

FACHINFORMATION ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Vabysmo 120 mg/ml Injektionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Faricimab ist ein humanisierter Antikörper, der in einer Zellkultur aus Säugetierzellen (Ovarialzellen des chinesischen Hamsters) durch rekombinante DNA-Technologie hergestellt wird.

Ein ml Lösung enthält 120 mg Faricimab.

Jede Durchstechflasche enthält 28,8 mg Faricimab in 0,24 ml Lösung. Dies ergibt eine verwendbare Menge zur Abgabe einer Einzeldosis von 0,05 ml Lösung, die 6 mg Faricimab enthält.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung

Klare bis opaleszente, farblose bis bräunlich-gelbe Lösung mit einem pH-Wert von 5,5 und einer Osmolalität von 270 - 370 mOsm/kg.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Vabysmo wird angewendet zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit:

- neovaskulärer (feuchter) altersabhängiger Makuladegeneration (nAMD),
- einer Visusbeeinträchtigung infolge eines diabetischen Makulaödems (DMÖ).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dieses Arzneimittel muss von einem qualifizierten Arzt mit Erfahrung in der Durchführung intravitrealer Injektionen appliziert werden. Jede Durchstechflasche ist nur für die Behandlung eines einzigen Auges zu verwenden.

Dosierung

Neovaskuläre (feuchte) altersabhängige Makuladegeneration (nAMD)

Die empfohlene Dosis beträgt 6 mg (0,05 ml Lösung), angewendet als intravitreale Injektion alle 4 Wochen (monatlich) für die ersten 4 Dosen.

Anschließend wird 20 und/oder 24 Wochen nach Einleitung der Behandlung eine Beurteilung der Krankheitsaktivität basierend auf den anatomischen und/oder visuellen Befunden empfohlen, um die

Behandlung an den individuellen Patienten anpassen zu können. Bei Patienten ohne Krankheitsaktivität ist eine Verabreichung von Faricimab alle 16 Wochen (4 Monate) zu erwägen. Bei Patienten mit Krankheitsaktivität ist eine Behandlung alle 8 Wochen (2 Monate) oder 12 Wochen (3 Monate) zu erwägen. Für Behandlungsintervalle von 8 Wochen oder weniger zwischen den Injektionen gibt es nur begrenzte Sicherheitsdaten. Die Kontrolle zwischen den Injektionsterminen ist in Abhängigkeit vom Zustand des Patienten und nach Ermessen des Arztes zu planen, es besteht jedoch keine Notwendigkeit einer monatlichen Kontrolle zwischen den Injektionen.

Visusbeeinträchtigung infolge eines diabetischen Makulaödems (DMÖ)

Die empfohlene Dosis beträgt 6 mg (0,05 ml Lösung), angewendet als intravitreale Injektion alle 4 Wochen (monatlich) für die ersten 4 Dosen.

Anschließend wird die Behandlung in Abhängigkeit von der Krankheitsaktivität („Treat and Extend“) individuell angepasst. Basierend auf der ärztlichen Beurteilung der anatomischen und/oder visuellen Befunde des Patienten kann das Dosierungsintervall in Schritten von bis zu 4 Wochen auf bis zu 16 Wochen (4 Monate) verlängert werden. Wenn sich die anatomischen und/oder visuellen Befunde ändern, ist das Behandlungsintervall entsprechend anzupassen und eine Intervallverkürzung ist vorzunehmen, wenn sich anatomische und/oder visuelle Befunde verschlechtern (siehe Abschnitt 5.1). Behandlungsintervalle mit weniger als 4 Wochen zwischen den Injektionen wurden nicht untersucht. Die Kontrolle zwischen den Injektionsterminen ist in Abhängigkeit vom Zustand des Patienten und nach Ermessen des Arztes zu planen, es besteht jedoch keine Notwendigkeit einer monatlichen Kontrolle zwischen den Injektionen.

Dauer der Behandlung

Dieses Arzneimittel ist für die Langzeitbehandlung bestimmt. Wenn die visuellen und/oder anatomischen Befunde darauf hinweisen, dass der Patient von einer fortgesetzten Behandlung nicht profitiert, ist die Behandlung abzubrechen.

Verspätete oder versäumte Dosis

Wenn eine Dosis verspätet verabreicht oder ausgelassen wurde, ist der Patient zum nächstmöglichen Termin vom Arzt zu untersuchen und die Dosierung nach Ermessen des Arztes weiterzuführen.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

Bei Patienten ≥ 65 Jahre ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2). Zu nAMD-Patienten über 85 Jahre liegen nur begrenzte Sicherheitsdaten vor (siehe Abschnitt 4.4).

Nierenfunktionsstörung

Bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

Leberfunktionsstörung

Bei Patienten mit Leberfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

Kinder und Jugendliche

In den Indikationen nAMD und DMÖ gibt es in der pädiatrischen Bevölkerungsgruppe keine relevante Verwendung für dieses Arzneimittel.

Art der Anwendung

Nur zur intravitrealen Anwendung.

Vabysmo ist vor der Anwendung visuell auf Schwebstoffe und Verfärbungen zu prüfen. Bei Vorhandensein von Schwebstoffen oder Verfärbungen darf die Durchstechflasche nicht verwendet werden.

Das intravitreale Injektionsverfahren muss unter aseptischen Bedingungen durchgeführt werden. Dies beinhaltet eine chirurgische Händedesinfektion, ein steriles Abdecktuch sowie ein steriles Augenlid-Spekulum (oder Äquivalent). Vor dem intravitrealen Verfahren ist eine sorgfältige Anamnese des Patienten hinsichtlich Überempfindlichkeitsreaktionen durchzuführen (siehe Abschnitt 4.8). Vor der Injektion ist eine adäquate Anästhesie vorzunehmen und ein topisches Breitspektrum-Mikrobizid zur Desinfektion der periokularen Haut, des Augenlids und der Augenoberfläche anzuwenden.

Die Injektionsnadel ist 3,5 bis 4,0 mm posterior zum Limbus in den Glaskörper einzuführen. Dabei ist der horizontale Meridian zu vermeiden und in Richtung Bulbusmitte zu zielen. Danach wird das Injektionsvolumen von 0,05 ml langsam injiziert; für nachfolgende Injektionen sind andere Stellen der Sklera zu verwenden.

Nach der Injektion ist nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

Unmittelbar nach der intravitrealen Injektion sind die Patienten auf eine Erhöhung des intraokularen Drucks zu überwachen. Eine geeignete Überwachung kann aus einer Kontrolle der Perfusion des Sehnervenkopfes oder einer Tonometrie bestehen. Falls erforderlich sollte sterile Ausrüstung zur Durchführung einer Parazentese zur Verfügung stehen.

Nach der intravitrealen Injektion sind die Patienten anzuweisen, alle Symptome, die auf eine Endophthalmitis hinweisen (z. B. Sehverlust, Augenschmerzen, Rötungen des Auges, Photophobie, verschwommenes Sehen), unverzüglich zu melden.

Hinweise zur Handhabung des Arzneimittels vor der Anwendung siehe Abschnitt 6.6.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Aktive oder vermutete okulare oder periokulare Infektionen.

Aktive intraokulare Entzündung.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Rückverfolgbarkeit

Um die Rückverfolgbarkeit biologischer Arzneimittel zu verbessern, müssen die Bezeichnung des Arzneimittels und die Chargenbezeichnung des angewendeten Arzneimittels eindeutig dokumentiert werden.

Durch die intravitreale Injektion bedingte Reaktionen

Intravitreale Injektionen einschließlich jener von Faricimab wurden mit Endophthalmitis, intraokularer Entzündung, rhegmatogener Netzhautablösung und Netzhaut einriss in Verbindung gebracht (siehe Abschnitt 4.8). Vabysmo muss immer unter ordnungsgemäßen aseptischen Bedingungen injiziert werden. Die Patienten sollten angewiesen werden, alle Symptome, wie beispielsweise Schmerzen, Sehverlust, Photophobie, verschwommenes Sehen, Mouches volantes oder Rötung, die auf eine Endophthalmitis oder eine der oben aufgeführten Nebenwirkungen hinweisen, unverzüglich zu melden, um eine sofortige und angemessene Behandlung zu ermöglichen. Patienten mit häufigeren Injektionen können ein erhöhtes Risiko für eingriffsbedingte Komplikationen haben.

