

---

# Vabysmo<sup>®</sup>

## Faricimab

### 120 mg/mL – Solución inyectable

---



#### 1. DESCRIPCIÓN

##### 1.1 Nombre del medicamento

Vabysmo<sup>®</sup> 120 mg/mL – Solución inyectable

##### 1.2 Composición cualitativa y cuantitativa

###### Vial

Un mL de solución inyectable contiene 120 mg de faricimab.

Cada vial contiene 28,8 mg de faricimab en 0,24 mL de solución. Esto proporciona una cantidad aprovechable para liberar una dosis única de 0,05 mL de solución que contiene 6 mg de faricimab.

Faricimab es un anticuerpo humanizado producido mediante tecnología de ADN recombinante en células mamíferas de ovario de hámster chino (CHO).

###### Excipientes con efecto conocido

Cada 0,05 mL de solución contiene 0,02 mg de polisorbato y 0,07 mg de sodio.

Para consultar la lista completa de excipientes, véase la sección 4.1

##### 1.3 Forma farmacéutica

Solución Inyectable

Solución de clara a opalescente, transparente a amarillo pardusco, con un pH de 5,5 y una osmolalidad de 270-370 mOsm/kg.

#### 2. DATOS CLÍNICOS

##### 2.1 Indicaciones terapéuticas

Vabysmo está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con:

- degeneración macular asociada a la edad neovascular (exudativa) (DMAEn),
- alteración visual debido a edema macular diabético (EMD),
- alteración visual debido al edema macular secundario a la oclusión de la vena retiniana (oclusión de la rama venosa retiniana (ORVR) u oclusión de la vena central retiniana (OVCR)).

##### 2.2 Posología y forma de administración

Este medicamento debe ser administrado por un médico cualificado con experiencia en inyecciones intravítreas.

###### Posología

Degeneración macular asociada a la edad neovascular (exudativa) (DMAEn)

La dosis recomendada es de 6 mg (0,05 mL de solución) administrada mediante inyección intravítrea cada 4 semanas (mensualmente) durante las 3 primeras dosis.

Posteriormente, se recomienda una evaluación de la actividad de la enfermedad basada en resultados anatómicos y/o visuales tras 16 y/o 20 semanas del inicio de tratamiento para que el tratamiento pueda ser personalizado. En pacientes sin actividad de la enfermedad, se debe considerar la administración de faricimab cada 16 semanas (4 meses). En pacientes con actividad de la enfermedad, se debe considerar el tratamiento cada 8 semanas (2 meses) o 12 semanas (3 meses). Si los resultados anatómicos y/o visuales cambian, el intervalo de tratamiento se debe ajustar en consecuencia y se debe implementar una reducción del intervalo si los resultados anatómicos y/o visuales se deterioran (véase la sección 3.1). Los datos de seguridad para intervalos de tratamiento iguales o inferiores a 8 semanas entre inyecciones son limitados (véase la sección 2.4). Se deben programar visitas de monitorización entre las administraciones, basadas en el estado del paciente y el criterio del médico, pero no hay requerimiento de seguimiento mensual entre inyecciones.

#### *Alteración visual debido a edema macular diabético (EMD) y edema macular secundario a oclusión de la vena retiniana (OVR)*

La dosis recomendada es de 6 mg (0,05 mL de solución) administrada mediante inyección intravítrea cada 4 semanas (mensualmente); se pueden necesitar 3 o más inyecciones mensuales consecutivas.

Posteriormente, el tratamiento es individualizado utilizando un enfoque de tratar y extender. En base al criterio del médico sobre los resultados anatómicos y/o visuales del paciente, el intervalo de administración se puede extender en incrementos de hasta 4 semanas. Si los resultados anatómicos y/o visuales cambian, el intervalo de tratamiento se debe ajustar en consecuencia y se debe implementar una reducción del intervalo si los resultados anatómicos y/o visuales se deterioran (véase la sección 3.1). No se han estudiado intervalos de tratamiento inferiores a 4 semanas ni superiores a 4 meses entre inyecciones. Se deben agendar visitas de monitorización entre las administraciones, basadas en el estado del paciente y el criterio del médico, pero no hay requerimiento de seguimiento mensual entre inyecciones.

#### *Duración del tratamiento*

Este medicamento está destinado para tratamiento a largo plazo. Si los resultados visuales y/o anatómicos indican que el paciente no se está beneficiando del tratamiento continuado, se debe suspender el tratamiento.

#### *Dosis retrasadas u omitidas*

Si una dosis se retrasa o se omite, el paciente debe volver a ser evaluado por el médico en la siguiente visita disponible y continuar recibiendo la dosis bajo el criterio del médico.

#### *Poblaciones especiales*

##### *Pacientes de edad avanzada*

No se requiere ajuste de dosis en pacientes de 65 años de edad o mayores (véase la sección 3.2). Los datos de seguridad en pacientes con DMAEn y OVR  $\geq$  85 años son limitados (véase la sección 2.4).

##### *Insuficiencia renal*

No se requiere ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal (véase la sección 3.2).

##### *Insuficiencia hepática*

No se requiere ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática (véase la sección 3.2).

##### *Población pediátrica*

No existe un uso relevante de este medicamento en la población pediátrica para las indicaciones de DMAEn, EMD y OVR.

### Forma de administración

Únicamente para uso intravítreo. Cada vial se debe usar solamente para el tratamiento de un único ojo.

Se debe inspeccionar Vabysmo visualmente para descartar partículas y decoloración antes de su administración, y en el caso de estar presentes, no se debe usar el vial.

El procedimiento de inyección intravítrea se debe realizar bajo condiciones asépticas, que incluyen el uso de desinfección quirúrgica de manos, un campo estéril y un blefarostato estéril para los párpados (o equivalente). Se debe evaluar cuidadosamente el historial médico del paciente sobre reacciones de hipersensibilidad antes de realizar el procedimiento intravítreo (véase la sección 2.8). Antes de la inyección, se debe administrar anestesia adecuada y un microbicida tópico de amplio espectro para desinfectar la piel periocular, el párpado y la superficie ocular.

La aguja de inyección con filtro (incluida en el envase) se debe insertar de 3,5 a 4,0 mm por detrás del limbo en la cavidad vítrea, evitando el meridiano horizontal y en dirección al centro del globo. A continuación, el volumen de 0,05 mL se libera lentamente; las inyecciones consecutivas, se deben administrar en un sitio diferente de la esclera.

### Vial

La aguja de inyección (calibre 30 x ½ pulgada, no incluida en el envase) se debe insertar 3,5 a 4,0 mm por detrás del limbo en la cavidad vítrea, evitando el meridiano horizontal y en dirección al centro del globo. A continuación, el volumen de inyección de 0,05 mL se libera lentamente; las inyecciones consecutivas se deben administrar en un sitio diferente de la esclera.

### Seguimiento tras inyección

Después de la inyección, la eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

Inmediatamente después de la inyección intravítrea, los pacientes deben ser monitorizados para poder detectar un posible aumento de la presión intraocular. La adecuada monitorización consiste en una comprobación de la perfusión de la cabeza del nervio óptico o una tonometría. Si fuera necesario, debe estar disponible un equipo de paracentesis estéril.

Después de la inyección intravítrea, se debe instruir a los pacientes para notificar inmediatamente cualquier síntoma que sugiera endoftalmítis (p. ej. pérdida de visión, dolor ocular, enrojecimiento del ojo, fotofobia, visión borrosa).

Para consultar las instrucciones de manejo del medicamento antes de la administración, véase la sección 4.6.

## **2.3 Contraindicaciones**

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 4.1.
- Infecciones activas o sospecha de infecciones oculares o perioculares.
- Inflamación intraocular activa

## **2.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo**

### Trazabilidad

Con objeto de mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, el nombre y el número de lote del medicamento administrado deben estar claramente registrados.

### Reacciones relacionadas con la inyección intravítrea

Las inyecciones intravítreas, incluyendo aquellas con faricimab, se han asociado con endoftalmitis, inflamación intraocular, desprendimiento retiniano regmatógeno, desgarro retiniano y catarata traumática iatrogénica (véase la sección 2.8). Siempre se deben emplear técnicas asépticas de inyección cuando se administre Vabysmo. Se debe instruir a los pacientes para notificar inmediatamente cualquier síntoma, como dolor, pérdida de visión, fotofobia, visión borrosa, partículas flotantes o enrojecimiento, que sugiera endoftalmitis, o de cualquiera de las reacciones adversas mencionadas anteriormente, para permitir un manejo temprano y adecuado. Los pacientes con una mayor frecuencia de inyecciones pueden tener un mayor riesgo de complicaciones del procedimiento.

### Aumento de la presión intraocular

Se han observado incrementos transitorios de la presión intraocular (PIO) en los 60 minutos desde la inyección intravítrea, incluyendo aquellas con faricimab (véase la sección 2.8). Se necesita especial precaución en los pacientes con glaucoma mal controlado (no inyecte Vabysmo mientras la PIO es  $\geq 30$  mmHg). En todos los casos, tanto la PIO como la perfusión de la cabeza del nervio óptico se deben monitorizar y manejar adecuadamente.

### Efectos sistémicos

Se han notificado acontecimientos adversos sistémicos incluyendo eventos tromboembólicos arteriales después de inyecciones intravítreas de inhibidores de factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) y existe el riesgo teórico de que éstos puedan estar relacionados con la inhibición del VEGF. Se observó una tasa de incidencia baja de acontecimientos tromboembólicos arteriales en los ensayos clínicos de faricimab en pacientes con DMAEn, EMD y OVR. Los datos sobre la seguridad del tratamiento con faricimab en pacientes con EMD con presión arterial sanguínea alta ( $\geq 140/90$  mmHg) y enfermedad vascular, y en pacientes con DMAEn y OVR  $\geq 85$  años son limitados.

### Inmunogenicidad

Dado que se trata de una proteína terapéutica, existe un potencial de inmunogenicidad con faricimab (véase la sección 2.8). Se debe instruir a los pacientes para informar a su médico de cualquier signo o síntoma de inflamación intraocular como pérdida de visión, dolor ocular, aumento de la sensibilidad a la luz, partículas flotantes o empeoramiento del enrojecimiento ocular, que podrían ser un signo clínico atribuible a hipersensibilidad frente a faricimab (véase la sección 2.8).

### Tratamiento bilateral

No se ha estudiado la seguridad y eficacia de faricimab administrado en ambos ojos simultáneamente. El tratamiento bilateral podría causar reacciones adversas en ambos ojos y/o podría llevar potencialmente a un incremento en la exposición sistémica, lo que puede aumentar el riesgo de reacciones adversas sistémicas. Hasta que estén disponibles datos para el uso bilateral, éste es un riesgo teórico para faricimab.

### Uso concomitante con otros anti-VEGF

No existen datos disponibles sobre el uso concomitante de faricimab con medicamentos anti-VEGF en el mismo ojo. Faricimab no se debe administrar simultáneamente con otros medicamentos anti-VEGF (sistémicos u oculares).

### Uso de otras agujas de inyección con la jeringa precargada

Utilizar solo la jeringa precargada con la aguja de inyección con filtro incluida en el envase.

