

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

EYLEA® 114.3 mg/mL intravitreal enjeksiyonluk çözelti
Steril

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

1 mL intravitreal enjeksiyon için çözelti, 114,3 mg aflibersept* içerir.

Her bir flakon, 0,263 mL'lik çözelti içinde 30,1 mg aflibersept içerir. Bu, 8 mg aflibersept içeren 0,07 mL tek bir dozun sağlanabilmesi için yeterli miktarı ihtiva eder.

*İnsan VEGF (vasküler endotelial 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:

Yardımcı maddelerin tam listesi için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Enjeksiyon için çözelti

Berrak ila opalesan, renksiz ila soluk sarı arası renkte, pH'sı 5,8 olan izo-ozmotik sulu çözelti.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

EYLEA, yetişkinlerde aşağıdakilerin tedavisi için endikedir:

- Neovasküler (yaş tip) yaşa bağlı makula dejenerasyonu (nYBMD) (bkz. bölüm 5.1),
- Diyabetik makula ödeminden (DMÖ) kaynaklanan görme bozukluğu (bkz. bölüm 5.1).

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

EYLEA, intravitreal enjeksiyon uygulamasında deneyimli, göz hastalıkları uzmanı olan bir hekim tarafından uygulanmalıdır.

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Önerilen doz, 0,07 mL'ye eşdeğer 8 mg aflibersepttir. Pozoloji, nYBMD ve DMÖ endikasyonları için aynıdır. 8 mg'lık doz için EYLEA 114.3 mg/mL flakonunun kullanılması gerekmektedir.

EYLEA tedavisi, birbirini takip eden üç doz şeklinde ayda bir kez tek enjeksiyon olarak başlatılır. Hekimin görmeye ilgili ve/veya anatomik sonuçlara ilişkin takdiri doğrultusunda, enjeksiyon aralığı 4 aya kadar uzatılabilir. Daha sonra, stabil görsel ve/veya anatomik sonuçlar korunurken tedavi aralıkları, örneğin tedavi et ve dozajı uzat rejimiyle 5 aya kadar uzatılabilir (bkz. bölüm 5.1).



Görsel ve/veya anatomik sonuçların kötüleşmesi durumunda tedavi aralığı hekimin takdirine göre kısaltılmalıdır. İdame aşamasında 2 enjeksiyon arasındaki en kısa aralık 2 aydır.

EYLEA 8 mg'ın aylık dozlarla ardışık 3 dozdan fazla kullanımı araştırılmamıştır.

Takip muayenelerinin sıklığı hastanın durumuna ve doktorun takdirine bağlı olmalıdır. Tedavinin durdurulması gereken olaylar için bölüm 4.4'e bakınız.

Uygulama şekli:

EYLEA yalnızca intravitreal enjeksiyon içindir.

İntravitreal enjeksiyonlar tıbbi standartlar ile geçerli kılavuzlara uygun şekilde ve intravitreal enjeksiyon konusunda deneyimli bir hekim tarafından yapılmalıdır. Genel olarak, yeterli anestezi ve topikal geniş spektrumlu mikrobisit dahil aseptik koşullar (örn. perioküler deri, göz kapağı ve oküler yüzeye povidon iyodür uygulama) sağlanmalıdır. Cerrahi el dezenfeksiyonu, steril eldiven, steril örtü ve steril göz kapağı spekulumu (veya eşdeğeri) önerilmektedir.

Enjeksiyon iğnesi, yatay meridyenden kaçınılarak ve göz küresi merkezi hedeflenerek, vitreus boşluğuna, limbusun 3,5 ila 4,0 mm posteriorundan konumdan vitreus boşluğuna batırılmalıdır. Böylelikle 0,07 mL'lik enjeksiyon hacmi sağlanır. Sonraki enjeksiyonlar için farklı bir skleral bölge kullanılmalıdır.

İntravitreal enjeksiyondan hemen sonra hastalar göz içi basınçta artış için kontrol edilmelidir. Uygun takip yöntemi optik sinir başı için perfüzyon kontrolü veya tonometri şeklinde olabilir. Gerektiğinde parasentez için uygun steril ekipman bulundurulmalıdır.

İntravitreal enjeksiyondan sonra hastalar endoftalmi düşündüren her türlü semptomu gecikmeden bildirmeleri gerektiği konusunda bilgilendirilmelidir (örn. göz ağrısı, gözde kızarıklık, fotofobi, bulanık görme).

Bir flakon yalnızca bir kez ve tek gözün tedavisinde kullanılmalıdır.

Enjeksiyondan sonra kullanılmamış olan ürün yerel gerekliliklere göre atılmalıdır.

Uygulama öncesinde tıbbi ürünün hazırlanmasıyla ilgili talimatlar için, bkz. bölüm 6.6.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Karaciğer ve/veya böbrek yetmezliği:

Karaciğer ve/veya böbrek yetmezliği olan hastalarda EYLEA ile ilgili özel bir çalışma yapılmamıştır. Mevcut veriler bu hastalarda EYLEA için doz ayarlaması gerektiğine işaret etmemektedir (bkz. bölüm 5.2).

Geriatrik popülasyon:

Mevcut veriler, bu hastalarda EYLEA dozunun ayarlanması gerektiğini göstermemektedir.



Pediyatrik popülasyon:

EYLEA'nın çocuklarda ve 18 yaşından küçük adolesanlarda güvenlilik ve etkililiği belirlenmemiştir.

EYLEA 114.3 mg/mL'nin pediyatrik popülasyonda nYBMD ve DMÖ endikasyonlarında anlamlı bir kullanımı bulunmamaktadır.

4.3. Kontrendikasyonlar

- Etkin madde olan aflibersepte veya bölüm 6.1'de listelenmiş olan yardımcı maddelerden herhangi birine aşırı duyarlılık,
- Aktif veya şüpheli oküler ya da perioküler enfeksiyon,
- Aktif şiddetli intraoküler inflamasyon.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

İzlenebilirlik

Biyoteknolojik ürünlerin takip edilebilirliğinin sağlanması için uygulanan ürünün ticari ismi ve seri numarası açık bir şekilde kaydedilmelidir.

Intravitreal enjeksiyona bağlı reaksiyonlar

EYLEA ile uygulananlar dahil intravitreal enjeksiyonlar endoftalmi, intraoküler inflamasyon, retina dekolmanı, retina yırtılması ve travmatik katarakt ile ilişkilendirilmiştir (bkz. bölüm 4.8). EYLEA uygulanırken daima uygun aseptik enjeksiyon teknikleri kullanılmalıdır. Hastalar, endoftalmi ya da yukarıda bahsi geçen diğer olayları düşündüren bir semptomla karşılaşmaları halinde gecikmeden durumu bildirmesi konusunda bilgilendirilmeli ve uygun şekilde tedavi edilmelidir.

Göz içi basınç artışı

EYLEA enjeksiyonu dahil intravitreal enjeksiyonlar sonrasında 60 dakika içinde göz içi basıncın arttığı görülmüştür (bkz. bölüm 4.8). Bu nedenle hem göz içi basınç ve hem optik sinir başının perfüzyonu izlenmeli ve uygun şekilde kontrol altına alınmalıdır. Glokomun yeterli kontrol altında olmadığı hastalarda özellikle dikkatli olunmalıdır (göz içi basınç ≥ 30 mmHg iken EYLEA'yı enjekte etmeyiniz)

İmmünojenisite

EYLEA terapötik bir protein olduğundan, immünojenisite potansiyeli bulunmaktadır (bkz. bölüm 5.1). Hastalardan, aşırı duyarlılığa atfedilebilecek klinik bulgular olabileceği için ağrı, fotofobi ya da kızarıklık gibi intraoküler inflamasyon belirti veya semptomlarını bildirmeleri istenmelidir.

Sistemik etkiler

VEGF inhibitörlerinin intravitreal enjeksiyonunu takiben oküler olmayan kanamalar ve arteriyel tromboembolik olaylar dahil sistemik advers olaylar bildirilmiştir ve bunların VEGF inhibisyonu ile ilişkili olabileceğine dair teorik bir risk bulunmaktadır (bkz. bölüm 4.8).

Son 6 ayda inme, geçici iskemik atak veya miyokard enfarktüsü öyküsü olan nYBMD ve DMÖ'lü hastaların tedavisinde güvenliliğe ilişkin veriler sınırlıdır. Bu tür hastaları tedavi ederken dikkatli olunmalıdır.



Bilateral tedavi

EYLEA ile bilateral tedavinin güvenlik ve etkililiği araştırılmamıştır (bkz. bölüm 5.1). Bilateral tedavinin aynı zamanda gerçekleştirilmesi sistemik maruziyetin artmasına, dolayısıyla sistemik advers olay riskinin artmasına neden olabilir.

Diğer anti-VEGF ile birlikte kullanım

EYLEA'nın diğer anti-VEGF tıbbi ürünleriyle (sistemik veya oküler) birlikte kullanımına ilişkin veriler sınırlıdır.

Tedaviye ara verme

Aşağıdaki durumlarda tedaviye ara verilmelidir:

- son görme keskinliği değerlendirmesine kıyasla en iyi düzeltilmiş görme keskinliğinde (EİDGK) 30 veya daha fazla harflik bir azalma
- regmatojen retina dekolmanı veya 3. veya 4. evre makula delikleri
- bir retina çatlağı
- fovea merkezinin etkilendiği subretinal kanama olması veya kanamanın kanama alanının %50'si kadar ya da daha fazla olması
- önceki veya sonraki 28 günde gerçekleştirilmiş veya planlanan intraoküler cerrahi

Retina pigment epitelinin yırtılması

nYBMD için anti-VEGF tedavisinden sonra bir retina pigment epitelinde yırtılma olması ile ilişkili risk faktörleri arasında retina pigment epitelinde büyük ve/veya yüksek ayrılma yer almaktadır. EYLEA tedavisine başlanırken retina pigment epitelinde yırtılmayla ilgili risk faktörleri olan hastalarda dikkatli olunmalıdır.

