

羅視萌[®] 注射劑

Vabysmo[®] solution for intravitreal injection

衛部菌疫輸字第 001214 號

本藥限由醫師使用

1 性狀

1.1 有效成分及含量

每 0.05 mL 的溶液，含 6 mg 的 faricimab。

1.2 賦形劑

L-Histidine、Acetic Acid 30%、L-Methionine、Sodium Chloride、D-Sucrose、Polysorbate 20、Water for Injection。

1.3 劑型

注射液劑

1.4 藥品外觀

Vabysmo 注射劑為澄清至乳狀、無色至黃棕色的溶液，裝於單劑玻璃小瓶，含 28.8 mg faricimab 於 0.24 mL 溶液中。所提供的可用量足夠投予單一劑量 0.05 mL 的溶液，含 6 mg 的 faricimab。

2 適應症

- 血管新生型(濕性)年齡相關性黃斑部退化病變(nAMD)
- 糖尿病黃斑部水腫(DME)

3 用法及用量

3.1 用法用量

一般

僅供玻璃體內注射使用。Vabysmo 必須由具備玻璃體內注射經驗的合格醫師給予。每小瓶僅應使用於治療單眼。

血管新生型(濕性)年齡相關性黃斑部退化病變(nAMD)

Vabysmo 的建議劑量為 6 mg (0.05 mL)，以玻璃體內注射給予。最初 4 劑每 4 週(每月)一次，之後用藥間隔應依醫師對於病人眼部疾病活性判斷調整，最長可達每 16 週(4 個月)一次，但亦有可能須每 12 週(3 個月)一次或每 8 週(2 個月)一次。用藥間隔短於 8 週的臨床試驗安全性資料有限。應根據病人的狀態與醫師的判斷安排給藥回診間的監測。

糖尿病黃斑部水腫(DME)

Vabysmo 的建議劑量為 6 mg (0.05 mL)，以玻璃體內注射給予。最初 4 劑每 4 週(每月)一次，之後用藥間隔應依醫師對於病人眼部疾病活性判斷調整，可逐漸延長注射間隔，每次調整延長的注射間隔不應超過 4 週，最長可達每 16 週(4 個月)一次；依情況亦有可能須縮短注射間隔。目前尚無用藥間隔短於 4 週的臨床試驗資料。應根據病人的狀態與醫師的判斷安排給藥回診間的監測。

給藥方式

給藥前應目視檢查 Vabysmo 是否有微粒物質與變色情形。

玻璃體內注射後，應馬上監測病人的眼壓是否升高。適當的監測可能包含檢查視神經頭的灌流或眼壓測量。若有必要，應備妥無菌穿刺器具。

玻璃體內注射後，應指示病人通報任何疑似眼內炎的症狀(例如：視力喪失、眼睛痛、眼睛紅、畏光、視力模糊)，切勿拖延。

治療療程

Vabysmo 的用途為長期治療。

延後或忘記給藥

若延後或忘記給藥，病人應在下一次可行的回診返回接受醫師評估，並視醫師的判斷繼續用藥。

若視力及/或解剖學結果顯示病人不再因繼續治療而受益，應停止 Vabysmo 治療。

劑量調整

未有建議調整 Vabysmo 劑量的情況。

3.2 調製方式

給藥的製備

Vabysmo 為無菌、無防腐劑、澄清至乳狀、無色至黃棕色的溶液。

不可搖晃。

從冰箱取出及給藥前，應目視檢查 Vabysmo。若可見微粒、渾濁或變色情形，則不得使用該小瓶。

小瓶內容物與移轉過濾針均為無菌，且僅可供單次使用。若包裝、小瓶和/或移轉過濾針受損或過期，則請勿使用。

準備玻璃體內注射時請使用無菌技術。

給藥說明

用藥說明請見 3.1 用法用量。

不相容性

在無相容性試驗的情況下，此藥品不得與其他藥品混合。

未使用/過期藥品的處理

藥物排放至環境中須減到最小量。藥品不可經由廢水處理且避免以家庭廢棄物處理。

應嚴格遵守下列有關使用和丟棄注射器和其他尖銳醫療用品的規定：

- 絕對不可重複使用針頭和注射器。
- 應將所有使用過的針頭和注射器置入尖銳物品保存盒(防穿刺之拋棄式容器)內。

任何未使用的藥物或廢棄物均應依照當地要求處理。

3.3 特殊族群用法用量

小兒使用

尚未確立小兒病人使用 Vabysmo 的安全性與療效。

老年人使用

在四項第三期臨床試驗中，約有 60% (1149/1929) 隨機分配到 Vabysmo 治療的病人年齡 ≥ 65 歲。群體藥物動力學分析已證實年齡影響 faricimab 的眼部藥物動力學。此影響視為不具臨床意義。年齡 ≥ 65 歲的病人毋需調整劑量(請見 6.5 老年人和 11.5 特殊族群的藥物動力學)。

腎功能不全

不曾進行過 Vabysmo 用於腎功能不全病人中的特定試驗。在所有臨床試驗中，64% 的病人有腎功能不全(輕度 38%、中度 24% 與重度 2%)，群體藥物動力學分析顯示 Vabysmo 玻璃體內給藥後，faricimab 的全身藥物動力學並無差異。

腎功能不全的病人毋需調整劑量。

肝功能不全

不曾進行過 Vabysmo 用於肝功能不全病人中的特定試驗。然而，由於代謝是經由蛋白質水解而不依賴肝臟功能，因此在此族群中不需特殊考量。

肝功能不全的病人毋需調整劑量。

其他特殊病人族群

針對已進行試驗的任何族群(例如：老年人、性別、人種)，不需進行特殊的劑量調整。

4 禁忌

Vabysmo 禁用於眼部或眼周感染的病人。

Vabysmo 禁用於有活動性眼內發炎的病人。

Vabysmo 禁用於已知對於 faricimab 或任何其所含賦形劑過敏的病人。過敏反應可能表現為紅疹、搔癢、蕁麻疹、紅斑或重度眼內發炎。

5 警語及注意事項

5.1 警語/注意事項

一般

為了提升生物製劑藥品的可追蹤性，應明確記錄給予藥品的商品名與批號。

玻璃體內注射相關反應

玻璃體內注射(包括接受 Vabysmo 注射者)曾發生眼內炎、眼內發炎、裂孔性視網膜脫落、視網膜撕裂與醫源性外傷型白內障相關症狀。給予 Vabysmo 時一定要使用合適的無菌注射技術。應指示病人通報任何疑似眼內炎的症狀(如疼痛、視力喪失、畏光、視力模糊、漂浮物或發紅)或任何上述事件，切勿拖延，以接受迅速且適當的處置。

眼內壓上升

在玻璃體內注射後 60 分鐘內曾觀察到短暫的眼壓(IOP)升高，包括接受 Vabysmo 注射者。在青光眼控制不佳的病人中需要特別注意(IOP $\geq$ 30 mmHg 時請勿注射 Vabysmo)。在任何情況中，必須同時監測 IOP 與視神經頭的灌流及/或視力，並適當處置。

全身性影響

玻璃體內注射 VEGF 抑制劑後曾通報全身性不良事件(包括動脈血栓栓塞事件)，理論上存在這些可能與 VEGF 抑制相關的風險。

在 nAMD 試驗的第一年期間，接受 Vabysmo 治療的病人通報動脈血栓栓塞事件的發生率為 1% (664 位中有 7 位)，相較之下 aflibercept 組為 1% (662 位中有 6 位)(請見臨床試驗資料 12.)。