### Aplazamiento del tratamiento

El tratamiento se debe aplazar en los pacientes que tengan:

- Desprendimiento de la retina regmatógeno, agujeros maculares de grado 3 o 4, rotura retiniana; el tratamiento no se debe reiniciar hasta que se haya realizado una adecuada reparación.
- Disminución en la Agudeza Visual Mejor Corregida (MAVC) de  $\geq 30$  letras relacionada con el tratamiento, comparada con la última evaluación de agudeza visual; el tratamiento no se debe reanudar antes del siguiente tratamiento programado.
- Presión intraocular de  $\geq 30$  mmHg.
- Hemorragia subretiniana que involucra el centro de la fovea o si el tamaño de la hemorragia es  $\geq 50\%$  del total del área de la lesión.
- Cirugía intraocular realizada o planeada durante los previos o los próximos 28 días; el tratamiento no se debe reanudar antes del siguiente tratamiento programado.

#### Desgarro del epitelio pigmentario de la retina

El desgarro del epitelio pigmentario de la retina (EPR) es una complicación del desprendimiento del epitelio pigmentario (DEP) en pacientes con DMAEn. Los factores de riesgo asociados con el desarrollo de desgarro del epitelio pigmentario de la retina después de terapia anti-VEGF para la DMAEn incluyen un desprendimiento del epitelio pigmentario extenso y/o elevado. Cuando se inicie terapia con faricimab, se debe tener precaución en los pacientes con factores de riesgo de desgarro del epitelio pigmentario de la retina. El desgarro del EPR es frecuente en pacientes con DMAEn con DEP tratados con agentes anti-VEGF intravítreos (IVT) incluido faricimab. Hubo una tasa superior de desgarro del EPR en el grupo de faricimab (2,9%) comparado con el grupo de aflibercept (1,5%). La mayoría de los acontecimientos ocurrieron durante la fase de carga y fueron de leves a moderados, sin impacto en la visión.

#### Poblaciones con datos limitados

La experiencia es limitada en el tratamiento de pacientes con DMAEn y OVR  $\geq 85$  años y con EMD con diabetes tipo I, pacientes con una hemoglobina glicosilada (en inglés, HbA1c) de más del 10%, pacientes con alto riesgo de retinopatía diabética proliferativa (RD), alta presión sanguínea ( $\geq 140/90$  mmHg) y enfermedad vascular, intervalos de administración mantenidos inferiores a cada 8 semanas, o pacientes con DMAEn, EMD y OVR con infecciones sistémicas activas. Hay información de seguridad limitada sobre intervalos de administración mantenidos iguales o inferiores a cada 8 semanas y éstos podrían estar asociados con un mayor riesgo de reacciones adversas sistémicas y oculares, incluyendo reacciones adversas graves. Tampoco hay experiencia de tratamiento con faricimab en pacientes diabéticos con faricimab en pacientes diabéticos o pacientes con OVR con hipertensión no controlada y pacientes con OVR que han fallado a terapia previa. El médico debe tener en cuenta esta falta de información a la hora de tratar dichos pacientes.

#### Contenido en sodio

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por dosis, esto es, esencialmente "exento de sodio".

#### Contenido en polisorbato

Este medicamento contiene 0,02 mg de polisorbato por dosis de 0,05 mL. A los pacientes con hipersensibilidad al polisorbato no se les debe administrar este medicamento.

## **2.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

No se han realizado estudios de interacciones. Según la biotransformación y eliminación de faricimab (véase la sección 3.2) no se esperan interacciones. Sin embargo, faricimab no se debe administrar concomitantemente con otros medicamentos anti-VEGF sistémicos u oculares (véase la sección 2.4).

## **2.6 Fertilidad, embarazo y lactancia**

### Mujeres en edad fértil

Las mujeres en edad fértil deben usar métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento y al menos durante 3 meses después de la última inyección intravítrea de faricimab.

### Embarazo

No existen o existen datos limitados del uso de faricimab en mujeres embarazadas. La exposición sistémica a faricimab es baja tras la administración ocular, pero debido a su mecanismo de acción (inhibición VEGF), faricimab se debe tratar como potencialmente teratogénico y embrio-fetotóxico (véase la sección 3.3).

Faricimab no debe utilizarse durante el embarazo a no ser que el beneficio potencial supere el riesgo potencial para el feto.

### Lactancia

Se desconoce si faricimab se excreta en la leche materna. No se puede excluir el riesgo de la lactancia en el recién nacido/niño. Vabysmo no se debe utilizar durante la lactancia. Se debe decidir si interrumpir la lactancia o si interrumpir/abstenerse de recibir tratamiento con faricimab teniendo en cuenta el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio de la terapia para la madre.

### Fertilidad

No se observaron efectos en los órganos reproductores ni en la fertilidad en un estudio de 6 meses en monos cinomorfos con faricimab (véase la sección 3.3).

## **2.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

La influencia de Vabysmo sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es pequeña. Pueden ocurrir alteraciones visuales transitorias después de la inyección intravítrea y de la exploración ocular asociada. Los pacientes no deben conducir ni utilizar máquinas hasta que la función visual se haya recuperado suficientemente.

## **2.8 Reacciones adversas**

### Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas más frecuentemente notificadas fueron cataratas (10%), hemorragia conjuntival (7%), desprendimiento de vítreo (4%), aumento de la PIO (4%), partículas flotantes en el vítreo (4%), dolor ocular (3%) y desgarro del epitelio pigmentario de la retina (sólo en DMAEn) (3%).

Las reacciones adversas más graves fueron uveítis (0,6%), endoftalmitis (0,4%), vitritis (0,4%), desgarro retiniano (0,2%), desprendimiento de la retina regmatógeno (0,1%) y catarata traumática (< 0,1%) (véase la sección 2.4).

### Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas notificadas en ensayos clínicos o durante la vigilancia poscomercialización se listan de acuerdo al sistema de clasificación por órganos y sistemas de MedDRA y se enumeran por frecuencia usando el siguiente criterio: muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ), frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), poco frecuentes ( $\geq 1/1\,000$  a  $< 1/100$ ), raras ( $\geq 1/10\,000$  a  $< 1/1\,000$ ) o frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas al medicamento se presentan en orden decreciente de gravedad.

**Tabla 1. Frecuencia de reacciones adversas**

| <b>Clasificación por órganos y sistemas de MedDRA</b>          | <b>Categoría de frecuencia</b> |
|----------------------------------------------------------------|--------------------------------|
| <b>Trastornos oculares</b>                                     |                                |
| Cataratas                                                      | Frecuente                      |
| Hemorragia conjuntival                                         | Frecuente                      |
| Desprendimiento de vítreo                                      | Frecuente                      |
| Aumento de la presión intraocular                              | Frecuente                      |
| Partículas flotantes en el vítreo                              | Frecuente                      |
| Desgarro del epitelio pigmentario de la retina (solo en DMAEn) | Frecuente                      |
| Dolor ocular                                                   | Frecuente                      |
| Abrasión corneal                                               | Poco frecuente                 |
| Irritación ocular                                              | Poco frecuente                 |
| Aumento del lagrimeo                                           | Poco frecuente                 |
| Visión borrosa                                                 | Poco frecuente                 |
| Prurito ocular                                                 | Poco frecuente                 |
| Malestar ocular                                                | Poco frecuente                 |
| Hiperemia ocular                                               | Poco frecuente                 |
| Iritis                                                         | Poco frecuente                 |
| Agudeza visual reducida                                        | Poco frecuente                 |
| Uveítis                                                        | Poco frecuente                 |
| Endoftalmitis                                                  | Poco frecuente                 |
| Sensación de cuerpo extraño                                    | Poco frecuente                 |
| Hemorragia vítrea                                              | Poco frecuente                 |
| Vitritis                                                       | Poco frecuente                 |
| Iridociclitis                                                  | Poco frecuente                 |
| Hiperemia conjuntival                                          | Poco frecuente                 |
| Dolor procedimental                                            | Poco frecuente                 |
| Desgarro retiniano                                             | Poco frecuente                 |
| Desprendimiento de la retina regmatógeno                       | Poco frecuente                 |
| Agudeza visual reducida transitoriamente                       | Raro                           |
| Catarata traumática                                            | Raro                           |
| Vasculitis retiniana*                                          | Frecuencia no conocida         |
| Vasculitis oclusiva retiniana*                                 | Frecuencia no conocida         |

Los términos marcados con asterisco (\*) son reacciones adversas que se han identificado en base a notificaciones espontáneas poscomercialización. Debido a que estas reacciones son notificadas voluntariamente por una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar la frecuencia de manera fiable.

#### **Descripción de reacciones adversas seleccionadas**

##### *Vasculitis retiniana o vasculitis oclusiva retiniana*

Se han notificado espontáneamente casos raros de vasculitis retiniana y/o vasculitis oclusiva retiniana en entorno poscomercialización (véase la sección 2.4). También se ha notificado vasculitis retiniana y vasculitis oclusiva retiniana en pacientes tratados con tratamientos intravítreos.

##### *Reacciones adversas relacionadas con la clase de producto*

Tras el uso intravítreo de inhibidores VEGF existe un riesgo teórico de acontecimientos tromboembólicos arteriales, incluyendo ictus e infarto de miocardio. Se observó una tasa de incidencia baja de acontecimientos tromboembólicos arteriales en los ensayos clínicos de faricimab en pacientes con DMAEn, EMD y OVR (véase la sección 2.4). En ambas indicaciones, no se observaron diferencias notables entre los grupos tratados con faricimab y el comparador.

##### *Inmunogenicidad*

Existe la posibilidad de una respuesta inmunitaria en pacientes tratados con faricimab (véase la sección 2.4). Tras administrar faricimab hasta 112 semanas (DMAEn), 100 semanas (EMD) y 72 semanas (OVR), se detectaron anticuerpos emergentes anti-faricimab en aproximadamente el 13,8%, el 9,6% y el 14,4% de los pacientes con DMAEn, EMD y OVR aleatorizados a faricimab, respectivamente. La importancia clínica de los anticuerpos anti-faricimab en la seguridad no está clara en este momento. La incidencia de inflamación intraocular en los pacientes positivos para anticuerpos anti-faricimab fue 12/98 (12,2%; DMAEn), 15/128 (11,7%; EMD) y 9/95 (9,5%; OVR), y en pacientes negativos para anticuerpos anti-faricimab fue 8/562 (1,4%; DMAEn), 5/1 124 (0,4%; EMD) y 10/543 (1,8%; OVR). La incidencia de reacciones adversas oculares graves en pacientes positivos para anticuerpos anti-faricimab fue 6/98 (6,1%; DMAEn), 14/128 (10,9%; EMD) y 7/95 (7,4%; OVR) y en pacientes negativos para anticuerpos anti-faricimab fue 23/562 (4,1%; DMAEn), 45/1 124 (4,0%; EMD) y 34/543 (6,3%; OVR). Los anticuerpos anti-faricimab no se asociaron con un impacto en la eficacia clínica o farmacocinética sistémica.

#### **Notificación de sospechas de reacciones adversas**

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas al departamento de Farmacovigilancia de Roche Farma (Peru) S.A.: [farmacovigilancia.peru@roche.com](mailto:farmacovigilancia.peru@roche.com)/Teléfono: 01-630-2930.

### **2.9 Sobredosis**

La sobredosis con un volumen de inyección mayor al recomendado puede incrementar la presión intraocular. En el caso de sobredosis, se debe monitorizar la PIO y, si se considera necesario por parte del médico que trata, se debe iniciar tratamiento adecuado.