Erhöhung des intraokularen Drucks

Eine vorübergehende Erhöhung des intraokularen Drucks (IOD) wurde innerhalb von 60 Minuten nach intravitrealen Injektionen einschließlich jener von Faricimab beobachtet (siehe Abschnitt 4.8). Besondere Vorsicht ist bei Patienten mit schlecht eingestelltem Glaukom geboten (Vabysmo darf nicht injiziert werden, solange der Augeninnendruck ≥ 30 mmHg beträgt). In allen Fällen müssen sowohl der IOD als auch die Perfusion des Sehnervenkopfes kontrolliert und bei Bedarf angemessen behandelt werden.

Systemische Wirkungen

Nach der intravitrealen Injektion von Inhibitoren des vaskulären endothelialen Wachstumsfaktors (*vascular endothelial growth factor* - VEGF) wurden systemische unerwünschte Ereignisse einschließlich arterieller thromboembolischer Ereignisse beschrieben und es besteht ein theoretisches Risiko, dass diese mit der VEGF-Hemmung in Zusammenhang stehen. In den klinischen Studien mit Faricimab bei Patienten mit nAMD und DMÖ wurde eine niedrige Inzidenzrate arterieller thromboembolischer Ereignisse beobachtet. Es gibt nur begrenzte Daten zur Sicherheit einer Behandlung mit Faricimab bei DMÖ-Patienten mit hohem Blutdruck ($\geq 140/90$ mmHg) und Gefäßerkrankungen sowie bei nAMD-Patienten im Alter ≥ 85 Jahren.

Immunogenität

Da es sich um ein therapeutisches Protein handelt, besteht bei Faricimab die Möglichkeit einer Immunogenität (siehe Abschnitt 4.8). Die Patienten sollten angewiesen werden, ihren Arzt über Anzeichen oder Symptome einer intraokularen Entzündung zu informieren, wie z. B. Sehverlust, Augenschmerzen, erhöhte Lichtempfindlichkeit, Mouches volantes oder Verschlechterung einer Augenrötung, die ein klinisches Anzeichen für eine Überempfindlichkeit gegenüber Faricimab sein könnten (siehe Abschnitt 4.8).

Beidseitige Behandlung

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Faricimab bei gleichzeitiger Anwendung in beiden Augen wurde nicht untersucht. Eine bilaterale Behandlung könnte zu bilateralen Nebenwirkungen am Auge und/oder möglicherweise zu einer erhöhten systemischen Exposition führen, was das Risiko systemischer Nebenwirkungen erhöhen könnte. Bis Daten zur bilateralen Anwendung vorliegen, stellt dies ein theoretisches Risiko für Faricimab dar.

Gleichzeitige Anwendung anderer Anti-VEGF-Arzneimittel

Es liegen keine Daten zur gleichzeitigen Anwendung von Faricimab mit anderen Anti-VEGF-Arzneimitteln am selben Auge vor. Faricimab ist nicht gleichzeitig mit anderen Anti-VEGF-Arzneimitteln zu verabreichen (systemisch oder okular).

Aussetzen der Behandlung

In folgenden Fällen sollte die Behandlung ausgesetzt werden:

- Rhegmatogene Netzhautablösung, Makulaforamen Stadium 3 oder 4, Netzhautabriss; die Behandlung ist erst wieder aufzunehmen, wenn eine adäquate Korrektur durchgeführt wurde.
- Behandlungsbedingte Abnahme der bestkorrigierten Sehschärfe (*best corrected visual acuity* - BCVA) um ≥ 30 Buchstaben im Vergleich zur letzten Untersuchung der Sehschärfe; die Behandlung sollte nicht früher als zum nächsten vorgesehenen Termin fortgesetzt werden.
- Ein intraokularer Druck ≥ 30 mmHg.
- Eine subretinale Blutung mit Beteiligung der Fovea centralis oder, wenn die Größe der Blutung ≥ 50 % der Gesamtfläche der Läsion umfasst.

- Durchgeführte oder geplante intraokulare Operation innerhalb der vergangenen oder kommenden 28 Tage; die Behandlung sollte nicht früher als zum nächsten vorgesehenen Termin fortgesetzt werden.

Einriss des retinalen Pigmentepithels

Risikofaktoren für die Entwicklung eines Einrisses des retinalen Pigmentepithels (RPE) nach einer Anti-VEGF-Therapie wegen einer nAMD sind großflächige und/oder starke Abhebungen des retinalen Pigmentepithels. Bei Patienten mit diesen Risikofaktoren für Einrisse des RPE ist bei der Einleitung einer Therapie mit Faricimab Vorsicht geboten. Ein Einriss des RPE ist eine Komplikation der Abhebung des Pigmentepithels (*pigment epithelial detachment* - PED) bei Patienten mit nAMD. RPE-Einrisse kommen häufig vor bei nAMD-Patienten mit PED, die mit Anti-VEGF-Mitteln einschließlich Faricimab intravitreal behandelt werden. In der Faricimab-Gruppe war die Rate der RPE-Einrisse höher (2,9 %) als in der Aflibercept-Gruppe (1,4 %). Die meisten Ereignisse traten während der Aufsättigungsphase auf und waren leicht bis mäßig, ohne Auswirkungen auf das Sehvermögen.

Populationen mit begrenzten Daten

Es liegen nur begrenzte Daten zur Behandlung von nAMD-Patienten ≥ 85 Jahren und DMÖ-Patienten mit Typ-I-Diabetes, Patienten mit einem HbA1c-Wert über 10 %, Patienten mit hohem Risiko für eine proliferative diabetische Retinopathie (DR), hohem Blutdruck ($\geq 140/90$ mmHg) und Gefäßerkrankungen sowie zu anhaltenden Dosierungsintervallen, die kürzer als alle 8 Wochen sind, und von nAMD- und DMÖ-Patienten mit aktiven systemischen Infektionen, vor. Zu anhaltenden Dosierungsintervallen von 8 Wochen und weniger liegen nur begrenzte Sicherheitsinformationen vor und diese können mit einem höheren Risiko für okuläre und systemische Nebenwirkungen, einschließlich schwerwiegender Nebenwirkungen, verbunden sein. Es gibt auch keine Erfahrungen mit der Behandlung mit Faricimab bei diabetischen Patienten mit unkontrollierter Hypertonie. Der Arzt sollte diesen Mangel an Informationen bei der Behandlung solcher Patienten berücksichtigen.

Natriumgehalt

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Dosis, d. h., es ist nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt. Basierend auf der Biotransformation und Elimination von Faricimab (siehe Abschnitt 5.2) sind keine Wechselwirkungen zu erwarten. Faricimab ist jedoch nicht gleichzeitig mit anderen systemischen oder okulären Anti-VEGF-Arzneimitteln zu verabreichen (siehe Abschnitt 4.4).

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter

Frauen im gebärfähigen Alter müssen während der Behandlung sowie nach der letzten intravitrealen Injektion von Faricimab für mindestens 3 Monate eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden.

Schwangerschaft

Zur Anwendung von Faricimab bei Schwangeren liegen keine oder nur begrenzte Daten vor. Die systemische Exposition durch Faricimab nach okularer Anwendung ist gering, jedoch muss Faricimab aufgrund seines Wirkmechanismus (VEGF-Hemmung) als potentiell teratogen und embryo-/fetotoxisch eingeschätzt werden (siehe Abschnitt 5.3).

Faricimab darf während der Schwangerschaft nicht angewendet werden, es sei denn, der potenzielle Nutzen überwiegt das potenzielle Risiko für den Fetus.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Faricimab in die Muttermilch übergeht. Ein Risiko für das gestillte Neugeborene/den Säugling kann nicht ausgeschlossen werden. Vabysmo darf während der Stillzeit nicht angewendet werden. Es muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen abubrechen ist oder ob die Behandlung mit Faricimab abubrechen ist bzw. auf die Behandlung mit Faricimab verzichtet werden soll. Dabei ist sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie für die Frau zu berücksichtigen.

Fertilität

In einer 6-monatigen Studie mit Faricimab an Cynomolgus-Affen wurden keine Auswirkungen auf die Reproduktionsorgane oder die Fertilität beobachtet (siehe Abschnitt 5.3).

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Vabysmo hat einen geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Vorübergehende Sehstörungen können nach der intravitrealen Injektion und der damit einhergehenden Augenuntersuchung auftreten. Patienten sollten kein Fahrzeug führen und keine Maschinen bedienen, bis sich ihr Sehvermögen wieder ausreichend erholt hat.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen waren Katarakt (11 %), Bindehautblutung (7 %), erhöhter IOD (4 %), Mouches volantes (4 %), Augenschmerzen (3 %) und Einriss des retinalen Pigmentepithels (nur nAMD) (3 %).