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar EYLEA tedavisi sırasında ve son intravitreal enjeksiyondan sonra en az 4 ay süreyle etkili bir kontrasepsiyon yöntemi kullanmalıdır (bkz. bölüm 4.6).

Kısıtlı verilere sahip popülasyonlar

HbA1c değeri %12'nin üzerinde olan diyabetli hastaların ya da proliferatif diyabetik retinopatili hastaların tedavisi konusunda sınırlı veri mevcuttur.

EYLEA, aktif sistemik enfeksiyonları bulunan hastalarda ve retina dekolmanı ya da makula deliği gibi eşzamanlı göz hastalıkları bulunan hastalarda henüz çalışılmamıştır. Ayrıca hipertansiyonu kontrol altında olmayan diyabetik hastalarda EYLEA ile tedavi deneyimi yoktur. Bu bilgi eksikliği, hastaların tedavisi sırasında hekim tarafından göz önünde bulundurulmalıdır.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Herhangi bir etkileşim çalışması yapılmamıştır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Özel popülasyonlara ilişkin herhangi bir etkileşim çalışması yapılmamıştır.

Pediyatrik popülasyon

Pediyatrik popülasyonlara ilişkin herhangi bir etkileşim çalışması yapılmamıştır.



4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: C

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Doğurganlık çağındaki kadınlar EYLEA tedavisi sırasında ve son intravitreal enjeksiyondan sonra en az 4 ay süreyle etkili bir kontrasepsiyon yöntemi kullanmalıdır.

Gebelik dönemi

Gebelikte aflibersept kullanımıyla ilgili limitli veri bulunmaktadır.

Hayvanlarda yapılan çalışmalarda, üreme toksisitesi gösterilmiştir (bkz. bölüm 5.3).

İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir.

EYLEA, gebelik sırasında olası fayda fetüs ile ilgili olası riske üstün gelmediği sürece kullanılmamalıdır.

Laktasyon dönemi

İnsanlarla ilgili çok sınırlı verilere dayanarak, aflibersept düşük düzeylerde insan sütüne geçebilir. Aflibersept büyük bir protein molekülüdür ve bebek tarafından emilen ilaç miktarının minimum düzeyde olması beklenir. Afliberseptin emzirilen yenidoğan/bebek üzerindeki etkisi bilinmemektedir.

EYLEA 114.3 mg/mL kullanımı sırasında önlem olarak emzirme önerilmemektedir.

Üreme yeteneği/Fertilite

İnsanlarda fertilite verisi bulunmamaktadır. Sistemik maruziyetin yüksek olduğu hayvan çalışmalarından elde edilen sonuçlar, afliberseptin erkek ve dişi doğurganlığını azaltabileceğini göstermektedir (bkz. Bölüm 5.3).

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

EYLEA enjeksiyonu, enjeksiyon veya göz muayenesiyle ilişkili olası geçici görme bozukluğu nedeniyle araç ve makine kullanma üzerinde minör bir etkiye sahiptir. Hastalar görme fonksiyonu tamamen normale dönmedikçe araç veya makine kullanmamalıdır.

4.8. İstenmeyen etkiler

Güvenlilik profilinin özeti:

Ciddi advers reaksiyonlar, katarakt (%8.2), retina kanaması (%3.6), göz içi basıncı artışı (%2.8), vitreus kanaması (%1.2), subkapsüler katarakt (%0.9), nükleer katarakt (%0.6), retina dekolmanı (%0.6) ve retina yırtılmasıdır (%0.5).

EYLEA 114.3 mg/mL ile tedavi edilen hastalarda en sık gözlemlenen advers reaksiyonlar, katarakt (%8.2), görme keskinliğinde azalma (%4.4), vitreusta uçuşan cisimler (%4.0), konjunktival kanama (%3.8), vitreus dekolmanı (%3.7), retina kanaması (%3.6), göz içi basıncı artışı (%2.8) ve göz ağrısıdır (%2.0).

Üç klinik çalışmada gözlemlenen güvenlik profili, EYLEA 114.3 mg/mL (N=1217) ve EYLEA 40 mg/mL (N=556) ile tedavi edilen hastalarda ve nYBMD ve DMÖ hastalarında benzer bulunmuştur.

Advers reaksiyonların listesi:

EYLEA 114.3 mg/mL ile tedavi edilen toplam 1217 hasta, 3 klinik faz II/III çalışmasındaki (CANDELA, PULSAR, PHOTON) güvenlik popülasyonunu oluşturmuştur.



Aşağıda açıklanan güvenlik verileri enjeksiyon prosedürü veya tıbbi ürün makul nedensellik olasılığı bulunan tüm advers reaksiyonları 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.

Faz II/III çalışmasında, EYLEA ile tedavi olan nYBMD veya DMÖ hastalarında bildirilen tüm tedavi sonucu ortaya çıkan advers reaksiyonlar

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Yaygın: Aşırı duyarlılık*

Göz hastalıkları

Yaygın: Katarakt, göz içi basıncının yükselmesi, vitreusta uçuşan noktalar, vitreus dekolmanı, vitreus kanaması, retinal kanama, görme keskinliğinde azalma, göz ağrısı, konjunktival hemoraji, punktat keratit, kornea abrazyonu

Yaygın olmayan: Retina dekolmanı, retina yırtılması, retina pigment epitelinin yırtılması, retina pigment epitel dekolmanı, üveit, iritis, iridosiklit, vitrit, kortikal katarakt, nükleer katarakt, subkapsüler katarakt, kornea erozyonu, bulanık görme, enjeksiyon yerinde ağrı, gözlerde yabancı cisim hissi, lakrimasyon artışı, enjeksiyon yerinde hemoraji, konjunktival hiperemi, göz kapağı ödemi, oküler hiperemi, enjeksiyon yerinde iritasyon

Seyrek: Kornea ödemi, lentiküler opasiteler, retina dejenerasyonu, göz kapağı iritasyonu

* Aşırı duyarlılık raporları döküntü, kaşıntı, enjeksiyon bölgesinde tahriş, ürtiker

EYLEA 40 mg/mL ile görülen aşağıda yer alan advers reaksiyonların EYLEA 114.3 mg/mL ile de beklendiği düşünülmektedir, ancak bu advers reaksiyonlar EYLEA 114.3 mg/mL ile yapılan çalışmalarda bildirilmemiştir:

Gözde anormal his, kornea epitel defekti, ön kamarada parlama, endoftalmi, körlük, travmatik katarakt, hipopiyon, şiddetli anafilaktik/anafilaktoid reaksiyonlar

Seçili advers reaksiyonların tanımı

Ürün sınıfıyla ilgili advers reaksiyonlar

Arteriyel tromboembolik olaylar (ATO'lar) sistemik VEGF inhibisyonu ile potansiyel ilişkisi olan advers olaylardır. VEGF inhibitörlerinin intravitreal kullanımından sonra inme ve miyokart enfarktüsü dahil ATO'lara yönelik teorik bir risk söz konusudur. nYBMD ve DMÖ'lü hastalardaki aflibersept klinik çalışmalarında düşük ATO insidans oranı gözlemlenmiştir. Endikasyonlarda, EYLEA 114.3 mg/mL ile tedavi edilen gruplar ve EYLEA 40 mg/mL ile tedavi edilen karşılaştırmacı gruplar arasında belirgin fark gözlemlenmemiştir.

Becton Dickinson filtreli iğne EYLEA flakon ambalajında yer alır ve EYLEA'nın doğru kullanımı için gereklidir. Becton Dickinson filtreli iğne, flakon içeriğini enjektöre çekmek için flakon tıpasına itildiğinde, parçacık oluşumunu önlemek için silikon yağı ile kayganlaştırılır.



EYLEA'nın flakon formunun uygulanmasının ardından gözün vitreusunda silikon yağıyla ilişkili uçuşan nokta izole vakaları bildirilmiştir.

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 (TUFAM)'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

Enjeksiyon hacminin artırılmasıyla gelişen doz aşımı, göz içi basıncın artmasına neden olabilir. Bu nedenle, doz aşımı durumunda göz içi basınç izlenmeli ve tedavi eden hekimin takdirine göre gerekli bulunduğu, uygun tedavi uygulanmalıdır (bkz. Bölüm 6.6).

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Oftalmolojikler, Oküler vasküler hastalıklarda kullanılan ajanlar, Antineovaskülarizasyon ilaçları
ATC kodu: S01LA05

Aflibersept, insan VEGF reseptörünün 1. ve 2. ekstraselüler parçaları ile insan IgG1'inin Fc kısmının birleştirildiği rekombinant bir füzyon proteindir.

Aflibersept, rekombinant DNA teknolojisi ile Çin hamster overi (CHO) K1 hücrelerinde üretilmektedir.

