

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden. Zie rubriek 4.8 voor het rapporteren van bijwerkingen.

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Vabysmo 120 mg/ml oplossing voor injectie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Faricimab is een gehumaniseerd antilichaam dat wordt geproduceerd in ovariumcellen van de Chinese hamster (CHO) door middel van DNA-recombinatietechniek.

Eén ml oplossing voor injectie bevat 120 mg faricimab.

Elke injectieflacon bevat 28,8 mg faricimab in 0,24 ml oplossing. Dit levert een bruikbare hoeveelheid om een enkele dosis toe te dienen van 0,05 ml oplossing met 6 mg faricimab.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie

Heldere tot bijna doorschijnende, kleurloze tot bruinachtig gele oplossing, met een pH van 5,5 en een osmolaliteit van 270-370 mOsm/kg.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Vabysmo is geïndiceerd voor de behandeling van volwassen patiënten met:

- neovasculaire (natte) leeftijdsgebonden maculadegeneratie (natte LMD)
- visusverslechtering als gevolg van diabetisch macula-oedeem (DME)

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dit geneesmiddel mag alleen worden toegediend onder toezicht van een beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg die ervaring heeft met intravitreale injecties. Elke injectieflacon mag uitsluitend worden gebruikt voor de behandeling van één oog.

Dosering

Neovasculaire (natte) leeftijdsgebonden maculadegeneratie (natte LMD)

De aanbevolen dosis is 6 mg (0,05 ml oplossing) toegediend als intravitreale injectie elke 4 weken (maandelijks) voor de eerste 4 doses.

Daarna wordt aanbevolen om 20 en/of 24 weken na de start van de behandeling de ziekteactiviteit op basis van anatomische en/of visuele resultaten te beoordelen, zodat de behandeling geïndividualiseerd kan worden. Bij patiënten zonder ziekteactiviteit moet toediening met faricimab elke 16 weken (4 maanden) worden overwogen. Bij patiënten met ziekteactiviteit moet behandeling elke 8 weken (2 maanden) of elke 12 weken (3 maanden) worden overwogen. Als anatomische en/of visuele

resultaten veranderen, moet het behandelinterval hierop worden aangepast. Het interval moet worden verkort bij verslechtering van anatomische en/of visuele resultaten (zie rubriek 5.1). Er zijn beperkte gegevens beschikbaar over de veiligheid van behandelintervallen van 8 weken of korter tussen de injecties (zie rubriek 4.4). Controle tussen de bezoeken waarop toediening plaatsvindt moet worden gepland op basis van de status van de patiënt en beoordeling van de arts, maar er is geen vereiste voor maandelijkse controle tussen de injecties.

Visusverslechtering als gevolg van diabetisch macula-oedeem (DME)

De aanbevolen dosis is 6 mg (0,05 ml oplossing) toegediend als intravitreale injectie elke 4 weken (maandelijks) voor de eerste 4 doses.

Daarna wordt de behandeling geïndividualiseerd volgens een *treat-and-extend* benadering. Op basis van de beoordeling van anatomische en/of visuele resultaten van de patiënt door de arts, kan het behandelinterval worden verlengd tot elke 16 weken (4 maanden), in stappen van maximaal 4 weken. Als anatomische en/of visuele resultaten veranderen, moet het behandelinterval hierop worden aangepast. Het interval moet worden verkort bij verslechtering van anatomische en/of visuele resultaten (zie rubriek 5.1). Behandelintervallen korter dan 4 weken tussen de injecties zijn niet onderzocht. Controle tussen de bezoeken waarop toediening plaatsvindt moet worden gepland op basis van de status van de patiënt en beoordeling van de arts, maar er is geen vereiste voor maandelijkse controle tussen de injecties.

Duur van de behandeling

Dit geneesmiddel is bedoeld voor langdurige behandeling. Als uit visuele en/of anatomische resultaten blijkt dat de patiënt geen baat heeft bij het voortzetten van de behandeling, moet de behandeling worden gestaakt.

Uitgestelde of gemiste dosis

Als een dosis wordt uitgesteld of gemist, moet de patiënt op het volgende ingeplande bezoek worden beoordeeld door de arts en afhankelijk van dit oordeel de dosering voortzetten.

Speciale populaties

Ouderen

Er is geen dosisaanpassing nodig bij patiënten van 65 jaar of ouder (zie rubriek 5.2). Er zijn beperkte gegevens over de veiligheid bij patiënten met natte LMD \geq 85 jaar (zie rubriek 4.4).

Verminderde nierfunctie

Er is geen dosisaanpassing nodig bij patiënten met verminderde nierfunctie (zie rubriek 5.2).

Verminderde leverfunctie

Er is geen dosisaanpassing nodig bij patiënten met verminderde leverfunctie (zie rubriek 5.2).

Pediatrische patiënten

Er is geen relevante toepassing van Vabysmo bij pediatrische patiënten voor de indicaties natte LMD en DME.

Wijze van toediening

Uitsluitend voor intravitreaal gebruik.

Vabysmo moet vóór toediening visueel worden geïnspecteerd op deeltjes en verkleuring en indien die aanwezig zijn, mag de injectieflacon niet worden gebruikt.

De intravitreale injectieprocedure moet onder aseptische omstandigheden worden uitgevoerd, waaronder chirurgische desinfectie van de handen, een steriel laken en een steriel ooglid-speculum (of equivalent). De medische voorgeschiedenis van de patiënt voor overgevoeligheidsreacties moet zorgvuldig worden geëvalueerd voordat de intravitreale procedure wordt uitgevoerd (zie rubriek 4.8). Voorafgaand aan de injectie moet een geschikt anestheticum en een topisch breedspectrummicrobicide worden toegediend om de perioculaire huid, het ooglid en het oogoppervlak te desinfecteren.

De injectienaald moet worden ingebracht in de vitreale holte 3,5 tot 4,0 mm posterieur van de limbus, waarbij de horizontale meridiaan moet worden vermeden en de naald moet worden gericht op het midden van de oogbol. Het injectievolume van 0,05 ml wordt dan langzaam toegediend; voor daaropvolgende injecties moet een andere sclerale plaats worden gebruikt.

Na de injectie moet al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

Onmiddellijk na de intravitreale injectie moeten patiënten worden gecontroleerd op verhoging van de intraoculaire druk. Gepaste controle kan bestaan uit een controle op perfusie van de kop van de nervus opticus of tonometrie. Indien nodig moet steriele apparatuur voor paracentese beschikbaar zijn.

Na de intravitreale injectie moet patiënten worden geïnstrueerd om direct alle symptomen te melden wijzend op endoftalmitis (bijv. verlies van zicht, oogpijn, roodheid van het oog, fotofobie, wazig zien).

Voor instructies over het hanteren van het geneesmiddel voorafgaand aan toediening, zie rubriek 6.6.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

Actieve of vermoede oculaire of perioculaire infecties.

Actieve intraoculaire ontsteking.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Terugvinden herkomst

Om het terugvinden van de herkomst van biologicals te verbeteren moeten de naam en het batchnummer van het toegediende product goed geregistreerd worden.

Reacties gerelateerd aan de intravitreale injectie

Intravitreale injecties, waaronder die met faricimab, werden geassocieerd met endoftalmitis, intraoculaire ontsteking, rheimatogene netvliesloslating, retinale scheur en iatrogeen traumatisch cataract (zie rubriek 4.8). Wanneer Vabysmo wordt toegediend, moeten altijd passende aseptische injectietechnieken worden gebruikt. Patiënten moet worden geïnstrueerd om direct symptomen te melden, zoals pijn, verlies van zicht, fotofobie, wazig zien, mouches volantes of roodheid, die wijzen op endoftalmitis of een van de hierboven genoemde bijwerkingen, zodat onmiddellijk passende behandeling mogelijk is. Patiënten met een verhoogde frequentie van injecties kunnen een verhoogd risico hebben op complicaties als gevolg van de procedure.

Toename in intraoculaire druk

Tijdelijke toename in intraoculaire druk (IOD) is waargenomen binnen 60 minuten na intravitreale injecties, waaronder die met faricimab (zie rubriek 4.8). Speciale voorzorgen zijn nodig bij patiënten met slecht gecontroleerd glaucoom (injecteer geen Vabysmo als de IOD \geq 30 mmHg is). In alle gevallen moeten zowel de IOD als de perfusie van de kop van de nervus opticus worden gecontroleerd en op een passende manier worden behandeld.

Systemische effecten

Systemische bijwerkingen waaronder arteriële trombo-embolische voorvallen zijn gemeld na intravitreale injectie met remmers van vasculaire endotheliale groeifactor (VEGF-remmers) en er is een theoretisch risico dat deze geassocieerd zijn met VEGF-remming. Een lage incidentie van arteriële trombo-embolische voorvallen werd waargenomen in de klinische onderzoeken met faricimab bij patiënten met natte LMD en DME. Er zijn beperkte gegevens over de veiligheid van behandeling met faricimab bij patiënten met DME met hoge bloeddruk ($\geq 140/90$ mmHg) en vaatziekten, en bij patiënten met natte LMD ≥ 85 jaar.

Immunogeniteit

Aangezien dit een therapeutisch eiwit is, bestaat er een mogelijkheid op immunogeniteit met faricimab (zie rubriek 4.8). Patiënten moet worden geïnstrueerd om hun arts te informeren over eventuele klachten en verschijnselen van een intraoculaire ontsteking, zoals visusverlies, oogpijn, verhoogde gevoeligheid voor licht, mouches volantes of verergering van roodheid van het oog. Dit kunnen tekenen zijn van overgevoeligheid voor faricimab (zie rubriek 4.8).

Bilaterale behandeling

De veiligheid en werkzaamheid van faricimab gelijktijdig toegediend in beide ogen zijn niet onderzocht. Bilaterale toediening kan bijwerkingen veroorzaken in beide ogen en/of mogelijk leiden tot een verhoogde systemische blootstelling, wat het risico op systemische bijwerkingen kan vergroten. Tot het moment dat er gegevens beschikbaar komen voor bilateraal gebruik, is dit een theoretisch risico van faricimab.

Gelijktijdig gebruik met andere anti-VEGF-middelen

Er zijn geen gegevens beschikbaar over gelijktijdig gebruik van faricimab en anti-VEGF-middelen in hetzelfde oog. Faricimab mag niet gelijktijdig worden toegediend met andere anti-VEGF-middelen (systemisch of oculair).

Onderbreken van de behandeling

De behandeling moet worden onderbroken bij patiënten met:

- Rheimatogene netvliesloslating, stadium 3 of 4 maculaire gaten en retinale breuk; de behandeling mag niet worden hervat totdat een geschikte herstellende ingreep is uitgevoerd.
- Behandelingssgerelateerde afname in de best gecorrigeerde gezichtsscherpte (*Best Corrected Visual Acuity* [BCVA]) van ≥ 30 letters vergeleken met de laatste beoordeling van de gezichtsscherpte; de behandeling mag niet eerder dan de volgende ingeplande behandeling worden hervat.
- Een IOD van ≥ 30 mmHg.
- Een subretinale bloeding in het centrum van de fovea, of als de grootte van de bloeding $\geq 50\%$ van de totale laesie-oppervlakte is.
- Uitgevoerde of geplande intraoculaire chirurgie in de afgelopen of komende 28 dagen; de behandeling mag niet eerder dan de volgende ingeplande behandeling worden hervat.

