Vabysmo

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

▼Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique 4.8 pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Vabysmo 120 mg/mL, solution injectable
Vabysmo 120 mg/mL, solution injectable en seringue préremplie

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Un mL de solution contient 120 mg de faricimab.

Seringue préremplie

Chaque seringue préremplie contient 21 mg de faricimab dans 0,175 mL de solution. Cette quantité est suffisante pour permettre de délivrer une dose unique de 0,05 mL de solution contenant 6 mg de faricimab.

Flacon

Chaque flacon contient 28,8 mg de faricimab dans une solution de 0,24 mL. Cette quantité est suffisante pour permettre de délivrer une dose unique de 0,05 mL de solution contenant 6 mg de faricimab.

Le faricimab est un anticorps humanisé produit en culture dans des cellules mammifères d'ovaires de hamster chinois (CHO) par la technologie de l'ADN recombinant.

Excipient à effet notoire

Chaque solution de 0,05 mL contient 0,02 mg de polysorbate et 0,07 mg de sodium.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution injectable (injection)

Solution limpide à opalescente, incolore à jaune brunâtre, avec un pH de 5,5 et une osmolalité de 270 à 370 mOsm/kg.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Vabysmo est indiqué dans le traitement des patients adultes atteints de :
- dégénérescence maculaire liée à l'âge néovasculaire (humide) (DMLAn),
- baisse d'acuité visuelle due à un œdème maculaire diabétique (OMD),
- baisse d'acuité visuelle due à un œdème maculaire secondaire à une occlusion de branche veineuse rétinienne (OBVR) ou de la veine centrale de la rétine (OVCR).

4.2 Posologie et mode d'administration

Ce médicament doit être administré par un médecin qualifié et expérimenté dans les injections intravitréennes.

Posologie

Dégénérescence maculaire liée à l'âge néovasculaire (humide) (DMLAn)

La dose recommandée est de 6 mg (solution de 0,05 mL) administrée par injection intravitréenne toutes les 4 semaines (mensuellement) pour les 3 premières doses.

Ensuite, une évaluation de l'activité de la maladie basée sur des résultats anatomiques et/ou visuels est recommandée 16 et/ou 20 semaines après l'initiation du traitement pour que le traitement puisse être individualisé. Chez les patients sans activité de la maladie, l'administration de faricimab toutes les 16 semaines (4 mois) doit être considérée. Chez les patients avec une activité de la maladie, un traitement toutes les 8 semaines (2 mois) ou toutes les 12 semaines (3 mois) doit être considéré. Si les résultats visuels et/ou anatomiques changent, l'intervalle de traitement devra être ajusté en conséquence, et une réduction de l'intervalle doit être mise en œuvre si les résultats visuels et/ou anatomiques se détériorent (voir rubrique 5.1). Les données de sécurité sont limitées concernant les traitements avec des intervalles de 8 semaines ou moins (voir rubrique 4.4). La surveillance entre les visites d'administration doit être programmée en fonction de l'état du patient et du choix du médecin, mais il n'y a pas d'obligation de surveillance mensuelle entre les injections.

Baisse d'acuité visuelle due à un œdème maculaire diabétique (OMD) ou à un œdème maculaire secondaire à une occlusion veineuse rétinienne (OVR)

La dose recommandée est de 6 mg (0,05 mL de solution) administrée par injection intravitréenne toutes les 4 semaines (mensuellement) ; 3 injections mensuelles consécutives ou plus peuvent être nécessaires.

Par la suite, le traitement est individualisé en utilisant une approche « *treat-and-extend* ». Sur avis du médecin en fonction des résultats anatomiques et/ou visuels du patient, l'intervalle des administrations peut être étendu, par palier allant jusqu'à 4 semaines. En cas de détérioration des paramètres visuels et/ou anatomiques, l'intervalle entre deux injections doit être réduit en conséquence (voir rubrique 5.1). Les intervalles de traitement inférieurs à 4 semaines et supérieurs à 4 mois n'ont pas été étudiés.
La surveillance entre les visites d'administration doit être programmée en fonction de l'état du patient et du choix du médecin mais il n'y a pas d'obligation de surveillance mensuelle entre les injections.

Passage de traitements par anti-VEGF à Vabysmo

Pour les patients ayant été préalablement traités avec des médicaments anti-VEGF et passant à Vabysmo, le schéma thérapeutique peut différer de celui utilisé chez les patients naïfs de traitement. Les intervalles de traitement doivent être déterminés en fonction de l'évaluation par le médecin des résultats visuels et/ou anatomiques du patient (voir rubrique 5.1).

Chez les patients dont les résultats visuels et anatomiques sont stables, les intervalles de traitement précédents peuvent être maintenus ou espacés après la première injection de Vabysmo, par exemple avec un schéma posologique « *treat-and-extend* ». Les données sont limitées concernant le changement de traitement avec des intervalles en « *treat-and-extend* » supérieurs à 12 semaines dès la phase initiale de transition.

Chez les patients dont les résultats visuels et/ou anatomiques sont non satisfaisants, le traitement par Vabysmo peut commencer par 1 injection toutes les 4 semaines (une fois par mois) pour un maximum de 3 doses consécutives, suivie d'un ajustement des intervalles d'injection, par exemple avec un schéma posologique « *treat-and-extend* ».

Si les résultats visuels et/ou anatomiques se détériorent, l'intervalle de traitement doit être raccourci en conséquence, à la discrétion du médecin. L'intervalle entre deux injections ne doit pas être inférieur à 1 mois.

Durée du traitement

Ce médicament est destiné à être un traitement à long terme. Si les résultats visuels et/ou anatomiques indiquent que la poursuite du traitement n'est pas bénéfique pour le patient, le traitement doit être arrêté.

Dose retardée ou oubliée

Si une dose est retardée ou oubliée, le patient doit revenir pour être évalué par le médecin lors de la prochaine visite et continuer à être traité, selon le choix du médecin.

Populations particulières

Patients âgés
Aucune adaptation de la posologie n'est nécessaire chez les patients âgés de 65 ans ou plus (voir rubrique 5.2). Les données de sécurité chez les patients atteints de DMLAn, d'OBVR et d'OVCR âgés ≥ 85 ans sont limitées (voir rubrique 4.4).

Insuffisance rénale
Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance rénale (voir rubrique 5.2).

Insuffisance hépatique
Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance hépatique (voir rubrique 5.2).

Population pédiatrique
L'utilisation de ce médicament dans la population pédiatrique pour les indications de DMLAn, de l'OMD, de l'OBVR et de l'OVCR n'est pas pertinente.

Mode d'administration

Voie intravitréenne uniquement. Chaque seringue préremplie ou flacon doit être utilisé pour le traitement d'un seul œil.

Vabysmo doit être inspecté visuellement avant l'administration pour vérifier l'absence de particules et de décoloration, auquel cas la seringue préremplie ou le flacon ne doit pas être utilisé.

L'injection intravitréenne doit être réalisée dans des conditions aseptiques, incluant la désinfection chirurgicale des mains, l'utilisation d'un champ stérile et d'un spéculum de paupière stérile (ou équivalent). Les antécédents médicaux du patient relatifs aux réactions d'hypersensibilité doivent être attentivement évalués avant d'effectuer l'administration intravitréenne (voir rubrique 4.8). Une anesthésie appropriée et l'application d'un antiseptique local à large spectre pour désinfecter la peau autour de l'œil, la paupière et la surface oculaire doivent être réalisés avant l'injection.

Seringue préremplie
La seringue préremplie contient un excès de volume. Le volume excédentaire doit être éliminé avant d'injecter la dose recommandée. L'injection de la totalité du volume de la seringue préremplie pourrait entraîner un surdosage.

Pour éliminer les bulles d'air en même temps que l'excédent de médicament, pousser lentement le piston jusqu'à ce que le bord inférieur du dôme du bouchon en caoutchouc soit aligné avec la graduation de 0,05 mL (voir rubriques 4.9 et 6.6).

L'aiguille d'injection avec filtre (incluse dans la boîte) doit être insérée 3,5 à 4,0 mm en arrière du limbe dans la cavité vitréenne, en évitant le méridien horizontal et en visant le centre du globe oculaire. Le volume d'injection de 0,05 mL est ensuite administré lentement ; un point d'injection scléral différent doit être utilisé pour les injections ultérieures.

Flacon
L'aiguille d'injection (30 gauge x ½ pouce, non inclus dans la boîte) doit être insérée 3,5 à 4,0 mm en arrière du limbe dans la cavité vitréenne, en évitant le méridien horizontal et en visant le centre du globe oculaire. Le volume d'injection de 0,05 mL est ensuite administré lentement ; un point d'injection scléral différent doit être utilisé pour les injections ultérieures.

Surveillance après l'injection

Après l'injection, tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

Immédiatement après l'injection intravitréenne, les patients doivent être surveillés afin de détecter une éventuelle élévation de la pression intraoculaire. Une surveillance appropriée peut consister à une surveillance de la perfusion de la tête du nerf optique ou en réalisant une tonométrie. Si nécessaire, un équipement stérile de paracentèse doit être disponible.

Après l'injection intravitréenne, les patients doivent être informés qu'ils doivent signaler sans délai tout symptôme évocateur d'une endophtalmie (par exemple, perte de vision, douleur oculaire, rougeur de l'œil, photophobie, vision trouble).

Pour les instructions sur la manipulation du médicament avant administration, voir rubrique 6.6.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

Infections oculaires ou périoculaires actives ou suspectées.

Inflammation intraoculaire active.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Traçabilité

Afin d'améliorer la traçabilité des médicaments biologiques, le nom et le numéro de lot du médicament administré doivent être enregistrés de manière claire.

Réactions liées aux injections intravitréennes

Les injections intravitréennes, y compris celles de faricimab, ont été associées à des endophtalmies, des inflammations intraoculaires, des décollements rhegmatogènes de la rétine, des déchirures de la rétine et des cataractes iatrogènes traumatiques (voir rubrique 4.8). Des techniques d'injection aseptiques appropriées doivent toujours être utilisées lors de l'administration de Vabysmo. Les patients doivent être informés qu'ils doivent signaler tout symptôme, tel qu'une douleur, une perte de la vision, une photophobie, une vision trouble, la présence de corps flottants ou une rougeur, suggérant une endophtalmie ou l'un des effets indésirables mentionnés ci-dessus sans délai, afin de permettre une prise en charge rapide et appropriée. Les patients avec des fréquences d'injections élevées peuvent présenter une augmentation du risque de complications liées à l'intervention.

Augmentations de la pression intraoculaire

Des augmentations transitoires de la pression intraoculaire (PIO) ont été observées dans les 60 minutes suivant l'injection intravitréenne, y compris avec faricimab (voir rubrique 4.8). Il convient de prendre des précautions particulières chez les patients présentant un glaucome mal contrôlé (ne pas injecter Vabysmo si la PIO est ≥ 30 mmHg). Dans tous les cas, la PIO et la perfusion de la tête du nerf optique doivent être surveillées et prises en charge de manière appropriée.

Effets systémiques

Des événements indésirables systémiques, y compris des événements thromboemboliques artériels, ont été rapportés après l'injection intravitréenne d'inhibiteurs du facteur de croissance de l'endothélium vasculaire (VEGF) et il existe un risque théorique qu'ils soient liés à l'inhibition du VEGF. Un faible taux d'incidence d'événements thromboemboliques artériels a été observé dans les essais cliniques avec faricimab chez les patients atteints de DMLAn, d'OMD, d'OBVR et d'OVCR. Ces résultats sont similaires à ceux rapportés dans les autres études cliniques chez les patients traités par des inhibiteurs du VEGF. Les données sont limitées concernant la sécurité du traitement par faricimab chez les patients atteints d'OMD présentant une hypertension artérielle (≥140/90 mmHg) et une maladie vasculaire, et chez les patients ≥ 85 ans atteints de DMLAn, d'OBVR et d'OVCR.

