

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

▼ Bu ilaç ek izlemeye tabidir. Bu üçgen yeni güvenlik bilgisinin hızlı olarak belirlenmesini sağlayacaktır. Sağlık mesleği mensuplarının şüpheli advers reaksiyonları TUFAM'a bildirmeleri beklenmektedir. Bakınız Bölüm 4.8 Advers reaksiyonlar nasıl raporlanır?

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

EYLEA® 40 mg/ml intravitreal enjeksiyon için çözelti içeren flakon

Steril, Apirojen

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

1 ml intravitreal enjeksiyon için çözeltide,
Aflibersept* 40 mg

Her bir flakon, 2 mg aflibersept içeren 50 mikrolitrelik tek dozun uygulanabilmesi için yeterli miktar ihtiva eder.

Her bir flakon, yaklaşık 100 mikrolitrelik ekstrakte edilebilir hacim sağlayan 278 mikrolitre dolum hacimli intravitreal enjeksiyon için çözelti ihtiva eder.

*İnsan VEGF (Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü) reseptörleri 1 ve 2'nin ekstraselüler bölgelerinin parçalarından meydana gelen, insan IgG1'in Fc parçası ile birleştirilmiş ve Çin hamsteri yumurtalığında (CHO) K1 hücrelerinde rekombinant DNA teknolojisi ile üretilmiş füzyon proteini.

Yardımcı maddeler:

Sodyum dihidrojen fosfat, monohidrat (pH ayarlaması için)	0.800 mg/ml
Disodyum hidrojen fosfat, heptahidrat (pH ayarlaması için)	1.126 mg/ml
Sodyum klorür	2.338 mg/ml

Yardımcı maddelerin tam listesi için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Intravitreal enjeksiyon için çözelti

Steril, berrak, renksiz ila soluk sarı arası renkte, pH'sı 6.2 olan izo-ozmotik sulu çözelti.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

EYLEA,

- Neovasküler (yaş tip) yaşa bağlı makula dejenerasyonunun (yaş tip YBMD) tedavisinde,
- Retinal ven tıkanıklığına (dal RVT ya da santral RVT) sekonder gelişen maküler ödem tedavisinde,

- Diyabetik maküler ödemden (DMÖ) kaynaklanan görme bozukluğu (Bkz. Bölüm 5.1) tedavisinde,
- Miyopik koroidal neovaskülarizasyona (miyopik KNV) bağlı görme bozukluğu (Bkz. Bölüm 5.1) tedavisinde endikedir.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

EYLEA, intravitreal enjeksiyon içindir.

EYLEA, intravitreal enjeksiyonların uygulanmasında deneyimli bir uzman hekim tarafından uygulanmalıdır.

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Neovasküler (yaş tip) yaşa bağlı makula dejenerasyonu (yaş tip YBMD):

EYLEA için önerilen doz 2 mg aflibersepttir (50 mikrolitre enjeksiyonluk çözeltiye eşdeğer).

EYLEA tedavisi, birbirini takip eden üç doz şeklinde ayda bir kez (her 4 haftada bir) tek enjeksiyon şeklinde başlatılır, sonrasında 2 ayda (8 haftada) bir tek enjeksiyon uygulanır. Enjeksiyonlar arasında takip yapılmasına gerek yoktur.

EYLEA 4 haftada bir (ayda bir) 2 mg sıklığında uygulanabilmekle birlikte, çoğu hastada EYLEA'nın 8 haftada bir yerine 4 haftada bir uygulanmasına ilişkin ilave etkililik gösterilmemiştir. Bazı hastalarda ilk 12 haftadan (3 ay) sonra 4 haftada bir (ayda bir) dozlama yapılması gerekebilir.

Eylea tedavisinin ilk 12 ayından sonra tedavi aralığı, anatomi ve/veya görmeyle ilgili sonuçlar dikkate alınarak uzatılabilir. Bu durumda takip programı tedavi eden hekim tarafından belirlenir ve takip programı enjeksiyon programından daha sık olabilir.

Retinal ven tıkanıklığına (dal RVT ya da santral RVT) sekonder gelişen maküler ödem:

EYLEA için önerilen doz 2 mg aflibersepttir (50 mikrolitre enjeksiyonluk çözeltiye eşdeğer).

İlk enjeksiyondan sonra, tedavi aylık olarak uygulanır. İki doz arasındaki aralık bir aydan kısa olmamalıdır.

Görsel ve anatomik sonuçlar hastanın devam eden tedaviden yarar elde etmediğini gösteriyorsa, tedavi kesilmelidir.

Aylık tedaviye, maksimum görme keskinliği elde edilene kadar ve/veya hastalık aktivitesi ile ilgili herhangi bir belirti olmayana kadar devam edilmelidir. Üç ya da daha fazla aylık ardışık enjeksiyona ihtiyaç olabilir.

Sonrasında tedavi; stabil görsel ve anatomik sonucu sürdürebilmek için, adım adım artan tedavi aralığı ile “tedavi et ve aralığı aç rejimi” olarak adlandırılan şekilde devam ettirilebilir ancak bu aralıkların ne kadar uzun olması gerektiği konusunda yeterli veri bulunmamaktadır. Eğer görsel ve anatomik sonuçlarda kötüleşme görülürse, tedavi aralıkları uygun şekilde kısaltılmalıdır.

İzlem ve tedavi programı hastanın yanıtına göre, tedaviyi yürüten doktor tarafından belirlenmelidir.

Hastalık aktivitesinin izlemi; klinik değerlendirme, fonksiyonel test ya da görüntüleme tekniklerini (örn. optik koherens tomografi (OCT) ya da fluoresein anjiyografi) içerebilir.

Diyabetik Maküler Ödem:

EYLEA için önerilen doz 2 mg aflibersepttir (50 mikrolitre enjeksiyonluk çözeltiye eşdeğer).

EYLEA tedavisine, birbirini takip eden beş doz şeklinde ayda (4 haftada) bir kez tek enjeksiyon olarak başlanır ve ardından iki ayda (8 haftada) bir tek enjeksiyon ile devam edilir. Enjeksiyonlar arasında takip yapılmasına gerek yoktur.

EYLEA ile ilk 12 aylık tedaviden sonra, tedavi aralığı, görsel ve anatomik sonuçlara göre uzatılabilir; örneğin tedavi et ve uzat doz rejimi ile görsel ve/veya anatomik sonuçların istikrarının korunması amacıyla tedavi aralıkları kademeli bir şekilde arttırılmasına rağmen, bu aralıkların uzunluğu ile ilgili herhangi bir sonuca varmak için elde yeterince veri bulunmamaktadır. Görsel ve/veya anatomik sonuçların kötüye gitmesi halinde tedavi aralıkları buna göre kısaltılmalıdır.

Görsel ve anatomik sonuçlar hastanın devam edilen tedaviden fayda sağlamadığını gösterirse, EYLEA tedavisi kesilmelidir.

Miyopik Koroidal Neovaskülarizasyon:

EYLEA için önerilen doz, 50 mikrolitreye karşılık gelen 2 mg'lık tek bir aflibersept intravitreal enjeksiyonudur.

Görsel ve/veya anatomik sonuçlar hastalığın sürdüğünü gösteriyorsa ilave doz uygulanabilir. Reküranslar hastalık ilk defa ortaya çıkıyormuş gibi tedavi edilmelidir.

İzlem programı tedaviyi yürüten doktor tarafından belirlenmelidir.

İki doz arasındaki aralık bir aydan kısa olmamalıdır.

Uygulama şekli:

İntravitreal enjeksiyonlar tıbbi standartlara uygun olarak ve geçerli kılavuzlar doğrultusunda, intravitreal enjeksiyonların uygulanmasında deneyimli bir uzman hekim tarafından uygulanmalıdır. Genel olarak, yeterli anestezinin uygulanması ve geniş spektrumlu topikal mikrobisid içeren aseptik (örn. perioküler deriye, göz kapağına ve oküler yüzeye uygulanan povidon iyot) koşulların sağlanması gerekmektedir. Cerrahi el dezenfeksiyonu, steril eldiven, steril bir örtü ve steril bir göz kapağı spekulumu (ya da eşdeğeri) önerilmektedir.

Enjeksiyon iğnesi yatay meridyenden kaçınılarak ve göz küresinin merkezi hedeflenerek limbusun 3.5-4.0 mm açığından vitröz kavitenin içine uygulanmalıdır. Daha sonra 0.05 ml'lik enjeksiyon hacmi verilir; takip eden enjeksiyonlar için farklı bir skleral bölge kullanılmalıdır.

Intravitreal enjeksiyondan hemen sonra hastalar, göz içi basıncındaki yükselme açısından takip edilmelidir. Optik sinir başı perfüzyonunun ya da tonometrinin kontrolüyle uygun monitorizasyon sağlanabilir. Gerekli olması halinde parasentez için steril ekipman hazır bulundurulmalıdır.

İntravitreal enjeksiyonu takiben hastalar, endoftalmiyi düşündürecek herhangi bir semptom varlığında (örn. göz ağrısı, gözde kızarıklık, fotofobi, bulanık görme) hekimlerine gecikmeden başvurmaları konusunda bilgilendirilmelidir.

Her bir flakon sadece tek bir gözün tedavisinde kullanılmalıdır.

Flakonlar, önerilen doz olan 2 mg afliberseptten daha fazla içermektedir. Enjektörün ekstrakte edilebilir hacmi (100 mikrolitre) tamamıyla kullanılmayacaktır. Fazla hacim enjeksiyondan önce dışarı atılmalıdır.

Flakonun tüm hacminin enjekte edilmesi doz aşımına yol açabilmektedir. Fazla tıbbi ürünle birlikte tüm hava kabarcıklarını boşaltmak için, piston kubbesinin silindirik tabanı enjektör üzerindeki siyah doz çizgisiyle (50 mikrolitre yani 2 mg aflibersepte eşdeğer) hizalanacak şekilde pistona yavaşça bastırılmalıdır.

Enjeksiyondan sonra kullanılmamış ürün imha edilmelidir.

EYLEA'nın kullanım talimatları için "Bölüm 6.6 Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler" bölümüne bakınız.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği:

EYLEA ile böbrek yetmezliği olan hastalara spesifik çalışma yapılmamıştır.

Eldeki veriler dikkate alındığında, bu hastalar için EYLEA dozunda ayarlama yapılması gerekli değildir (Bkz. Bölüm 5.2).

Karaciğer yetmezliği:

EYLEA ile karaciğer yetmezliği olan hastalara spesifik çalışma yapılmamıştır.

Eldeki veriler dikkate alındığında, bu hastalar için EYLEA dozunda ayarlama yapılması gerekli değildir.

Pediyatrik popülasyon:

Yaşa bağlı makula dejenerasyonu (yaş tip YBMD'si), santral retinal ven tıkanıklığı (SRVT), dal retinal ven tıkanıklığı (DRVVT), diyabetik maküler ödem (DMÖ) ve miyopik koroidal neovaskülarizasyon (MKNV) genel olarak yetişkin popülasyonda görüldüğünden, EYLEA'nın çocuklarda ve 18 yaşından küçük ergenlerde etkililiği ve güvenliliği çalışılmamıştır. Pediyatrik popülasyonda erişkindeki endikasyonlarda kullanım söz konusu değildir.

Geriatrik popülasyon:

Herhangi bir özel uygulama gerekmemektedir. 75 yaş üzerindeki DMÖ hastalarında deneyim sınırlıdır.

4.3. Kontrendikasyonlar

- Aktif veya şüpheli oküler enfeksiyonda veya perioküler enfeksiyonda,
- Aktif şiddetli intraoküler inflamasyonda,
- Aflibersepte ya da EYLEA'nın içerdiği diğer bileşenlerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılığı olduğu bilinen hastalarda kontrendikedir.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

İntravitreal enjeksiyon ile ilişkili reaksiyonlar:

EYLEA ile yapılanlar da dahil olmak üzere intravitreal enjeksiyonların; endoftalmit, intraoküler enflamasyon, regmatojen retina dekolmanı, retina yırtılması ve iyatrojenik travmatik katarakt ile ilişkisi bulunmuştur. EYLEA uygulanırken her zaman uygun aseptik enjeksiyon teknikleri kullanılmalıdır. İlave olarak; enfeksiyon olması durumunda erken tedaviye olanak sağlanabilmesi için, hastalar enjeksiyon sonrasındaki hafta izlenmelidir. Endoftalmiti ya da yukarıda belirtilen olaylardan herhangi birini düşündüren bir semptom varlığında hekimlerine gecikmeden başvurmaları konusunda hastalara bilgi verilmelidir.

Göz içi basıncında yükselme:

Göz içi basıncında yükselme, EYLEA ile yapılanlar da dahil olmak üzere intravitreal enjeksiyonlardan sonraki 60 dakika içerisinde görülmüştür (Bkz. Bölüm 4.8). Glokomu yeterli derecede kontrol altına alınamamış hastalara özel dikkat gösterilmesi gerekmektedir (intraoküler basınç ≥ 30 mmHg iken EYLEA uygulamayınız). Bu nedenle tüm vakalarda hem göz içi basıncı hem de optik sinir başı perfüzyonu takip edilmeli ve hastalar uygun şekilde tedavi edilmelidir.

İmmünojenisite:

Terapötik bir protein olmasından dolayı EYLEA ile immünojenisite potansiyeli bulunmaktadır (Bkz. Bölüm 4.8). Hastalar; intraoküler inflamasyonun herhangi bir belirti veya bulgusunu (örneğin; ağrı, fotofobi veya hipersensitivitenin klinik bir belirtisi olabilen kızarıklık) bildirmeleri konusunda bilgilendirilmelidir.