## **3. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **3.1 Propiedades Farmacodinámicas**

Grupo farmacoterapéutico: oftalmológicos, agentes antineovascularización, código ATC: S01LA09

#### **Mecanismo de acción**

Faricimab es un anticuerpo humanizado biespecífico inmunoglobulina G1 (IgG1) que actúa a través de la inhibición de dos vías diferentes, por neutralización tanto de la angiopoyetina-2 (Ang-2) como del factor A de crecimiento endotelial vascular (VEGF-A).

La Ang-2 produce inestabilidad vascular promoviendo desestabilización endotelial, pérdida de pericitos y angiogénesis patológica, y por tanto potencia el filtrado vascular e inflamación. También sensibiliza los vasos sanguíneos a la actividad del VEGF-A, resultando en más desestabilización vascular. De forma sinérgica, la Ang-2 y el VEGF-A incrementan la permeabilidad vascular y estimulan la neovascularización.

Por la inhibición dual de la Ang-2 y el VEGF-A, faricimab reduce la permeabilidad vascular y la inflamación, inhibe la angiogénesis patológica y restaura la estabilidad vascular.

#### **Efectos farmacodinámicos**

Se observó una supresión con respecto al valor inicial de las concentraciones medias de Ang-2 libre y VEGF-A libre ocular desde el día 7 en adelante en los seis estudios Fase III descritos a continuación.

#### ***DMAEn***

En TENAYA y LUCERNE, se usaron criterios visuales y anatómicos objetivos y pre-especificados, así como evaluación clínica por el médico que trata, para guiar las decisiones de tratamiento en los momentos de evaluación de actividad de la enfermedad (semana 20 y semana 24).

La reducción media del grosor del subcampo central (GSC) desde el inicio en las visitas de valoración de objetivo primario (promediadas en las semanas 40-48) fue comparable a aquellas observadas con aflibercept, con  $-137\text{ }\mu\text{m}$  y  $-137\text{ }\mu\text{m}$  en pacientes tratados con faricimab administrado hasta cada 16 semanas en comparación con  $-129\text{ }\mu\text{m}$  y  $-131\text{ }\mu\text{m}$  con aflibercept, en TENAYA y LUCERNE, respectivamente. Estas reducciones medias del GSC se mantuvieron en el año 2.

En la semana 48, en ambos ensayos hubo un efecto comparable de faricimab y aflibercept en la reducción del fluido intrarretiniano (FIR), fluido subretiniano (FSR), y DEP. Estos efectos en el FIR, FSR y DEP se mantuvieron en el año 2. También hubo cambios comparables en el área total de la lesión de neovascularización coroidea (NVC) y reducción del área de filtrados de la NVC desde el inicio para los pacientes en los grupos de tratamiento con faricimab y aflibercept.

#### *EMD*

En YOSEMITE y RHINE, los parámetros anatómicos relacionados con el edema macular fueron parte de las evaluaciones de actividad de la enfermedad que guiaron las decisiones de tratamiento.

La reducción media en el GSC desde el inicio en las visitas de valoración del objetivo primario (promediadas en las semanas 48-56) fue numéricamente superior a aquella observada con aflibercept con  $-207\text{ }\mu\text{m}$  y  $-197\text{ }\mu\text{m}$  en pacientes tratados con faricimab cada 8 semanas y faricimab administrado a intervalos ajustables de hasta cada 16 semanas comparado con  $-170\text{ }\mu\text{m}$  en los pacientes de aflibercept cada 8 semanas en YOSEMITE; los resultados fueron  $196\text{ }\mu\text{m}$ ,  $188\text{ }\mu\text{m}$  y  $170\text{ }\mu\text{m}$  respectivamente en RHINE. Se observaron reducciones consistentes en GSC en el año 2. Proporciones más altas de pacientes en ambos grupos de faricimab alcanzaron una ausencia de FIR y ausencia de EMD (definido como alcanzar un GSC por debajo de  $325\text{ }\mu\text{m}$ ) durante todo el tiempo hasta el año 2 en comparación con aflibercept en ambos ensayos.

#### *OVR*

En los estudios fase III en pacientes con oclusión de la rama venosa retiniana (ORVR, BALATON) y oclusión de la vena central retiniana/oclusión venosa hemirretiniana (OVCR, COMINO), se observaron reducciones en la media de GSC desde el inicio hasta la semana 24 con faricimab administrado cada 4 semanas y fueron comparables a aquellas observadas con aflibercept administrado cada 4 semanas. La reducción media en el GSC desde el inicio hasta la semana 24 fue  $311,4\text{ }\mu\text{m}$  para faricimab administrado cada 4 semanas frente a  $304,4\text{ }\mu\text{m}$  para aflibercept administrado cada 4 semanas en BALATON, y  $461,6\text{ }\mu\text{m}$  frente a  $448,8\text{ }\mu\text{m}$  en COMINO para faricimab y aflibercept, 11 respectivamente. Las reducciones en el GSC se mantuvieron hasta la semana 72 cuando los pacientes pasaron a un régimen de administración de faricimab a intervalos ajustables de hasta cada 16 semanas.

Proporciones comparables de pacientes en los grupos de faricimab administrado cada 4 semanas y aflibercept administrado cada 4 semanas lograron ausencia de FIR, ausencia de FSR y ausencia de edema macular (definido como alcanzar GSC por debajo de  $325\text{ }\mu\text{m}$ ) hasta la semana 24, en ambos estudios. Estos resultados se mantuvieron hasta la semana 72 cuando los pacientes pasaron a un régimen de administración de faricimab a intervalos ajustables de hasta cada 16 semanas.

### Eficacia clínica y seguridad

#### *DMAEn*

Se evaluó la seguridad y eficacia de faricimab en dos ensayos de no inferioridad, aleatorizados, multicéntricos, doble ciego, controlados con comparador activo, de 2 años de duración, en pacientes con DMAEn, TENAYA y LUCERNE. Se reclutaron un total de 1 329 pacientes, con 1 135 (85%) de los pacientes que completaron los estudios hasta la semana 112. Un total de 1 326 pacientes recibieron al menos una dosis (664 con faricimab). La edad de los pacientes varió de 50 a 99 años, con una media [desviación estándar; DS] de 75,9 [8,6] años.

En ambos estudios, los pacientes fueron aleatorizados en un ratio 1:1 para uno de los dos grupos de tratamiento:

- Faricimab 6 mg administrado a intervalos de hasta cada 16 semanas después de cuatro dosis iniciales mensuales
- Aflibercept 2 mg cada 8 semanas después de tres dosis iniciales mensuales

Después de las primeras cuatro dosis mensuales (semanas 0, 4, 8 y 12) los pacientes fueron aleatorizados al grupo que recibió dosis de faricimab cada 16 semanas, cada 12 semanas o cada 8 semanas basándose en una evaluación de la actividad de la enfermedad en las semanas 20 y 24. La actividad de la enfermedad se evaluó usando criterios visuales (MAVC) y anatómicos (GSC) pre-especificados objetivos, así como la evaluación clínica del médico que trata sobre la presencia de hemorragia macular o actividad de la enfermedad de DMAEn que requiera tratamiento (sólo semana 24). Los pacientes permanecieron en estos intervalos de dosis fija hasta la semana 60 sin tratamiento suplementario. Desde la semana 60 en adelante, los pacientes en el grupo de faricimab se movieron a un régimen de administración ajustable, donde su intervalo de tratamiento se podía modificar con extensiones del intervalo de hasta 4 semanas (hasta cada 16 semanas) o con reducciones del intervalo de hasta 8 semanas (hasta cada 8 semanas) en base a una evaluación objetiva automatizada de criterios de actividad de enfermedad visual (MAVC) y anatómica (GSC y hemorragia macular) pre-especificados. Los pacientes en el grupo de aflibercept permanecieron en la dosis cada 8 semanas durante todo el periodo del estudio. Ambos estudios tuvieron una duración de 112 semanas.

### Resultados

Ambos estudios demostraron eficacia en el objetivo primario, definido como el cambio medio desde el inicio en MAVC cuando se promedió en las visitas de las semanas 40, 44 y 48, y se midió mediante la puntuación de letras del estudio sobre el tratamiento precoz de la retinopatía diabética (ETDRS) (Tabla 2 y Tabla 3). En ambos estudios, los pacientes que fueron tratados con faricimab administrado a intervalos de hasta cada 16 semanas tuvieron un cambio medio desde el inicio en MAVC no inferior a los pacientes tratados aflibercept cada 8 semanas en el año 1, y estas ganancias de visión se mantuvieron en la semana 112. Las mejoras en MAVC desde el inicio hasta la semana 112 se muestran en la Figura 1.

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

- Cada 16 semanas, 59% y 67%
- Cada 12 semanas, 15% y 14%
- Cada 8 semanas, 26% y 19%

**Tabla 2: Resultados de eficacia en las visitas de objetivo primario<sup>a</sup> y en el año 2<sup>b</sup> en TENAYA**

| Resultados de Eficacia                                                                     | TENAYA                                                     |                                       |                                                            |                                       |
|--------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------|---------------------------------------|------------------------------------------------------------|---------------------------------------|
|                                                                                            | Año 1                                                      |                                       | Año 2                                                      |                                       |
|                                                                                            | Faricimab a intervalos de hasta cada 16 semanas<br>N = 334 | Aflibercept cada 8 semanas<br>N = 337 | Faricimab a intervalos de hasta cada 16 semanas<br>N = 334 | Aflibercept cada 8 semanas<br>N = 337 |
| Cambio medio en MAVC medida como puntuación de letras ETDRS desde el inicio (IC del 95%)   | 5,8<br>(4,6 , 7,1)                                         | 5,1<br>(3,9 , 6,4)                    | 3,7<br>(2,1, 5,4)                                          | 3,3<br>(1,7, 4,9)                     |
| Diferencia en la media LS (IC del 95%)                                                     | 0,7<br>(-1,1 , 2,5)                                        |                                       | 0,4<br>(-1,9, 2,8)                                         |                                       |
| Proporción de pacientes con ganancia de ≥ 15 letras desde el inicio (Proporción ponderada) | 20,0%<br>(15,6% , 24,4%)                                   | 15,7%<br>(11,9% , 19,6%)              | 22,5%<br>(17,8%, 27,2%)                                    | 16,9%<br>(12,7%, 21,1%)               |

|                                                                                                                          |                         |                          |                         |                         |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------|--------------------------|-------------------------|-------------------------|
| CMH, IC del 95%)                                                                                                         |                         |                          |                         |                         |
| Diferencia en % CMH ponderado (IC del 95%)                                                                               | 4,3%<br>(-1,6% , 10,1%) |                          | 5,6%<br>(-0,7%,11,9%)   |                         |
| Proporción de pacientes que evitan la pérdida de $\geq 15$ letras desde el inicio (Proporción ponderada CMH, IC del 95%) | 95,4%<br>(93,0%, 97,7%) | 94,1%<br>(91,5% , 96,7%) | 92,1%<br>(89,1%, 95,1%) | 88,6%<br>(85,1%, 92,2%) |
| Diferencia en % CMH ponderado (IC del 95%)                                                                               | 1,3%<br>(-2,2% , 4,8%)  |                          | 3,4%<br>(-1,2%, 8,1%)   |                         |

<sup>a</sup> Promedio de las semanas 40, 44 y 48; <sup>b</sup> Promedio de las semanas 104, 108, 112

MAVC: Mejor Agudeza Visual Corregida

ETDRS: Estudio sobre el Tratamiento Precoz de la Retinopatía Diabética IC: Intervalo de Confianza

LS (por sus siglas en inglés): mínimos cuadrados

CMH: Método de Cochran-Mantel-Haenszel; es un test estadístico que genera una estimación de la asociación con un objetivo binario y que se usa para la evaluación de variables categóricas.