Immunogénicité

Comme il s'agit d'une protéine thérapeutique, il existe un potentiel d'immunogénicité avec faricimab (voir rubrique 4.8). Les patients doivent être informés qu'ils doivent signaler à leur médecin tout signe ou symptôme d'inflammation intraoculaire, comme une perte de la vision, une douleur oculaire, une sensibilité accrue à la lumière, la présence de corps flottants ou une aggravation de la rougeur oculaire, qui pourrait être un signe clinique lié à l'hypersensibilité contre faricimab (voir rubrique 4.8).

Traitement bilatéral

La sécurité et l'efficacité de faricimab administré dans les deux yeux en même temps n'ont pas été étudiées. Un traitement bilatéral pourrait entrainer des effets indésirables oculaires bilatéraux et/ou potentiellement entraîner une augmentation de l'exposition systémique, ce qui pourrait augmenter le risque d'effets indésirables systémiques. En attendant que des données sur une utilisation bilatérale soient disponibles, il s'agit d'un risque théorique pour faricimab.

Utilisation concomitante d'autres anti-VEGF

Il n'existe pas de données disponibles sur l'utilisation concomitante de faricimab avec des médicaments anti-VEGF dans le même œil. Le faricimab ne doit pas être administré simultanément avec d'autres médicaments anti-VEGF (systémiques ou oculaires).

Utilisation d'autres aiguilles d'injection avec la seringue préremplie

Utilisez uniquement la seringue préremplie avec l'aiguille d'injection avec filtre fournie dans la boîte. Aucune donnée clinique n'est disponible concernant l'utilisation d'autres aiguilles d'injection avec la seringue préremplie.

Interruption du traitement

Le traitement doit être interrompu chez les patients présentant :
- Un décollement rhegmatogène de la rétine, des trous maculaires de stade 3 ou 4, une déchirure rétinienne ; le traitement ne doit pas être repris tant qu'une réparation adéquate n'a pas été effectuée.
- Une diminution liée au traitement de la meilleure acuité visuelle corrigée (MAVC) d'au moins 30 lettres par rapport à la dernière évaluation de l'acuité visuelle ; le traitement ne doit pas être repris avant le prochain traitement prévu.
- Une pression intraoculaire ≥ 30 mmHg.
- Une hémorragie sous-rétinienne impliquant le centre de la fovéa, ou, si la taille de l'hémorragie est ≥ 50 % de l'aire totale de la lésion.
- Une chirurgie intraoculaire réalisée ou prévue dans les 28 jours précédents ou à venir ; le traitement ne doit pas être repris avant le prochain traitement prévu.

Déchirure de l'épithélium pigmentaire rétinien

La déchirure de l'épithélium pigmentaire rétinien (EPR) est une complication du décollement de l'épithélium pigmentaire (DEP) chez les patients atteints de DMLAn. Les facteurs de risque associés au développement d'une déchirure de l'épithélium pigmentaire rétinien après un traitement anti-VEGF pour la DMLAn incluent un décollement étendu et/ou élevé de l'épithélium pigmentaire. Lors de l'instauration du traitement par faricimab, la prudence est de rigueur chez les patients présentant ces facteurs de risque de déchirures de l'épithélium pigmentaire rétinien. Cette complication est fréquente chez les patients atteints de DMLAn avec un DEP, traités par voie intravitréenne avec des agents anti-VEGF incluant le faricimab. Il y avait un taux plus élevé de déchirure de l'épithélium pigmentaire rétinien dans le groupe faricimab (2,9 %) comparativement au groupe aflibercept (1,5 %). La majorité des événements ont eu lieu pendant la phase d'induction et étaient légers à modérés, sans impact sur la vision.

Populations chez lesquelles les données sont limitées

Les données sont limitées concernant le traitement de patients ≥ 85 ans atteints de DMLAn, d'OBVR et d'OVCR, et de patients atteints d'OMD avec un diabète de type I, de patients dont le taux d'HbA1c est supérieur à 10 %, le traitement de patients atteints de rétinopathie diabétique (RD)

proliférante à haut risque, d'une hypertension artérielle (≥ 140/90 mmHg) et d'une maladie vasculaire, des intervalles d'administration plus courts que toutes les 8 semaines (Q8S), ou le traitement de patients atteints de DMLAn, d'OMD, d'OBVR et d'OVCR présentant des infections systémiques actives. Les informations de sécurité sont limitées concernant des intervalles d'administration toutes les 8 semaines ou moins soutenus dans le temps et ceux-ci peuvent être associés à un risque plus élevé d'effets indésirables oculaires et systémiques, y compris des effets indésirables graves. Il n'existe pas non plus de données concernant le traitement par faricimab chez les patients diabétiques ou avec OBVR ou OVCR atteints d'hypertension non contrôlée et chez les patients atteints d'OBVR et d'OVCR en échec à un précédent traitement. Ce manque d'informations doit être pris en compte par le médecin lors du traitement de ces patients.

Teneur en sodium

Ce médicament contient moins de 1 mmol de sodium (23 mg) par dose, c'est-à-dire qu'il est essentiellement « sans sodium ».

Teneur en polysorbate

Ce médicament contient 0,02 mg de polysorbate par dose de 0,05 mL. Les patients présentant une hypersensibilité au polysorbate ne doivent pas prendre ce médicament.

Matériel éducationnel

Les prescripteurs doivent connaître le guide patient préparé pour assurer la sensibilisation aux signes et symptômes d'inflammation intraoculaire et d'endophtalmie et doivent le fournir au patient/aidant en expliquant ces événements.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Aucune étude d'interaction n'a été réalisée. Sur la base de la biotransformation et de l'élimination du faricimab (voir rubrique 5.2), aucune interaction n'est attendue. Cependant, le faricimab ne doit pas être administré simultanément avec d'autres médicaments anti-VEGF systémiques ou oculaires (voir rubrique 4.4).

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Femmes en âge de procréer

Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace pendant le traitement et pendant au moins 3 mois suivant la dernière injection intravitréenne de faricimab.

Grossesse

Il n'existe pas ou peu de données sur l'utilisation du faricimab chez la femme enceinte. L'exposition systémique au faricimab est faible après une administration oculaire, mais en raison de son mécanisme d'action (c'est-à-dire inhibition du VEGF), le faricimab doit être considéré comme potentiellement tératogène et embryo/foetotoxique (voir rubrique 5.3).

Le faricimab ne doit pas être utilisé pendant la grossesse, sauf si le bénéfice potentiel l'emporte sur le risque potentiel pour le fœtus.

Allaitement

On ne sait pas si le faricimab est excrété dans le lait maternel. Un risque pour le nouveau-né/nourrisson allaité ne peut être exclu. Vabysmo ne doit pas être utilisé pendant l'allaitement. Une décision doit être prise quant à l'interruption de l'allaitement ou l'interruption/abstention du traitement par faricimab en prenant en compte le bénéfice de l'allaitement pour l'enfant au regard du bénéfice du traitement pour la femme.

Fertilité

Aucun effet sur les organes reproducteurs ou la fertilité n'a été observé dans une étude de 6 mois chez les singes cynomolgus avec le faricimab (voir rubrique 5.3).

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Vabysmo a une influence mineure sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Des troubles visuels temporaires peuvent apparaître après l'injection intravitréenne et l'examen oculaire associé. Les patients ne doivent pas conduire de véhicules ni utiliser de machines tant qu'ils n'ont pas récupéré une fonction visuelle suffisante.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés étaient les suivants : cataracte (10 %), hémorragie conjonctivale (7 %), décollement du vitré (4 %), augmentation de la PIO (4 %), corps flottants vitréens (4 %), douleur oculaire (3 %) et déchirure de l'épithélium pigmentaire rétinien (DMLAn uniquement) (3 %).

Les effets indésirables les plus graves étaient l'uvéite (0,5 %), l'endophtalmie (0,4 %), la hyalite (0,4 %), la déchirure de la rétine (0,2 %), le décollement rhegmatogène de la rétine (0,1 %) et la cataracte traumatique (< 0,1 %) (voir rubrique 4.4).

Tableau des effets indésirables

Les effets indésirables rapportés dans les essais cliniques ou pendant la surveillance post-commercialisation sont présentés par classe de systèmes d'organes MedDRA et par fréquence en utilisant la convention suivante : très fréquent (≥ 1/10), fréquent (≥ 1/100 à < 1/10), peu fréquent (≥ 1/1 000 à < 1/100), rare (≥ 1/10 000 à < 1/1 000) ou fréquence indéterminée (ne peut pas être estimée sur la base des données disponibles). Dans chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité.

Tableau 1 : Fréquences des effets indésirables

Classe de système d'organes MedDRA	Catégorie de fréquence
Affections oculaires	
Cataracte	Fréquent
Hémorragie conjonctivale	Fréquent
Décollement du vitré	Fréquent
Augmentation de la pression intraoculaire	Fréquent
Corps flottants vitréen	Fréquent
Déchirure de l'épithélium pigmentaire rétinien (DMLAn uniquement)	Fréquent
Douleur oculaire	Fréquent
Abrasion de la cornée	Peu fréquent
Irritation oculaire	Peu fréquent
Augmentation de la sécrétion lacrymale	Peu fréquent
Vision trouble	Peu fréquent
Prurit oculaire	Peu fréquent
Gêne oculaire	Peu fréquent
Hyperhémie oculaire	Peu fréquent
Iritis	Peu fréquent
Baisse de l'acuité visuelle	Peu fréquent
Uvéite	Peu fréquent
Endophtalmie	Peu fréquent
Sensation de corps étrangers dans l'œil	Peu fréquent
Hémorragie vitréenne	Peu fréquent
Hyalite	Peu fréquent
Iridocyclite	Peu fréquent
Hyperhémie conjonctivale	Peu fréquent
Douleur liée à la procédure d'injection	Peu fréquent
Déchirure de la rétine	Peu fréquent
Décollement rhegmatogène de la rétine	Peu fréquent
Baisse de l'acuité visuelle de façon transitoire	Rare
Cataracte traumatique	Rare
Vascularite rétinienne*	Indéterminée
Vascularite rétinienne occlusive*	Indéterminée

Les termes marqués d'un astérisque (*) sont des effets indésirables qui ont été identifiés sur la base de déclarations spontanées depuis la

commercialisation. Etant donné que ces réactions sont rapportées volontairement à partir d'une population de taille incertaine, il n'est pas toujours possible d'estimer de manière fiable leur fréquence.

Description de certains effets indésirables

Vascularite rétinienne ou Vascularite rétinienne occlusive

De rares cas de vascularite rétinienne et/ou de vascularite rétinienne occlusive ont été spontanément rapportés depuis la commercialisation (voir rubrique 4.4). Des cas de vascularite rétinienne et de vascularite rétinienne occlusive ont également été rapportés chez des patients lors de traitements intravitréens.

Effets indésirables liés à la classe de produit

Il existe un risque théorique d'événements thromboemboliques artériels, y compris d'accident vasculaire cérébral et d'infarctus du myocarde, suite à l'utilisation intravitréenne d'inhibiteurs du VEGF. Un faible taux d'incidence d'événements thromboemboliques artériels a été observé au cours des essais cliniques avec le faricimab chez les patients atteints de DMLA, d'OMD, d'OBVR et d'OVCR (voir rubrique 4.4). Dans ces indications, aucune différence notable n'a été observée entre les groupes traités par faricimab et le comparateur.

