Vsiqq™

Productos oftalmológicos / antineovascularizantes

DESCRIPCIÓN Y COMPOSICIÓN

Forma(s) farmacéutica(s)

Solución inyectable.

Vsiqq™ se suministra en un vial de un solo uso.
Solución acuosa estéril, entre transparente y ligeramente opalescente, ~~y~~ entre incolora y ligeramente amarilla parduzca, sin conservantes.

Sustancia(s) activa(s)

El brolucizumab es un fragmento Fv monocatenario (scFv) de anticuerpo monoclonal humanizado, de un peso molecular aproximado de 26 kDa, producido en células de *Escherichia coli* mediante técnicas de recombinación del ADN.

Un mililitro (1 m~~l~~**L**) de solución inyectable contiene 120 mg de brolucizumab.

Cada vial contiene 27,6 mg de brolucizumab en 0,23 m~~l~~L de solución. Proporciona una cantidad utilizable suficiente para administrar una dosis única de 0,05 m~~l~~L que contiene 6 mg de brolucizumab.

Excipientes

Según lo aprobado en el registro sanitario.

INDICACIONES

Vsiqq está indicado para el tratamiento de la degeneración macular asociada a la edad (DMAE) de tipo neovascular (exudativa).

POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN

Posología

Vial de un solo uso para administración intravítrea exclusivamente. Cada vial debe utilizarse únicamente para el tratamiento de un solo ojo.

Vsiqq debe ser administrado por un **oftalmólogo cualificado que tenga experiencia en la administración de inyecciones intravítreas.**

Población destinataria general

La dosis recomendada de Vsiqq es de 6 mg (0,05 m~~l~~L), administrados por inyección intravítrea cada 4 semanas (periodicidad mensual) en el caso de las tres primeras dosis. El médico puede

ajustar los intervalos de administración del tratamiento para adaptarlos a cada caso según la actividad de la enfermedad, que se evaluará mediante la agudeza visual y/o parámetros anatómicos. **Se recomienda una evaluación de la actividad de la enfermedad a las 16 semanas (4 meses) después de iniciar el tratamiento. En pacientes sin actividad de la enfermedad, se debe considerar el tratamiento cada 12 semanas (3 meses).** El intervalo de administración del tratamiento podría reducirse a cada 8 semanas (periodicidad bimestral). **El médico puede seguir individualizando los intervalos de tratamiento en base a la actividad de la enfermedad.** (véase el apartado ESTUDIOS CLÍNICOS).

Se debe interrumpir el tratamiento si los parámetros visuales y anatómicos indican que el paciente no se está beneficiando del tratamiento continuado.

Poblaciones especiales

Disfunción renal

No es necesario ajustar la pauta posológica en los pacientes con disfunción renal (véase el apartado FARMACOLOGÍA CLÍNICA).

Disfunción hepática

No es necesario ajustar la pauta posológica en los pacientes con disfunción hepática (véase el apartado FARMACOLOGÍA CLÍNICA).

Pacientes pediátricos (menores de 18 años)

No se han establecido la seguridad y la eficacia de Vsiqq en los pacientes pediátricos.

Pacientes geriátricos (mayores de 65 años)

No es necesario ajustar la pauta posológica en los pacientes mayores de 65 años.

Modo de administración

Como ocurre con todos los medicamentos para uso intravítreo, es preciso inspeccionar visualmente Vsiqq antes de administrarlo (véanse las Instrucciones de uso).

La inyección deberá administrarse en condiciones asépticas, que incluirán la desinfección quirúrgica de las manos y el uso de guantes estériles, un paño quirúrgico estéril y un separador palpebral estéril (o equivalente). Como medida de precaución, debe tenerse a mano un equipo estéril de paracentesis ocular. Antes de proceder a la inyección intravítrea han de evaluarse cuidadosamente los antecedentes médicos de reacciones de hipersensibilidad del paciente (véase el apartado CONTRAINDICACIONES). La inyección irá precedida de la administración de una anestesia adecuada y de un microbicida tópico de amplio espectro para desinfectar la piel de la región periocular, el párpado y la superficie ocular.

La información sobre la preparación de Vsiqq figura en las Instrucciones de uso.

La aguja hipodérmica debe introducirse en la cavidad vítrea por un punto situado entre 3,5 y 4,0 mm por detrás del limbo esclerocorneal, evitando el meridiano horizontal y dirigiéndola hacia el centro del globo ocular. A continuación, se inyecta lentamente un volumen de 0,05 m~~l~~L. Cada vez que se aplique una nueva inyección, se deberá elegir un lugar diferente de la esclera para introducir la aguja.

No se han estudiado la seguridad ni la eficacia de Vsiqq cuando se administra de forma concurrente en ambos ojos.

Inmediatamente después de la inyección intravítrea, se debe monitorizar a los pacientes a fin de detectar una elevación de la presión intraocular. Una monitorización adecuada puede consistir en la comprobación de la perfusión de la cabeza del nervio óptico o en la realización de una tonometría. En caso necesario, debe estar disponible un equipo de paracentesis estéril.

Tras la inyección intravítrea, se debe instruir a los pacientes sobre la necesidad de notificar inmediatamente cualquier síntoma que sugiera endoftalmitis (p. ej, dolor ocular, enrojecimiento del ojo, fotofobia, visión borrosa).

CONTRAINDICACIONES

- Hipersensibilidad a la sustancia activa o a cualquiera de los excipientes.
- Infección ocular o periocular activa o presunta.
- Inflamación intraocular activa.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Trazabilidad

Con objeto de mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, el nombre y el número de lote del medicamento administrado deben estar claramente registrados.

Reacciones asociadas con la inyección intravítrea

Endoftalmitis, inflamación intraocular, catarata traumática, desprendimiento de retina, vasculitis retiniana y/u oclusión vascular retiniana.

