

Media Release

Basilea, 19.09.2022

La Commissione europea approva faricimab di Roche, il primo anticorpo bispecifico per l'occhio, per il trattamento di due delle principali cause di perdita della vista

Dai dati di fase III è emerso che i soggetti con degenerazione maculare legata all'età neovascolare o "umida" (nAMD) ed edema maculare diabetico (DME) trattati con faricimab a intervalli massimi di quattro mesi hanno ottenuto risultati simili a quelli trattati ogni due mesi con aflibercept

I pazienti trattati con faricimab hanno inoltre ricevuto in media il 33% di iniezioni in meno rispetto ai pazienti trattati con aflibercept

La riduzione del numero di iniezioni intraoculari nel tempo potrebbe offrire un regime di trattamento meno gravoso per i pazienti, i caregiver e i sistemi sanitari

Faricimab colpisce e, al tempo stesso, inibisce due vie metaboliche che coinvolgono Ang-2 e VEGF-A connesse a varie patologie retiniche che minacciano la vista

Basilea, 19 settembre 2022 - Roche (SIX: RO, ROG; OTCQX: RHHBY) ha annunciato oggi che la Commissione europea (CE) ha approvato faricimab per il trattamento della degenerazione maculare legata all'età neovascolare o "umida" (nAMD) e della compromissione della vista dovuta a edema maculare diabetico (DME). Queste patologie retiniche sono due delle principali cause di perdita della vista in tutto il mondo e colpiscono oltre 40 milioni di persone. [1,2,3,4]

"Molte persone affette da nAMD e DME faticano a stare al passo con le iniezioni intraoculari mensili e le visite mediche previste dagli standard di cura attuali. Purtroppo, la vista di questi pazienti è messa ulteriormente a rischio da un trattamento inadeguato", ha dichiarato il Prof. Ramin Tadayoni, direttore del reparto di oftalmologia degli Ospedali Lariboisière, Saint-Louis e Rothschild di Parigi, in Francia, e presidente eletto della European Society of Retina Specialists (EURETINA). "Per i pazienti in Europa con queste patologie, l'approvazione odierna offre per la prima volta in oltre un decennio un nuovo meccanismo d'azione che potrebbe migliorare e proteggere la vista con un minor numero di iniezioni nel tempo".

Faricimab è l'unico farmaco oculare iniettabile approvato in Europa con studi di fase III che avvalorano il trattamento a intervalli massimi di

quattro mesi in soggetti con nAMD e DME. [5,6,7] Grazie alla sua capacità di ridurre il numero di iniezioni intraoculari nel tempo, pur mantenendo e migliorando la vista, faricimab potrebbe offrire ai pazienti, ai e ai sistemi sanitari di applicare un regime di trattamento meno gravoso. [6,7,8,9]

“L’approvazione di faricimab in Europa è il risultato di anni di ricerche pionieristiche portate avanti da oftalmologi e scienziati di Roche, che si impegnano a fondo per migliorare i risultati di chi soffre di patologie retiniche”, ha dichiarato Levi Garraway, M.D., Ph.D., Chief Medical Officer e Head of Global Product Development di Roche. “Siamo lieti di offrire ai pazienti in Europa questa opzione terapeutica unica nel suo genere e stiamo lavorando per mettere faricimab a disposizione delle persone con nAMD e DME il prima possibile”.

L’approvazione di faricimab si basa sui risultati di quattro studi di fase III per entrambe le indicazioni terapeutiche, che hanno coinvolto 3.220 pazienti: TENAYA e LUCERNE sulla nAMD al primo anno, e YOSEMITE e RHINE sul DME fino a due anni. Dagli studi è emerso che i soggetti trattati con faricimab somministrato a intervalli massimi di quattro mesi hanno ottenuto miglioramenti della vista e anatomici simili a quelli osservati con aflibercept somministrato ogni due mesi. [6,7,8] I dati di tutti e quattro gli studi a due anni hanno complessivamente dimostrato che oltre il 60% dei soggetti trattati con faricimab ha potuto prolungare l’intervallo tra un trattamento e l’altro fino a quattro mesi, migliorando e mantenendo stabile la vista. Inoltre, fino a due anni, i soggetti con nAMD e DME trattati con faricimab hanno ricevuto un numero medio di iniezioni rispettivamente del 33% (10 contro 15) e del 21% (11 contro 14) più basso rispetto a quanto registrato con aflibercept. [6,9]