Immunogénicité

Il existe une possibilité de réponse immunitaire chez les patients traités avec faricimab (voir rubrique 4.4). Après l'administration de faricimab jusqu'à 112 (DMLAn), 100 (OMD) et 72 (OVR) semaines, des anticorps anti-faricimab ont été détectés chez environ 13,8 %, 9,6 % et 14,4 % des patients atteints respectivement de DMLAn, d'OMD et d'OVR randomisés dans le groupe faricimab. La signification clinique des anticorps anti-faricimab sur la sécurité n'est pas claire à ce stade. L'incidence de l'inflammation intraoculaire chez les patients présentant une positivité aux anticorps anti-faricimab était de 12/98 (12,2 % ; DMLAn), 15/128 (11,7 % ; OMD), et 9/95 (9,5% ; OVR), et chez les patients présentant une négativité aux anticorps anti-faricimab était de 8/562 (1,4 % ; DMLAn), 5/1 124 (0,4 % ; OMD), et 10/543 (1,8 % ; OVR). L'incidence des effets indésirables oculaires graves chez les patients présentant une positivité aux anticorps anti-faricimab était de 6/98 (6,1 % ; DMLAn), 14/128 (10,9 % ; OMD), et 7/95 (7,4 % ; OVR) et chez les patients présentant une négativité aux anticorps anti-faricimab était de 23/562 (4,1 % ; DMLAn), 45/1 124 (4,0 % ; OMD), et 34/543 (6,3 % ; OVR). Les anticorps anti-faricimab n'ont pas été associés à un impact sur l'efficacité clinique ou sur la pharmacocinétique systémique.

Déclaration des effets indésirables suspectés
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration (voir ci-dessous).

Pour la Belgique
Agence fédérale des médicaments et des produits de santé
www.afmps.be
Division Vigilance:
Site internet: www.notifieruneffetindesirable.be
e-mail: adr@fagg-afmps.be

Pour le Luxembourg
Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy
ou Division de la pharmacie et des médicaments
de la Direction de la santé
Site internet : www.guichet.lu/pharmacovigilance

4.9 Surdosage

Un surdosage avec un volume d'injection supérieur au volume recommandé peut augmenter la pression intraoculaire. En cas de surdosage, la PIO doit être surveillée et, si le médecin traitant le juge nécessaire, un traitement approprié doit être instauré.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Médicaments ophtalmologiques, agents antinéovascularisation, code ATC : S01LA09

Mécanisme d'action

Le faricimab est un anticorps bispécifique humanisé de type immunoglobuline G1 (IgG1) qui agit par inhibition de deux voies distinctes par neutralisation de l'angiopoïétine-2 (Ang-2) et du facteur de croissance de l'endothélium vasculaire A (VEGF-A).

L'Ang-2 provoque une instabilité vasculaire en favorisant la déstabilisation endothéliale, la perte de péricytes et l'angiogenèse pathologique, potentialisant ainsi les fuites vasculaires et l'inflammation. Elle sensibilise également les vaisseaux sanguins à l'action du VEGF-A, ce qui entraîne une déstabilisation vasculaire supplémentaire. L'Ang-2 et le VEGF-A augmentent de manière synergique la perméabilité vasculaire et stimulent la néovascularisation.

Par la double inhibition de l'Ang-2 et du VEGF-A, le faricimab réduit la perméabilité vasculaire et l'inflammation, inhibe l'angiogenèse pathologique et rétablit la stabilité vasculaire.

Effets pharmacodynamiques

Une suppression des concentrations médianes oculaires d'Ang-2 libre et de VEGF-A libre, par rapport au début de l'étude, a été observée à partir du jour 7, dans les six études de phase III décrites ci-après.

DMLAn

Dans les études TENAYA et LUCERNE, des objectifs prédéfinis comme critères visuels et anatomiques, ainsi qu'une évaluation clinique du médecin traitant, ont été utilisés pour guider les décisions thérapeutiques aux moments des évaluations de l'activité de la maladie (semaine 20 et semaine 24).

La réduction moyenne de l'épaisseur centrale de la rétine (ECR) entre l'inclusion et les visites d'évaluation du critère d'évaluation principal (moyenne des valeurs mesurées aux semaines 40 à 48) était comparable à celle observée avec l'aflibercept, avec -137 µm et -137 µm pour les patients traités avec le faricimab administré jusqu'à toutes les 16 semaines (Q16S) comparé à -129 µm et -131 µm pour l'aflibercept, respectivement dans les études TENAYA et LUCERNE. Ces réductions moyennes de l'ECR ont été maintenues tout au long de la deuxième année.

À la semaine 48, dans les deux études, un effet comparable de faricimab et de l'aflibercept a été observé sur la réduction du liquide intra-rétinien (LIR), du liquide sous-rétinien (LSR) et du DEP. Les effets sur le LIR, le LSR et le DEP ont été maintenus tout au long de la deuxième année. Il y avait aussi des modifications comparables de l'aire totale de la lésion de néovascularisation choroïdienne (NVC) et de l'aire de la zone de fuite associée à la NVC par rapport aux valeurs initiales chez les patients des bras de traitement faricimab et aflibercept.

OMD

Dans les études YOSEMITE et RHINE, les paramètres anatomiques liés à l'œdème maculaire faisaient partie des évaluations de l'activité de la maladie orientant les décisions thérapeutiques.

La réduction moyenne de l'ECR entre l'inclusion et les visites d'évaluation du critère d'évaluation principal (moyenne des valeurs mesurées aux semaines 48 à 56) était numériquement plus importante que celles observées avec l'aflibercept, avec -207 µm et -197 µm chez les patients traités par faricimab Q8S et faricimab administré à intervalles variables pouvant aller jusqu'à Q16S contre -170 µm chez les patients traités par aflibercept Q8S dans l'étude YOSEMITE ; les résultats étaient respectivement de 196 µm, 188 µm et 170 µm dans l'étude RHINE. Les réductions de l'ECR observées la deuxième année étaient en ligne avec les résultats de la première année. De plus grandes proportions de patients dans les deux bras de traitement faricimab ont présenté une absence de LIR et une absence d'OMD (définie comme l'atteinte d'une ECR inférieure à 325 µm) tout au long de la deuxième année par rapport à l'aflibercept dans les deux études.

OVR

Dans les études de phase III menées chez des patients présentant une occlusion de branche veineuse rétinienne (OBVR ; BALATON) et une occlusion de la veine centrale de la rétine/hémirétinienne (OVCR/OVHR ; COMINO), des réductions moyennes de l'ECR observées entre l'inclusion et la semaine 24 sous faricimab Q4S étaient comparables à celles observées sous aflibercept Q4S. La réduction moyenne de l'ECR entre l'inclusion et la semaine 24 était de 311,4 µm pour faricimab Q4S versus 304,4 µm pour aflibercept Q4S, dans BALATON, et de 461,6 µm versus 448,8 µm dans COMINO pour faricimab et aflibercept, respectivement. Les réductions de l'ECR ont été maintenues jusqu'à la semaine 72 lorsque les patients sont passés à un schéma posologique ajustable avec faricimab avec des intervalles pouvant aller jusqu'à Q16S.

Une absence de LIR, une absence de LSR et une absence d'œdème maculaire (définie par une ECR inférieure à 325 µm) ont été obtenues dans des proportions comparables de patients dans les deux bras faricimab Q4S et aflibercept Q4S au cours du temps jusqu'à la semaine 24, dans les deux études. Ces résultats se sont maintenus jusqu'à la semaine 72 lorsque les patients sont passés à un schéma posologique ajustable avec faricimab avec des intervalles pouvant aller jusqu'à Q16S.

Efficacité et sécurité cliniques

DMLAn

La sécurité et l'efficacité de faricimab ont été évaluées dans deux études de non-infériorité randomisées, multicentriques, en double insu, contrôlées par un comparateur actif, d'une durée de 2 ans, TENAYA et LUCERNE, menées chez des patients atteints de DMLAn. Au total, 1 329 patients ont été inclus, avec 1 135 (85 %) patients qui ont fini l'étude à la semaine 112. Au total, 1 326 patients ont reçu au moins une dose (664 avec faricimab). L'âge des patients était compris entre 50 et 99 ans, avec une moyenne [Ecart Type; ET] de 75,9 [8,6] ans.

Dans les deux études, les patients étaient randomisés selon un rapport de 1 : 1 dans l'un des deux bras de traitement :

- Faricimab 6 mg jusqu'à Q16S après quatre doses mensuelles initiales
- Aflibercept 2 mg Q8S après trois doses mensuelles initiales

Après les quatre premières doses mensuelles (semaines 0, 4, 8 et 12), les patients randomisés dans le bras faricimab ont reçu soit une administration toutes les 16 semaines (Q16S), 12 semaines (Q12S) ou 8 semaines (Q8S), en fonction de l'évaluation de l'activité de la maladie aux semaines 20 et 24. L'activité de la maladie a été évaluée avec des critères visuels (MAVC) et anatomiques (ECR) objectifs pré-spécifiés, ainsi que selon l'évaluation clinique du médecin traitant portant sur la présence d'une hémorragie maculaire ou une activité de la maladie (DMLAn) nécessitant un traitement (seulement à la semaine 24). Les patients sont restés à ces intervalles posologiques fixes jusqu'à la semaine 60 sans traitement supplémentaire. A partir de la semaine 60, les patients dans le bras faricimab sont passés à un schéma posologique ajustable, où leur intervalle de traitement pouvait être allongé par pallier allant jusqu'à 4 semaines (jusqu'à Q16S) ou réduit par pallier allant jusqu'à 8 semaines (jusqu'à Q8S) en fonction de l'évaluation objective automatisée des critères pré-spécifiés d'activité de la maladie visuels (MAVC) et anatomiques (ECR et hémorragie maculaire). Les patients dans le bras aflibercept sont restés avec un rythme d'administration Q8S tout au long de la période de l'étude. Les deux études ont duré 112 semaines.

Résultats

Les deux études ont démontré une efficacité sur le critère d'évaluation principal, défini comme la variation moyenne de la MAVC entre sa valeur à

l'inclusion et sa moyenne aux visites des semaines 40, 44 et 48, et mesuré par le score des lettres de l'étude du traitement précoce de la rétinopathie diabétique (*Early Treatment Diabetic Retinopathy Study*, ETDRS) (Tableau 2 et Tableau 3). Dans les deux études, les patients traités par faricimab à intervalle fixe jusqu'à Q16S ont présenté une variation moyenne de la MAVC par rapport à l'inclusion non inférieure à celle observée chez les patients traités par aflibercept Q8S la première année, et ces gains visuels ont été maintenus jusqu'à la semaine 112. Les améliorations de la MAVC à la semaine 112 par rapport à l'inclusion sont présentées dans la Figure 1.