Las inyecciones intravítreas, incluidas las de Vsiqq se han asociado con endoftalmitis, **inflamación intraocular, catarata traumática** y desprendimiento de retina (véase el apartado REACCIONES ADVERSAS). Siempre deben utilizarse técnicas de inyección asépticas correctas cuando se administre Vsiqq. **En pacientes que desarrollen estos acontecimientos, se debe interrumpir el tratamiento con Vsiqq y los acontecimientos se deben tratar de inmediato.**

Se indicará a los pacientes que han de notificar enseguida todo síntoma que haga sospechar cualquiera de los eventos mencionados anteriormente.

Aumentos de la presión intraocular

Se han observado aumentos transitorios de la presión intraocular en los 30 minutos posteriores a la inyección, semejantes a los observados con la administración intravítrea de otros inhibidores del **factor de crecimiento endotelial vascular (**VEGF**)** (véase el apartado REACCIONES ADVERSAS). **Es necesario tener especial precaución en los pacientes con glaucoma mal controlado (no inyectar Vsiqq cuando la presión intraocular sea ≥30 mmHg).** También se han notificado aumentos mantenidos de la presión intraocular con la administración de Vsiqq. Deben vigilarse tanto la presión intraocular como el riego sanguíneo de la papila óptica y tomar las medidas que correspondan.

Tratamiento bilateral

No se ha estudiado la seguridad y eficacia de brolucizumab administrado en ambos ojos simultáneamente.

Uso concomitante con otros anti-VEGF

No hay datos disponibles sobre el uso concomitante de Vsiqq con otros medicamentos anti-VEGF en el mismo ojo. Brolucizumab no se deberá administrar de forma concurrente con otros medicamentos anti-VEGF (sistémicos u oculares).

Aplazamiento del tratamiento

En tratamientos anti-VEGF intravítreos, la dosis se debe aplazar y el tratamiento no se debe reanudar antes del siguiente tratamiento programado en caso de:

• una disminución en la mejor agudeza visual corregida (MAVC) de ≥30 letras comparado con la última evaluación de la agudeza visual;

• una rotura retiniana;

• una hemorragia subretiniana que afecte al centro de la fóvea, o, si el tamaño de la hemorragia es ≥50% del área total de la lesión;

• cirugía intraocular realizada en los 28 días previos o prevista durante los 28 días posteriores.

Desgarro del epitelio pigmentario de la retina

Los factores de riesgo asociados con el desarrollo de un desgarro del epitelio pigmentario de la retina tras la terapia con anti-VEGF para la DMAE exudativa, incluyen un desprendimiento del epitelio pigmentario de la retina extenso y/o elevado. Cuando se inicie la terapia con brolucizumab se debe tener precaución en pacientes con estos factores de riesgo de desarrollar desgarros del epitelio pigmentario de la retina.

Desprendimiento de retina regmatógeno o agujeros maculares

El tratamiento se debe interrumpir en sujetos con desprendimiento de retina regmatógeno o agujeros maculares en estadíos 3 o 4.

Efectos sistémicos después del uso intravítreo

Se han notificado acontecimientos adversos sistémicos, incluyendo hemorragias no oculares y acontecimientos tromboembólicos arteriales después de la inyección intravítrea de inhibidores del VEGF y existe un riesgo teórico de que estos puedan relacionarse con la inhibición de VEGF. Los datos sobre seguridad del tratamiento de pacientes con DMAE con antecedentes de ictus, de ataques isquémicos transitorios o de infarto de miocardio en los últimos 3 meses son limitados. Se debe tener precaución cuando se traten dichos pacientes.

Conducción y uso de máquinas

Los pacientes pueden presentar alteraciones visuales transitorias después de la inyección intravítrea de Vsiqq y de la exploración oftalmológica asociada, por lo que debe recomendarse al paciente que no conduzca vehículos ni use máquinas hasta que haya recuperado suficientemente la función visual.

REACCIONES ADVERSAS

Considerando los dos estudios de fase III HAWK y HARRIER, la población de análisis de la seguridad comprendió 1088 pacientes en total tratados con Vsiqq; la exposición acumulada a Vsiqq fue de 96 semanas, y 730 pacientes recibieron tratamiento con la dosis recomendada de 6 mg.

Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia, en >5% de los pacientes tratados con la dosis de 6 mg de Vsiqq, fueron agudeza visual disminuida (7,3%), catarata (7,0%), hemorragia conjuntival (6,3%) y cuerpos flotantes en el vítreo (5,1%).

Las reacciones adversas graves, notificadas con menor frecuencia, en <1% de los pacientes tratados con la dosis de 6 mg de Vsiqq fueron endoftalmitis, ceguera, oclusión arterial retiniana y desprendimiento de retina.

Resumen tabulado de las reacciones adversas en los ensayos clínicos

Las reacciones adversas notificadas en los ensayos clínicos (Tabla 1) se presentan según la clase de órgano, aparato o sistema del MedDRA. Dentro de cada clase de órgano, aparato o sistema, dichas reacciones se clasifican por orden decreciente de frecuencia, y dentro de cada grupo de frecuencia, se presentan en orden decreciente de gravedad. Además, se indica la categoría de frecuencia correspondiente de cada reacción adversa según la convención siguiente (CIOMS III): muy frecuente (≥1/10); frecuente (≥1/100 a <1/10); infrecuente (≥1/1000 a <1/100); rara (≥1/10 000 a <1/1000); muy rara (<1/10 000).