Retinale pigmentepitheelscheur

Retinale pigmentepitheelscheur (RPE-scheur) is een complicatie van loslating van het retinapigmentepitheel (*pigment epithelial detachment*; PED) bij patiënten met natte LMD. Tot de risicofactoren geassocieerd met de ontwikkeling van een retinale pigmentepitheelscheur na anti-VEGF-behandeling voor natte LMD, behoren onder meer een uitgebreide en/of hoge loslating van het retinale pigmentepitheel. Als een behandeling met faricimab wordt gestart, is voorzichtigheid geboden bij patiënten met deze risicofactoren voor retinale pigmentepitheelscheuren. Bij patiënten met natte LMD met PED die intravitreaal worden behandeld met anti-VEGF-middelen, waaronder faricimab,

komt RPE-scheur vaak voor. Het percentage RPE-scheuren was hoger in de faricimab-groep (2,9%) vergeleken met de aflibercept-groep (1,5%). Het merendeel van de voorvallen trad op tijdens de oploaifase en waren licht tot matig van ernst, zonder impact op het gezichtsvermogen.

Populaties met beperkte gegevens

Er is slechts beperkte ervaring met de behandeling van patiënten met natte LMD \geq 85 jaar, patiënten met DME die diabetes type 1 hebben, patiënten met een HbA1c van meer dan 10%, patiënten met hoog-risico proliferatieve diabetische retinopathie (DR), patiënten met een hoge bloeddruk (\geq 140/90 mmHg) en vaatziekten, patiënten waarbij het behandelinterval aanhoudend korter dan elke 8 weken (Q8W) is, of patiënten met natte LMD en DME met actieve systemische infecties. Er zijn beperkte gegevens over de veiligheid bij patiënten waarbij het behandelinterval aanhoudend 8 weken (Q8W) of korter is en deze kunnen geassocieerd zijn met een verhoogd risico op oculaire en systemische bijwerkingen, waaronder ernstige bijwerkingen. Er is verder geen ervaring met de behandeling met faricimab bij diabetespatiënten met ongecontroleerde hypertensie. De arts moet bij de behandeling van dergelijke patiënten rekening houden met dit gebrek aan informatie.

Hulpstoffen

Natrium

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per dosis, dat wil zeggen dat het in wezen "natriumvrij" is.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er is geen onderzoek uitgevoerd naar interacties.

Op basis van de biotransformatie en eliminatie van faricimab (zie rubriek 5.2) worden geen interacties verwacht. Desondanks mag faricimab niet gelijktijdig toegediend worden met andere systemische of oculair toegediende anti-VEGF-middelen (zie rubriek 4.4).

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vrouwen die zwanger kunnen worden

Vrouwen die zwanger kunnen worden, moeten effectieve anticonceptie gebruiken tijdens de behandeling en gedurende ten minste 3 maanden na de laatste intravitreale injectie van faricimab.

Zwangerschap

Er zijn geen of een beperkte hoeveelheid gegevens over het gebruik van faricimab bij zwangere vrouwen. De systemische blootstelling aan faricimab na oculaire toediening is laag, maar als gevolg van het werkingsmechanisme (VEGF-remming) moet faricimab worden beschouwd als potentieel teratogeen en embryo-/foetotoxisch (zie rubriek 5.3).

Vabysmo mag niet tijdens de zwangerschap worden gebruikt, tenzij het mogelijke voordeel opweegt tegen het mogelijke risico voor de foetus.

Borstvoeding

Het is niet bekend of faricimab in de moedermelk wordt uitgescheiden. Risico voor pasgeborenen/zuigelingen kan niet worden uitgesloten. Vabysmo mag niet worden gebruikt in de periode dat borstvoeding wordt gegeven. Er moet worden besloten of borstvoeding moet worden gestaakt of dat behandeling met Vabysmo moet worden gestaakt dan wel niet moet worden ingesteld, waarbij het voordeel van borstvoeding voor het kind en het voordeel van behandeling voor de vrouw in overweging moeten worden genomen.

Vruchtbaarheid

Er werden geen effecten van faricimab op de voortplantingsorganen of vruchtbaarheid waargenomen in een 6 maanden durend onderzoek met cynomolgus-apen (zie rubriek 5.3).

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Vabysmo heeft een geringe invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Tijdelijke visuele stoornissen kunnen optreden na de intravitreale injectie en het bijbehorende oogonderzoek. Patiënten mogen niet rijden of machines bedienen totdat de visuele functie voldoende is hersteld.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De meest vaak gemelde bijwerkingen waren cataract (13%), conjunctivale bloeding (8%), glasvochtloslating (5%), toename in IOD (4%), mouches volantes (4%), oogpijn (3%) en retinale pigmentepitheelscheur (alleen bij natte LMD) (3%).

De meest ernstige bijwerkingen waren uveïtis (0,6%), endoftalmitis (0,5%), vitritis (0,3%), retinale scheur (0,2%), rhexmatogene netvliesloslating (0,1%) en traumatisch cataract (< 0,1%) (zie rubriek 4.4).

Tabel met lijst van bijwerkingen

De bijwerkingen die werden gemeld in klinische onderzoeken worden weergegeven volgens MedDRA-systeem/orgaanklasse en gerangschikt per frequentie waarbij de volgende conventie is gebruikt: Zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$), soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$). Binnen elke frequentie categorie worden bijwerkingen weergegeven in volgorde van afnemende ernst.

Tabel 1: Frequenties van bijwerkingen

MedDRA-systeem/orgaanklasse	Frequentie categorie
Oogaandoeningen	
Cataract	Zeer vaak
Conjunctivale bloeding	Vaak
Glasvochtloslating	Vaak
Mouches volantes (glasvochttroebelingen)	Vaak
Retinale pigmentepitheelscheur (alleen natte LMD)	Vaak
Verhoogde intraoculaire druk	Vaak
Oogpijn	Vaak
Verhoogde lacrimatie	Vaak
Cornea geschaafd	Vaak
Oogirritatie	Vaak
Glasvochtbloeding	Soms
Oculair ongemak	Soms
Oogpruritus	Soms
Oculaire hyperemie	Soms
Wazig zien	Soms
Iritis	Soms
Uveïtis	Soms
Iridocyclitis	Soms
Vitritis	Soms
Gevoel van vreemd lichaam	Soms
Endoftalmitis	Soms
Retinale scheur	Soms
Conjunctivale hyperemie	Soms
Pijn door ingreep	Soms
Afname gezichtsscherpte	Soms
Rhegmatogene netvliesloslating	Soms
Tijdelijke afname gezichtsscherpte	Zelden
Traumatisch cataract	Zelden

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen*Productklasse-gerelateerde bijwerkingen*

Er is een theoretisch risico op arteriële trombo-embolische voorvallen, waaronder beroerte en myocardinfarct, na intravitreaal gebruik van VEGF-remmers. Een lage incidentie van arteriële trombo-embolische voorvallen werd waargenomen in de klinische onderzoeken met faricimab bij patiënten met natte LMD en DME (zie rubriek 4.4). Bij alle indicaties werd geen merkbaar verschil waargenomen tussen de groepen die werden behandeld met faricimab en de comparator.

Immunogeniteit

Er bestaat een kans op een immuunrespons bij patiënten die worden behandeld met faricimab (zie rubriek 4.4). Na behandeling met faricimab tot 112 weken (natte LMD) en tot 100 weken (DME), werden tijdens de behandeling ontstane antilichamen tegen faricimab gedetecteerd bij ongeveer 13,8% en 9,6% van de patiënten met respectievelijk natte LMD en DME. De klinische relevantie van antilichamen tegen faricimab op de veiligheid is op dit moment onduidelijk. De incidentie van intraoculaire ontsteking bij patiënten met antilichamen tegen faricimab was 12/98 (12,2%; natte LMD) en 15/128 (11,7%; DME) en bij patiënten zonder antilichamen tegen faricimab 8/562 (1,4%; natte LMD) en 5/1124 (0,4%; DME). De incidentie van ernstige oculaire bijwerkingen bij patiënten met antilichamen tegen faricimab was 6/98 (6,1%; natte LMD) en 14/128 (10,9%; DME) en bij patiënten zonder antilichamen tegen faricimab 23/562 (4,1%; natte LMD) en 45/1124 (4,0% DME).

Antilichamen tegen faricimab werden niet geassocieerd met een impact op de klinische werkzaamheid of systemische farmacokinetiek.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via **het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#)**.

4.9 Overdosering

Overdosering met een groter dan aanbevolen injectievolume kan de intraoculaire druk verhogen. In het geval van een overdosis moet de IOD worden gecontroleerd en, indien noodzakelijk geacht door de behandelend arts, moet een passende behandeling worden gestart.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Oftalmologica, antineovascularisatiemiddelen, ATC-code: S01AL09

Werkingsmechanisme

Faricimab is een gehumaniseerd bispecifiek immunoglobuline G1 (IgG1) antilichaam dat werkt door remming van twee verschillende routes door neutralisatie van zowel angiopoëtiene-2 (Ang-2) als vasculaire endotheliale groeifactor A (VEGF-A).

Ang-2 veroorzaakt vasculaire instabiliteit door bevordering van endotheeldestabilisatie, verlies van pericyten en pathologische angiogenese, waardoor vasculaire lekkage en ontsteking worden versterkt. Het sensibiliseert ook bloedvaten voor de activiteit van VEGF-A, wat leidt tot verdere vasculaire destabilisatie. Ang-2 en VEGF-A verhogen synergetisch de vasculaire permeabiliteit en stimuleren neovascularisatie.

Door duale remming van Ang-2 en VEGF-A vermindert faricimab de vasculaire permeabiliteit en ontsteking, remt het de pathologische angiogenese en herstelt het de vasculaire stabiliteit.

Farmacodynamische effecten

Verlaagde mediane concentraties van oculaire vrije Ang-2 en vrije VEGF-A ten opzichte van baseline werden waargenomen vanaf dag 7 in de vier hieronder beschreven fase III-onderzoeken.

Natte LMD

In de onderzoeken TENAYA en LUCERNE werden objectieve, vooraf gespecificeerde visuele en anatomische criteria, alsook klinische beoordeling door de behandelend arts, gebruikt als leidraad voor het behandelbesluit op de beoordelingsmomenten van ziekteactiviteit (week 20 en week 24).

De gemiddelde centrale subvelddikte (CST)-afnames vanaf baseline tot aan de bezoeken voor het primaire eindpunt (gemiddeld in week 40-48) waren vergelijkbaar met die waargenomen met aflibercept, met $-137 \mu\text{m}$ en $-137 \mu\text{m}$ bij patiënten behandeld met faricimab gedoseerd tot elke 16 weken (Q16W) vergeleken met $-129 \mu\text{m}$ en $-131 \mu\text{m}$ voor aflibercept in respectievelijk TENAYA en LUCERNE. De gemiddelde CST-afnames bleven tot 2 jaar aanhouden.

In week 48 was voor beide onderzoeken het effect vergelijkbaar tussen faricimab en aflibercept voor de afname van intraretinale vochtophoping (IRF), subretinale vochtophoping (SRF) en loslating van pigmentepitheel (PED). Deze effecten voor IRF, SRF en PED bleven tot 2 jaar aanhouden. Ook was de verandering in het totale laesiegebied door CNV (choroïdale neovascularisatie) ten opzichte van baseline en de afname in het lekkagegebied door CNV ten opzichte van baseline vergelijkbaar tussen de patiënten die werden behandeld met faricimab en aflibercept.

DME

In YOSEMITE en RHINE maakten anatomische parameters met betrekking tot macula-oedeem deel uit van de beoordelingen van ziekteactiviteit om tot een behandelbesluit te leiden.

