en el análisis combinado, fueron congruentes con los resultados en las poblaciones totales.

En ambos estudios, con la administración de VABYSMO c/16sem como máximo se obtuvieron mejorías de trascendencia clínica desde el inicio hasta la semana 48 en la puntuación combinada del cuestionario de la función visual de 25 ítems del National Eye Institute (NEI VFQ-25) que fueron comparables a las obtenidas con la administración de aflibercept c/8sem. Los pacientes de los grupos de VABYSMO de los estudios TENAYA y LUCERNE alcanzaron una mejoría ≥ 4 puntos respecto al inicio en la puntuación combinada del cuestionario NEI VFQ-25 en la semana 48.

Tratamiento del EMD

La seguridad y la eficacia de VABYSMO se evaluaron en dos estudios de 2 años de duración, aleatorizados, multicéntricos, con enmascaramiento doble y comparativos con un producto de referencia activo (estudios YOSEMITE y RHINE) en pacientes con EMD. Se incluyó en los dos estudios a un total de 1891 pacientes, y 1622 (86 %) pacientes completaron los estudios hasta la semana 100. Un total de 1887 pacientes fueron tratados con al menos una dosis hasta la semana 56 (1262 con VABYSMO). La edad de los pacientes fue de 24-91 años, con una media de 62,2 años. La población total estaba formada por pacientes sin tratamiento previo con fármacos anti-VEGF (78 %) y pacientes tratados previamente con un inhibidor del VEGF antes de participar en el estudio (22 %). En ambos estudios, se asignó aleatoriamente a los pacientes, en una proporción 1:1:1, a alguno de estos tres esquemas terapéuticos:

- VABYSMO 6 mg c/8sem después de las 6 primeras dosis mensuales.
- VABYSMO 6 mg, esquema ajustable hasta un intervalo máximo de c/16sem, administrado a intervalos de 4, 8, 12 o 16 semanas después de las 4 primeras dosis mensuales.
- Aflibercept 2 mg c/8sem después de las 5 primeras dosis mensuales.

En el grupo del esquema ajustable hasta un intervalo máximo de c/16sem, el intervalo de administración podía aumentarse en intervalos de 4 semanas o podía reducirse en intervalos de 4 u

Faricimab (RO6867461)

CDS 6.0

8 semanas basándose en una evaluación objetiva automatizada de criterios visuales y anatómicos de valoración de la actividad de la enfermedad preespecificados.

En ambos estudios se demostró la eficacia en el criterio principal de valoración, definido como la variación respecto al inicio de la MAVC en el año 1 (promedio de las visitas de las semanas 48, 52 y 56) medida mediante los optotipos ETDRS. En ambos estudios, la media de la variación de la MAVC respecto al inicio en los pacientes tratados con VABYSMO c/16sem como máximo fue similar a la de los pacientes tratados con aflibercept c/8sem a 1 año, y estas ganancias de visión se mantuvieron durante todo el año 2. Se presentan los resultados detallados de ambos estudios en la tabla 3, la figura 3 y la figura 4, a continuación.

Después de 4 dosis iniciales administradas a intervalos mensuales, los pacientes del grupo de tratamiento ajustable con VABYSMO hasta c/16sem podían haber recibido en total entre un mínimo de 6 y un máximo de 21 inyecciones hasta la semana 96. En la semana 52, el 74 % y 71 % de los pacientes del grupo del esquema de VABYSMO ajustable hasta un intervalo máximo de c/16sem alcanzaron un intervalo de administración c/16sem o c/12sem en los estudios YOSEMITE y RHINE, respectivamente (53 % y 51 % c/16sem, 21 % y 20 % c/12sem). De estos pacientes, en los estudios YOSEMITE y RHINE, respectivamente, un 75 % y un 84 % mantuvieron un esquema de administración $\geq$ c/12sem sin una reducción del intervalo por debajo del de c/12sem hasta la semana 96; y de los pacientes tratados c/16sem en la semana 52, un 70 % y un 82 % mantuvieron el esquema de administración c/16sem sin una reducción del intervalo hasta la semana 96. En la semana 96, el 78 % de los pacientes del grupo de tratamiento ajustable con VABYSMO hasta c/16sem alcanzaron un intervalo de administración de c/16sem o c/12sem en ambos estudios (60 % y 64 % con el tratamiento c/16sem, 18 % y 14 % con el tratamiento c/12sem). En el 4 % y 6 % de los pacientes se amplió el tratamiento a la administración c/8sem y se mantuvo un intervalo de administración $\leq$ c/8sem hasta la semana 96; el 3 % y el 5 % recibieron tan solo la administración c/4sem en los estudios YOSEMITE y RHINE hasta la semana 96, respectivamente.

Se presentan resultados detallados de los análisis de los estudios YOSEMITE y RHINE en la tabla 3, la figura 3 y la figura 4, a continuación.

Faricimab (RO6867461)
CDS 6.0

Tabla 3: Resultados relativos a la eficacia en las visitas para evaluar el criterio principal de valoración en el año 1^a y en el año 2^b en los estudios YOSEMITE y RHINE

	YOSEMITE						RHINE					
Resultados relativos a la eficacia	Año 1			Año 2			Año 1			Año 2		
	VABYSMO c/8sem N = 315	VABYSMO esquema ajustable hasta máx. c/16sem N = 313	Aflibercept c/8sem N = 312	VABYSMO c/8sem N = 315	VABYSMO esquema ajustable hasta máx. c/16sem N = 313	Aflibercept c/8sem N = 312	VABYSMO c/8sem N = 317	VABYSMO esquema ajustable hasta máx. c/16sem N = 319	Aflibercept c/8sem = 315	VABYSMO c/8sem N = 317	VABYSMO esquema ajustable hasta máx. c/16sem N = 319	Aflibercept c/8sem N = 315
Media de la variación de la MAVC respecto al inicio según los optotipos ETDRS (IC97,5 % año 1 e IC95 % año 2)	10,7 (9,4, 12,0)	11,6 (10,3, 12,9)	10,9 (9,6, 12,2)	10,7 (9,4, 12,1)	10,7 (9,4, 12,1)	11,4 (10,0, 12,7)	11,8 (10,6, 13,0)	10,8 (9,6, 11,9)	10,3 (9,1, 11,4)	10,9 (9,5, 12,3)	10,1 (8,7, 11,5)	9,4 (7,9, 10,8)
Diferencia de medias de MC (IC97,5 % año 1 e IC95 % año 2)	-0,2 (-2,0, 1,6)	0,7 (-1,1, 2,5)		-0,7 (-2,6, 1,2)	-0,7 (-2,5, 1,2)		1,5 (-0,1, 3,2)	0,5 (-1,1, 2,1)		1,5 (-0,5, 3,6)	0,7 (-1,3, 2,7)	
Proporción de pacientes con un aumento ≥15 letras en la MAVC respecto al inicio (proporción ponderada con CMH, IC95 % año 1 e IC95 % año 2)	29,2 % (23,9 %, 34,5 %)	35,5 % (30,1 %, 40,9 %)	31,8 % (26,6 %, 37,0 %)	37,2 % (31,4 %, 42,9 %)	38,2 % (32,8 %, 43,7 %)	37,4 % (31,7 %, 43,0 %)	33,8 % (28,4 %, 39,2 %)	28,5 % (23,6 %, 33,3 %)	30,3 % (25,0 %, 35,5 %)	39,8 % (34,0 %, 45,6 %)	31,1 % (26,1 %, 36,1 %)	39,0 % (33,2 %, 44,8 %)
Diferencia de porcentaje ponderado con CMH (IC95 % año 1 e IC95 % año 2)	-2,6 % (-10,0 %, 4,9 %)	3,5 % (-4,0 %, 11,1 %)		-0,2 % (-8,2 %, 7,8 %)	0,2 % (-7,6 %, 8,1 %)		3,5 % (-4,0 %, 11,1 %)	-2,0 % (-9,1 %, 5,2 %)		0,8 % (-7,4 %, 9,0 %)	-8 % (-15,7 %, -0,3 %)	
Proporción de pacientes en los que se evitó una pérdida de ≥15 letras en la MAVC respecto al inicio (proporción ponderada con CMH, IC95 % año 1 e IC95 % año 2)	98,1 % (96,5 %, 99,7 %)	98,6 % (97,2 %, 100,0 %)	98,9 % (97,6 %, 100,0 %)	97,6 % (95,7 %, 99,5 %)	97,8 % (96,1 %, 99,5 %)	98,0 % (96,2 %, 99,7 %)	98,9 % (97,6 %, 100,0 %)	98,7 % (97,4 %, 100,0 %)	98,6 % (97,2 %, 99,9 %)	96,6 % (94,4 %, 98,8 %)	96,8 % (94,8 %, 98,9 %)	97,6 % (95,7 %, 99,5 %)
Diferencia de porcentaje ponderado con CMH (IC95 % año 1 e IC95 % año 2)	-0,8 % (-2,8 %, 1,3 %)	-0,3 % (-2,2 %, 1,5 %)		-0,4 % (-2,9 %, 2,2 %)	-0,2 % (-2,6 %, 2,2 %)		0,3 % (-1,6 %, 2,1 %)	0,0 % (-1,8 %, 1,9 %)		-1,0 % (-3,9 %, 1,9 %)	-0,7 % (-3,5 %, 2,0 %)	

^a Promedio de las semanas 48, 52 y 56. ^b Promedio de las semanas 92, 96, 100.