Die schwerwiegendsten Nebenwirkungen waren Uveitis (0,5 %), Vitritis (0,3 %), Endophthalmitis (0,3 %), Netzhautteinriss (0,2 %) und rhegmatogene Netzhautablösung (< 0,1 %) (siehe Abschnitt 4.4).

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die in klinischen Studien berichteten Nebenwirkungen sind nach MedDRA-Systemorganklassen aufgelistet und entsprechend ihrer Häufigkeit nach folgender Konvention geordnet: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), selten ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe sind die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Tabelle 1: Häufigkeit von Nebenwirkungen

MedDRA-Systemorganklasse	Häufigkeitskategorie
Augenerkrankungen	
Katarakt	Sehr häufig
Bindehautblutung	Häufig
Mouches volantes	Häufig
Einriss des retinalen Pigmentepithels (nur nAMD)	Häufig
Erhöhter intraokularer Druck	Häufig
Augenschmerzen	Häufig
Verstärkte Tränensekretion	Häufig
Augenreizung	Gelegentlich
Glaskörperblutung	Gelegentlich
Augenbeschwerden	Gelegentlich
Augenjucken	Gelegentlich

MedDRA-Systemorganklasse	Häufigkeitskategorie
Hornhautabschürfung	Gelegentlich
Okuläre Hyperämie	Gelegentlich
Verschwommenes Sehen	Gelegentlich
Iritis	Gelegentlich
Uveitis	Gelegentlich
Iridozyklitis	Gelegentlich
Vitritis	Gelegentlich
Fremdkörpergefühl	Gelegentlich
Endophthalmitis	Gelegentlich
Netzhauteinriss	Gelegentlich
Bindehauthyperämie	Gelegentlich
Verminderte Sehschärfe	Gelegentlich
Vorübergehend verminderte Sehschärfe	Selten
Rhegmatogene Netzhautablösung	Selten

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Produktklassenbezogene Nebenwirkungen

Nach intravitrealer Anwendung von VEGF-Inhibitoren besteht ein theoretisches Risiko für arterielle thromboembolische Ereignisse, einschließlich Schlaganfall und Myokardinfarkt. In den klinischen Studien mit Faricimab bei Patienten mit nAMD und DMÖ wurde eine geringe Inzidenzrate arterieller thromboembolischer Ereignisse beobachtet (siehe Abschnitt 4.4). Über die Indikationen hinweg wurden keine nennenswerten Unterschiede zwischen den mit Faricimab und den mit dem Vergleichspräparat behandelten Gruppen festgestellt.

Immunogenität

Bei Patienten, die mit Faricimab behandelt werden, besteht die Möglichkeit einer Immunantwort (siehe Abschnitt 4.4). Nach Gabe von Faricimab bis zu 48 (nAMD) bzw. 100 (DMÖ) Wochen waren bei ca. 10,4 % und 9,6 % der Patienten mit nAMD bzw. DMÖ behandlungsbedingte Anti-Faricimab-Antikörper nachweisbar. Die klinische Bedeutung von Anti-Faricimab-Antikörpern für die Sicherheit ist derzeit unklar. Die Inzidenz intraokularer Entzündungen lag bei anti-Faricimab-Antikörper-positiven Patienten bei 5/75 (6,7 %; nAMD) und 15/128 (11,7 %; DMÖ) und bei anti-Faricimab-Antikörper-negativen Patienten bei 7/582 (1,2 %; nAMD) und 5/1 124 (0,4 %; DMÖ). Die Inzidenz schwerwiegender okulärer Nebenwirkungen lag bei anti-Faricimab-Antikörper-positiven Patienten bei 3/75 (4,0 %; nAMD) und 14/128 (10,9 %; DMÖ) und bei anti-Faricimab-Antikörper-negativen Patienten bei 8/582 (1,4 %; nAMD) und 45/1 124 (4,0 %; DMÖ). Anti-Faricimab-Antikörper standen nicht in Verbindung mit Auswirkungen auf die klinische Wirksamkeit oder die systemische Pharmakokinetik.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das nationale Meldesystem anzuzeigen:

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen
 Traisengasse 5
 1200 WIEN
 ÖSTERREICH
 Fax: + 43 (0) 50 555 36207
 Website: <http://www.basg.gv.at/>

4.9 Überdosierung

Eine Überdosierung mit einem größeren als dem empfohlenen Injektionsvolumen kann zu einem Anstieg des Augeninnendrucks führen. Im Falle einer Überdosierung muss der IOD überwacht und, sofern dies vom behandelnden Arzt für erforderlich gehalten wird, eine geeignete Behandlung eingeleitet werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Ophthalmika, antineovaskuläre Mittel, ATC-Code: S01LA09

Wirkmechanismus

Faricimab ist ein humanisierter bispezifischer Immunglobulin-G1 (IgG1)-Antikörper, der durch Hemmung von zwei unterschiedlichen Signalwegen wirkt, indem er sowohl Angiotensin-2 (Ang-2) als auch den vaskulären endothelialen Wachstumsfaktor A (VEGF-A) neutralisiert.

Ang-2 verursacht eine vaskuläre Instabilität, indem es die Destabilisierung des Endothels, den Verlust von Perizyten und die pathologische Angiogenese fördert und so die vaskuläre Leckage und Entzündung verstärkt. Außerdem sensibilisiert es die Blutgefäße für die Aktivität von VEGF-A, was zu einer weiteren Destabilisierung der Gefäße führt. Ang-2 und VEGF-A erhöhen synergistisch die Gefäßpermeabilität und stimulieren die Neovaskularisation.

Durch die duale Hemmung von Ang-2 und VEGF-A reduziert Faricimab die Gefäßpermeabilität und Entzündung, hemmt die pathologische Angiogenese und stellt die Gefäßstabilität wieder her.

Pharmakodynamische Wirkungen

In den vier nachstehend beschriebenen Phase-III-Studien wurde ab Tag 7 eine Verminderung der medianen okularen Konzentrationen von freiem Ang-2 und freiem VEGF-A gegenüber dem Ausgangswert beobachtet.

nAMD

In den Studien TENAYA und LUCERNE wurden objektive, prä-spezifizierte visuelle und anatomische Kriterien sowie die klinische Einschätzung des behandelnden Arztes als Entscheidungsgrundlage für die Behandlung zu den Beurteilungszeitpunkten der Krankheitsaktivität (Woche 20 und Woche 24) verwendet.

Unter Faricimab wurden ab Behandlungsbeginn bis Woche 48 Verringerungen der zentralen Teilfelddicke (*Central Subfield Thickness* - CST) beobachtet, die mit jenen unter Aflibercept vergleichbar waren. Die mittlere CST-Reduktion ab Behandlungsbeginn bis zu den Kontrolluntersuchungen zum primären Endpunkt (gemittelt in den Wochen 40 - 48) betrug in den Studien TENAYA und LUCERNE -137 µm bzw. -137 µm für Faricimab bei einer Gabe bis zu alle 16 Wochen (Q16W) gegenüber -129 µm bzw. -131 µm unter Aflibercept.

In Woche 48 zeigte sich in beiden Studien eine vergleichbare Wirkung von Faricimab und Aflibercept auf die Reduktion von IRF, SRF und Pigmentepithelabhebung. Auch die Veränderung der Gesamtfläche der CNV-Läsionen und die Reduktion des CNV-Bereichs mit Leckage waren bei den Patienten in den Behandlungsarmen mit Faricimab und Aflibercept vergleichbar.

DMÖ

In den Studien YOSEMITE und RHINE waren anatomische Parameter im Zusammenhang mit dem Makulaödem Teil der Beurteilung der Krankheitsaktivität, die die Behandlungsentscheidungen leitete.