Tabla 1 Porcentaje de pacientes que presentaron reacciones adversas en los ensayos clínicos

Reacciones adversas	Vsiqq (N = 730)	Aflibercept (*N* = 729)	Categoría de frecuencia
Trastornos oculares			
Agudeza visual disminuida	7,3	7,5	Frecuente
Hemorragia retiniana	4,1	3,2	Frecuente
Uveítis [a)]	1,6	0,1	Frecuente
Iritis [b)]	1,2	0,3	Frecuente
Desprendimiento del vítreo	4,0	3,3	Frecuente
Desgarro retiniano	1,2	0,7	Frecuente
Catarata	7,0	11,1	Frecuente
Hemorragia conjuntival	6,3	7,0	Frecuente
Cuerpos flotantes en el vítreo	5,1	2,9	Frecuente
Dolor ocular	4,9	6,2	Frecuente
Presión intraocular elevada	3,8	4,5	Frecuente
Conjuntivitis	3,3	1,6	Frecuente
Desgarro del epitelio pigmentario de la retina	2,7	1,1	Frecuente
Visión borrosa	1,9	1,6	Frecuente
Abrasión corneal	1,5	2,2	Frecuente
Queratitis puntiforme	1,4	2,3	Frecuente
Endoftalmitis	0,7	0,1	Infrecuente

Reacciones adversas	Vsiqq (N = 730)	Aflibercept (*N* = 729)	Categoría de frecuencia
Ceguera	0,8	0,3	Infrecuente
Oclusión arterial retiniana	0,8	0,1	Infrecuente
Desprendimiento de retina	0,7	0,4	Infrecuente
Hiperemia conjuntival	1,0	1,1	Infrecuente
Lagrimeo aumentado	1,0	1,1	Infrecuente
Sensación anormal en el ojo	0,8	1,8	Infrecuente
Desprendimiento del epitelio pigmentario de la retina	0,5	0,4	Infrecuente
Vitritis	0,4	0,4	Infrecuente
Inflamación de cámara anterior	0,4	0	Infrecuente
Iridociclitis	0,4	0,1	Infrecuente
Exudado proteínico (*flare*) en la cámara anterior	0,3	0	Infrecuente
Edema corneal	0,3	0	Infrecuente
Hemorragia vítrea	0,1	0,4	Infrecuente
Trastornos del sistema inmunitario			
Hipersensibilidad [c)]	1,8	1,4	Frecuente

[a)] En un estudio clínico (HAWK), la incidencia fue de 2/60 (3,3%) en los pacientes japoneses que recibieron brolucizumab y de 6/300 (2,0%) en el resto de los pacientes.

[b)] En un estudio clínico (HAWK), la incidencia fue de 4/60 (6,7%) en los pacientes japoneses que recibieron brolucizumab y de 5/300 (1,7%) en el resto de los pacientes.

[c)] Incluye urticaria, erupción, prurito, eritema.

Inmunogenia

Tal como sucede con todas las proteínas terapéuticas, existe la posibilidad de que se produzca una respuesta inmunitaria en los pacientes tratados con Vsiqq. La inmunogenia de Vsiqq se evaluó en muestras de suero. Los datos de inmunogenia reflejan el porcentaje de pacientes cuyos resultados inmunoanalíticos se consideraron positivos para anticuerpos dirigidos contra Vsiqq. La detección de una respuesta inmunitaria depende en gran medida de la sensibilidad y especificidad de los análisis utilizados, de la manipulación de las muestras, del momento de obtención de estas, de los medicamentos concomitantes y de la enfermedad subyacente. Por estas razones, comparar la incidencia de anticuerpos contra Vsiqq con la de anticuerpos contra otros productos puede resultar engañoso.

Se han detectado anticuerpos antes del tratamiento en sujetos que nunca habían recibido proteínas terapéuticas producidas por métodos biotecnológicos, incluidos anticuerpos monocatenarios. La incidencia de anticuerpos antibrolucizumábicos antes del tratamiento fue del 35-52%. Después de la administración de Vsiqq durante 88 semanas, se detectaron anticuerpos antibrolucizumábicos secundarios al tratamiento en el 23-25% de los pacientes.

La presencia de anticuerpos antibrolucizumábicos no se asoció con cambios en la eficacia clínica. En los pacientes con anticuerpos secundarios al tratamiento se observó un número mayor de eventos de inflamación intraocular. Hasta el momento no se conoce la trascendencia clínica de los anticuerpos antibrolucizumábicos con respecto a la seguridad.

INTERACCIONES

No se han realizado estudios formales sobre interacciones.

EMBARAZO, LACTANCIA, MUJERES Y VARONES CON CAPACIDAD DE PROCREAR

Embarazo

Resumen de los riesgos

No hay estudios comparativos adecuados de la administración de Vsiqq a mujeres embarazadas, ni se han realizado estudios de la función reproductora en animales. Se desconoce el riesgo potencial del uso de Vsiqq durante el embarazo. Sin embargo, dado el mecanismo de acción anti-VEGF, el brolucizumab debe considerarse potencialmente teratógeno y embriofetotóxico. Por lo tanto, no debe utilizarse Vsiqq durante el embarazo, a menos que los beneficios previstos superen los riesgos potenciales para el feto.

Datos en animales

No se han realizado estudios de la función reproductora o la fertilidad. Se ha demostrado que la inhibición del VEGF afecta el desarrollo folicular, la función del cuerpo lúteo y la fertilidad. Debido al mecanismo de acción de los inhibidores del VEGF, existe un riesgo potencial para la reproducción en la mujer y para el desarrollo embriofetal.

Lactancia

Se desconoce si el brolucizumab pasa a la leche materna humana después de administrar Vsiqq. No hay datos de los efectos de Vsiqq sobre los bebés amamantados ni sobre la producción de leche. Debido a la posibilidad de reacciones adversas en los niños alimentados con leche materna, se recomienda no amamantar durante el tratamiento ni hasta al menos un mes después de la última dosis tras finalizar el tratamiento con Vsiqq.

Mujeres con capacidad de procrear

Las mujeres con capacidad de procrear deben usar métodos anticonceptivos eficaces (métodos cuya tasa de embarazo sea inferior al 1%) durante el tratamiento con Vsiqq y hasta al menos un mes después de la última dosis tras finalizar el tratamiento con Vsiqq.