Etki mekanizması:

Vasküler endotelial büyüme faktörü-A (VEGF-A) ve plasental büyüme faktörü (PlGF), anjiyogenik faktörlerin VEGF ailesinin endotel hücreleri için potent mitojenik, kemotaktik ve vasküler geçirgenlik sağlayan üyeleridir. VEGF; iki reseptör tirozin kinaz olan ve endotel hücrelerinin yüzeyinde bulunan VEGFR-1 ve VEGFR-2 üzerinden etki göstermektedir. PlGF yalnızca VEGFR-1'e bağlanmakta ve VEGFR-1, lökosit yüzeyinde de bulunmaktadır. Bu reseptörlerin VEGF-A tarafından aşırı derecede aktive edilmesi patolojik neovaskülarizasyon ve aşırı vasküler geçirgenliğe neden olabilmektedir. PlGF, retina içindeki enflamatuvar yanıtı artırmak üzere VEGFR-1'i aktive etmek için bağımsız olarak etki gösterebilmekte ve nYBMD, diyabetik retinopati (DR), DMÖ ve retinal ven tıkanıklığı (RVT) gibi patolojik durumlarda arttığı bilinmektedir.

Farmakodinamik etkiler:

Aflibersept, VEGF A ve PlGF'yi doğal reseptörlerinden daha yüksek afiniteyle bağlayan, çözünabilir bir tuzak reseptör görevi görmektedir ve böylece bu aynı kökenli VEGF reseptörlerinin bağlanmasını ve aktivasyonunu inhibe edebilmektedir.

Hayvan çalışmalarında aflibersept, çeşitli oküler hastalık modellerinde patolojik neovaskülarizasyonu ve damar sızıntısını önleyebilmektedir.



Yaş tip Yaşa Bağlı Makula Dejenerasyonu (nYBMD)

nYBMD, patolojik koroidal neovaskülarizasyon (KNV) ile karakterizedir. KNV'den kan ve sıvı sızıntısı, görme keskinliği kaybıyla sonuçlanan retinal ödem ve/veya sub/intra-retinal kanamaya neden olabilmektedir.

12 (8Q12) haftada bir ve 16 (8Q16) haftada bir uygulanan aflibersept 114,3 mg/mL'in farmakodinamik etkileri, nAMD endikasyonu için 8 haftada bir (2Q8) uygulanan aflibersept 40 mg/mL'ye kıyasla tanımlanmıştır. Bu etkiler, CNV büyüklüğünde başlangıçtan 12. haftaya kadar olan değişim; toplam lezyon alanında başlangıçtan 48., 60. ve 96. haftalara kadar olan değişim; ve santral retinal kalınlıkta (SRK) başlangıçtan itibaren görülen değişim olarak gösterilmektedir.

8Q12 veya 8Q16 ile tedavi edilen hastaların birleştirilmiş grubunda KNV büyüklüğünde 12. haftadaki azalmalar (tekrarlanan ölçümler için karma modele [MMRM] göre EKK ortalaması) -1,63 mm² iken, 2Q8 ile tedavi edilen hastalarda -1.17 mm² olmuştur.

Tablo 1: PULSAR çalışmasında farmakodinamik parametreler (tam analiz seti)

Etkililik Sonuçları	Hafta	EYLEA 8Q12 (N = 335)	EYLEA 8Q16 (N = 338)	EYLEA 2Q8 (N = 336)
Başlangıçtan itibaren toplam lezyon alanında değişiklik [mm²]				
EKK ortalama ^A	12	-0.55		-0.30
Aritmetik ortalama (SS), gözlemlenen	48	-0,4 (2,9)	-0,2 (3,1)	0,1 (3,6)
EKK ortalama (SH) ^A		-0,46 (0,19)	-0,35 (0,20)	0,09 (0,22)
EKK ortalamalarındaki fark (%95 GA) ^{A, B}		-0,55 (-1,04, -0,06)	-0,44 (-0,94, 0,06)	
Aritmetik ortalama (SS), gözlemlenen	60	-0,5 (2,8)	-0,4 (3,2)	-0,3 (3,2)
EKK ortalama (SH) ^A		-0,48 (0,20)	-0,54 (0,21)	-0,24 (0,20)
EKK ortalamalarındaki fark (%95 GA) ^{A, B}		-0,24 (-0,72, 0,24)	-0,29 (-0,79, 0,20)	
Aritmetik ortalama (SS), gözlemlenen	96	-0,3 (3,3)	-0,3 (3,2)	-0,2 (3,4)
EKK ortalama (SH) ^A		-0,43 (0,20)	-0,42 (0,20)	-0,18 (0,20)
EKK ortalamalarındaki fark (%95 GA) ^{A, B}		-0,25 (-0,72, 0,21)	-0,24 (-0,71, 0,22)	

^A Başlangıç en iyi düzeltilmiş görme keskinliği (EİDGK) ölçümünün eş değişken olarak, tedavi grubunun faktör olarak, ziyaretin ve randomizasyon için kullanılan sınıflandırma değişkenlerinin (coğrafi bölge, kategorik başlangıç EİDGK) sabit faktörler ve ayrıca başlangıç EİDGK ile ziyaret arasındaki etkileşim ve tedavi ile ziyaret arasındaki etkileşime yönelik terimler olarak alındığı bir MMRM'ye göre EKK ortalama, GA ve p-değeri.

^B Mutlak fark sırasıyla EYLEA 8Q12 veya 8Q16 grupları eksi 2Q8 gruplarıdır.

GA: Güven aralığı

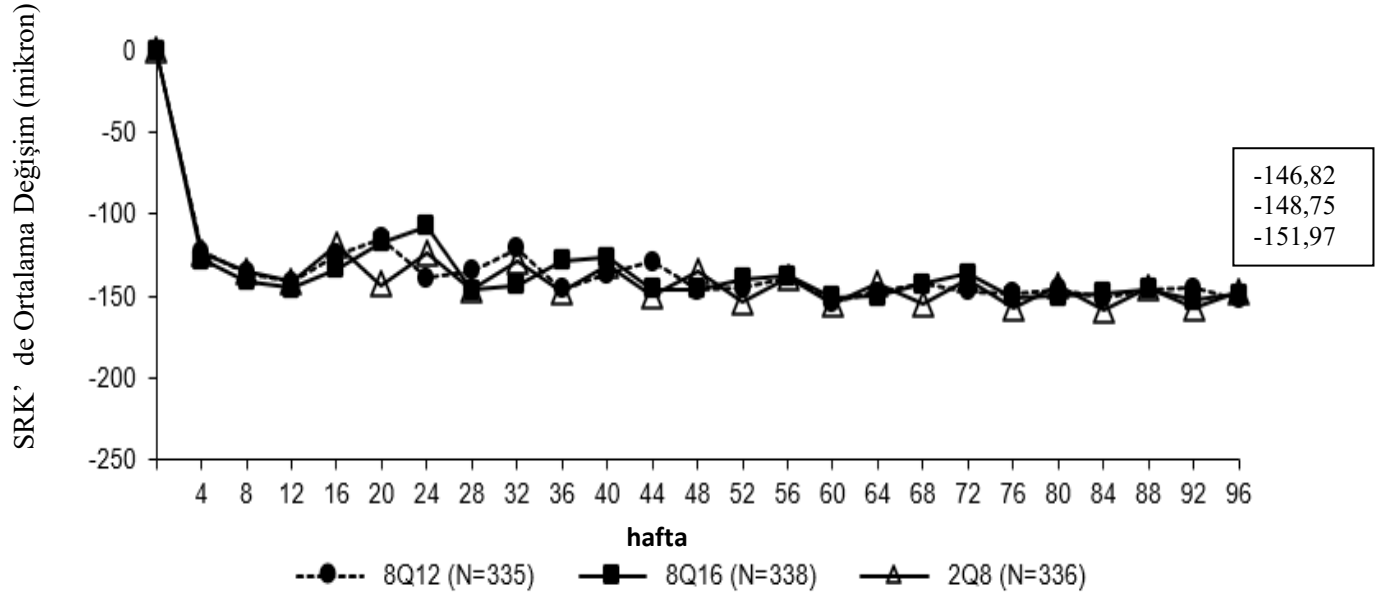
EKK: En küçük kare

SS: Standart sapma

SH: Standart hata



Şekil 1: PULSAR çalışmasında başlangıçtan 96. haftaya kadar (tam analiz seti) santral retinal kalınlıktaki (SRK) EKK ortalama değişikliği



Diyabetik Makula Ödemi (DMÖ)

Diyabetik makula ödemi, görme keskinliğinin azalması ile sonuçlanabilen vasküler geçirgenlikte artış ve retinal kapillerlerde hasarla karakterizedir.

12 (8Q12) haftada bir ve 16 (8Q16) haftada bir uygulanan aflibersept 114,3 mg/mL'in farmakodinamik etkileri, DME endikasyonu için 8 haftada bir (2Q8) uygulanan aflibersept 40 mg/mL'ye kıyasla tanımlanmıştır. Bu etkiler, sızıntı alanında başlangıçtan 48., 60. ve 96. haftalara kadar olan değişim olarak gösterilmektedir.