Gemiddelde afnames van de CST t.o.v. baseline bij de bezoeken voor het primaire eindpunt (gemiddeld in week 48-56) waren numeriek groter dan die werden waargenomen in de aflibercept-groep, met $-207\ \mu\text{m}$ en $-197\ \mu\text{m}$ bij patiënten behandeld met faricimab Q8W en faricimab tot Q16W met aanpasbare dosering in vergelijking met $-170\ \mu\text{m}$ bij patiënten behandeld met aflibercept Q8W in YOSEMITE; resultaten waren respectievelijk $-196\ \mu\text{m}$, $-188\ \mu\text{m}$ en $-170\ \mu\text{m}$ in RHINE. Consistente afnames van de CST werden tot 2 jaar waargenomen. In beide onderzoeken was het percentage patiënten dat afwezigheid van IRF en afwezigheid van DME (gedefinieerd als het bereiken van CST lager dan $325\ \mu\text{m}$) in de tijd tot en met jaar 2 bereikte groter in beide faricimab-groepen vergeleken met de aflibercept-groep.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

Natte LMD

De veiligheid en werkzaamheid van faricimab werden bij patiënten met natte LMD beoordeeld in twee gerandomiseerde, multicentrische, dubbelblinde, met actieve comparator gecontroleerde, non-inferioriteitsonderzoeken van 2 jaar (TENAYA en LUCERNE). Er werden in totaal 1.329 patiënten geïnccludeerd, waarvan 1.135 (85%) de onderzoeken afronden tot en met week 112. In totaal kregen 1.326 patiënten ten minste één dosis (664 met faricimab). De leeftijd van de patiënten varieerde van 50 tot 99 jaar met een gemiddelde [standaarddeviatie; SD] van 75,9 [8,6] jaar.

In beide onderzoeken werden patiënten in een verhouding van 1:1 gerandomiseerd naar een van twee behandelregimes:

- Faricimab 6 mg tot Q16W na vier initiële maandelijkse doses
- Aflibercept 2 mg Q8W na drie initiële maandelijkse doses

Na de eerste vier maandelijkse doses (week 0, 4, 8 en 12) kregen patiënten die gerandomiseerd waren naar de faricimab-groep een dosering Q16W, om de 12 weken (Q12W) of Q8W op basis van een beoordeling van ziekteactiviteit in week 20 en 24. Ziekteactiviteit werd bepaald aan de hand van objectieve vooraf gespecificeerde visuele (BCVA) en anatomische criteria (CST), evenals klinisch onderzoek door de behandelend arts naar de aanwezigheid van maculabloeding of ziekteactiviteit van natte LMD die behandeling nodig heeft (alleen in week 24). Patiënten bleven deze vaste behandelintervallen gebruiken tot week 60 zonder aanvullende behandeling. Vanaf week 60 gingen de patiënten in de faricimab-arm over naar een aanpasbaar doseringsschema, waarbij hun behandelinterval kon worden aangepast door de intervallen te verlengen met maximaal 4 weken (tot maximaal Q16W) of te verkorten met maximaal 8 weken (tot maximaal Q8W). Dit werd gedaan op basis van een geautomatiseerde objectieve beoordeling van vooraf gespecificeerde criteria voor visueel (BCVA) en anatomische ziekteactiviteit (CST en maculabloeding). Patiënten in de aflibercept-arm kregen gedurende de gehele onderzoeksperiode een dosering Q8W. Beide onderzoeken duurden 112 weken.

Resultaten

Beide onderzoeken toonden werkzaamheid aan voor het primaire eindpunt, gedefinieerd als de gemiddelde verandering in BCVA ten opzichte van baseline wanneer het gemiddelde van de bezoeken van week 40, 44 en 48 werd gemeten aan de hand van de *Early Treatment Diabetic Retinopathy Study* (ETDRS)-letterscore (tabel 2 en tabel 3). In beide onderzoeken hadden patiënten die werden behandeld met faricimab tot Q16W een gemiddelde verandering in BCVA ten opzichte van baseline die non-inferieur was, net zoals bij patiënten die werden behandeld met aflibercept Q8W tot jaar 1, en deze verbeteringen in gezichtsscherpte bleven tot week 112 aanhouden. Verbeteringen in BCVA ten opzichte van baseline in week 112 staan weergegeven in figuur 1.

Het percentage patiënten was voor elk van de verschillende behandelintervallen in week 112 in TENAYA en LUCERNE respectievelijk:

- Q16W, 59% en 67%
- Q12W, 15% en 14%
- Q8W, 26% en 19%

Tabel 2: Werkzaamheidsresultaten van de bezoeken voor het primaire eindpunt^a en van jaar 2^b in TENAYA

Werkzaamheidsresultaten	TENAYA			
	Jaar 1		Jaar 2	
	Faricimab tot Q16W N = 334	Aflibercept Q8W N = 337	Faricimab tot Q16W N = 334	Aflibercept Q8W N = 337
Gemiddelde verandering in BCVA zoals gemeten aan de hand van de ETDRS-letterscore ten opzichte van baseline (95%-BI)	5,8 (4,6; 7,1)	5,1 (3,9; 6,4)	3,7 (2,1; 5,4)	3,3 (1,7; 4,9)
Vershil in LS gemiddelde (95%-BI)	0,7 (-1,1; 2,5)		0,4 (-1,9; 2,8)	
Percentage patiënten met ≥ 15 letters winst ten opzichte van baseline (CMH-gewogen %; 95%-BI)	20,0% (15,6%; 24,4%)	15,7% (11,9%; 19,6%)	22,5% (17,8%; 27,2%)	16,9% (12,7%; 21,1%)
Vershil in CMH-gewogen % (95%-BI)	4,3% (-1,6%; 10,1%)		5,6% (-0,7%; 11,9%)	
Percentage patiënten waarbij verslechtering van ≥ 15 letters ten opzichte van baseline wordt voorkomen (CMH-gewogen %; 95%-BI)	95,4% (93,0%; 97,7%)	94,1% (91,5%; 96,7 %)	92,1% (89,1%; 95,1%)	88,6% (85,1%; 92,2%)
Vershil in CMH-gewogen % (95%-BI)	1,3% (-2,2%; 4,8%)		3,4% (-1,2%; 8,1%)	

^aGemiddelde van week 40, 44 en 48, ^bGemiddelde van week 104, 108 en 112

BCVA : best gecorrigeerde gezichtsscherpte

ETDRS: *Early Treatment Diabetic Retinopathy Study*

BI: Betrouwbaarheidsinterval

LS: *Least Square* (kleinstekwadratenschatting)

CMH: Cochran–Mantel–Haenszel-methode; een statistische test die een schatting maakt voor het verband met een binaire uitkomst en wordt gebruikt voor de beoordeling van categorische variabelen.

Tabel 3: Werkzaamheidsresultaten van de bezoeken voor het primaire eindpunt^a en van jaar 2^b in LUCERNE

Werkzaamheidsresultaten	LUCERNE			
	Jaar 1		Jaar 2	
	Faricimab tot Q16W N = 331	Aflibercept Q8W N = 327	Faricimab tot Q16W N = 331	Aflibercept Q8W N = 327
Gemiddelde verandering in BCVA zoals gemeten aan de hand van de ETDRS-letterscore ten opzichte van baseline (95%-BI)	6,6 (5,3; 7,8)	6,6 (5,3; 7,8)	5,0 (3,4; 6,6)	5,2 (3,6; 6,8)
Vershil in LS gemiddelde (95%-BI)	0,0 (-1,7; 1,8)		-0,2 (-2,4; 2,1)	
Percentage patiënten met ≥ 15 letters winst ten opzichte van baseline (CMH-gewogen %; 95%-BI)	20,2% (15,9%; 24,6%)	22,2% (17,7%; 26,8%)	22,4% (17,8%; 27,1%)	21,3% (16,8%; 25,9%)
Vershil in CMH-gewogen % (95%-BI)	-2,0% (-8,3%; 4,3%)		1,1% (-5,4%; 7,6%)	
Percentage patiënten waarbij verslechtering van ≥ 15 letters ten opzichte van baseline wordt voorkomen (CMH-gewogen %; 95%-BI)	95,8% (93,6%; 98,0%)	97,3% (95,5%; 99,1%)	92,9% (90,1%; 95,8%)	93,2% (90,2%; 96,2%)
Vershil in CMH-gewogen % (95%-BI)	-1,5% (-4,4%; 1,3%)		-0,2% (-4,4%; 3,9%)	

^aGemiddelde van week 40, 44 en 48, ^bGemiddelde van week 104, 108 en 112

BCVA : best gecorrigeerde gezichtsscherpte

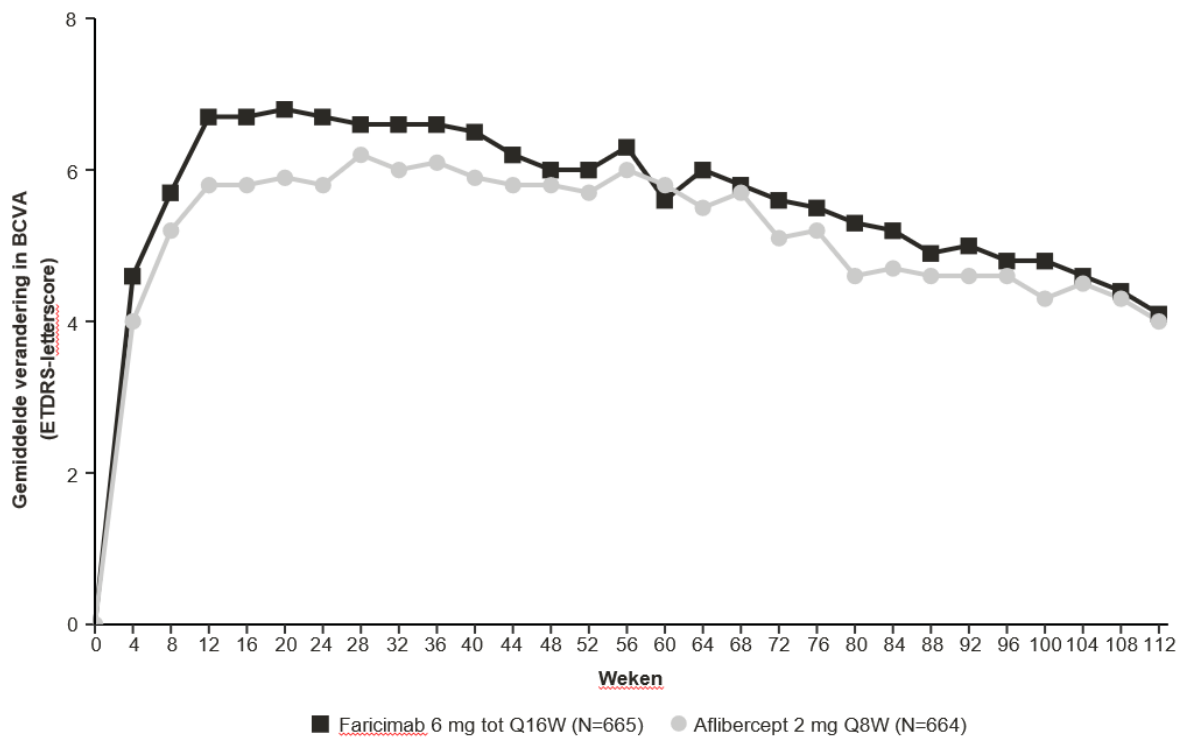
ETDRS: *Early Treatment Diabetic Retinopathy Study*

BI: Betrouwbaarheidsinterval

LS: *Least Square* (kleinstekwadratenschatting)

CMH: Cochran–Mantel–Haenszel-methode; een statistische test die een schatting maakt voor het verband met een binaire uitkomst en wordt gebruikt voor de beoordeling van categorische variabelen.