Faricimab, un anticorpo bispecifico, è concepito in modo esclusivo per colpire e inibire due vie metaboliche connesse a varie patologie retiniche che minacciano la vista; agisce neutralizzando sia l’angiopoietina 2 (Ang-2) sia il fattore di crescita endoteliale vascolare A (VEGF-A) per ripristinare la stabilità vascolare. Faricimab è stato sviluppato per stabilizzare i vasi sanguigni attraverso l’inibizione indipendente di entrambe le vie di Ang-2 e VEGF-A, riducendo così l’infiammazione, il leakage e la crescita di vasi anomali (neovascolarizzazione) in misura maggiore rispetto all’inibizione del solo VEGF-A. [7] Questa stabilizzazione duratura dei vasi sanguigni potrebbe migliorare il controllo della malattia e i risultati visivi e anatomici più a lungo nel tempo. [7,8]

Ad oggi faricimab è approvato in dieci Paesi del mondo, tra cui Stati Uniti, Giappone e Regno Unito, per i soggetti con nAMD e DME, ma è in corso la

presentazione della richiesta ad altre autorità regolatorie. [10,11,12] Finora sono state distribuite oltre 100.000 dosi di faricimab in tutto il mondo per il trattamento di queste patologie. [13] Roche, intanto, continua ad esaminare altre possibili aree in cui faricimab potrebbe essere impiegato per apportare ulteriori benefici ai pazienti, compresa l'occlusione venosa retinica.

Il programma di sviluppo clinico di faricimab

Roche prevede un solido programma di sviluppo clinico di fase III per faricimab. Il programma include AVONELLE-X, uno studio di estensione degli studi TENAYA e LUCERNE volto a valutare la sicurezza e la tollerabilità a lungo termine di faricimab nella degenerazione maculare legata all'età neovascolare o "umida" (nAMD), e RHONE-X, uno studio di estensione degli studi YOSEMITE e RHINE volto a valutare la sicurezza e la tollerabilità a lungo termine di faricimab nell'edema maculare diabetico (DME). [14,15] Inoltre sono in corso gli studi BALATON e COMINO volti a valutare l'efficacia e la sicurezza di faricimab in soggetti con edema maculare da occlusione venosa retinica. [16,17] Roche ha altresì avviato lo studio di fase IV ELEVATUM su faricimab in popolazioni di pazienti con DME sottorappresentate. [18]

Gli studi TENAYA e LUCERNE [7,9]

TENAYA (NCT03823287) e LUCERNE (NCT03823300) erano due studi identici di fase III, randomizzati, multicentrici, in doppio cieco e internazionali, volti a valutare l'efficacia e la sicurezza di faricimab rispetto ad aflibercept in 1.329 soggetti con degenerazione maculare legata all'età neovascolare o "umida" (671 nello studio TENAYA e 658 nello studio LUCERNE).

Entrambi gli studi hanno l'endpoint primario: faricimab somministrato a intervalli massimi di quattro mesi ha costantemente dimostrato di offrire miglioramenti dell'acuità visiva e anatomici non inferiori a quelli osservati con aflibercept somministrato ogni due mesi. Ambedue gli studi hanno valutato come endpoint secondario la percentuale di soggetti nel braccio faricimab che sono stati trattati con intervalli di somministrazione di tre o quattro mesi durante il primo anno. In particolare, nel primo anno, il 46% (n = 144/315) dei soggetti trattati con faricimab nello studio TENAYA e il 45% (n = 142/316) di quelli nello studio LUCERNE hanno potuto essere trattati ogni quattro mesi. Inoltre, rispettivamente il 34% (n = 107/315) e il 33% (n = 104/316) dei pazienti hanno potuto essere trattati ogni tre mesi. Complessivamente, durante il primo anno, quasi l'80% dei soggetti

trattati con faricimab ha potuto essere trattato a intervalli di almeno tre mesi.

A due anni sono stati osservati miglioramenti della vista sovrapponibili tra i bracci di trattamento. Nello studio TENAYA, la media di miglioramento della vista a due anni è stata di +3,7 lettere della tavola ottometrica nel braccio faricimab e di +3,3 lettere nel braccio aflibercept. Nello studio LUCERNE, i miglioramenti medi della vista dal basale a due anni sono stati di +5,0 lettere nel braccio faricimab e di +5,2 lettere nel braccio aflibercept. Inoltre il 59% (n = 160/271) e il 67% (n = 192/287) dei pazienti trattati con faricimab rispettivamente nello studio TENAYA e nello studio LUCERNE hanno raggiunto intervalli di somministrazione di quattro mesi a due anni. Questo dato rappresenta un aumento rispetto ai risultati a un anno, quando avevano raggiunto intervalli di somministrazione di quattro mesi il 46% (n = 144/315) e il 45% (n = 142/316) dei pazienti trattati con faricimab rispettivamente nello studio TENAYA e nello studio LUCERNE. Il 15% (n = 41/271) e il 14% (n = 41/287) dei pazienti trattati con faricimab rispettivamente nello studio TENAYA e nello studio LUCERNE hanno altresì raggiunto intervalli di somministrazione di tre mesi a due anni. Complessivamente, alla fine del secondo anno, circa l'80% dei pazienti in terapia con faricimab poteva essere trattato a intervalli di almeno tre mesi.