Tablo 2: PHOTON çalışmasındaki farmakodinamik parametreler (tam analiz seti)

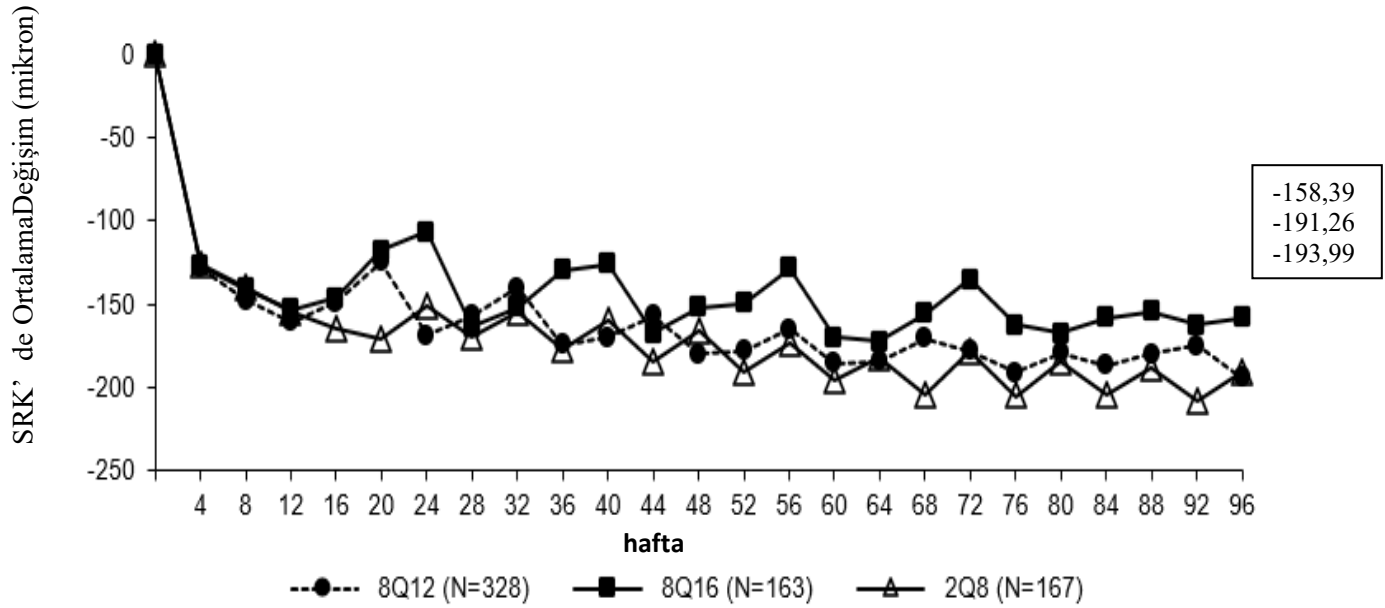
Etkililik Sonuçları	Hafta	EYLEA 8Q12 (N = 328)	EYLEA 8Q16 (N = 163)	EYLEA 2Q8 (N = 167)
Başlangıçtan itibaren sızıntı alanındaki değişiklik ^A [mm²]				
Aritmetik ortalama (SS), gözlemlenen	48	-13,9 (13,91)	-9,4 (11,50)	-9,2 (12,11)
	60	-13,9 (13,54)	-12,0 (13,26)	-14,4 (12,89)
	96	-12,8 (10,98)	-9,4 (10,61)	-11,9 (11,26)

^A : floresan anjiyografi ölçümüne göre

SS: Standart sapma



Şekil 2: PHOTON çalışmasında başlangıçtan 96. haftaya kadar (tam analiz seti) santral retina kalınlığında (SRK) EKK ortalama değışikliğı



İmmünojenisite

EYLEA 114,3 mg/mL ile 96 haftaya kadar doz uygulamasından sonra, DME ve nAMD tedavisi gören hastaların %2,5 ila %4,4'ünde EYLEA 114,3 mg/mL'ye karşı tedavi kaynaklı antikorlar tespit edilmiştir. Farmakokinetik, etkililik veya güvenlik üzerinde anti ilaç antikorlarının etkisine dair hiçbir kanıt gözlemlenmemiştir.

Klinik etkililik ve güvenlik

Yaş tip Yaşa Bağlı Makula Dejenerasyonu (nYBMD)

Çalışma amaçları

EYLEA 114,3 mg/mL'nin güvenliliğı ve etkililiğı, daha önce tedavi görmemiş nYBMD hastalarında yapılan randomize, çok merkezli, çift maskeli, aktif kontrollü bir çalışmada (PULSAR) değeriştirilmiştir.

Birincil amaç, nYBMD hastalarında 12 (8Q12) veya 16 (8Q16) haftalık aralıklarda EYLEA 114,3 mg/mL tedavisinin, 8 haftada bir EYLEA 40 mg/mL tedavisiyle karşılaştırıldığında eşdeğer en iyi düzeltilmiş görme keskinliğı (EİDGK) değışikliğı sağlayıp sağlamadığını belirlemektir.

İkincil amaçlar, EYLEA 114,3 mg/mL'ye karşı EYLEA 40 mg/mL'nin anatomik ve diğeri görsel yanıt ölçümlerindeki etkisini belirlemek ve afliberseptin güvenliliğini, immünojenisitesini ve farmakokinetiğini değeriştirmektir.

Birincil etkililik sonlanım noktası, 48. haftada erken tedavi diyabetik retinopati çalışması (ETDRS) harf puanı ile ölçülen EİDGK başlangıca göre değışikliklerdir.



Temel ikincil sonlanım noktaları, 60. haftada EİDGK'de başlangıca göre değişiklik ve 16. haftada merkezi alt alanda intraretinal sıvısı (İRS) olmayan ve subretinal sıvısı (SRS) olmayan hastaların oranıdır.

Diğer ikincil sonlanım noktaları, 48. haftada başlangıca göre EİDGK'de en az 15 harf artışı sağlayan hastaların oranı, 48. haftada en az 69 (yaklaşık 20/40 Snellen eşdeğeri) ETDRS harf puanı elde eden hastaların oranı ve diğerlerinin yanı sıra, 48. haftadaki Ulusal Göz Enstitüsü Görsel Fonksiyon Anketi-25 (NEI- VFQ- 25) toplam puanında başlangıca göre değişikliklerdir.

PULSAR çalışmasında toplam 1009 hasta tedavi edilmiştir. Hastalar 1:1:1 oranında 3 paralel tedavi grubundan 1'ine atanmıştır:

1. Her 12 haftada bir (8Q12) uygulanan EYLEA 114.3 mg/mL
2. Her 16 haftada bir (8Q16) uygulanan EYLEA 114.3 mg/mL
3. Her 8 haftada bir (2Q8) uygulanan EYLEA 40 mg/mL

Tüm hastalara 4 hafta aralıklarla 3 başlangıç enjeksiyonu uygulanmıştır.

Çalışma protokolüne göre, aşağıdaki kriterlerin her ikisinin de karşılanması durumunda 8Q12 ve 8Q16 gruplarının aralığının kısaltılması gerekmektedir:

1. 12. haftadan itibaren EİDGK'de >5 harf kaybı
2. 12. haftadan itibaren SRK'da 25 mikron artış veya yeni foveal kanama veya yeni foveal neovaskülarizasyon.

Birinci yılda hasta aralıklarının sürdürülmesine veya kısaltılmasına bakılmaksızın, çalışma protokolüne göre 8Q12 ve 8Q16 gruplarındaki tüm hastalarda, aşağıdaki kriterlerin karşılanması durumunda 52. haftadan itibaren aralık uzatılması (4 haftalık artışlarla) uygun görülmüştür:

1. 12. haftadan itibaren EİDGK'de <5 harf kaybı ve
2. Optik koherenz tomografide (OKT) merkezi alt alanda sıvı olmaması ve
3. yeni foveal kanama veya foveal neovaskülarizasyon başlangıcının olmaması.

Doz aralığı, aralığın kısaltılması veya uzatılması için kriterleri karşılamayan hastalarda korunmuştur. Tüm gruplarda enjeksiyonlar arasındaki minimum aralık 8 hafta olmuştur.

Bilateral hastalığı olan hastalar, diğer gözlerine EYLEA 40 mg/mL tedavisi veya başka bir anti-VEGF tıbbi ürün tedavisi almak için uygun görülmüştür.

Başlangıçtaki hasta özellikleri

Hastaların yaşları 50 ile 96 arasında değişmekte olup ortalama yaş 74.5'dir.

8Q12 ve 8Q16 gruplarına randomize edilen hastaların yaklaşık %92'si (309/335) ve %87'si (295/338) 65 yaş ve üzeri ve yaklaşık %51'i (172/335) ve %51'i (171/338) 75 yaş veya üzeridir.



Sonuçlar

48. haftayı tamamlayan 8Q12, 8Q16 ve 2Q8 gruplarındaki hastalara, sırasıyla medyan (ortalama) 6.0 (6.1), 5.0 (5.2) ve 7.0 (6.9) enjeksiyon uygulanmıştır.

48. haftada, 8Q12 grubunda, hastaların %79,4'ü Q12 aralıklarını korumuş, 8Q16 grubunda ise hastaların %76,6'sı Q16 aralıklarını korumuştur.

60. haftayı tamamlayan 8Q12, 8Q16 ve 2Q8 gruplarındaki hastalara, sırasıyla medyan (ortalama) 7.0 (7.1), 6.0 (6.2) ve 9.0 (8.8) enjeksiyon uygulanmıştır.

60. haftada, 8Q12 grubundaki hastaların %43,1'i, 16 haftalık bir dozlama aralığına uzatılmış ve 8Q16 grubundaki hastaların %38,5'i 20 haftalık bir dozlama aralığına uzatılmıştır.

96 haftayı tamamlayan 8Q12, 8Q16 ve 2Q8 gruplarındaki hastalara, sırasıyla medyan (ortalama) 9.0 (9.7), 8.0 (8.2) ve 13.0 (12.,8) enjeksiyon uygulanmıştır.

96. haftada, birleştirilmiş 8Q12 ve 8Q16 gruplarında, görsel ve anatomik sonuçlar korunurken hastaların %71.0'ı ≥ 16 haftalık tedavi aralıklarına, hastaların %46.8'i ≥ 20 haftalık tedavi aralıklarına ve hastaların %27.8'i 24 haftalık tedavi aralıklarına ulaşmıştır.