Figuur 1: Gemiddelde verandering in gezichtsscherpte vanaf baseline tot jaar 2 (week 112); gecombineerde gegevens van onderzoeken TENAYA en LUCERNE



In zowel TENAYA als LUCERNE waren de verbeteringen in BCVA en CST ten opzichte van baseline in week 60 vergelijkbaar tussen de twee behandelgroepen en consistent met de verbeteringen die werden waargenomen in week 48.

In week 60 had 46% van de patiënten in zowel TENAYA als LUCERNE een interval van Q16W. Hiervan behield 69% van de patiënten in beide onderzoeken een interval van Q16W tot en met week 112 zonder het interval te verkorten.

In week 60 hadden 80% en 78% van de patiënten in respectievelijk TENAYA en LUCERNE een interval van \geq Q12W (Q16W of Q12W). Van deze patiënten behielden respectievelijk 67% en 75% een interval van \geq Q12W tot en met week 112 zonder het interval te verkorten beneden de Q12W.

In week 60 had 33% van de patiënten in zowel TENAYA als LUCERNE een interval van Q12W. Van deze patiënten behielden respectievelijk 3,2% en 0% in TENAYA en LUCERNE een interval van Q12W tot en met week 112.

In week 60 hadden respectievelijk 20% en 22% van de patiënten in TENAYA en LUCERNE een interval van Q8W. Van deze patiënten behielden respectievelijk 34% en 30% in TENAYA en LUCERNE een behandeling Q8W tot en met week 112.

Werkzaamheidsresultaten in alle evalueerbare subgroepen (bijv. leeftijd, geslacht, ras, gezichtsscherpte op baseline, laesietype, laesiegrootte) voor elk onderzoek, en in de gepoolde analyse, kwamen overeen met de resultaten van de totale populatie.

In beide onderzoeken toonde faricimab tot Q16W een verbetering aan in het vooraf bepaalde werkzaamheidseindpunt voor de gemiddelde verandering in de samengestelde score van *National Eye Institute Visual Function Questionnaire* (NEI VFQ-25) vanaf baseline tot week 48. Deze was vergelijkbaar met die van aflibercept Q8W en kwam 4 punten boven de grenswaarde uit. De grootte van deze verandering komt overeen met een verbetering in BCVA van 15 letters.

De incidentie van oculaire bijwerkingen in het tijdens het onderzoek behandelde oog was 53,9% en 52,1% en van niet-oculaire bijwerkingen 73,3% en 74,3%, tot en met week 112, in respectievelijk de faricimab- en aflibercept-groep (zie rubriek 4.4 en 4.8).

DME

De veiligheid en werkzaamheid van faricimab werden beoordeeld bij patiënten met DME in twee gerandomiseerde, multicentrische, dubbelblinde, met actieve comparator gecontroleerde, non-inferioriteitsonderzoeken van 2 jaar (YOSEMITE en RHINE). Er werden in totaal 1.891 patiënten geïnccludeerd in de twee onderzoeken waarbij 1.622 (86%) van de patiënten de onderzoeken afronden in week 100. In totaal werden 1.887 patiënten behandeld met ten minste één dosis tot week 56 (1.262 met faricimab). De leeftijd van de patiënten varieerde van 24 tot 91 jaar met een gemiddelde [SD] van 62,2 [9,9] jaar. De totale populatie omvatte zowel patiënten die niet eerder waren behandeld (78%) als patiënten die eerder waren behandeld met een VEGF-remmer voorafgaand aan deelname aan het onderzoek (22%). In beide onderzoeken werden patiënten gerandomiseerd in een verhouding van 1:1 naar een van de drie behandelregimes:

- Faricimab 6 mg Q8W na 6 initiële maandelijks doses.
- Faricimab 6 mg tot Q16W met aanpasbare dosering toegediend in intervallen van 4, 8, 12 of 16 weken na 4 initiële maandelijks doses.
- Aflibercept 2 mg Q8W na 5 initiële maandelijks doses.

Bij de groep die Q16W met aanpasbare dosering kreeg werd een gestandaardiseerde *treat-and-extend* benadering toegepast. Het behandelinterval kon worden verlengd in stappen van 4 weken of worden verkort in stappen van 4 of 8 weken alleen op basis van de anatomische en/of visuele uitkomsten die tijdens de bezoeken waarop toediening plaatsvond werden verkregen.

Resultaten

Beide onderzoeken toonden werkzaamheid aan voor het primaire eindpunt, gedefinieerd als de gemiddelde verandering in BCVA ten opzichte van baseline na 1 jaar (gemiddelde van de bezoeken van week 48, 52 en 56), gemeten aan de hand van de ETDRS-letterscore. In beide onderzoeken hadden patiënten die werden behandeld met faricimab tot Q16W een gemiddelde verandering in BCVA ten opzichte van baseline die non-inferieur was, net als patiënten die werden behandeld met aflibercept Q8W na 1 jaar, en deze verbeteringen in gezichtsscherpte bleven tot 2 jaar aanhouden.

Na 4 initiële maandelijks doses hadden de patiënten in de groep behandeld met faricimab tot Q16W met aanpasbare dosering een totaal aantal injecties van minimaal 6 en maximaal 21 tot week 96 gekregen. In week 52 bereikte 74% en 71% van de patiënten in de groep met faricimab tot Q16W met aanpasbare dosering een behandelinterval van Q16W of Q12W in respectievelijk YOSEMITE en RHINE (Q16W bij 53% en 51%, Q12W bij 21% en 20%). Van deze patiënten bleef 75% en 84% een behandelinterval van \geq Q12W aanhouden tot week 96 zonder dat het interval werd verkort tot beneden de Q12W; van de patiënten die Q16W tot week 52 kregen bleef 70% en 82% van de patiënten een behandelinterval van Q16W aanhouden tot week 96 zonder dat het interval werd verkort tot beneden de Q16W in respectievelijk YOSEMITE en RHINE. In week 96 bereikte 78% van de patiënten behandeld met faricimab tot Q16W met aanpasbare dosering een behandelinterval van Q16W of Q12W in beide onderzoeken (Q16W bij 60% en 64%, Q12W bij 18% en 14%). Bij 4% en 6% van de patiënten werd in respectievelijk YOSEMITE en RHINE het behandelinterval verlengd tot Q8W en bleef op een behandelinterval \leq Q8W tot en met week 96. Van de patiënten kreeg 3% en 5% alleen een dosering van Q4W in respectievelijk YOSEMITE en RHINE tot en met week 96.

Gedetailleerde onderzoeksresultaten van YOSEMITE en RHINE staan hieronder weergegeven in tabel 4, tabel 5 en figuur 2.

Tabel 4: Werkzaamheidsresultaten van de bezoeken voor het primaire eindpunt van jaar 1^a en jaar 2^b in YOSEMITE

Werkzaamheidsresultaten	YOSEMITE					
	Jaar 1			Jaar 2		
	Faricimab Q8W N = 315	Faricimab tot Q16W met aanpasbare dosering N = 313	Aflibercept Q8W N = 312	Faricimab Q8W N = 262	Faricimab tot Q16W met aanpasbare dosering N = 270	Aflibercept Q8W N = 259
Gemiddelde verandering in BCVA zoals gemeten aan de hand van de ETDRS-letterscore ten opzichte van baseline (97,5%-BI jaar 1 en 95%-BI jaar 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)
Vershil in LS gemiddelde (97,5%-BI jaar 1 en 95%-BI jaar 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)	
Percentage patiënten met ≥ 15 letters winst ten opzichte van baseline (CMH-gewogen %; 95%-BI jaar 1 en jaar 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%)
Vershil in CMH-gewogen % (95%-BI jaar 1 en jaar 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%)	
Percentage patiënten waarbij verslechtering van ≥ 15 letters ten opzichte van baseline wordt voorkomen (CMH-gewogen %, 95% BI jaar 1 en jaar 2)	98,1% (96,5%; 99,7%)	98,6% (97,2%; 100,0%)	98,9% (97,6%; 100,0%)	97,6% (95,7%; 99,5%)	97,8% (96,1%; 99,5%)	98,0% (96,2%; 99,7%)
Vershil in CMH-gewogen % (95%-BI jaar 1 en jaar 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%)	

^aGemiddelde van week 48, 52, 56; ^bGemiddelde van week 92, 96, 100

BCVA : best gecorrigeerde gezichtsscherpte

ETDRS: *Early Treatment Diabetic Retinopathy Study*

LS: *Least Square* (kleinstekwadratenschatting)

BI: Betrouwbaarheidsinterval

CMH: Cochran–Mantel–Haenszel-methode; een statistische test die een schatting maakt voor het verband met een binaire uitkomst en wordt gebruikt voor de beoordeling van categorische variabelen.

Nota bene: CMH-gewogen % voor de aflibercept-groep is weergegeven om faricimab Q8W vs. aflibercept te vergelijken, maar het overeenkomend CMH-gewogen % voor faricimab met aanpasbare dosering vs. aflibercept is vergelijkbaar met wat hierboven wordt weergegeven.

Tabel 5: Werkzaamheidsresultaten van de bezoeken voor het primaire eindpunt van jaar 1^a en jaar 2^b in RHINE

Werkzaamheidsresultaten	RHINE					
	Jaar 1			Jaar 2		
	Faricimab Q8W N = 317	Faricimab tot Q16W met aanpasbare dosering N = 319	Aflibercept Q8W N = 315	Faricimab Q8W N = 259	Faricimab tot Q16W met aanpasbare dosering N = 282	Aflibercept Q8W N = 254
Gemiddelde verandering in BCVA zoals gemeten aan de hand van de ETDRS-letterscore ten opzichte van baseline (97,5%-BI jaar 1 en 95%-BI jaar 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)
Vershil in LS gemiddelde (97,5%-BI jaar 1 en 95%-BI jaar 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)	
Percentage patiënten met ≥ 15 letters winst ten opzichte van baseline (CMH-gewogen %, 95%-BI jaar 1 en jaar 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%)
Vershil in CMH-gewogen % (95%-BI jaar 1 en jaar 2)	3,5% (-4,0%; 11,1%)	-2,0% (-9,1%; 5,2%)		0,8% (-7,4%; 9,0%)	-8% (-15,7%; -0,3%)	
Percentage patiënten waarbij verslechtering van ≥ 15 letters ten opzichte van baseline wordt voorkomen (CMH-gewogen %, 95%-BI jaar 1 en jaar 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%)
Vershil in CMH-gewogen % (95%-BI jaar 1 en jaar 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%)	