Faricimab (RO6867461)

CDS 6.0

MAVC: mejor agudeza visual corregida.

ETDRS: Estudio de tratamiento temprano de la retinopatía diabética (Early Treatment Diabetic Retinopathy Study).

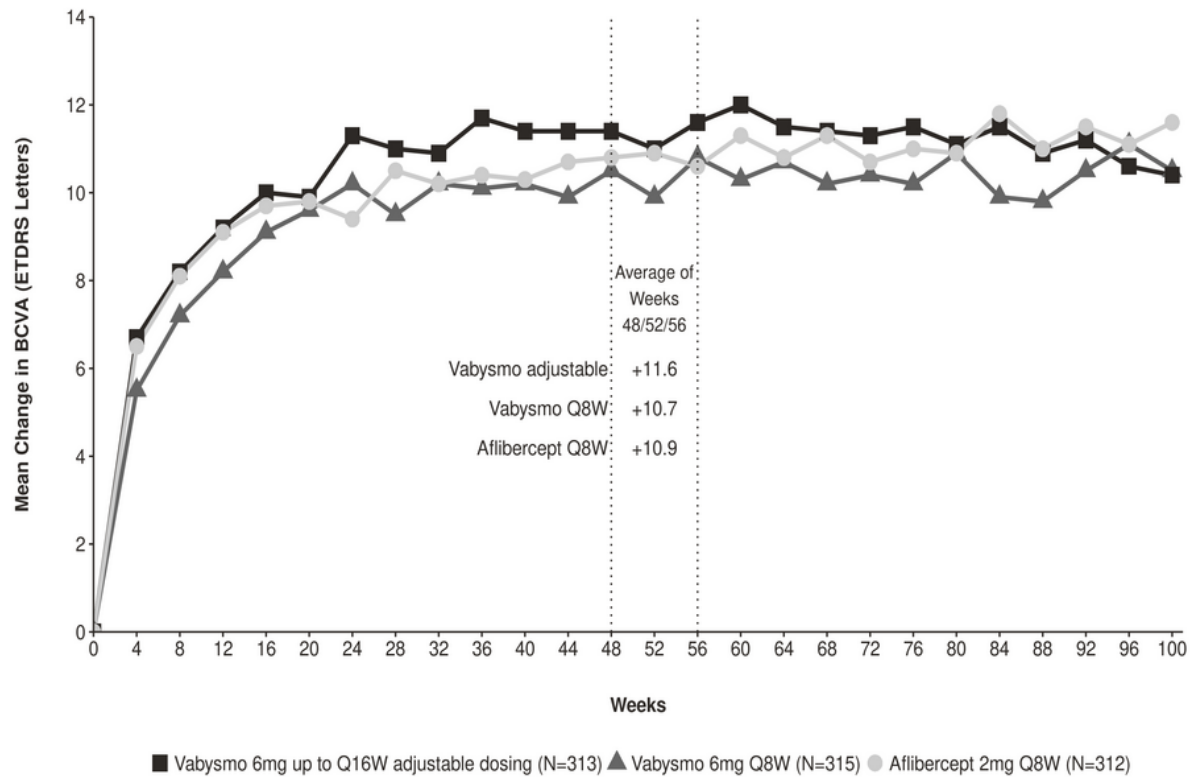
IC: intervalo de confianza.

MC: mínimos cuadrados.

CMH: Método de Cochran-Mantel-Haenszel; método estadístico que genera una estimación de una asociación con un resultado binario y que se utiliza para evaluar variables categóricas.

Nota: Porcentaje ponderado con el método de CMH presentado para la comparación de VABYSMO c/8sem con el aflibercept; sin embargo, el correspondiente porcentaje ponderado con el método de CMH para la comparación del esquema de administración ajustable de VABYSMO frente al aflibercept es similar al que se muestra en la tabla.

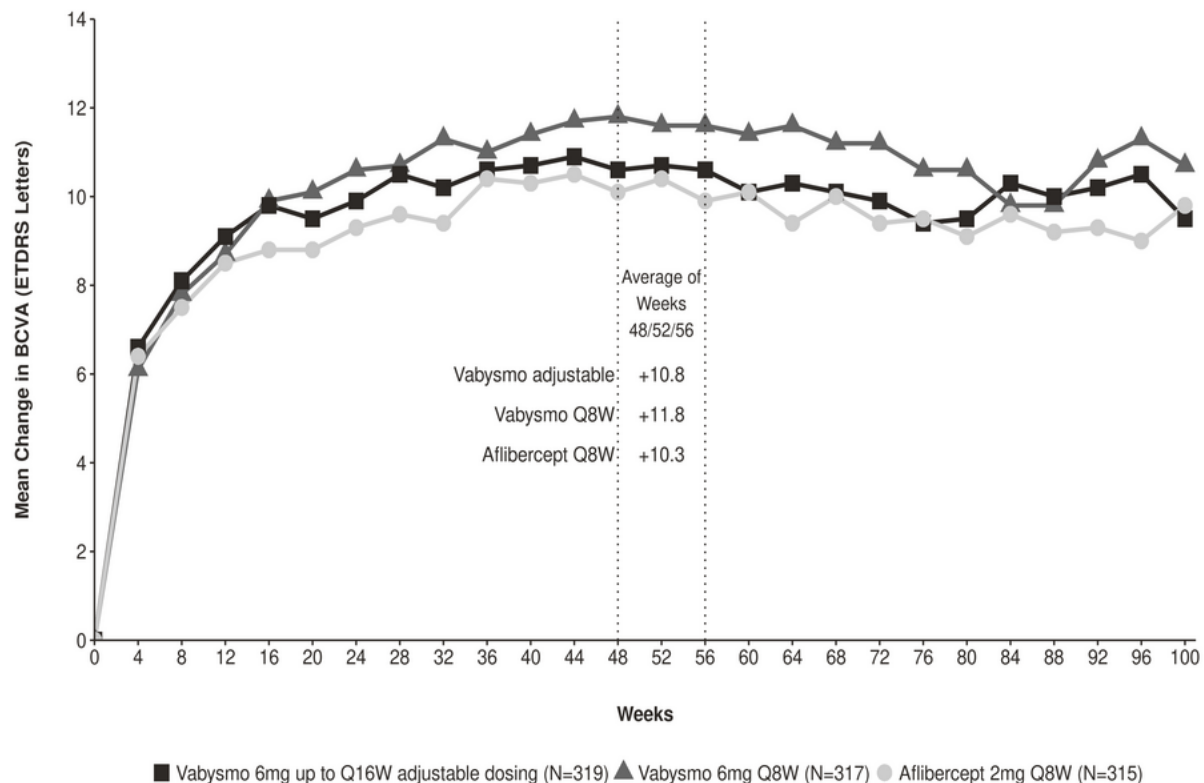
Figura 3: Media de la variación de la agudeza visual desde el inicio hasta 2 años (semana 100) en el estudio YOSEMITE



De arriba abajo: Mean Change in BCVA (ETDRS Letters); Vabysmo adjustable; Vabysmo Q8W; Aflibercept Q8W; Average of Weeks; Weeks; Vabysmo 6 mg up to Q16W adjustable dosing; Vabysmo 6 mg Q8W; Aflibercept 2 mg Q8W.