SOBREDOSIS

La sobredosis por inyección de un volumen superior al recomendado puede causar un aumento de la presión intraocular. Por lo tanto, en caso de sobredosis, debe vigilarse la presión intraocular y, si el médico responsable del paciente lo considera necesario, se administrará el tratamiento apropiado.

FARMACOLOGÍA CLÍNICA

Modo de acción

El aumento de la actividad de la vía de transducción del factor A de crecimiento del endotelio vascular (VEGF-A) se asocia con la aparición de angiogénesis ocular patológica y edema retiniano. El brolucizumab se une con gran afinidad a isoformas del VEGF-A (p. ej., $VEGF_{110}$, $VEGF_{121}$ y $VEGF_{165}$) y con ello impide la unión del VEGF-A a sus receptores VEGFR-1 y VEGFR-2. Al inhibir la unión del VEGF-A a sus receptores, el brolucizumab reduce la proliferación de células endoteliales, lo cual trae consigo una disminución de la neovascularización patológica y la permeabilidad vascular.

Farmacodinámica

La degeneración macular asociada a la edad (DMAE) de tipo neovascular (exudativa) se caracteriza por la presencia de una neovascularización coroidea (NVC) patológica. La extravasación de sangre y líquidos procedentes de estos neovasos coroideos puede causar un engrosamiento o un edema de la retina y/o una hemorragia subretiniana o intrarretiniana, con la consiguiente pérdida de agudeza visual.

En los estudios HAWK y HARRIER, la determinación de los parámetros anatómicos relacionados con estas alteraciones formaba parte de las evaluaciones de la actividad de la enfermedad en las que se fundaban las decisiones terapéuticas. En pacientes tratados con Vsiqq se observaron reducciones tanto del grosor del subcampo central macular (GSCM), como de la presencia de líquido intrarretiniano/subretiniano (LIR/LSR) o de líquido bajo el epitelio pigmentario de la retina (líquido BEPR) ya a las 4 semanas de iniciado el tratamiento, y hasta las semanas 48 y 96. Se registraron mayores reducciones estadísticamente significativas del GSCM y de la presencia de LIR/LSR en comparación con el aflibercept, en las semanas 16 y 48 (véase el apartado ESTUDIOS CLÍNICOS).

En estos estudios, los pacientes tratados con Vsiqq mostraron una reducción del tamaño de la lesión de NVC ya a las 12 semanas de iniciado el tratamiento, y en las semanas 48 y 96.

Farmacocinética

Vsiqq se administra directamente en el cuerpo vítreo para que ejerza una acción local en el ojo.

Absorción y distribución

Después de la administración intravítrea de 6 mg de brolucizumab por ojo a pacientes con DMAE de tipo neovascular (DMAEn), la $C_{máx}$ plasmática media de brolucizumab libre era de 49,0 ng/ml (intervalo: 8,97-548 ng/ml), valor que se alcanzó en 1 día.

Metabolismo y eliminación

El brolucizumab es un fragmento de anticuerpo monoclonal y no se han realizado estudios del metabolismo del fármaco. Dado que es un fragmento de anticuerpo monocatenario, se prevén las siguientes vías de eliminación para el brolucizumab libre: eliminación mediada por la diana del brolucizumab tras su unión al VEGF endógeno libre, eliminación renal pasiva y metabolismo proteolítico.

Tras las inyecciones intravítreas, la vida media sistémica aparente de eliminación del brolucizumab era de 4,4 días. En la mayoría de los pacientes, las concentraciones se hallaban generalmente cerca o por debajo del límite de cuantificación (<0,5 ng/ml) unas 4 semanas después de la administración. Con la administración intravítrea cada 4 semanas no se observó acumulación sérica de Vsiqq.

Poblaciones especiales

Pacientes geriátricos (mayores de 65 años)

En los estudios clínicos HAWK y HARRIER, aproximadamente el 90% (978/1088) de los pacientes asignados aleatoriamente al tratamiento con Vsiqq tenían ≥65 años y aproximadamente el 60% (648/1088) tenían ≥75 años. En estos estudios no se observaron diferencias significativas de la eficacia ni de la seguridad al aumentar la edad.

Raza u origen étnico

En un estudio con 24 pacientes de raza blanca y 26 pacientes japoneses, no se observaron diferencias de la farmacocinética sistémica entre grupos étnicos tras la inyección intravítrea.

Disfunción renal

No se prevé ningún efecto de la disfunción renal entre leve y severa sobre la exposición sistémica global al brolucizumab, ya que la concentración sistémica de este viene determinada por su distribución a partir del ojo, no por la velocidad de eliminación, y la exposición sistémica al brolucizumab libre es baja.

Se evaluó la depuración sistémica del brolucizumab en pacientes con DMAEn para los que se contaba con datos de la farmacocinética del brolucizumab sérico y de la depuración de creatinina. En los sujetos con disfunción renal leve (50-79 ml/min [n = 13]), la depuración sistémica media del brolucizumab difería, como máximo, un 15% respecto a la observada en los sujetos con función renal normal (≥80 ml/min [n = 25]). Entre los pacientes con disfunción renal moderada (30 a 49 ml/min [n = 3]), las cifras de la depuración sistémica media del brolucizumab eran más bajas que entre los que tenían una función renal normal, pero el número de pacientes era demasiado reducido para extraer conclusiones definitivas. No se han estudiado pacientes con disfunción renal severa (<30 ml/min).

Disfunción hepática

La disfunción hepática entre leve y severa no debería afectar a la exposición sistémica global al brolucizumab, puesto que el metabolismo de este es proteolítico y no depende de la función hepática.