**Tabla 3: Resultados de eficacia en las visitas de objetivo primario<sup>a</sup> y en el año 2<sup>b</sup> en LUCERNE**

| Resultados de Eficacia                                                                                                   | LUCERNE                                                    |                                       |                                                            |                                       |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------|---------------------------------------|------------------------------------------------------------|---------------------------------------|
|                                                                                                                          | Año 1                                                      |                                       | Año 2                                                      |                                       |
|                                                                                                                          | Faricimab a intervalos de hasta cada 16 semanas<br>N = 331 | Aflibercept cada 8 semanas<br>N = 327 | Faricimab a intervalos de hasta cada 16 semanas<br>N = 331 | Aflibercept cada 8 semanas<br>N = 327 |
| Cambio medio en MAVC medida como puntuación de letras ETDRS desde el inicio (IC del 95%)                                 | 6,6<br>(5,3, 7,8)                                          | 6,6<br>(5,3, 7,8)                     | 5,0<br>(3,4, 6,6)                                          | 5,2<br>(3,6, 6,8)                     |
| Diferencia en la media LS (IC del 95%)                                                                                   | 0,0<br>(-1,7, 1,8)                                         |                                       | -0,2<br>(-2,4, 2,1)                                        |                                       |
| Proporción de pacientes con ganancia de $\geq 15$ letras desde el inicio (Proporción ponderada CMH, IC del 95%)          | 20,2%<br>(15,9%, 24,6%)                                    | 22,2%<br>(17,7%, 26,8%)               | 22,4%<br>(17,8%, 27,1%)                                    | 21,3%<br>(16,8%, 25,9%)               |
| Diferencia en % CMH ponderado (IC del 95%)                                                                               | -2,0%<br>(-8,3%, 4,3%)                                     |                                       | 1,1%<br>(-5,4%, 7,6%)                                      |                                       |
| Proporción de pacientes que evitan la pérdida de $\geq 15$ letras desde el inicio (Proporción ponderada CMH, IC del 95%) | 95,8%<br>(93,6%, 98,0%)                                    | 97,3%<br>(95,5%, 99,1%)               | 92,9%<br>(90,1%, 95,8%)                                    | 93,2%<br>(90,2%, 96,2%)               |
| Diferencia en % CMH ponderado (IC del 95%)                                                                               | -1,5%<br>(-4,4%, 1,3%)                                     |                                       | -0,2%<br>(-4,4%, 3,9%)                                     |                                       |

<sup>a</sup> Promedio de las semanas 40, 44 y 48; <sup>b</sup> Promedio de las semanas 104, 108, 112

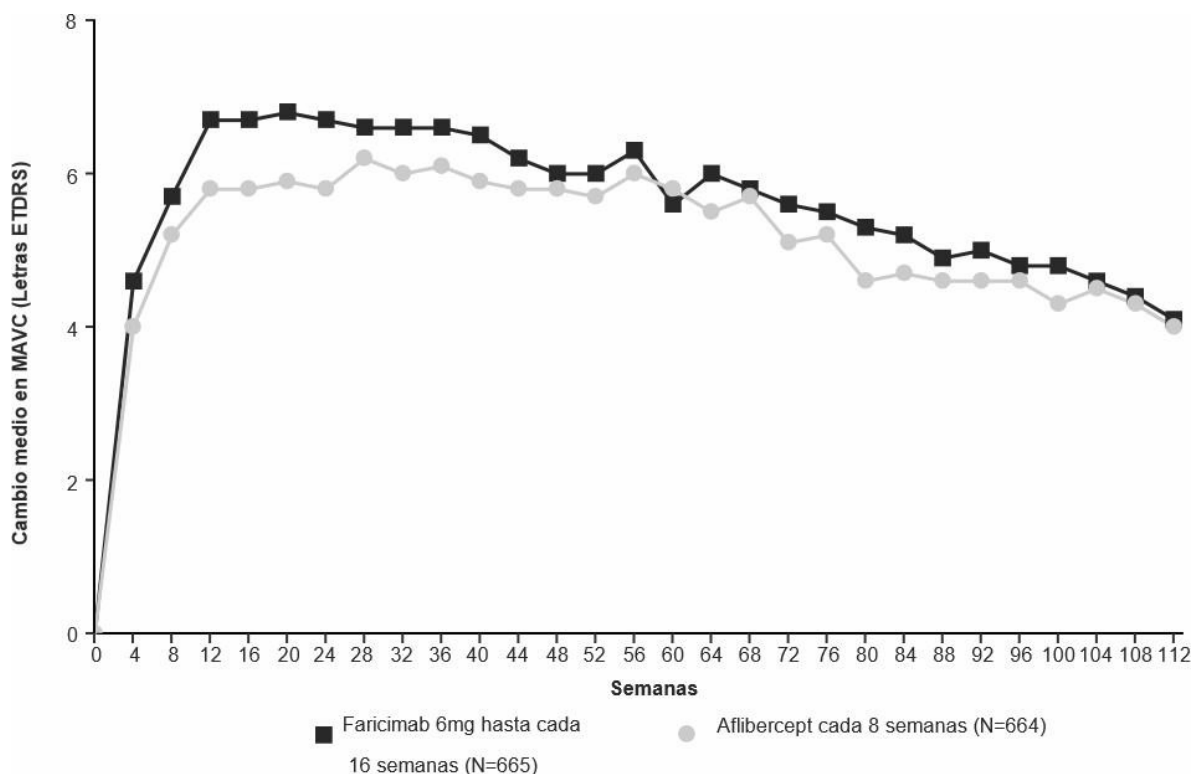
MAVC: Mejor Agudeza Visual Corregida

ETDRS: Estudio sobre el Tratamiento Precoz de la Retinopatía Diabética IC: Intervalo de Confianza

LS (por sus siglas en inglés): mínimos cuadrados

CMH: Método de Cochran-Mantel-Haenszel; es un test estadístico que genera una estimación de la asociación con un objetivo binario y que se usa para la evaluación de variables categóricas.

**Figura 1: Cambio medio en agudeza visual desde el inicio al año 2 (semana 112); datos combinados de los ensayos TENAYA y LUCERNE**



Tanto en TENAYA como en LUCERNE, las mejoras desde el inicio en MAVC y GSC en la semana 60 fueron comparables entre los dos grupos de tratamiento y consistentes con los observados en la semana 48.

En la semana 60, el 46% de los pacientes tanto en TENAYA como en LUCERNE se mantuvieron en un intervalo de cada 16 semanas. De éstos, el 69% de los pacientes en ambos estudios se mantuvieron cada 16 semanas hasta la semana 112 sin reducción del intervalo.

En la semana 60, el 80% y el 78% de los pacientes en TENAYA y LUCERNE, respectivamente, estaban en un intervalo  $\geq$  a cada 12 semanas (cada 16 semanas o cada 12 semanas). De éstos, el 67% y el 75% de los pacientes, respectivamente, se mantuvieron en el intervalo  $\geq$  a cada 12 semanas hasta la semana 112 sin reducción del intervalo por debajo de cada 12 semanas.

En la semana 60, el 33% de los pacientes tanto en TENAYA como en LUCERNE estaban en un intervalo de cada 12 semanas. De éstos, el 3,2% y el 0% de los pacientes en TENAYA y LUCERNE, respectivamente, se mantuvieron cada 12 semanas hasta la semana 112.

En la semana 60, el 20% y el 22% de los pacientes en TENAYA y LUCERNE, respectivamente, estaban en un intervalo de cada 8 semanas. De éstos, el 34% y el 30% de los pacientes en TENAYA y LUCERNE, respectivamente, mantuvieron el tratamiento cada 8 semanas hasta la semana 112.

Los resultados de eficacia en todos los subgrupos evaluables (p. ej. edad, género, raza, agudeza visual

basal, tipo de lesión, tamaño de la lesión) en cada estudio, y en el análisis combinado, fueron consistentes con los resultados en las poblaciones en general.

En los estudios, faricimab administrado a intervalos de hasta cada 16 semanas mostró mejoría en la variable de eficacia pre-especificada del cambio medio desde el inicio hasta la semana 48 en el Cuestionario de la Función Visual del Instituto Oftalmológico Nacional (NEI VFQ-25, por sus siglas en inglés) de puntuación compuesta, que fue comparable a aflibercept cada 8 semanas y superó el umbral de 4 puntos. La magnitud de estos cambios corresponde a una ganancia de 15 letras en MAVC.

La incidencia de acontecimientos adversos oculares en el ojo del estudio fue 53,9% y 52,1% y acontecimientos adversos no oculares fue 73,3% y 74,3% en la semana 112 en los grupos de faricimab y aflibercept, respectivamente (véase las secciones 2.4 y 2.8).

#### *EMD*

Se evaluó la seguridad y eficacia de faricimab en dos ensayos de no inferioridad, aleatorizados, multicéntricos, doble ciego, controlados con comparador activo, de 2 años de duración (YOSEMITE y RHINE), en pacientes con EMD. Se reclutaron un total de 1 891 pacientes en los dos estudios con 1 622 (86%) de pacientes completando los estudios hasta la semana 100. Un total de 1 887 pacientes fueron tratados con al menos una dosis hasta la semana 56 (1 262 con faricimab). La edad de los pacientes varió desde los 24 a los 91 años con una media [DS] de 62,2 [9,9] años. La población general incluyó tanto pacientes que no habían recibido tratamiento con anti-VEGF (78%) como pacientes que habían sido previamente tratados con un inhibidor de VEGF antes de la participación en el estudio (22%). En ambos estudios, los pacientes fueron aleatorizados en un ratio 1:1:1 a uno de los tres regímenes de tratamiento:

- Faricimab 6 mg cada 8 semanas después de las 6 primeras dosis mensuales.
- Faricimab 6 mg administrado a intervalos ajustables de hasta cada 16 semanas, administrado en intervalos de 4, 8, 12 o 16 semanas después de las 4 primeras dosis mensuales.
- Aflibercept 2 mg cada 8 semanas después de las 5 primeras dosis mensuales.

En el grupo de administración a intervalos ajustables de hasta cada 16 semanas, la administración siguió un modelo estandarizado de tratar y extender. El intervalo se podía incrementar en aumentos de 4 semanas o reducir en intervalos de 4 u 8 semanas dependiendo de los resultados anatómicos y/o visuales, utilizando solo los datos obtenidos en las visitas de dosificación del medicamento en el estudio.

#### Resultados

Ambos estudios mostraron eficacia en la variable primaria, definido como el cambio medio desde el inicio en MAVC en el primer año (promedio de las visitas en las semanas 48, 52 y 56), medido por la puntuación de letras de ETDRS. En ambos estudios, los pacientes tratados con faricimab administrado a intervalos de hasta cada 16 semanas tuvieron un cambio medio desde el inicio no inferior en MAVC respecto a los pacientes tratados con aflibercept cada 8 semanas en el año 1, y estas ganancias en visión se mantuvieron en el año 2.