De arriba abajo: Media de la variación de la MAVC (letras de los optotipos ETDRS); Administración ajustable de Vabysmo; Vabysmo c/8sem; Aflibercept c/8sem; Promedio de las semanas; Semanas; Vabysmo 6 mg, esquema ajustable hasta un intervalo máximo de c/16sem; Vabysmo 6 mg c/8sem; Aflibercept 2 mg c/8sem.

Figura 4: Media de la variación de la agudeza visual desde el inicio hasta 2 años (semana 100) en el estudio RHINE



De arriba abajo: Mean Change in BCVA (ETDRS Letters); Vabysmo adjustable; Vabysmo Q8W; Aflibercept Q8W; Average of Weeks; Weeks; Vabysmo 6 mg up to Q16W adjustable dosing; Vabysmo 6 mg Q8W; Aflibercept 2 mg Q8W.

De arriba abajo: Media de la variación de la MAVC (letras de los optotipos ETDRS); Administración ajustable de Vabysmo; Vabysmo c/8sem; Aflibercept c/8sem; Promedio de las semanas; Semanas; Vabysmo 6 mg, esquema ajustable hasta un intervalo máximo de c/16sem; Vabysmo 6 mg c/8sem; Aflibercept 2 mg c/8sem.

Los resultados relativos a la eficacia en pacientes que no habían recibido tratamiento anti-VEGF antes de participar en el estudio y en todos los demás subgrupos evaluables (por ejemplo, por edad, sexo, raza, valor de HbA1c al inicio, agudeza visual al inicio) en cada estudio fueron congruentes con los resultados obtenidos en las poblaciones totales.

En los diversos estudios, con la administración de VABYSMO c/8sem y el esquema ajustable hasta un intervalo máximo de c/16sem se evidenció una mejora del criterio de valoración de la eficacia especificado *a priori* consistente en el cambio medio entre la situación inicial y la semana 52 en la puntuación combinada del cuestionario NEI VFQ-25 que fue comparable a lo observado con aflibercept c/8sem y superior al umbral de 4 puntos. El tratamiento con VABYSMO c/8sem y con un esquema posológico ajustable de VABYSMO hasta c/16sem comportó una mejora de trascendencia clínica en el criterio de valoración de la eficacia

especificado a priori consistente en el cambio entre la situación inicial y la semana 52 en las puntuaciones de actividades de visión de cerca, actividades de visión de lejos y conducción de vehículos del NEI VFQ-25, que fue comparable a lo observado con aflibercept c/8sem. La magnitud de estos cambios corresponde a una ganancia de 15 letras de la MAVC. Hubo una proporción comparable de pacientes tratados con VABYSMO c/8sem, con VABYSMO hasta c/16sem en un esquema posológico ajustable, y con aflibercept c/8sem que presentaron una mejora de ≥ 4 puntos, clínicamente trascendente, entre la situación inicial y la semana 52, en la puntuación combinada del NEI VFQ-25, que fue un criterio de valoración de la eficacia especificado a priori. Estos resultados se mantuvieron en la semana 100.

Otro criterio clave de valoración de la eficacia en los estudios del EMD fue la variación en la escala de gravedad de la retinopatía diabética del Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS-DRSS) desde el inicio hasta la semana 52. De los 1891 pacientes incluidos en los estudios YOSEMITE y RHINE, 708 y 720 pacientes fueron evaluables en lo que respecta a los criterios de valoración de la RD, respectivamente.

Las puntuaciones en la escala ETDRS-DRSS oscilaron entre 10 y 71 al inicio.

La mayoría de los pacientes (aproximadamente el 60 %) tenían una RD no proliferativa moderada o grave (DRSS de 43/47/53) al inicio.

En la semana 52, la proporción de pacientes con una mejoría ≥ 2 niveles en la escala ETDRS-DRSS fue del 43 % y 46 % en los grupos de administración de VABYSMO c/8sem y de administración ajustable de VABYSMO hasta c/16sem en ambos estudios, en comparación con el 36 % y 47 % en los grupos del aflibercept c/8sem de los estudios YOSEMITE y RHINE, respectivamente. Los resultados obtenidos en la semana 96 fueron de un 43 % a un 54 % en los grupos de VABYSMO c/8sem y VABYSMO ajustable hasta c/16sem en ambos estudios, en comparación con un 42 % y un 44 % en los grupos de aflibercept c/8sem de los estudios YOSEMITE y RHINE, respectivamente.

Se obtuvieron resultados similares en todos los grupos de tratamiento en ambos estudios en lo que respecta a las proporciones de pacientes con una mejoría ≥ 3 niveles en la escala ETDRS-DRSS desde el inicio hasta la semana 52 y estos resultados se mantuvieron en la semana 96.

Los resultados de los análisis de las mejorías de ≥ 2 niveles y ≥ 3 niveles en la escala ETDRS-DRSS desde el inicio hasta la semana 52 y la semana 96 se muestran en la tabla 4. La proporción de pacientes con una mejoría ≥ 2 niveles en la escala ETDRS-DRSS al inicio, en la semana 16, en la semana 52 y en la semana 96 se muestran en las figuras 5 y 6.

Tabla 4: Proporción de pacientes que alcanzaron una mejoría ≥ 2 niveles y ≥ 3 niveles respecto al inicio en la escala ETDRS-DRSS en la semana 52 y en la semana 96 en los estudios YOSEMITE y RHINE (población evaluable en cuanto a la RD)

	YOSEMITE						RHINE					
	52 semanas			96 semanas			52 semanas			96 semanas		
	VABYSMO c/8sem n = 237	VABYSMO esquema ajustable hasta máx. c/16sem n = 242	Aflibercept c/8sem n = 229	VABYSMO c/8sem n = 220	VABYSMO esquema ajustable hasta máx. c/16sem n = 234	Aflibercept c/8sem n = 221	VABYSMO c/8sem n = 231	VABYSMO esquema ajustable hasta máx. c/16sem n = 251	Aflibercept c/8sem n = 238	VABYSMO c/8sem n = 214	VABYSMO esquema ajustable hasta máx. c/16sem n = 228	Aflibercept c/8sem n = 203
Proporción de pacientes con una mejoría respecto al inicio ≥ 2 niveles en la escala ETDRS-DRSS (proporción ponderada con CMH)	46,0 %	42,5 %	35,8 %	51,4 %	42,8 %	42,2 %	44,2 %	43,7 %	46,8 %	53,5 %	44,3 %	43,8%
Diferencia ponderada (IC97,5 % año 1 e IC95 % año 2))	10,2 % (0,3 %, 20,0 %)	6,1 % (-3,6 %, 15,8 %)		9,1 % (0,0 %, 18,2 %)	0,0 % (-8,9 %, 8,9 %)		-2,6 % (-12,6 %, 7,4 %)	-3,5 % (-13,4 %, 6,3 %)		9,7 % (0,4 %, 19,1 %)	0,3 % (-8,9 %, 9,5 %)	
Proporción de pacientes con una mejoría respecto al inicio ≥ 3 niveles en la escala ETDRS-DRSS (proporción ponderada con CMH)	16,8 %	15,5 %	14,7 %	22,4 %	14,6 %	20,9 %	16,7 %	18,9 %	19,4 %	25,1 %	19,3 %	21,8%
Diferencia ponderada (IC97,5 % año 1 e IC95 % año 2))	2,1 % (-4,3 %, 8,6 %)	0,6 % (-5,8 %, 6,9 %)		1,5 % (-6,0 %, 9,0 %)	-6,7 % (-13,6 %, 0,1 %)		-0,2 % (-5,8 %, 5,3 %)	-1,1 % (-8,0 %, 5,9 %)		3,3 % (-4,6 %, 11,3 %)	-2,7 % (-10,2 %, 4,8 %)	

ETDRS-DRSS: escala de gravedad del Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Diabetic.

CMH: Método de Cochran-Mantel-Haenszel; método estadístico que genera una estimación de una asociación con un resultado binario y que se utiliza para evaluar variables categóricas.