In der Studie YOSEMITE war die mittlere CST-Reduktion gegenüber dem Ausgangswert bei den Kontrolluntersuchungen zum primären Endpunkt (gemittelt in den Wochen 48 - 56) numerisch größer als unter Aflibercept. Sie lag bei den Patienten, denen Faricimab alle 8 Wochen bzw. Faricimab mit einem anpassbaren Dosierungsintervall von bis zu alle 16 Wochen verabreicht wurde, bei $-207 \mu\text{m}$ bzw. $-197 \mu\text{m}$, im Vergleich zu $-170 \mu\text{m}$ bei Patienten, denen Aflibercept alle 8 Wochen verabreicht wurde; in der Studie RHINE lagen die Ergebnisse bei $196 \mu\text{m}$, $188 \mu\text{m}$ bzw. $170 \mu\text{m}$. Im Verlauf des zweiten Jahres wurde eine konsistente CST-Reduktion beobachtet. In beiden Studien erreichte ein größerer Anteil der Patienten in beiden Behandlungsarmen mit Faricimab im Vergleich zum Aflibercept-Behandlungsarm im Verlauf des zweiten Jahres das Nichtvorhandensein von IRF und das Nichtvorhandensein eines DMÖ (definiert als Erreichen einer CST unter $325 \mu\text{m}$).

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

nAMD

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Faricimab wurde in den beiden randomisierten, multizentrischen, doppelblinden, aktiv kontrollierten 2-jährigen Nicht-Unterlegenheits-Studien TENAYA und LUCERNE bei Patienten mit nAMD untersucht. Insgesamt wurden 1 329 Patienten in diese Studien aufgenommen und 1 326 Patienten erhielten mindestens eine Dosis (664 Faricimab). Das Alter der Patienten reichte von 50 bis 99 Jahren mit einem Durchschnittsalter [Standardabweichung; SD] von 75,9 [8,6] Jahren.

In beiden Studien wurden die Patienten im Verhältnis 1:1 einem von zwei Behandlungsarmen randomisiert zugeteilt:

- Faricimab 6 mg bis zu alle 16 Wochen nach vier initialen monatlichen Dosen
- Aflibercept 2 mg alle 8 Wochen nach drei initialen monatlichen Dosen

Nach den ersten vier monatlichen Dosen (Wochen 0, 4, 8 und 12) erhielten die Patienten, die dem Behandlungsarm mit Faricimab randomisiert zugeteilt waren, ihre Dosis alle 16 Wochen, alle 12 Wochen oder alle 8 Wochen, basierend auf einer Beurteilung der Krankheitsaktivität in den Wochen 20 und 24. Dies erfolgte anhand objektiver, prä-spezifizierter visueller und anatomischer Kriterien sowie der klinischen Beurteilung durch den behandelnden Arzt. Die festgelegten Dosierungsintervalle wurden bei den Patienten bis Woche 60 ohne zusätzliche Therapie beibehalten.

Ergebnisse

Beide Studien zeigten die Wirksamkeit bezüglich des primären Endpunkts, der definiert war als mittlere Veränderung der BCVA gegenüber dem Ausgangswert, gemittelt über die Untersuchungstermine in Woche 40, 44 und 48 und gemessen anhand des Buchstaben-Scores der *Early Treatment Diabetic Retinopathy Study* (ETDRS) (Tabelle 2). In beiden Studien hatten die mit Faricimab bis zu alle 16 Wochen behandelten Patienten eine mittlere Veränderung der BCVA gegenüber dem Ausgangswert, welche der unter Aflibercept alle 8 Wochen nicht unterlegen war. Die Verbesserungen der BCVA ab Behandlungsbeginn bis Woche 48 sind in Abbildung 1 dargestellt.

Der Anteil der Patienten unter den verschiedenen Behandlungsintervallen in Woche 48 betrug in den Studien TENAYA bzw. LUCERNE:

- Alle 16 Wochen, 46 % bzw. 45 %
- Alle 12 Wochen, 34 % bzw. 33 %
- Alle 8 Wochen, 20 % bzw. 22 %

Tabelle 2: Wirksamkeitsergebnisse bei den Kontrolluntersuchungen zum primären Endpunkt^a in den Studien TENAYA und LUCERNE

Wirksamkeitsergebnisse	TENAYA		LUCERNE	
	Faricimab bis zu alle 16 Wochen n = 334	Aflibercept alle 8 Wochen n = 337	Faricimab bis zu alle 16 Wochen n = 331	Aflibercept alle 8 Wochen n = 327
Mittlere Veränderung der BCVA gegenüber dem Ausgangswert, gemessen anhand des ETDRS-Buchstaben-Scores (95%-KI)	5,8 (4,6; 7,1)	5,1 (3,9; 6,4)	6,6 (5,3; 7,8)	6,6 (5,3; 7,8)
Unterschied im <i>LS-Mean</i> (95%-KI)	0,7 (-1,1; 2,5)		0,0 (-1,7; 1,8)	
Anteil der Patienten mit Zuwachs von ≥ 15 Buchstaben gegenüber dem Ausgangswert (CMH-gewichteter Anteil, 95%-KI)	20,0 % (15,6 %; 24,4 %)	15,7 % (11,9 %; 19,6 %)	20,2 % (15,9 %; 24,6 %)	22,2 % (17,7 %; 26,8 %)
Unterschied im CMH-gewichteten %-Wert (95%-KI)	4,3 % (-1,6 %; 10,1 %)		-2,0 % (-8,3 %; 4,3 %)	
Anteil der Patienten mit Vermeidung des Verlusts von ≥ 15 Buchstaben gegenüber dem Ausgangswert (CMH-gewichteter Anteil, 95%-KI)	95,4 % (93,0 %; 97,7 %)	94,1 % (91,5 %; 96,7 %)	95,8 % (93,6 %; 98,0 %)	97,3 % (95,5 %; 99,1 %)
Unterschied im CMH-gewichteten %-Wert (95%-KI)	1,3 % (-2,2 %; 4,8 %)		-1,5 % (-4,4 %; 1,3 %)	

^aDurchschnitt der Wochen 40, 44 und 48

BCVA: Bestkorrigierte Sehschärfe

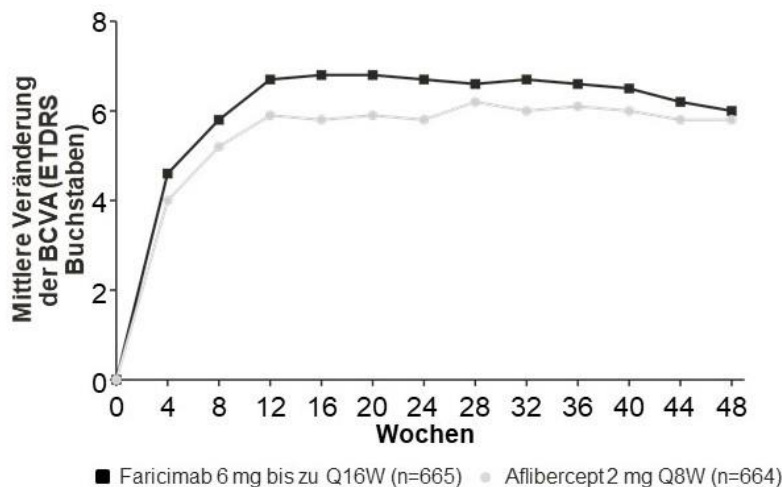
ETDRS: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study

KI: Konfidenzintervall

LS: Least Squares (kleinste Fehlerquadrate)

CMH: Cochran-Mantel-Haenszel-Methode; ein statistischer Test, der eine Schätzung einer Assoziation mit einem binären Ergebnis erstellt und zur Beurteilung kategorischer Variablen verwendet wird.

Abbildung 1: Mittlere Veränderung der Sehschärfe von Behandlungsbeginn bis Woche 48; kombinierte Daten der Studien TENAYA und LUCERNE



Sowohl in der Studie TENAYA als auch in der Studie LUCERNE waren die Verbesserungen der BCVA und der CST in Woche 60 gegenüber dem Ausgangswert in beiden Behandlungsarmen vergleichbar und stimmten mit jenen überein, die in Woche 48 beobachtet wurden.

Die Ergebnisse zur Wirksamkeit stimmten bei allen auswertbaren Subgruppen (z. B. nach Alter, Geschlecht, ethnischer Zugehörigkeit, Ausgangswert der Sehschärfe, Läsionstyp, Läsionsgröße), in jeder Studie und in der gepoolten Analyse mit den Ergebnissen in der Gesamtpopulation überein.

In allen Studien zeigte Faricimab bis zu alle 16 Wochen eine Verbesserung beim prä-spezifizierten Wirksamkeitsendpunkt der mittleren Veränderung des Gesamtscores des *National Eye Institute Visual Function Questionnaire* (NEI-VFQ-25) zwischen Behandlungsbeginn und Woche 48, die mit der unter Aflibercept alle 8 Wochen vergleichbar war und den Schwellenwert von 4 Punkten übertraf. Die Größenordnung dieser Veränderungen entspricht einem Zuwachs von 15 Buchstaben bei der BCVA.