8Q12 ve 8Q16 ile tedavinin, birincil etkililik sonlanım noktası '48. haftada EİDGK'deki ortalama değişiklik' ve temel ikincil etkililik sonlanım noktası '60. haftada EİDGK'deki ortalama değişiklik' açısından 2Q8 tedavisine benzer etkili ve klinik olarak eşdeğer olduğu gösterilmiştir. EİDGK'deki ortalama değişiklikte EYLEA 114.3 mg/ml ile tedavi etkisi 96. haftaya kadar sürmüştür.

Ayrıca, EYLEA tedavisinin (birleştirilmiş 8Q12 ve 8Q16 grupları), temel ikincil sonlanım noktası '16. haftada merkezi alt alanda intraretinal sıvısı (İRS) olmayan ve subretinal sıvısı (SRS) olmayan hastaların oranı' açısından 2Q8 tedavisinden üstün olduğu gösterilmiştir (bkz. Tablo 4).

Tablo 3: PULSAR çalışmasına ait etkililik sonuçları

Etkililik Sonuçları	Hafta	EYLEA 8Q12 (N = 335)	EYLEA 8Q16 (N = 338)	EYLEA 2Q8 (N = 336)
Başlangıçtan itibaren ETDRS harf skoru ile ölçüldüğü üzere EİDGK'de ortalama değişiklik^D				
Aritmetik ortalama (SS), gözlemlenen	48	6,7 (12,6)	6,2 (11,7)	7,6 (12,2)
EKK ortalama (SH) ^A		6,06 (0,77)	5,89 (0,72)	7,03 (0,74)
EKK ortalamalarındaki fark (%95 GA) ^{A, B}		-0,97 (-2,87, 0,92)	-1,14 (-2,97, 0,69)	
p değeri (4 harfli bir marjda tek tarafli benzer etkililik testi) ^{A, B}		0,0009	0,0011	
Aritmetik ortalama (SS), gözlemlenen	60	6,6 (13,6)	6,6 (11,7)	7,8 (12,6)
EKK ortalama (SH) ^A		6,37 (0,74)	6,31 (0,66)	7,23 (0,68)
EKK ortalamalarındaki fark (%95 GA) ^{A, B}		-0,86 (-2,57, 0,84)	-0,92 (-2,51, 0,66)	
p değeri (4 harfli bir marjda tek tarafli benzer etkililik testi) ^{A, B}		0,0002	<0.0001	
Aritmetik ortalama (SS), gözlemlenen	96	5,9 (14,2)	5,6 (13,7)	7,4 (13,8)
EKK ortalama (SH) ^A		5,59 (0,77)	5,52 (0,75)	6,60 (0,73)
EKK ortalamalarındaki fark		-1,01	-1,08	



Etkililik Sonuçları	Hafta	EYLEA 8Q12 (N = 335)	EYLEA 8Q16 (N = 338)	EYLEA 2Q8 (N = 336)
(%95 GA) ^{A, B}		(-2,82, 0,80)	(2,87, 0,71)	
Santral alt alanda İRS'si ve SRS'si olmayan hastalar ^D				
Oran (SGİT)	16	%63,3		%51,6
Orandaki ayarlanmış fark (%95 GA) ^{B, C}		%11,7 (%5,3, %18,2)		
p değeri (tek taraflı üstünlük testi) ^{B, C}		0,0002		
Oran (SGİT)	48	%71,1	%66,8	%59,4
Orandaki ayarlanmış fark (%95 GA) ^{B, C}		%11,7 (%4,5, %18,9)	%7,5 (%0,1, %14,8)	
Oran (SGİT)	60	%74,6	%72,2	%74,6
Orandaki ayarlanmış fark (%95 GA) ^{B, C}		%0,0 (-%6,6, %6,7)	-%2,2 (-%8,9, %4,4)	
Oran (SGİT)	96	%69,6	%63,6	%66,5
Orandaki ayarlanmış fark (%95 GA) ^{B, C}		%3,0 (-%4,1, %10,1)	-%3,0 (-%10,2, %4,2)	
En az 69' (yaklaşık 20/40 Snellen'e eşdeğer) ETDRS harf skoru elde eden hastalar ^D				
Oran (SGİT)	48	%56,9	%54,3	%57,9
Orandaki ayarlanmış fark (%95 GA) ^{B, C}		-%0,2 (-%6,6, %6,2)	-%2,2 (-%8,4, %4,0)	
Oran (SGİT)	60	%56,3	%54,6	%58,2
Orandaki ayarlanmış fark (%95 GA) ^{B, C}		-%1,1 (-%7,5, %5,3)	-%2,3 (-%8,7, %4,1)	
Oran (SGİT)	96	%53,3	%53,1	%56,7
Orandaki ayarlanmış fark (%95 GA) ^{B, C}		-%2,7 (-%9,4, %4,0)	-%2,4 (-%9,1, %4,2)	
Başlangıçtan itibaren EİDGK'de en az 15 harf kazanımı olan hastalar ^D				
Oran (SGİT)	48	%20,7	%21,7	%22,1
Orandaki ayarlanmış fark (%95 GA) ^{B, C}		-%1,7 (% -7,8, %4,3)	%-0,9 (% -7,0, %5,1)	
Oran (SGİT)	60	%23,7	%23,1	%23,3
Orandaki ayarlanmış fark (%95 GA) ^{B, C}		%0,1 (-%6,2, %6,3)	%-0,7 (-%6,9, %5,5)	
Oran (SGİT)	96	%22,2	%22,8	%24,2
Orandaki ayarlanmış fark (%95 GA) ^{B, C}		-%2,4 (-%8,4, %3,6)	-%2,0 (-%8,0, %4,1)	
Son planlanan tedavi aralıkları				
≥Q12 tedavi aralığındaki hastalar ^E				
Oran (birleştirilmiş 8Q12 ve 8Q16 grupları)	96	%87,8		g/d
Oran		%86,6	%89,0	g/d
≥Q16 tedavi aralığındaki hastalar ^E				
Oran (birleştirilmiş 8Q12 ve 8Q16 grupları)	96	%71,0		g/d
Oran		%63,6	%78,4	g/d
≥Q20 tedavi aralığındaki hastalar ^E				



Etkililik Sonuçları	Hafta	EYLEA 8Q12 (N = 335)	EYLEA 8Q16 (N = 338)	EYLEA 2Q8 (N = 336)
Oran (birleştirilmiş 8Q12 ve 8Q16 grupları)	96	%46,8		g/d
Oran		%40,5	%53,1	g/d
≥Q24 tedavi aralığındaki hastalar ^E				
Oran (birleştirilmiş 8Q12 ve 8Q16 grupları)	96	%27,8		g/d
Oran		%24,7	%30,8	g/d

A Başlangıç En İyi Düzeltilmiş Görme Keskinliği (EİDGK) ölçümünün eş değişken olarak, tedavi grubunun faktör olarak, ziyaretin ve randomizasyon için kullanılan sınıflandırma değişkenlerinin (coğrafi bölge, kategorik başlangıç EİDGK) sabit faktörler ve ayrıca başlangıç EİDGK ile ziyaret arasındaki etkileşim ve tedavi ile ziyaret arasındaki etkileşime yönelik terimler olarak alındığı bir MMRM'ye göre EKK ortalama, CI ve p-değeri.

B Mutlak fark sırasıyla EYLEA 8Q12 veya 8Q16 grupları eksi 2Q8 gruplarıdır.

C Randomizasyon için kullanılan sınıflandırma değişkenleri (coğrafi bölge, kategorik başlangıç EİDGK) ve normal yaklaşım kullanılarak hesaplanan CI ile Mantel-Haenszel ağırlıklandırılmış tedavi farkı.

D Tam analiz seti

E Güvenlilik analiz seti; hastaların ilgili zaman noktasında çalışmayı tamamladıkları kabul edilmiştir