在 DME 試驗的第一年期間，接受 Vabysmo 治療的病人通報動脈血栓栓塞事件的發生率為 2% (1262 位中有 25 位)，相較之下 aflibercept 組為 2% (625 位中有 14 位)(請見臨床試驗資料 12.)。

免疫原性

如同所有的治療蛋白質，Vabysmo 亦可能會引起免疫反應。應指示病人通報任何眼內發炎的徵象或症狀(如視力喪失、眼睛痛、對光敏感性增加、漂浮物或眼睛變得更紅)，這可能是過敏造成的臨床徵象。

雙側治療

不曾研究同時給予雙眼 Vabysmo 的安全性與療效。理論上雙側治療可能導致雙側眼部不良反應和/或可能導致全身暴露增加，這可能增加全身不良反應的風險。

併用其他抗 VEGF

並無在同一眼併用 Vabysmo 與抗 VEGF 藥品的相關資料。建議 Vabysmo 不應與其他抗 VEGF 藥品(全身或眼部)同時給予。

暫停治療

以下病人應暫停治療：

- 裂孔性視網膜脫落、第 3 或 4 期黃斑部裂孔、視網膜破裂；應在進行適當修補後才考慮重新開始治療。
- 治療相關最佳矯正視力(BCVA)較上一次視力評估減少 ≥ 30 個字母；應在下一次排定治療後才重新開始治療。
- 前後 28 天內已進行或預定進行眼內手術；應在下一次排定治療後才重新開始治療。
- 眼內壓 ≥ 30 mmHg。
- 涉及中央凹中心的視網膜下出血，或，如果出血大小 $\geq$ 總病灶面積 50%。

視網膜色素上皮撕裂

使用含抗 VEGF 抗體療法治療 nAMD 後，曾觀察到視網膜色素上皮撕裂，發生視網膜色素上皮撕裂相關的危險因子包括大範圍及/或高度的色素上皮脫落。使用 Vabysmo 治療時，在具有這些視網膜色素上皮撕裂危險因子的病人中應特別小心。

資料有限的族群

目前在治療糖化血紅素(HbA1c)超過 10%的 DME 病人、高風險增生性糖尿病視網膜病變(DR)的病人，或有活動性全身性感染的 nAMD 與 DME 病人中僅有有限的治療經驗。Vabysmo 亦無用於高血壓未受控制的糖尿病病人中的治療經驗。醫師治療這類病人時應考慮到資訊的缺乏。

5.2 藥物濫用及依賴性

並無證據顯示 Vabysmo 有潛在的藥物濫用與依賴性。

5.3 操作機械能力

由於玻璃體內注射與相關眼睛檢查後可能發生短暫的視覺障礙，Vabysmo 可能對駕駛及機械操作能力有輕微的影響。在視力功能充分恢復之前，病人不應駕駛或操作機械。

6 特殊族群注意事項

6.1 懷孕

目前並無 Vabysmo 用於懷孕女性的資料。

在一項於食蟹猴進行的胚胎-胎兒發育試驗中，於器官生成期間靜脈給予懷孕猴隻 Vabysmo，在達到>500 倍的人類單眼治療後預期之 Vabysmo 人體全身暴露量的劑量下，並未觀察到不良反應(請見動物數據)。

目前並不知道給予懷孕女性時，Vabysmo 是否會通過胎盤或傷害胎兒。根據 VEGF 與 Ang-2 抑制劑的作用機轉，存在對女性生殖能力以及胚胎胎兒發育的潛在風險。雖然眼部給藥後全身暴露非常低，但除非對病人的潛在效益超過對胎兒的潛在風險，否則不應於懷孕期間使用 Vabysmo。

動物數據

抑制 VEGF 已被證實會導致畸形、胚胎-胎兒吸收(resorption)與胎兒體重減輕。抑制 VEGF 亦已被證實會影響濾泡發育、黃體功能與生育力。目前並無專門探討抑制 Ang-2 對懷孕的影響的研究。根據非臨床資訊，抑制 Ang-2 可能導致的影響與抑制 VEGF 的影響相當。Vabysmo 眼部給藥後的全身暴露低。

在一項於食蟹猴進行的 6 個月毒性試驗中，並未觀察到 Vabysmo 對於生殖器官的影響。在一項從妊娠期第 20 天開始，每週一次經由 IV 注射給予懷孕猴隻 Vabysmo 共 5 劑(劑量為 1 mg/kg 或 3 mg/kg)的胚胎-胎兒發育試驗中，僅觀察到不具劑量相關性的胎兒減損(流產)增加，並未觀察到其他對於懷孕或胎兒的影響。在未觀察到不良反應劑量(NOAE) 3 mg/kg 下，猴子的血中暴露(C_{max})為人類每 4 週一次接受玻璃體內注射 6 mg 劑量下之血中暴露量的 500 倍以上。

生產與分娩

尚未確立生產與分娩期間安全使用 Vabysmo 的資料。

6.2 哺乳

目前未知 Vabysmo 是否會分泌至人體乳汁內。目前尚未進行試驗評估 Vabysmo 對於乳汁製造的影響或其是否會進入乳汁裡。由於許多藥物會分泌至人體乳汁中，存在吸收而傷害

嬰兒生長與發育的潛在可能，因此 Vabysmo 給予哺乳中女性時應特別小心。應同時考慮哺乳對於發育和健康的益處，以及母親對於 Vabysmo 的臨床需要與 Vabysmo 對於接受哺乳孩童的任何潛在不良影響。

6.3 有生育能力的女性與男性

生育力

不曾進行過 Vabysmo 於人體的生殖或生育力試驗。在一項於食蟹猴進行的 6 個月毒性試驗中，並未觀察到 Vabysmo 對於生殖器官或生育力的影響。抑制 VEGF 已被證實會影響濾泡發育、黃體功能與生育力。根據作用機轉，VEGF 與 Ang-2 抑制劑存在對女性生殖能力以及胚胎胎兒發育的潛在風險(請見 10.3.3 生育力損害)。

避孕

具有生育能力的女性應於 Vabysmo 治療期間以及最後一劑 Vabysmo 後至少 3 個月內使用避孕措施。

6.4 小兒

尚未確立小兒病人使用 Vabysmo 的安全性與療效。

6.5 老年人

在四項第三期臨床試驗中，約有 60% (1149/1929)隨機分配到 Vabysmo 治療的病人年齡 $\geq$ 65 歲。在這些試驗中，並未觀察到 Vabysmo 的療效或安全性隨著年齡增加有顯著差異(請見 3.3 特殊族群用法用量和 11.5 特殊族群的藥物動力學)。

6.6 肝功能不全

不曾研究 Vabysmo 用於肝功能不全病人的安全性與療效(請見 3.3 特殊族群用法用量和 11.5 特殊族群的藥物動力學)。

6.7 腎功能不全

腎功能不全的病人毋需調整劑量(請見 3.3 特殊族群用法用量和 11.5 特殊族群的藥物動力學)。

7 交互作用

不曾進行 Vabysmo 的藥物交互作用試驗。

8 副作用/不良反應

8.1 臨床重要副作用/不良反應

安全性概況摘要

四項為期兩年第三期臨床試驗共 1926 位病人接受 Vabysmo 治療；其中 nAMD 有 664 位而 DME 有 1262 位。

最嚴重的不良反應為葡萄膜炎(0.6%)、眼內炎(0.5%)、玻璃體炎(0.3%)、視網膜撕裂(0.2%)、裂孔性視網膜脫落(0.1%)及外傷型白內障(< 0.1%)。