Die Inzidenz okularer unerwünschter Ereignisse am Studienaughorn betrug 38,3 % bzw. 37,2 % und die Inzidenz nicht-okularer unerwünschter Ereignisse 52,1 % bzw. 54,8 % bis Woche 48 in den Faricimab- bzw. Aflibercept-Behandlungsarmen (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8).

DMÖ

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Faricimab wurde in zwei randomisierten, multizentrischen, doppelblinden, aktiv kontrollierten 2-jährigen Nicht-Unterlegenheits-Studien (YOSEMITE und RHINE) bei Patienten mit DMÖ untersucht. Insgesamt wurden 1 891 Patienten in die zwei Studien aufgenommen, wobei 1 622 (86 %) der Patienten bis Woche 100 an den Studien teilnahmen. Insgesamt 1 887 Patienten wurden bis Woche 56 mit mindestens einer Dosis behandelt (1 262 mit Faricimab). Das Alter der Patienten reichte von 24 bis 91 Jahren mit einem Durchschnittsalter [SD] von 62,2 [9,9] Jahren. Die Gesamtpopulation umfasste sowohl anti-VEGF-naive Patienten (78 %) als auch Patienten, die vor der Studienteilnahme bereits mit einem VEGF-Inhibitor behandelt worden waren (22 %). In beiden Studien wurden die Patienten im Verhältnis 1:1:1 einem der drei Behandlungsschemata randomisiert zugeteilt:

- Faricimab 6 mg alle 8 Wochen nach den ersten 6 monatlichen Dosen.
- Faricimab 6 mg bis zu alle 16 Wochen mit anpassbarem Dosierungsintervall verabreicht in 4-, 8-, 12- oder 16-Wochen-Intervallen, nach den ersten 4 monatlichen Dosen.
- Aflibercept 2 mg alle 8 Wochen nach den ersten 5 monatlichen Dosen.

In dem 16-Wochen-Behandlungsarm mit anpassbarem Dosierungsintervall folgte die Dosierung einem standardisierten Treat-and-Extend-Ansatz. Das Dosierungsintervall konnte in 4-Wochen-Schritten verlängert oder in 4- oder 8-Wochen-Schritten verkürzt werden, basierend auf anatomischen und/oder visuellen Befunden auf Grundlage von Daten, die ausschließlich bei Injektionsterminen der Studie erhoben wurden.

Ergebnisse

Beide Studien zeigten Wirksamkeit bezüglich des primären Endpunkts, der definiert war als mittlere Veränderung der BCVA gegenüber dem Ausgangswert nach 1 Jahr (Durchschnittswert der Untersuchungstermine in Woche 48, 52 und 56), gemessen anhand des ETDRS-Buchstaben-Score. In beiden Studien hatten die mit Faricimab bis zu alle 16 Wochen behandelten Patienten eine mittlere Veränderung der BCVA gegenüber dem Ausgangswert, die der der Patienten, die 1 Jahr mit Aflibercept alle 8 Wochen behandelt wurden, nicht unterlegen war. Diese Sehverbesserungen wurden im zweiten Jahr aufrechterhalten. Detaillierte Ergebnisse der beiden Studien sind in den Tabellen 3 und 4 sowie in Abbildung 2 dargestellt.

Nach den ersten 4 Monats-Dosen konnten die Patienten im Behandlungsarm mit Faricimab mit anpassbarem Dosierungsintervall von bis zu alle 16 Wochen bis zum Ende der Woche 96 insgesamt mindestens 6 und höchstens 21 Injektionen erhalten. In der Studie YOSEMITE bzw. der Studie RHINE erreichten in Woche 52 74 % bzw. 71 % der Patienten in dem 16-Wochen-Behandlungsarm mit anpassbarem Dosierungsintervall mit Faricimab ein Dosierungsintervall von alle 16 Wochen bzw. alle 12 Wochen (53 % bzw. 51 % alle 16 Wochen, 21 % bzw. 20 % alle 12 Wochen). Von diesen Patienten erhielten 75 % in der Studie YOSEMITE und 84 % in der Studie RHINE das Dosierungsintervall von mindestens alle 12 Wochen ohne Intervallverkürzung auf weniger als alle 12 Wochen bis zum Ende der Woche 96 aufrecht; von den Patienten mit einem Dosierungsintervall von alle 16 Wochen in Woche 52 erhielten 70 % (YOSEMITE) bzw. 82 % (RHINE) das Dosierungsintervall von alle 16 Wochen ohne Intervallverkürzung bis zum Ende der Woche 96 aufrecht. In Woche 96 hatten 78 % der Patienten im Behandlungsarm mit Faricimab mit anpassbarem Dosierungsintervall von bis zu alle 16 Wochen in beiden Studien ein Dosierungsintervall von alle 16 Wochen oder alle 12 Wochen erreicht (60 % bzw. 64 % alle 16 Wochen, 18 % bzw. 14 % alle 12 Wochen). Bei 4 % bzw. 6 % der Patienten wurde das Dosierungsintervall auf alle 8 Wochen ausgeweitet und mit einem Dosierungsintervall von höchstens alle 8 Wochen bis zum Ende der Woche 96 beibehalten; lediglich 3 % bzw. 5 % der Patienten in der Studie YOSEMITE oder RHINE wurden mit einem Dosierungsintervall von alle 4 Wochen behandelt.

Detaillierte Ergebnisse aus der Analyse der Studien YOSEMITE und RHINE sind in den Tabellen 3 und 4 sowie in Abbildung 2 dargestellt.

Tabelle 3: Wirksamkeitsergebnisse bei den Kontrolluntersuchungen zum primären Endpunkt in Jahr 1^a sowie in Jahr 2^b in der Studie YOSEMITE

Wirksamkeitsergebnisse	YOSEMITE					
	Jahr 1			Jahr 2		
	Faricimab alle 8 Wochen n = 315	Faricimab mit anpassbarem Dosierungsintervall von bis zu alle 16 Wochen n = 313	Aflibercept alle 8 Wochen n = 312	Faricimab alle 8 Wochen n = 262	Faricimab mit anpassbarem Dosierungsintervall von bis zu alle 16 Wochen n = 270	Aflibercept alle 8 Wochen n = 259
Mittlere Veränderung der BCVA gegenüber dem Ausgangswert, gemessen anhand des ETDRS-Buchstaben-Scores (97,5%-KI für Jahr 1 und 95%-KI für Jahr 2)	10,7 (9,4; 12,0)	11,6 (10,3; 12,9)	10,9 (9,6; 12,2)	10,7 (9,4; 12,1)	10,7 (9,4; 12,1)	11,4 (10,0; 12,7)
Unterschied im <i>LS-Mean</i> (97,5%-KI für Jahr 1, 95%-KI für Jahr 2)	-0,2 (-2,0; 1,6)	0,7 (-1,1; 2,5)		-0,7 (-2,6; 1,2)	-0,7 (-2,5; 1,2)	
Anteil der Patienten mit Zunahme der BCVA um mindestens 15 Buchstaben gegenüber dem Ausgangswert (CMH-gewichteter Anteil, 95%-KI für Jahr 1 und Jahr 2)	29,2 % (23,9 %; 34,5 %)	35,5 % (30,1 %; 40,9 %)	31,8 % (26,6 %; 37,0 %)	37,2 % (31,4 %; 42,9 %)	38,2 % (32,8 %; 43,7 %)	37,4 % (31,7 %; 43,0 %)
Unterschied im CMH-gewichteten %-Wert (95%-KI für Jahr 1 und Jahr 2)	-2,6 % (-10,0 %; 4,9 %)	3,5 % (-4,0 %; 11,1 %)		-0,2 % (-8,2 %; 7,8 %)	0,2 % (-7,6 %; 8,1 %)	
Anteil der Patienten mit Vermeidung eines BCVA-Verlustes von mindestens 15 Buchstaben gegenüber dem Ausgangswert (CMH-gewichteter	98,1 % (96,5 %; 99,7 %)	98,6 % (97,2 %; 100,0 %)	98,9 % (97,6 %; 100,0 %)	97,6 % (95,7 %; 99,5 %)	97,8 % (96,1 %; 99,5 %)	98,0 % (96,2 %; 99,7 %)