^aGemiddelde van week 48, 52, 56; ^bGemiddelde van week 92, 96, 100

BCVA : best gecorrigeerde gezichtsscherpte

ETDRS: *Early Treatment Diabetic Retinopathy Study*

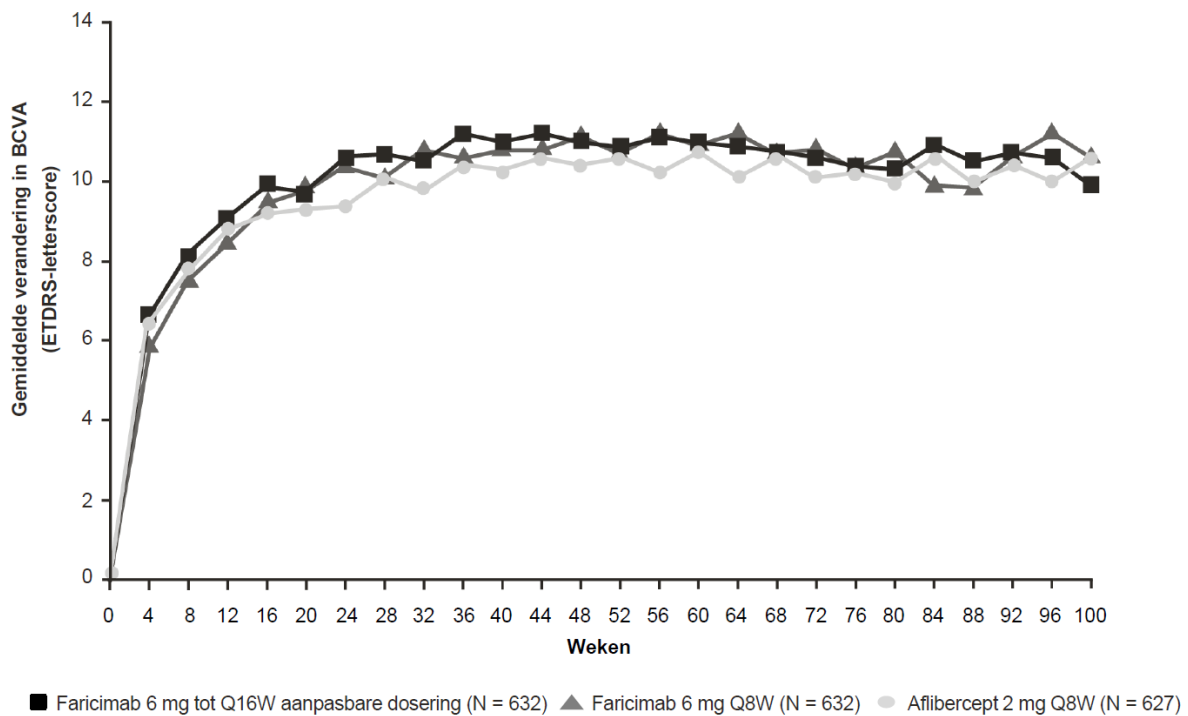
LS: *Least Square* (kleinstekwadratenschatting)

BI: Betrouwbaarheidsinterval

CMH: Cochran–Mantel–Haenszel-methode; een statistische test die een schatting maakt voor het verband met een binaire uitkomst en wordt gebruikt voor de beoordeling van categorische variabelen.

Nota bene: CMH-gewogen % voor de aflibercept-groep is weergegeven om faricimab Q8W vs. aflibercept te vergelijken, maar het overeenkomend CMH-gewogen % voor faricimab met aanpasbare dosering vs. aflibercept is vergelijkbaar met wat hierboven wordt weergegeven.

Figuur 2: Gemiddelde verandering in gezichtsscherpte vanaf baseline tot 2 jaar (week 100); gecombineerde gegevens van onderzoeken YOSEMITE en RHINE



Werkzaamheidsresultaten bij patiënten die niet eerder waren behandeld met anti-VEGF-middelen voorafgaand aan deelname aan het onderzoek en in alle andere evalueerbare subgroepen (bijv. leeftijd, geslacht, ras, HbA1c op baseline, gezichtsscherpte op baseline) in elk onderzoek kwamen overeen met de resultaten van de totale populatie.

Voor alle onderzoeken toonden faricimab Q8W en tot Q16W met aanpasbare dosering een verbetering aan in het vooraf bepaalde werkzaamheidseindpunt voor de gemiddelde verandering in de samengestelde score van NEI VFQ-25 vanaf baseline tot week 52. Deze was vergelijkbaar met die van aflibercept Q8W en kwam 4 punten boven de grenswaarde uit. Ook toonden faricimab Q8W en tot Q16W met aanpasbare dosering een verbetering aan in het vooraf bepaalde werkzaamheidseindpunt voor de verandering in de score van NEI VFQ-25 voor activiteiten dichtbij, activiteiten veraf en rijvaardigheid die vergelijkbaar waren met aflibercept Q8W. De grootte van deze verandering komt overeen met een verbetering in BCVA van 15 letters. Vergelijkbare percentages patiënten die werden behandeld met faricimab Q8W, faricimab tot Q16W met aanpasbare dosering en aflibercept Q8W hadden een klinisch relevante verbetering in de samengestelde score van NEI VFQ-25, een vooraf gespecificeerd eindpunt, van ≥ 4 punten vanaf baseline tot week 52. Deze resultaten hielden aan tot in week 100.

Een bijkomend belangrijk werkzaamheidsresultaat in DME-onderzoeken was de verandering in *Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Diabetic Retinopathy Severity Scale* (ETDRS-DRSS) vanaf baseline tot week 52. Van de 1.891 patiënten die deelnamen aan de onderzoeken YOSEMITE en RHINE, waren respectievelijk 708 en 720 patiënten evalueerbaar voor eindpunten voor DR.

De ETDRS-DRSS-scores varieerden van 10 tot 71 op baseline.

De meerderheid van de patiënten, ongeveer 60%, had matige tot ernstige niet-proliferatieve DR (DRSS 43/47/53) op baseline.

Het percentage patiënten dat ≥ 2 -staps en ≥ 3 -staps verbetering bereikte in ETDRS-DRSS t.o.v. baseline in week 52 en week 96 worden hieronder weergegeven in tabel 6 en tabel 7.

Tabel 6: Percentage patiënten dat ≥ 2 -staps en ≥ 3 -staps verbetering bereikte in ETDRS-DRSS-score t.o.v. baseline in week 52 en week 96 in YOSEMITE (DR-evalueerbare populatie)

	YOSEMITE					
	Week 52			Week 96		
	Faricimab Q8W n = 237	Faricimab tot Q16W met aangepaste dosering n = 242	Aflibercept Q8W n = 229	Faricimab Q8W n = 220	Faricimab tot Q16W met aangepaste dosering n = 234	Aflibercept Q8W n = 221
Percentage patiënten dat ≥ 2 -staps verbetering bereikte in ETDRS-DRSS t.o.v. baseline (CMH-gewogen %)	46,0%	42,5%	35,8%	51,4%	42,8%	42,2%
Gewogen verschil (97,5%-BI jaar 1 en 95%-BI jaar 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%)	
Percentage patiënten dat ≥ 3 -staps verbetering bereikte in ETDRS-DRSS t.o.v. baseline (CMH-gewogen %)	16,8%	15,5%	14,7%	22,4%	14,6%	20,9%
Gewogen verschil (95%-BI jaar 1 en jaar 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*

BI: Betrouwbaarheidsinterval

CMH: Cochran–Mantel–Haenszel-methode; een statistische test die een schatting maakt voor het verband met een binaire uitkomst en wordt gebruikt voor de beoordeling van categorische variabelen.

Nota bene: CMH-gewogen % voor de aflibercept-groep is weergegeven om faricimab Q8W vs. aflibercept te vergelijken, maar het overeenkomend CMH-gewogen % voor faricimab met aanpasbare dosering vs. aflibercept is vergelijkbaar met wat hierboven wordt weergegeven.

Tabel 7: Percentage patiënten dat ≥ 2 -staps en ≥ 3 -staps verbetering bereikte in ETDRS-DRSS-score t.o.v. baseline in week 52 en week 96 in RHINE (DR-evalueerbare populatie)

	RHINE					
	Week 52			Week 96		
	Faricimab Q8W n = 231	Faricimab tot Q16W met aangepaste dosering n = 251	Aflibercept Q8W n = 238	Faricimab Q8W n = 214	Faricimab tot Q16W met aangepaste dosering n = 228	Aflibercept Q8W n = 203
Percentage patiënten dat ≥ 2 -staps verbetering bereikte in ETDRS-DRSS t.o.v. baseline (CMH-gewogen %)	44,2%	43,7%	46,8%	53,5%	44,3%	43,8%
Gewogen verschil (97,5%-BI jaar 1 en 95%-BI jaar 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%)	
Percentage patiënten dat ≥ 3 -staps verbetering bereikte in ETDRS-DRSS t.o.v. baseline (CMH-gewogen %)	16,7%	18,9%	19,4%	25,1%	19,3%	21,8%
Gewogen verschil (95%-BI jaar 1 en jaar 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*

BI: Betrouwbaarheidsinterval

CMH: Cochran–Mantel–Haenszel-methode; een statistische test die een schatting maakt voor het verband met een binaire uitkomst en wordt gebruikt voor de beoordeling van categorische variabelen.

Nota bene: CMH-gewogen % voor de aflibercept-groep is weergegeven om faricimab Q8W vs. aflibercept te vergelijken, maar de CMH-gewogen % voor faricimab met aanpasbare dosering vs. aflibercept is vergelijkbaar met wat hierboven wordt weergegeven.

Werkzaamheidsresultaten in evalueerbare subgroepen (bijv. eerder behandeld met anti-VEGF-middel, leeftijd, geslacht, ras, HbA1c op baseline en gezichtsscherpte op baseline) in elk onderzoek kwamen over het algemeen overeen met de resultaten van de totale populatie.

Werkzaamheidsresultaten waren verschillend in subgroepen op basis van de ernst van DR op baseline en bij patiënten met matig ernstige en ernstige niet-proliferatieve DR werd de grootste ≥ 2 -staps verbetering in DRSS gezien, waarbij ongeveer 90% van de patiënten verbeteringen bereikte die onder alle behandelgroepen in de onderzoeken vergelijkbaar was.

De incidentie van oculaire bijwerkingen in het tijdens het onderzoek behandelde oog was respectievelijk 49,7%, 49,2% en 45,4% en van niet-oculaire bijwerkingen 73,0%, 74,2% en 75,7%, tot en met week 100 in respectievelijk de faricimab Q8W-, faricimab tot Q16W- en aflibercept Q8W-groep (zie rubriek 4.4 en 4.8).

Pediatrische patiënten

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten af te zien van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met faricimab in alle subgroepen van pediatrische patiënten met natte LMD en DME (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Faricimab wordt intravitreaal toegediend om lokale effecten in het oog te bewerkstelligen.

Absorptie en distributie

Op basis van een farmacokinetische populatieanalyse (inclusief natte LMD en DME, N = 2.246) wordt de geschatte maximale vrije (ongebonden aan VEGF-A en Ang-2) plasmaconcentratie van faricimab (C_{max}) ongeveer 2 dagen na dosering bereikt. De gemiddelde [\pm SD] C_{max} in plasma is geschat op 0,23 [0,07] μ g/ml en 0,22 [0,07] μ g/ml bij patiënten met respectievelijk natte LMD en DME. Na herhaalde dosering wordt voorspeld dat de gemiddelde plasma-dalconcentratie van vrije faricimab 0,002-0,003 μ g/ml is voor de Q8W-dosering.

Faricimab vertoonde dosisproportionele farmacokinetiek (op basis van C_{max} en AUC) over het dosisbereik van 0,5 mg-6 mg. Er was geen accumulatie van faricimab zichtbaar in het glasachtig lichaam of in plasma na de maandelijkse dosering.

De maximale vrije plasmaconcentraties van faricimab zijn naar verwachting ongeveer 600 en 6.000 keer lager dan in respectievelijk kamerwater en glasvocht. Daarom zijn systemische farmacodynamische effecten onwaarschijnlijk. Dit wordt verder ondersteund door de afwezigheid van significante veranderingen in de vrije plasmaconcentraties van VEGF-A en Ang-2 na behandeling met faricimab in klinische onderzoeken.

De farmacokinetische populatieanalyse toonde een effect aan voor leeftijd en lichaamsgewicht op respectievelijk de oculaire of systemische farmacokinetiek van faricimab. Beide effecten werden als niet klinisch relevant beschouwd; er is geen dosisaanpassing nodig.