Vabysmo 治療病人中最常通報的不良反應為白內障(13%)、結膜出血(8%)、玻璃體剝離(5%)、眼壓(IOP)升高(4%)、玻璃體漂浮物(4%)、眼睛痛(3%)及視網膜色素上皮撕裂(僅 nAMD)(3%)。

8.2 臨床試驗經驗

臨床試驗藥物不良反應列表摘要

下述的安全性資料包括從四項第三期臨床試驗合併資料所得到，在 nAMD 與 DME 適應症中與注射程序或醫療藥品有合理因果關係可能性的所有不良反應。

不良反應根據國際醫學用語詞典(MedDRA)系統器官分類列出，並使用下方慣例依頻率分級：

非常常見($\geq 1/10$)、常見($\geq 1/100$ 至 $< 1/10$)、不常見($\geq 1/1,000$ 至 $< 1/100$)、罕見($\geq 1/10,000$ 至 $< 1/1,000$)。

表 1：第三期臨床試驗中，接受 Vabysmo 治療病人所發生的不良反應摘要

不良反應	Vabysmo N = 1926	頻率類別
眼睛異常		
白內障	12.7%	很常見
結膜出血	8.0%	常見

玻璃體剝離	4.8%	常見
眼壓升高	4.2%	常見
玻璃體漂浮物	4.1%	常見
眼睛痛	3.0%	常見
視網膜色素上皮 (RPE)撕裂(僅 nAMD)	2.9%	常見
流淚增加	1.1%	常見
角膜擦傷	1.1%	常見
眼睛刺激	1.0%	常見
眼睛不舒服	0.9%	不常見
眼睛搔癢	0.9%	不常見
眼充血	0.8%	不常見
視力模糊	0.8%	不常見
視力下降	0.7%	不常見
虹膜炎	0.7%	不常見
葡萄膜炎	0.6%	不常見
眼內炎	0.5%	不常見
異物感	0.5%	不常見
玻璃體出血	0.5%	不常見
虹膜睫狀體炎	0.4%	不常見
玻璃體炎	0.3%	不常見
結膜充血	0.3%	不常見
手術後疼痛	0.2%	不常見
視網膜撕裂	0.2%	不常見
裂孔性視網膜脫落	0.1%	不常見
視力暫時下降	< 0.1%	罕見
外傷型白內障	< 0.1%	罕見

臨床試驗特定藥物不良反應說明

玻璃體內使用 VEGF 抑制劑後，理論上存在動脈血栓栓塞事件的風險，包括中風與心肌梗塞。在針對 nAMD 與 DME 病人的 Vabysmo 臨床試驗中，觀察到低發生率的動脈血栓栓塞事件。在各適應症中，並未觀察到接受 Vabysmo 與對照藥品治療組間的明顯差異。

8.3 上市後經驗

不適用

9 過量

不曾研究高於建議劑量療程的劑量。超過建議注射量的過量可能使眼壓升高。

發生過量時，應監測 IOP；若主治醫師認為有需要，應開始適當治療。

10 藥理特性

10.1 作用機轉

Faricimab 是一種人源化雙特異性免疫球蛋白 G1 (IgG1) 抗體，透過同時中和 Ang-2 與血管內皮生長因子 A (VEGF-A) 而抑制兩種不同的路徑以產生作用。

Ang-2 藉由促進內皮不穩定、周細胞損失與病理性血管新生而導致血管不穩定性，進而加劇血管滲漏與發炎。其也會使血管對 VEGF-A 的活性更敏感，導致進一步的血管不穩定。

Ang-2 與 VEGF-A 協同增加血管通透性並刺激血管新生。

透過雙重抑制 Ang-2 與 VEGF-A，faricimab 可降低血管通透性與發炎，抑制病理性血管新生並恢復血管穩定性。

10.2 藥效藥理特性

在四項第三期臨床試驗中，從第 7 天起觀察到眼部游離 Ang-2 與游離 VEGF-A 的濃度中位數較基礎值受到抑制。

在針對 nAMD 病人的第三期試驗中 (TENAYA、LUCERNE)，於疾病活動性評估時間點 (第 20 週和第 24 週) 使用客觀、預定義的視力與解剖學標準以及主治醫師的臨床評估來指引治療決策。

Vabysmo治療48週後觀察到平均中央區域厚度(CST)較基礎值降低，且與aflibercept治療中觀察到的結果相當。在TENAYA與LUCERNE中，從基礎期起算，至主要指標回診(第40-48週時的平均)與至Vabysmo最長每16週給藥一次(Q16W)時的平均CST降低值分別為-137 μ m和-137 μ m，相較於aflibercept組為-129 μ m和-131 μ m。這些平均CST降幅維持至第2年。

Vabysmo與aflibercept對於視網膜內液(IRF)、視網膜下液(SRF)與色素上皮脫落(PED)減少的效果相當。這些IRF、SRF、PED降幅維持至第2年(第104-108週)。

第48週時，各治療組中總CNV病灶面積較基礎值的變化相當。各治療組中CNV滲漏面積較基礎值的降低相當。

在針對DME病人的第三期試驗中(YOSEMITE與RHINE)，指引治療決策之疾病活動性評估裡，包含黃斑部水腫相關的解剖學參數。

在YOSEMITE與RHINE兩項試驗中，從第4週至第100週，接受Vabysmo每8週一次(Q8W)與Vabysmo最長每16週一次(Q16W)可調整劑量治療的病人中，與基礎期相比平均CST降低的數值略大於以aflibercept Q8W治療的病人。

基礎期至主要指標回診(第48-56週時的平均)的CST平均降低值，在YOSEMITE中接受Vabysmo Q8W與Vabysmo最長Q16W可調整劑量治療的病人分別為207 μ m和197 μ m，相較之下aflibercept Q8W組為170 μ m；在RHINE中的結果則分別為196 μ m、188 μ m和170 μ m。

這些平均CST降幅維持至第2年。相較於aflibercept組，兩個Vabysmo組中有較高比例的病人達到無IRF與無DME (定義為達到CST低於325 μ m)YOSEMITE中接受Vabysmo Q8W與Vabysmo最長Q16W可調整劑量治療的病人中，主要指標回診時無DME的病人比例(最小值-最大值，第48-56週)分別為77%-87%和80%-82%，相較之下aflibercept Q8W組為64%-71%；RHINE中的結果則分別為85%-90%、83%-87%和71%-77%。這些結果維持至第2年。

YOSEMITE中接受Vabysmo Q8W與Vabysmo最長Q16W可調整劑量治療的病人中，主要指標回診時無IRF的病人比例(最小值-最大值，第48-56週)分別為42%-48%和34%-43%，相較之下aflibercept Q8W組為22%-25%；RHINE中的結果則分別為39%-43%、33%-41%和23%-29%。

10.3 臨床前安全性資料

10.3.1 致癌性

尚未進行致癌性研究以確立 Vabysmo 的潛在致癌性。

10.3.2 基因毒性

尚未進行研究以確立 Vabysmo 的潛在致突變性。

10.3.3 生育力損害

基於 Vabysmo 的作用機轉，以 Vabysmo 進行治療可能產生對生殖能力的潛在風險。目前對於 Vabysmo 是否會影響人類生育力並不清楚。在一項於食蟹猴進行的 6 個月毒性試驗中，並未觀察到 Vabysmo 對於生育力的影響。