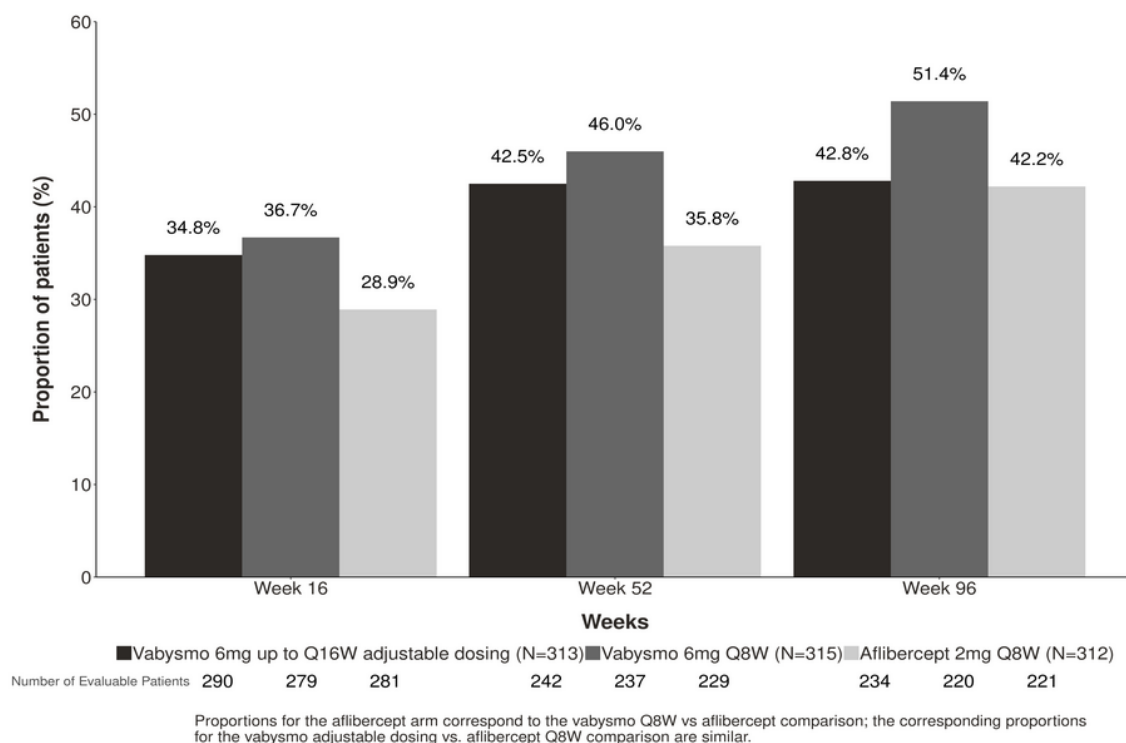
IC: intervalo de confianza.

Faricimab (RO6867461)

CDS 6.0

Nota: Porcentaje ponderado con el método de CMH presentado para la comparación de VABYSMO c/8sem con el aflibercept; sin embargo, el correspondiente porcentaje ponderado con el método de CMH para la comparación del esquema ajustable de administración de VABYSMO frente al aflibercept es similar al que se muestra en la tabla.

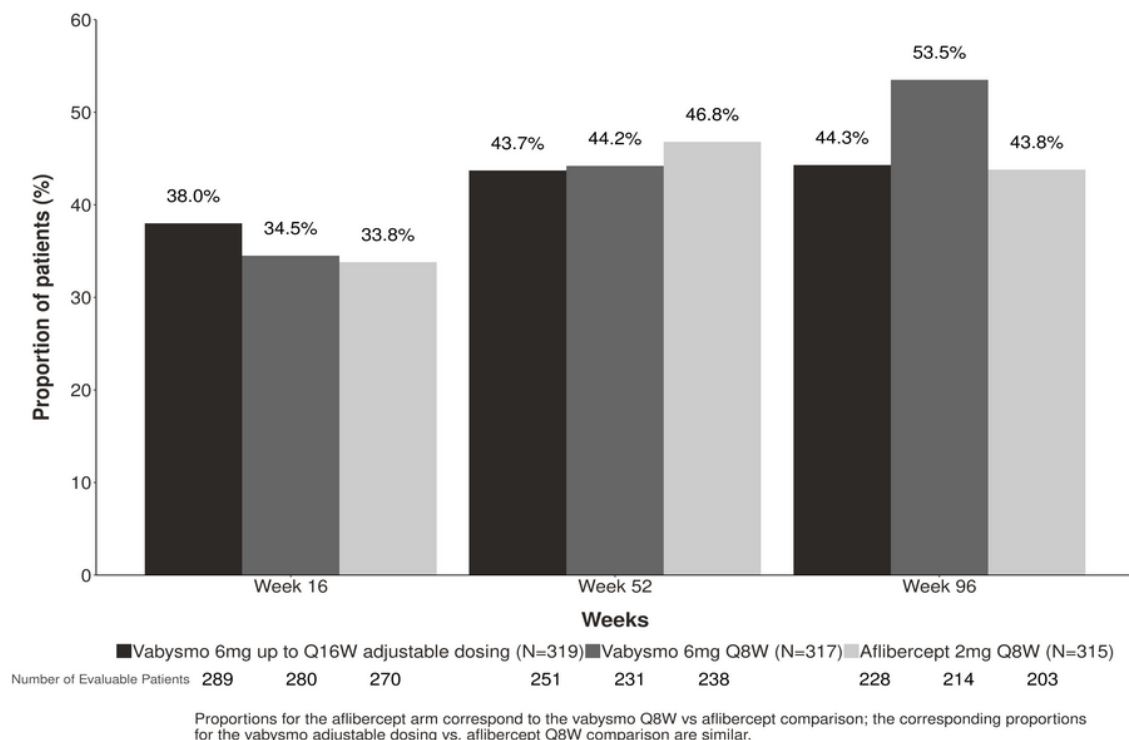
Figura 5: Proporción de pacientes que lograron una mejoría respecto al inicio ≥ 2 niveles en la puntuación de la escala ETDRS-DRSS en la semana 16, en la semana 52 y en la semana 96 en el estudio YOSEMITE



De arriba abajo: Proportion of patients (%); Week; Vabysmo 6 mg up to Q16W adjustable dosing; Vabysmo 6 mg Q8W; Aflibercept 2 mg Q8W; Number of Evaluable Patients; Proportions for the aflibercept arm correspond to the Vabysmo Q8W vs aflibercept comparison; the corresponding proportions for the Vabysmo adjustable dosing vs. aflibercept Q8W comparison are similar.

De arriba abajo: Proporción de pacientes (%); Semana; Esquema ajustable de Vabysmo 6 mg hasta un intervalo máximo de c/16sem; Vabysmo 6 mg c/8sem; Aflibercept 2 mg c/8sem; Número de pacientes evaluables; Las proporciones del grupo del aflibercept corresponden a la comparación de Vabysmo c/8sem con el aflibercept; las proporciones correspondientes a la comparación del esquema ajustable de administración de Vabysmo frente al aflibercept c/8sem son similares.

Figura 6: Proporción de pacientes que lograron una mejoría respecto al inicio ≥ 2 niveles de la puntuación en la escala ETDRS-DRSS en la semana 16, en la semana 52 y en la semana 96 en el estudio RHINE



De arriba abajo: Proportion of patients (%); Week; Vabysmo 6 mg up to Q16W adjustable dosing; Vabysmo 6 mg Q8W; Aflibercept 2 mg Q8W; Number of Evaluable Patients; Proportions for the aflibercept arm correspond to the Vabysmo Q8W vs aflibercept comparison; the corresponding proportions for the Vabysmo adjustable dosing vs. aflibercept Q8W comparison are similar.

De arriba abajo: Proporción de pacientes (%); Semana; Esquema ajustable de Vabysmo 6 mg hasta un intervalo máximo de c/16sem; Vabysmo 6 mg c/8sem; Aflibercept 2 mg c/8sem; Número de pacientes evaluables; Las proporciones del grupo del aflibercept corresponden a la comparación de Vabysmo c/8sem con el aflibercept; las proporciones correspondientes a la comparación del esquema ajustable de administración de Vabysmo frente al aflibercept c/8sem son similares.

Las proporciones de pacientes con nuevo diagnóstico de RD proliferativa (definida por una puntuación de 61 o peor en la escala ETDRS-DRSS) desde el inicio hasta la semana 96 fueron similares en los pacientes tratados con VABYSMO c/8sem, con el esquema de VABYSMO ajustable hasta un intervalo máximo de c/16sem y con aflibercept c/8sem en los estudios YOSEMITE y RHINE. Prácticamente ningún paciente necesitó una vitrectomía (0-4 por grupo) o una fotocoagulación panretiniana (FPR) (1-2 por grupo) durante los dos años de duración de los estudios.