Tras 4 dosis mensuales iniciales, los pacientes en el grupo de faricimab administrado a intervalos ajustables de hasta cada 16 semanas podían haber recibido entre un mínimo de 6 y un máximo de 21 inyecciones totales en la semana 96. En la semana 52, el 74% y el 71% de los pacientes en el grupo de faricimab administrado a intervalos ajustables de hasta cada 16 semanas alcanzaron un intervalo de administración cada 16 semanas o cada 12 semanas en YOSEMITE y RHINE, respectivamente (53% y 51% cada 16 semanas, 21% y 20% cada 12 semanas). De estos pacientes, el 75% y 84% se mantuvieron en intervalos de administración  $\geq$  a cada 12 semanas sin reducción del intervalo por debajo de cada 12 semanas hasta la semana 96; de los pacientes en intervalo de cada 16 semanas en la semana 52, el 70% y 82% de los pacientes se mantuvieron en el intervalo de administración de cada 16 semanas sin una reducción en el intervalo hasta la semana 96 en YOSEMITE y RHINE, respectivamente. En la semana 96, el 78% de los pacientes en el grupo de faricimab administrado a

intervalos ajustables de hasta cada 16 semanas alcanzó intervalos de administración de cada 16 semanas o cada 12 semanas en ambos estudios (60% y 64% cada 16 semanas, 18% y 14% cada 12 semanas). El 4% y 6% de los pacientes se extendieron a cada 8 semanas y permanecieron en intervalos de administración  $\leq$  cada 8 semanas hasta la semana 96; el 3% y 5% respectivamente recibieron sólo dosis cada 4 semanas en YOSEMITE y RHINE hasta la semana 96, respectivamente.

Los resultados detallados de los análisis de YOSEMITE y RHINE se enumeran en la Tabla 4, Tabla 5 y la Figura 2 más abajo.

**Tabla 4: Resultados de eficacia en las visitas de objetivo primario<sup>a</sup> en el año 1 y en el año 2<sup>b</sup> en YOSEMITE**

| Resultados de eficacia                                                                                                                                                   | YOSEMITE                                  |                                                                                                   |                                             |                                           |                                                                                                   |                                             |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------|-------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------|
|                                                                                                                                                                          | Año 1                                     |                                                                                                   |                                             | Año 2                                     |                                                                                                   |                                             |
|                                                                                                                                                                          | Faricimab<br>cada 8<br>semanas<br>N = 315 | Faricimab<br>administrado<br>a intervalos<br>ajustables de<br>hasta cada 16<br>semanas<br>N = 313 | Aflibercept<br>cada 8<br>semanas<br>N = 312 | Faricimab<br>cada 8<br>semanas<br>N = 315 | Faricimab<br>administrado a<br>intervalos<br>ajustables de<br>hasta cada 16<br>semanas<br>N = 313 | Aflibercept<br>cada 8<br>semanas<br>N = 312 |
| Cambio medio en MAVC<br>medida comopuntuación<br>de letras ETDRS desde el<br>inicio (IC del 97,5% año 1<br>e IC del 95% año 2)                                           | 10,7<br>(9,4, 12,0)                       | 11,6<br>(10,3, 12,9)                                                                              | 10,9<br>(9,6, 12,2)                         | 10,7<br>(9,4, 12,1)                       | 10,7<br>(9,4, 12,1)                                                                               | 11,4<br>(10,0, 12,7)                        |
| Diferencia en la<br>media LS (IC del<br>97,5% año 1 e IC<br>del 95% año 2)                                                                                               | -0,2<br>(-2,0, 1,6)                       | 0,7<br>(-1,1, 2,5)                                                                                |                                             | -0,7<br>(-2,6, 1,2)                       | -0,7<br>(-2,5, 1,2)                                                                               |                                             |
| Proporción de pacientes<br>con ganancia<br>de al menos 15 letras<br>en MAVC desde el inicio<br>(Proporción ponderada<br>CMH,<br>IC del 95% año 1 y año 2)                | 29,2%<br>(23,9%, 34,5%)                   | 35,5%<br>(30,1%, 40,9%)                                                                           | 31,8%<br>(26,6%, 37,0%)                     | 37,2%<br>(31,4%, 42,9%)                   | 38,2% (32,8%,<br>43,7%)                                                                           | 37,4%<br>(31,7%, 43,0%)                     |
| Diferencia en % CMH<br>ponderado (IC<br>del 95% año 1 y año 2)                                                                                                           | -2,6%<br>(-10,0%, 4,9%)                   | 3,5%<br>(-4,0%, 11,1%)                                                                            |                                             | -0,2%<br>(-8,2%, 7,8%)                    | 0,2%<br>(-7,6%, 8,1%)                                                                             |                                             |
| Proporción de<br>pacientes que evitan<br>la pérdida de al menos<br>15 letras en<br>MAVC desde el inicio<br>(Proporción<br>ponderada CMH, IC del<br>95% año 1 y<br>año 2) | 98,1%<br>(96,5%, 99,7%)                   | 98,6%<br>(97,2%, 100,0%)                                                                          | 98,9%<br>(97,6%, 100,0%)                    | 97,6%<br>(95,7%, 99,5%)                   | 97,8%<br>(96,1%, 99,5%)                                                                           | 98,0%<br>(96,2%, 99,7%)                     |
| Diferencia en % CMH<br>ponderado (IC del 95%<br>año 1 y año 2)                                                                                                           | -0,8%<br>(-2,8%, 1,3%)                    | -0,3%<br>(-2,2%, 1,5%)                                                                            |                                             | -0,4%<br>(-2,9%, 2,2%)                    | -0,2%<br>(-2,6%, 2,2%)                                                                            |                                             |

<sup>a</sup> Promedio de las semanas 48, 52, 56, <sup>b</sup> Promedio de las semanas 92, 96, 100

MAVC: Mejor Agudeza Visual Corregida

ETDRS: Estudio para el Tratamiento Precoz de la Retinopatía Diabética LS: (por sus siglas en inglés) Mínimos cuadrados

IC: Intervalo de Confianza

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

Nota: % CMH ponderado para el grupo de aflibercept presentado para faricimab cada 8 semanas vs. comparación con aflibercept, sin embargo, el correspondiente % CMH ponderado para faricimab ajustable vs. comparación con aflibercept es similar al que se muestra arriba.

**Tabla 5: Resultados de eficacia en las visitas de objetivo primario<sup>a</sup> en el año 1 y en el año 2<sup>b</sup> en RHINE**

| Resultados de eficacia                                                                                                                           | RHINE                               |                                                                                    |                                       |                                     |                                                                                    |                                       |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------|-------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------|
|                                                                                                                                                  | Año 1                               |                                                                                    |                                       | Año 2                               |                                                                                    |                                       |
|                                                                                                                                                  | Faricimab cada 8 semanas<br>N = 317 | Faricimab administrado a intervalos ajustables de hasta cada 16 semanas<br>N = 319 | Aflibercept cada 8 semanas<br>N = 315 | Faricimab cada 8 semanas<br>N = 317 | Faricimab administrado a intervalos ajustables de hasta cada 16 semanas<br>N = 319 | Aflibercept cada 8 semanas<br>N = 315 |
| Cambio medio en MAVC medida comopuntuación de letras ETDRS desde el inicio (IC del 97,5% año 1 e IC del 95% año 2)                               | 11,8<br>(10,6, 13,0)                | 10,8<br>(9,6, 11,9)                                                                | 10,3<br>(9,1, 11,4)                   | 10,9<br>(9,5, 12,3)                 | 10,1<br>(8,7, 11,5)                                                                | 9,4<br>(7,9, 10,8)                    |
| Diferencia en la media LS (IC del 97,5% año 1 e IC del 95% año 2)                                                                                | 1,5<br>(-0,1, 3,2)                  | 0,5<br>(-1,1, 2,1)                                                                 |                                       | 1,5<br>(-0,5, 3,6)                  | 0,7<br>(-1,3, 2,7)                                                                 |                                       |
| Proporción de pacientes con ganancia de al menos 15 letras en MAVC desde el inicio (Proporción ponderada CMH, IC del 95% año 1 y año 2)          | 33,8%<br>(28,4%, 39,2%)             | 28,5%<br>(23,6%, 33,3%)                                                            | 30,3%<br>(25,0%, 35,5%)               | 39,8%<br>(34,0%, 45,6%)             | 31,1%<br>(26,1%, 36,1%)                                                            | 39,0%<br>(33,2%, 44,8%)               |
| Diferencia en % CMH ponderado (IC del 95% año 1 y año 2)                                                                                         | 3,5%<br>(-4,0%, 11,1%)              | -2,0%<br>(-9,1%, 5,2%)                                                             |                                       | 0,8%<br>(-7,4%, 9,0%)               | -8%<br>(-15,7%, -0,3%)                                                             |                                       |
| Proporción de pacientes que evitan la pérdida de al menos 15 letras en MAVC desde el inicio (Proporción ponderada CMH, IC del 95% año 1 y año 2) | 98,9%<br>(97,6%, 100,0%)            | 98,7%<br>(97,4%, 100,0%)                                                           | 98,6%<br>(97,2%, 99,9%)               | 96,6%<br>(94,4%, 98,8%)             | 96,8%<br>(94,8%, 98,9%)                                                            | 97,6%<br>(95,7%, 99,5%)               |
| Diferencia en % CMH ponderado (IC del 95% año 1 y año 2)                                                                                         | 0,3%<br>(-1,6%, 2,1%)               | 0,0%<br>(-1,8%, 1,9%)                                                              |                                       | -1,0%<br>(-3,9%, 1,9%)              | -0,7%<br>(-3,5%, 2,0%)                                                             |                                       |

<sup>a</sup> Promedio de las semanas 48, 52, 56, <sup>b</sup> Promedio de las semanas 92, 96, 100

MAVC: Mejor Agudeza Visual Mejor Corregida

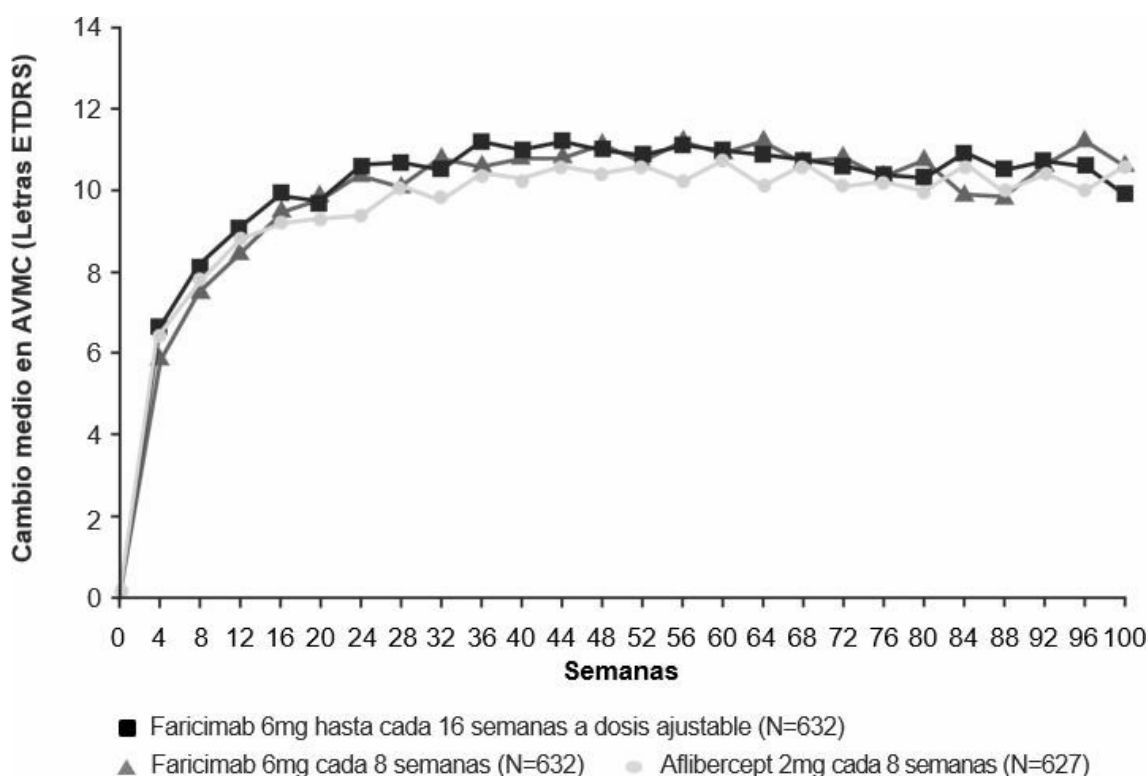
ETDRS: Estudio para el Tratamiento Precoz de la Retinopatía Diabética LS: (por sus siglas en inglés) Mínimos cuadrados