Sistemik etkiler:

VEGF inhibitörlerinin intravitreal enjeksiyonunun ardından non-oküler hemorajiler ve arteriyel tromboembolik olayları da içeren sistemik advers olaylar rapor edilmiştir ve bu olayların VEGF inhibisyonu ile ilişkili olabileceğine dair teorik bir risk bulunmaktadır. Son 6 ay içinde inme, geçici iskemik atak veya miyokard enfarktüsü öyküsü olan SRVT, DRVT, DMÖ veya MKNV hastalarının tedavisinde güvenlik ile ilgili veriler sınırlıdır. Bu hastalar tedavi edilirken dikkatli olunmalıdır.

Diğer:

YBMD, SRVT, DRVT, DMÖ ve MKNV için kullanılan diğer intravitreal anti-VEGF tedavilerinde olduğu gibi aşağıdakiler de geçerlidir:

- Her iki göze eş zamanlı EYLEA tedavisi uygulanmasının güvenliliği ve etkililiği üzerine sistematik olarak çalışılmamıştır (Bkz. Bölüm 5.1). Bilateral tedavinin aynı zamanda gerçekleştirilmesi, sistemik maruziyette artışa neden olarak sistemik advers olay riskini arttırabilir.
- Diğer anti-VEGF (vasküler endotelyal büyüme faktörü) eşzamanlı kullanımı. EYLEA'nın diğer anti-VEGF tıbbi ürünleriyle (sistemik veya oküler) birlikte kullanımıyla ilgili hiçbir veri mevcut değildir.
- Yaş tip YBMD için anti-VEGF tedavisinden sonra retina pigment epitel yırtılması gelişmesiyle ilgili risk faktörleri, geniş ve/veya yüksek pigment epitel retina dekolmanını içermektedir. EYLEA tedavisine başlanıldığında retina pigment epitel yırtılmaları, bu risk faktörlerini taşıyan hastalarda dikkate alınmalıdır.
- Regmatojen retina dekolmanı ya da evre 3 veya 4 maküler delikleri olan hastalarda tedavi kesilmelidir.

- Bir retina çatlağı durumunda doz alımı durdurulmalı ve tedaviye çatlak tamamen iyileşene kadar devam edilmemelidir.
- Aşağıdaki durumlarda doz alımı durdurulmalı ve tedaviye bir sonraki planlanan tedaviden daha önce devam edilmemelidir:
 - en iyi düzeltilmiş görme keskinliğinde (BCVA) son görme keskinliği değerlendirmesine göre 30 harf veya daha fazla azalma;
 - foveanın merkezini kapsayan subretinal hemoraji, ya da hemoraji boyutunun toplam lezyon alanının %50'si kadar yada daha büyük olması.
- Gerçekleştirilen ya da planlanan bir intraoküler cerrahi durumundan 28 gün öncesinde veya sonrasında doz alımı kesilmelidir.
- Potansiyel faydası fetüse yönelik potansiyel riskine ağır basmadığı sürece EYLEA gebelikte kullanılmamalıdır (Bkz. Bölüm 4.6).
- Çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlar tedavi sırasında ve son intravitreal aflibersept enjeksiyonundan sonra en az 3 ay boyunca etkili bir doğum kontrol yöntemi kullanılmalıdır (Bkz. Bölüm 4.6).
- İskemik SRVT ve DRVT hastalarının tedavisiyle ilgili sınırlı deneyim bulunmaktadır. Geri döndürülemez iskemik görsel fonksiyon kaybı klinik belirtisi görülen hastalarda tedavi önerilmemektedir.

Kısıtlı verilere sahip popülasyonlar

Tip 1 diyabet kaynaklı DMÖ hastalarının veya HbA1c değeri %12'nin üzerinde olan veya proliferatif diyabetik retinopati görülen diyabet hastalarının tedavisinde edinilen deneyim sınırlıdır. EYLEA, aktif sistemik enfeksiyonlar görülen hastalarda veya retina dekolmanı ya da maküler delik gibi eş zamanlı göz hastalıkları olan hastalarda incelenmemiştir. Kontrol edilemeyen hipertansiyonu olan diyabet hastalarında EYLEA tedavisine dair deneyim yoktur. Bu tür hastalar tedavi edilirken, bu bilgi eksikliği doktor tarafından göz önünde bulundurulmalıdır.

Miyopik KNV'de EYLEA tedavisi ile ilgili olarak, Asyalı olmayan hastalar, miyopik KNV için daha önce tedavi görmüş hastalar ve ektrafoveal lezyonlu hastalar ile ilgili herhangi bir deneyim yoktur.

Bu tıbbi ürün her dozunda 1 mmol (23 mg)'den daha az sodyum ihtiva eder; yani esasında “sodyum içermez”.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Pediyatrik popülasyon

Avrupa İlaç Ajansı, yaş tip YBMD, dal RVT, santral RVT, DMÖ ve KNV popülasyonlarında pediatrik popülasyonun tüm alt gruplarında EYLEA ile yapılan çalışmaların sonuçlarını sunma yükümlülüğünden feragat etmiştir.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

EYLEA ile herhangi bir resmi ilaç etkileşim çalışması yürütülmemiştir.

Verteporfin fotodinamik tedavisi (PDT) ve EYLEA'nın birlikte kullanımı üzerine çalışılmamıştır, bu nedenle bir güvenlik profili oluşturulmamıştır.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: C

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar tedavi süresince sırasında ve son intravitreal EYLEA enjeksiyonundan sonra en az 3 ay boyunca etkili bir doğum kontrol yöntemi kullanmalıdır.

Gebelik dönemi

Afliberseptin gebe kadınlarda kullanımına ilişkin veri mevcut değildir.

Hayvanlardaki çalışmalar embriyo-fetal toksisitesi göstermiştir (Bkz. Bölüm 5.3).

Hayvanlar üzerinde yapılan araştırmalar, sistemik uygulama sonrasında üreme toksisitesinin bulunduğunu göstermiştir (Bkz. Bölüm 5.3).

EYLEA'nın anneye sağlayacağı potansiyel yarar, fetüs üzerindeki potansiyel riske ağır basmadığı sürece gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

Laktasyon dönemi

Afliberseptin insan sütüyle atılıp atılmadığı bilinmemektedir. Emzirilen çocuk için risk göz ardı edilmemelidir.

EYLEA'nın emzirme döneminde kullanılması önerilmemektedir. Emzirmenin çocuğa ve tedavinin anneye olan yararları dikkate alınarak, emzirmenin kesilmesi ya da EYLEA tedavisinin bırakılması yönünde bir karar verilmelidir.

Üreme yeteneği/Fertilite

Yüksek sistemik maruziyetin olduğu hayvanlar üzerinde yürütülen çalışmalardan elde edilen sonuçlar, afliberseptin erkek ve dişi fertilitasını bozabileceğini göstermektedir (Bkz. Bölüm 5.3). Çok düşük sistemik maruziyetin söz konusu olduğu oküler uygulamadan sonra bu etkilerin görülmesi beklenmemektedir.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

EYLEA'nın intravitreal enjeksiyon yoluyla uygulanmasından veya ilişkili göz muayenelerinden sonra hastalar, geçici görme bozuklukları yaşayabilir. Dolayısıyla hastalar, görme fonksiyonları yeterince düzelene kadar araç veya makine kullanmamalıdır.

4.8. İstenmeyen etkiler

Güvenlilik profilinin özeti:

Toplam 3102 hasta, sekiz adet faz III çalışmada güvenlik popülasyonunu oluşturmuştur. Bunlar arasından, 2501 hasta 2 mg'lık önerilen doz ile tedavi edilmiştir.

Çalışma gözünde enjeksiyon prosedürü ile ilişkili ciddi oküler advers reaksiyonlar, EYLEA uygulanan 1900 intravitreal enjeksiyonun 1'inden daha azında ortaya çıkmış ve körlük, katarakt, vitröz hemoraji, travmatik katarakt, retina dekolmanı, vitreus dekolmanı, endoftalmit ve intraoküler basınç artışını içermiştir (Bkz. Bölüm 4.4).

En sık görülen advers reaksiyonlar (EYLEA ile tedavi edilen hastaların en az %5'inde); konjunktival hemoraji (% 25), görme keskinliğinde azalma (% 11), göz ağrısı (% 10), göz içi basıncının yükselmesi (% 8), vitreus dekolmanı (%7.0), vitreusta uçuşan noktalar (% 7) ve kataraktır (%8).

Advers reaksiyonların listesi:

Aşağıda açıklanan güvenlilik verileri, yaş tip YBMD, SRVT, DRVT, DMÖ ve MKNV endikasyonlarında yapılmış sekiz adet faz III çalışmada bildirilen ve enjeksiyon prosedürü ya da tıbbi ürün ile nedensellik yönünden kabul edilebilir olasılığın söz konusu olduğu tüm advers reaksiyonları (ciddi ve ciddi olmayan) içermektedir.

Advers reaksiyonlar sistem organ sınıfına ve sıklığa göre, aşağıdaki şekilde listelenmiştir: Çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1000$ ila $< 1/100$); seyrek ($\geq 1/10.000$ ila $< 1/1000$); çok seyrek ($< 1/10.000$), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Her sıklık grubunda, advers ilaç reaksiyonları azalan ciddiyet sıralamasında sunulmuştur.

Bağıışıklık sistemi hastalıkları

Yaygın olmayan: Aşırı duyarlılık***

Göz hastalıkları

Çok yaygın: Konjunktival hemoraji, görme keskinliğinde azalma, göz ağrısı

Yaygın: Retina pigment epitelinin yırtılması*, retina pigment epitel dekolmanı*, retinal dejenerasyon, vitröz kanama, katarakt, kortikal katarakt, nükleer katarakt, subkapsüler katarakt, kornea erozyonu, kornea abrazyonu, göz içi basıncının yükselmesi (intraoküler basınç artışı), bulanık görme, vitreusta uçuşan noktalar, vitreus dekolmanı, enjeksiyon yerinde ağrı, gözlerde yabancı cisim hissi, lakrimasyon artışı, göz kapağında ödem, enjeksiyon yerinde hemoraji, punktat keratit, konjunktival hiperemi, oküler hiperemi

Yaygın olmayan: Endoftalmit**, retina dekolmanı, retina yırtılması, üveit, iritis, iridosiklit, lentiküler opasiteler, kornea epitel defekti, enjeksiyon yerinde iritasyon, gözde anormal his, göz kapağı iritasyonu, ön kamarada bulanıklık, kornea ödemi

Seyrek: Körlük, travmatik katarakt, vitrit, hipopiyon

* Yaş tip YBMD ile ilişkili olduğu bilinen durumlardır; sadece yaş tip YBMD çalışmalarında gözlenmiştir.

** Kültür pozitif ve kültür negatif endoftalmit

*** Pazarlama sonrası dönemde döküntü, pruritus, ürtiker dahil olmak üzere aşırı duyarlılık raporları ve ciddi anafilaktik / anaflaktoid reaksiyonların izole vakaları.

Seçili advers reaksiyonların tanımı:

Arteriyel tromboembolik olaylar

Yaş tip YBMD faz III çalışmalarında, antitrombotik ajan alan hastalarda konjunktival hemorajinin insidansında artış olmuştur. Bu insidans artışı ranibizumab ve EYLEA ile tedavi edilen hastalarda karşılaştırılabilir düzeydedir.

Arteriyel tromboembolik olaylar (ATE'ler), sistemik vasküler endotelyal büyüme faktörü (VEGF) inhibisyonu ile potansiyel ilişkili advers olaylardır. VEGF inhibitörlerinin intravitreal kullanımı sonrasında teorik olarak ATE riski bulunmaktadır.

Antitrombosit Çalışmacıları İşbirliği (Antiplatelet Trialists' Collaboration-APTC) tarafından tanımlanan kriterlere göre ATE'ler arasında ölümcül olmayan miyokard enfarktüsü, ölümcül olmayan inme ya da vasküler ölüm (bilinmeyen nedenlere bağlı ölümler dahil) yer alır. Faz III yaş tip YBMD çalışmalarında (VIEW1 ve VIEW2), 96 haftalık çalışma süresince EYLEA ile tedavi edilen birleştirilmiş hasta grubunda %3.3 (1824'te 60) olan ATE insidansı, ranibizumab ile tedavi edilen hastalarda %3.2 (595'te 19) olmuştur. DMÖ çalışmalarında ilk 100 hafta süresince karşılık gelen rakamlar % 6.4 (578'de 37) (Eylea) ve % 4.2 (287'de 12) (kontrol grubu) olmuştur (Bkz. Bölüm 5.1).

Faz III SRVT çalışmalarında (GALILEO ve COPERNICUS), 76/100 haftalık çalışma süresince ATE insidansı, en az bir EYLEA dozu ile tedavi edilen hastalarda %0.6 (317'de 2) iken sadece sham tedavisi uygulanan hasta grubunda %1.4 (142'de 2) olmuştur (Bkz. Bölüm 5.1) buna karşılık 52 hafta süren Faz III DRVT çalışması sırasında, %2,2'lik (92'de 2) kontrol grubu ile karşılaştırıldığında EYLEA ile tedavi olan hastalarda %0 (91'de 0) olmuştur (Bkz. Bölüm 5.1).

Miyopik KNV çalışmasında, ATE insidansı 48 haftalık çalışma süresi boyunca %1,1 (91'de 1) (EYLEA) iken; buna karşılık kontrol grubunda %0 (31'de 0) olmuştur.