ESTUDIOS CLÍNICOS

Se evaluaron la seguridad y la eficacia de Vsiqq en dos estudios de fase III aleatorizados, multicéntricos, con doble enmascaramiento y comparativos con un tratamiento activo, llevados a cabo en pacientes con DMAEn: los estudios HAWK y HARRIER. En ellos, 1817 pacientes recibieron tratamiento durante dos años (1088 fueron tratados con Vsiqq y 729 lo fueron con aflibercept). Los pacientes tenían entre 50 y 97 años (media: 76 años).

En el estudio HAWK, los pacientes fueron asignados aleatoriamente, en una proporción de 1:1:1, a los siguientes tratamientos y esquemas posológicos:

- 3 mg de Vsiqq administrados cada 12 u 8 semanas (c12sem o c8sem) después de las tres primeras dosis administradas a intervalos de un mes,
- 6 mg de Vsiqq administrados cada 12 u 8 semanas (c12sem o c8sem) después de las tres primeras dosis administradas a intervalos de un mes,
- 2 mg de aflibercept administrados cada 8 semanas (c8sem) después de las tres primeras dosis administradas a intervalos de un mes.

En el estudio HARRIER, los pacientes fueron asignados aleatoriamente, en una proporción de 1:1, a los siguientes tratamientos y esquemas posológicos:

- 6 mg de Vsiqq administrados cada 12 u 8 semanas (c12sem o c8sem) después de las tres primeras dosis administradas a intervalos de un mes,
- 2 mg de aflibercept administrados cada 8 semanas (c8sem) después de las tres primeras dosis administradas a intervalos de un mes.

En ambos estudios, después de las tres primeras dosis administradas a intervalos de un mes (semanas 0, 4 y 8), los pacientes asignados a los grupos del brolucizumab recibieron tratamiento c12sem, con la posibilidad de ajustar el esquema posológico a un intervalo de administración c8sem según la actividad de la enfermedad. Un médico evaluó dicha actividad durante el primer intervalo del esquema c12sem (en las semanas 16 y 20) y en cada visita posterior programada del tratamiento c12sem. El intervalo de tratamiento se redujo a c8sem en los pacientes que en alguna de las visitas mencionadas presentaron actividad de la enfermedad (p. ej., disminución de la agudeza visual, aumento del grosor del subcampo central macular [GSCM]) y/o presencia de líquido retiniano (LIR/LSR, líquido BEPR).

Resultados

En los estudios, el criterio de valoración principal de la eficacia era la variación de la mejor agudeza visual corregida (MAVC) respecto al inicio en la semana 48, medida según la puntuación de letras del *Estudio para el tratamiento precoz de la retinopatía diabética* (ETDRS, Early Treatment of Diabetic Retinopathy Study) con el objetivo principal de demostrar la no inferioridad de Vsiqq en comparación con el aflibercept. En ambos estudios, Vsiqq (administrado según el esquema c12sem o c8sem) mostró una eficacia no inferior a la del tratamiento con 2 mg de aflibercept c8sem. Las mejorías de la agudeza visual observadas en el primer año se mantuvieron en el segundo año.

En la Tabla 2 y la Figura 1 se presentan los resultados detallados de ambos estudios.

Tabla 2 Resultados de la agudeza visual en las semanas 48 y 96 en los estudios de fase III HAWK y HARRIER

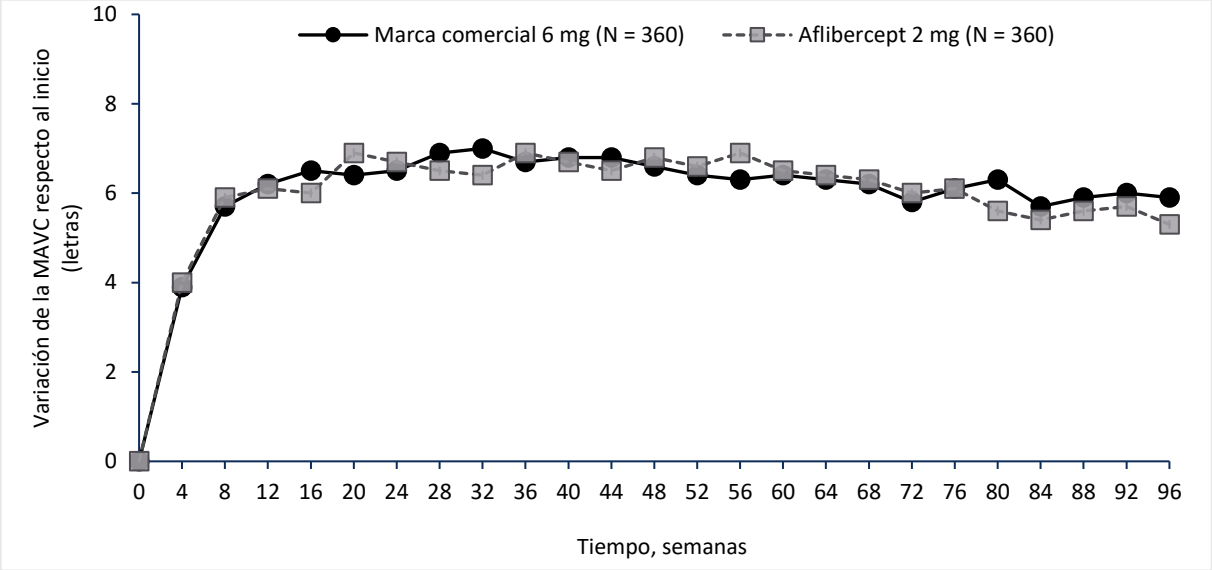
		HAWK			HARRIER		
Criterio de valoración de la eficacia	En la semana	Vsiqq 6 mg (*n*=360)	Aflibercept 2 mg (*n*=360)	Diferencia (IC del 95%) brolucizumab – aflibercept	Vsiqq 6 mg (*n*=370)	Aflibercept 2 mg (*n*=369)	Diferencia (IC del 95%) brolucizumab – aflibercept