Los efectos del tratamiento de la RD en el subgrupo de pacientes que no habían recibido fármacos anti-VEGF antes de su participación en el estudio fueron comparables a los observados en la población total evaluable en cuanto a la RD. Los efectos del tratamiento en los subgrupos evaluables (por ejemplo, por edad, sexo, raza, concentración de HbA1c al inicio y agudeza visual al inicio) en cada estudio concordaron en general con los resultados en la población total.

Faricimab (RO6867461)

CDS 6.0

Los efectos del tratamiento en subgrupos en función de la gravedad de la RD al inicio fueron diferentes y evidenciaron las mayores mejorías de ≥ 2 niveles de la gravedad de la retinopatía diabética en pacientes con RD no proliferativa moderadamente grave y grave, alcanzando mejorías aproximadamente el 90 % de los pacientes. Estos resultados fueron comparables en todos los grupos de estudio y similares en la población total y la población de pacientes sin tratamiento previo anti-VEGF.

Tratamiento del edema macular secundario a OVR

La seguridad y la eficacia de VABYSMO se evaluaron en dos estudios aleatorizados, multicéntricos, con enmascaramiento doble, de 72 semanas de duración, en pacientes con edema macular secundario a ORVR (estudio BALATON) o a OVC/OVHR (estudio COMINO). Se dispone de datos comparativos con un fármaco activo hasta el mes 6.

Se incluyó a un total de 1282 pacientes en los dos estudios (553 en el estudio BALATON y 729 en el estudio COMINO), 1276 de los cuales recibieron al menos una dosis hasta la semana 24 (641 con VABYSMO).

En ambos estudios, se asignó aleatoriamente a los pacientes, en una proporción 1:1, a uno de estos dos grupos de tratamiento:

- VABYSMO 6 mg c/4sem, con un total de 6 dosis mensuales consecutivas;
- aflibercept 2 mg c/4sem, con un total de 6 dosis mensuales consecutivas.

Tras recibir las 6 dosis mensuales iniciales, los pacientes que en principio fueron asignados aleatoriamente al grupo de aflibercept 2 mg pasaron al grupo de VABYSMO 6 mg, y podían haber recibido un esquema posológico ajustable con hasta un intervalo máximo de c/16sem, en el que el intervalo de administración podía aumentarse en incrementos de 4 semanas hasta cada 16 semanas o reducirse en decrementos de 4, 8 o 12 semanas en función de una evaluación objetiva automatizada de criterios visuales y anatómicos de actividad de la enfermedad preespecificados.

En ambos estudios se mostró la eficacia en lo que respecta al criterio principal de valoración, definido como la variación de la MAVC —determinada mediante la puntuación de letras de los optotipos ETDRS— en la semana 24 respecto al valor inicial. En ambos estudios, la media de la variación de la MAVC en la semana 24 respecto al valor inicial en los pacientes tratados con VABYSMO c/4sem no fue inferior a la de los pacientes tratados con aflibercept c/4sem, y estas mejorías visuales se mantuvieron hasta la semana 72 cuando los pacientes pasaron a recibir VABYSMO con un esquema ajustable hasta un intervalo máximo de c/16sem.

Faricimab (RO6867461)
CDS 6.0

En todos los estudios, en la semana 24, los pacientes del grupo de VABYSMO c/4sem mostraron una mejoría en el criterio preespecificado de valoración de la eficacia de la variación de la MAVC en la semana 24 respecto al valor inicial en la puntuación combinada del cuestionario NEI VFQ-25 que fue equiparable a la observada con el aflibercept c/4sem. Con VABYSMO c/4sem también se evidenciaron mejorías en el criterio preespecificado de valoración de la eficacia de la variación entre el inicio y la semana 24 en las puntuaciones de las actividades de visión de cerca y las actividades de visión de lejos del cuestionario NEI VFQ-25, que fueron equiparables a las observadas con aflibercept c/4sem. Estos resultados se mantuvieron hasta la semana 72 cuando todos los pacientes recibieron VABYSMO con un esquema ajustable hasta un intervalo máximo de c/16sem.

Entre las semanas 24 y 68, el 81,5 % y el 74,0 % de los pacientes tratados con VABYSMO 6 mg con un esquema ajustable hasta un intervalo máximo de c/16sem alcanzaron un intervalo de administración c/16sem o c/12sem en los estudios BALATON y COMINO, respectivamente. De estos pacientes, el 72,1 % y el 61,6 % completaron al menos un ciclo de administración c/12sem y mantuvieron el intervalo de administración c/16sem o c/12sem sin una reducción del intervalo por debajo de c/12sem hasta la semana 68 en los estudios BALATON y COMINO, respectivamente; el 1,2 % y el 2,5 % de los pacientes recibieron únicamente VABYSMO c/4sem hasta la semana 68 en los estudios BALATON y COMINO, respectivamente.

Se presentan los resultados detallados de ambos estudios en la tabla 5, la figura 7 y la figura 8, a continuación.

Tabla 5: Resultados relativos a la eficacia en las visitas del criterio de valoración principal de la semana 24 y al final del estudio en los estudios BALATON y COMINO

Resultados relativos a la eficacia	Estudio BALATON				Estudio COMINO			
	24 semanas		72 semanas ^a		24 semanas		72 semanas ^a	
	VABYSMO N = 276	Aflibercept N = 277	Cambio de VABYSMO c/4sem a VABYSMO con un esquema ajustable N = 276	Cambio de aflibercept c/4sem a VABYSMO con un esquema ajustable N = 277	VABYSMO N = 366	Aflibercept N = 363	Cambio de VABYSMO c/4sem a VABYSMO con un esquema ajustable N = 366	Cambio de aflibercept c/4sem a VABYSMO con un esquema ajustable N = 363
Media de la variación de la MAVC con respecto al inicio determinada mediante la puntuación de letras del ETDRS (IC95 %)	16,9 (15,7, 18,1)	17,5 (16,3, 18,6)	18,1 (16,9, 19,4)	18,8 (17,5, 20,0)	16,9 (15,4, 18,3)	17,3 (15,9, 18,8)	16,9 (15,2, 18,6)	17,1 (15,4, 18,8)
Diferencia de medias de MC (IC95 %)	-0,6 (-2,2, 1,1)				-0,4 (-2,5, 1,6)			
Proporción de pacientes con un aumento ≥15 letras respecto al inicio (proporción ponderada con el método de CMH, IC95 %)	56,1 % (50,4 %, 61,9 %)	60,4 % (54,7 %, 66,0 %)	61,5 % (56,0 %, 67,0 %)	65,8 % (60,3 %, 71,2 %)	56,6 % (51,7 %, 61,5 %)	58,1 % (53,3 %, 62,9 %)	57,6 % (52,8 %, 62,5 %)	59,5 % (54,7 %, 64,3 %)
Diferencia de porcentaje ponderado con el método de CMH (IC95 %)	-4,3 % (-12,3 %, 3,8 %)				-1,5 % (-8,4 %, 5,3 %)			

^a Promedio de las semanas 64, 68, 72

MAVC: mejor agudeza visual corregida.

ETDRS: Estudio de tratamiento temprano de la retinopatía diabética (Early Treatment Diabetic Retinopathy Study).

IC: intervalo de confianza.