Faz III DMÖ çalışmalarında (VISTA^{DME} ve VIVID^{DME}) 100 haftalık çalışma süresince ATE insidansı, EYLEA ile tedavi edilen hastaların birleşik grubunda %6.4 (578'de 37) olarak kaydedilirken, kontrol grubunda (lazer) %4.2 (287'de 12) olmuştur (Bkz. Bölüm 5.1).

Tüm terapötik proteinlerde olduğu gibi, EYLEA ile immünojenisite potansiyeli söz konusudur.

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar / risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99).

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Klinik çalışmalarda, aylık aralıklarla 4 mg'a kadar olan dozlar kullanılmış ve 8 mg ile münferit doz aşımı vakaları oluşmuştur.

Daha yüksek enjeksiyon hacmi ile doz aşımı, göz içi basıncını yükseltebilir. Bu nedenle, doz aşımı vakalarında göz içi basıncı takip edilmeli ve tedaviden sorumlu hekimin gerekli görmesi halinde uygun tedavi başlatılmalıdır.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Oftalmolojikler/Antineovaskülerizasyon ilaçları

ATC kodu: S01LA05

Aflibersept, insan IgG1'inin F_c kısmı ile birleştirilmiş insan vasküler endotelyal büyüme faktörü (VEGF) reseptör 1 ve 2'nin ekstraselüler domainlerinin parçalarından oluşan bir rekombinant füzyon proteinidir.

Aflibersept, Çin hamsteri over (CHO) K1 hücrelerinde rekombinant DNA teknolojisi ile üretilmiştir.

Aflibersept, VEGF-A'ya ve PlGF'ye, kendi doğal reseptörlerinden daha yüksek afinite ile bağlanan, çözünebilir tuzak (decoy) reseptör görevi görür ve böylelikle bu aynı kökten gelen VEGF reseptörlerinin bu proteinlere bağlanmasını ve aktivasyonunu inhibe edebilir.

Etki mekanizması:

Vasküler endotelyal büyüme faktörü-A (VEGF-A) ve plasental büyüme faktörü (PlGF), endotelyal hücrelerin güçlü mitojenik, kemotaktik ve vasküler geçirgenlik faktörleri olarak işlev görebilen anjiyogenik faktörlerden VEGF ailesinin üyeleridir. VEGF, endotelyal hücrelerin yüzeyinde bulunan iki reseptör tirozin kinaz (VEGFR-1 ve VEGFR-2) aracılığıyla etki gösterir. PlGF ise sadece, aynı zamanda lökositlerin de yüzeyinde bulunan VEGFR-1'e bağlanır. Bu reseptörlerin VEGF-A tarafından aşırı aktivasyonu, patolojik neovaskülerizasyon ve aşırı vasküler geçirgenlik ile sonuçlanabilir. PlGF bu proseslerde VEGF-A ile sinerji oluşturabilir ve ayrıca lökosit infiltrasyonunu ve vasküler inflamasyonu arttırdığı da bilinmektedir. Çeşitli oküler hastalıklar; patolojik neovaskülerizasyon, vasküler sızıntı ile ilişkilidir ve/veya bu hastalıklar görme kaybına neden olduğu düşünülen retina kalınlaşması ve retina ödemi ile sonuçlanabilir.

Aflibersept, VEGF-A'ya ve PlGF'ye, kendi doğal reseptörlerinden daha yüksek afinite ile bağlanan, çözünebilir tuzak (decoy) reseptör görevi görür ve böylelikle bu aynı kökten gelen VEGF reseptörlerinin bu proteinlere bağlanmasını ve aktivasyonunu inhibe edebilir. Klinik etki retinada görülmektedir.

Aflibersept, hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalarda bir dizi farklı oküler hastalık modelinde patolojik neovaskülerizasyonu ve vasküler sızıntıyı önleyebilmiştir. Örneğin, afliberseptin maymunlara intravitreal uygulanması, lazer hasarından sonra belirgin koroidal neovaskülerizasyon (KNV) gelişimini ve mevcut KNV lezyonlarından ters vasküler sızıntıyı önlemiştir.

Farmakodinamik etkiler:

Neovasküler (yaş tip) yaşa bağlı makula dejenerasyonu (yaş tip YBMD)

Yaş tip YBMD, patolojik KNV ile karakterizedir. KNV'den kan ve sıvı sızıntısı, retina ödeme ve/veya retina altı/retina içi kanamaya neden olarak görme keskinliğinde kayba yol açabilir.

EYLEA ile tedavi edilen hastalarda (birbirini takip eden üç ay süreyle ayda bir kez tek enjeksiyon, ardından her iki ayda bir tek enjeksiyon), tedaviye başladıktan kısa bir süre

sonra retina kalınlığı azalmış ve ortalama KNV boyutu küçülmüştür. Bu bulgular, her ay uygulanan 0.5 mg ranibizumab ile görülen bulgular ile uyumludur.

VIEW1 çalışmasında optik koherens tomografisi (OKT) ile retina kalınlığında tespit edilen ortalama azalmalar şu şekildedir: 52. haftada her iki ayda bir EYLEA 2 mg ve ranibizumab 0.5 mg/ay çalışma gruplarında sırasıyla -130 ve -129 mikrondur. Aynı zamanda, 52. haftadaki zaman noktasında VIEW2 çalışmasında da OKT ile retina kalınlığında tespit edilen ortalama azalmalar şu şekildedir: her iki ayda bir EYLEA 2 mg ve ranibizumab 0.5 mg/ay çalışma gruplarında sırasıyla -149 ve -139 mikrondur.

KNV boyutundaki küçülme ve retina kalınlığındaki azalma genellikle çalışmaların ikinci yılında da devam etmiştir.

Santral retinal ven tıkanıklığına (SRVT) ve dal retinal ven tıkanıklığına (DRVT) sekonder gelişen maküler ödem

SRVT ve DRVT’de retinal iskemi ortaya çıkar ve bu da sıkı bağlantıların bütünlüğünü bozan ve endotelial hücre proliferasyonunu teşvik eden VEGF salınımı için sinyal etkisi görür. VEGF'nin up-regülasyonu, kan retina bariyerinin bozulması ile ilişkilidir ve vasküler geçirgenlikteki bu artış retina ödemi, endotelial hücre büyümesinin stimülasyonu ve neovaskülarizasyon ile sonuçlanır.

EYLEA ile tedavi edilen hastalarda (altı ay süreyle ayda bir kez tek enjeksiyon), morfolojide (OKT ile ölçülen santral retina kalınlığı [SRK]) tutarlı, hızlı ve güçlü yanıt elde edilmiştir. Ortalama SRK’de düzelmeler 24. haftaya kadar devam etmiştir.

COPERNICUS ve GALILEO çalışmalarında (SRVT) SRK’deki başlangıç ile 24. hafta arasındaki ortalama azalma, her ay 2 mg EYLEA ile tedavi olan hastalarda kontrol grubuna kıyasla anlamlı olacak derecede daha yüksek olmuştur (COPERNICUS çalışmasında -457 mikrona karşılık -145 mikron ve GALILEO çalışmasında -449 mikrona karşılık -169 mikron).

VIBRANT çalışmasında (DRVT) SRK’deki başlangıç ile 24. hafta arasındaki ortalama azalma, her ay 2 mg EYLEA ile tedavi olan hastalarda kontrol grubuna kıyasla anlamlı olacak derecede daha yüksek olmuştur (-280 mikrona karşılık -128 mikron). Başlangıç değerinin altına inen bu azalmalar çalışma sonuna kadar, yani COPERNICUS çalışmasında 100. haftaya, GALILEO çalışmasında 76. haftaya ve VIBRANT çalışmasında 52. haftaya kadar devam etmiştir.

Tablo 1: GALILEO ve COPERNICUS çalışmalarında 24., 52. ve 76/100 haftalardaki farmakodinamik parametre (LOCF ile Tam Analiz Seti)

Etkililik Sonuçları	COPERNICUS					
	24 Hafta		52 Hafta		100 Hafta	
	Kontrol (N=65)	EYLEA 2 mg Q4 (N=112)	Kontrol ^{C)} (N=65)	EYLEA 2 mg (N=112)	Kontrol ^{C,D)} (N=65)	EYLEA ^{D)} 2 mg (N =112)
Retina kalınlığında başlangıça göre ortalama değişiklik	-145	-457	-382	-413	-343	-390
Ortalama LS'de fark ^{A,B)} (%95 GA) p-değeri		-312 (-389, -234) p<0.0001		-28 (-121, 64) p=0.5460		-45 (-142,53) P=0.3661

Etkililik Sonuçları	GALILEO					
	24 Hafta		52 Hafta		76 Hafta	
	Kontrol (N =67)	EYLEA 2 mg Q4 (N =103)	Kontrol (N =67)	EYLEA 2 mg (N =103)	Kontrol ^{E)} (N =67)	EYLEA ^{E)} 2 mg (N =103)
Retina kalınlığında başlangıça göre ortalama değişiklik	-169	-449	-219	-424	-306	-389
Ortalama LS'de fark ^{A,B)} (%95 GA) p-değeri		-239 (-286, -193) p<0.0001		-167 (-217, -118) p<0.0001		-44 (-99,10) P=0.1122

A) Fark = EYLEA 2 mg Q4 – kontrol

B) LS: En küçük kareler ortalama farkı ve güven aralığı (GA), ANCOVA modeline dayalı olup başlangıç değeri eş değişkendir (co-variate) ve faktörler tedavi grubu, bölge (COPERNICUS için Amerika'ya karşılık diğer ülkeler ve GALILEO için Avrupa'ya karşılık Asya/Pasifik) ve başlangıç EDGK kategorisidir (>20/200 ve ≤20/200).

C) COPERNICUS çalışmasında, kontrol grubu hastaları 24. hafta ile 52. hafta arasında sıklığı 4 haftada bir olmak üzere, ihtiyaç duyulduğunda (görüldüğünde) EYLEA alabilmiştir; hastalar için her 4 haftada bir ziyaret yapılmıştır.

- ^{D)} COPERNICUS çalışmasında, hem kontrol grubu hem de EYLEA 2 mg hastaları 52. hafta ile 96. hafta arasında sıklığı 4 haftada bir olmak üzere, ihtiyaç duyulduğunda (görülmediğinde) EYLEA 2 mg almıştır; hastalar için üç ayda bir zorunlu ziyaret koyulmuştur ancak gerekirse 4 haftada bir olmak üzere ziyaret gerçekleştirilmiştir.
- ^{E)} GALILEO çalışmasında, hem kontrol grubu hem de EYLEA 2 mg hastaları 52. hafta ile 68. hafta arasında 8 haftada bir, ihtiyaç duyulduğunda (görülmediğinde) EYLEA 2 mg almıştır; hastalar için her 8 haftada bir zorunlu ziyaret koyulmuştur.

Diyabetik maküler ödem

Diyabetik maküler ödem, vazopermeabilite artışı ve görme keskinliğinde kayıpla sonuçlanabilecek retinal kapillerde hasar ile karakterizedir.

EYLEA ile tedavi edilen hastalarda, tedavi başladıktan kısa süre sonra optik koherens tomografi (OKT) ile değerlendirildiği üzere, morfolojide (santral retina kalınlığı [SRK]) hızlı ve güçlü bir yanıt görülmüştür. SRK'de başlangıçtan 52. haftaya kadar görülen ortalama değişiklik, istatistiksel olarak anlamlı ölçüde EYLEA lehine olmuştur.

VIVID-DME çalışmasında, SRK'da ortalama azalmalar olmuştur (EYLEA 2Q8 ve lazer grubu için 52. haftada sırasıyla -192.4 ve -66.2 mikron). Aynı şekilde; VISTA-DME çalışmasında da, SRK'da ortalama azalmalar olmuştur (EYLEA 2Q8 ve lazer grubu için sırasıyla -183.1 ve -73.3 mikron 52. haftada).

Miyopik koroidal neovaskülarizasyon

Miyopik koroidal neovaskülarizasyon (miyopik KNV), patolojik miyopu olan erişkinlerdeki görme kaybının en yaygın nedenidir. Bruch membranı rüptürüne bağlı olarak yara iyileşmesi mekanizması olarak gelişir ve patolojik miyopide görmeyi en çok tehdit eden olay olarak tanımlanır.

MYRROR çalışmasında EYLEA ile tedavi edilen hastalarda (terapinin başlangıcında bir enjeksiyon yapılmış, hastalığın sürmesi veya nüksetmesi halinde ek enjeksiyonlar yapılmıştır) çalışma başladıktan kısa bir süre sonra OKT ile değerlendirilen retinal kalınlık ve ortalama KNV lezyon boyutu azalmıştır. SRK'da başlangıç ile 24.haftaya kadar süren değişimin ortalaması EYLEA'nın lehine olacak şekilde istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (2mg EYLEA alan tedavi grubu ve kontrol grubu için sırasıyla -79 mikron ve -4 mikron). 2mg EYLEA alan grupta retinal kalınlıkta başlangıç noktasına göre azalma 48 hafta boyunca sürdürülmüştür.