Variación media de la MAVC con respecto al inicio (medida según la puntuación de letras del ETDRS)	48	6,6 (EE = 0,71)	6,8 (EE = 0,71)	-0,2 (-2,1; 1,8) $p < 0{,}0001$ [a)]	6,9 (EE = 0,61)	7,6 (EE = 0,61)	-0,7 (-2,4; 1,0) $p < 0{,}0001$ [a)]
% de pacientes con ganancia ≥15 letras de visión	48	33,6	25,4	8,2 (2,2; 15,0)	29,3	29,9	-0,6 (-7,1; 5,8)
% de pacientes con pérdida de agudeza visual (%) (>15 letras de pérdida de MAVC)	48	6,4	5,5	0,9 (-2,7; 4,3)	3,8	4,8	-1,0 (-3,9; 2,2)

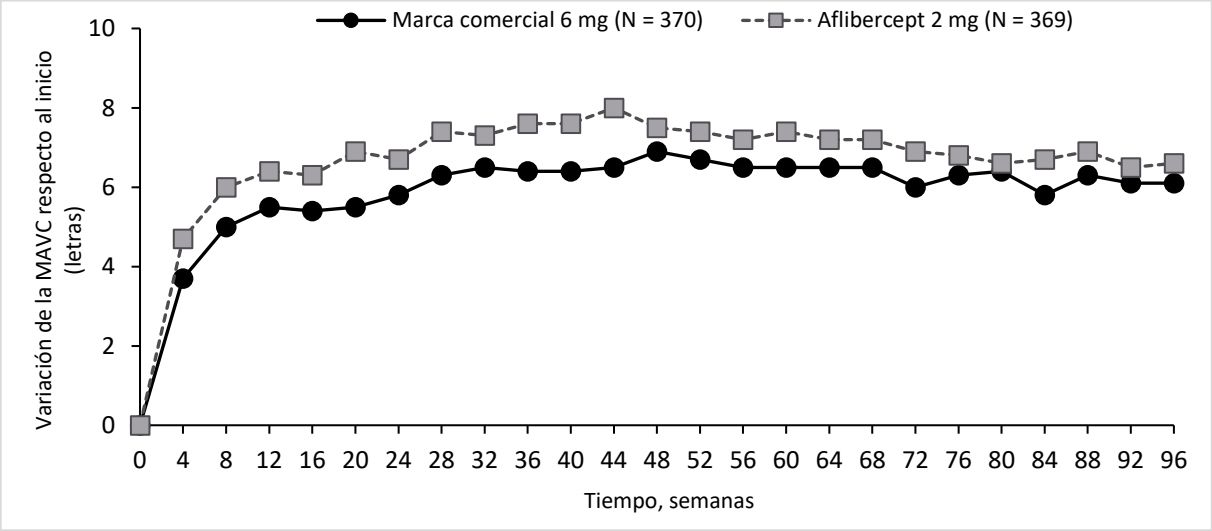
MAVC: mejor agudeza visual corregida; los datos faltantes se imputaron utilizando el método de la última observación realizada (LOCF).
ETDRS: Early Treatment of Diabetic Retinopathy Study (Estudio para el tratamiento precoz de la retinopatía diabética).
[a)] Valor de p correspondiente a la hipótesis de no inferioridad con un margen de no inferioridad de 4,0 letras.

Figura 1 Variación media de la agudeza visual desde el inicio hasta la semana 96 en los estudios HAWK y HARRIER

HAWK



HARRIER



Se obtuvieron estas mejorías de la agudeza visual, con un 56% y un 51% de los pacientes en tratamiento con 6 mg de Vsiqq c12sem en la semana 48 y un 45% y un 39% en la semana 96 en los estudios HAWK y HARRIER, respectivamente. Entre los pacientes que durante el primer intervalo de 12 semanas fueron identificados como aptos para el esquema posológico c12sem, el 85% y el 82% de ellos se mantuvieron en dicho esquema hasta la semana 48. Entre los pacientes que en la semana 48 eran tratados c12sem, el 82% y el 75% se mantuvieron en el mismo intervalo de administración hasta la semana 96.

Los efectos del tratamiento en los subgrupos evaluables (p. ej., edad, sexo, raza, agudeza visual inicial, grosor retiniano inicial, tipo de lesión, tamaño de la lesión, presencia o no de líquido) de cada estudio concordaban en general con los resultados obtenidos en la población en conjunto.

La actividad de la enfermedad se evaluó en función de las variaciones de la agudeza visual y/o de parámetros anatómicos como el grosor del subcampo central macular (GSCM) o la presencia de líquido retiniano (LIR/LSR, líquido BEPR). En la semana 16, momento en que se evaluó por primera vez la actividad de la enfermedad para determinar el intervalo entre tratamientos, el número de pacientes que presentaban actividad de la enfermedad era menor, en grado estadísticamente significativo, entre los que recibían 6 mg de Vsiqq que entre los tratados con 2 mg de aflibercept. La actividad de la enfermedad se evaluó a lo largo de cada estudio. Los parámetros anatómicos de actividad de la enfermedad disminuyeron más con Vsiqq que con aflibercept en la semana 48 (Tabla 3).