Wirksamkeits- ergebnisse	YOSEMITE					
	Jahr 1			Jahr 2		
	Faricimab alle 8 Wochen n = 315	Faricimab mit anpass- barem Dosierungs- intervall von bis zu alle 16 Wochen n = 313	Afliber- cept alle 8 Wochen n = 312	Faricimab alle 8 Wochen n = 262	Faricimab mit anpassbarem Dosierungs- intervall von bis zu alle 16 Wochen n = 270	Afliber- cept alle 8 Wo- chen n = 259
Anteil, 95%-KI für Jahr 1 und Jahr 2)						
Unterschied im CMH-gewichteten %-Wert (95%-KI für Jahr 1 und Jahr 2)	-0,8 % (-2,8 %; 1,3 %)	-0,3 % (-2,2 %; 1,5 %)		-0,4 % (-2,9 %; 2,2 %)	-0,2 % (-2,6 %; 2,2 %)	

^aDurchschnitt der Wochen 48, 52 und 56; ^bDurchschnitt der Wochen 92, 96 und 100

BCVA: Bestkorrigierte Sehschärfe

ETDRS: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study

LS: Least Squares (kleinste Fehlerquadrate)

KI: Konfidenzintervall

CMH: Cochran-Mantel-Haenszel-Methode; ein statistischer Test, der eine Schätzung einer Assoziation mit einem binären Ergebnis erstellt und zur Beurteilung kategorischer Variablen verwendet wird.

Hinweis: Der CMH-gewichtete %-Wert für den Aflibercept-Behandlungsarm wurde für den Vergleich von Faricimab alle 8 Wochen mit Aflibercept dargestellt; der entsprechende CMH-gewichtete %-Wert für den Vergleich von Faricimab mit anpassbarem Dosierungsintervall mit Aflibercept ist jedoch ähnlich wie der oben dargestellte Wert.

Tabelle 4: Wirksamkeitsergebnisse bei den Kontrolluntersuchungen zum primären Endpunkt in Jahr 1^a sowie in Jahr 2^b in der Studie RHINE

Wirksamkeits- ergebnisse	RHINE					
	Jahr 1			Jahr 2		
	Faricima b alle 8 Woche n n = 317	Faricimab mit anpass- barem Dosierungs -intervall von bis zu alle 16 Wochen n = 319	Afliber- cept alle 8 Wo- chen n = 315	Faricima b alle 8 Wo- chen n = 259	Faricimab mit anpass- barem Dosierungs -intervall von bis zu alle 16 Wochen n = 282	Afliber- cept alle 8 Woche n n = 254
Mittlere Veränderung der BCVA gegenüber dem Ausgangswert, gemessen anhand des ETDRS-Buchstaben- Scores (97,5%-KI für Jahr 1 und 95%-KI für Jahr 2)	11,8 (10,6; 13,0)	10,8 (9,6; 11,9)	10,3 (9,1; 11,4)	10,9 (9,5; 12,3)	10,1 (8,7; 11,5)	9,4 (7,9; 10,8)
Unterschied im <i>LS-Mean</i> (97,5%-KI für Jahr 1, 95%-KI für Jahr 2)	1,5 (-0,1; 3,2)	0,5 (-1,1; 2,1)		1,5 (-0,5; 3,6)	0,7 (-1,3; 2,7)	

Wirksamkeits- ergebnisse	RHINE					
	Jahr 1			Jahr 2		
	Faricima b alle 8 Woche n n = 317	Faricimab mit anpass- barem Dosierungs- intervall von bis zu alle 16 Wochen n = 319	Afliber- cept alle 8 Wo- chen n = 315	Faricima b alle 8 Wo- chen n = 259	Faricimab mit anpass- barem Dosierungs- intervall von bis zu alle 16 Wochen n = 282	Afliber- cept alle 8 Woche n n = 254
Anteil der Patienten mit Zunahme der BCVA um mindestens 15 Buchstaben gegenüber dem Ausgangswert (CMH-gewichteter Anteil, 95%-KI für Jahr 1 und Jahr 2)	33,8 % (28,4 %; 39,2 %)	28,5 % (23,6 %; 33,3 %)	30,3 % (25,0 % ; 35,5 %)	39,8 % (34,0 %; 45,6 %)	31,1 % (26,1 %; 36,1 %)	39,0 % (33,2 %; 44,8 %)
Unterschied im CMH-gewichteten %-Wert (95%-KI für Jahr 1 und Jahr 2)	3,5 % (-4,0 %; 11,1 %)	-2,0 % (-9,1 %; 5,2 %)		0,8 % (-7,4 %; 9,0 %)	-8 % (-15,7 %; 0,3 %)	
Anteil der Patienten mit Vermeidung eines BCVA-Verlustes von mindestens 15 Buchstaben gegenüber dem Ausgangswert (CMH-gewichteter Anteil, 95%-KI für Jahr 1 und Jahr 2)	98,9 % (97,6 %; 100,0 %)	98,7 % (97,4 %; 100,0 %)	98,6 % (97,2 % ; 99,9 %)	96,6 % (94,4 %; 98,8 %)	96,8 % (94,8 %; 98,9 %)	97,6 % (95,7 %; 99,5 %)
Unterschied im CMH-gewichteten %-Wert (95%-KI für Jahr 1 und Jahr 2)	0,3 % (-1,6 %; 2,1 %)	0,0 % (-1,8 %; 1,9 %)		-1,0 % (-3,9 %; 1,9 %)	-0,7 % (-3,5 %; 2,0 %)	

^aDurchschnitt der Wochen 48, 52 und 56; ^bDurchschnitt der Wochen 92, 96 und 100

BCVA: Bestkorrigierte Sehschärfe

ETDRS: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study

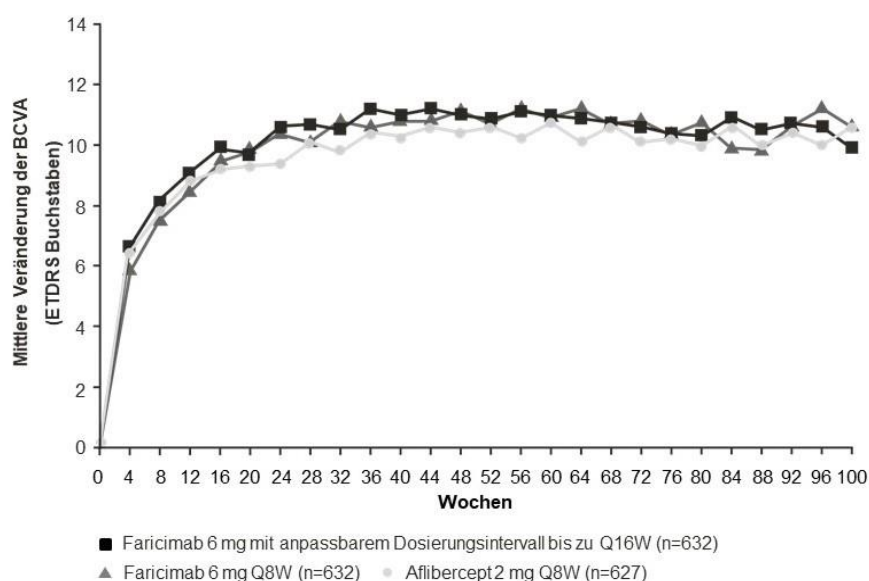
LS: Least Squares (kleinste Fehlerquadrate)

KI: Konfidenzintervall

CMH: Cochran-Mantel-Haenszel-Methode; ein statistischer Test, der eine Schätzung einer Assoziation mit einem binären Ergebnis erstellt und zur Beurteilung kategorischer Variablen verwendet wird.

Hinweis: Der CMH-gewichtete %-Wert für den Aflibercept-Behandlungsarm wurde für den Vergleich von Faricimab alle 8 Wochen mit Aflibercept dargestellt; der entsprechende CMH-gewichtete %-Wert für den Vergleich von Faricimab mit anpassbarem Dosierungsintervall mit Aflibercept ist jedoch ähnlich wie der oben dargestellte Wert.

Abbildung 2: Mittlere Veränderung der Sehschärfe von Behandlungsbeginn bis Jahr 2 (Woche 100) in den Studien YOSEMITE und RHINE



Die Ergebnisse zur Wirksamkeit bei den Patienten, die vor der Studienteilnahme anti-VEGF-naiv waren, sowie bei allen anderen auswertbaren Subgruppen (z. B. nach Alter, Geschlecht, ethnischer Zugehörigkeit, Ausgangs-HbA1c, Ausgangswert der Sehschärfe) in jeder Studie stimmten mit den Ergebnissen in der Gesamtpopulation überein.