11 藥物動力學特性

11.1 吸收

玻璃體內(IVT)給予 Vabysmo 以在眼睛中發揮局部效果。目前尚無以其他給藥方式之臨床研究。

根據群體藥物動力學分析(包括 nAMD 與 DME，N = 2246)，估計在用藥後約 2 天時達到最大游離(未結合 VEGF-A 與 Ang-2) faricimab 血漿濃度(C_{max})。在 nAMD 以及在 DME 病人中，估計平均(±SD)血漿 C_{max} 分別為 0.23 (0.07) µg/mL 和 0.22 (0.07) µg/mL。重複給藥後，Q8W 劑量的平均血漿游離 faricimab 最低濃度預測為 0.002-0.003 µg/mL。

每月用藥後在血漿中並無明顯的 faricimab 累積。

11.2 分佈

預測最大血漿游離 faricimab 濃度較房水與玻璃體液分別低約 600 和 6000 倍，且低於與 VEGF-A 及 Ang-2 的結合親合力。因此，不太可能對全身藥效學造成影響，臨床試驗中 faricimab 治療後的血漿中游離 VEGF-A 與 Ang-2 濃度無顯著變化進一步支持此說法。

群體藥物動力學分析已證實年齡與體重分別影響 faricimab 的眼部或全身藥物動力學。兩種影響均認定不具臨床意義；不需調整劑量。

11.3 代謝

不曾直接研究 faricimab 的代謝，因單株抗體主要通過分解清除。

11.4 排除

IVT 給藥後 faricimab 的估計平均擬似全身半衰期(apparent systemic half-life)為 7.5 天。

11.5 特殊族群的藥物動力學

小兒族群

尚未確立小兒病人使用 Vabysmo 的安全性與療效。

老年族群

在四項第三期臨床試驗中，約有 60% (1149/1929)隨機分配到 Vabysmo 治療的病人年齡≥65 歲。群體藥物動力學分析已證實年齡影響 faricimab 的眼部藥物動力學。此影響視為不具臨床意義。

腎功能不全

不會在腎功能不全的病人中進行過正式的藥物動力學試驗。

肝功能不全

不會在肝功能不全的病人中進行過正式的藥物動力學試驗。

其他

Vabysmo 的全身藥物動力學不受人種的影響。並未證實性別對於 Vabysmo 的全身藥物動力學造成具臨床意義的影響。

12 臨床試驗資料

治療 nAMD

在兩項針對 nAMD 病人的隨機分配、多中心、雙遮罩、活性比較藥物對照試驗 TENAYA 與 LUCERNE 中，評估 Vabysmo (faricimab)的安全性與療效。這些試驗共納入 1329 位病人，有 1326 位病人接受至少一劑(664 位使用 Vabysmo)，並有 1135 位(85%)完成試驗至第 112 週(570 位使用 Vabysmo)。病人年齡介於 50 至 99 歲，平均為 75.9 歲。

在兩項試驗中，病人以 1：1 的比例隨機分配至兩個治療組的其中一組：

- 四劑每月初始劑量後的 Vabysmo 6 mg 最長 Q16W 組

- 三劑每月初始劑量後的 Aflibercept 2 mg Q8W 組

最初四劑每月劑量後(第 0、4、8 和 12 週)，隨機分配至 Vabysmo 組的病人根據第 20 和 24 週的疾病活性評估接受 Q16W、每 12 週一次(Q12W)或 Q8W 劑量，其使用客觀、預計劃的視力與解剖學標準以及主治醫師的臨床評估決定。病人維持這些固定的用藥間隔直到第 60 週，未接受補充療法。從第 60 週開始，根據預定義的視力和解剖學疾病活性標準的自動化客觀評估，Vabysmo 組的病人轉至可調整的給藥方案，其中的給藥間隔可以最多 4 週的增加單位來增加(最多 Q16W)或可以最多 8 週的增加單位來減少(最少 Q8W)。在整個試驗期間，aflibercept 組的病人持續依 Q8W 的間隔給藥。兩項試驗均持續進行 112 週。

主要療效指標為 BCVA 較基礎值的變化，根據第 40、44 和 48 週時的平均以早期治療糖尿病視網膜病變研究(ETDRS)字母分數測量。在兩項試驗中，第一年接受 Vabysmo 最長 Q16W 治療的病人之 BCVA 較基礎值的平均變化與接受 aflibercept Q8W 治療的病人相當。兩項試驗的詳細結果如下方表 2、圖 1 和圖 2 所示。

第 48 週時，TENAYA 與 LUCERNE 中各個不同治療間隔的病人比例分別為：

- Q16W：46%，45%
- Q12W：34%，33%
- Q8W：20%，22%

第 112 週時，TENAYA 與 LUCERNE 中各個不同治療間隔的病人比例分別為：

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

表 2：TENAYA 與 LUCERNE 中，主要指標回診^a及第 2 年^b的療效結果

療效結果	TENAYA				LUCERNE			
	第 1 年		第 2 年		第 1 年		第 2 年	
	Vabysmo 最長 Q16W 組 N = 334	Aflibercept Q8W 組 N = 337	Vabysmo 最長 Q16W 組 N = 334	Aflibercept Q8W 組 N = 337	Vabysmo 最長 Q16W 組 N = 331	Aflibercept Q8W 組 N = 327	Vabysmo 最長 Q16W 組 N = 331	Aflibercept Q8W 組 N = 327
BCVA 較基礎值的平均變化，以 ETDRS 字母分數測量 (95% CI)	5.8 (4.6, 7.1)	5.1 (3.9, 6.4)	3.7 (2.1, 5.4)	3.3 (1.7, 4.9)	6.6 (5.3, 7.8)	6.6 (5.3, 7.8)	5.0 (3.4, 6.6)	5.2 (3.6, 6.8)
LS 平均值的差異 (95% CI)	0.7 (-1.1, 2.5)		0.4 (-1.9, 2.8)		0.0 (-1.7, 1.8)		-0.2 (-2.4, 2.1)	
較基礎值增加 ≥ 15 個字母的病人比例(CMH 加權比例，95% CI)	20.0% (15.6%, 24.4%)	15.7% (11.9%, 19.6%)	22.5% (17.8%, 27.2%)	16.9% (12.7%, 21.1%)	20.2% (15.9%, 24.6%)	22.2% (17.7%, 26.8%)	22.4% (17.8%, 27.1%)	21.3% (16.8%, 25.9%)
CMH 差異加權% (95% CI)	4.3% (-1.6%, 10.1%)		5.6% (-0.7%, 11.9%)		-2.0% (-8.3%, 4.3%)		1.1% (-5.4%, 7.6%)	
避免較基礎值減少 ≥ 15 個字母的病人比例(CMH 加權比例，95% CI)	95.4% (93.0%, 97.7%)	94.1% (91.5%, 96.7 %)	92.1% (89.1%, 95.1%)	88.6% (85.1%, 92.2%)	95.8% (93.6%, 98.0%)	97.3% (95.5%, 99.1%)	92.9% (90.1%, 95.8%)	93.2% (90.2%, 96.2%)

CMH 差異加權% (95% CI)	1.3% (-2.2%, 4.8%)		3.4% (-1.2%, 8.1%)		-1.5% (-4.4%, 1.3%)		-0.2% (-4.4%, 3.9%)	
-----------------------	-----------------------	--	-----------------------	--	------------------------	--	------------------------	--