Biotransformatie en eliminatie

Faricimab is een op eiwitten gebaseerd therapeutisch middel, en daarom is de eliminatie niet volledig gekarakteriseerd. Faricimab zal naar verwachting in lysosomen worden gekataboliseerd tot kleine peptiden en aminozuren, die renaal kunnen worden uitgescheiden, op een vergelijkbare manier als de eliminatie van endogeen IgG.

Het plasmaconcentratie-tijdsprofiel van faricimab daalde parallel met het concentratie-tijdsprofiel in kamerwater en glasvocht. De geschatte gemiddelde oculaire halfwaardetijd en schijnbare systemische halfwaardetijd van faricimab is 7,5 dag.

Speciale populaties

Ouderen

In de vier klinische fase III-onderzoeken was ongeveer 60% (1.149/1.929) van de patiënten die gerandomiseerd waren naar behandeling met faricimab \geq 65 jaar oud. Farmacokinetische populatieanalyse toonde een leeftijdsgebonden effect aan op de oculaire farmacokinetiek van faricimab. Het effect werd als niet klinisch relevant beschouwd. Er is geen dosisaanpassing nodig bij patiënten van 65 jaar en ouder (zie rubriek 4.2).

Nierinsufficiëntie

Er zijn geen specifieke onderzoeken met faricimab uitgevoerd bij patiënten met nierinsufficiëntie. Farmacokinetische analyse van patiënten in alle klinische onderzoeken waarvan 64% nierinsufficiëntie had (licht 38%, matig 24% en ernstig 2%), toonde geen verschillen met betrekking tot systemische

farmacokinetiek van faricimab aan na intravitreale toediening van faricimab. Er is geen dosisaanpassing nodig bij patiënten met nierinsufficiëntie (zie rubriek 4.2).

Leverinsufficiëntie

Er zijn geen specifieke onderzoeken met faricimab uitgevoerd bij patiënten met leverinsufficiëntie. Er zijn echter geen speciale overwegingen nodig bij deze populatie, omdat het metabolisme plaatsvindt via proteolyse en niet afhankelijk is van de leverfunctie. Er is geen dosisaanpassing nodig bij patiënten met leverinsufficiëntie (zie rubriek 4.2).

Andere speciale populaties

De systemische farmacokinetiek van faricimab wordt niet beïnvloed door ras. Geslacht bleek geen klinisch relevante invloed te hebben op de systemische farmacokinetiek van faricimab. Er is geen dosisaanpassing nodig.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Er zijn geen onderzoeken uitgevoerd naar het carcinogeen of mutageen potentieel van faricimab.

Bij zwangere cynomolgus-aper hadden intraveneuze injecties van faricimab, resulterend in een serumblootstelling (C_{max}) van meer dan 500 keer de maximale blootstelling bij mensen, geen effect op ontwikkelingstoxiciteit of teratogeniteit en geen effect op het gewicht of de structuur van de placenta. Op basis van zijn farmacologische effect moet faricimab echter als mogelijk teratogeen en embryo-/foetotoxisch worden beschouwd.

De systemische blootstelling na oculaire toediening van faricimab is zeer laag.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

L-histidine
Azijnzuur 30% (voor pH-aanpassing)
L-methionine
Polysorbaat 20
Natriumchloride
D-sucrose
Water voor injecties

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Bij gebrek aan onderzoek naar onverenigbaarheden, mag dit geneesmiddel niet met andere geneesmiddelen gemengd worden.

6.3 Houdbaarheid

30 maanden

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de koelkast (2 °C - 8 °C).

Niet in de vriezer bewaren.

De injectieflacon in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

Vóór gebruik mag de ongeopende injectieflacon gedurende maximaal 24 uur op kamertemperatuur, tussen de 20 °C en 25 °C, worden bewaard.

De injectie moet onmiddellijk na bereiding van de dosis worden toegediend.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

0,24 ml steriele oplossing in een glazen injectieflacon met een gecoate rubberen stop, afgesloten met een aluminium dop met een gele plastic flip-off-dop.

Verpakkingsgrootte van 1 injectieflacon en 1 stompe optreknaald met filter (18-gauge x 1,5 inch, 1,2 mm x 40 mm, 5 µm).

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Niet schudden.

De injectieflacon bevat meer dan de aanbevolen dosis van 6 mg. Het vulvolume van de injectieflacon (0,24 ml) mag niet in zijn geheel worden gebruikt. Het ongebruikte volume moet vóór de injectie worden afgevoerd. Injecteren van het gehele volume van de injectieflacon leidt tot overdosering. De injectiedosis moet worden ingesteld op de 0,05 ml dosismarkering, overeenkomend met 6 mg faricimab.

Vabysmo moet visueel worden geïnspecteerd na verwijdering uit de koelkast en voorafgaand aan de toediening. Als er deeltjes of troebelheid zichtbaar zijn, mag de injectieflacon niet worden gebruikt.

De inhoud van de injectieflacon en de optreknaald met filter zijn steriel en uitsluitend voor eenmalig gebruik. Niet gebruiken als de verpakking, de injectieflacon en/of de optreknaald beschadigd zijn of als de uiterste houdbaarheidsdatum is verstreken. Gedetailleerde gebruiksaanwijzingen staan in de bijsluiter.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Roche Registratie GmbH
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Duitsland

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/22/1683/001

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 15 september 2022

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>.

BIJLAGE II

- A. FABRIKANT(EN) VAN DE BIOLOGISCH WERKZAME STOF(FEN) EN FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

**A. FABRIKANT(EN) VAN DE BIOLOGISCH WERKZAME STOF(FEN) EN
FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**

Naam en adres van de fabrikant(en) van de biologisch werkzame stof(fen)

Roche Diagnostics GmbH
Nonnenwald 2
82377 Penzberg
Duitsland

Naam en adres van de fabrikant(en) verantwoordelijk voor vrijgifte

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

**B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN
GEBRUIK**

Aan beperkt medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel (zie bijlage I: Samenvatting van de productkenmerken, rubriek 4.2).

**C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE
HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**

• **Periodieke veiligheidsverslagen**

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen voor dit geneesmiddel worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hieropvolgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

De vergunninghouder zal het eerste periodieke veiligheidsverslag voor dit geneesmiddel binnen 6 maanden na toekenning van de vergunning indienen.

**D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN
DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

• **Risk Management Plan (RMP)**

De vergunninghouder voert de verplichte onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

- **Extra risicobeperkende maatregelen**

Voorafgaand aan de lancering van Vabysmo moet de vergunninghouder in elke lidstaat met de nationale bevoegde instantie de inhoud en het formaat afstemmen van het educatieve programma, inclusief communicatiemedia, distributiemodaliteiten en eventuele andere aspecten van het programma.

Het voorlichtingsprogramma is gericht op het correct informeren van patiënten/verzorgers over de risico's van Vabysmo, de belangrijkste symptomen van die risico's en wanneer ze onmiddellijk hun arts moeten contacteren om de risico's en eventuele daaruit voortvloeiende complicaties tot een minimum te beperken door onmiddellijke interventie aan te moedigen.

De vergunninghouder zorgt ervoor dat in elke lidstaat waar Vabysmo op de markt wordt gebracht, alle patiënten/verzorgers die naar verwachting Vabysmo zullen gebruiken, toegang hebben tot/worden voorzien van het volgende educatieve pakket:

- Informatiepakket voor de patiënt

Het informatiepakket voor de patiënt bestaat uit de bijsluiter en een brochure voor de patiënt/verzorger.

De brochure voor de patiënt wordt schriftelijk en in audioformaat aangeboden en zal de volgende belangrijkste elementen bevatten:

- Een beschrijving van neovasculaire leeftijdsgebonden maculadegeneratie (natte LMD) en diabetisch macula-oedeem (DME)
- Een beschrijving van Vabysmo, hoe het werkt en wat te verwachten is van de behandeling met Vabysmo
- Een beschrijving van de belangrijkste klachten en verschijnselen van de belangrijkste risico's van Vabysmo, waaronder infectieuze endoftalmitis en intraoculaire ontsteking
- Een beschrijving wanneer de patiënt onmiddellijk medisch hulp van een zorgverlener moet inroepen als klachten en verschijnselen van deze risico's optreden
- Aanbevelingen voor gepaste zorg na de injectie

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

DOOS

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Vabysmo 120 mg/ml oplossing voor injectie
faricimab

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Eén ml oplossing bevat 120 mg faricimab.
Elke injectieflacon bevat 28,8 mg faricimab (120 mg/ml).

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat ook: L-histidine, azijnzuur, L-methionine, polysorbaat 20, natriumchloride, sucrose, water voor injecties.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Oplossing voor injectie
1 x 0,24 ml injectieflacon
1 optreknaald met filter

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Uitsluitend voor eenmalig gebruik
Lees voor het gebruik de bijsluiter
Intravitreaal gebruik
Enkele dosis: 6 mg/0,05 ml
28,8 mg/0,24 ml

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de koelkast
Niet in de vriezer bewaren
De injectieflacon in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/22/1683/001

13. PARTIJNUMMER

Charge

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Rechtvaardiging voor uitzondering van braille is aanvaardbaar.

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

INJECTIEFLACON

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)

Vabysmo 120 mg/ml oplossing voor injectie
faricimab
Intravitreaal gebruik

2. WIJZE VAN TOEDIENING

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

28,8 mg/0,24 ml

6. OVERIGE

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: informatie voor de patiënt

Vabysmo 120 mg/ml oplossing voor injectie faricimab

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. U kunt hieraan bijdragen door melding te maken van alle bijwerkingen die u eventueel zou ervaren. Aan het einde van rubriek 4 leest u hoe u dat kunt doen.

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is Vabysmo en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet toegediend krijgen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe gebruikt u dit middel?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Vabysmo en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Wat is Vabysmo en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Vabysmo bevat de werkzame stof faricimab die hoort bij de groep die antineovascularisatiemiddelen worden genoemd.

Vabysmo wordt door uw arts in het oog geïnjecteerd voor de behandeling van volwassenen met de volgende oogandoeningen:

- neovasculaire (natte) leeftijdsgebonden maculadegeneratie (natte LMD),
- verslechtering van het gezichtsvermogen als gevolg van diabetisch macula-oedeem (DME).

Deze aandoeningen tasten de macula aan. De macula (of gele vlek) is het centrale deel van het netvlies, de lichtgevoelige laag aan de achterkant van het oog. De macula zorgt ervoor dat u in het midden scherp ziet (centraal zicht). Natte LMD wordt veroorzaakt door de groei van afwijkende bloedvaten die bloed en vocht in de macula lekken. DME wordt veroorzaakt door lekkende bloedvaten die zwelling van de macula veroorzaken.

Hoe werkt dit middel?

Dit middel herkent en stopt specifiek de activiteit van 2 eiwitten: angiopoëtine-2 en vasculaire endotheliale groeifactor A. Wanneer deze eiwitten in hogere hoeveelheden aanwezig zijn dan normaal, kunnen ze de groei van afwijkende bloedvaten en/of schade aan de normale bloedvaten veroorzaken. Hierdoor lekt vocht in de macula, wat zwelling of schade kan veroorzaken. Dit kan een negatieve invloed hebben op het gezichtsvermogen van een persoon. Het middel kan zich aan deze eiwitten binden en hun werking stoppen en zo afwijkende groei van bloedvaten, lekkage en zwelling voorkomen. Dit middel kan de ziekte verbeteren en/of verergering van de ziekte vertragen. Hierdoor kan uw gezichtsvermogen behouden blijven of zelfs verbeteren.

2. Wanneer mag u dit middel niet toegediend krijgen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet toegediend krijgen?

- U bent allergisch voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.
- U heeft een actieve infectie of denkt dat u een infectie heeft in of rond het oog.
- U heeft pijn of roodheid in uw oog (oogontsteking).