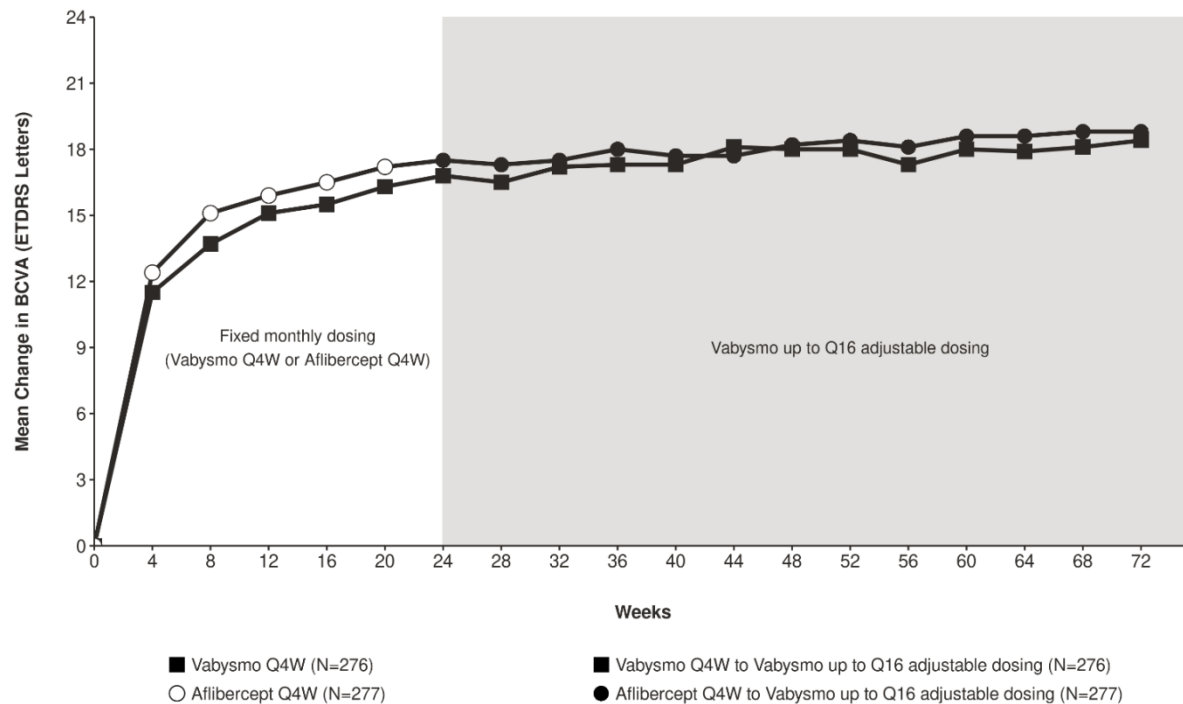
MC: mínimos cuadrados.

Faricimab (RO6867461)

CDS 6.0

CMH: Método de Cochran-Mantel-Haenszel; método estadístico que genera una estimación de una asociación con un resultado binario y que se utiliza para evaluar variables categóricas.

Figura 7: Media de la variación de la agudeza visual desde el inicio hasta la semana 72 en el estudio BALATON



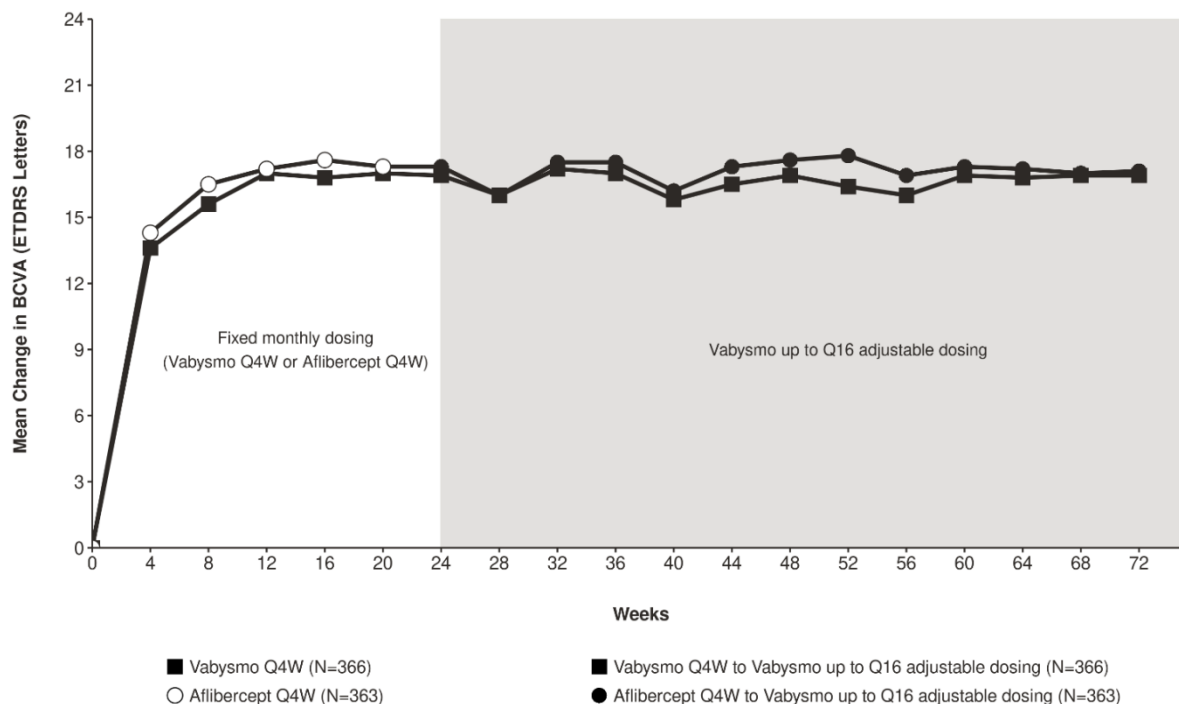
La dosis ajustable de Vabysmo de 6 mg hasta un intervalo máximo de c/16sem comenzó en la semana 24, pero no todos los pacientes recibieron VABYSMO en la semana 24.

De arriba abajo: Mean Change in BCVA (ETDRS Letters); Fixed monthly dosing (Vabysmo Q4W or Aflibercept Q4W); Vabysmo up to Q16 adjustable dosing; Weeks; Vabysmo Q4W; Aflibercept Q4W; Vabysmo Q4W to Vabysmo up to Q16 adjustable dosing; Aflibercept Q4W to Vabysmo up to Q16 adjustable dosing.

De arriba abajo: Variación media de la MAVC (letras de los optotipos ETDRS); Dosis mensual fija (Vabysmo c/4sem o aflibercept c/4sem); Vabysmo con un esquema ajustable hasta un intervalo máximo de c/16sem; Semanas; Vabysmo c/4sem; Aflibercept c/4sem; Cambio de Vabysmo c/4sem a Vabysmo con un esquema ajustable hasta un intervalo máximo de c/16sem. Cambio de aflibercept c/4sem a Vabysmo con un esquema ajustable hasta un intervalo máximo de c/16sem.

Figura 8: Media de la variación de la agudeza visual desde el inicio hasta la semana 72 en el estudio COMINO

Faricimab (RO6867461) CDS 6.0



La dosis ajustable de Vabysmo de 6 mg hasta un intervalo máximo de c/16sem comenzó en la semana 24, pero no todos los pacientes recibieron VABYSMO en la semana 24.

De arriba abajo: Mean Change in BCVA (ETDRS Letters); Fixed monthly dosing (Vabysmo Q4W or Aflibercept Q4W); Vabysmo up to Q16 adjustable dosing; Weeks; Vabysmo Q4W; Aflibercept Q4W; Vabysmo Q4W to Vabysmo up to Q16 adjustable dosing; Aflibercept Q4W to Vabysmo up to Q16 adjustable dosing.

De arriba abajo: Variación media de la MAVC (letras de los optotipos ETDRS); Dosis mensual fija (Vabysmo c/4sem o aflibercept c/4sem); Vabysmo con un esquema posológico ajustable hasta un intervalo máximo de c/16sem; Semanas; Vabysmo c/4sem; Aflibercept c/4sem; Cambio de Vabysmo c/4sem a Vabysmo con un esquema posológico ajustable hasta un intervalo máximo de c/16sem. Cambio de aflibercept c/4sem a Vabysmo con un esquema posológico ajustable hasta un intervalo máximo de c/16sem.

3.1.3 Inmunogenicidad

Los resultados de los ensayos de inmunogenicidad dependen en gran medida de varios factores, como la sensibilidad y la especificidad del ensayo, la metodología de análisis, la manipulación de las muestras, el momento de su obtención, los medicamentos administrados concomitantemente y la enfermedad subyacente. Por todo ello, la comparación de la incidencia de anticuerpos contra VABYSMO con la de anticuerpos contra otros productos puede llevar a conclusiones erróneas.

En los estudios en la DMAEn, el EMD y la OVR, la incidencia de anticuerpos contra el faricimab antes del tratamiento fue aproximadamente del 1,8 %, 0,8 % y 1,1 %, respectivamente. Tras iniciar la administración, se detectaron anticuerpos contra el faricimab en cerca del 13,8 %,

Faricimab (RO6867461)

CDS 6.0

9,6 % y 14,4 % de los pacientes con DMAEn, EMD y OVR asignados aleatoriamente al tratamiento con faricimab, respectivamente, tratados con VABYSMO en todos los estudios y todos los grupos de tratamiento. Como ocurre con todas las proteínas terapéuticas, existe la posibilidad de una respuesta inmunitaria frente a VABYSMO.