^a 第 40、44 和 48 週的平均；^b 第 104、108 和 112 週的平均

BCVA：最佳矯正視力

ETDRS：早期治療糖尿病視網膜病變研究

CI：信賴區間

LS：最小平方

CMH：Cochran-Mantel-Haenszel 法；得出與二項式結果關聯性之估計值的統計檢定，用於評估類別變項。

圖 1：TENAYA 中從基礎期至第 112 週視力的平均變化

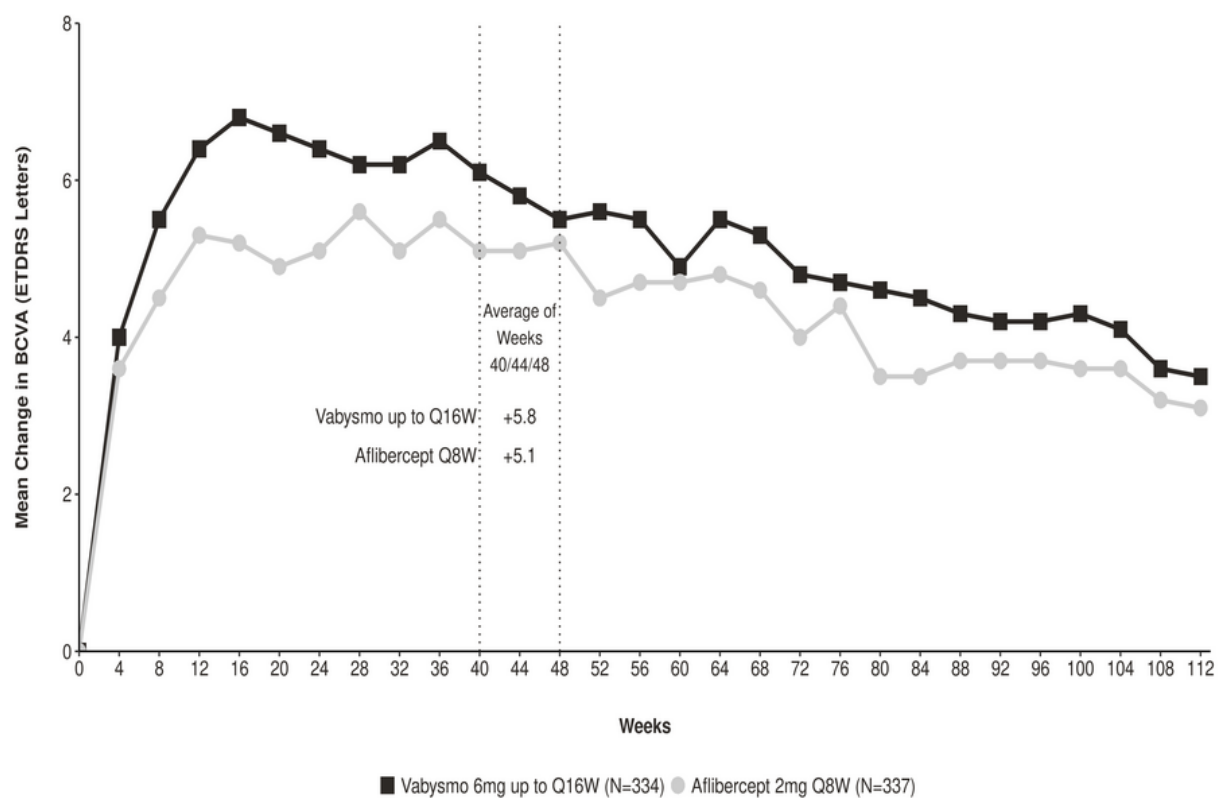
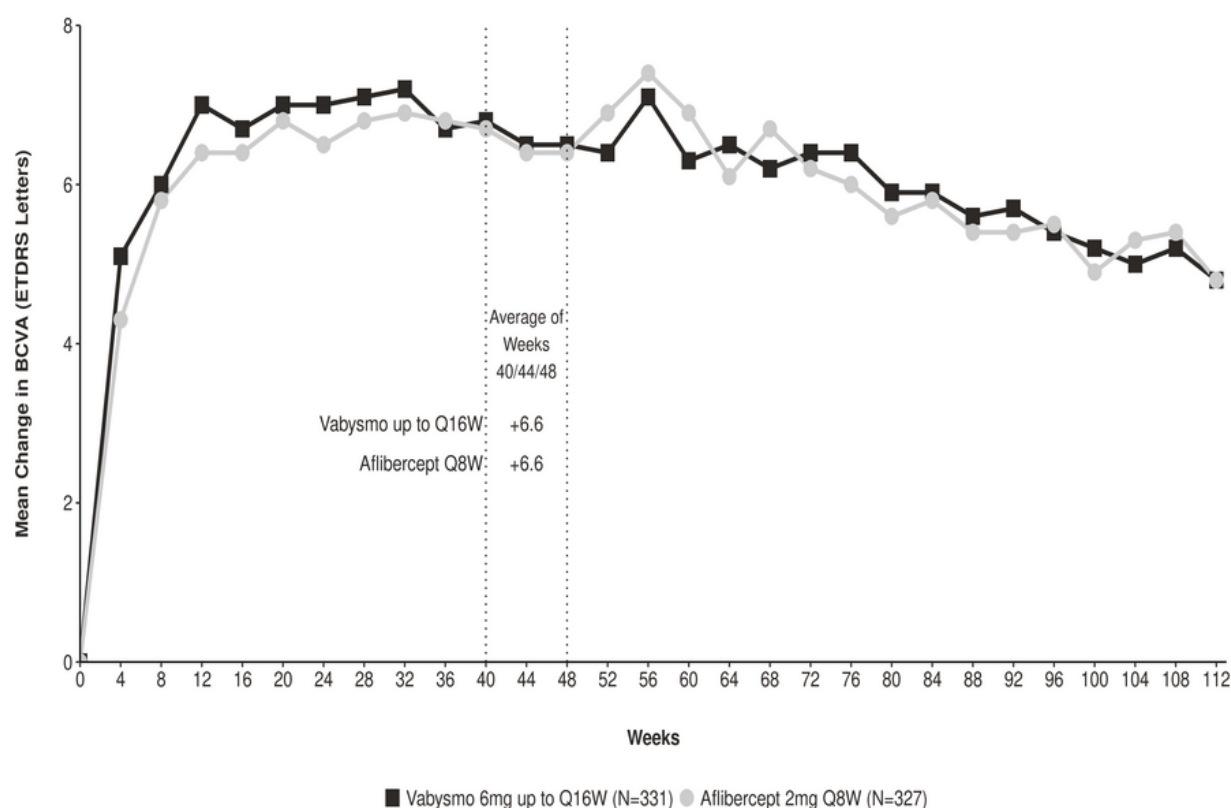


圖 2：LUCERNE 中從基礎期至第 112 週視力的平均變化



在 TENAYA 與 LUCERNE 中，第 60 週時兩個治療組中 BCVA 與 CST 較基礎值的改善相當，且與第 48 週時的觀察結果一致。

在第 60 週，46% 的 TENAYA 和 LUCERNE 病人接受 Q16W 用藥間隔。其中，兩項試驗中有 69% 病人均維持 Q16W 至第 112 週。

在第 60 週，33% 的 TENAYA 和 LUCERNE 病人接受 Q12W 用藥間隔。其中，TENAYA 和 LUCERNE 分別有 3.2% 和 0% 的病人維持 Q12W 至第 112 週。

在第 60 週，TENAYA 和 LUCERNE 分別有 20% 和 22% 的病人接受 Q8W 用藥間隔。其中，TENAYA 和 LUCERNE 分別有 34% 和 30% 的病人維持 Q8W 療法至第 112 週。