IC: Intervalo de Confianza

CMH: Método de Cochran-Mantel-Haenszel; un test estadístico que genera una estimación de la asociación con un resultado binario que se usa para evaluar variables categóricas

Nota: % CMH ponderado para el grupo de aflibercept presentado para faricimab cada 8 semanas vs. comparación con aflibercept, sin embargo, el correspondiente % CMH ponderado para faricimab ajustable vs. comparación con aflibercept es similar al que se muestra arriba.

**Figura 2: Cambio medio en agudeza visual desde el inicio al año 2 (semana 100); datos combinados de los ensayos YOSEMITE y RHINE**



Los resultados de eficacia en los pacientes que no habían recibido tratamiento anti-VEGF antes de la participación en el estudio y en todos los otros subgrupos evaluables (p.ej. por edad, género, raza, hemoglobina glicosilada (en inglés, HbA1c) basal, agudeza visual basal) en cada estudio fueron consistentes con los resultados en las poblaciones generales.

En ambos estudios, faricimab cada 8 semanas y administrado a intervalos ajustables de hasta cada 16 semanas mostró mejoras en el cambio medio de la variable de eficacia pre-especificada desde el inicio hasta la semana 52 en el puntaje compuesto del cuestionario NEI VFQ -25 que fue comparable a aflibercept cada 8 semanas y superó el umbral de 4 puntos. Faricimab cada 8 semanas y administrado a intervalos ajustables de hasta cada 16 semanas también mostró mejoras clínicamente significativas en el cambio de la variable de eficacia pre-especificada desde el inicio a la semana 52 en el puntaje del cuestionario NEI VFQ -25 las actividades de visión cercana, las actividades de visión lejana y conducción que fueron comparables a aflibercept cada 8 semanas. La magnitud de estos cambios corresponde a una ganancia de 15 letras en MAVC. Proporciones comparables de pacientes tratados con faricimab cada 8 semanas, faricimab administrado a intervalos ajustables de hasta cada 16 semanas y aflibercept cada 8 semanas experimentaron una mejora clínicamente significativa de  $\geq 4$  puntos en el puntaje compuesto del cuestionario NEI VFQ -25 desde el inicio hasta la semana 52, como variable de eficacia pre-especificada. Estos resultados se mantuvieron en la semana 100.

El resultado adicional de eficacia clave en los estudios de EMD fue el cambio en la Escala de Severidad

de Retinopatía Diabética del Estudio sobre el Tratamiento Precoz de la Retinopatía Diabética (ETDRS-DRSS, por sus siglas en inglés) desde el inicio hasta la semana 52. De los 1 891 pacientes reclutados en los Estudios YOSEMITE y RHINE, 708 y 720 fueron evaluables para los objetivos de RD, respectivamente.

Las puntuaciones de ETDRS-DRSS variaron desde 10 a 71 al inicio.

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

La proporción de pacientes que alcanzaron una mejoría ETDRS-DRSS desde  $\geq 2$ -niveles y  $\geq 3$ -niveles desde el inicio hasta la semana 52 y hasta la semana 96 se muestran en la Tabla 6 y Tabla 7 a continuación.

**Tabla 6: Proporción de pacientes que alcanzaron mejoría de  $\geq 2$ -niveles y  $\geq 3$ -niveles desde el inicio en la puntuación ETDRS-DRSS en la semana 52 y en la semana 96 en YOSEMITE (población evaluable para RD)**

|                                                                                                                                     | YOSEMITE                                  |                                                                                                   |                                             |                                           |                                                                                                   |                                          |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------|-------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------|
|                                                                                                                                     | 52 semanas                                |                                                                                                   |                                             | 96 semanas                                |                                                                                                   |                                          |
|                                                                                                                                     | Faricimab<br>cada 8<br>semanas<br>n = 237 | Faricimab<br>administrado a<br>intervalos<br>ajustables de<br>hasta cada 16<br>semanas<br>n = 242 | Aflibercept<br>cada 8<br>semanas<br>n = 229 | Faricimab<br>cada 8<br>semanas<br>n = 220 | Faricimab<br>administrado a<br>intervalos<br>ajustables<br>de hasta cada 16<br>semanas<br>n = 234 | Aflibercept cada<br>8 semanas<br>n = 221 |
| Proporción de<br>pacientes con<br>mejoría de $\geq 2$ -<br>niveles ETDRS-<br>DRSS desde el<br>inicio (proporción<br>ponderada CMH ) | 46,0%                                     | 42,5%                                                                                             | 35,8%                                       | 51,4%                                     | 42,8%                                                                                             | 42,2%                                    |
| Diferencia<br>ponderada (IC del<br>97,5% en el año<br>1 e IC del 95% en el<br>año 2)                                                | 10,2%<br>(0,3%, 20,0%)                    | 6,1%<br>(-3,6%, 15,8%)                                                                            |                                             | 9,1%<br>(0,0%, 18,2%)                     | 0,0%<br>(-8,9%, 8,9%)                                                                             |                                          |
| Proporción de<br>pacientes con<br>mejoría de $\geq 3$ -<br>niveles ETDRS-<br>DRSS desde el<br>inicio (proporción<br>ponderada CMH ) | 16,8%                                     | 15,5%                                                                                             | 14,7%                                       | 22,4%                                     | 14,6%                                                                                             | 20,9%                                    |
| Diferencia<br>ponderada (IC<br>del 95% en el año<br>1<br>y en el año 2)                                                             | 2,1%<br>(-4,3%, 8,6%)                     | 0,6%<br>(-5,8%, 6,9%)                                                                             |                                             | 1,5%<br>(-6,0%, 9,0%)                     | -6,7%<br>(-13,6%, 0,1%)                                                                           |                                          |

ETDRS-DRSS: Escala de Severidad de Estudio de Tratamiento Precoz de la Retinopatía Diabética IC: Intervalo de Confianza

CMH: Método de Cochran-Mantel-Haenszel; un test estadístico que genera una estimación de la asociación de un resultado binario y que se usa para la evaluación de variables categóricas.

*Nota: % CMH ponderado para el grupo de aflibercept presentado para faricimab cada 8 semanas vs. comparación con aflibercept, sin embargo, el correspondiente % CMH ponderado para faricimab ajustable vs. comparación con aflibercept es similar al que se muestra arriba.*

**Tabla 7: Proporción de pacientes que alcanzaron mejoría de  $\geq 2$ -niveles y  $\geq 3$ -niveles desde el inicio en la puntuación ETDRS-DRSS en la semana 52 y en la semana 96 en RHINE (población evaluable para RD)**

|                                                                                                                 | RHINE                               |                                                                                    |                                       |                                     |                                                                                    |                                       |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------|-------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------|
|                                                                                                                 | 52 semanas                          |                                                                                    |                                       | 96 semanas                          |                                                                                    |                                       |
|                                                                                                                 | Faricimab cada 8 semanas<br>n = 231 | Faricimab administrado a intervalos ajustables de hasta cada 16 semanas<br>n = 251 | Aflibercept cada 8 semanas<br>n = 238 | Faricimab cada 8 semanas<br>n = 214 | Faricimab administrado a intervalos ajustables de hasta cada 16 semanas<br>n = 228 | Aflibercept cada 8 semanas<br>n = 203 |
| Proporción de pacientes con mejoría de $\geq 2$ -niveles ETDRS-DRSS desde el inicio (proporción ponderada CMH ) | 44,2%                               | 43,7%                                                                              | 46,8%                                 | 53,5%                               | 44,3%                                                                              | 43,8%                                 |
| Diferencia ponderada (IC del 97,5% en el año 1 e IC del 95% en el año 2)                                        | -2,6%<br>(-12,6%, 7,4%)             | -3,5%<br>(-13,4%, 6,3%)                                                            |                                       | 9,7%<br>(0,4%, 19,1%)               | 0,3%<br>(-8,9%, 9,5%)                                                              |                                       |
| Proporción de pacientes con mejoría de $\geq 3$ -niveles ETDRS-DRSS desde el inicio (proporción ponderada CMH ) | 16,7%                               | 18,9%                                                                              | 19,4%                                 | 25,1%                               | 19,3%                                                                              | 21,8%                                 |
| Diferencia ponderada (IC del 95% en el año 1 y en el año 2)                                                     | -0,2%<br>(-5,8%, 5,3%)              | -1,1%<br>(-8,0%, 5,9%)                                                             |                                       | 3,3%<br>(-4,6%, 11,3%)              | -2,7%<br>(-10,2%, 4,8%)                                                            |                                       |

*ETDRS-DRSS: Escala de Severidad de Estudio de Tratamiento Precoz de la Retinopatía Diabética IC: Intervalo de Confianza*

*CMH: Método de Cochran-Mantel-Haenszel; un test estadístico que genera una estimación de la asociación de un resultado binario y que se usa para la evaluación de variables categóricas.*

*Nota: % CMH ponderado para el grupo de aflibercept presentado para faricimab cada 8 semanas vs. comparación con aflibercept, sin embargo, el correspondiente % CMH ponderado para faricimab ajustable vs. comparación con aflibercept es similar al que se muestra arriba.*

Los efectos del tratamiento en los subgrupos evaluables (p. ej. tratamiento anti-VEGF previos, por

edad, género, raza, hemoglobina glicosilada (en inglés, HbA1c) basal, y agudeza visual basal) en cada estudio fueron generalmente consistentes con los resultados en la población general.

Los efectos del tratamiento en los subgrupos por severidad de la RD al inicio fueron diferentes y mostraron las mayores mejoras de  $\geq 2$  niveles en la DRSS entre los pacientes con RD no proliferativa moderadamente grave y grave, con aproximadamente el 90% de los pacientes alcanzando mejoras de forma consistente en todos los grupos de tratamientos de los dos estudios.

La incidencia de acontecimientos adversos oculares en el ojo del estudio fue 49,7%, 49,2% y 45,4% y acontecimientos adversos no oculares fue 73,0%, 74,2% y 75,7% en la semana 100 en los grupos de faricimab cada 8 semanas, faricimab administrado a intervalos de hasta 16 semanas y aflibercept cada 8 semanas, respectivamente (véase las secciones 2.4 y 2.8).