La proportion de patients pour chacun des différents intervalles de traitement à la semaine 112 dans les études TENAYA et LUCERNE, était respectivement de :
- Q16S : 59 % et 67 %
- Q12S : 15 % et 14 %
- Q8S : 26 % et 19 %

Tableau 2 : Résultats d'efficacité aux visites d'évaluation du critère d'évaluation principal[a] et à 2 ans[b] dans l'étude TENAYA

Résultats d'efficacité	**TENAYA**			
	1ère année		**2ème année**	
	Faricimab jusqu'à Q16S N = 334	Aflibercept Q8S N = 337	Faricimab jusqu'à Q16S N = 334	Aflibercept Q8S N = 337
Variation moyenne de la MAVC par rapport à l'inclusion mesurée par le score ETDRS (IC à 95 %)	5,8 (4,6 ; 7,1)	5,1 (3,9 ; 6,4)	3,7 (2,1 ; 5,4)	3,3 (1,7 ; 4,9)
Différence des moyennes des MC (IC à 95 %)	0,7 (-1,1 ; 2,5)		0,4 (-1,9 ; 2,8)	
Proportion de patients présentant un gain ≥ 15 lettres par rapport à l'inclusion (proportion pondérée par CMH, IC à 95 %)	20,0 % (15,6 % ; 24,4 %)	15,7 % (11,9 % ; 19,6 %)	22,5 % (17,8 % ; 27,2 %)	16,9 % (12,7 % ; 21,1 %)
Différence du % pondéré par CMH (IC à 95 %)	4,3 % (-1,6 % ; 10,1 %)		5,6 % (-0,7 % ; 11,9 %)	
Proportion de patients ayant évité une perte ≥ 15 lettres par rapport à l'inclusion (proportion pondérée par CMH, IC à 95 %)	95,4 % (93,0 % ; 97,7 %)	94,1 % (91,5 % ; 96,7 %)	92,1 % (89,1 % ; 95,1 %)	88,6 % (85,1 % ; 92,2 %)
Différence du % pondéré par CMH (IC à 95 %)	1,3 % (-2,2 % ; 4,8 %)		3,4 % (-1,2 % ; 8,1 %)	

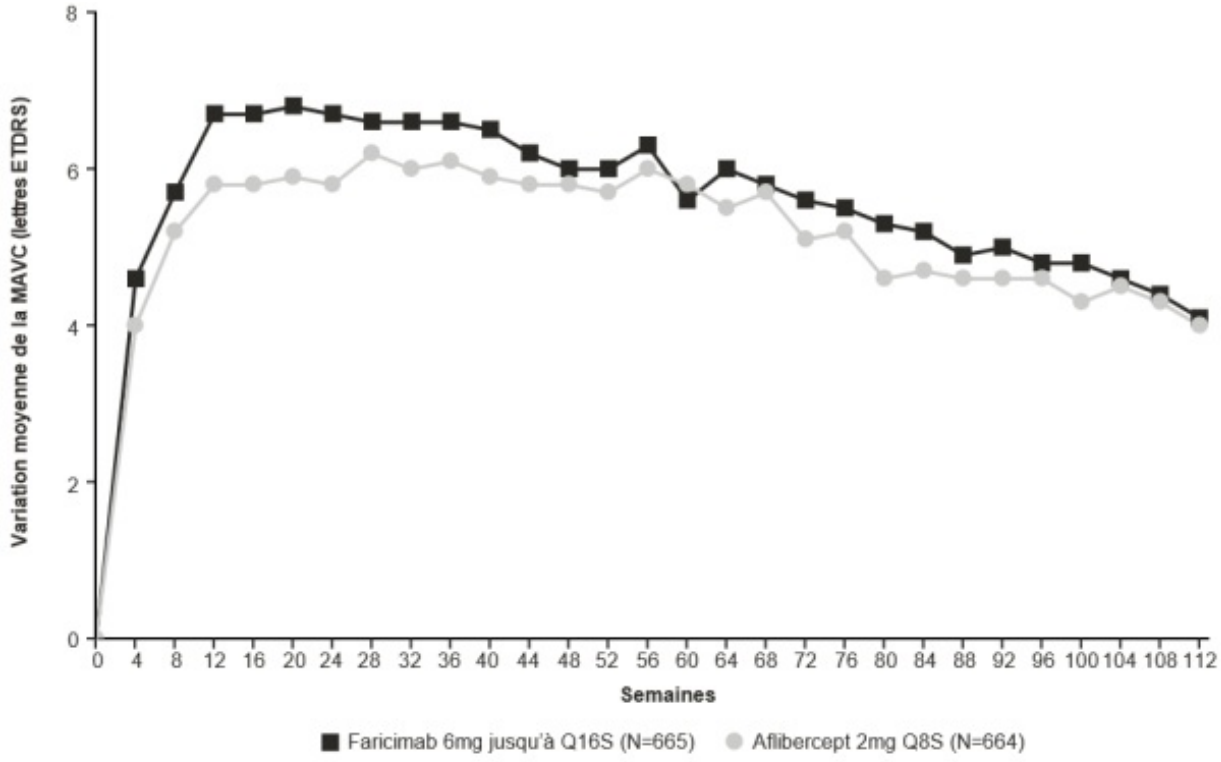
[a]Moyenne des semaines 40, 44 et 48 ; [b]Moyenne des semaines 104, 108, 112
MAVC : Meilleure Acuité Visuelle Corrigée
ETDRS : Étude sur le traitement précoce de la rétinopathie diabétique (*Early Treatment Diabetic Retinopathy Study*)
IC : Intervalle de Confiance
MC : Moindres Carrés
CMH : méthode de Cochran-Mantel-Haenszel ; test statistique qui génère l'estimation d'une association avec un résultat binaire et qui est utilisé pour l'évaluation des variables catégorielles.

Tableau 3 : Résultats d'efficacité aux visites d'évaluation du critère d'évaluation principal[a] et à 2 ans[b] dans l'étude LUCERNE

Résultats d'efficacité	LUCERNE			
	1ère année		2ème année	
	Faricimab jusqu'à Q16S N = 331	Aflibercept Q8S N = 327	Faricimab jusqu'à Q16S N = 331	Aflibercept Q8S N = 327
Variation moyenne de la MAVC par rapport à l'inclusion mesurée par le score ETDRS (IC à 95 %)	6,6 (5,3 ; 7,8)	6,6 (5,3 ; 7,8)	5,0 (3,4 ; 6,6)	5,2 (3,6 ; 6,8)
Différence des moyennes des MC (IC à 95 %)	0,0 (-1,7 ; 1,8)		-0,2 (-2,4 ; 2,1)	
Proportion de patients présentant un gain ≥ 15 lettres par rapport à l'inclusion (proportion pondérée par CMH, IC à 95 %)	20,2 % (15,9 % ; 24,6 %)	22,2 % (17,7 % ; 26,8 %)	22,4 % (17,8 % ; 27,1 %)	21,3 % (16,8 % ; 25,9 %)
Différence du % pondéré par CMH (IC à 95 %)	-2,0 % (-8,3 % ; 4,3 %)		1,1% (-5,4 % ; 7,6 %)	
Proportion de patients ayant évité une perte ≥ 15 lettres par rapport à l'inclusion (proportion pondérée par CMH, IC à 95 %)	95,8 % (93,6 % ; 98,0 %)	97,3 % (95,5 % ; 99,1 %)	92,9 % (90,1 %, 95,8 %)	93,2 % (90,2 % ; 96,2 %)
Différence du % pondéré par CMH (IC à 95 %)	-1,5 % (-4,4 % ; 1,3 %)		-0,2 % (-4,4 % ; 3,9 %)	

[a] Moyenne des semaines 40, 44 et 48 ; [b]Moyenne des semaines 104, 108, 112
MAVC : Meilleure Acuité Visuelle Corrigée
ETDRS : Étude sur le traitement précoce de la rétinopathie diabétique (*Early Treatment Diabetic Retinopathy Study*)
IC : Intervalle de Confiance
MC : Moindres Carrés
CMH : méthode de Cochran-Mantel-Haenszel ; test statistique qui génère l'estimation d'une association avec un résultat binaire et qui est utilisé pour l'évaluation des variables catégorielles.

Figure 1 : Variation moyenne de l'acuité visuelle de l'inclusion à la 2ème année (semaine 112) ; données combinées des études TENAYA et LUCERNE



Dans les deux études TENAYA et LUCERNE, les améliorations de la MAVC et de l'ECR à la semaine 60 par rapport à l'inclusion étaient comparables entre les deux bras de traitement et en ligne avec celles observées à la semaine 48.

A la semaine 60, 46 % des patients des études TENAYA et LUCERNE étaient sur un intervalle Q16S. Parmi eux, 69 % des patients des deux études ont maintenu Q16S à la semaine 112 sans réduction d'intervalle.

A la semaine 60, 80 % et 78 % des patients des études TENAYA et LUCERNE, respectivement, étaient sur un intervalle ≥ Q12S (Q16S ou Q12S). Parmi eux, 67 % et 75 % des patients, respectivement, ont maintenu un intervalle ≥ Q12S jusqu'à la semaine 112 sans réduction en-dessous de Q12S.

A la semaine 60, 33 % des patients des études TENAYA et LUCERNE étaient sur un intervalle Q12S. Parmi eux, 3,2 % et 0 % des patients de TENAYA et LUCERNE, respectivement, ont maintenu Q12S jusqu'à la semaine 112.

A la semaine 60, 20 % et 22 % des patients de TENAYA et LUCERNE, respectivement, étaient sur un intervalle Q8S. Parmi eux, 34 % et 30 % des patients de TENAYA et LUCERNE, respectivement, ont maintenu le traitement Q8S jusqu'à la semaine 112.

Les résultats d'efficacité dans tous les sous-groupes évaluables (par exemple : âge, sexe, origine ethnique, acuité visuelle à l'inclusion, type de lésion, taille de lésion) dans chaque étude et dans l'analyse groupée, étaient conformes aux résultats dans les populations globales.

Dans les études, le faricimab jusqu'à Q16S a montré une amélioration du critère d'efficacité prédéfini de la variation moyenne du score composite du Questionnaire sur la Fonction Visuelle du National Eye Institute (NEI VFQ-25), entre l'inclusion et la semaine 48, qui était comparable à celle de l'aflibercept Q8S, et a dépassé le seuil des 4 points. L'ampleur de ces changements correspond à un gain de 15 lettres en MAVC.

L'incidence des événements indésirables oculaires dans l'œil étudié était de 53,9 % et de 52,1 %, et les événements indésirables non oculaires étaient de 73,3 % et de 74,3 %, jusqu'à la semaine 112 dans les deux bras de traitement faricimab et aflibercept, respectivement (voir rubrique 4.4 et 4.8).

OMD

La sécurité et l'efficacité de faricimab ont été évaluées dans deux études de non-infériorité randomisées, multicentriques, en double insu, contrôlées par un comparateur actif, d'une durée de 2 ans (YOSEMITE et RHINE) menées chez des patients atteints d'OMD. Au total, 1 891 patients ont été inclus dans les deux études dont 1 622 (86 %) patients ayant terminé les études jusqu'à la semaine 100. Au total, 1 887 patients ont été traités avec au moins une dose jusqu'à la semaine 56 (1 262 avec faricimab). L'âge des patients allait de 24 à 91 ans, avec une moyenne [ET] de 62,2 [9,9] ans. La population globale comprenait des patients naïfs de traitement anti-VEGF (78 %) et des patients ayant déjà été traités par un inhibiteur du VEGF avant la participation à l'étude (22 %). Dans les deux études, les patients étaient randomisés selon un rapport de 1 : 1 : 1 dans l'un des trois bras de traitement :

- Faricimab 6 mg Q8S après 6 premières doses mensuelles.
- Faricimab 6 mg à intervalles variables pouvant aller jusqu'à Q16S (4, 8, 12 ou 16 semaines) après 4 premières doses mensuelles.
- Aflibercept 2 mg Q8S après 5 premières doses mensuelles.

Dans le bras à intervalles variables pouvant aller jusqu'à 16 semaines, la posologie a suivi une approche standardisée *« treat-and-extend »*. L'intervalle pouvait être augmenté par paliers de 4 semaines ou diminué par paliers de 4 ou 8 semaines en fonction des résultats anatomiques et/ou visuels, en utilisant uniquement les données obtenues lors des visites d'administration du médicament de l'étude.

Résultats

Les deux études ont montré une efficacité sur le critère d'évaluation principal, défini comme la variation moyenne de la MAVC entre sa valeur à l'inclusion et à 1 an (moyenne aux visites des semaines 48, 52 et 56), mesuré par le score des lettres ETDRS. Dans les deux études, les patients traités par faricimab à intervalles variables pouvant aller jusqu'à Q16S ont présenté une variation moyenne de la MAVC depuis l'inclusion non

inférieure à celle observée chez les patients traités par aflibercept Q8S à 1 an, et ces gains de vision ont été maintenus la deuxième année.