Klinik etkililik ve güvenlilik:

Neovasküler (yaş tip) yaşa bağlı makula dejenerasyonu (yaş tip YBMD)

EYLEA'nın etkililiği ve güvenliliği, yaş tip YBMD'si olan hastalar ile yapılan randomize, çok merkezli, çift kör, aktif kontrollü iki çalışmada değerlendirilmiştir. Bu iki çalışmada (VIEW1 ve VIEW2) toplam 2412 hasta tedavi edilmiş ve etkililik açısından değerlendirilebilir olmuştur (1817'si EYLEA ile). Her bir çalışmada hastalar aşağıdaki 1'den 4'e kadar olan doz rejimlerinden birine 1:1:1:1 oranında randomize edilmiştir:

- 1) Ayda bir 3 başlangıç dozundan sonra, her 8 haftada bir 2 mg dozunda uygulanan EYLEA (EYLEA 2Q8),
- 2) Her dört haftada bir 2 mg dozunda uygulanan EYLEA (EYLEA 2Q4),
- 3) Her dört haftada bir 0.5 mg dozunda uygulanan EYLEA (EYLEA 0.5Q4),
- 4) Her dört haftada bir 0.5 mg dozunda uygulanan ranibizumab (Ranibizumab 0.5Q4).

Hastaların yaşları 49 ila 99 arasında değışmekte olup, ortalama yaş 76'dır.

Hastalar çalışmaların ikinci yılında, başlangıçta randomize edildikleri dozaj miktarını almaya devam etmiştir; ancak bu rejim, protokolde tanımlandığı şekilde, görsel ve anatomik sonuçların değeriendirilmesi doğrultusunda karar verilen ve maksimum 12 haftalık uygulama aralığı olacak şekilde değıştirilmiş bir dozlama programıyla uygulanmıştır.

Çalışmaların ikinci yılında, ilk olarak EYLEA 2Q8 ile tedavi edilmiş olan hastalar arasında çalışmaların ikinci yılını tamamlayanların %90'ı 6 veya daha az doz alırken %72'si 4 veya daha az doz almıştır.

Her iki çalışmada da birincil etkililik sonlanım noktası, "Protokole Göre Tedavi" grubunda görüşün korunduğu hastaların oranı olmuş, görüşün korunması, başlangıca göre 52. haftada görme keskinliğinde 15 harften daha az bir kayıp olarak tanımlanmıştır.

VIEW1 çalışmasında 52. haftada EYLEA 2Q8 tedavi grubundaki hastaların %95.1'inde, görüş korunurken, aynı oran ranibizumab 0.5Q4 grubundaki hastalarda %94.4 olmuştur. EYLEA tedavisinin, ranibizumaba kıyasla daha düşük (non-inferior) olmadığı ve klinik olarak eşdeğer etkililikte olduğu gösterilmiştir.

VIEW2 çalışmasında 52. haftada EYLEA 2Q8 tedavi grubundaki hastaların %95.6'sında, görüş korunurken, aynı oran ranibizumab 0.5Q4 grubundaki hastalarda %94.4 olmuştur. Tüm EYLEA tedavi gruplarında, ranibizumab 0.5Q4 grubuna kıyasla daha düşük (non-inferior) olmadığı ve klinik olarak eşdeğer etkililikte olduğu gösterilmiştir.

Her iki çalışmanın birleştirilmiş analizlerinin ayrıntılı sonuçları aşağıdaki tablo 2'de ve şekil 1'de gösterilmektedir.

Tablo 2: 52. hafta (primer analiz) ve 96. hafta etkililik sonuçları; VIEW1 ve VIEW2 çalışmalarının birleştirilmiş verileri^{B)}

Etkililik Sonucu	EYLEA 2 mg Q8 ^{E)} (N=607)		EYLEA 2 mg Q4 (N=613)		Ranibizumab 0.5 mg Q4 (N =595)	
	52 Hafta	96 Hafta ^{G)}	52 Hafta	96 Hafta ^{G)}	52 Hafta	96 Hafta ^{G)}
Ortalama enjeksiyon sayısı	7.6	11.2	12.3	16	12.3	16.5
İkinci yıl (52-96 Hafta) boyunca ortalama enjeksiyon sayısı		4.2		4.1		4.7
Görme keskinliğinin korunduğu hasta oranı (EDGK ^{A)} <15 harf kaybı) (Protokole Göre Tedavi)	% 95.33 ^{B)}	% 92.42	% 95.35 ^{B)}	% 92.17	% 94.42 ^{B)}	% 91.60
Fark ^{C)} (%95 GA) ^{D)}	%0.9 (-1.7, 3.5) ^{F)}	%0.8 (-2.3, 3.8) ^{F)}	%0.9 (-1.7, 3.5) ^{F)}	%0.6 (-2.5, 3.6) ^{F)}		
EDGK'de ETDRS ^{A)} harf skoru ile ölçülen başlangıca göre ortalama değişiklik	8.40	7.62	9.26	7.60	8.74	7.89
LS ^{A)} ortalama değişiklik (ETDRS harfleri) ^{C)} farkı (%95 GA) ^{D)}	-0.32 (-1.87, 1.23)	-0.25 (-1.98, 1.49)	0.60 (-0.94, 2.14)	-0.20 (-1.93, 1.53)		
Başlangıca göre en az 15 harf görme kazancı olan hasta oranı	% 30.97	% 33.44	% 33.44	% 31.16	% 32.44	% 31.60
Fark ^{C)} (%95 GA) ^{D)}	-%1.5 (-6.8, 3.8)	%1.8 (-3.5, 7.1)	%1.0 (-4.3, 6.3)	- %0.4 (-5.6, 4.8)		

^{A)} EDGK: En İyi Düzeltilmiş Görme Keskinliği

ETDRS: Erken Tedavi Diyabetik Retinopati Çalışması

LS: ANCOVA ile elde edilen en küçük kareler ortalamaları

^{B)} Tam Analiz Seti (FAS), İleri Taşınmış Son Gözlem (LOCF), Protokole Göre Tedaviyi (PPS) oluşturan, 52. haftada görme keskinliğinin korunduğu hastaların oranı hariç tüm analizler için

^{C)} Fark = EYLEA grubu değeri – ranibizumab grubu değeri. Pozitif değer EYLEA lehinedir.

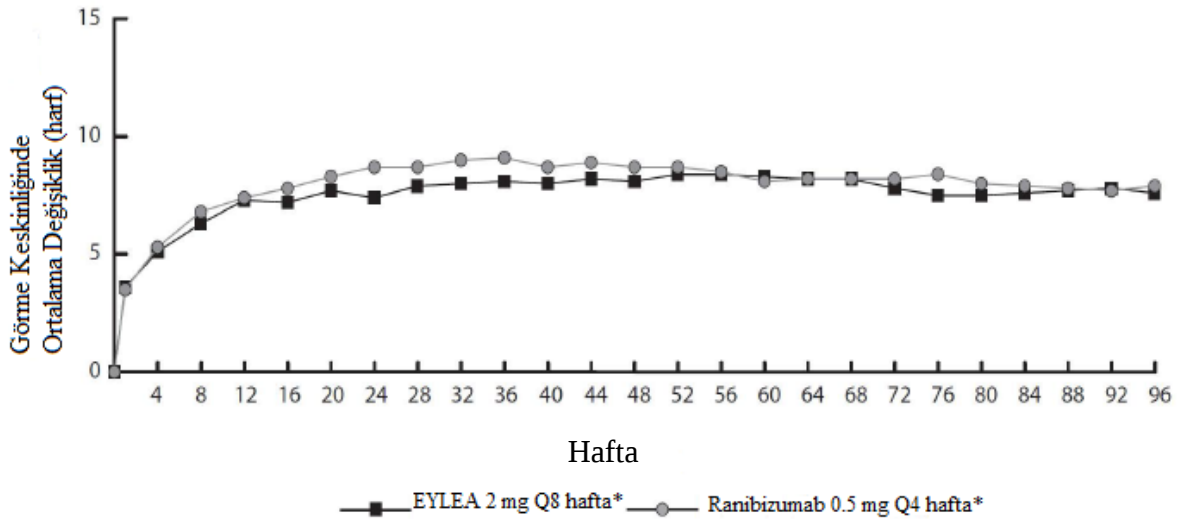
^{D)} Normal yaklaşım ile hesaplanan güven aralığı (GA)

^{E)} Üç aylık doz ile tedavi başlatıldıktan sonra

^{F)} Tamamen -%10 üzerinde olan bir güven aralığı değeri, EYLEA'nın ranibizumabdan daha düşük etkinlikte olmadığını (non-inferior) gösterir.

^{G)} 52. haftanın başlangıcında, önceden belirlenen ve yeniden tedavi kriterlerini temel alan 12 haftadan daha seyrek olmayacak şekilde 4 haftalık sıklıklarla dozlanan hastaların yer aldığı tüm gruplar, değiştirilmiş üç aylık tedavi paradigması kullanılarak tedavi edilmiştir.

Şekil 1: Başlangıca göre 96. haftaya kadar olan zaman içerisinde görme keskinliğindeki ortalama değişiklik; VIEW1 ve VIEW2 çalışmalarının birleştirilmiş verileri



*) Başlangıçtan 52.haftaya kadar, EYLEA 3 aylık başlangıç dozunu takiben her 8 haftada bir uygulanmıştır. Başlangıçtan 52.haftaya kadar, ranibizumab 0.5 mg her 4 haftada bir uygulanmıştır. 52. haftanın başlangıcında, önceden belirlenen ve yeniden tedavi kriterlerini temel alan 12 haftadan daha seyrek olmayacak şekilde 4 haftalık sıklıklarla dozlanan hastaların yer aldığı tüm gruplar, değiştirilmiş üç aylık tedavi paradigması kullanılarak tedavi edilmiştir.

Başlangıç düzeyinden en az 15 harf kazanan 96 haftadaki hastaların oranı EYLEA 2Q8 grubunda %33.44 ve ranibizumab 0.5Q4 grubunda %31.60 olmuştur.

VIEW1 ve VIEW2 çalışmalarının birleştirilmiş veri analizlerinde, önceden belirlenmiş ikincil etkinlik sonlanım noktası olan Ulusal Göz Hastalıkları Enstitüsü Görme İşlevi Ölçeğinde (NEI VFQ-25) başlangıca göre klinik olarak anlamlı değişiklikler göstermiştir. Bu değişikliklerin boyutu, yayımlanmış olan çalışmalarda görülenler ile benzerdir ve EDGK'de 15 harflik kazanca karşılık gelmektedir.

Başlangıca göre 52. haftada NEI VFQ-25 toplam skoru ve alt ölçeklerinde (yakın aktiviteler, uzak aktiviteler ve görmeye spesifik bağımlılık) değişiklikler açısından EYLEA ve referans ürün ranibizumab arasında klinik olarak anlamlı farklılıklar bulunmamıştır.

Her iki çalışmadaki tüm doz gruplarında ortalama KNV anlanındaki düşüşler belirgindir.

Her bir çalışmada ve birleştirilmiş analizlerde değerlendirilebilen tüm alt gruplarda (örn., yaş, cinsiyet, ırk, başlangıçtaki görme keskinliği, lezyon tipi, lezyon büyüklüğü) etkinlik bulguları, genel popülasyonlardaki bulgular ile uyumlu olmuştur.

Çalışmaların ikinci yıllarında, etkinlik genellikle 96. haftadaki son değerlendirmeye kadar sürdürülmüştür.

Çalışmaların ikinci yılında, hastaların %2-4'ünde aylık olarak tüm enjeksiyonlar gerekmiştir ve hastaların üçte birinde sadece bir aylık bir tedavi aralığıyla en az bir enjeksiyon gerekmiştir.

Geriyatrik hastalar:

Yaş tip YBMD klinik çalışmalarında, EYLEA tedavisine randomize edilen hastaların yaklaşık %89'u (1616/1817) 65 yaş ve üzeri, yaklaşık %63'ü (1139/1817) 75 yaş ve üzeri olgulardır.

Santral retinal ven tıkanıklığına (SRVT) sekonder gelişen maküler ödem

EYLEA'nın etkililiği ve güvenliliği, SRVT'ye sekonder gelişen maküler ödemin görüldüğü hastalar ile yapılan randomize, çok merkezli, çift kör, sham kontrollü iki çalışmada değerlendirilmiştir. Bu iki çalışmada (COPERNICUS ve GALILEO) toplam 358 hasta tedavi edilmiş (217'si EYLEA ile) ve etkililik açısından değerlendirilebilir olmuştur. Her iki çalışmada hastalar her 4 haftada bir 2 mg EYLEA (2Q4) ya da toplamda 6 enjeksiyon olacak şekilde her 4 haftada bir sham enjeksiyonları alacakları kontrol gruplarına 3:2 oranında randomize edilmiştir.

Ayda bir uygulanan 6 enjeksiyondan sonra hastalara sadece önceden belirlenmiş olan yeniden tedavi kriterlerini karşılamaları halinde tedavi uygulanmış, GALILEO çalışmasında 52. haftaya kadar sham almaya devam eden kontrol grubu hastaları (kontrol-kontrol) bunun dışında tutulmuştur. Bu zaman noktasından başlanarak önceden belirlenmiş olan kriterleri karşılamaları halinde tüm hastalara tedavi uygulanmıştır.

Hastaların yaşları 22 ila 89 arasında değişmekte olup, ortalama yaş 64'tür.

Her iki çalışmada da birincil etkililik sonlanım noktası, başlangıca göre 24. haftada EDGK'de en az 15 harf kazancı olan hastaların oranı olmuştur.

Hem COPERNICUS hem de GALILEO çalışmalarında başlangıca göre 24. haftadaki görme keskinliğindeki değişiklik, ikincil etkililik değişkeni olmuştur.