#### *RVO*

La seguridad y eficacia de faricimab fueron evaluadas en dos estudios aleatorizados, multicéntricos, con doble enmascaramiento con 72 semanas de duración en pacientes con edema macular secundario a oclusión de la rama venosa retiniana (ORVR) (BALATON) u oclusión de la vena central retiniana, (OVCr)/oclusión venosa hemirretiniana (OVHR) (COMINO). Hasta el mes 6 están disponibles los datos controlados con comparador activo. Un total de 1 282 pacientes (553 en BALATON y 729 en COMINO) fueron reclutados en los dos estudios, con 1 276 pacientes tratados con al menos una dosis hasta la semana 24 (641 con faricimab). Las edades de los pacientes estaban comprendidas entre los 28 y 93 años con una media [DS] de 64 [10,7] años y entre 22 y 100 con una media [DS] de 65 [13,2] años en BALATON y COMINO, respectivamente.

Un total de 489 de los 553 pacientes aleatorizados en BALATON completaron el estudio a la semana 72, 263 pacientes inicialmente aleatorizados a faricimab ("previo faricimab") y 267 pacientes inicialmente aleatorizados a aflibercept ("previo aflibercept") recibieron al menos una dosis de faricimab durante la fase de intervalos ajustables de faricimab.

Un total de 656 de los 729 pacientes aleatorizados en COMINO completaron el estudio a la semana 72, 353 previo faricimab y 342 previo aflibercept recibieron al menos una dosis de faricimab durante la fase de intervalos ajustables de faricimab.

En ambos estudios, los pacientes fueron aleatorizados en un ratio 1:1 a uno de los dos grupos de tratamiento hasta la semana 24:

- Faricimab 6 mg administrado cada 4 semanas durante 6 dosis mensuales consecutivas
- Aflibercept 2 mg administrado cada 4 semanas durante 6 dosis mensuales consecutivas

Tras 6 dosis mensuales iniciales, los pacientes inicialmente aleatorizados al grupo de aflibercept 2 mg fueron cambiados a faricimab 6 mg y pudieron haber recibido faricimab 6 mg administrado a intervalos ajustables de hasta cada 16 semanas, donde el intervalo de administración podía aumentarse en incrementos de 4 semanas o disminuirse en 4-, 8- o 12- semanas en base a una evaluación objetiva automatizada de criterios de actividad de enfermedad visuales y anatómicos pre-especificados.

#### Resultados

Ambos estudios demostraron eficacia en la variable primaria, definida como el cambio respecto al inicio en la MAVC en la semana 24, medida por puntuación de letras ETDRS. En ambos estudios, los pacientes tratados con faricimab administrado cada 4 semanas tuvieron un cambio medio desde el inicio en MAVC no inferior, en comparación con los pacientes tratados con aflibercept administrado cada 4 semanas y estas ganancias de visión se mantuvieron hasta la semana 72 cuando los pacientes se cambiaron a un régimen de intervalos ajustables de hasta cada 16 semanas de faricimab.

Entre la semana 24 y la semana 68, el 81,5% y 74,0% de los pacientes que recibieron un régimen de administración de faricimab a intervalos ajustables de hasta cada 16 semanas alcanzaron un intervalo

de administración  $\geq$  cada 12 semanas (cada 16 semanas o cada 12 semanas) en BALATON y COMINO, respectivamente. De estos pacientes, el 72,1% y 61,6% completaron al menos un ciclo de administración cada 12 semanas y se mantuvieron en administraciones  $\geq$  cada 12 semanas sin reducir el intervalo por debajo de cada 12 semanas hasta la semana 68 en BALATON y COMINO, respectivamente; el 1,2% y el 2,5% de los pacientes recibieron solo administraciones cada 4 semanas hasta la semana 68 en BALATON y COMINO, respectivamente.

A lo largo de los estudios, en la semana 24 los pacientes en el grupo de faricimab administrado cada 4 semanas mostró una mejora, respecto al inicio hasta la semana 24, en la variable de eficacia pre-23 especificada de cambio en la puntuación compuesta del Cuestionario de la Función Visual del Instituto Oftalmológico Nacional (NEI VFQ-25, por sus siglas en inglés) que fue comparable a aflibercept administrado cada 4 semanas. Faricimab administrado cada 4 semanas también demostró mejora en la variable de eficacia pre-especificada de cambio, desde el inicio hasta la semana 24, en el NEI VFQ-25 de actividades de visión cercanas y actividades de visión lejanas, que fue comparable a aflibercept administrado cada 4 semanas. Estos resultados se mantuvieron hasta la semana 72 donde todos los pacientes estaban en un régimen de administración de faricimab a intervalos ajustable de hasta cada 16 semanas.

**Tabla 8: Resultados de eficacia en la visita de variable primaria en la semana 24 y en el final del estudio<sup>a</sup> en BALATON**

| Resultados de eficacia                                                                                              | BALATON                                          |                                                    |                                                                        |                                                                          |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------|----------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                                                     | 24 semanas                                       |                                                    | 72 semanas <sup>a</sup>                                                |                                                                          |
|                                                                                                                     | Faricimab administrado cada 4 semanas<br>N = 276 | Aflibercept administrado cada 4 semanas<br>N = 277 | Faricimab administrado cada 4 semanas a Faricimab Ajustable<br>N = 276 | Aflibercept administrado cada 4 semanas a Faricimab Ajustable<br>N = 277 |
| Cambio medio en MAVC medida mediante la puntuación de letras del ETDRS desde el inicio (IC del 95%)                 | 16,9<br>(15,7, 18,1)                             | 17,5<br>(16,3, 18,6)                               | 18,1<br>(16,9, 19,4)                                                   | 18,8<br>(17,5, 20,0)                                                     |
| Diferencia en la media LS (IC del 95%)                                                                              | -0,6<br>(-2,2, 1,1)                              |                                                    |                                                                        |                                                                          |
| Proporción de pacientes con una ganancia de $\geq$ 15 letras desde el inicio (proporción ponderada CMH, IC del 95%) | 56,1%<br>(50,4%, 61,9%)                          | 60,4%<br>(54,7%, 66,0%)                            | 61,5%<br>(56,0%, 67,0%)                                                | 65,8%<br>(60,3%, 71,2%)                                                  |
| Diferencia en % CMH ponderado (IC del 95%)                                                                          | -4,3%<br>(-12,3%, 3,8%)                          |                                                    |                                                                        |                                                                          |

<sup>a</sup> Media de las semanas 64, 68, 72

MAVC: Mejor Agudeza Visual Corregida

ETDRS: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study

IC: Intervalo de confianza

LS (por sus siglas en inglés): mínimos cuadrados

CMH: Método de Cochran-Mantel-Haenszel; un test estadístico que genera una estimación de la asociación de un resultado binario y que se usa para la evaluación de variables categóricas.

**Tabla 9: Resultados de eficacia en la visita de variable primaria en la semana 24 y en el final del estudio<sup>a</sup> en COMINO**

| Resultados de eficacia | COMINO                                           |                                                    |                                                   |                                                               |
|------------------------|--------------------------------------------------|----------------------------------------------------|---------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------|
|                        | 24 semanas                                       |                                                    | 72 semanas <sup>a</sup>                           |                                                               |
|                        | Faricimab administrado cada 4 semanas<br>N = 366 | Aflibercept administrado cada 4 semanas<br>N = 363 | Faricimab administrado cada 4 semanas a Faricimab | Aflibercept administrado cada 4 semanas a Faricimab Ajustable |

|                                                                                                                     |                         |                         | Ajustable<br>N = 366    | N = 363                 |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|
| Cambio medio en MAVC medida mediante la puntuación de letras del ETDRS desde el inicio (IC del 95%)                 | 16,9<br>(15,4, 18,3)    | 17,3<br>(15,9, 18,8)    | 16,9 (15,2, 18,6)       | 17,1<br>(15,4, 18,8)    |
| Diferencia en la media LS (IC del 95%)                                                                              | -0,4<br>(-2,5, 1,6)     |                         |                         |                         |
| Proporción de pacientes con una ganancia de $\geq 15$ letras desde al inicio (proporción ponderada CMH, IC del 95%) | 56,6%<br>(51,7%, 61,5%) | 58,1%<br>(53,3%, 62,9%) | 57,6%<br>(52,8%, 62,5%) | 59,5%<br>(54,7%, 64,3%) |
| Diferencia en % CMH ponderado (IC del 95%)                                                                          | -1,5%<br>(-8,4%, 5,3%)  |                         |                         |                         |

<sup>a</sup> Media de las semanas 64, 68, 72

MAVC: Mejor Agudeza Visual Corregida

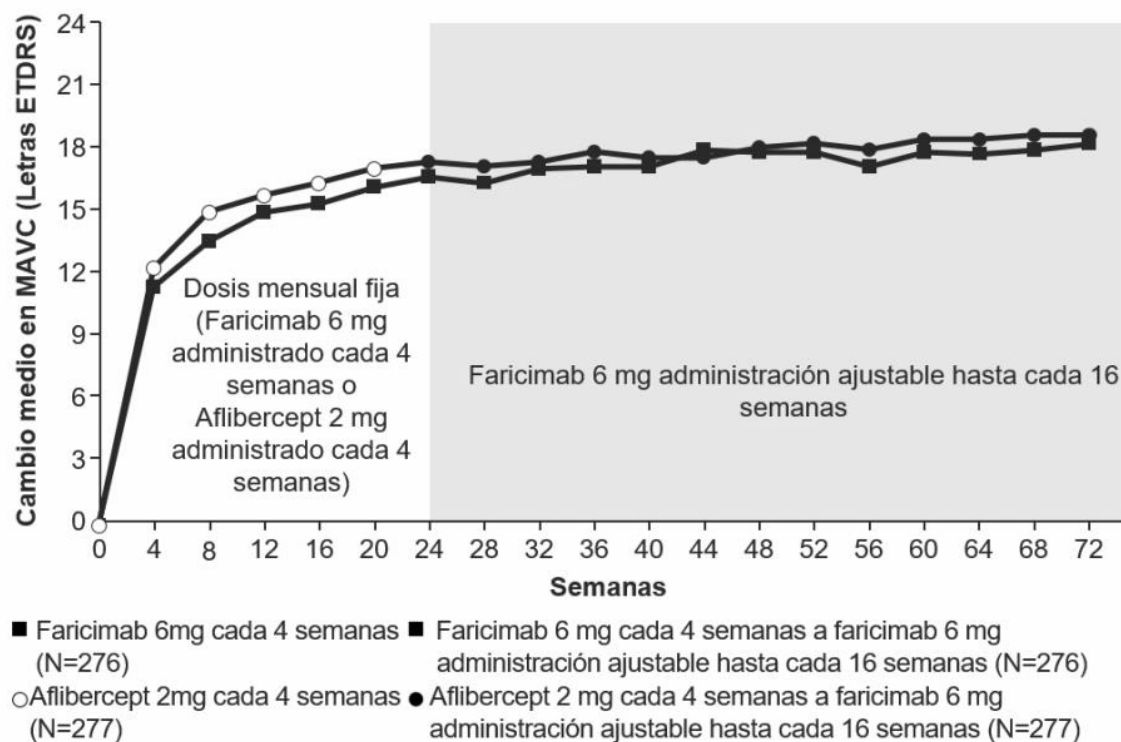
ETDRS: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study