Vertel het aan uw arts als bovenstaande op u van toepassing is, want dan mag u geen Vabysmo toegediend krijgen.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts voordat u dit middel krijgt toegediend als:

- u glaucoom heeft (een oogaandoening die meestal wordt veroorzaakt door hoge oogdruk).
- u een voorgeschiedenis heeft van lichtflitsen zien of zwevers (puntjes en vlekken voor de ogen mouches volantes) en als u plotseling meer en grotere zwevers ziet.
- u in de afgelopen vier weken een oogoperatie heeft gehad of als er in de komende vier weken een oogoperatie is gepland.
- u ooit eerder oogaandoeningen of oogbehandelingen heeft gehad.

Vertel het uw arts onmiddellijk als:

- u plotseling verlies van gezichtsvermogen heeft.
- u last krijgt van tekenen van een mogelijke ooginfectie of oogontsteking. Dit kunnen onder andere zijn: toegenomen roodheid van het oog, oogpijn, toegenomen ongemak in het oog, wazig zien of verminderd gezichtsvermogen, een toegenomen aantal kleine deeltjes in uw zicht, toegenomen gevoeligheid voor licht.

Verder is het voor u belangrijk om ook te weten dat:

- de veiligheid en werkzaamheid van dit middel niet zijn onderzocht voor de gelijktijdige toediening aan beide ogen en het gebruik op deze manier kan leiden tot een verhoogd risico op bijwerkingen.
- bij sommige patiënten de oogdruk (intraoculaire druk) tijdelijk kan toenemen binnen 60 minuten na de injectie. Uw arts zal dit na elke injectie controleren.
- uw arts zal controleren of u andere risicofactoren heeft die de kans vergroten op loslating of een scheur van een van de lagen aan de achterkant van het oog (loslating of scheur van het netvlies en loslating of scheur van het pigmentepitheel van het netvlies). In dat geval moet het middel met voorzichtigheid worden gegeven.

Als sommige geneesmiddelen die op een vergelijkbare manier werken als Vabysmo worden gebruikt, is er een kans op het krijgen van bloedstolsels die bloedvaten blokkeren (arteriële trombo-embolische voorvallen). Dit kan leiden tot een hartaanval of beroerte. Er is een theoretische kans op deze bijwerking na injectie van Vabysmo in het oog, omdat kleine hoeveelheden van het middel in het bloed terecht komen.

Er is slechts beperkte ervaring met de behandeling van:

- patiënten met actieve infecties.
- patiënten met natte LMD van 85 jaar of ouder.
- patiënten met DME veroorzaakt door diabetes type I.
- diabetici met hoge gemiddelde bloedsuikerwaarden (HbA1c meer dan 10%).
- diabetici met een oogziekte veroorzaakt door diabetes. Dit wordt proliferatieve diabetische retinopathie genoemd.
- diabetici met een hoge bloeddruk die hoger is dan 140/90 mmHg en ziekte van de bloedvaten.

- patiënten met DME die minder dan elke 8 weken injecties krijgen gedurende een lange periode.

Er is slechts beperkte ervaring met de behandeling van patiënten die minder dan elke 8 weken injecties krijgen gedurende een lange periode en deze patiënten lopen mogelijk een groter risico op bijwerkingen.

Er is geen ervaring met de behandeling van:

- diabetici met ongecontroleerde hoge bloeddruk.

Als een van de bovenstaande vermeldingen op u van toepassing is, zal uw arts dit gebrek aan informatie overwegen bij de behandeling van u met Vabysmo.

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

Het gebruik van dit middel bij kinderen en jongeren tot 18 jaar is niet onderzocht omdat natte LMD en DME voornamelijk bij volwassenen voorkomen.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast Vabysmo nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u binnenkort andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts.

Zwangerschap en borstvoeding

Vabysmo is niet onderzocht bij zwangere vrouwen. Vabysmo mag niet worden gebruikt tijdens de zwangerschap, tenzij het mogelijke voordeel voor de patiënt opweegt tegen het mogelijke risico voor het ongeboren kind.

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

Borstvoeding wordt afgeraden tijdens de behandeling met Vabysmo, omdat het niet bekend is of dit middel in de moedermelk terechtkomt.

Vrouwen die zwanger kunnen worden, moeten een doeltreffende anticonceptiemethode gebruiken tijdens de behandeling en gedurende ten minste drie maanden na het stoppen van de behandeling met Vabysmo. Als u tijdens de behandeling zwanger wordt of denkt dat u zwanger bent, vertel dit dan onmiddellijk aan uw arts. Vraag uw arts om advies voordat u begint met de behandeling met Vabysmo.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Na uw injectie met Vabysmo kunt u tijdelijk problemen hebben met uw gezichtsvermogen (bijvoorbeeld wazig zien). U mag niet autorijden of machines gebruiken zolang als u deze klachten heeft.

Vabysmo bevat natrium

Het geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per dosis, dat wil zeggen dat het in wezen "natriumvrij" is.

3. Hoe gebruikt u dit middel?

Hoe wordt Vabysmo toegediend?

De aanbevolen dosis is 6 mg faricimab.

Neovasculaire (natte) leeftijdsgebonden maculadegeneratie (natte LMD)

- U krijgt de eerste 4 maanden elke maand één injectie.
- Daarna kunt u elke 4 maanden of korter injecties krijgen. Uw arts zal het aantal injecties bepalen op basis van de toestand van uw oog.

Verslechtering van het gezichtsvermogen als gevolg van diabetisch macula-oedeem (DME)

- U krijgt de eerste 4 maanden elke maand één injectie.
- Daarna kunt u elke 4 maanden of korter injecties krijgen. Uw arts zal het aantal injecties bepalen op basis van de toestand van uw oog.

Wijze van toediening

Vabysmo wordt in uw oog geïnjecteerd (intravitreale injectie) door een arts die ervaring heeft met het geven van ooginjecties.

Vóór de injectie zal uw arts een ontsmettend oogbad gebruiken en uw oog zorgvuldig wassen om infectie te voorkomen. Uw arts zal u oogdruppels (lokale verdoving) geven om het oog te verdoven en om pijn van de injectie te verminderen of te voorkomen.

Hoe lang duurt de behandeling met Vabysmo?

Dit is een langdurige behandeling, die maanden of jaren kan duren. Uw arts zal uw oogaandoening regelmatig controleren om te bepalen of de behandeling werkt. Afhankelijk van hoe u op de behandeling reageert, kan uw arts u vertellen dat u vaker of minder vaak een injectie nodig heeft.

Bent u vergeten dit middel te gebruiken?

Als u een dosis mist, maak dan zo snel mogelijk een afspraak met uw arts.

Als u stopt met het gebruik van dit middel

Bespreek het met uw arts voordat u met de behandeling stopt. Stoppen met de behandeling kan de kans op verlies van het gezichtsvermogen vergroten en uw gezichtsvermogen kan verslechteren.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

De bijwerkingen van een Vabysmo-injectie zijn afkomstig van het geneesmiddel zelf of van de injectieprocedure en ze betreffen meestal het oog.

Sommige bijwerkingen kunnen ernstig zijn

Neem **onmiddellijk** contact op met uw arts als u last krijgt van een van de volgende klachten, omdat dit namelijk tekenen kunnen zijn van een allergische reactie, ontsteking of infectie:

- oogpijn, toegenomen ongemak in het oog, toegenomen roodheid van het oog, wazig of verminderd zicht, een toegenomen aantal kleine deeltjes in uw zicht, of verhoogde gevoeligheid voor licht – dit zijn mogelijke tekenen van een ooginfectie, ontsteking of allergische reactie.
- een plotselinge afname of verandering in het gezichtsvermogen.

Andere mogelijke bijwerkingen

Andere bijwerkingen die kunnen optreden na de behandeling met Vabysmo zijn onder andere de bijwerkingen die hieronder worden genoemd.

De meeste bijwerkingen zijn licht tot matig van ernst en verdwijnen over het algemeen binnen een week na elke injectie.

Neem contact op met uw arts als een van de volgende bijwerkingen ernstig wordt.

Zeer vaak (komen voor bij meer dan 1 op de 10 gebruikers)

- Troebel worden van de lens (cataract)

Vaak (komen voor bij minder dan 1 op de 10 gebruikers)

- Scheuring van het netvlies (de laag aan de achterkant van het oog die licht waarneemt) of een van de lagen van het netvlies
- Loslating van de geleachtige vloeistof in het oog (glasvochtloslating)
- Verhoging van de druk in het oog (toegenomen intraoculaire druk)
- Bloeding uit kleine bloedvaten in de buitenste laag van het oog (conjunctivale bloeding)
- Het zien bewegen van puntjes en vlekken voor de ogen (zwevers/mouches volantes)
- Oogpijn
- Toegenomen traanproductie (meer traanvocht)
- Hoornvliesbeschadiging, beschadiging van de doorzichtige laag van de oogbol die de iris bedekt (corneale schaafwond)
- Oogirritatie

Soms (komen voor bij minder dan 1 op de 100 gebruikers)

- Ernstige ontsteking of infectie in de oogbol (endofthalmitis)
- Ontsteking van de geleachtige vloeistof in het oog/rood oog (vitritis)
- Ontsteking van de iris en het omringende weefsel in het oog (iritis, iridocyclitis, uveïtis)
- Bloeding in het oog (bloeding in het glasachtig lichaam)
- Ongemak aan uw oog
- Jeuk (oogpruritus)
- Rode ogen (oculaire/conjunctivale hyperemie)
- Het gevoel iets in het oog te hebben
- Wazig zien
- Afgenomen scherpte van het gezichtsvermogen
- Pijn tijdens de injectieprocedure (procedurepijn)
- Netvliesloslating

Zelden (komen voor bij minder dan 1 op de 1.000 gebruikers)

- Tijdelijk afgenomen scherpte van het gezichtsvermogen
- Troebel worden van de lens vanwege beschadiging (traumatisch cataract)

Als sommige geneesmiddelen die op een vergelijkbare manier werken als Vabysmo worden gebruikt, is er een kans op het krijgen van bloedstolsels die bloedvaten blokkeren (arteriële trombo-embolische voorvallen). Dit kan leiden tot een hartaanval of beroerte. Er is een theoretische kans op deze bijwerking na injectie van Vabysmo in het oog, omdat kleine hoeveelheden van het middel in het bloed terecht komen.

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Uw arts, apotheker of verpleegkundige zorgt voor de juiste manier van bewaren en afvoeren van dit middel. De volgende informatie is bestemd voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg.

- Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.
- Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op de doos en het etiket van de injectieflacon na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.
- Bewaren in de koelkast (2 °C tot 8 °C).
- Niet in de vriezer bewaren.
- De injectieflacon in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.
- Vóór gebruik mag de ongeopende injectieflacon gedurende maximaal 24 uur op kamertemperatuur, tussen 20 °C en 25 °C, worden bewaard.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof in dit middel is faricimab. Eén ml oplossing voor injectie bevat 120 mg faricimab. Elke injectieflacon bevat 28,8 mg faricimab in 0,24 ml oplossing. Dit levert een bruikbare hoeveelheid om een enkele dosis toe te dienen van 0,05 ml oplossing met 6 mg faricimab.
- De andere stoffen in dit middel zijn: L-histidine, azijnzuur 30%, L-methionine, natriumchloride, sucrose, polysorbaat 20, water voor injecties.

Hoe ziet Vabysmo eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

De oplossing is helder tot bijna doorschijnend, kleurloos tot bruineel.