Après 4 doses mensuelles initiales, les patients dans le bras faricimab à intervalles variables allant jusqu'à Q16S pouvaient avoir reçu entre un minimum de 6 et un maximum de 21 injections au total pendant 96 semaines. À la semaine 52, 74 % et 71 % des patients dans le bras faricimab à intervalles variables pouvant aller jusqu'à Q16S ont atteint un intervalle d'administration Q16S ou Q12S dans les études YOSEMITE et RHINE, respectivement (53 % et 51 % pour le schéma Q16S, 21 % et 20 % pour le schéma Q12S). Concernant ces patients, 75 % et 84 % ont maintenu un intervalle d'administration ≥ Q12S sans réduction de l'intervalle en dessous de Q12S jusqu'à la semaine 96 ; concernant les patients en Q16S à la semaine 52, 70 % et 82 % des patients ont maintenu un intervalle d'administration Q16S sans réduction de l'intervalle jusqu'à la semaine 96 dans YOSEMITE et RHINE respectivement. A la semaine 96, 78 % des patients dans le bras faricimab à intervalles variables pouvant aller jusqu'à Q16S ont atteint un intervalle d'administration de Q16S et Q12S dans les deux études (60 % et 64 % pour Q16S, 18 % et 14 % pour Q12S). 4 % et 6 % des patients ont vu leur intervalle prolongé jusqu'à Q8S et sont restés à un intervalle d'administration ≤ Q8S jusqu'à la semaine 96 ; 3 % et 5 % ont reçu leur traitement seulement avec un intervalle Q4S dans YOSEMITE et RHINE jusqu'à la semaine 96, respectivement.

Les résultats détaillés des analyses des études YOSEMITE et RHINE sont présentés dans le Tableau 4, Tableau 5, et la Figure 2 ci-dessous.

Tableau 4 : Résultats d'efficacité aux visites d'évaluation du critère d'évaluation principal à 1 an[a] et à 2 ans[b] dans l'étude YOSEMITE

Résultats d'efficacité	**YOSEMITE**					
	1ère année			**2ème année**		
	Faricimab Q8S N = 315	Faricimab à intervalles variables jusqu'à Q16S N = 313	Aflibercept Q8S N = 312	Faricimab Q8S N = 315	Faricimab à intervalles variables jusqu'à Q16S N = 313	Aflibercept Q8S N = 312
Variation moyenne de la MAVC par rapport à l'inclusion mesurée par le score des lettres ETDRS (IC à 97,5 % à 1 an et IC à 95 % à 2 ans)	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)
Différence des moyennes des MC (IC à 97,5 % à 1 an et IC à 95 % à 2 ans)	-0,2 (-2,0 ; 1,6)	0,7 (-1,1 ; 2,5)		-0,7 (-2,6 ; 1,2)	-0,7 (-2,5 ; 1,2)	
Proportion de patients présentant un gain d'au moins 15 lettres de MAVC par rapport à l'inclusion (proportion pondérée par CMH, IC à 95 % à 1 an et à 2 ans)	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 %)
Différence du % pondéré par CMH (IC à 95 % à 1 an et à 2 ans)	-2,6 % (-10,0 % ; 4,9 %)	3,5 % (-4,0 % ; 11,1 %)		-0,2 % (-8,2 % ; 7,8 %)	0,2 % (-7,6 % ; 8,1 %)	
Proportion de patients ayant évité une perte d'au moins 15 lettres de MAVC par rapport à l'inclusion (proportion pondérée par CMH, IC à 95 % à 1 an et à 2 ans)	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 %)
Différence du % pondéré par CMH (IC à 95 % à 1 an et à 2 ans)	-0,8 % (-2,8 % ; 1,3 %)	-0,3 % (-2,2 % ; 1,5 %)		-0,4 % (-2,9 % ; 2,2 %)	-0,2 % (-2,6 % ; 2,2 %)	

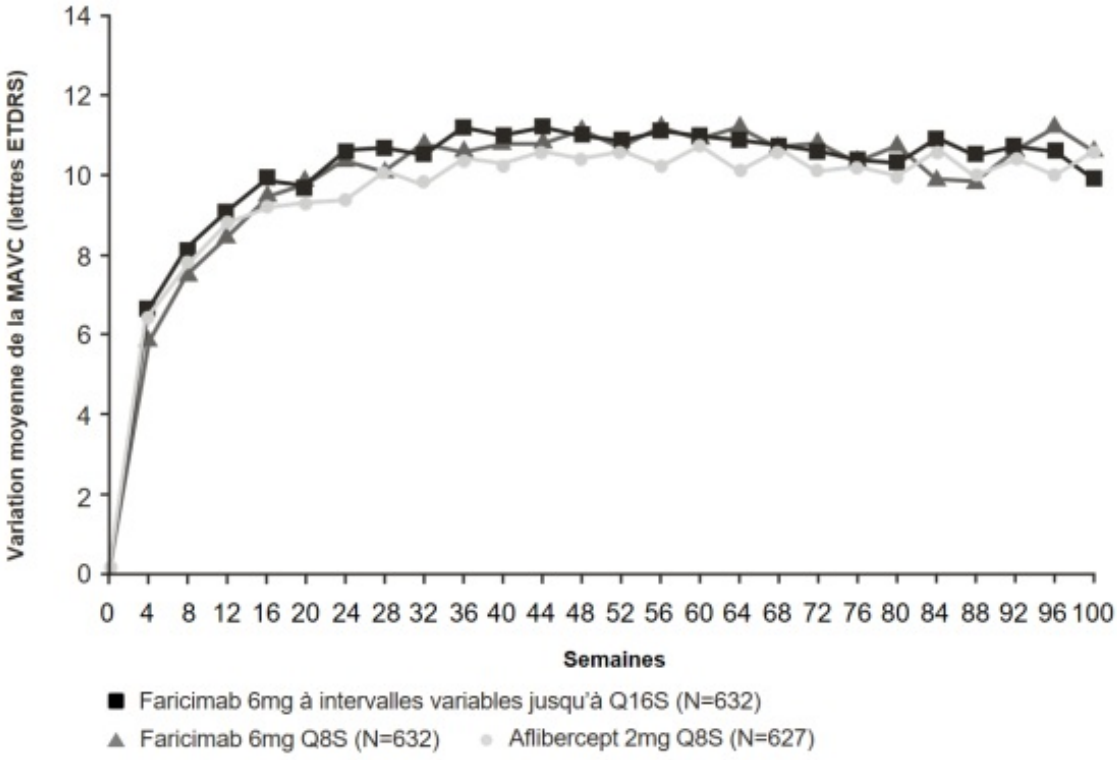
[a]Moyenne des semaines 48, 52 et 56 ; [b]Moyenne des semaines 92, 96, 100
MAVC : Meilleure Acuité Visuelle Corrigée
ETDRS : Étude sur le traitement précoce de la rétinopathie diabétique (*Early Treatment Diabetic Retinopathy Study*)
MC : Moindres Carrés
IC : Intervalle de Confiance
CMH : méthode de Cochran-Mantel-Haenszel ; un test statistique qui génère l'estimation d'une association avec un résultat binaire et qui est utilisé pour l'évaluation des variables catégorielles.
Remarque : le % pondéré par CMH pour le bras aflibercept est présenté pour la comparaison entre faricimab Q8S et aflibercept, cependant le % pondéré par CMH correspondant pour la comparaison entre faricimab à intervalles variables et aflibercept est similaire à celui présenté ci-dessus.

Tableau 5 : Résultats d'efficacité aux visites d'évaluation du critère d'évaluation principal à 1 an[a] et à 2 ans[b] dans l'étude RHINE

Résultats d'efficacité	RHINE					
	1ère année			2ème année		
	Faricimab Q8S N = 317	Faricimab à intervalles variables jusqu'à Q16S N = 319	Aflibercept Q8S N = 315	Faricimab Q8S N = 317	Faricimab à intervalles variables jusqu'à Q16S N = 319	Aflibercept Q8S N = 315
Variation moyenne de la MAVC par rapport à l'inclusion mesurée par le score des lettres ETDRS (IC à 97,5 % à 1 an et IC à 95 % à 2 ans)	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)
Différence des moyennes des MC (IC à 97,5 % à 1 an et IC à 95 % à 2 ans)	1,5 (-0,1 ; 3,2)	0,5 (-1,1 ; 2,1)		1,5 (-0,5 ; 3,6)	0,7 (-1,3 ; 2,7)	
Proportion de patients présentant un gain d'au moins 15 lettres de MAVC par rapport à l'inclusion (proportion pondérée par CMH, IC à 95 % à 1 an et à 2 ans)	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 %)
Différence du % pondéré par CMH (IC à 95 % à 1 an et à 2 ans)	3,5 % (-4,0 % ; 11,1 %)	-2,0 % (-9,1 % ; 5,2 %)		0,8 % (-7,4 % ; 9,0 %)	-8 % (-15,7 % ; -0,3 %)	
Proportion de patients ayant évité une perte d'au moins 15 lettres de MAVC par rapport à l'inclusion (proportion pondérée par CMH, IC à 95 % à 1 an et à 2 ans)	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 %)
Différence du % pondéré par CMH (IC à 95 % à 1 an et à 2 ans)	0,3 % (-1,6 % ; 2,1 %)	0,0 % (-1,8 % ; 1,9 %)		-1,0 % (-3,9 % ; 1,9 %)	-0,7 % (-3,5 % ; 2,0 %)	

[a]Moyenne des semaines 48, 52 et 56 ; [b]Moyenne des semaines 92, 96, 100
MAVC : Meilleure Acuité Visuelle Corrigée
ETDRS : Étude sur le traitement précoce de la rétinopathie diabétique (*Early Treatment Diabetic Retinopathy Study*)
MC : Moindres Carrés
IC : Intervalle de Confiance
CMH : méthode de Cochran-Mantel-Haenszel; un test statistique qui génère l'estimation d'une association avec un résultat binaire et qui est utilisé pour l'évaluation des variables catégorielles.
Remarque : le % pondéré par CMH pour le bras aflibercept est présenté pour la comparaison entre faricimab Q8S et aflibercept, cependant le % pondéré par CMH correspondant pour la comparaison entre faricimab à intervalles variables et aflibercept est similaire à celui présenté ci-dessus.

Figure 2: Variation moyenne de l'acuité visuelle de l'inclusion à 2 ans (Semaine 100) ; données combinées des études YOSEMITE et RHINE



Les résultats d'efficacité chez les patients naïfs de traitement anti-VEGF avant la participation à l'étude et dans tous les autres sous-groupes évaluables (par exemple : âge, sexe, origine ethnique, taux d'HbA1c à l'inclusion, acuité visuelle à l'inclusion) dans chaque étude étaient conformes aux résultats observés dans les populations globales.

Dans les études, le faricimab Q8S et à intervalles variables pouvant aller jusqu'à Q16S a montré des améliorations du critère d'efficacité prédéfini de la variation moyenne du score composite NEI VFQ -25, entre l'inclusion et la semaine 52, qui était comparable à celles observées avec l'aflibercept Q8S et dépassait le seuil de 4 points. Le faricimab Q8S et à intervalles variables pouvant aller jusqu'à Q16S a aussi démontré des améliorations cliniquement significatives du critère d'efficacité prédéfini entre l'inclusion et la semaine 52 du NEI VFQ -25 pour les scores relatifs aux activités de près, aux activités de loin et à la conduite qui étaient comparables à l'aflibercept Q8S. L'ampleur de ces changements correspond à un gain de 15 lettres en MAVC. Des proportions comparables de patients traités avec le faricimab Q8S, le faricimab à intervalles variables pouvant aller jusqu'à Q16S et l'aflibercept Q8S ont présenté une amélioration cliniquement significative ≥ 4 points entre l'inclusion et la semaine 52 du score composite du NEI VFQ-25, le critère d'efficacité prédéfini. Ces résultats ont été maintenus à la semaine 100.