EKK: En küçük kareler

GA: Güven aralığı

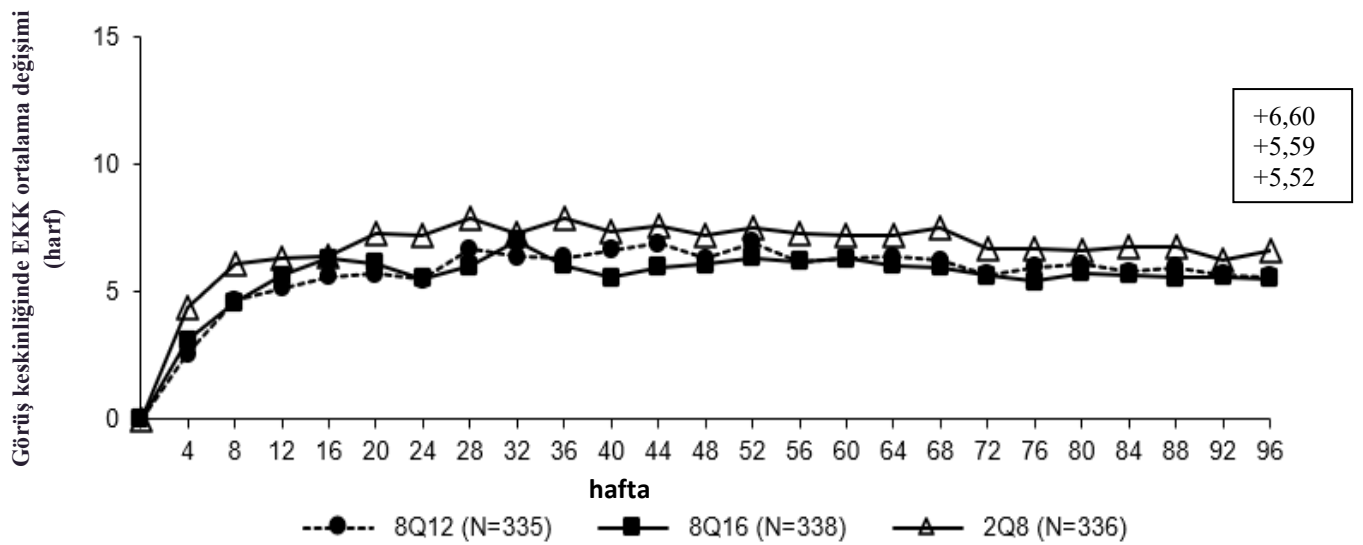
SGİT: Son gözlem ileri taşıma

SS: Standart sapma

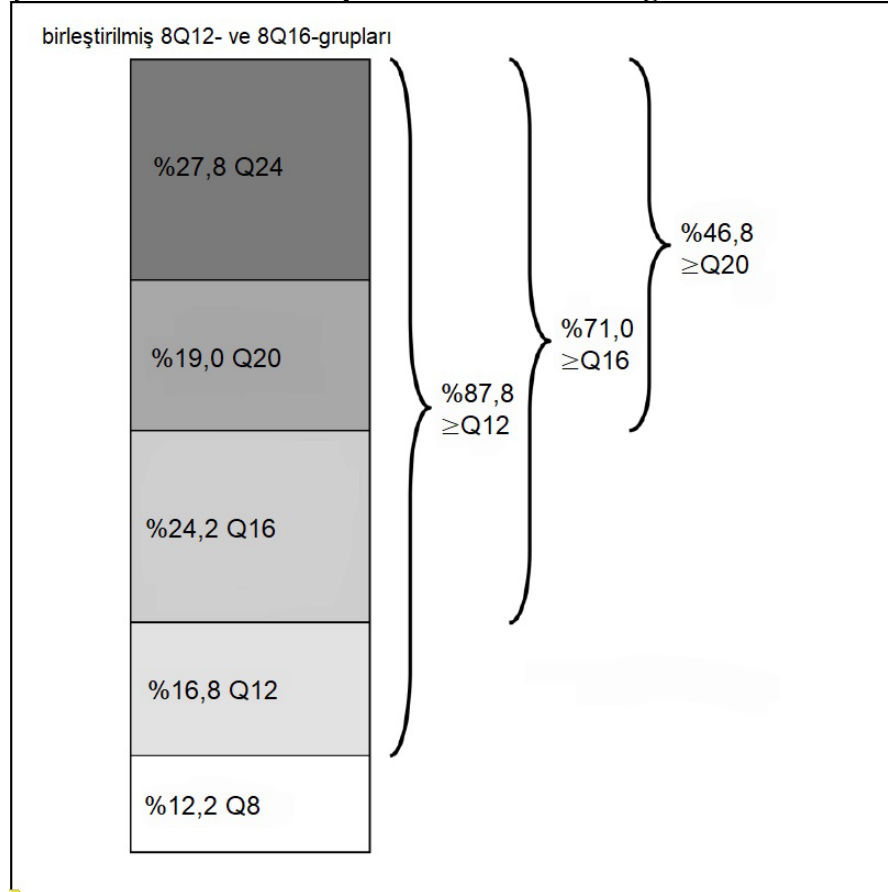
SH: Standart hata

Tedavi aralıkları, önceden belirtilmiş keşifsel biçimde analiz edilmiştir.

Şekil 3: PULSAR çalışmasında başlangıçtan 96. haftaya kadar ETDRS harf skoruyla ölçüldüğü üzere EİDGK'deki EKK ortalama değişikliği (tam analiz seti)



Şekil 4: 96. Haftada son planlanan tedavi aralığı



Tüm dozlarda (8Q12, 8Q16, 2Q8) aflibersept, önceden belirlenmiş sekonder etkililik sonlanım noktası olan Ulusal Göz Enstitüsü Görme İşlevi Anketi'nde (NEI VFQ-25) başlangıçtan itibaren anlamlı artış sağlamıştır.

NEI VFQ-25 toplam skorunda başlangıçtan 48. hafta ve 96. haftaya kadarki değişikliklerde 8Q12, 8Q16 ve 2Q8 grupları arasında klinik olarak anlamlı farklar bulunmamıştır.

Yaş, cinsiyet, coğrafi bölge, etnik köken, ırk, başlangıç EİDGK ve lezyon tipine yönelik değerlendirilebilir alt gruplardaki etkililik sonuçları, genel popülasyondaki sonuçlarla tutarlıydı.

Etkililik, 96. haftanın sonuna kadar genelde korunmuştur.

Diyabetik Makula Ödemi (DMÖ)

Çalışma amaçları

EYLEA 114,3 mg/mL'nin güvenlik ve etkililiği, DMÖ'lü hastalardaki randomize, çok merkezli, çift maskeli, aktif kontrollü bir çalışmada (PHOTON) değerlendirilmiştir.

Birincil amaç, 12 (8Q12) veya 16 (8Q16) haftalık aralıklarda EYLEA 114.3 mg/mL tedavisinin, 8 haftada bir 40 mg/mL EYLEA tedavisiyle karşılaştırıldığında benzer EİDGK değişikliği sağlayıp sağlamadığını belirlemektir. İkincil amaçlar, EYLEA 114.3 mg/mL'ye karşı EYLEA 40 mg/mL'nin anatomik ve diğer görsel yanıt ölçümlerindeki etkisini belirlemek ve afliberseptin güvenliliğini, immünojenitesini ve farmakokinetiğini değerlendirmektir.



Birincil etkililik sonlanım noktası, 48. haftada erken tedavi diyabetik retinopati çalışması (ETDRS) harf puanı ile ölçülen EİDGK başlangıca göre değişikliktir.

En önemli ikincil sonlanım noktası, 60. haftada başlangıca göre EİDGK'deki değişikliktir.

Diğer ikincil sonlanım noktaları, 48. haftada başlangıca göre EİDGK'de en az 15 harf artışı sağlayan hastaların oranı, 48. haftada en az 69 (yaklaşık 20/40 Snellen eşdeğeri) ETDRS harf puanı elde eden hastaların oranı ve diğerlerinin yanı sıra, 48. haftadaki Ulusal Göz Enstitüsü Görsel Fonksiyon Anketi-25 (NEI- VFQ- 25) toplam puanında başlangıca göre değişikliktir.

PHOTON çalışmasında toplam 658 hasta tedavi edilmiştir. Hastalar 2:1:1 oranında 3 paralel tedavi grubundan 1'ine atanmıştır:

1. 12 haftada bir uygulanan EYLEA 114,3 mg/mL (8Q12)
2. 16 haftada bir uygulanan EYLEA 114,3 mg/mL (8Q16)
3. 8 haftada bir uygulanan EYLEA 40 mg/mL (2Q8)

8Q12 ve 8Q16 gruplarındaki tüm hastalara 4 haftalık aralıklarla 3 başlangıç enjeksiyonu ve 2Q8 grubundaki tüm hastalara 4 haftalık aralıklarla 5 başlangıç enjeksiyonu uygulandı. Çalışma protokolüne göre, aşağıdaki kriterlerin her ikisinin de karşılanması durumunda 8Q12 ve 8Q16 gruplarının aralığının kısaltılması gerekmiştir:

1. Kalıcı veya kötüleşen DMÖ ile ilişkili olarak 12. haftadan itibaren EİDGK'de >10 harf kaybı ve
2. 12. haftadan itibaren SRK'de >50 mikron artış.

Birinci yılda hasta aralıklarının sürdürülmesine veya kısaltılmasına bakılmaksızın, çalışma protokolüne göre 8Q12 ve 8Q16 gruplarındaki tüm hastalarda, aşağıdaki kriterlerin karşılanması durumunda 52. haftadan itibaren aralık uzatılması (4 haftalık artışlarla) uygun görülmüştür:

1. 12. haftadan itibaren EİDGK'de <5 harf kaybı ve
2. SD-OCT'de SRK <300 mikron (veya RPE dahil ölçülürse, <320 mikron).

Doz aralığı, aralığın kısaltılması veya uzatılması için kriterleri karşılamayan hastalarda korunmuştur. Tüm gruplarda enjeksiyonlar arasındaki minimum aralık 8 hafta olmuştur. Bilateral hastalığı olan hastalar, diğer gözlerine EYLEA 40 mg/mL tedavisi almak için uygun görülmüştür.

Başlangıçtaki hasta özellikleri

Hastaların yaşları 24 ile 90 arasında değişmekte olup ortalama yaş 62.3'dür.

8Q12 ve 8Q16 gruplarına randomize edilen hastaların yaklaşık %44'ü (143/328) ve %44'ü (71/163) 65 yaş ve üzeri ve yaklaşık %11'i (36/328) ve %14'ü (14/163) 75 yaş veya üzeridir.

Daha önce DME tedavisi görmüş olan hastaların oranı, tedavi grupları arasında dengelidir (8Q12 grubunda %43,6, 8Q16 grubunda %43,6, 2Q8 grubunda %44,3).

Sonuçlar

48. haftayı tamamlayan 8Q12, 8Q16 ve 2Q8 gruplarındaki hastalara sırasıyla medyan (ortalama) 6.0 (6.0), 5.0 (5.0) ve 8.0 (7.9) enjeksiyon uygulanmıştır.