Her iki çalışmada da tedavi grupları arasındaki fark, EYLEA lehine istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Her iki pivot çalışmada, görüş keskinliğindeki maksimum iyileşme 3. ayda elde edilmiş, ardından 6. aya kadar görüş keskinliği ve santral retina kalınlığı üzerindeki etki stabilize olmuştur. İstatistiksel olarak anlamlı bu farklılık 52. haftaya kadar sürdürülmüştür.

Her iki çalışmanın analizlerinin ayrıntılı sonuçları aşağıdaki tablo 3'de ve şekil 2'de gösterilmektedir.

Tablo 3: GALILEO ve COPERNICUS çalışmalarında 24. hafta, 52. hafta ve 76/100. hafta (LOCF^C ile Tam Analiz Seti^C) etkililik sonuçları

Etkililik Sonuçları	COPERNICUS					
	24 Hafta		52 Hafta		100 Hafta	
	Kontrol (N=73)	EYLEA 2 mg Q4 (N =114)	Kontrol ^E) (N =73)	EYLEA 2 mg (N =114)	Kontrol ^{E,F} (N =73)	EYLEA ^F 2 mg (N =114)
EDGK ^C 'de başlangıca göre en az 15 harf kazanan hasta oranı	%12	%56	%30	%55	%23.3	%49.1
Ağırlıklı fark ^{A,B} (%95 GA)		%44.8 (33.0, 56.6)		%25.9 (11.8, 40.1)		%26.7 (13.1, 40.3)
p değeri		p<0.0001		p=0.0006		p=0.0003
EDGK'de ETDRS ^C harf skoru ile ölçülen başlangıca göre ortalama değişiklik (SS)	-4.0 (18.0)	17.3 (12.8)	3.8 (17.1)	16.2 (17.4)	1.5 (17.7)	13.0 (17.7)
Ortalama LS'de fark ^{A,C,D} (%95 GA) p değeri		21.7 (17.4, 26.0) p<0.0001		12.7 (7.7, 17.7) p<0.0001		11.8 (6.7-17.0) p<0.0001

Etkililik Sonuçları	GALILEO					
	24 Hafta		52 Hafta		76 Hafta	
	Kontrol (N =68)	EYLEA 2 mg Q4 (N =103)	Kontrol (N =68)	EYLEA 2 mg (N =103)	Kontrol ^{G)} (N =68)	EYLEA ^{G)} 2 mg (N =103)
EDGK ^{C)} 'de başlangıca göre en az 15 harf kazanan hasta oranı	%22	%60	%32	%60	%29.4	%57.3
Ağırlıklı fark A,B) (%95 GA)		%38.3 (24.4, 52.1)		%27.9 (13.0, 42.7)		%28 (13.3, 42.6)
p değeri		p<0.0001		p=0.0004		p=0.0004
EDGK'de ETDRS ^{C)} harf skoru ile ölçülen başlangıca göre ortalama değişiklik (SS)	3.3 (14.1)	18.0 (12.2)	3.8 (18.1)	16.9 (14.8)	6.2 (17.7)	13.7 (17.8)
Ortalama LS'de fark A,C,D) (%95 GA)		14.7 (10.8, 18.7)		13.2 (8.2, 18.2)		7.6 (2.1, 13.1)
p değeri		p<0.0001		p<0.0001		p=0.0070

A) Fark = EYLEA 2 mg Q4 hafta – kontrol

B) Fark ve güven aralığı (GA), bölge (COPERNICUS için Amerika'ya karşılık diğer ülkeler ve GALILEO için Avrupa'ya karşılık Asya/Pasifik) ve başlangıç EDGK kategorisi (>20/200 ve ≤20/200) için ayarlanmış Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) testi kullanılarak hesaplanır.

C) EDGK: En İyi Düzeltilmiş Görme Keskinliği
ETDRS: Erken Tedavi Diyabetik Retinopati Çalışması
LOCF: İleri Taşınmış Son Gözlem
SS: Standart Sapma
LS: ANCOVA ile elde edilen en küçük kareler ortalamaları

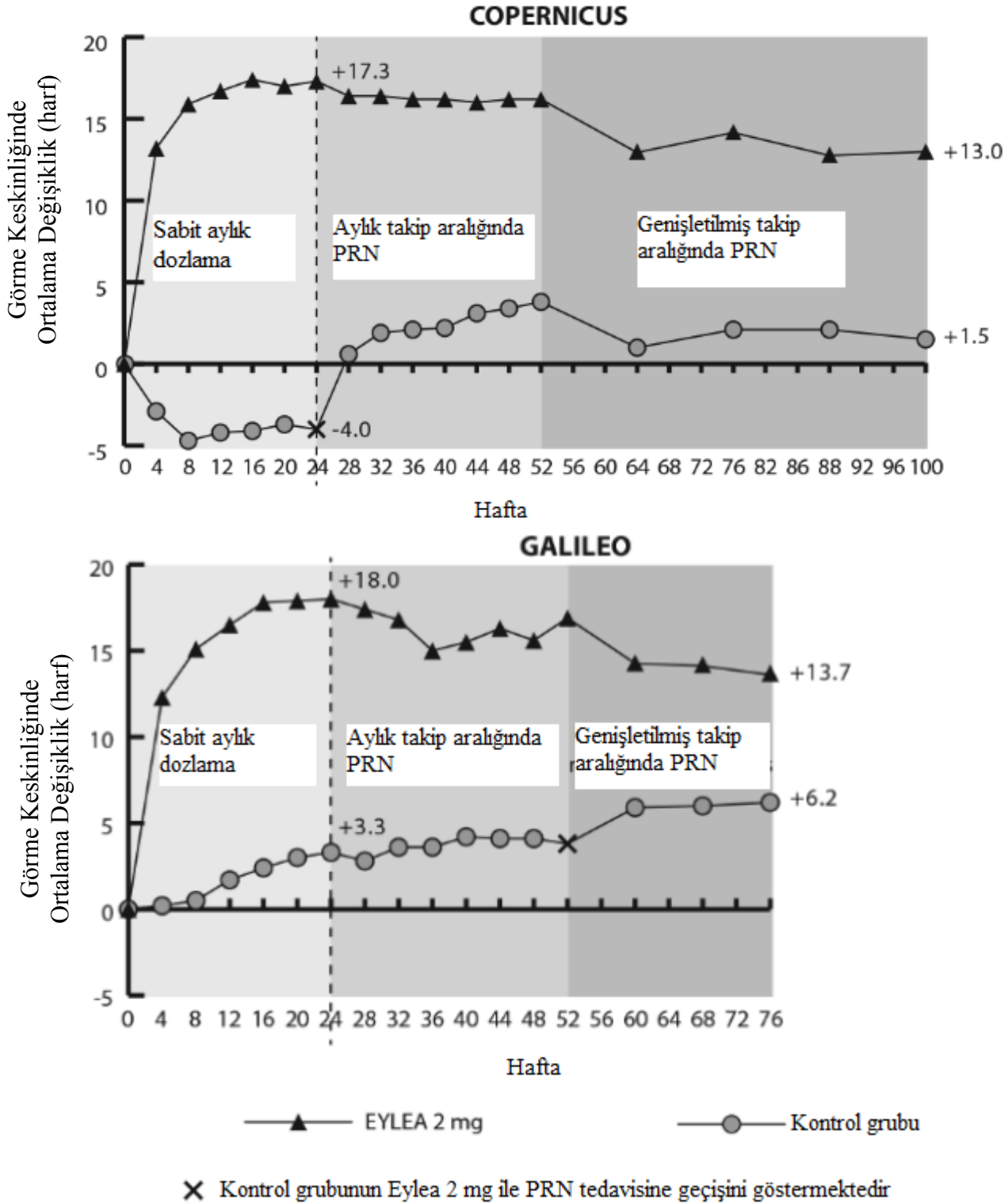
D) LS ortalama farkı ve güven aralığı (GA), ANCOVA modeline dayalı olup faktörler tedavi grubu, bölge (COPERNICUS için Amerika'ya karşılık diğer ülkeler ve GALILEO için Avrupa'ya karşılık Asya/Pasifik) ve başlangıç EDGK kategorisidir (>20/200 ve ≤20/200).

E) COPERNICUS çalışmasında, kontrol grubu hastaları 24. hafta ile 52. hafta arasında sıklığı 4 haftada bir olmak üzere, ihtiyaç bazında EYLEA alabilmiştir; hastalar için her 4 haftada bir ziyaret koyulmuştur.

F) COPERNICUS çalışmasında, hem kontrol grubu hem de EYLEA 2 mg hastaları 52. hafta ile 96. hafta arasında sıklığı 4 haftada bir olmak üzere, ihtiyaç bazında EYLEA 2 mg almıştır; hastalar için üç ayda bir zorunlu ziyaret koyulmuştur ancak gerekirse 4 haftada bir olmak üzere ziyaret gerçekleştirilmiştir.

G) GALILEO çalışmasında, hem kontrol grubu hem de EYLEA 2 mg hastaları 52. Hafta ile 68. Hafta arasında 8 haftada bir, ihtiyaç bazında EYLEA 2 mg almıştır; hastalar için her 8 haftada bir zorunlu ziyaret koyulmuştur.

Şekil 2: GALILEO ve COPERNICUS çalışmalarında tedavi grubunda başlangıça göre 76/100. haftaya kadar olan zaman içerisinde görme keskinliğindeki ortalama değişiklik (Tam Analiz Seti, LOCF)



EYLEA grubunda başlangıçta perfüze hasta oranı COPERNICUS çalışmasında % 67,5 (n = 77) ve GALILEO çalışmasında % 86,4 (n = 89) olmuştur. Bu 2 çalışmada, perfüze hasta oranı 76/100. haftada aynı kalmış veya artmıştır.

EYLEA tedavisinin görme fonksiyonu üzerindeki faydalı etkisi, perfüze ve non-perfüze hastalardan oluşan başlangıç alt gruplarında benzerdir.

COPERNICUS ve GALILEO çalışmalarının birleşik veri analizinde, EYLEA önceden belirlenen Ulusal Göz Sağlığı Enstitüsü Görme Fonksiyonu Anketi (NEI VFQ-25) sekonder etkililik sonlanım noktasında başlangıca göre klinik olarak anlamlı değişiklikler göstermiştir. Bu değişikliklerin büyüklüğü yayınlanmış çalışmalarda görülene benzer olup, En İyi Düzeltilmiş Görme Keskinliğinde (EDGK) 15 harf kazanıma karşılık gelmiştir.

Her bir çalışmada, değerlendirilebilen tüm alt gruplardaki (örn., yaş, cinsiyet, ırk, başlangıçtaki görme keskinliği, retinal perfüzyon durumu, SRVT süresi) tedavi etkileri iki çalışmada da genel popülasyonlardaki bulgular ile uyumlu olmuştur.

Geriatrik hastalar:

SRVT klinik çalışmalarında, EYLEA tedavisine randomize edilen hastaların yaklaşık %52'si (112/217) 65 yaş ve üzeri, yaklaşık %18'i (38/217) 75 yaş ve üzeri olgulardır.

Dal retinal ven tıkanıklığına (DRVT) sekonder gelişen maküler ödem

EYLEA'nın güvenliliği ve etkililiği; Herni-Retinal Ven Tıkanıklığını da içeren DRVT'ye sekonder gelişen maküler ödemi olan hastalar ile yapılan randomize, çok merkezli, çift maskeli, aktif kontrollü çalışma ile değerlendirilmiştir. VIBRANT çalışmasında toplamda 181 hasta tedavi edilmiştir ve etkililik için değerlendirilebilir (EYLEA ile 91) olmuştur. Çalışmada, hastalara 1:1 oranında ve rastgele olacak şekilde ya 6 tane aylık başlangıç enjeksiyonunu takiben her 8 haftada bir 2mg Eylea uygulanmıştır ya da başlangıçta lazer fotoagülasyon uygulanmıştır (lazer kontrol grubu). Lazer kontrol grubundaki hastalar, gerekli olduğunda 12. haftanın başında ek lazer fotoagülasyonu ('lazer kurtarma tedavisi' olarak anılmaktadır) alabilmiştir. Lazer fotoagülasyonu Hafta 12 ile 24. haftanın başında, lazer tedavi grubundaki hastalar arasında minimum aralık 12 hafta olmuştur. 24. haftanın başında, lazer tedavi grubundaki hastalar Eylea ile kurtarma tedavisi alabilmiştir. Bu kurtarma tedavisi, önceden b Kontrol grubu : göre 3 ay süreyle her 4 haftada bir uygulanmış, ardından her 8 haftada bir intravitreal enjeksiyon yapılmıştır.

Hastaların yaşı 42 ila 94 arasında değişmekte olup; yaş ortalaması ise 65'tir.

VIBRANT çalışmasında, primer etkililik sonlanım noktası, başlangıca kıyasla EDGK'de 24. haftada en az 15 harf kazanan hastaların oranı olmuştur. 24. haftada; primer sonlanım noktası açısından EYLEA grubu, lazer kontrol grubundan üstün olmuştur.

VIBRANT çalışmasında, 24. haftada görme keskinliğinin başlangıca göre değişimi sekonder etkililik değişkenidir. Çalışma grupları arasındaki fark, istatistiksel olarak anlamlı ölçüde EYLEA'nın lehine gerçekleşmiştir. Görsel iyileşmenin seyri hızlı olmuş ve maksimal iyileşme 3. ayda gerçekleşmiş olup, görme keskinliğini stabilize eden etki görülmüştür.

Santral retinal kalınlıkta 6. aya kadar iyileşme devam etmiş ve ardından bu etki 12. aya kadar sürdürülmüştür.