Tabla 3 Evaluación de la actividad de la enfermedad en los estudios HAWK y HARRIER hasta la semana 96

		HAWK			HARRIER		
Criterio de valoración de la eficacia (criterios de valoración secundarios preespecificados)	En la semana	Vsiqq 6mg (*N* = 360)	Aflibercept 2mg (*N* = 360)	Diferencia (IC del 95%) brolucizumab – aflibercept	Vsiqq 6mg (*N* = 370)	Aflibercept 2mg (*N* = 369)	Diferencia (IC del 95%) brolucizumab – aflibercept
% de pacientes con actividad de la enfermedad [c)]	16 [d)]	24,0	34,5	-10,5 (-17,1; -3,5) *p* = 0,0013 [a)]	22,7	32,2	-9,5 (-15,8; -3,1) *p* = 0,0021 [a)]
Variación media del GSCM con respecto al inicio (µm)	16 [d)]	-161,4 (EE = 6,2)	-133,6 (EE = 6,2)	-27,8 (-45,1; -10,5) *p* = 0,0008 [a)]	-174,4 (EE = 6,7)	-134,2 (EE = 6,7)	-40,2 (-58,9; -21,6) *p* < 0,0001 [a)]
	48	-172,8 (EE = 6,7)	-143,7 (EE = 6,7)	-29,0 (-47,6; -10,4) *p* = 0,0012 [a)]	-193,8 (EE = 6,8)	-143,9 (EE = 6,8)	-49,9 (-68,9; -30,9) *p* < 0,0001 [a)]
% de pacientes con LIR y/o LSR	16 [d)]	33,9	52,2	-18,2 (-25,3; -10,9) *p* < 0,0001 [a)]	29,4	45,1	-15,7 (-22,9; -9,0) *p* < 0,0001 [a)]
	48	31,2	44,6	-13,5 (-20,7; -6,1) *p* = 0,0001 [a)]	25,8	43,9	-18,1 (-24,9; -11,8) *p* < 0,0001 [a)]
% de pacientes con líquido BEPR	16 [d)]	18,7	27,3	-8,6 (-14,4; -2,9) *p* = 0,0030 [b)]	16,0	23,8	-7,8 (-13,0; -2,7) *p* = 0,0041 [b)]
	48	13,5	21,6	-8,1 (-13,6; -2,7) *p* = 0,0035 [b)]	12,9	22,0	-9,1 (-13,8; -3,9) *p* = 0,0007 [b)]

GSCM: grosor del subcampo central macular; LIR/LSR: líquido intrarretiniano/subretiniano; BEPR: bajo el epitelio pigmentario retiniano.

[a)] Criterio de valoración secundario en el estudio HARRIER, análisis confirmatorio en el estudio HAWK. Valores de p unilaterales de superioridad del brolucizumab.

[b)] Criterios de valoración secundarios en HAWK y HARRIER; valores de p bilaterales.

[c] Las evaluaciones de la actividad de la enfermedad se basaron en el criterio del médico, asistido por las orientaciones que brinda el protocolo para la semana 16: disminución de la MAVC ≥5 letras en comparación con el inicio, disminución de la MAVC ≥3 letras y aumento del GSCM ≥75 µm en comparación con la semana 12, disminución de la MAVC ≥5 letras debido a la actividad de la DMAE de tipo neovascular en comparación con la semana 12, o aparición de quistes intrarretinianos (QIR)/líquido intrarretiniano (LIR) o empeoramiento de los existentes en comparación con la semana 12.

[d] Hasta la semana 16, la exposición al tratamiento era idéntica, lo que permitió una comparación emparejada entre Vsiqq y aflibercept.

En ambos estudios, el tratamiento con Vsiqq logró aumentos clínicamente significativos, con respecto al inicio, de los valores del criterio de valoración secundario de la eficacia preespecificado correspondiente a los resultados percibidos por el paciente, los cuales se notificaron mediante el cuestionario de función visual del National Eye Institute (NEI VFQ-25). La magnitud de estas variaciones era similar a la observada en los estudios publicados, que se correspondía con una ganancia de 15 letras de la mejor agudeza visual corregida (MAVC). La mejoría de los resultados percibidos por el paciente se mantuvo en el segundo año.

No se observaron diferencias clínicamente significativas entre Vsiqq y aflibercept en las variaciones desde el inicio hasta la semana 48 de la puntuación total del cuestionario NEI VFQ-25 y sus subescalas (visión general, dolor ocular, actividades de visión cercana, actividades con visión lejana, actividades sociales, salud mental, limitaciones del desempeño, dependencia de otras personas, conducción de vehículos, visión cromática y visión periférica).

DATOS SOBRE TOXICIDAD PRECLÍNICA

Carcinogénesis y mutagénesis

No se han realizado estudios sobre el poder cancerígeno o mutágeno de Vsiqq.

Toxicidad de dosis repetidas

Los datos de los estudios preclínicos no indican riesgos especiales para el ser humano según los estudios de toxicidad de dosis repetidas de 3 y 6 meses de duración. Las inyecciones intravítreas de brolucizumab a macacos de Java en dosis de hasta 6 mg/ojo cada 4 semanas durante 26 semanas no produjeron efectos oculares ni sistémicos y fueron bien toleradas.

Las evaluaciones consistieron en observaciones diarias de la morbilidad y la mortalidad, observaciones clínicas (que comprendieron la respiración y el comportamiento anormales), determinaciones del peso corporal, exploraciones mediante biomicroscopia y oftalmoscopia indirecta, mediciones de la presión intraocular, electrorretinogramas, análisis de bioquímica clínica, análisis toxicocinéticos y de anticuerpos contra el fármaco en el suero y el vítreo, y exámenes macroscópicos y microscópicos.

La dosis máxima sin efecto adverso observado (NOAEL) ocular y sistémico de 6 mg de brolucizumab por ojo cada 4 semanas ofrece, en el caso de la dosis humana recomendada, un margen de seguridad ocular 2 veces mayor (según la comparación entre los volúmenes oculares).

INCOMPATIBILIDADES

En ausencia de estudios de compatibilidad, Vsiqq no debe mezclarse con otros medicamentos.

CONSERVACIÓN

Precauciones especiales de conservación

Véase la caja plegable.

Vial

Consérvelo refrigerado, a temperatura de entre 2 y 8 °C (36-46 °F).

Antes de su uso, si el vial no se ha abierto, puede mantenerse a temperatura ambiente (25 °C) durante un máximo de 24 horas.