Faricimab è stato generalmente ben tollerato in entrambi gli studi, con un profilo beneficio/rischio favorevole. Negli studi TENAYA e LUCERNE, le reazioni avverse più comuni ($\geq 3\%$ dei soggetti) includevano cataratta, emorragia della congiuntiva, mosche volanti nel vitreo, distacco dell'epitelio pigmentato retinico, aumento della pressione intraoculare e dolore oculare. I risultati di sicurezza erano coerenti tra i bracci degli studi.

I dati a due anni degli studi TENAYA e LUCERNE sono stati presentati al congresso scientifico annuale dell'American Society of Retina Specialists del 2022. Questi dati saranno presentati all'Agenzia europea dei medicinali a tempo debito.

Gli studi YOSEMITE e RHINE [6,8]

YOSEMITE (NCT03622580) e RHINE (NCT03622593) erano due studi identici di fase III, randomizzati, multicentrici, in doppio cieco e internazionali, volti a valutare l'efficacia e la sicurezza di faricimab rispetto ad aflibercept in 1.891 soggetti con compromissione della vista dovuta a edema maculare diabetico (940 nello studio YOSEMITE e 951 nello studio RHINE).

Entrambi gli studi hanno soddisfatto l'endpoint primario: faricimab somministrato a intervalli massimi di quattro mesi ha costantemente dimostrato di offrire miglioramenti dell'acuità visiva e anatomici non inferiori a quelli osservati con aflibercept somministrato ogni due mesi.

Ambedue gli studi hanno valutato come endpoint secondario la percentuale di soggetti nel braccio faricimab "treat-and-extend" che hanno raggiunto intervalli di somministrazione di tre o quattro mesi. In particolare, alla fine del primo anno, il 53% (n = 151/286) dei soggetti nel braccio faricimab "treat-and-extend" nello studio YOSEMITE e il 51% (n = 157/308) di quelli nello studio RHINE hanno raggiunto intervalli di somministrazione di quattro mesi. Inoltre, rispettivamente il 21% (n = 60/286) e il 20% (n = 63/308) dei soggetti hanno raggiunto intervalli di somministrazione di tre mesi. A due anni, il numero di soggetti nel braccio faricimab "treat-and-extend" che hanno raggiunto intervalli di somministrazione di quattro mesi è aumentato al 60% (n = 162/270) nello studio YOSEMITE e al 64% (n = 185/287) nello studio RHINE. Inoltre il 18% (n = 49/270) dei soggetti nello studio YOSEMITE e il 14% (n = 39/287) dei soggetti nello studio RHINE hanno raggiunto intervalli di somministrazione di tre mesi. Complessivamente, alla fine del secondo anno, quasi l'80% dei soggetti nel braccio faricimab "treat-and-extend" poteva essere trattato a intervalli di almeno tre mesi.

Faricimab è stato generalmente ben tollerato in entrambi gli studi, con un profilo beneficio/rischio favorevole. Negli studi YOSEMITE e RHINE, le reazioni avverse più comuni ($\geq 3\%$ dei soggetti) includevano cataratta, emorragia della congiuntiva, mosche volanti nel vitreo, aumento della pressione intraoculare e dolore oculare. I risultati di sicurezza erano coerenti tra i bracci degli studi.

La degenerazione maculare legata all'età neovascolare

La degenerazione maculare legata all'età (AMD) è una patologia che colpisce la parte dell'occhio deputata alla visione centrale nitida e dettagliata, necessaria per attività come la lettura. [1,19] La AMD neovascolare o "umida" (nAMD) è una forma avanzata della malattia che, se non trattata, può provocare una perdita rapida e grave della vista. [20,21] Si sviluppa con la crescita incontrollata di nuovi vasi sanguigni anomali sotto la macula, che causano gonfiore, sanguinamento e/o fibrosi. [21] Circa 20 milioni di persone in tutto il mondo soffrono di nAMD, la causa principale di perdita della vista negli ultrasessantenni. Con l'invecchiamento della popolazione mondiale, la malattia colpirà un numero ancora più elevato di persone su scala globale. [1,2,22]