In allen Studien zeigten Faricimab alle 8 Wochen und Faricimab mit anpassbarem Dosierungsintervall von bis zu alle 16 Wochen Verbesserungen beim prä-spezifizierten Wirksamkeitsendpunkt der mittleren Veränderung des zusammengesetzten NEI-VFQ-25-Scores zwischen Behandlungsbeginn und Woche 52, die mit denen unter Aflibercept alle 8 Wochen vergleichbar waren und den Schwellenwert von 4 Punkten übertrafen. Faricimab alle 8 Wochen und Faricimab mit anpassbarem Dosierungsintervall von bis zu alle 16 Wochen zeigten außerdem klinisch bedeutsame Verbesserungen beim prä-spezifizierten Wirksamkeitsendpunkt der Veränderung des NEI-VFQ-25-Scores für Aktivitäten im Nahsichtbereich, Aktivitäten im Fernsichtbereich und Autofahren zwischen Behandlungsbeginn und Woche 52, die mit denen unter Aflibercept alle 8 Wochen vergleichbar waren. Die Größenordnung dieser Veränderungen entspricht einem Zuwachs von 15 Buchstaben bei der BCVA. Bei vergleichbaren Anteilen von Patienten kam es unter Faricimab alle 8 Wochen, unter Faricimab mit anpassbarem Dosierungsintervall von bis zu alle 16 Wochen und unter Aflibercept alle 8 Wochen zu einer klinisch bedeutsamen Verbesserung beim prä-spezifizierten Wirksamkeitsendpunkt der Veränderung des zusammengesetzten Scores des NEI-VFQ-25 zwischen Behandlungsbeginn und Woche 52 um ≥ 4 Punkte. Diese Ergebnisse wurden in Woche 100 aufrechterhalten.

Ein weiterer wesentlicher Wirksamkeitsendpunkt in den DMÖ-Studien war die Veränderung der *Early Treatment Diabetic Retinopathy Study-Diabetic Retinopathy Severity Scale* (ETDRS-DRSS) ab Behandlungsbeginn bis Woche 52. Von den 1 891 in die Studien YOSEMITE und RHINE aufgenommenen Patienten waren 708 bzw. 720 Patienten in Bezug auf DR-Endpunkte auswertbar.

Die ETDRS-DRSS-Scores reichten zu Behandlungsbeginn von 10 bis 71.

Die Mehrzahl der Patienten, etwa 60 %, hatte zu Behandlungsbeginn eine mäßige bis schwere nichtproliferative DR (DRSS 43/47/53).

Der Anteil der Patienten, die eine ETDRS-DRSS-Verbesserung in Woche 52 und Woche 96 um ≥ 2 Stufen und ≥ 3 Stufen gegenüber dem Ausgangswert erreichten, sind in den Tabellen 5 und 6 zusammengefasst.

Tabelle 5: Anteil der Patienten, die in der Studie YOSEMITE in Woche 52 und in Woche 96 eine ≥ 2 -stufige und ≥ 3 -stufige Verbesserung des ETDRS-DRSS-Scores gegenüber dem Ausgangswert erreichten (auswertbare DR-Population)

	YOSEMITE					
	52 Wochen			96 Wochen		
	Faricimab alle 8 Wochen n = 237	Faricimab mit anpassbarem Dosierungsintervall von bis zu alle 16 Wochen n = 242	Aflibercept alle 8 Wochen n = 229	Faricimab alle 8 Wochen n = 220	Faricimab mit anpassbarem Dosierungsintervall von bis zu alle 16 Wochen n = 234	Aflibercept alle 8 Wochen n = 221
Anteil der Patienten mit ≥ 2 -stufiger ETDRS-DRSS-Verbesserung gegenüber dem Ausgangswert (CMH-gewichteter Anteil)	46,0 %	42,5 %	35,8 %	51,4 %	42,8 %	42,2 %
Gewichteter Unterschied (97,5%-KI für Jahr 1, 95%-KI für Jahr 2)	10,2 % (1,6 %; 18,7 %)	6,1 % (-2,4 %; 14,6 %)		9,1 % (0,0 %; 18,2 %)	0,0 % (-8,9 %; 8,9 %)	
Anteil der Patienten mit ≥ 3 -stufiger ETDRS-DRSS-Verbesserung gegenüber dem Ausgangswert (CMH-gewichteter Anteil)	16,8 %	15,5 %	14,7 %	22,4 %	14,6 %	20,9 %
Gewichteter Unterschied (95%-KI für Jahr 1 und Jahr 2)	2,1 % (-4,3 %; 8,6 %)	0,6 % (-5,8 %; 6,9 %)		1,5 % (-6,0 %; 9,0 %)	-6,7 % (-13,6 %; 0,1 %)	

ETDRS-DRSS: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study-Diabetic Retinopathy Severity Scale

KI: Konfidenzintervall

CMH: Cochran-Mantel-Haenszel-Methode; ein statistischer Test, der eine Schätzung einer Assoziation mit einem binären Ergebnis erstellt und zur Beurteilung kategorischer Variablen verwendet wird.

Hinweis: Der CMH-gewichtete %-Wert für den Aflibercept-Behandlungsarm wurde für den Vergleich von Faricimab alle 8 Wochen mit Aflibercept dargestellt; der entsprechende CMH-gewichtete %-Wert für den Vergleich von Faricimab mit anpassbarem Dosierungsintervall mit Aflibercept ist jedoch ähnlich wie der oben dargestellte Wert.

Tabelle 6: Anteil der Patienten, die in der Studie RHINE in Woche 52 und in Woche 96 eine ≥ 2 -stufige und ≥ 3 -stufige Verbesserung des ETDRS-DRSS-Scores gegenüber dem Ausgangswert erreichten (auswertbare DR-Population)

	RHINE					
	52 Wochen			96 Wochen		
	Faricimab alle 8 Wochen n = 231	Faricimab mit anpassbarem Dosierungsintervall von bis zu alle 16 Wochen n = 251	Aflibercept alle 8 Wochen n = 238	Faricimab alle 8 Wochen n = 214	Faricimab mit anpassbarem Dosierungsintervall von bis zu alle 16 Wochen n = 228	Aflibercept alle 8 Wochen n = 203
Anteil der Patienten mit ≥ 2 -stufiger ETDRS-DRSS-Verbesserung gegenüber dem Ausgangswert (CMH-gewichteter Anteil)	44,2 %	43,7 %	46,8 %	53,5 %	44,3 %	43,8 %
Gewichteter Unterschied (97,5%-KI für Jahr 1, 95%-KI für Jahr 2)	-2,6 % (-11,3 %; 6,2 %)	-3,5 % (-12,1 %; 5,1 %)		9,7 % (0,4 %; 19,1 %)	0,3 % (-8,9 %; 9,5 %)	
Anteil der Patienten mit ≥ 3 -stufiger ETDRS-DRSS-Verbesserung gegenüber dem Ausgangswert (CMH-gewichteter Anteil)	16,7 %	18,9 %	19,4 %	25,1 %	19,3 %	21,8 %
Gewichteter Unterschied (95%-KI für Jahr 1 und Jahr 2)	-0,2 % (-5,8 %; 5,3 %)	-1,1 % (-8,0 %; 5,9 %)		3,3 % (-4,6 %; 11,3 %)	-2,7 % (-10,2 %; 4,8 %)	

ETDRS-DRSS: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study-Diabetic Retinopathy Severity Scale

KI: Konfidenzintervall

CMH: Cochran-Mantel-Haenszel-Methode; ein statistischer Test, der eine Schätzung einer Assoziation mit einem binären Ergebnis erstellt und zur Beurteilung kategorischer Variablen verwendet wird.

Hinweis: Der CMH-gewichtete %-Wert für den Aflibercept-Behandlungsarm wurde für den Vergleich von Faricimab alle 8 Wochen mit Aflibercept dargestellt; der entsprechende CMH-gewichtete %-Wert für den Vergleich von Faricimab mit anpassbarem Dosierungsintervall mit Aflibercept ist jedoch ähnlich wie der oben dargestellte Wert.

Die Behandlungseffekte in den auswertbaren Subgruppen (z. B. nach vorheriger Anti-VEGF-Therapie, Alter, Geschlecht, ethnischer Zugehörigkeit, Ausgangs-HbA1c, Ausgangswert der Sehschärfe) in jeder Studie stimmten allgemein mit den Ergebnissen in der Gesamtpopulation überein.