Lazer grubunda 67 hasta, 24. haftanın başında EYLEA'lı kurtarma tedavisi almıştır (Aktif Kontrol/ Eylea 2mg grup). Bu tedavi grubunda görme keskinliği, 24 haftadan 52.haftaya kadar 5 harf artmıştır.

VIBRANT çalışmasının analizinden elde edilen detaylı sonuçlar, aşağıda Tablo 4 ve Şekil 3'te gösterilmektedir.

Tablo 4: VIBRANT çalışmasında 24 ve 52. haftadaki (LOCF ile Tam Analiz Seti) etkililik sonuçları

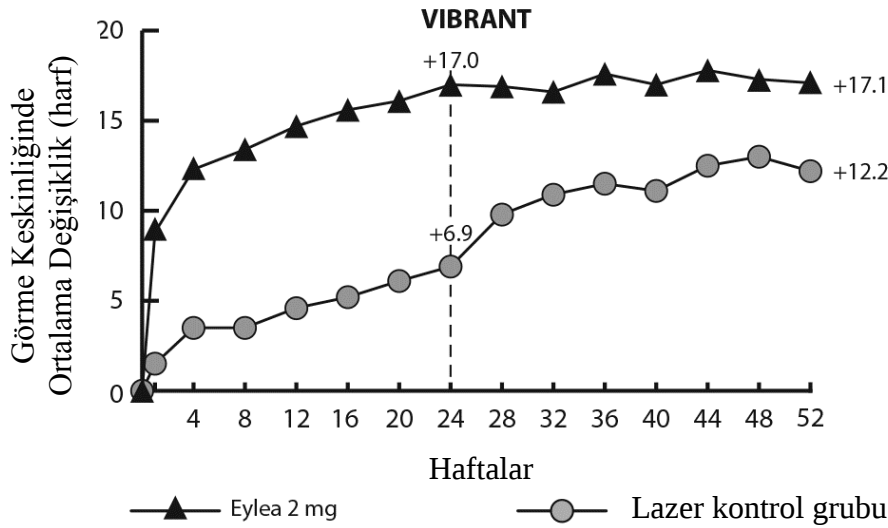
Etkililik Sonuçları	VIBRANT			
	24 hafta		52 hafta	
	EYLEA 2mg Q4 (N = 91)	Aktif Kontrol (lazer) (N = 90)	EYLEA 2mg Q8 (N = 91) ^{D)}	Aktif Kontrol (lazer) /EYLEA 2mg ^{E)} (N = 90)
EDGK'de başlangıca göre en az 15 harf kazanan hastaların oranı (%)	%52.7	%26.7	%57.1	%41.1
Ağırlıklı Fark ^{A,B} (%) (%95 GA) p-değeri	%26.6 (13.0,40.1) p=0.0003		%16.2 (2.0, 30.5) p=0.0296	
ETDRS harf skoruna göre ölçülen EDGK'de başlangıca göre ortalama değişiklik	17.0 (11.9)	6.9 (12.9)	17.1 (13.1)	12.2 (11.9)
LS ortalamasındaki farklılık ^{A,C} (%) (%95 GA) p-değeri	10.5 (7.1, 14.0) p<0.0001		5.2 (1.7, 8.7) p=0.0035 ^{F)}	

A) Fark = EYLEA 2 mg Q4 hafta –Lazer Kontrol

B) Fark ve %95 güven aralığı (GA), (Kuzey Amerika'ya karşılık Japonya) ve başlangıç EDGK kategorisi (> 20/200 ve ≤ 20/200) için ayarlanmış Mantel-Haenszel ağırlık şeması kullanılarak hesaplanmıştır.

- C) LS ortalama fark ve %95 GA, sabit etkiler olarak tedavi grubu, başlangıç EDGK kategorisi ($> 20/200$ ve $\leq 20/200$) ve bölge (Kuzey Amerika'ya karşılık Japonya)ve orta değişken olarak başlangıç noktası EDGK ile birlikte bir ANCOVA modeline dayanmaktadır.
- D) EYLEA tedavi grubunda bütün katılımcılar için tedavi aralığı 24.hafta ila 48.hafta arasında 4 haftadan 8 haftaya uzatılmıştır.
- E) 24.haftanın başında, lazer grubundaki katılımcılar önceden belirlenen kriterlerden en az birini karşıladıklarında EYLEA'lı kurtarma tedavisini alabilmiştir. Bu gruptaki toplam 67 katılımcının tamamı EYLEA kurtarma tedavisi almıştır. EYLEA'lı sabit rejimli kurtarma tedavisinde, her 4 haftada bir 3 kez 2mg EYLEA ile başlanmış, bunu 8 haftada bir yapılan enjeksiyonlar takip etmiştir.
- F) Nominal p-değeri

Şekil 3: VIBRANT Çalışmasında başlangıç noktasından 52.haftaya kadar olan ve ETDRS Harf Skoru ile ölçülen EDGK'deki ortalama değişim



Başlangıçta, EYLEA ve lazer gruplarındaki perfüze hastaların oranı sırasıyla %60 ve %68'dir. 24. haftada ise bu oranlar sırasıyla %80 ve %67 olarak gerçekleşmiştir. EYLEA grubundaki perfüze hasta oranı 52 hafta boyunca sürdürülmüştür. Hastaların EYLEA'lı kurtarma tedavisi için elverişli olduğu lazer grubunda, 24.haftadan itibaren perfüze hastaların oranı 52.hafta itibari ile %78'e yükselmiştir.

Geriyatrik hastalar:

DRVT çalışmasında, EYLEA tedavisi için randomize edilmiş hastaların yaklaşık olarak %58'i (53/91) 65 yaş ve üzeri; yaklaşık olarak %23 (21/91) ise 75 yaş ve üzeri olgulardır.

Diyabetik Maküler Ödem

EYLEA'nın güvenliliği ve etkililiği, DMÖ hastalarıyla yapılan iki randomize, çok merkezli, çift maskeli, aktif kontrollü çalışmada değerlendirilmiştir. Toplam 862 randomize ve tedavi edilen hasta etkililik açısından değerlendirilebilmiştir. Bu hastalardan, 576 tanesi iki çalışmada (VIVID^{DME} ve VISTA^{DME}) EYLEA gruplarına randomize edilmiştir. İki çalışmada

da, hastalar 3 doz rejiminden birine 1:1:1 oranında rastgele atanmıştır:

1)Başlangıçta ayda bir kez 5 enjeksiyondan sonra 8 haftada bir 2 mg EYLEA uygulaması (EYLEA 2Q8);

2)4 haftada bir 2 mg EYLEA uygulaması (EYLEA 2Q4) ve

3)Maküler lazer fotokoagülasyonu (aktif kontrol).

24. haftadan başlayarak, önceden belirlenen görme kaybı eşiğini karşılayan hastalar ek tedavi için uygun bulunmuş, böylece EYLEA gruplarındaki hastalar lazer, kontrol grubundaki hastalar ise EYLEA alabilmiştir.

Hastaların yaşı 23 ile 87 arasında değişirken, ortalama yaş 63'tür.

Her iki çalışmadaki hastaların çoğu Tip II diyabet hastasıdır.

Her iki çalışmada da, primer etkililik sonlanım noktası, ETDRS harf skoruyla ölçülen 52. haftada EDGK'de başlangıca göre ortalama değişikliklerdir. EYLEA 2Q8 ve EYLEA 2Q4 gruplarında, kontrol kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı ölçüde üstün etkililik görülmüştür. Bu üstünlük 100 hafta boyunca devam etmiştir.

VIVID^{DME} ve VISTA^{DME} çalışmalarının analizinden elde edilen ayrıntılı sonuçlar aşağıdaki Tablo 5 ve Şekil 4'de gösterilmektedir.

Tablo 5: VIVID^{DME} ve VISTA^{DME} çalışmalarında 52. hafta ve 100. haftada etkililik sonuçları (LOCF ile Tam Analiz Seti)												
Etkililik Sonuçları	VIVID ^{DME}						VISTA ^{DME}					
	52. Hafta			100. Hafta			52. Hafta			100. Hafta		
	EYLEA	EYLEA	Aktif Kontrol	EYLEA	EYLEA	Aktif Kontrol	EYLEA	EYLEA	Aktif Kontrol	EYLEA	EYLEA	Aktif Kontrol
	2 mg Q8 ^A	2 mg Q4	(lazer)	2 mg Q8 ^A	2 mg Q4	(lazer)	2 mg Q8 ^A	2 mg Q4	(lazer)	2 mg Q8 ^A	2 mg Q4	(lazer)
	(N = 135)	(N = 136)	(N = 132)	(N = 135)	(N = 136)	(N = 132)	(N = 151)	(N = 154)	(N = 154)	(N = 151)	(N = 154)	(N = 154)
ETDRS ^E harf skoruna göre ölçülen EDGK'de başlangıca göre ortalama değişiklik	10.7	10.5	1.2	9.4	11.4	0.7	10.7	12.5	0.2	11.1	11.5	0.9
LS ortalamasındaki fark ^{B,C,E} (%97.5 GA)	9.1 (6.3,11.8)	9.3 (6.5,12.0)		8.2 (5.2, 11.3)	10.7 (7.6, 13.8)		10.45 (7.7,13.2)	12.19 (9.4,15.0)		10.1 (7.0, 13.3)	10.6 (7.1, 14.2)	
EDGK'de ^E başlangıca göre en az 15 harf kazanan hastaların oranı	%33	%32	%9	%31.1	%38.2	%12.1	%31	%42	%8	%33.1	%38.3	%13.0
Ayarlanmış Fark ^{D,C,E} (%97.5 GA)	%24 (13.5,34.9)	%23 (12.6,33.9)		%19.0 (8.0, 29.9)	%26.1 (14.8, 37.5)		%23 (13.5,33.1)	%34 (24.1,44.4)		%20.1 (9.6, 30.6)	%25.8 (15.1, 36.6)	

^A Ayda bir kez uygulanan 5 enjeksiyonla tedavi başladıktan sonra

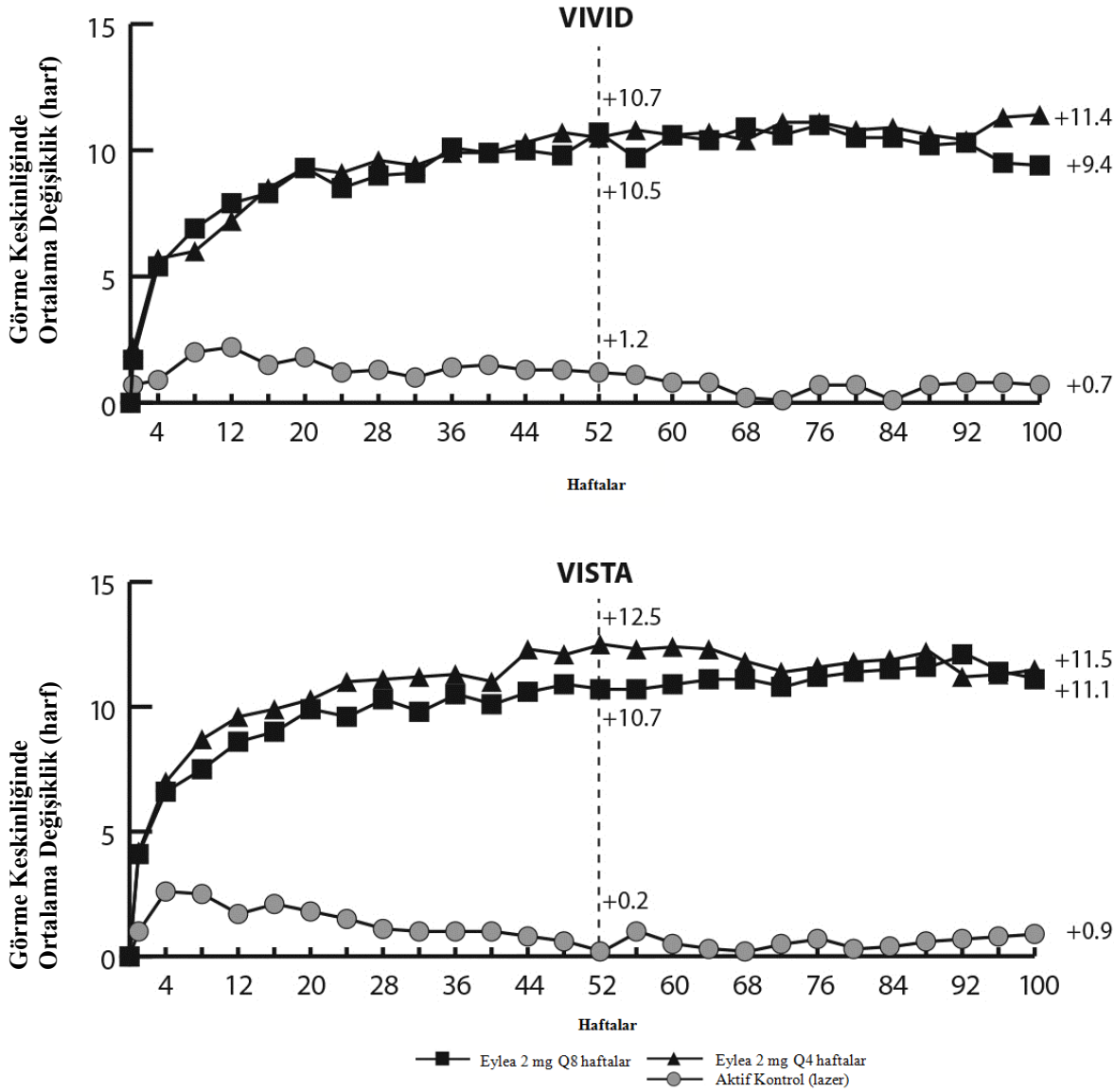
^B Tedavi grubu için eş değişken ve faktör olarak başlangıç EDGK ölçümünün kullanıldığı ANCOVA modeline göre LS ortalaması ve GA. Ayrıca, VIVID^{DME}'de faktör olarak bölge (Avrupa/Avustralya - Japonya) ve VISTA^{DME}'de faktör olarak MI ve/veya CVA öyküsü de kullanılmıştır.