L'edema maculare diabetico

L'edema maculare diabetico (DME) colpisce circa 21 milioni di persone in tutto il mondo ed è una patologia retinica che minaccia la vista e che, se non trattata, è associata a cecità e peggioramento della qualità della vita. [3,23] Il DME insorge quando vasi sanguigni danneggiati riversano liquidi nella macula, la zona centrale della retina deputata alla visione nitida e dettagliata, necessaria per attività come la lettura e la guida, causandone il rigonfiamento. [19,24] Si prevede che il numero di persone affette da DME crescerà con l'aumento della prevalenza del diabete. [25]

Faricimab [8]

Faricimab è il primo anticorpo bispecifico approvato per l'occhio. Colpisce e inibisce due vie metaboliche connesse a varie patologie retiniche che minacciano la vista; agisce neutralizzando sia l'angiopoietina 2 (Ang-2) sia il fattore di crescita endoteliale vascolare A (VEGF-A). Ang-2 e VEGF-A contribuiscono alla perdita della vista determinando destabilizzazione vascolare, che causa lo sviluppo di nuovi vasi sanguigni permeabili e aumenta l'infiammazione. Faricimab è stato sviluppato per stabilizzare i vasi sanguigni attraverso l'inibizione delle vie di Ang-2 e VEGF-A.

Roche in oftalmologia

Roche si propone di preservare la capacità visiva minacciata dalle cause principali di perdita della vista tramite terapie all'avanguardia. Attraverso l'innovazione apportata alla scoperta scientifica in termini di nuovi potenziali bersagli farmacologici, medicina personalizzata, ingegneria molecolare, biomarcatori e sistemi di rilascio farmacologico continuo, ci impegniamo a sviluppare le terapie adatte per i pazienti più indicati.

In ambito oftalmologico possiamo vantare la più vasta pipeline di agenti per le affezioni della retina, guidata dalla scienza e basata sull'esperienza delle persone affette da malattie dell'occhio. Nella nostra pipeline si trovano terapie geniche e trattamenti per l'atrofia geografica e altre malattie che minacciano la vista, comprese patologie rare ed ereditarie.

Grazie alla nostra profonda esperienza, abbiamo già messo a disposizione di chi soffre di perdita della vista trattamenti oftalmici innovativi.

Ranibizumab 100 mg/mL per uso intravitreale tramite impianto oculare è il primo impianto oculare ricaricabile per la degenerazione maculare legata all'età neovascolare o "umida" (nAMD) approvato dalla Food and Drug Administration statunitense che rilascia in modo continuativo una formulazione personalizzata di ranibizumab nell'arco di diversi mesi. [26] Faricimab è il primo anticorpo bispecifico approvato per l'occhio che

colpisce due vie metaboliche coinvolte in patologie retiniche. [8,10]
Ranibizumab* è il primo trattamento approvato per il miglioramento della vista in soggetti affetti da alcune patologie retiniche. [27]

*Ranibizumab è stato sviluppato da Genentech, membro del Gruppo Roche. Genentech ne detiene i diritti commerciali negli Stati Uniti, mentre Novartis i diritti commerciali esclusivi nel resto del mondo.

Tutti i marchi usati o citati nel presente comunicato sono tutelati dalla legge

Bibliografia:

[1] Bright Focus Foundation. Age-Related Macular Degeneration: Facts & Figures. [Internet; citazione di settembre 2022]. Consultabile all'indirizzo: <https://www.brightfocus.org/macular/article/age-related-macular-facts-figures>.

[2] Connolly E, et al. Prevalence of age-related macular degeneration associated genetic risk factors and 4-year progression data in the Irish population. *Br J Ophthalmol*. 2018;102:1691–5.

[3] Yau JWY, et al. Global prevalence and major risk factors of diabetic retinopathy. *Diabetes Care*. 2012;35:556-64.

[4] Heier JS, et al. The Angiopoietin/Tie pathway in retinal vascular diseases: a review. *Retina-J Ret Vit Dis*. 2021;41:1-19.

[5] EMA. Highlights of prescribing information, Vabysmo. 2022.

[6] Wells JA, et al. Faricimab in Diabetic Macular Edema: Two-Year Results From the Phase 3 YOSEMITE and RHINE Trials. Presentato in occasione di Angiogenesis, Exudation and Degeneration 2022; 12 febbraio 2022.

[7] Heier, et al. Efficacy, durability, and safety of intravitreal faricimab up to every 16 weeks for neovascular age-related macular degeneration (TENAYA and LUCERNE): two randomised, double-masked, phase 3, non-inferiority trials. *The Lancet*. 2022; [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(22\)00010-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)00010-1).