Die Behandlungseffekte in den Subgruppen nach DR-Schweregrad bei Behandlungsbeginn waren unterschiedlich und zeigten die größten ≥ 2 -stufigen DRSS-Verbesserungen bei Patienten mit mäßig schwerer und schwerer nichtproliferativer DR, wobei etwa 90 % der Patienten in allen Behandlungsarmen in beiden Studien übereinstimmend Verbesserungen erreichten.

Die Inzidenz okularer unerwünschter Ereignisse am Studienauge betrug 49,7 %, 49,2 % bzw. 45,4 %, und die Inzidenz nicht-okularer unerwünschter Ereignisse betrug 73,0 %, 74,2 % bzw. 75,7 % bis Woche 100 in den Behandlungsarmen Faricimab alle 8 Wochen, Faricimab bis zu alle 16 Wochen bzw. Aflibercept alle 8 Wochen (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8).

Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Faricimab eine Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in allen pädiatrischen Altersklassen bei nAMD und DMÖ gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bezüglich Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Faricimab wird intravitreal angewendet, um lokale Wirkungen im Auge zu entfalten.

Resorption und Verteilung

Basierend auf einer populationspharmakokinetischen Analyse (unter Einschluss von nAMD und DMÖ, n = 2 246) wird geschätzt, dass die maximalen Konzentrationen von freiem (nicht an VEGF-A und Ang-2 gebundenem) Faricimab im Plasma (C_{\max}) etwa 2 Tage nach der Verabreichung auftreten. Die mittleren (\pm Standardabweichung) C_{\max} im Plasma werden bei nAMD- bzw. DMÖ-Patienten auf 0,23 (0,07) $\mu\text{g/ml}$ bzw. 0,22 (0,07) $\mu\text{g/ml}$ geschätzt. Nach wiederholter Anwendung werden mittlere Talkonzentrationen von freiem Faricimab im Plasma für die Dosierung alle 8 Wochen von 0,002 - 0,003 $\mu\text{g/ml}$ vorhergesagt.

Faricimab zeigte über den Dosisbereich von 0,5 mg bis 6 mg eine dosisproportionale Pharmakokinetik (basierend auf C_{\max} und AUC). Nach monatlicher Gabe kam es im Glaskörper oder im Plasma zu keiner Kumulation.

Die maximalen Konzentrationen von freiem Faricimab im Plasma sind voraussichtlich etwa 600- bzw. 6 000-mal niedriger als im Kammerwasser bzw. Glaskörper. Daher sind systemische pharmakodynamische Wirkungen unwahrscheinlich, was auch durch das Nichtvorhandensein signifikanter Veränderungen der Konzentration von freiem VEGF und Ang-2 im Plasma nach der Behandlung mit Faricimab in klinischen Studien gestützt wird.

Eine populationspharmakokinetische Analyse ergab einen Einfluss von Alter und Körpergewicht auf die okulare bzw. systemische Pharmakokinetik von Faricimab. Der Einfluss beider Faktoren wurde als klinisch nicht bedeutsam angesehen; eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich.

Biotransformation und Elimination

Faricimab ist ein proteinbasiertes Therapeutikum, daher sind sein Metabolismus und seine Elimination nicht vollständig charakterisiert. Es ist davon auszugehen, dass Faricimab in Lysosomen zu kleinen Peptiden und Aminosäuren katabolisiert wird, die möglicherweise auf ähnliche Weise wie endogenes IgG renal ausgeschieden werden.

Das Plasmakonzentrations-Zeit-Profil von Faricimab nahm parallel zum Konzentrations-Zeit-Profil im Glaskörper bzw. Kammerwasser ab. Die geschätzte mittlere okuläre Halbwertszeit und apparente systemische Halbwertszeit von Faricimab beträgt 7,5 Tage.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

In den vier klinischen Phase-III-Studien waren etwa 60 % (1 149/1 929) der Patienten, die der Behandlung mit Faricimab randomisiert zugeteilt wurden, ≥ 65 Jahre alt. Eine populationspharmakokinetische Analyse ergab einen Effekt des Alters auf die okuläre Pharmakokinetik von Faricimab. Der Effekt wurde als klinisch nicht bedeutsam eingestuft. Bei Patienten ≥ 65 Jahre ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 4.2).

Nierenfunktionsstörung

Bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung wurden keine speziellen Studien mit Faricimab durchgeführt. Eine pharmakokinetische Analyse der Patienten in den vier klinischen Phase-III-Studien, von denen 64 % eine Nierenfunktionsstörung hatten (leicht 38 %, mäßig 24 % und schwer 2 %), ergab keine Unterschiede in Bezug auf die systemische Pharmakokinetik von Faricimab nach intravitrealer Anwendung von Faricimab. Bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 4.2).

Leberfunktionsstörung

Bei Patienten mit Leberfunktionsstörung wurden keine speziellen Studien mit Faricimab durchgeführt. Bei dieser Population sind jedoch keine besonderen Abwägungen erforderlich, da der Metabolismus über Proteolyse erfolgt und nicht von der Leberfunktion abhängig ist. Bei Patienten mit Leberfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 4.2).

Weitere besondere Patientengruppen

Die systemische Pharmakokinetik von Faricimab wird durch die ethnische Zugehörigkeit der Patienten nicht beeinflusst. Das Geschlecht zeigte keinen klinisch relevanten Einfluss auf die systemische Pharmakokinetik von Faricimab. Es ist keine Dosisanpassung erforderlich.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Es wurden keine Studien zum kanzerogenen oder mutagenen Potenzial von Faricimab durchgeführt.

Bei trächtigen Cynomolgus-Affen lösten intravenöse Injektionen von Faricimab, die zu einer Serumexposition (C_{max}) von mehr als dem 500-Fachen der maximalen Exposition beim Menschen führen, keine Entwicklungstoxizität oder Teratogenität aus und sie hatten keine Auswirkung auf Gewicht oder Struktur der Plazenta; dennoch sollte Faricimab aufgrund seiner pharmakologischen Wirkung als potenziell teratogen und embryo-/fetotoxisch angesehen werden.

Die systemische Exposition nach okularer Verabreichung von Faricimab ist sehr gering.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Histidin

Essigsäure 30 % (zur pH-Wert-Einstellung)

Methionin

Polysorbat 20

Natriumchlorid

Saccharose

Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Arzneimittel nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

30 Monate

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2 °C - 8 °C).

Nicht einfrieren.

Die Durchstechflasche im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Die ungeöffnete Durchstechflasche kann vor der Anwendung bis zu 24 Stunden bei Raumtemperatur, 20 °C bis 25 °C, aufbewahrt werden.

Sicherstellen, dass die Injektion unmittelbar nach Vorbereitung der Dosis verabreicht wird.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

0,24 ml sterile Lösung in einer Glas-Durchstechflasche mit beschichtetem Gummistopfen, versiegelt mit einer Aluminiumkappe mit gelber Flip-off-Dichtungsscheibe aus Kunststoff.

Packungsgröße: 1 Durchstechflasche und 1 stumpfe Transfer-Filternadel (18 G x 1½", 1,2 mm x 40 mm, 5 µm).

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Nicht schütteln.

Die Durchstechflasche enthält mehr als die empfohlene Dosis von 6 mg. Das Füllvolumen der Durchstechflasche (0,24 ml) darf nicht vollständig verwendet werden. Das überschüssige Volumen muss vor der Injektion verworfen werden. Die Injektion des gesamten Volumens der Durchstechflasche hat eine Überdosierung zur Folge. Die zu injizierende Dosis muss auf die 0,05-ml-Dosismarkierung eingestellt werden, d. h. auf 6 mg Faricimab.

Nach der Entnahme aus dem Kühlschrank und vor der Anwendung muss Vabysmo visuell überprüft werden. Sind Partikel oder Trübungen sichtbar, darf die Durchstechflasche nicht verwendet werden.

Der Inhalt der Durchstechflasche und die Transfer-Filternadel sind steril und nur zur einmaligen Anwendung bestimmt. Nicht verwenden, wenn die Verpackung, Durchstechflasche und/oder Filternadel beschädigt sind oder das Verfallsdatum überschritten ist. Eine ausführliche Gebrauchsanweisung ist in der Packungsbeilage enthalten.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Straße 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Deutschland

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/22/1683/001

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 15. September 2022

10. STAND DER INFORMATION

15. September 2022

11. VERSCHREIBUNGSPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.