所有可評估次族群(例如：年齡、性別、人種、基礎期視力、病灶種類、病灶大小)在各項試驗及合併分析中的療效結果，與整體族群的結果一致。

在兩項試驗中，Vabysmo 最長 Q16W 組在國家眼科研究所視覺功能問卷(NEI VFQ-25)複合分數中，證實從基礎期至第 48 週具臨床意義的改善，其與 aflibercept Q8W 組相當。在 TENAYA 與 LUCERNE 中，第 48 週時 Vabysmo 組中病人達到 NEI VFQ-25 項複合分數較基礎值改善 ≥ 4 分。這些結果於第 112 週仍維持。

治療 DME

在兩項針對 DME 病人的隨機分配、多中心、雙遮罩、活性比較藥物對照、2 年期試驗 (YOSEMITE 與 RHINE) 中，評估 Vabysmo 的安全性與療效。兩項試驗共納入 1891 位病人，1622 位(86%)病人完成試驗至第 100 週(902 位接受 Vabysmo)。至第 56 週一共有 1887 位病人接受至少一劑治療(1262 位使用 Vabysmo)。病人年齡介於 24 至 91 歲，平均為 62.2 歲。整體族群包括未曾接受抗 VEGF 治療的病人(78%)與試驗參與前曾接受 VEGF 抑制劑治療的病人(22%)。在兩項試驗中，病人以 1:1:1 的比例隨機分配至三個治療療程的其中一組：

- 最初 6 劑每月劑量後的 Vabysmo 6 mg Q8W 組。
- 最初 4 劑每月劑量後以 4、8、12 或 16 週為間隔給予的 Vabysmo 6 mg 可調整劑量組。
- 最初 5 劑每月劑量後的 Aflibercept 2 mg Q8W 組。

在可調整劑量組中，用藥間隔可根據預計劃的視力與解剖學疾病活動性標準的自動化客觀評估，以 4 週為單位延長或以 4 或 8 週為單位縮減。

兩項試驗均證實主要指標的療效，定義為第 1 年時 BCVA 較基礎值的變化(第 48、52 和 56 週回診的平均)，以 ETDRS 字母分數測量。在兩項試驗中，接受 Vabysmo 最長 Q16W 治療的病人之 BCVA 較基礎值的平均變化與接受 aflibercept Q8W 第 1 年治療的病人相當，且這些視力增加維持至第 2 年。兩項試驗的詳細結果如下方表 3、圖 3 和圖 4 所示。

在給予 4 劑初始每月劑量後，接受 Vabysmo 可調整劑量組的病人，至第 96 週時已接受介於最低 6 劑與最高 21 劑的總注射劑數。在 YOSEMITE 與 RHINE 中，第 52 週時 Vabysmo 可調整劑量組中分別有 74%和 71%的病人達到 Q16W 或 Q12W 的用藥間隔(Q16W 為 53%和 51%，Q12W 為 21%和 20%)。這些病人當中，75%及 84%的病人維持 $\geq$ Q12W 用藥至第 96 週；在第 52 週時的 Q16W 病人於 YOSEMITE 與 RHINE 中，分別有 70%及 82%的病人維持 Q16W 用藥至第 96 週。在兩項試驗中，第 96 週時 Vabysmo 可調整劑量組中有 78%的病人達到 Q16W 或 Q12W 的用藥間隔(Q16W 為 60%和 64%，Q12W 為 18%和 14%)。YOSEMITE 與 RHINE 中分別有 3%及 5%只接受 Q4W 用藥至第 96 週。

YOSEMITE 與 RHINE 試驗分析的詳細結果列於下方表 3、圖 3 和圖 4 中。

表 3：YOSEMITE 與 RHINE 中，第 1 年主要指標回診^a及第 2 年^b的療效結果

療效結果	YOSEMITE						RHINE					
	第 1 年			第 2 年			第 1 年			第 2 年		
	Vabysmo Q8W 組 N = 315	Vabysmo 可調整 劑量組 N = 313	Aflibercept Q8W 組 N = 312	Vabysmo Q8W 組 N = 262	Vabysmo 可調整 劑量組 N = 270	Aflibercept Q8W 組 N = 259	Vabysmo Q8W 組 N = 317	Vabysmo 可調整 劑量組 N = 319	Aflibercept Q8W 組 N = 315	Vabysmo Q8W 組 N = 259	Vabysmo 可調整 劑量組 N = 282	Aflibercept Q8W 組 N = 254
BCVA 較基礎值的 平均變化，以 ETDRS 字母分數 測量(第 1 年 97.5% CI 及第 2 年 95% CI)	10.7 (9.4, 12.0)	11.6 (10.3, 12.9)	10.9 (9.6, 12.2)	10.7 (9.4, 12.1)	10.7 (9.4, 12.1)	11.4 (10.0, 12.7)	11.8 (10.6, 13.0)	10.8 (9.6, 11.9)	10.3 (9.1, 11.4)	10.9 (9.5, 12.3)	10.1 (8.7, 11.5)	9.4 (7.9, 10.8)
LS 平均值的差異 (第 1 年 97.5% CI 及第 2 年 95% CI)	-0.2 (-2.0, 1.6)	0.7 (-1.1, 2.5)		-0.7 (-2.6, 1.2)	-0.7 (-2.5, 1.2)		1.5 (-0.1, 3.2)	0.5 (-1.1, 2.1)		1.5 (-0.5, 3.6)	0.7 (-1.3, 2.7)	
BCVA 較基礎值增 加至少 15 個字母 的病人比例(CMH	29.2% (23.9%, 34.5%)	35.5% (30.1%, 40.9%)	31.8% (26.6%, 37.0%)	37.2% (31.4%, 42.9%)	38.2% (32.8%, 43.7%)	37.4% (31.7%, 43.0%)	33.8% (28.4%, 39.2%)	28.5% (23.6%, 33.3%)	30.3% (25.0%, 35.5%)	39.8% (34.0%, 45.6%)	31.1% (26.1%, 36.1%)	39.0% (33.2%, 44.8%)

加權比例，第 1 年 及第 2 年 95% CI)												
CMH 差異加權 % (第 1 年及第 2 年 95% CI)	-2.6% (-10.0%, 4.9%)	3.5% (-4.0%, 11.1%)		-0.2% (-8.2%, 7.8%)	0.2% (-7.6%, 8.1%)		3.5% (-4.0%, 11.1%)	-2.0% (-9.1%, 5.2%)		0.8% (-7.4%, 9.0%)	-8% (-15.7%, -0.3%)	
BCVA 避免較基礎 值減少至少 15 個 字母的病人比例 (CMH 加權比例， 第 1 年及第 2 年 95% CI)	98.1% (96.5%, 99.7%)	98.6% (97.2%, 100.0%)	98.9% (97.6%, 100.0%)	97.6% (95.7%, 99.5%)	97.8% (96.1%, 99.5%)	98.0% (96.2%, 99.7%)	98.9% (97.6%, 100.0%)	98.7% (97.4%, 100.0%)	98.6% (97.2%, 99.9%)	96.6% (94.4%, 98.8%)	96.8% (94.8%, 98.9%)	97.6% (95.7%, 99.5%)
CMH 差異加權 % (第 1 年及第 2 年 95% CI)	-0.8% (-2.8%, 1.3%)	-0.3% (-2.2%, 1.5%)		-0.4% (-2.9%, 2.2%)	-0.2% (-2.6%, 2.2%)		0.3% (-1.6%, 2.1%)	0.0% (-1.8%, 1.9%)		-1.0% (-3.9%, 1.9%)	-0.7% (-3.5%, 2.0%)	