3.2 PROPIEDADES FARMACOCINÉTICAS

3.2.1 Absorción

VABYSMO se administra por vía intravítrea (i.vt.) para que tenga efectos locales en el ojo. No se han realizado estudios clínicos con otras vías de administración.

Tomando como base un análisis farmacocinético poblacional (que incluía a pacientes con DMAEn y con EMD; $N = 2246$), se estima que las concentraciones máximas ($C_{m\acute{a}x}$) de faricimab libre (no unido al VEGF-A ni a la Ang-2) en el plasma se alcanzan aproximadamente 2 días después de la administración. Se estima que la media ($\pm$ DE) de la $C_{m\acute{a}x}$ en plasma es de 0,23 (0,07) $\mu\text{g/ml}$ y 0,22 (0,07) $\mu\text{g/ml}$, respectivamente, en los pacientes con DMAEn y con EMD. Después de administraciones múltiples, se prevé que la media de las concentraciones mínimas de faricimab libre en el plasma es de 0,002-0,003 $\mu\text{g/ml}$ con la administración c/8sem.

La farmacocinética del faricimab (en términos de $C_{m\acute{a}x}$ y ABC) fue proporcional a la dosis en el intervalo de dosis de 0,5-6 mg. No se evidenció ninguna acumulación de faricimab en el vítreo o en el plasma después de la administración mensual.

El análisis farmacocinético de pacientes con DMAEn, EMD y OVR ($N = 2977$) ha demostrado que la farmacocinética de faricimab es equiparable en los pacientes con DMAEn, EMD y OVR.

3.2.2 Distribución

Se prevé que las $C_{m\acute{a}x}$ del faricimab libre en plasma sean aproximadamente 600 y 6000 veces menores que en el humor acuoso y el humor vítreo, respectivamente, y están por debajo de la afinidad de unión por el VEGF y la Ang-2. Así pues, los efectos farmacodinámicos sistémicos son improbables, lo que corrobora la ausencia de cambios importantes en la concentración del VEGF y la Ang-2 libres en plasma después del tratamiento con faricimab en estudios clínicos.

El análisis farmacocinético poblacional ha mostrado que la edad y el peso corporal tienen, respectivamente, un efecto en la farmacocinética ocular o sistémica del faricimab. Se consideró que ninguno de estos efectos tiene trascendencia clínica; no es necesario ajustar la dosis.

No se observó una supresión clara de la Ang-2 o del VEGF-A en el plasma.

3.2.3 Metabolismo

No se ha estudiado directamente el metabolismo del faricimab, dado que los anticuerpos monoclonales se eliminan principalmente por catabolismo.

3.2.4 Eliminación

La media estimada de la semivida sistémica aparente del faricimab es de aproximadamente 7,5 días después de la administración i.vt.

3.2.5 Farmacocinética en poblaciones especiales

Población pediátrica

No se han determinado la seguridad ni la eficacia de VABYSMO en pacientes pediátricos.

Población geriátrica

En los seis estudios clínicos de fase III, aproximadamente el 58 % (1496/2571) de los pacientes asignados aleatoriamente al tratamiento con VABYSMO tenían ≥65 años. El análisis farmacocinético poblacional ha indicado un efecto de la edad en la farmacocinética poblacional del faricimab. No se consideró que este efecto tuviera trascendencia clínica.

Disfunción renal

No se ha realizado ningún estudio farmacocinético formal en pacientes con disfunción renal.

Disfunción hepática

No se ha realizado ningún estudio farmacocinético formal en pacientes con disfunción hepática.

Otros

Ni la raza ni el sexo influyen en la farmacocinética sistémica de VABYSMO. No se ha demostrado que el sexo tenga un efecto de trascendencia clínica en la farmacocinética sistémica de VABYSMO.

3.3 DATOS PRECLÍNICOS SOBRE SEGURIDAD

3.3.1 Carcinogenicidad

No se han realizado estudios de carcinogenicidad para determinar el potencial carcinógeno de VABYSMO.

3.3.2 Genotoxicidad

No se han llevado a cabo estudios para determinar el potencial mutágeno de VABYSMO.

3.3.3 Trastornos de la fecundidad

Aunque los componentes anti-VEGF y anti-Ang2 podrían conllevar un posible riesgo teórico para la reproducción basado en el mecanismo, la exposición sistémica resultante del tratamiento intravítreo indica que este riesgo puede ser insignificante. No se ha observado ningún efecto en la fecundidad en un estudio de 6 meses realizado con VABYSMO en macacos cangrejeros.

3.3.4 Toxicidad para la función reproductora

Se ha demostrado que la inhibición del VEGF causa malformaciones, reabsorción embrionofetal y disminución del peso fetal. También se ha probado que la inhibición del VEGF afecta al desarrollo folicular, la función del cuerpo lúteo y la fecundidad. No se cuenta con estudios específicos que aborden los efectos de la inhibición de la Ang-2 sobre el embarazo. Teniendo en cuenta la información preclínica, la inhibición de la Ang-2 puede dar lugar a efectos comparables a los de la inhibición del VEGF. La exposición sistémica después de la administración intraocular de VABYSMO es muy baja.

No se ha observado ningún efecto en los órganos reproductores en un estudio de 6 meses realizado con VABYSMO en macacos cangrejeros. No se ha observado ningún efecto en la gestación o los fetos en un estudio del desarrollo embrionofetal realizado en macacas cangrejas preñadas que recibieron 5 inyecciones intravenosas semanales de VABYSMO, en dosis de 1 mg/kg o 3 mg/kg, desde el día 20 de la gestación. La exposición sérica (C_{máx}) en macacos a la dosis máxima sin efecto adverso observable (NOAEL) de 3 mg/kg fue más de 500 veces superior a la observada en el ser humano a la dosis de 6 mg administrada por inyección intravítrea una vez cada 4 semanas.

4. DATOS FARMACÉUTICOS

4.1 CONSERVACIÓN

Periodo de validez: conforme al registro local.

Conservación: conforme al registro local.

No congelar.

Mantenga el vial en la caja de cartón original para protegerlo de la luz.

Antes de usarlo, el vial sin abrir puede mantenerse a temperatura ambiente, de 20-25 °C, durante un máximo de 24 horas.

Asegúrese de que la inyección se administra inmediatamente después de preparar la dosis.

No se debe usar VABYSMO después de la fecha de caducidad (EXP) indicada en el envase.

4.2 INSTRUCCIONES ESPECIALES DE USO, MANIPULACIÓN Y ELIMINACIÓN

Preparación para la administración

VABYSMO es una solución estéril, sin conservantes, de límpida a opalescente y de incolora a amarillo parduzco.

No se debe agitar.

Faricimab (RO6867461)

CDS 6.0

Se debe examinar visualmente VABYSMO tras sacarlo del refrigerador y antes de administrarlo. El vial no debe usarse si la solución presenta partículas, turbidez o cambio de color.

El contenido del vial y la aguja de transferencia con filtro son estériles y para un solo uso únicamente.

Para la preparación de la inyección intravítrea se debe usar una técnica aséptica.

Instrucciones de administración

Consúltense las instrucciones de administración en el apartado *2.2 Posología y forma de administración*

Para obtener instrucciones detalladas sobre la administración, consúltense las Instrucciones de uso.

Envases

Descritos de conformidad con los requisitos locales.

Incompatibilidades

En ausencia de estudios de compatibilidad, no se debe mezclar este medicamento con otros.

Eliminación de los medicamentos no utilizados o caducados

La emisión de productos farmacéuticos al medio ambiente debe reducirse al mínimo. Los medicamentos no se deben tirar por el desagüe ni a la basura doméstica.

Las jeringas y todo el material médico punzocortante deben utilizarse y eliminarse siguiendo estrictamente las instrucciones siguientes:

- Las agujas y las jeringas nunca deben reutilizarse.
- Coloque todas las agujas y jeringas usadas en un recipiente especial para material punzocortante (imperforable).

El medicamento que no se haya utilizado y el material de desecho deben eliminarse de acuerdo con las normas locales.