Verpakking met één glazen injectieflacon en één steriele stompe optreknaald met filter van 5 µm (18-gauge x 1,5 inch, 1,2 mm x 40 mm) uitsluitend voor eenmalig gebruik.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

Roche Registratie GmbH
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Duitsland

Fabrikant

Roche Pharma AG
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Whylen
Duitsland

Neem voor alle informatie over dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

België/Belgique/Belgien

N.V. Roche S.A.
Tél/Tel: +32 (0) 2 525 82 11

Lietuva

UAB "Roche Lietuva"
Tel: +370 5 2546799

България

Рош България ЕООД
Тел: +359 2 818 44 44

Luxembourg/Luxemburg

(Voir/siehe België/Belgique/Belgien)

Česká republika

Roche s. r. o.
Tel: +420 2 20382111

Danmark

Roche Pharmaceuticals A/S
Tlf: +45 36 39 99 99

Deutschland

Roche Pharma AG
Tel: +49 (0) 7624 140

Eesti

Roche Eesti OÜ
Tel: + 372 6 177 380

Ελλάδα

Roche (Hellas) A.E.
Τηλ: +30 210 61 66 100

España

Roche Farma S.A.
Tel: +34 91 324 81 00

France

Roche
Tél: +33 (0) 1 47 61 40 00

Hrvatska

Roche d.o.o.
Tel: +385 1 4722 333

Ireland

Roche Products (Ireland) Ltd.
Tel: +353 (0) 1 469 0700

Ísland

Roche Pharmaceuticals A/S
c/o Icepharma hf
Sími: +354 540 8000

Italia

Roche S.p.A.
Tel: +39 039 2471

Κύπρος

Γ.Α.Σταμάτης & Σια Λτδ.
Τηλ: +357 22 76 62 76

Latvija

Roche Latvija SIA
Tel: +371 6 7039831

Magyarország

Roche (Magyarország) Kft.
Tel: +36 1 279 4500

Malta

(See Ireland)

Nederland

Roche Nederland B.V.
Tel: +31 (0) 348 438050

Norge

Roche Norge AS
Tlf: +47 22 78 90 00

Österreich

Roche Austria GmbH
Tel: +43 (0) 1 27739

Polska

Roche Polska Sp.z o.o.
Tel: +48 22 345 18 88

Portugal

Roche Farmacêutica Química, Lda
Tel: +351 21 425 70 00

România

Roche România S.R.L.
Tel: +40 21 206 47 01

Slovenija

Roche farmacevtska družba d.o.o.
Tel: +386 1 360 26 00

Slovenská republika

Roche Slovensko, s.r.o.
Tel: +421 2 52638201

Suomi/Finland

Roche Oy
Puh/Tel: +358 (0) 10 554 500

Sverige

Roche AB
Tel: +46 (0) 8 726 1200

United Kingdom (Northern Ireland)

Roche Products (Ireland) Ltd.
Tel: +44 (0) 1707 366000

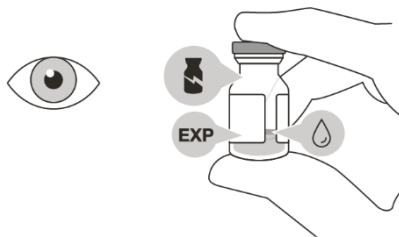
Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: <http://www.ema.europa.eu>.

De volgende informatie is alleen bestemd voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg:

Voordat u begint:

- Lees alle instructies zorgvuldig door voordat u Vabysmo gebruikt.
- De Vabysmo-kit bevat een glazen injectieflacon en optreknaald met filter. De glazen injectieflacon is uitsluitend voor één enkele dosis. De optreknaald is uitsluitend bestemd voor eenmalig gebruik.
- Bewaren in de koelkast (2 °C – 8 °C).
Niet in de vriezer bewaren.
Niet schudden.
- Laat het middel op kamertemperatuur (20 °C tot 25 °C) komen voordat u doorgaat met de toediening. De injectieflacon in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.
- De injectieflacon met Vabysmo kan maximaal 24 uur op kamertemperatuur worden bewaard.
- De injectieflacon met Vabysmo moet vóór toediening visueel worden geïnspecteerd. Vabysmo is een heldere tot bijna doorschijnende, kleurloze tot bruinachtig gele oplossing.
Niet gebruiken als er deeltjes, troebelheid of verkleuring zichtbaar zijn.
Niet gebruiken als de houdbaarheidsdatum van de verpakking, de injectieflacon en/of de optreknaald vervallen is, of deze beschadigd zijn of als ermee is geknoeid (zie **figuur A**).
- Gebruik een aseptische techniek om de voorbereiding van de intravitreale injectie uit te voeren.

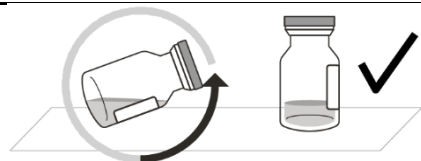


Figuur A

Gebruiksaanwijzing injectieflacon:

1. Verzamel de volgende benodigdheden:
 - Eén injectieflacon Vabysmo (meegeleverd)
 - Eén steriele stompe optreknaald met filter van 5 µm (18-gauge x 1,5 inch, 1,2 mm x 40 mm) (meegeleverd)
 - Eén steriele luerlockspuit van 1 ml met een dosismarkering van 0,05 ml (**niet meegeleverd**)
 - Eén steriele injectienaald, 30-gauge x 0,5 inch (**niet meegeleverd**)
Let op: een 30-gauge injectienaald wordt aanbevolen om verhoogde injecteerkrachten te vermijden die kunnen worden ervaren met naalden met een kleinere diameter.
 - Alcoholdoekje (**niet meegeleverd**).
-

-
2. Om ervoor te zorgen dat alle vloeistof op de bodem van de flacon neerkomt, plaatst u de flacon rechtop op een vlak oppervlak (gedurende ongeveer 1 minuut) na verwijdering uit de verpakking (zie **figuur B**). Tik zachtjes met uw vinger tegen de flacon (zie **figuur C**), omdat er vloeistof aan de bovenkant van de flacon kan kleven.
-



Figuur B



Figuur C

-
3. Verwijder de flip-off-dop van de injectieflacon (zie **figuur D**) en veeg het septum van de injectieflacon af met een alcoholdoekje (zie **figuur E**).
-

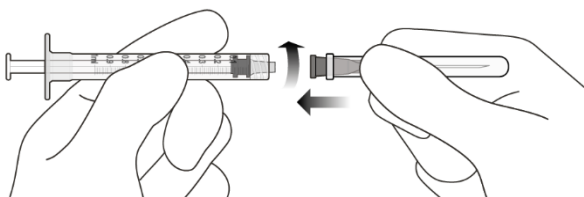


Figuur D



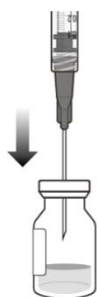
Figuur E

-
4. Bevestig de meegeleverde 18-gauge x 1,5 inch optreknaald met een aseptische techniek stevig op een luerlockspuit van 1 ml (zie **figuur F**).
-

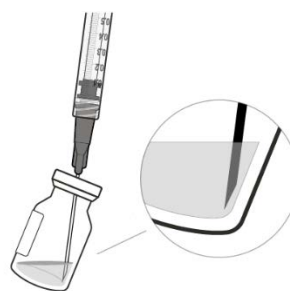


Figuur F

-
5. Duw de optreknaald met een aseptische techniek in het midden van het septum van de injectieflacon (zie **figuur G**), duw de naald er helemaal in en kantel de injectieflacon vervolgens lichtjes zodat de naald de onderste rand van de injectieflacon raakt (zie **figuur H**).
-

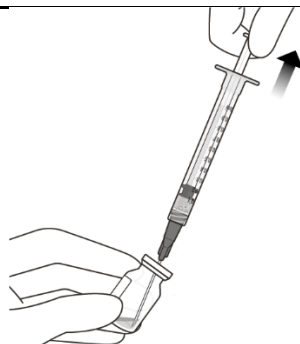


Figuur G



Figuur H

-
6. Houd de injectieflacon een beetje schuin en trek **langzaam** alle vloeistof uit de injectieflacon op (zie **figuur I**). Houd de schuine kant van de optreknaald ondergedompeld in de vloeistof, om te voorkomen dat er lucht in komt.
-



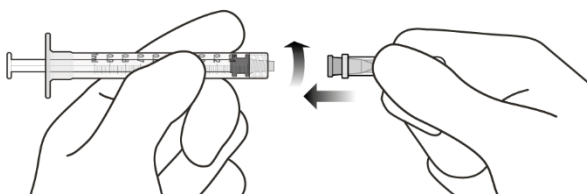
Figuur I

-
7. Zorg ervoor dat de plunjer voldoende wordt teruggetrokken tijdens het leegzuigen van de injectieflacon om de optreknaald volledig te legen (zie **figuur I**).
-

8. Koppel de optreknaald los van de spuit en voer deze af volgens de lokale richtlijnen.

Gebruik de optreknaald niet voor de intravitreale injectie.

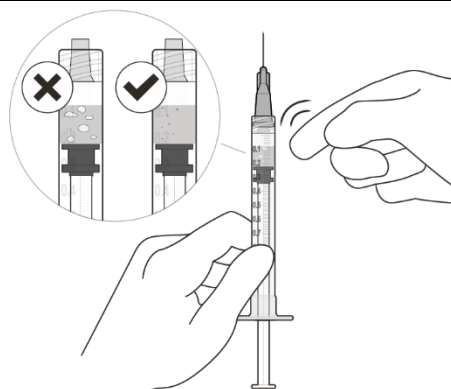
-
9. Bevestig met een aseptische techniek stevig een injectienaald van 30-gauge x 0,5 inch op de luerlocksput (zie **figuur J**).
-



Figuur J

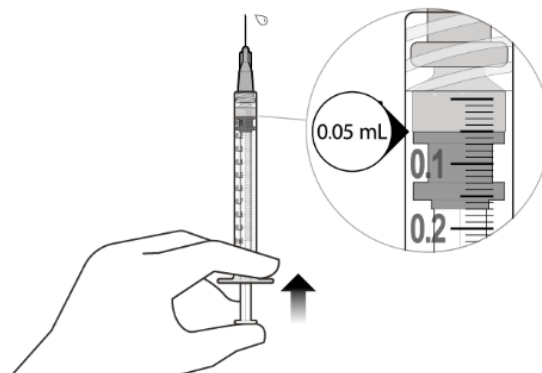
-
10. Verwijder voorzichtig de plastic naaldbescherming van de naald door deze er recht vanaf te trekken.
-

11. Houd de spuit met de naald naar boven om te controleren op luchtbellen. Als er luchtbellen zijn, tik dan zachtjes met uw vinger tegen de spuit totdat de luchtbellen naar boven stijgen (zie **figuur K**).
-



Figuur K

-
12. Verwijder voorzichtig de lucht uit de spuit en de naald en druk **langzaam** op de plunjer om de rubberen stop uit te lijnen met de 0,05 ml dosismarkering. De spuit is klaar voor de injectie (zie **figuur L**). Zorg ervoor dat de injectie **onmiddellijk** na bereiding van de dosis wordt toegediend.
-



Figuur L

-
13. Injecteer langzaam tot de rubberen stop het uiteinde van de spuit bereikt om het volume van 0,05 ml toe te dienen. Verzeker u ervan dat de volledige dosis is toegediend door te controleren of de rubberen stop het uiteinde van de spuitcilinder heeft bereikt.

Het ongebruikte volume moet vóór de injectie worden afgevoerd. De injectiedosis moet worden ingesteld op de 0,05 ml dosismarkering om overdosering te voorkomen.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.