^a 第 48、52 和 56 週的平均，^b 第 92、96 和 100 週的平均

BCVA：最佳矯正視力

ETDRS：早期治療糖尿病視網膜病變研究

CI：信賴區間

LS：最小平方

CMH：Cochran-Mantel-Haenszel 法；得出與二項式結果關聯性之估計值的統計檢定，用於評估類別變項。

註：Vabysmo Q8W 組相較於 aflibercept 組比較時 aflibercept 組的 CMH 加權%，然而，Vabysmo 可調整組相較於 aflibercept 組比較的對應 CMH 加權%與上方所示相似。

圖 3：YOSEMITE 中從基礎期至第 2 年(第 100 週)視力的平均變化

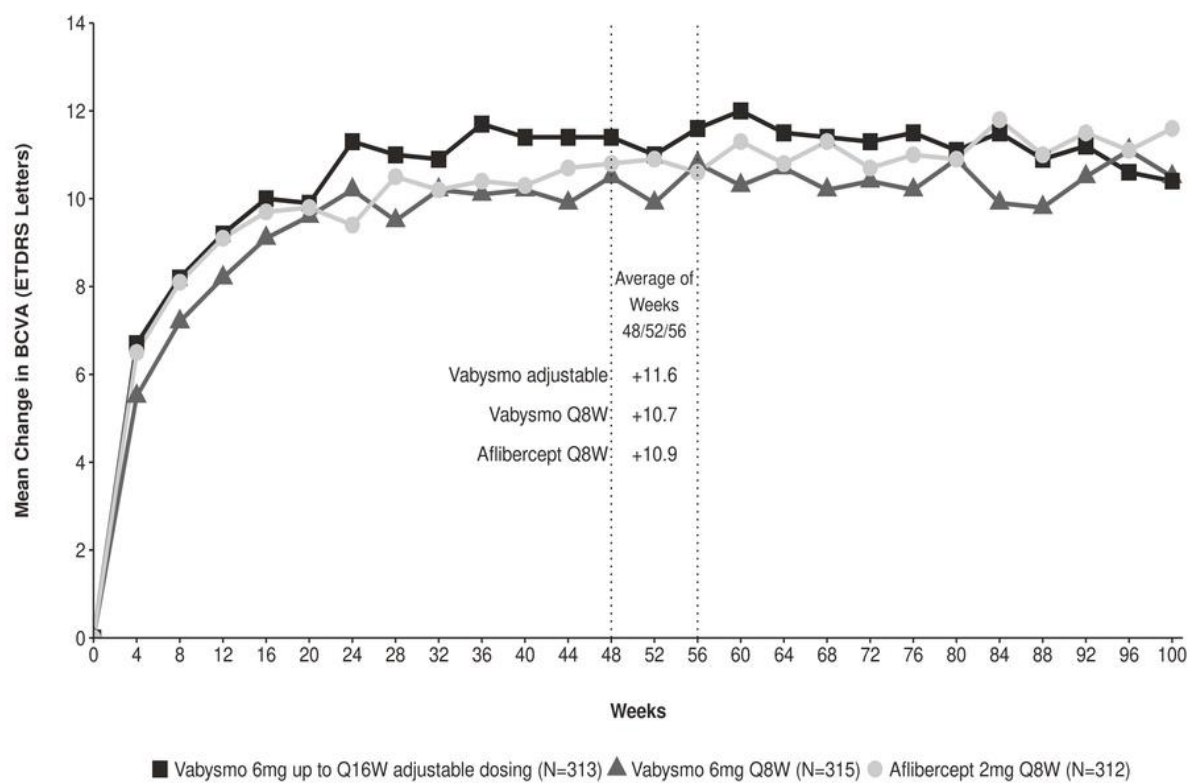
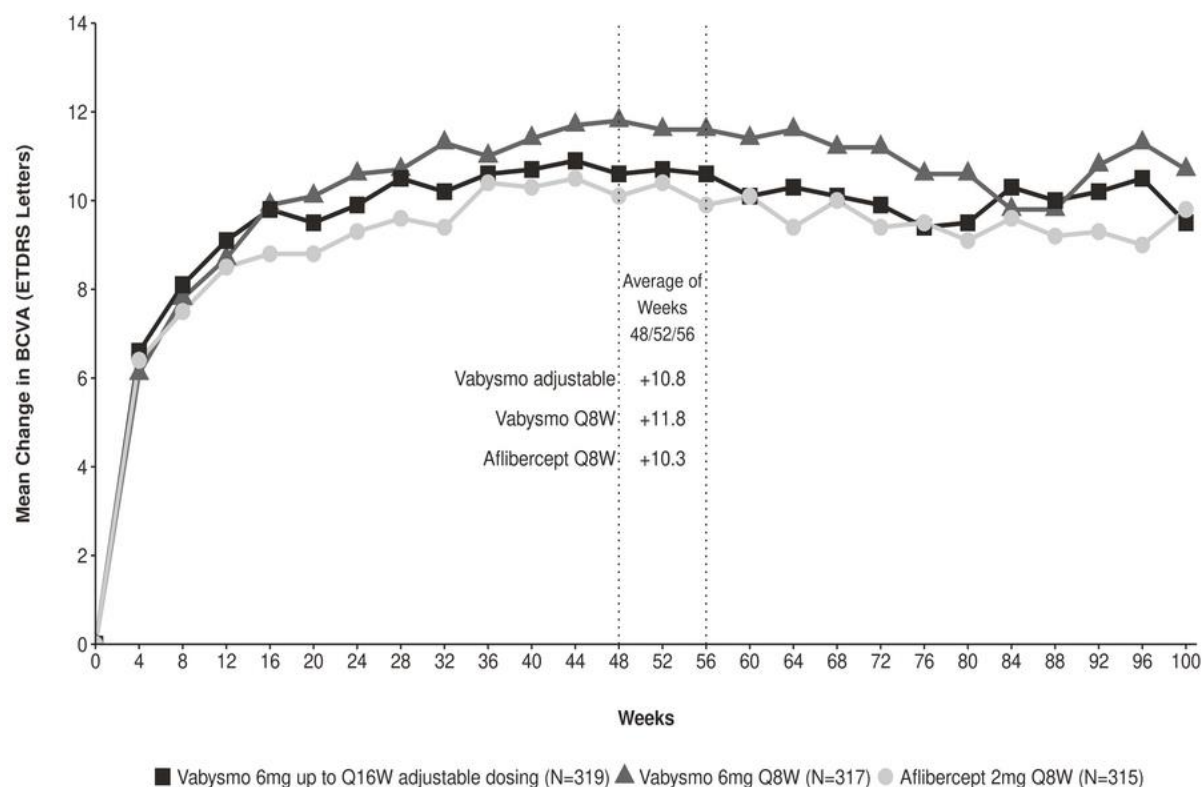


圖 4：RHINE 中從基礎期至第 2 年(第 100 週)視力的平均變化



在試驗參與前未曾接受過抗 VEGF 治療的病人，與在各項試驗所有其他可評估次族群(例如：年齡、性別、人種、基礎期 HbA1c、基礎期視力)的療效結果與整體族群的結果一致。在各項試驗中，Vabysmo Q8W與可調整劑量組在國家眼科研究所視覺功能問卷(NEI VFQ-25)複合分數中，證實從基礎期至第 52 週平均變化的預定療效試驗指標顯示改善，與 aflibercept Q8W相當，且超過閾值 4 分。於NEI VFQ-25 的近距活動、遠距活動和駕駛分數中，相較於基礎期至第 52 週變化的預定療效試驗指標，於Vabysmo Q8W及可調整劑量也顯示改善，與aflibercept Q8W相當。這些變化的幅度相當於BCVA中增加 15 個字母。Vabysmo Q8W組、Vabysmo可調整劑量組與aflibercept Q8W組中出現NEI VFQ-25 複合分數從基礎值至第 52 週顯示有改善 ≥ 4 分，即預定療效試驗指標的病人比例相當。這些結果於第 100 週仍維持。