48. haftada, 8Q12 grubunda, hastaların %91,0'ı Q12 aralıklarını korumuş, 8Q16 grubunda ise hastaların %89,1'i Q16 aralıklarını korumuştur.



60. haftayı tamamlayan 8Q12, 8Q16 ve 2Q8 gruplarındaki hastalara sırasıyla medyan (ortalama) 7.0 (7.0), 6.0 (6.0) ve 10.0 (9.8) enjeksiyon uygulanmıştır. 60. haftada, 8Q12 grubundaki hastaların %42,6'sı, 16 haftalık bir tedavi aralığına uzatılmış ve 8Q16 grubundaki hastaların %34,2'si 20 haftalık bir tedavi aralığına uzatılmıştır.

96. haftayı tamamlayan 8Q12, 8Q16 ve 2Q8 gruplarındaki hastalara sırasıyla medyan (ortalama) 9.0 (9.5), 8.0 (7.8) ve 14.0 (13.8) enjeksiyon uygulanmıştır. 96. haftada birleştirilmiş 8Q12 ve 8Q16 gruplarında, görsel ve anatomik sonuçlar korunurken hastaların %72.4'ü ≥ 16 haftalık tedavi aralıklarına, hastaların %44.3'ü ≥ 20 haftalık tedavi aralıklarına ve hastaların %26.8'i 24 haftalık tedavi aralıklarına ulaşmıştır.

EYLEA tedavisinin (hem 8Q12 hem de 8Q16 grupları), birincil etkililik sonlanım noktası '48. haftada EİDGK'deki ortalama değişiklik' ve temel ikincil etkililik sonlanım noktası '60. haftada EİDGK'deki ortalama değişiklik' açısından 2Q8 tedavisine benzer etkili ve klinik olarak eşdeğer olduğu gösterilmiştir. EİDGK'deki ortalama değişiklikte EYLEA 114.3 mg/ml ile tedavi etkisi 96. haftaya kadar sürmüştür

Tablo 4: PHOTON çalışmasına ait etkililik sonuçları

Etkililik Sonuçları	Hafta	EYLEA 8Q12 (N = 328)	EYLEA 8Q16 (N = 163)	EYLEA 2Q8 (N = 167)
Başlangıçtan itibaren ETDRS harf skoru ile ölçüldüğü üzere EİDGK’de ortalama değişiklik ^D				
Aritmetik ortalama (SS), gözlemlenen	48	8,77 (8,95)	7,86 (8,38)	9,21 (8,99)
EKK ortalama (SH) ^A		8,10 (0,61)	7,23 (0,71)	8,67 (0,73)
EKK ortalamalarındaki fark (%95 GA) ^{A, B}		-0,57 (-2,26, 1,13)	-1,44 (-3,27, 0,39)	
p değeri (4 harflik bir marjda tek tarafli benzer etkililik testi) ^{A, B}		<0,0001	0,0031	
Aritmetik ortalama (SS), gözlemlenen	60	9,05 (9,27)	7,96 (9,14)	9,62 (9,58)
EKK ortalama (SH) ^A		8,52 (0,63)	7,64 (0,75)	9,40 (0,77)
EKK ortalamalarındaki fark (%95 GA) ^{A, B}		-0,88 (-2,67, 0,91)	-1,76 (-3,71, 0,19)	
p değeri (4 harflik bir marjda tek tarafli benzer etkililik testi) ^{A, B}		0,0003	0,0122	
Aritmetik ortalama (SS), gözlemlenen	96	8,82 (9,93)	7,50 (9,86)	8,4 (11,10)
EKK ortalama (SH) ^A		8,15 (0,63)	6,59 (0,77)	7,70 (0,89)
EKK ortalamalarındaki fark (%95 GA) ^{A, B}		-0,45 (-1,55, 2,45)	-1,11 (-3,27, 1,05)	
En az 69 (yaklaşık 20/40 Snellen’e eşdeğer) ETDRS harf skoru elde eden hastalar ^D				
Oran (SGİT)	48	%65,3	%62,6	%63,0
Oranlardaki ayarlanmış fark (%95 GA) ^{B, C}		%2,45 (-%6,47, %11,36)	-%0,67 (-%11,16, %9,82)	
Oran (SGİT)	60	%64,7	%62,0	%60,6
Oranlardaki ayarlanmış fark (%95 GA) ^{B, C}		%4,34 (-%4,72, %13,40)	%1,63 (-%8,91, %12,17)	
Oran (SGİT)	96	%66,9	%61,3	%63,0
Oranlardaki ayarlanmış fark (%95 GA) ^{B, C}		%4,01 (-%4,99, %13,01)	-%1,51 (-%11,91, %8,89)	
Başlangıçtan itibaren EİDGK’de en az 15 harf kazanımı olan hastalar ^D				
Oran (SGİT)	48	%18,7	%16,6	%23,0



Etkililik Sonuçları	Hafta	EYLEA 8Q12 (N = 328)	EYLEA 8Q16 (N = 163)	EYLEA 2Q8 (N = 167)
Oranlardaki ayarlanmış fark (%95 GA) ^{B, C}		-%4,64 (-%12,30, %3,02)	-%7,14 (-%15,45, %1,17)	
Oran (SGİT)		%21,5	%16,0	%26,1
Oranlardaki ayarlanmış fark (%95 GA) ^{B, C}	60	-%5,01 (-%13,04, %3,02)	-%10,78 (-%19,27, - %2,29)	
Oran (SGİT)		%24,5	%19,6	%26,1
Oranlardaki ayarlanmış fark (%95 GA) ^{B, C}	96	-%1,88 (-%10,03, %6,28)	-%7,07 (-%15,94, %1,80)	
Son planlanan tedavi aralıkları				
≥Q12 tedavi aralığındaki hastalar ^E				
Oran (birleştirilmiş 8Q12 ve 8Q16 grupları)	96	%92,9		g/d
Oran		%91,8	%95,0	g/d
≥Q16 tedavi aralığındaki hastalar ^E				
Oran (birleştirilmiş 8Q12 ve 8Q16 grupları)	96	%72,4		g/d
Oran		%64,1	%87,8	g/d
≥Q20 tedavi aralığındaki hastalar ^E				
Oran (birleştirilmiş 8Q12 ve 8Q16 grupları)	96	%44,3		g/d
Oran		%43,0	%46,8	g/d
≥Q24 tedavi aralığındaki hastalar ^E				
Oran (birleştirilmiş 8Q12 ve 8Q16 grupları)	96	%26,8		g/d
Oran		%23,8	%23,4	g/d

^A Başlangıç En İyi Düzeltilmiş Görme Keskinliği (EİDGK) ölçümünün eş değişken olarak, tedavi grubunun faktör olarak, ziyaretin ve randomizasyon için kullanılan sınıflandırma değişkenlerinin (coğrafi bölge, kategorik başlangıç EİDGK) sabit faktörler ve ayrıca başlangıç EİDGK ile ziyaret arasındaki etkileşim ve tedavi ile ziyaret arasındaki etkileşime yönelik terimler olarak alındığı bir MMRM'ye göre EKK ortalama, CI ve p-değeri.

^B Mutlak fark sırasıyla EYLEA 8Q12 veya 8Q16 grupları eksi 2Q8 gruplarıdır.

^C Randomizasyon için kullanılan sınıflandırma değişkenleri (coğrafi bölge, kategorik başlangıç EİDGK) ve normal yaklaşım kullanılarak hesaplanan CI ile Mantel-Haenszel ağırlıklandırılmış tedavi farkı.

^D Tam analiz seti

^E Güvenlilik analiz seti; hastaların ilgili zaman noktasında çalışmayı tamamladıkları kabul edilmiştir