^C Fark, Eylea grubu eksi aktif kontrol (lazer) grubudur.

^D Güven aralığına (GA) ilişkin fark ve istatistiksel test, VIVID^{DME}'de bölgeye (Avrupa/Avustralya - Japonya) ve VISTA^{DME}'de MI veya CVA tıbbi öyküsüne göre ayarlanan Mantel-Haenszel ağırlıklandırma şeması kullanılarak hesaplanmıştır.

^E EDGK: En İyi Düzeltilmiş Görme Keskinliği
ETDRS: Erken Tedavi Diyabetik Retinopati Çalışması
LOCF: İleri Taşınmış Son Gözlem
LS: ANCOVA ile elde edilen en küçük kareler ortalaması
GA: Güven aralığı

Şekil 4: VIVID^{DME} ve VISTA^{DME} Çalışmalarında Başlangıçtan 100. Haftaya Kadar ETDRS Harf Skoru ile ölçülen EDGK'deki ortalama değişiklik



Her çalışmada ve kombine analizde değerlendirilebilir alt gruplardaki (ör. yaş, cinsiyet, ırk, başlangıç HbA1c, başlangıçtaki görme keskinliği, önceki anti-VEGF tedavisi) tedavi etkileri genel popülasyondaki sonuçlarla genel olarak tutarlı bulunmuştur.

VIVID^{DME} ve VISTA^{DME} çalışmalarında, sırasıyla 36 (%9) ve 197 (%43) hasta, 3 ay veya daha uzun arınma periyodu ile birlikte daha önce anti-VEGF tedavisi almıştır. Çalışmaya katılmadan önce VEGF inhibitörü ile tedavi edilen hasta alt grubundaki tedavi etkileri, çalışmaya katılmadan önce VEGF inhibitörü ile tedavi edilmeyen hastalarda görülen etkilere

benzer olmuştur.

Doktor tarafından gerekli olduğuna karar verilirse, bilateral hastalığı olan hastalar tercih edilen gözde anti-VEGF tedavisi için uygun bulunmuştur. VISTA^{DME} çalışmasında, EYLEA alan hastaların 217 (%70.7)'si 100. haftaya kadar bilateral EYLEA enjeksiyonu alırken, VIVID^{DME} çalışmasında EYLEA alan hastaların 97 (%35.8)'si diğer gözleri (çalışma gözü olmayan) için farklı bir anti-VEGF tedavisi almıştır.

Bağımsız bir karşılaştırmalı çalışmada (DRCR.net Protokol T) katı OKT ve görmeyle ilgili yeniden tedavi kriterlerine dayalı bir dozlama rejimi kullanılmıştır. Aflibersept tedavi grubunda (n = 224) tedavi rejimi 52. hafta itibarıyla hastalara ortalama 9,2 enjeksiyon yapılmasıyla sonuçlanmış ve bu durumun VIVID^{DME} ile VISTA^{DME} çalışmalarında Eylea 2Q8 grubunda uygulanan doz sayısına benzer olduğu görülürken, Protokol T'deki aflibersept tedavi grubuna ilişkin genel etkililiğin de VIVID^{DME} ve VISTA^{DME} çalışmalarındaki Eylea 2Q8 grubuna benzer olduğu kaydedilmiştir. Protokol T'de görme bakımından başlangıca göre en az 15 harf kazanımı olan hastaların oranı %42, ortalama harf kazanımı ise 13,3 olmuştur. Oküler ve sistemik güvenlik profillerinin (ATE'ler dahil) VIVID^{DME} ve VISTA^{DME} için benzer olduğu gözlenmiştir.

Geriyatrik hastalar:

DMÖ faz III çalışmalarında, EYLEA tedavisine randomize edilen hastaların yaklaşık %47'si (268/576) 65 yaş ve üzeri, yaklaşık %9'u (52/576) 75 yaş ve üzeridir. Etkililik ve güvenlik sonuçları, genel popülasyonun sonuçları ile tutarlı olmuştur.

Miyopik koroidal neovaskülarizasyon

EYLEA'nın güvenliliği ve etkililiği randomize, çok merkezli, çift maskeli, sham kontrollü bir çalışma ile tedavi almamış miyopik KNV'si olan Asyalı hastalarda değerlendirilmiştir. Primer sonlanım noktaları değerlendirilirken, hastalara 3:1 oranında rastgele olarak ya intravitreal olarak 2mg EYLEA ya da hastalığın sürmesi veya nüksetmesi halinde ilave enjeksiyonlar ile birlikte 24.haftaya kadar uygulanan sham enjeksiyonları verilmiştir. 24. haftada, sham için randomize edilen hastalar ilk EYLEA dozunu almaya elverişli halde olmuştur. Bunu takiben, her iki gruptaki hastalar hastalığın devam etmesi veya nüksetmesi ihtimaline karşı ek enjeksiyonlar için elverişli kalmaya devam etmiştir.

Toplamda 121 hasta etkililik için tedavi edilmiş ve değerlendirilmiştir (EYLEA ile 90). Hastaların yaşı 27 ila 83 arasında değişmekte olup; yaş ortalaması ise 58'tir.

24. haftada başlangıca göre primer sonlanım noktası (EDGK'deki değişiklik) ve doğrulayıcı sekonder etkililik sonlanım noktası (EDGK'de 15 harf kazanan hasta oranı) açısından tedavi grupları arasındaki fark EYLEA lehine istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Her iki sonlanım noktasına ilişkin farklar 48. haftaya kadar korunmuştur.

MYRROR çalışmasının analizinden elde edilen ayrıntılı sonuçlar aşağıda, Tablo 6 ve Şekil 5'de gösterilmektedir.

Tablo 6: MYRROR çalışmasında 24. haftada (primer analiz) ve 48. haftada etkililik sonuçları (LOCF^{A)} ile Tam Analiz Seti)

Etkililik Sonuçları	MYRROR			
	24 Hafta		48 Hafta	
	EYLEA 2mg (N = 90)	Sham (N = 31)	EYLEA 2mg (N = 90)	Sham/ EYLEA 2mg (N = 31)
Başlangıca kıyasla ETDRS ile ölçülen EDGK harf skorunda görülen ortalama değişiklik (SD) ^{B)}	12.1 (8.3)	-2.0 (9.7)	13.5 (8.8)	3.9 (14.3)
LS ortalamasındaki fark ^{C,D,E)} (%95 GA)	14.1 (10.8, 17.4)		9.5 (5.4, 13.7)	
EDGK'de ^{B)} başlangıca göre en az 15 harf kazanan hasta oranı	38.9%	9.7%	50.0%	29.0%
Ağırlandırılmış fark ^{D, F)} (%95 GA)	29.2% (14.4, 44.0)		21.0% (1.9, 40.1)	

A) LOCF: İleriye Taşınan Son Gözlem

B) EDGK: En İyi Düzeltilmiş Görme Keskinliği
ETDRS: Erken Tedavi Diyabetik Retinopati Çalışması
SD: Standart Sapma

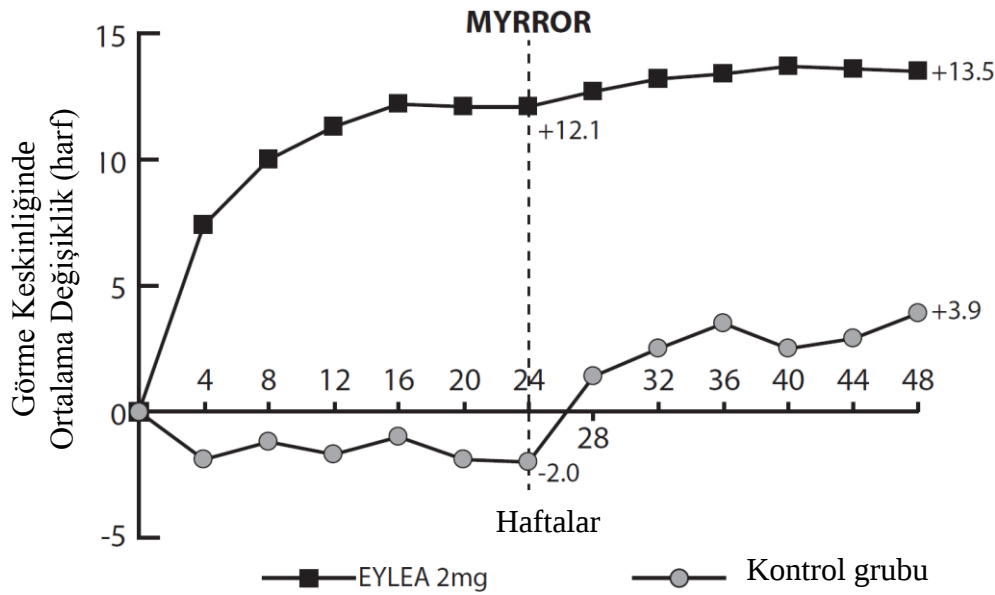
C) LS ortalaması: ANCOVA modelinden elde edilen en küçük kareler ortalaması

D) GA: Güven Aralığı

E) Sabit etkiler olarak tedavi grubu ve ülke (ülke tayinleri) ve eşdeğişken olarak başlangıç EDGK'nin kullanıldığı ANCOVA modeline göre LS ortalama farkı ve %95 GA.

F) Fark ve %95 GA, ülkeye (ülke tayinleri) göre ayarlanan Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) testi kullanılarak hesaplanmıştır.

Şekil 5: MYRROR çalışması için tedavi grubunda başlangıca göre 48. Haftada görme keskinliğindeki ortalama değişiklik (LOCF ile Tam Analiz Seti)



Geriyatrik hastalar:

Miyopik KNV çalışmasında EYLEA tedavisine randomize edilen hastaların yaklaşık %36'sı (33/91) 65 yaş ve üzeri, yaklaşık %10'u (9/91) 75 yaş ve üzeri hastalardır.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel Özellikler

EYLEA, gözde lokal etkiler oluşturmak üzere doğrudan vitröz içine uygulanır. Göz içerisi için klinik farmakokinetik veri bulunmamaktadır.

Emilim ve Dağılım:

Aflibersept, intravitreal uygulama sonrasında gözden sistemik dolaşıma yavaşça absorbe olur ve ağırlıklı olarak sistemik dolaşımda VEGF ile birlikte inaktif, stabil kompleks olarak gözlenir; bununla birlikte sadece "serbest aflibersept" endojen VEGF'ye bağlanabilir.

Neovasküler YBMD'si olan 6 hastada gerçekleştirilen ve örnekleminin sık yapıldığı bir farmakokinetik alt çalışmada, serbest afliberseptin maksimum plazma konsantrasyonu (sistemik C_{maks}) düşük bulunmuş olup, 2 mg intravitreal enjeksiyondan sonra 1 ila 3 gün içinde yaklaşık olarak ortalama 0.02 mikrogram/mL'dir (aralık: 0 ila 0.054 mikrogram/mL) ve neredeyse tüm hastalarda doz uygulanmasından iki hafta sonra tespit edilemez düzeydedir. Aflibersept her 4 haftada bir intravitreal uygulandığında plazmada birikmemektedir.

Hayvan modellerinde, serbest afliberseptin ortalama maksimum plazma konsantrasyonu, sistemik VEGF'nin biyolojik aktivitesini %50 oranında inhibe etmek için gereken aflibersept konsantrasyonunun 50 ila 500 kat altında olmuştur; ki burada, dolaşımdaki serbest aflibersept düzeyleri yaklaşık 10 mikrogram/mL'ye ulaştıktan sonra kan basıncında değişiklikler gözlenmiş, yaklaşık olarak 1 mikrogram/mL'nin altına düştüğünde ise başlangıç düzeylerine

geri dönmüştür. Hastalara 2 mg dozunun intravitreal uygulanmasından sonra serbest afliberseptin ortalama maksimum plazma konsantrasyonunun, sağlıklı gönüllülerle yapılan bir çalışmada sistemik VEGF'ye maksimum düzeyde bağlanmak için gereken aflibersept konsantrasyonunun yarısının (2.91 mikrogram/mL) >100 katı altında olduğu tahmin edilmektedir. Bu nedenle, kan basıncı değişiklikleri gibi sistemik farmakodinamik etkiler pek olası değildir.

Bu farmakokinetik bulgular, SRVT'si, DRVT'si, DMÖ'sü ve MKNV'si olan hastalarla yürütülen farmakokinetik alt çalışmalarda elde edilenlerle benzerdir: serbest afliberseptin plazmadaki ortalama C_{maks} 'ının 0.03 ila 0.05 mikrogram/mL aralığında olduğu ve 0.14 mikrogram/mL'ı aşmayan bireysel değerler tespit edilmiştir. Bundan sonra, serbest aflibersept plazma konsantrasyonları ilk değerlere gerilemiştir ya da genel olarak bir hafta içinde kantitatif alt sınırına yakın olmuştur; tüm hastalarda 4 hafta sonra bir sonraki uygulamadan önceki saptanamayan konsantrasyonlara ulaşılmıştır.