No lo congele.

Conserve el vial en su embalaje exterior para protegerlo de la luz.

Vsiqq no debe utilizarse después de la fecha de caducidad («EXP») que figura en el envase.

Vsiqq debe mantenerse fuera del alcance y de la vista de los niños.

INSTRUCCIONES DE USO Y MANIPULACIÓN

Instrucciones de uso del kit del vial de Vsiqq

Almacenamiento e inspección

Conserve Vsiqq refrigerado (2-8 °C / 36-46 °F); no lo congele. Mantenga al vial en su embalaje exterior para protegerlo de la luz.

Antes de su uso, el vial sin abrir de Vsiqq puede mantenerse a temperatura ambiente (por debajo de 25 °C / 77 °F) hasta un máximo de 24 horas. Una vez que haya abierto el vial, trabaje en condiciones asépticas.

Vsiqq es una solución entre transparente y ligeramente opalescente, y entre incolora y ligeramente amarilla parduzca.

Debe inspeccionarse visualmente la solución tras retirarla de la refrigeración y antes de administrarla. Si hay partículas o turbidez visibles, no utilice el vial y siga los procedimientos correctos de reemplazo.

El contenido del vial y la aguja con filtro son estériles y de un solo uso. No utilice el producto si el envase, el vial o la aguja con filtro presentan daños o si se ha alcanzado la fecha de caducidad.

Cómo preparar y administrar Vsiqq

La inyección intravítrea deberá administrarse en condiciones asépticas, que incluirán la desinfección quirúrgica de las manos y el uso de guantes estériles, un paño estéril y un separador palpebral estéril (o equivalente), y la disponibilidad de un equipo estéril de paracentesis ocular (por si fuera necesario). La inyección irá precedida de la administración de una anestesia adecuada y de un microbicida tópico de amplio espectro para desinfectar la piel de la región periocular, el párpado y la superficie ocular.

Para la preparación y la inyección intravítrea se requieren los siguientes dispositivos médicos de un solo uso:

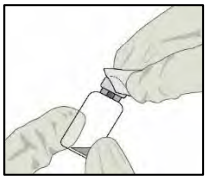
- Una aguja hipodérmica estéril de 30 G × ½″ (12,7 mm).
- Una jeringa de 1 m~~l~~**L** estéril con marca señalizadora en 0,05 ml para la dosificación.
- Una aguja de punta roma estéril con filtro de 5 µm (18 G × 1½″, 1,2 mm × 40 mm).

El kit del vial de Vsiqq no incluye la aguja hipodérmica ni la jeringa.

Nota: La dosis a administrar se debe fijar en 0,05 m~~l~~**L**.

Asegúrese de administrar la inyección inmediatamente después de haber preparado la dosis (paso 8).

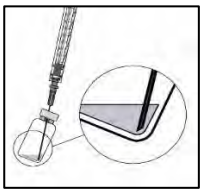
Procedimiento de inyección

1 

Quite la tapa del vial y limpie la membrana de goma de este (p. ej., con una toallita con alcohol al 70%).

2 Coloque la aguja con filtro en la jeringa de 1 m**L** empleando una técnica aséptica.

3 Inserte la aguja con filtro a través del centro de la membrana de goma del vial e introdúzcala hasta que toque el fondo del vial.

4 

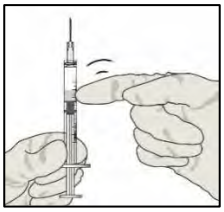
Para extraer el líquido, mantenga el vial ligeramente inclinado y extraiga lentamente todo el líquido del vial y de la aguja con filtro.

Al vaciar el vial, asegúrese de retirar el émbolo lo suficiente para vaciar por completo la aguja con filtro.

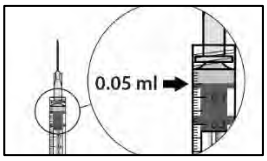
5 Con una técnica aséptica, desconecte de la jeringa la aguja con filtro y deséchela.

La aguja con filtro no se debe utilizar para la inyección intravítrea.

6 Con una técnica aséptica, adapte firmemente una aguja hipodérmica de 30 G × ½″ en la jeringa.

7 

Para comprobar si hay burbujas de aire, mantenga la jeringa en posición vertical con la aguja apuntando hacia arriba. Si hay burbujas, golpee suavemente la jeringa con el dedo hasta que estas asciendan a la parte alta.

8 

Expulse cuidadosamente el aire de la jeringa y ajuste la dosis con la marca de 0,05 m**L**. La jeringa está lista para la inyección.

9 Inyecte lentamente hasta que el tapón de goma del émbolo llegue al final de la jeringa para administrar el volumen de 0,05 m**L**. Confirme que ha administrado la dosis completa; para ello, verifique que el tapón de goma haya llegado al final del cilindro de la jeringa.

Nota: Todo el medicamento que no se haya utilizado y el material de desecho deberán eliminarse de conformidad con la normativa local.

Preguntas frecuentes y respuestas

P: ¿Qué hago si tengo dificultades para extraer suficiente líquido del vial?

R: No agite el vial antes de extraer el líquido; deje que este se asiente en el fondo. Asegúrese de que el vial esté en posición vertical y ligeramente inclinada. Retire lentamente el émbolo y espere a que el líquido aparezca en el cilindro de la jeringa. Siga retirando lentamente el émbolo hasta vaciar por completo el vial y la aguja con filtro.

P: ¿Qué pasa si no puedo eliminar todas las burbujas de aire del líquido?

R: Es importante que no haya aire en el líquido. Sin embargo, las burbujas de aire diminutas adheridas al tapón de goma del émbolo no suelen desprenderse de este durante la inyección y por lo tanto no afectan al volumen de la dosis.

Fabricante:

Véase la caja plegable.

Prospecto internacional

Novartis Pharma AG, Basilea, Suiza