IC: Intervalo de confianza

LS (por sus siglas en inglés): mínimos cuadrados

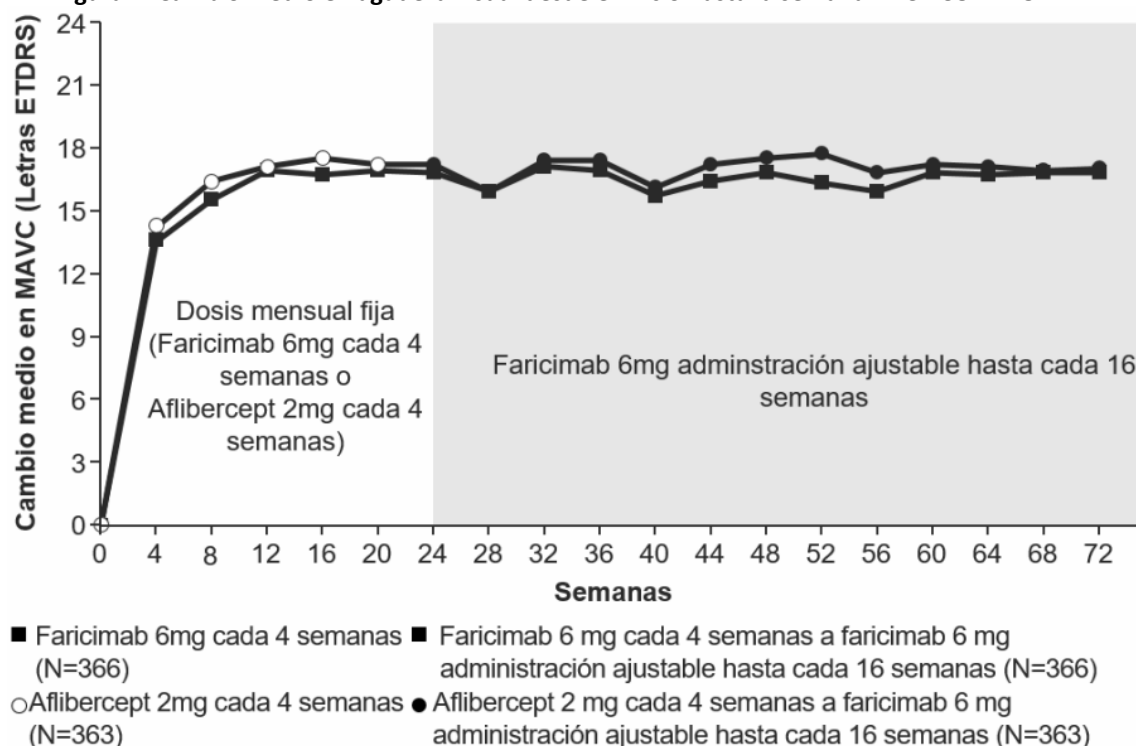
CMH: Método de Cochran-Mantel-Haenszel; un test estadístico que genera una estimación de la asociación de un resultado binario y que se usa para la evaluación de variables categóricas.

**Figura 3: Cambio medio en agudeza visual desde el inicio hasta la semana 72 en BALATON**



La administración de faricimab 6 mg a intervalos ajustables de hasta cada 16 semanas comenzó en la semana 24 pero no todos los pacientes recibieron faricimab en la semana 24.

**Figura 4: Cambio medio en agudeza visual desde el inicio hasta la semana 72 en COMINO**



La administración de faricimab 6 mg a intervalos ajustables de hasta cada 16 semanas comenzó en la semana 24 pero no todos los pacientes recibieron faricimab en la semana 24.

La incidencia de acontecimientos adversos oculares en el ojo del estudio fue 20,1% y 24,6%, y la de los acontecimientos adversos no oculares fue 32,9% y 36,4%, hasta la semana 24 en los grupos de faricimab administrado cada 4 semanas y aflibercept administrado cada 4 semanas, respectivamente (véase la sección 2.8).

#### Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha eximido al titular de la obligación de presentar los resultados de los ensayos realizados con faricimab en todos los grupos de la población pediátrica en DMAEn, EMD y OVR (véase la sección 2.2 para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica).

### **3.2 Propiedades farmacocinéticas**

Faricimab se administra por vía intravítrea para producir efectos locales en el ojo.

#### Absorción y distribución

Según el análisis farmacocinético de la población (incluyendo DMAEn y EMD N = 2.246), se estima que las concentraciones máximas (C<sub>max</sub>) de faricimab libre (no ligado a VEGF-A, ni a Ang-2) en el plasma aparezcan aproximadamente 2 días después de la dosis. Se estima que las C<sub>max</sub> medias (±DS [desviación estándar]) sean de 0,23 (0,07) µg/mL y 0,22 (0,07) µg/mL respectivamente en los pacientes con DMAEn y EMD. Después de administraciones repetidas, se estima que las concentraciones medias de faricimab libre en el plasma sean de 0,002-0,003 µg/mL para la dosis administrada cada 8 semanas.

Faricimab mostró una farmacocinética proporcional a la dosis (basada en C<sub>max</sub> y área bajo la curva,

AUC) sobre el rango de dosis 0,5 mg-6 mg. No apareció acumulación de faricimab en el vítreo ni en el plasma después de la dosificación mensual.

Se predice que las concentraciones máximas de faricimab libre en el plasma sean de aproximadamente de 600 y 6 000 veces más bajas que en el humor acuoso y vítreo respectivamente. Por tanto, es poco probable que aparezcan efectos sistémicos farmacodinámicos, apoyado además por la ausencia de cambios significativos en las concentraciones de VEGF y Ang-2 libres en el plasma después de tratamiento con faricimab en los ensayos clínicos.

Los análisis farmacocinéticos en la población han mostrado un efecto de la edad y del peso corporal en la farmacocinética de faricimab ocular o sistémica respectivamente. Ambos efectos fueron considerados como no clínicamente significativos; no se requiere ajuste de dosis.

#### Biotransformación y eliminación

Faricimab es una terapia basada en proteínas por lo que su metabolismo y su eliminación no han sido completamente caracterizados. Se espera que faricimab sea catabolizado en los lisosomas a pequeños péptidos y aminoácidos, que pueden ser excretados por vía renal, de forma similar a la eliminación de IgG endógena.

El perfil concentración-tiempo de faricimab en plasma disminuyó en paralelo con los perfiles concentración-tiempo del humor vítreo y acuoso. La media estimada de la semivida ocular y de la semivida sistémica aparente de faricimab es aproximadamente de 7,5 días.

El análisis farmacocinético de pacientes con DMAEn, EMD y OVR (N = 2 977) ha demostrado que la farmacocinética es comparable en los pacientes con DMAEn, EMD y OVR.

#### Poblaciones especiales

##### *Pacientes de edad avanzada*

En los seis ensayos clínicos Fase III, aproximadamente el 58% (1 496/2 571) de los pacientes aleatorizados a tratamiento con faricimab eran  $\geq 65$  años de edad. El análisis farmacocinético poblacional ha mostrado un efecto de la edad en la farmacocinética ocular de faricimab. El efecto se consideró no clínicamente significativo. No se requiere ajuste de dosis en pacientes de 65 años y mayores (véase la sección 2.2).

##### *Insuficiencia renal*

No se han realizado estudios específicos con faricimab en pacientes con insuficiencia renal. El análisis farmacocinético de los pacientes en todos los ensayos clínicos, de los cuales el 63% tenía insuficiencia renal (leve 38%, moderada 23% y grave 2%), no revelaron diferencias con respecto a la farmacocinética sistémica de faricimab después de la administración intravítrea de faricimab. No se requiere ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal (véase la sección 2.2).

##### *Insuficiencia hepática*

No se han realizado estudios específicos con faricimab en pacientes con insuficiencia hepática. Sin embargo, no se necesitan consideraciones especiales en esta población porque el metabolismo sucede vía proteólisis y ésta no depende de la función hepática. No se requiere ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática (véase la sección 2.2).

#### Otras poblaciones especiales

La farmacocinética sistémica de faricimab no está influenciada por la raza. El género no ha mostrado tener una influencia clínicamente relevante en la farmacocinética sistémica de faricimab. No se requiere ajuste de dosis.

### **3.3 Datos preclínicos sobre seguridad**

No se han realizado estudios sobre el potencial carcinogénico o mutagénico de faricimab.

En monos cinomorfos gestantes, las inyecciones intravenosas de faricimab que resultan en una exposición sérica (C<sub>max</sub>) más de 500 veces la máxima exposición en humanos no obtuvo desarrollo de toxicidad o teratogenicidad, y no tuvo efecto en el peso o la estructura de la placenta, a pesar de que, basado en su efecto farmacológico, faricimab debe ser considerado como potencialmente teratogénico y embrio/fetotóxico.

La exposición sistémica después de la administración ocular de faricimab es muy baja.

#### **4. DATOS FARMACÉUTICOS**

##### **4.1 Lista de excipientes**

L-histidina  
Ácido acético al 30% (para ajuste del pH)  
L-metionina  
Polisorbato 20  
Cloruro de sodio  
D-Sacarosa  
Agua para preparaciones inyectables

##### **4.2 Incompatibilidades**

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

##### **4.3 Periodo de validez**

Vial: 30 meses

*El producto no deberá ser utilizado si la fecha de expiración (EXP), que figura en el envase del producto, no se encuentra vigente.*

##### **4.4 Precauciones especiales de conservación**

Conservar en nevera (2 °C – 8 °C).  
No congelar.  
Mantener el vial en el embalaje original para protegerlo de la luz.  
Antes de su uso, el vial sin abrir puede ser conservado a temperatura ambiente, de 20 °C a 25 °C, en el embalaje original, hasta 24 horas.  
Asegurar que la inyección se administra inmediatamente después de la preparación de la dosis.

##### **4.5 Naturaleza y contenido del envase**

0,24 ml de solución estéril, en un vial de vidrio con un tapón recubierto de caucho sellado con una tapa de aluminio con un disco de plástico amarillo abatible.

El envase contiene 1 vial y 1 aguja roma de transferencia con filtro (calibre 18 x 1½ pulgadas, 1,2 mm x 40 mm, 5 µm).

##### **4.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones**

No agitar.

Vabysmo se debe inspeccionar visualmente al sacarlo de la nevera y antes de la administración. Si se ven partículas visibles o turbidez, Vabysmo no debe utilizarse.

#### *Vial*

El vial contiene más de la dosis recomendada de 6 mg. El volumen del vial (0,24 mL) no se usa en su totalidad. El exceso de volumen debe ser retirado antes de la inyección. Inyectar el volumen total del vial resulta en sobredosis. La dosis de inyección debe ser ajustada a la marca de 0,05 mL, es decir, 6 mg de faricimab.

El contenido del vial y de la aguja de transferencia con filtro son estériles y de un solo uso. No lo use si el envase, el vial y/o la aguja de transferencia con filtro están dañados o caducados. En el inserto se proporcionan instrucciones detalladas para su uso.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

*Se recomienda consultar al médico o químico farmacéutico, según proceda, para cualquier aclaración sobre la utilización del producto.*

**Fecha de revisión: febrero 2025**

|                                                                    |
|--------------------------------------------------------------------|
| <b>Producto biológico: Guárdese fuera del alcance de los niños</b> |
|--------------------------------------------------------------------|