Un critère additionnel clé de l'évaluation de l'efficacité dans les études sur l'OMD était la variation du score de sévérité de la rétinopathie diabétique sur l'échelle de l'étude du traitement précoce de la rétinopathie diabétique (ETDRS-DRSS) entre l'inclusion et la semaine 52. Sur les 1 891 patients inclus dans les études YOSEMITE et RHINE, 708 et 720 patients ont été respectivement évalués sur les critères d'évaluation de la RD.

Les scores ETDRS-DRSS allaient de 10 à 71 à l'inclusion dans l'étude.

La majorité des patients, environ 60 %, présentaient une RD non proliférative modérée à sévère (DRSS 43/47/53) à l'inclusion.

La proportion de patients qui ont observé une amélioration ETDRS-DRSS ≥ 2 stades et ≥ 3 stades sur l'échelle, entre l'inclusion et la semaine 52 et la semaine 96, sont présentés dans le Tableau 6 et le Tableau 7 ci-dessous.

Tableau 6 : Proportion de patients ayant observé une amélioration du score ETDRS-DRSS ≥ 2 stades et ≥ 3 stades par rapport à l'inclusion à la semaine 52 et à la semaine 96 dans l'étude YOSEMITE (population évaluable pour la RD)

	YOSEMITE					
	52 semaines			96 semaines		
	Faricimab Q8S n = 237	Faricimab à intervalles variables jusqu'à Q16S n = 242	Aflibercept Q8S n = 229	Faricimab Q8S n = 220	Faricimab à intervalles variables jusqu'à Q16S n = 234	Aflibercept Q8S n = 221
Proportion de patients présentant une amélioration du score ETDRS-DRSS ≥ 2 stades par rapport à l'inclusion (proportion pondérée par CMH)	46,0 %	42,5 %	35,8 %	51,4 %	42,8 %	42,2 %
Différence pondérée (IC à 97,5 % à 1 an et 95 % à 2 ans)	10,2 % (0,3 % ; 20,0 %)	6,1 % (-3,6 % ; 15,8 %)		9,1 % (0,0 % ; 18,2 %)	0,0 % (-8,9 % ; 8,9 %)	
Proportion de patients présentant une amélioration du score ETDRS-DRSS ≥ 3 stades par rapport à l'inclusion (proportion pondérée selon CMH)	16,8 %	15,5 %	14,7 %	22,4 %	14,6 %	20,9 %
Différence pondérée (IC à 95 % à 1 an et à 2 ans)	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 : Échelle de sévérité de la rétinopathie diabétique de l'étude du traitement précoce de la rétinopathie diabétique
IC : Intervalle de Confiance
CMH : méthode de Cochran-Mantel-Haenszel ; un test statistique qui génère l'estimation d'une association avec un résultat binaire et qui est utilisé pour l'évaluation des variables catégorielles.
Remarque : le % pondéré du CMH pour le bras aflibercept correspondait à la comparaison faricimab Q8S contre aflibercept, cependant le % pondéré du CMH correspondant pour la comparaison faricimab à intervalles variables contre aflibercept est similaire à celui présenté ci-dessus.

Tableau 7 : Proportion de patients ayant observé une amélioration du score ETDRS-DRSS ≥ 2 stades et ≥ 3 stades par rapport à l'inclusion à la semaine 52 et à la semaine 96 dans l'étude RHINE (population évaluable pour la RD)

	RHINE					
	52 semaines			96 semaines		
	Faricimab Q8S n = 231	Faricimab à intervalles variables jusqu'à Q16S n = 251	Aflibercept Q8S n = 238	Faricimab Q8S n = 214	Faricimab à intervalles variables jusqu'à Q16S n = 228	Aflibercept Q8S n = 203
Proportion de patients présentant une amélioration du score ETDRS-DRSS ≥ 2 stades par rapport à l'inclusion (proportion pondérée par CMH)	44,2 %	43,7 %	46,8 %	53,5 %	44,3 %	43,8 %
Différence pondérée (IC à 97,5 % à 1 an et 95 % à 2 ans)	-2,6 % (-12,6 % ; 7,4 %)	-3,5 % (-13,4 % ; 6,3 %)		9,7 % (0,4 % ; 19,1 %)	0,3 % (-8,9 % ; 9,5 %)	
Proportion de patients présentant une amélioration du score ETDRS-DRSS ≥ 3 stades par rapport à l'inclusion (proportion pondérée selon CMH)	16,7 %	18,9 %	19,4 %	25,1 %	19,3 %	21,8 %
Différence pondérée (IC à 95 % à 1 an et à 2 ans)	-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 : Échelle de sévérité de la rétinopathie diabétique de l'étude du traitement précoce de la rétinopathie diabétique
IC : Intervalle de Confiance
CMH : méthode de Cochran-Mantel-Haenszel ; un test statistique qui génère l'estimation d'une association avec un résultat binaire et qui est utilisé pour l'évaluation des variables catégorielles.
Remarque : le % pondéré du CMH pour le bras aflibercept correspondait à la comparaison faricimab Q8S contre aflibercept, cependant le % pondéré du CMH correspondant pour la comparaison faricimab à intervalles variables contre aflibercept est similaire à celui présenté ci-dessus.

Les effets du traitement dans les sous-groupes évaluables (par exemple : traitement antérieur anti-VEGF, âge, sexe, origine ethnique, taux d'HbA1c à l'inclusion et acuité visuelle à l'inclusion) dans chaque étude étaient généralement conformes aux résultats dans la population globale.

Les effets du traitement dans les sous-groupes selon la sévérité de la RD à l'inclusion étaient différents et ont montré les améliorations plus importantes du DRSS ≥ 2 stades parmi les patients présentant une RD non proliférante modérément sévère et sévère, avec environ 90 % des patients observant des améliorations de manière constante dans tous les bras de traitement des deux études.

L'incidence des événements indésirables oculaires dans l'œil étudié était de 49,7 %, 49,2 %, et 45,4 % et les événements indésirables non oculaires étaient de 73,0 %, 74,2 % et 75,7 % jusqu'à la semaine 100, dans les bras de traitement faricimab Q8S, faricimab jusqu'à Q16S et aflibercept Q8S, respectivement (voir rubrique 4.4 et 4.8).

1 474 patients ayant terminé les études YOSEMITE ou RHINE ont été inclus dans l'étude RHONE-X, une étude d'extension à long terme, de 2 ans, multicentrique, mise en place pour évaluer la sécurité et la tolérance à long terme du faricimab 6 mg par voie intravitréenne, administré selon un intervalle de traitement personnalisé.

Le profil de sécurité à long terme du faricimab observé dans l'étude RHONE-X était cohérent avec celui observé dans les études YOSEMITE et RHINE.

OVR

La sécurité et l'efficacité du faricimab ont été évaluées dans deux études randomisées, multicentriques, en double aveugle, d'une durée de 72 semaines chez des patients atteints d'œdème maculaire secondaire à une OBVR (BALATON) ou à une OVCR/OVHR (COMINO). Les données contrôlées par un comparateur actif sont disponibles jusqu'au sixième mois.

Au total, 1 282 patients (553 dans l'étude BALATON et 729 dans l'étude COMINO) ont été inclus dans les deux études, avec 1 276 patients traités avec au moins une dose jusqu'à la semaine 24 (641 sous faricimab). L'âge des patients allait de 28 à 93 ans, avec une moyenne [ET] de 64 [10,7] ans, et de 22 à 100 ans, avec une moyenne [ET] de 65 [13,2] ans dans les études BALATON et COMINO, respectivement.

Au total, 489 des 553 patients randomisés dans l'étude BALATON ont terminé l'étude à la semaine 72 ; 263 patients initialement randomisés dans le groupe faricimab (« faricimab antérieur ») et 267 patients initialement randomisés dans le groupe aflibercept (« aflibercept antérieur ») ont reçu au moins une dose de faricimab pendant la phase posologique ajustable de faricimab.

Au total, 656 des 729 patients randomisés dans l'étude COMINO ont terminé l'étude à la semaine 72 ; 353 patients ayant déjà reçu faricimab et 342 patients ayant précédemment reçu aflibercept ont reçu au moins une dose de faricimab pendant la phase posologique ajustable de faricimab.

Dans les deux études, les patients ont été randomisés selon un rapport 1:1 dans l'un des deux bras de traitement jusqu'à la semaine 24 :
- Faricimab 6 mg Q4S pour 6 doses mensuelles consécutives
- Aflibercept 2 mg Q4S pour 6 doses mensuelles consécutives

Après 6 doses mensuelles initiales, les patients initialement randomisés dans le groupe aflibercept 2 mg sont passés à faricimab 6 mg, et pouvaient recevoir faricimab 6 mg selon un schéma posologique ajustable jusqu'à Q16S, où l'intervalle entre les doses pouvait être augmenté par paliers de 4 semaines ou diminué de 4, 8 ou 12 semaines en fonction d'une évaluation objective automatisée des critères prédéfinis d'activité de la maladie visuels et anatomiques.

Résultats

Les deux études ont montré une efficacité sur le critère d'évaluation principal, défini comme la variation de la MAVC à la semaine 24 par rapport à l'inclusion, mesurée par le score des lettres ETDRS. Dans les deux études, les patients traités par faricimab Q4S ont présenté une variation moyenne de la MAVC non inférieure par rapport à l'inclusion, comparativement aux patients traités par aflibercept Q4S, et ces gains de vision ont été maintenus jusqu'à la semaine 72 quand les patients sont passés à un schéma posologique ajustable de faricimab avec des intervalles pouvant aller jusqu'à Q16S.

Entre la semaine 24 et la semaine 68, 81,5 % et 74,0 % des patients recevant le schéma posologique ajustable jusqu'à Q16S de faricimab ont atteint un intervalle posologique ≥ Q12S (Q16S ou Q12S) dans les études BALATON et COMINO, respectivement. Parmi ces patients, 72,1 % et 61,6 % ont terminé au moins un cycle Q12S et ont maintenu un intervalle d'administration ≥ Q12S sans réduction de l'intervalle en dessous de Q12S jusqu'à la semaine 68 dans les études BALATON et COMINO, respectivement ; 1,2 % et 2,5 % des patients ont été traités avec un intervalle seulement Q4S jusqu'à la semaine 68 dans les études BALATON et COMINO, respectivement.

Dans l'ensemble des études, à la semaine 24 les patients du groupe faricimab Q4S ont montré une amélioration du critère d'évaluation d'efficacité prédéfini de la variation du score composite NEI VFQ-25 entre l'inclusion et la semaine 24 qui était comparable à celle observée avec aflibercept Q4S. Le faricimab Q4S a également démontré une amélioration du critère d'évaluation d'efficacité prédéfini de la variation entre l'inclusion et la semaine 24 du NEI VFQ-25 pour les activités liées à la vision de près et pour celles liées à la vision de loin, qui était comparable à l'aflibercept Q4S. Ces résultats ont été maintenus jusqu'à la semaine 72 quand les patients sont passés à faricimab selon un schéma posologique ajustable jusqu'à Q16S.