[8] Wykoff et al. Efficacy, durability, and safety of intravitreal faricimab with extended dosing up to every 16 weeks in patients with DME (YOSEMITE and RHINE): two randomised, double-masked, phase 3 trials. *The Lancet*. 2022; [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(22\)00018-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)00018-6).

[9] Khanani A, et al. Faricimab in Neovascular Age-Related Macular Degeneration: Year 2 Efficacy, Safety, and Durability Results From the Phase 3 TENAYA and LUCERNE Trials. Presentato in occasione del congresso scientifico annuale dell'American Society of Retina Specialists del 2022; 14 luglio 2022.

[10] FDA. Highlights of prescribing information, Vabysmo. 2022.

[11] MHRA approves faricimab through international work-sharing initiative. [Internet; citazione di settembre 2022]. Consultabile all'indirizzo: <https://www.gov.uk/government/news/mhra-approves-faricimab-through-international-work-sharing-initiative>.

[12] Chugai Obtains Regulatory Approval for Vabysmo, the First Bispecific Antibody in Ophthalmology, for Neovascular Age-related Macular Degeneration and Diabetic Macular Edema. [Internet; citazione di settembre 2022]. Consultabile all'indirizzo: [https://www.chugai-pharm.co.jp/news/cont_file_dl.php?f=220328eVabysmo_DME_nAMD_approval.pdf&src=\[%0\],\[%1\]&rep=130,909](https://www.chugai-pharm.co.jp/news/cont_file_dl.php?f=220328eVabysmo_DME_nAMD_approval.pdf&src=[%0],[%1]&rep=130,909)

[13] Dati in archivio di Roche.

[14] Clinical Trials.gov. A Study to Evaluate the Long-Term Safety and Tolerability of Faricimab in Participants With Neovascular Age-Related Macular Degeneration (AVONELLE-X). [Internet; citazione di settembre 2022]. Consultabile all'indirizzo: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04777201>.

[15] Clinical Trials.gov. A Study to Evaluate the Long-Term Safety and Tolerability of Faricimab in Participants With Diabetic Macular Edema (Rhone-X). [Internet; citazione di settembre 2022]. Consultabile all'indirizzo: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04432831>.

[16] Clinical Trials.gov A study to evaluate the efficacy and safety of faricimab in participants with macular edema secondary to central retinal or hemiretinal vein occlusion (COMINO). [Internet; citazione di settembre 2022]. Consultabile all'indirizzo: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04740931>.

[17] Clinical Trials.gov A study to evaluate the efficacy and safety of faricimab (RO6867461) in participants with macular edema secondary to branch retinal vein occlusion (BALATON). [Internet; citazione di settembre 2022]. Consultabile all'indirizzo: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04740905>.

- [18] Clinical Trials.gov. A study to investigate faricimab treatment response in treatment-naïve, underrepresented patients with diabetic macular edema (ELEVATUM). [Internet; citazione di settembre 2022]. Consultabile all'indirizzo:
<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05224102>.
- [19] All About Vision. Macula Lutea. [Internet; citazione di settembre 2022]. Consultabile all'indirizzo:
<https://www.allaboutvision.com/resources/macula>.
- [20] Pennington KL, et al. Epidemiology of age-related macular degeneration (AMD): associations with cardiovascular disease phenotypes and lipid factors. *Eye and Vision*. 2016;3:34.
- [21] Little K, et al. Myofibroblasts in macular fibrosis secondary to neovascular age-related macular degeneration-the potential sources and molecular cues for their recruitment and activation. *EBioMedicine*. 2018;38:283-91.
- [22] Wong WL, et al. Global prevalence of age-related macular degeneration and disease burden projection for 2020 and 2040: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Glob Health*. 2014;2:106–16.
- [23] Park SJ, et al. Extent of exacerbation of chronic health conditions by visual impairment in terms of health-related quality of life. *JAMA Ophthalmol*. 2015;133:1267-75.
- [24] National Eye Institute. Facts about diabetic eye disease [Internet; citazione di settembre 2022]. Consultabile all'indirizzo:
<https://nei.nih.gov/health/diabetic/retinopathy>.
- [25] Liu E, et al. Diabetic macular oedema: clinical risk factors and emerging genetic influences. *Clin Exp Optom*. 2017;100:569-76.
- [26] FDA. Highlights of prescribing information, Susvimo. 2021.
- [27] FDA. Highlights of prescribing information, Lucentis. 2006.