PREPARACIÓN PARA LA ADMINISTRACIÓN

Antes de comenzar:

-
- Lea cuidadosamente todas las instrucciones antes de utilizar VABYSMO.
-

-
- El kit de VABYSMO incluye un vial de vidrio y una aguja con filtro de transferencia. El vial de vidrio es unidosis. La aguja con filtro es de un solo uso.
 - VABYSMO debe conservarse refrigerado a temperaturas de entre 2 °C y 8 °C (36 °F y 46 °F).

No congelar.

No agitar.

- Deje que VABYSMO alcance la temperatura ambiente, de 20 °C a 25 °C (68 °F a 77 °F) antes de proceder a la administración. Mantenga el vial en la caja de cartón original para protegerlo de la luz.
- El vial de VABYSMO puede mantenerse a temperatura ambiente durante un máximo de 24 horas.
- Debe examinarse visualmente el vial de VABYSMO antes de la administración. VABYSMO es una solución líquida entre límpida y opalescente y entre incolora y de color amarillo parduzco.

No utilizar si hay partículas, turbidez o cambios de color visibles.

No utilizar si el acondicionamiento, el vial o la aguja con filtro de transferencia están caducados, dañados o alterados (véase la **Figura A**).

- Aplique una técnica aséptica para preparar la inyección intravítrea.

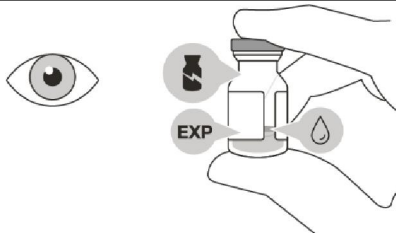


Figura A

1. Reúna los siguientes materiales:

- Un vial de VABYSMO (incluido)
- Una aguja con filtro de transferencia de punta roma de 5 micras del calibre 18G x 1½ pulgadas (incluida)
- Una jeringa Luer-lock estéril de 1 ml con una marca de dosis de 0,05 ml (**no incluida**)
- Una aguja de inyección estéril de calibre 30G x ½ pulgada (**no incluida**)

Nota: Se recomienda una aguja de inyección 30G para evitar el aumento de las fuerzas de inyección que podrían experimentarse con agujas de menor diámetro.

- Torunda empapada en alcohol (no incluida).

2. Para asegurarse de que todo el líquido se deposita en el fondo del vial, coloque el vial en posición vertical sobre una superficie plana (durante aproximadamente 1 minuto) después de sacarlo del envase (véase la **Figura B**). Golpee suavemente el vial con el dedo (véase la **Figura C**), ya que el líquido puede adherirse a la parte superior del vial.



Figura B

Figura C

3. Retire la cápsula con disco de plástico fácil de arrancar del vial (véase la **Figura D**) y limpie el septo del vial con una torunda empapada en alcohol (véase la **Figura E**).

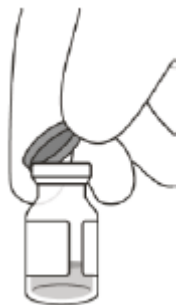


Figura D



Figura E

-
4. Conecte con firmeza y en condiciones asépticas la aguja con filtro de transferencia 18G x 1½ pulgadas incluida a una jeringa Luer-lock de 1 ml (véase la **Figura F**).

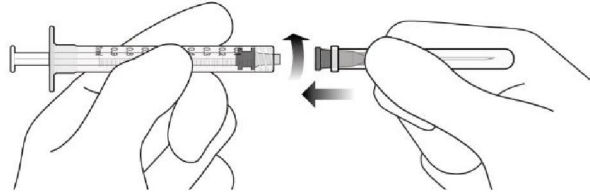


Figura F

-
5. Aplicando una técnica aséptica, empuje la aguja con filtro de transferencia hacia el centro del septo del vial (véase la **Figura G**), empújela hasta el fondo e incline ligeramente el vial de modo que la aguja toque el borde inferior del vial (véase la **Figura H**).

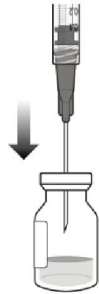


Figura G

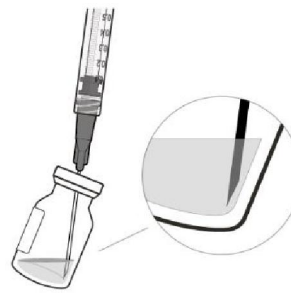


Figura H

-
6. Sujete el vial ligeramente inclinado y extraiga **lentamente** todo el líquido del vial (véase la **Figura I**). Mantenga el bisel de la aguja con filtro de transferencia sumergido en el líquido para evitar la introducción de aire.

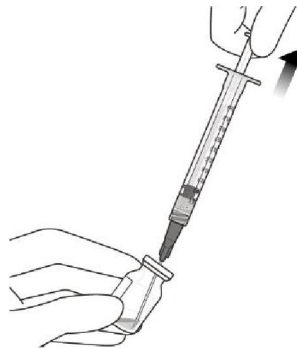


Figura I

-
7. Asegúrese de retraer suficientemente el vástago del émbolo al vaciar el vial para vaciar completamente la aguja con filtro de transferencia (véase la **Figura I**).
-
8. Desconecte la aguja con filtro de transferencia de la jeringa y deséchela de acuerdo con la normativa local.

No utilice la aguja con filtro de transferencia para la inyección intravítrea.

-
9. Conecte con firmeza y en condiciones asépticas una aguja de inyección 30G x ½ pulgada a la jeringa Luer-lock (véase la **Figura J**).

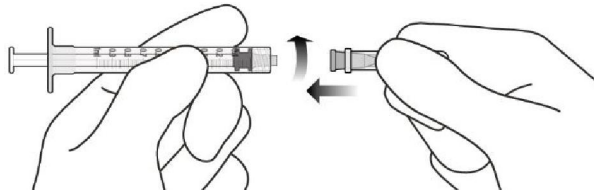


Figura J

-
10. Retire con cuidado el protector plástico de la aguja tirando de él.

11. Para comprobar si hay burbujas de aire, sujete la jeringa con la aguja apuntando hacia arriba. Si hay burbujas de aire, golpee suavemente la jeringa con el dedo hasta que las burbujas suban a la parte superior (véase la **Figura K**).

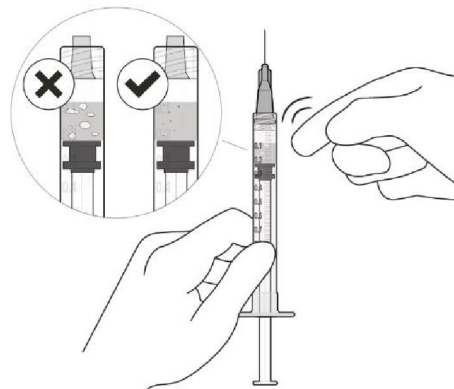


Figura K

-
12. Expulse con cuidado el aire de la jeringa y la aguja y presione **lentamente** el émbolo para alinear la punta del tapón de goma con la marca de dosis de 0,05 ml. La jeringa está lista para la inyección (véase la **Figura L**). Asegúrese de que la inyección se administra **inmediatamente** después de preparar la dosis.

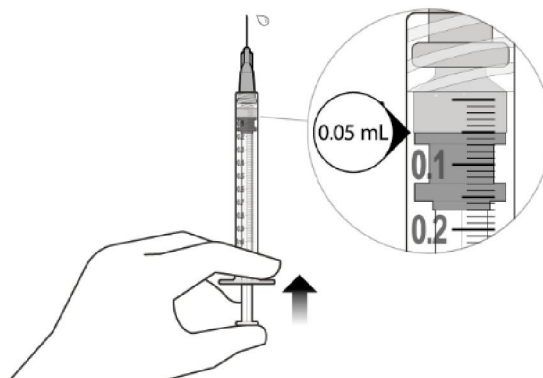


Figura L

Faricimab (RO6867461)
CDS 6.0

4.3 PRESENTACIÓN COMERCIAL

Caja x 1 vial + 1 Aguja Filtrante de Transferencia + Prospecto.

Medicamento: Manténgase fuera del alcance de los niños
--

Medicamento Biológico Innovador

Información de enero de 2024.

Fabricado para F. Hoffmann-La Roche S.A., Basilea, Suiza por F. Hoffmann-La Roche AG Kaiseraugst, Suiza.

Importado por Roche Ecuador S.A. Teléfono: +593 2 399 7176 Correo electrónico: ecuador.informacionmedica@roche.com

Venta bajo receta médica.