Tableau 8 : Résultats d'efficacité à la semaine 24 lors de la visite du critère d'évaluation principal et jusqu'à la fin de l'étude[a] BALATON

Résultats d'efficacité	**BALATON**			
	24 Semaines		**72 Semaines[a]**	
	Faricimab Q4S N = 276	Aflibercept Q4S N = 277	Faricimab Q4S à Faricimab Ajustable N = 276	Aflibercept Q4S à Faricimab Ajustable N = 277
Variation moyenne de la MAVC par rapport à l'inclusion mesurée par le score des lettres ETDRS (IC à 95 %)	16,9 (15,7 ; 18,1)	17,5 (16,3 ; 18,6)	18,1 (16,9 ; 19,4)	18,8 (17,5 ; 20,0)
Différence des moyennes des MC (IC à 95 %)	-0,6 (-2,2 ; 1,1)			
Proportion de patients présentant un gain ≥15 lettres par rapport à l'inclusion (proportion pondérée selon le test CMH, IC à 95 %)	56,1 % (50,4 % ; 61,9 %)	60,4 % (54,7 % ; 66,0 %)	61,5 % (56,0 % ; 67,0 %)	65,8 % (60,3 % ; 71,2 %)
Différence du % pondérée par CMH (IC à 95 %)	-4,3 % (-12,3 % ; 3,8 %)			

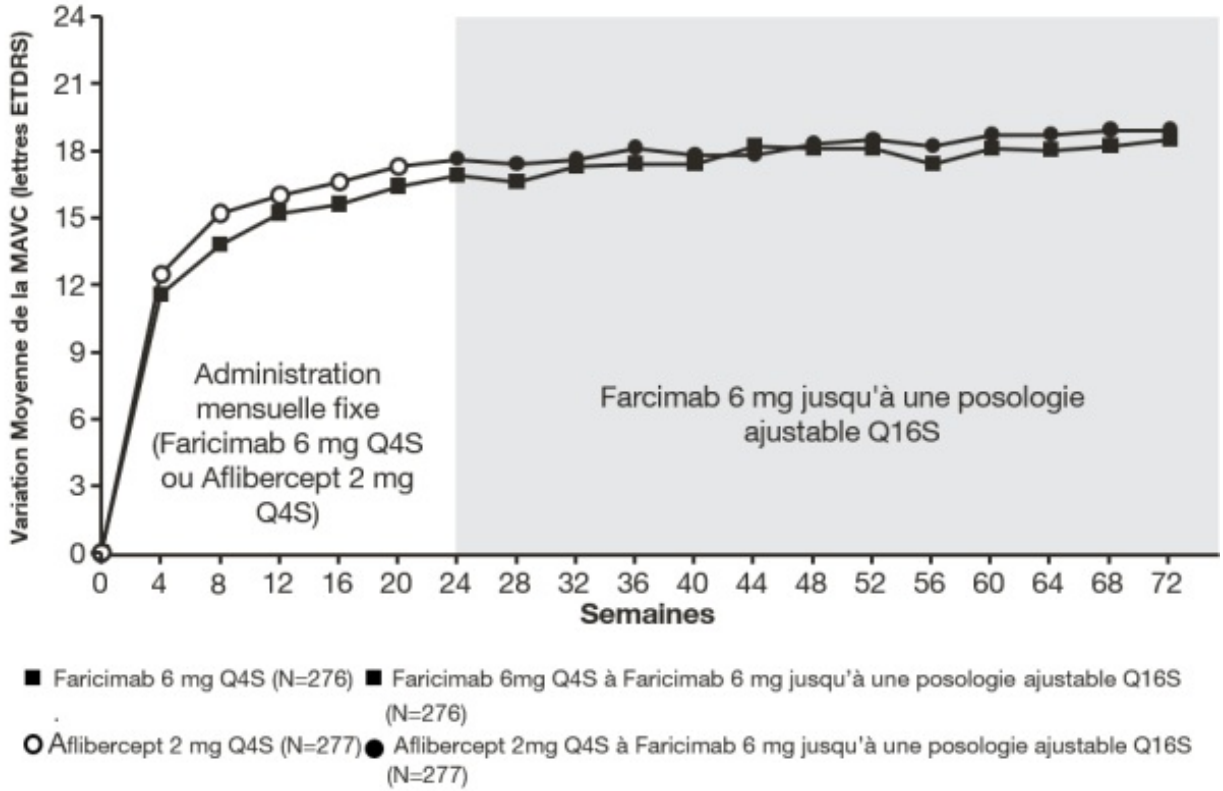
[a]Moyenne des semaines 64, 68, 72
MAVC : Meilleure Acuité Visuelle Corrigée
ETDRS : Étude sur le traitement précoce de la rétinopathie diabétique (*Early Treatment Diabetic Retinopathy Study*)
IC : Intervalle de Confiance
MC : Moindres carrés
CMH: méthode de Cochran-Mantel-Haenszel ; test statistique qui génère l'estimation d'une association avec un résultat binaire et qui est utilisé pour l'évaluation de variables catégorielles.

Tableau 9 : Résultats de l'efficacité à la semaine 24 lors de la visite du critère d'évaluation principal et jusqu'à la fin de l'étude[a] COMINO

Résultats d'efficacité	COMINO			
	24 Semaines		72 Semaines[a]	
	Faricimab Q4S N = 366	Aflibercept Q4S N = 363	Faricimab Q4S à Faricimab Ajustable N = 366	Aflibercept Q4S à Faricimab Ajustable N = 363
Variation moyenne de la MAVC par rapport à l'inclusion mesurée par le score des lettres ETDRS (IC à 95 %)	16,9 (15,4 ; 18,3)	17,3 (15,9 ; 18,8)	16,9 (15,2 ; 18,6)	17,1 (15,4 ; 18,8)
Différence des moyennes des MC (IC à 95 %)	-0,4 (-2,5 ; 1,6)			
Proportion de patients présentant un gain ≥15 lettres par rapport à l'inclusion (proportion pondérée selon le test CMH, IC à 95 %)	56,6 % (51,7 % ; 61,5 %)	58,1 % (53,3 % ; 62,9 %)	57,6 % (52,8 % ; 62,5 %)	59,5 % (54,7 % ; 64,3 %)
Différence du % pondérée par CMH (IC à 95 %)	-1,5 % (-8,4 % ; 5,3 %)			

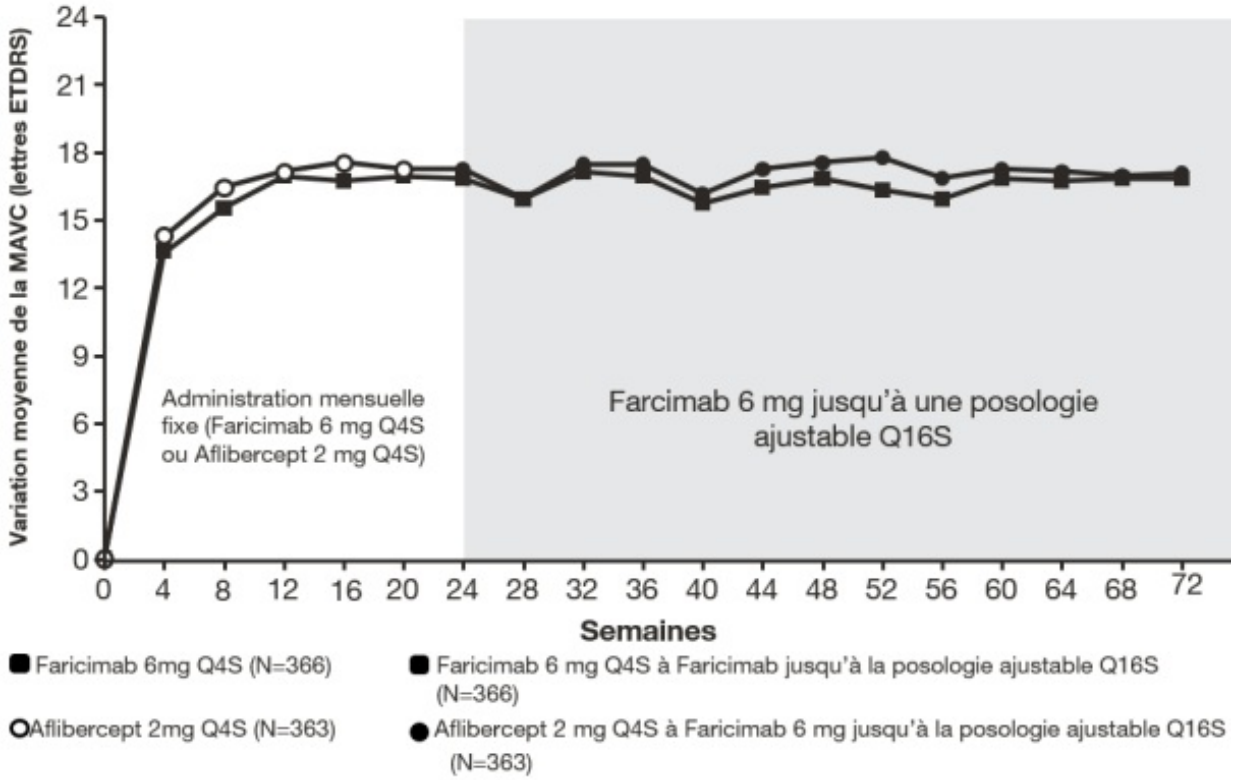
[a]Moyenne des semaines 64, 68, 72
MAVC : Meilleure Acuité Visuelle Corrigée
ETDRS : Étude sur le traitement précoce de la rétinopathie diabétique (*Early Treatment Diabetic Retinopathy Study*)
IC : Intervalle de Confiance
MC : Moindres carrés
CMH: méthode de Cochran-Mantel-Haenszel ; test statistique qui génère l'estimation d'une association avec un résultat binaire et qui est utilisé pour l'évaluation de variables catégorielles.

Figure 3 : Variation moyenne de l'acuité visuelle à la semaine 72 par rapport à l'inclusion dans l'étude BALATON



Le faricimab à 6 mg ajustable jusqu'à Q16S a commencé à la semaine 24 mais tous les patients n'ont pas reçu le faricimab à la semaine 24.

Figure 4 : Variation moyenne de l'acuité visuelle à la semaine 72 par rapport à l'inclusion dans l'étude COMINO



Le faricimab à 6 mg ajustable jusqu'à Q16S a commencé à la semaine 24, mais tous les patients n'ont pas reçu le faricimab à la semaine 24.

L'incidence des événements indésirables oculaires dans l'œil étudié était de 20,1 % et 24,6 %, et les événements indésirables non oculaires étaient de 32,9 % et 36,4 %, jusqu'à la semaine 24 dans les bras faricimab Q4S et aflibercept Q4S, respectivement (voir rubrique 4.8).

Population pédiatrique

L'Agence européenne des médicaments a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec le faricimab pour tous les sous-groupes de population pédiatrique, dans le traitement de la DMLAn, de l'OMD, d'OBVR et d'OVCR (voir rubrique 4.2 pour les informations sur une utilisation pédiatrique).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Le faricimab est administré par voie intravitréenne afin d'obtenir une action locale dans l'œil.

Absorption et distribution

D'après une analyse pharmacocinétique de population (incluant DMLAn et OMD N = 2 246), on estime que les concentrations plasmatiques maximales libres (non liées au VEGF-A et à l'Ang-2) de faricimab (Cmax) surviennent environ 2 jours après l'administration. Les Cmax plasmatiques moyennes (± ET [écart type]) sont estimées à 0,23 (0,07) µg/mL et 0,22 (0,07) µg/mL respectivement chez les patients atteints de DMLAn et chez les patients atteints d'OMD. Après des administrations répétées, les concentrations plasmatiques moyennes minimales de faricimab libre sont estimées entre 0,002 et 0,003 µg/mL pour la posologie Q8S.

Le faricimab a présenté une pharmacocinétique proportionnelle à la dose (basée sur la Cmax et l'ASC) dans l'intervalle de dose de 0,5 mg - 6 mg. Aucune accumulation de faricimab n'était apparente dans le vitré ou dans le plasma après administration mensuelle.

Les concentrations plasmatiques maximales de faricimab libre sont estimées à environ 600 et 6 000 fois plus faibles que dans l'humeur aqueuse et le vitré, respectivement. Par conséquent, les effets pharmacodynamiques systémiques sont peu probables, ce qui est confirmé par l'absence de variations significatives de la concentration plasmatique du VEGF libre et de l'Ang-2 au cours du traitement par faricimab dans les études cliniques.