Biyotransformasyon:

EYLEA, protein bazlı bir terapötik olduğundan, herhangi bir metabolizma çalışması yürütülmemiştir.

Eliminasyon:

Serbest aflibersept VEGF'ye bağlanarak stabil, inert bir kompleks oluşturur. Diğer büyük proteinlerde olduğu gibi, gerek serbest gerekse bağlı afliberseptin klerensinin proteolitik katabolizma yoluyla olması beklenir.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Böbrek yetmezliği olan hastalar:

EYLEA ile böbrek yetmezliği olan hastalara spesifik çalışma yapılmamıştır.

VIEW2 çalışmasında, %40'ında böbrek yetmezliği (%24'ü hafif, %15'i orta ve %1'i ağır derecede) olan yaş tip YBMD hastalarının farmakokinetik analizleri, 4 veya 8 haftada bir intravitreal uygulama sonrasında etkin maddenin plazma konsantrasyonları açısından herhangi bir farklılık ortaya koymamıştır.

GALILEO çalışmasında SRVT hastalarında, VIVID^{DME} çalışmasında DMÖ hastalarında ve MYRROR çalışmasında MKNV hastalarında da benzer sonuçlar gözlenmiştir.

5.3. Klinik öncesi güvenlik verileri

Klinik dışı tekrarlı doz toksisite çalışmalarında görülen etkiler; sadece, klinik dozda intravitreal enjeksiyon sonrası maksimum insan maruziyetinin çok üzerinde olduğu sistemik maruziyet durumlarında görülmüştür, ancak bu durum klinik kullanım açısından küçük bir öneme işaret etmektedir.

İntravitreal yolla uygulanan aflibersept ile tedavi edilen maymunların burun nazal konkalarındaki respiratuvar epitelde erozyonlar ve ülserasyonlar, maksimum insan maruziyetinin üzerindeki sistemik maruziyetlerde gözlemlenmiştir. Serbest aflibersept için C_{maks} ve EAA değerlerine dayalı sistemik maruziyet, 2 mg intravitreal dozundan sonra insanlarda gözlenen değerler ile karşılaştırıldığında sırasıyla yaklaşık 200 kat ve 700 kat daha yüksektir. Maymunlarda Hiç Advers Etkinin Gözlenmediği Düzey (NOAEL) olan 0.5

mg/göz dozunda, sistemik maruziyet, C_{maks} ve EAA bazında sırasıyla 42 kat ve 56 kat daha yüksektir.

Afliberseptin mutajenik ya da karsinojenik potansiyeline ilişkin herhangi bir çalışma yürütülmemiştir.

Gebe tavşanlar üzerinde yürütülen embriyo-fetal gelişim çalışmalarında afliberseptin subkütan (0.1 ila 1 mg/kg) uygulanmasının yanı sıra intravenöz (3 ila 60 mg/kg) uygulanması sonucunda intrauterin gelişim üzerindeki etkisi gösterilmiştir. Maternal NOAEL sırasıyla 3 mg/kg veya 1 mg/kg dozlarında olmuştur. Gelişimsel bir NOAEL tanımlanmamıştır. 0.1 mg/kg dozunda C_{maks} ve kümülatif EAA bazında sistemik maruziyetler, 2 mg intravitreal dozundan sonra insanda gözlenen değerler ile karşılaştırıldığında serbest aflibersept için sırasıyla 17 kat ve 10 kat daha yüksektir.

Erkek ve dişi fertilitesi üzerindeki etkiler, maymunlar üzerinde 6 aylık çalışmanın bir parçası olarak, 3 ila 30 mg/kg doz aralığında değişen intravenöz aflibersept uygulamaları ile değerlendirilmiştir. Tüm doz düzeylerinde dişi üreme hormonu seviyelerindeki değişikliklere bağlı olarak menstrüasyon yokluğu ya da düzensizliği ve sperm morfolojisi ve motilitesinde farklılaşmalar gözlemlenmiştir. Serbest aflibersept için 3 mg/kg intravenöz dozunda gözlenen C_{maks} ve EAA bazında sistemik maruziyetler, 2 mg intravitreal dozundan sonra insanda gözlenen değerler ile karşılaştırıldığında, sırasıyla yaklaşık 4900 kat ve 1500 kat daha yüksektir. Tüm değişiklikler geri dönüşümlü olmuştur.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Polisorbat 20

Sodyum dihidrojen fosfat, monohidrat (pH ayarlaması için)

Disodyum hidrojen fosfat, heptahidrat (pH ayarlaması için)

Sodyum klorür

Sukroz

Enjeksiyonluk su

6.2. Geçimsizlikler

EYLEA diğer tıbbi ürünler ile karıştırılmamalıdır.

6.3. Raf ömrü

24 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

2°C - 8°C arasında (buzdolabında) saklayınız. Dondurmayınız.

Kullanmadan önce, açılmamış flakon oda sıcaklığında (25°C'nin altında) 24 saate kadar saklanabilir. Flakon açıldıktan sonra aseptik koşullar altında gerekli işlemlere devam edilmelidir.

Flakonu ışıktan korumak için dış ambalajı içerisinde saklayınız.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

Her bir kutuda 278 mikrolitre dolum hacimli intravitreal enjeksiyon için çözelti içeren, elastomerik kauçuk tıpalı bir adet tip I cam flakon ve bir adet 18 G filtreli iğne bulunur.

6.6. Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

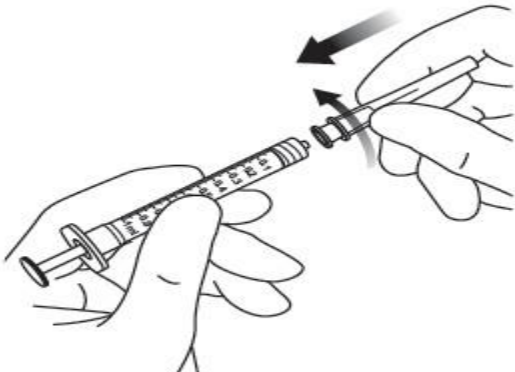
Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller “Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği” ve “Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmelik”lerine uygun olarak imha edilmelidir.

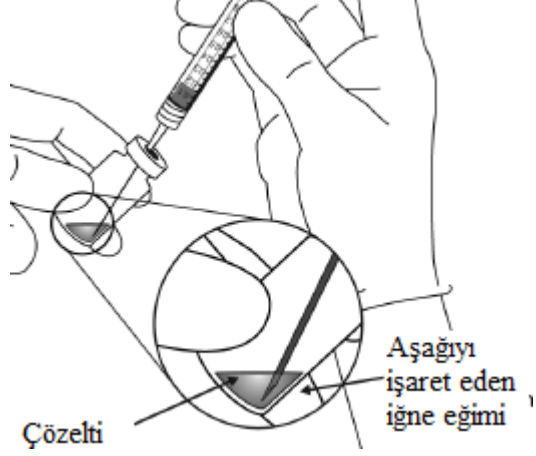
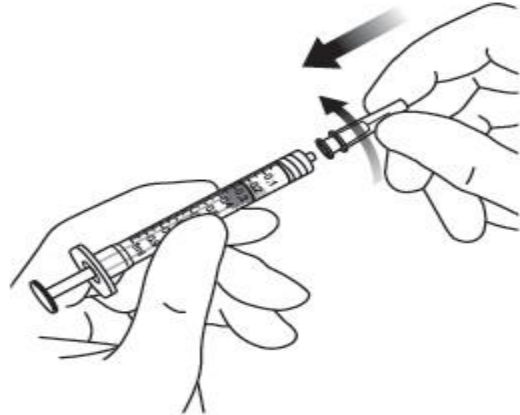
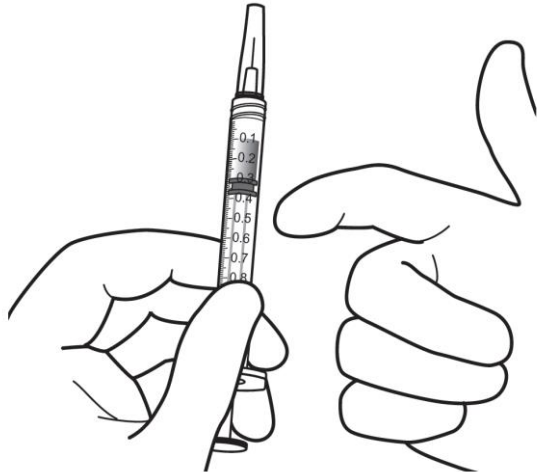
Flakon sadece tek kullanımlıktır.

Uygulama öncesinde enjeksiyonluk çözelti görsel olarak incelenmelidir. Eğer çözeltide gözle görülebilen partiküller, bulanıklık ya da renk bozukluğu varsa flakon kullanılmamalıdır.

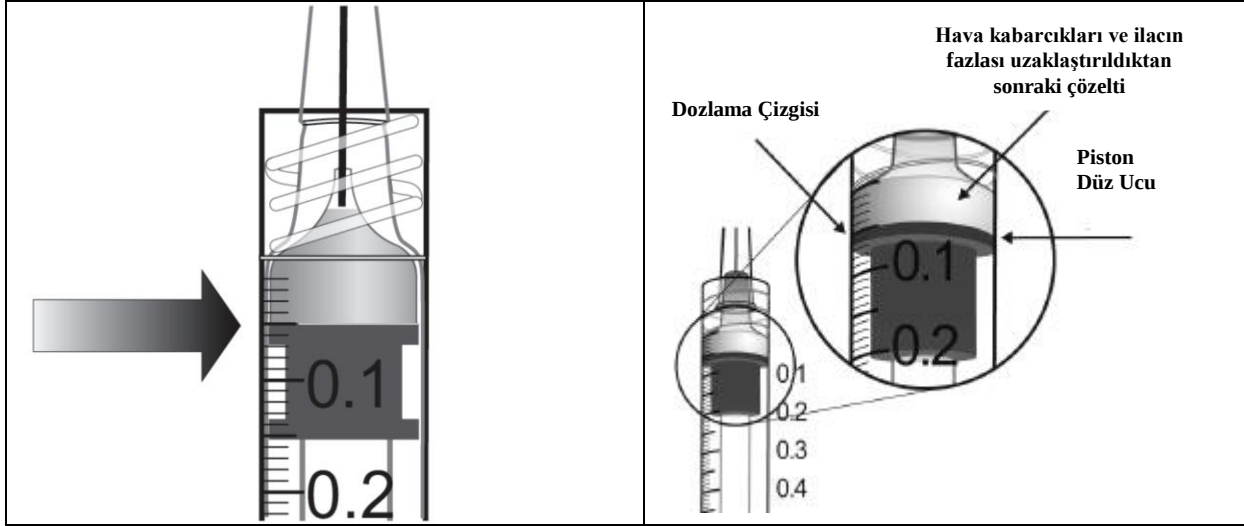
Intravitreal enjeksiyon için bir adet 30 G x ½ inç enjeksiyon iğnesi kullanılmalıdır.

Flakonun kullanımı için talimatlar:

1. Plastik kapağı çıkarınız ve flakonun kauçuk tıpasının dış kısmını dezenfekte ediniz.	
2. Kutu içinde bulunan 18 G, 5 mikron filtreli iğneyi, 1 mL steril, Luer kilitli enjektöre takınız.	
3. Filtre iğnesi flakona tamamen takılana ve uç flakonun tabanına veya alt kenarına temas edene kadar iğneyi flakon tıpasının ortasına doğru itiniz.	
4. Aseptik teknik kullanarak, EYLEA flakonunun tüm içeriğini flakonu dik konumda tutarak enjektöre çekiniz; içeriğin tamamının çekilmesini kolaylaştırmak için flakonu hafifçe yana eğiniz. Hava girmesini önlemek için filtre iğnesi ucunun sıvıya batırıldığından emin olunuz. İçeriği çekerken, filtre iğnesi ucunu sıvının içinde tutarak flakonu eğmeye devam ediniz.	

	 Çözelti Aşağıyı işaret eden iğne eğimi
5. Flakonu boşaltırken filtreli iğneyi tamamen boşaltmak için piston çubuğunun yeteri kadar geri çekildiğinden emin olunuz.	
6. Filtreli iğneyi çıkartınız ve gerektiği şekilde imha ediniz. Not: Filtreli iğne, intravitreal enjeksiyon için kullanılmaz.	
7. Aseptik teknik kullanarak 30 G x ½ inç enjeksiyon iğnesini Luer kilitli enjektör ucuna çevirerek sıkıca takınız.	
8. İğne yukarı bakacak şekilde enjektörü tutarak enjektörde hava kabarcığı olup olmadığını kontrol ediniz. Eğer hava kabarcığı varsa, kabarcıklar üst kısma çıkıncaya kadar parmağınızla enjektöre hafifçe vurunuz.	

9. Tüm hava kabarcıklarını ve tıbbi ürünün fazlasını uzaklaştırmak için, piston ucu ile enjektördeki 0.05 mL'yi gösteren çizgi aynı hizaya gelecek şekilde pistona hafifçe bastırınız.



7. RUHSAT SAHİBİ

Bayer Türk Kimya San. Ltd. Şti.
Fatih Sultan Mehmet Mah.
Balkan Cad. No: 53
34770 Ümraniye-İstanbul
Tel: 0216 528 36 00
Faks: 0216 645 39 50

8. RUHSAT NUMARASI

2014/709

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 19.09.2014

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