DME 試驗中的一項額外關鍵療效結果為早期治療糖尿病視網膜病變研究—糖尿病視網膜病變嚴重度量表(ETDRS-DRSS)從基礎期至第 52 週的變化。在 YOSEMITE 與 RHINE 試驗納入的 1891 位病人中，分別有 708 和 720 位病人可評估 DR 指標。

基礎期時的 ETDRS-DRSS 分數範圍介於 10 分至 71 分。

基礎期時大多數病人(約 60%)有中度至重度的非增生性 DR (DRSS 43/47/53)。

在兩項試驗中，第 52 週時Vabysmo Q8W組與Vabysmo可調整劑量組在ETDRS-DRSS上改善 ≥ 2 級的病人比例為 43%至 46%，相較之下在YOSEMITE與RHINE 中 aflibercept Q8W組分別為 36%和 47%。在兩項試驗中，此第 96 週的結果在Vabysmo Q8W組與Vabysmo可調整劑量組為 43%至 54%，相較之下在YOSEMITE與RHINE 中 aflibercept Q8W組分別為 42%和 44%。

在兩項試驗中，各治療組中觀察到第 52 週時在 ETDRS-DRSS 上較基礎值改善 ≥ 3 級的病人比例結果大致相當，且這些結果於第 96 週仍維持。

第 52 週時較基礎值改善 ≥ 2 級和 ≥ 3 級的 ETDRS-DRSS 改善分析結果如下方表 4 所示。

表 4：YOSEMITE 與 RHINE 中，第 52 週及第 96 週時 ETDRS-DRSS 分數達到較基礎值改善 ≥ 2 級和 ≥ 3 級的病人比例(DR 可評估族群)

	YOSEMITE						RHINE					
	第 52 週			第 96 週			第 52 週			第 96 週		
	Vabysmo Q8W 組 n = 237	Vabysmo 可調整 劑量組 n = 242	Aflibercept Q8W 組 n = 229	Vabysmo Q8W 組 n = 220	Vabysmo 可調整 劑量組 n = 234	Aflibercept Q8W 組 n = 221	Vabysmo Q8W 組 n = 231	Vabysmo 可調整 劑量組 n = 251	Aflibercept Q8W 組 n = 238	Vabysmo Q8W 組 n = 214	Vabysmo 可調整 劑量組 n = 228	Aflibercept Q8W 組 n = 203
ETDRS-DRSS 較基礎值改善 ≥ 2 級的病人比例 (CMH 加權比例)	46.0%	42.5%	35.8%	51.4%	42.8%	42.2%	44.2%	43.7%	46.8%	53.5%	44.3%	43.8%
加權差異(第 1 年 97.5% CI 及 第 2 年 95% CI)	10.2% (1.6%, 18.7%)	6.1% (-2.4%, 14.6%)		9.1% (0.0%, 18.2%)	0.0% (-8.9%, 8.9%)		-2.6% (-11.3%, 6.2%)	-3.5% (-12.1%, 5.1%)		9.7% (0.4%, 19.1%)	0.3% (-8.9%, 9.5%)	
ETDRS-DRSS 較基礎值改善 ≥ 3 級的病人比例	16.8%	15.5%	14.7%	22.4%	14.6%	20.9%	16.7%	18.9%	19.4%	25.1%	19.3%	21.8%

(CMH 加權比例)												
加權差異 (第 1 年及第 2 年 95% CI)	2.1% (-4.3%, 8.6%)	0.6% (-5.8%, 6.9%)		1.5% (-6.0%, 9.0%)	-6.7% (-13.6%, 0.1%)		-0.2% (-5.8%, 5.3%)	-1.1% (-8.0%, 5.9%)		3.3% (-4.6%, 11.3%)	-2.7% (-10.2%, 4.8%)	

ETDRS-DRSS：早期治療糖尿病視網膜病變研究－糖尿病視網膜病變嚴重度量表

CMH：Cochran-Mantel-Haenszel 法；得出與二項式結果關聯性之估計值的統計檢定，用於評估類別變項。

CI：信賴區間

註：Vabysmo Q8W 組相較於 aflibercept 組比較時 aflibercept 組的 CMH 加權%，然而，Vabysmo 可調整組相較於 aflibercept 組比較的對應 CMH 加權%與上方所示相似。

YOSEMITE與RHINE兩項試驗中，Vabysmo Q8W組、Vabysmo可調整劑量組與 aflibercept Q8W給藥組病人間，從基礎期至第 96 週診斷出新的增生性DR (定義為ETDRS-DRSS 61 或更差)的病人比例大致相當。試驗的 2 年期間，幾乎沒有病人需要進行玻璃體切除術(每組 0 至 4 人)或全視網膜光凝治療(PRP) (每組 1 至 2 人)。

在試驗參與前未曾接受過抗 VEGF 治療的病人次族群中，DR 治療效果與整體 DR 可評估族群中觀察到的效果相當。在各試驗可評估次族群(例如：年齡、性別、人種、基礎期 HbA1c 與基礎期視力)中的治療效果與整體族群中的結果普遍一致。基礎期時次族群中依 DR 嚴重度的治療效果不同，於 Vabysmo Q8W 組和 Vabysmo 可調整劑量組中，從基礎期至第 52 週 DRSS 改善 ≥ 2 級的病人比例，在重度非增生性 DR 及增生性 DR 病人 (DRSS >53) 分別為 70.2%及 83.5%，在輕度至中度非增生性 DR 病人 (DRSS <47) 分別為 11.9%及 10.4%，在中度至重度非增生性 DR 病人 (DRSS 47-53) 分別為 89.4%及 89.3%。這些結果在各試驗組中大致相當，且在整體與未曾接受過抗 VEGF 治療族群中相當。

免疫原性

免疫原性檢測的結果與多項因子具有高度相關，包括檢測的敏感度與特異性、檢測方法、檢體處理方式、檢體收集時間、併用的藥物及潛在疾病。基於這些原因，若比較 Vabysmo 的抗體發生率和其他藥品的抗體發生率，可能有誤導之虞。在 nAMD 與 DME 試驗中，抗 faricimab 抗體的治療前發生率分別約為 1.8%和 0.8%。開始用藥後，各項試驗與各治療組中接受 Vabysmo 治療的 nAMD 與 DME 病人中，分別有約 13.8%和 9.6%測得抗 faricimab 抗體。如同所有的治療蛋白質，Vabysmo 亦可能會引起免疫反應。

13 包裝及儲存

13.1 包裝

玻璃小瓶裝，100 支以下盒裝

13.2 效期

如外包裝所示。

使用前，未開封的 Vabysmo 小瓶可置於室溫下(20°C 至 25°C)最長 24 小時。

請確保在製備劑量後馬上進行注射。

不得使用超過包裝上有效期限(EXP)的 Vabysmo。

13.3 儲存條件

儲存：2-8°C

不可冷凍。

請將小瓶存放在原盒內以避免光照。

15 其他

2022 年 8 月

CDS 3.0

09.22-VAB-3B01

製造廠

廠 名：F. Hoffmann-La Roche Ltd.

廠 址：Wurmisweg, CH-4303 Kaiseraugst, Switzerland.

藥商

藥 商：羅氏大藥廠股份有限公司

地 址：台北市松仁路 100 號 40 樓、40 樓之 1、41 樓之 1