L'analyse pharmacocinétique de population a montré un effet de l'âge et du poids corporel sur la pharmacocinétique oculaire ou systémique du faricimab, respectivement. Les deux effets ont été considérés comme n'étant pas cliniquement significatifs ; aucune adaptation posologique n'est nécessaire.

Biotransformation et élimination

Le faricimab est un traitement à base de protéines, par conséquent son métabolisme et son élimination n'ont pas été entièrement caractérisés. Le faricimab devrait être catabolisé dans les lysosomes en petits peptides et en acides aminés, qui peuvent être excrétés par voie rénale, de manière similaire à l'élimination des IgG endogènes.

Le profil concentration-temps plasmatique du faricimab a diminué parallèlement aux profils concentration-temps vitréen et aqueux. La demi-vie oculaire moyenne estimée et la demi-vie systémique apparente du faricimab sont d'approximativement 7,5 jours.

L'analyse pharmacocinétique des patients atteints de DMLAn, d'OMD, d'OBVR et d'OVCR (N=2 977) a montré que la pharmacocinétique de faricimab est comparable chez les patients atteints de DMLAn, d'OMD, d'OBVR et d'OVCR.

Populations particulières

Patients âgés
Dans les six études cliniques de phase III, environ 58 % (1 496/2 571) des patients randomisés pour recevoir le traitement par faricimab étaient âgés de ≥ 65 ans. L'analyse pharmacocinétique de population a montré un effet de l'âge sur la pharmacocinétique oculaire du faricimab. Cet effet a été considéré comme n'étant pas cliniquement significatif. Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients âgés de 65 ans et plus (voir rubrique 4.2).

Insuffisance rénale
Aucune étude spécifique chez les patients atteints d'insuffisance rénale n'a été menée avec faricimab. L'analyse pharmacocinétique des patients dans toutes les études cliniques, dont 63 % présentaient une insuffisance rénale (38 % légère, 23 % modérée et 2 % sévère), n'a révélé aucune différence au niveau de la pharmacocinétique systémique du faricimab après injection intravitréenne de faricimab. Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance rénale (voir rubrique 4.2).

Insuffisance hépatique
Aucune étude spécifique chez les patients atteints d'insuffisance hépatique n'a été menée avec le faricimab. Cependant, aucune considération particulière n'est nécessaire dans cette population, car le métabolisme se produit par protéolyse et ne dépend pas de la fonction hépatique. Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance hépatique (voir rubrique 4.2).

Autres populations particulières

La pharmacocinétique systémique du faricimab n'est pas influencée par l'origine ethnique. Il n'a pas été démontré que le sexe avait une influence cliniquement pertinente sur la pharmacocinétique systémique du faricimab. Aucune adaptation posologique n'est nécessaire.

5.3 Données de sécurité préclinique

Aucune étude n'a été menée sur le potentiel cancérigène ou mutagène de faricimab.

Chez les singes cynomolgus gravides, les injections intraveineuses de faricimab entraînant une exposition sérique (Cmax) supérieure à 500 fois l'exposition maximale chez l'homme n'ont pas généré de toxicité sur le développement ni de tératogénicité, et n'ont eu aucun effet sur le poids ou la structure du placenta, bien que, d'après son effet pharmacologique, le faricimab devrait être considéré comme potentiellement tératogène et embryo/fœtotoxique.

L'exposition systémique après l'administration oculaire de faricimab est très faible.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

L-histidine
Acide acétique 30 % (pour l'ajustement du pH) (E 260)
L-méthionine
Polysorbate 20 (E 432)
Chlorure de sodium
D-saccharose
Eau pour préparations injectables

6.2 Incompatibilités

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

6.3 Durée de conservation

Seringue préremplie : 2 ans
Flacon : 30 mois

6.4 Précautions particulières de conservation

Conserver au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C).
Ne pas congeler.
Conserver le flacon dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.
Conserver la seringue préremplie dans le blister dans la boîte d'origine à l'abri de la lumière.
Avant utilisation, la seringue préremplie ou le flacon non ouvert peut être conservé à température ambiante, entre 20 °C et 25 °C, dans la boîte d'origine, pendant une durée maximale de 24 heures.
Veiller à ce que l'injection soit administrée immédiatement après la préparation de la dose.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Seringue préremplie

Solution injectable en seringue préremplie composée d'un corps en verre (type I) avec un repère de dose, une butée en caoutchouc butyle, et un capuchon de fermeture inviolable (comprenant un capuchon d'embout rigide, un capuchon d'embout en caoutchouc butyle et un adaptateur Luer Lock). La seringue préremplie est assemblée avec une tige de piston et une collerette.
Chaque seringue préremplie contient 21 mg de faricimab dans 0,175 mL de solution.

Boîte d'une aiguille d'injection avec filtre stérile à paroi extra-fine (30 gauge × ½ pouce, 0,30 mm x 12,7 mm, 5 µm), conditionnée avec une seringue préremplie.

Le capuchon en caoutchouc, la butée en caoutchouc, le corps en verre et l'aiguille d'injection avec filtre sont en contact avec le médicament.

Flacon

Solution stérile de 0,24 mL, dans un flacon en verre muni d'un bouchon en caoutchouc enduit, scellé avec un capuchon en aluminium et un disque amovible en plastique jaune.

Boîte de un flacon et une aiguille de transfert avec filtre émoussée (18 gauge x 1½ pouce, 1,2 mm x 40 mm, 5 µm).

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Ne pas secouer.

Vabysmo doit être inspecté visuellement au moment du retrait du réfrigérateur et avant l'administration. Si des particules sont visibles ou si le contenu est trouble, Vabysmo ne doit pas être utilisé.

Seringue préremplie
La seringue préremplie est destinée à un usage unique pour le traitement d'un seul œil. Ouvrir la seringue préremplie stérile dans des conditions aseptiques uniquement. La solution doit être inspectée visuellement avant l'administration. Si des particules sont visibles ou si le contenu est trouble, la seringue préremplie ne doit pas être utilisée.

La seringue préremplie contient une dose de faricimab supérieure à la dose recommandée de 6 mg (équivalant à 0,05 mL). Chaque seringue préremplie contient 21 mg de faricimab dans 0,175 mL de solution. Le volume excédentaire doit être éliminé avant l'injection.

Ne pas utiliser si l'emballage, la seringue préremplie et/ou l'aiguille d'injection avec filtre sont endommagés ou si la date de péremption est dépassée. Des instructions d'utilisation détaillées sont fournies dans la notice.

Flacon
Le flacon contient plus que la dose recommandée de 6 mg. Le volume de remplissage du flacon (0,24 mL) ne doit pas être utilisé dans sa totalité. Le volume excédentaire doit être expulsé avant l'injection. L'injection de la totalité du volume du flacon entraîne un surdosage. La dose d'injection doit être réglée sur la marque de dose de 0,05 mL, c.-à-d., 6 mg de faricimab.

Le contenu du flacon et l'aiguille de transfert avec filtre sont stériles et à usage unique. Ne pas utiliser si l'emballage, le flacon et/ou l'aiguille de transfert avec filtre sont endommagés ou si la date de péremption est dépassée. Des instructions d'utilisation détaillées sont fournies dans la notice.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

Instructions pour l'utilisation de la seringue préremplie:

Le retrait de la seringue du blister (étape 1) et toutes les étapes suivantes doivent être effectuées en utilisant une technique aseptique.

Note : La dose doit être réglée au repère de dose de 0,05 mL.

Ouvrir le blister et retirer le capuchon de la seringue

1 Ouvrir le blister et retirer de façon aseptique la seringue préremplie.

2 Tenir la seringue par le col blanc ; rompre le capuchon de la seringue (**voir Figure C**).

Ne tournez pas le capuchon.

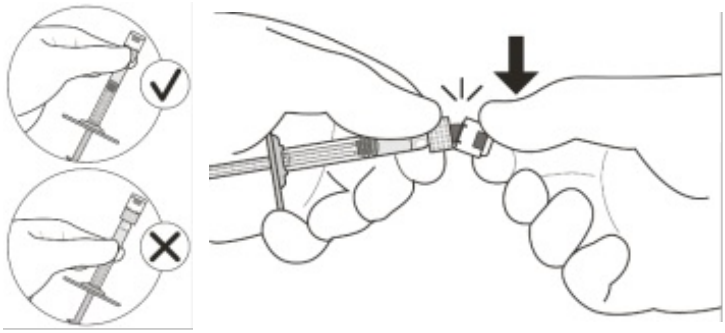


Figure C

Fixer l’aiguille d’injection avec filtre

3 Retirer de façon aseptique l’aiguille d’injection avec filtre de son emballage.

4 Fixer fermement et de façon aseptique l’aiguille d’injection avec filtre sur la seringue Luer Lock (**voir Figure D**).

Figure D

Utiliser uniquement l’aiguille d’injection avec filtre fournie pour l’injection

5 Retirer avec précaution le capuchon de l’aiguille en le tirant tout droit.

Eliminer les bulles d'air

6 Tenir la seringue avec l'aiguille d'injection avec filtre pointant vers le haut. Vérifier qu'il n'y a pas de bulle d'air dans la seringue.

7 S'il y a des bulles d'air, tapoter doucement la seringue avec votre doigt jusqu'à ce que les bulles remontent vers le haut (**voir Figure E**).

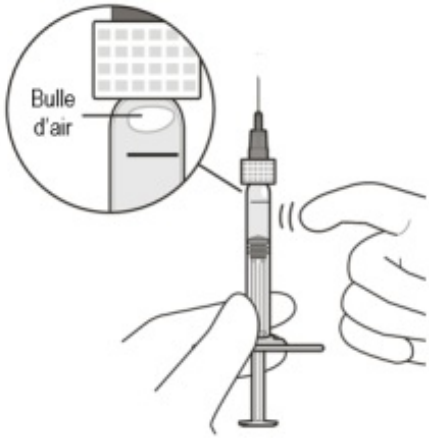


Figure E

Ajuster la dose du médicament et expulser l'air

8 Tenir la seringue à hauteur des yeux et pousser **lentement** le piston jusqu'à ce que le **bord inférieur du dôme de la butée en caoutchouc** soit aligné avec le repère de dose de 0,05 mL (**voir Figure F**). Cela expulsera l'air et l'excédent de solution et fixera la dose à 0,05 mL.

S'assurer que l'injection est administrée **immédiatement** après la préparation de la dose.

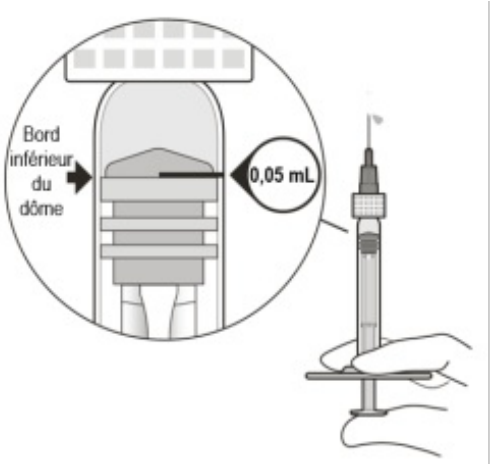


Figure F

Procédure d'injection

9 La procédure d'injection doit être réalisée dans des conditions aseptiques.
Injecter **lentement** jusqu'à ce que le dôme de la butée en caoutchouc atteigne le fond de la seringue pour délivrer le volume de 0,05 mL.
Ne pas remettre le capuchon ni détacher l'aiguille d'injection avec filtre de la seringue.
Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Allemagne

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ)

EU/1/22/1683/001
EU/1/22/1683/002

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 15 septembre 2022

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

25 juin 2026

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments https://www.ema.europa.eu/en.