EKK: En küçük kareler

GA: Güven aralığı

SGİT: Son gözlem ileri taşıma

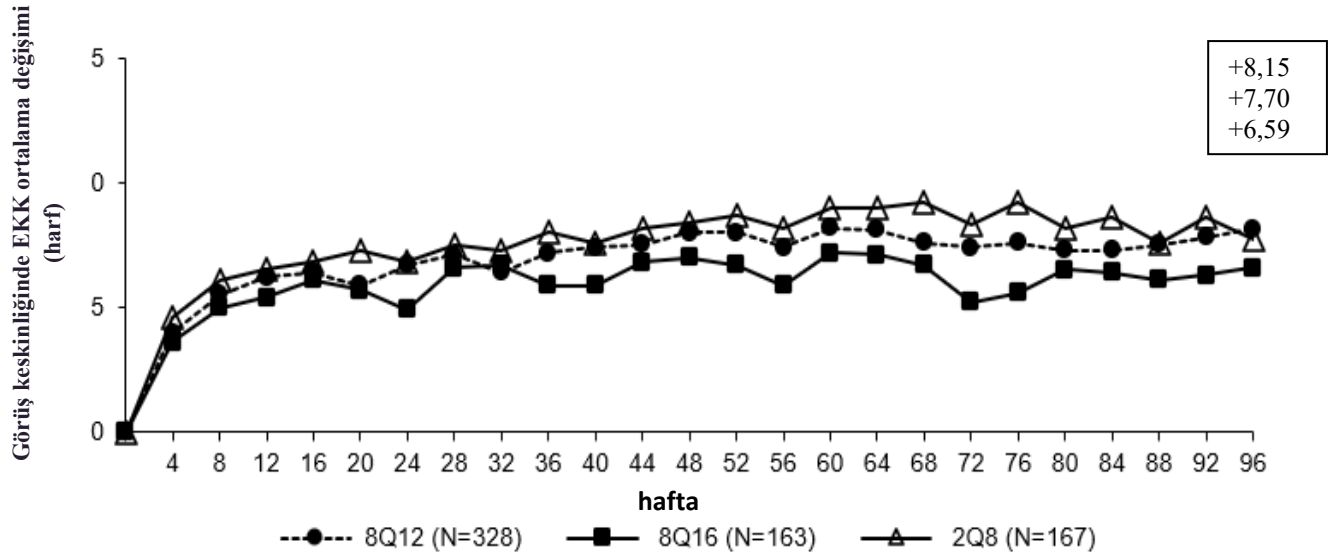
SS: Standart sapma

SH: Standart hata

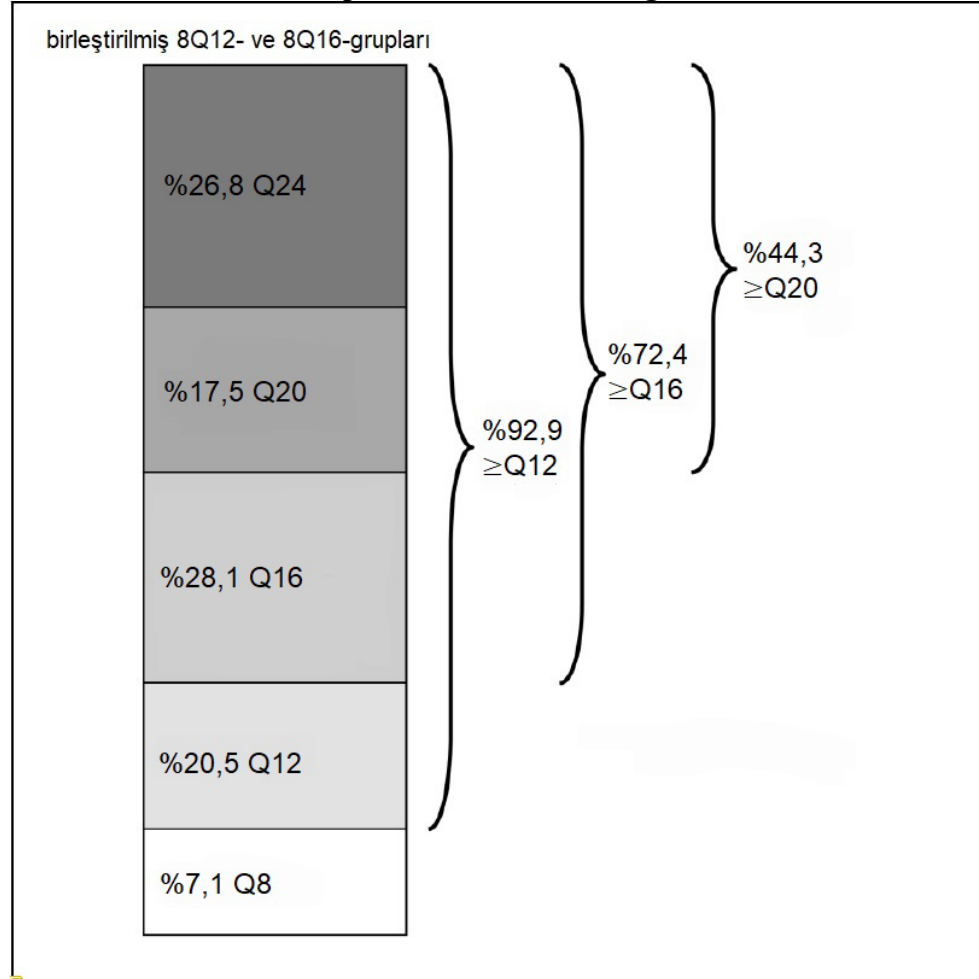
Tedavi aralıkları, önceden belirtilmiş keşifsel bir biçimde analiz edilmiştir.



Şekil 5: PHOTON çalışmasında başlangıçtan 96. haftaya kadar ETDRS harf skoruyla ölçüldüğü üzere EİDGK'deki EKK ortalama değişikliği (tam analiz seti)



Şekil 6: 96. Haftada son planlanan tedavi aralığı



Tüm dozlarda (8Q12, 8Q16, 2Q8) EYLEA, önceden belirlenmiş sekonder etkililik sonlanım noktası olan Ulusal Göz Enstitüsü Görme İşlevi Anketi'nde (NEI VFQ-25) başlangıçtan itibaren anlamlı artış sağlamıştır.

NEI VFQ-25 toplam skorunda başlangıçtan 48. haftaya ve 96. haftaya kadarki değişikliklerde 8Q12, 8Q16 ve 2Q8 grupları arasında klinik olarak anlamlı farklar bulunmamıştır.

Yaş, cinsiyet, coğrafi bölge, etnik köken, ırk, başlangıç EİDGK ve başlangıç SRK ve geçmiş DMÖ tedavisi yönelik değerlendirilebilir alt gruplardaki etkililik sonuçları, genel popülasyondaki sonuçlarla tutarlıydı.

Etkililik, 96. haftanın sonuna kadar genelde korunmuştur.

Daha önce tedavi edilmiş hasta alt grubundaki tedavi etkileri, daha önce tedavi edilmemiş hastalarda görülenlere benzerdi.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel Özellikler

EYLEA, gözde lokal etkiler oluşturmak üzere doğrudan vitreus içine uygulanır.

Emilim:

İntravitreal uygulamadan sonra afliberseptin gözden sistemik dolaşıma geçişi yavaştır ve sistemik dolaşımda ağırlıklı olarak VEGF ile inaktif, stabil bir kompleks halinde olduğu görülmektedir; bununla birlikte, yalnızca serbest afliberseptin endojen VEGF'ye bağlanma yeteneği vardır.

Dağılım:

8 mg aflibersept unilateral intravitreal uygulamasını takiben plazmadaki serbest afliberseptin ortalama (SS) C_{maks} değeri birleştirilen nYBMD ve DMÖ popülasyonunda 0.25 (0.21) mg/l idi ve plazmadaki maksimal plazma konsantrasyonuna kadar geçen medyan süre gündü. Serbest afliberseptin 3 başlangıç aylık dozunu takiben plazmada birikmesi minimaldi. Ardından başka birikme gözlemlenmemiştir. Bu veriler, popülasyon farmokinetik analizleriyle de desteklenmektedir.

Biyotransformasyon:

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

Eliminasyon:

Afliberseptin hem serbest endojen VEGF'ye bağlanma yoluyla hedef aracılı disposisyonu hem de proteoliz yoluyla metabolizma aracılığıyla eliminasyona uğraması beklenmektedir. İntravitreal olarak uygulanan 8 mg için serbest afliberseptin plazmadaki ölçülebilir son konsantrasyona ulaşmasına kadar geçen medyan süre 3-haftaydı.



Doğrusallık/doğrusal olmayan durum:

Aflibersept artan dozlarda doğrusal olmayan farmakokinetik gösterir. Popülasyon farmakokinetik modelleme, 8 haftada bir verilen EYLEA 40 mg/mL ile karşılaştırıldığında her 12 veya 16 haftada bir verilen EYLEA'nın, serbest afliberseptin sistemik maruziyetinin (EAA 0-28 gün) 9 katı ile ilişkili olduğunu hesaplamıştır.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Böbrek veya karaciğer yetmezliği olan hastalar:

Böbrek veya karaciğer yetmezliği olan hastalarda EYLEA 114.8 mg/mL ile ilgili özel bir çalışma yapılmamıştır.

Hafif ila şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalarda afliberseptte sistemik maruziyetlerin, normal böbrek fonksiyonuna sahip olanlara benzediğini ortaya koymuştur. Hafif karaciğer yetmezliği bulunan hastalardaki sınırlı mevcut veriler, karaciğer işlevi normal olan hastalara kıyasla afliberseptte sistemik maruziyetler üzerinde bir etki olduğunu göstermemektedir.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

İntravitreal aflibersept ile tedavi edilen maymunlarda maksimum insan maruziyetinden yüksek sistemik maruziyet ile nazal türbinatlardaki solunum yolu epiteline erozyon ve ülserasyon geliştiği gözlenmiştir. Serbest afliberseptte yönelik sistemik maruziyet, C_{maks} ve EAA değerleri doğrultusunda, 8 mg'lık intravitreal bir doz sonrasında yetişkin hastalarda karşılık gelen popülasyon farmakokinetiği tahmini değerlerine kıyasla yaklaşık 26 ve 33 kat daha yüksek bulunmuştur. Maymunlarda C_{maks} ve EAA değerleri doğrultusunda 0,5 mg/göz olan Advers Etki Gözlenmeyen Düzey (NOAEL) ile sistemik maruziyetin, yetişkin hastalarda karşılık gelen değerlere kıyasla 3,2 ve 3,8 kat daha yüksek olduğu kaydedilmiştir.

Afliberseptin mutajenik veya karsinojenik potansiyeliyle ilgili çalışma yapılmamıştır.

İntravenöz (3 ila 60 mg/kg) ve subkutan (0,1 ila 1 mg/kg) uygulama yapılan gebe tavşanlarda yapılan embriyo-fetal gelişim çalışmalarında afliberseptin intrauterin gelişmeyi etkilediği gösterilmiştir. Maternal NOAEL, sırasıyla 3 mg/kg veya 1 mg/kg olmuştur. Gelişimle ilgili NOAEL belirlenmemiştir. 0,1 mg/kg dozda serbest aflibersept için sistemik maruziyet, C_{maks} ve kümülatif EAA değerleri doğrultusunda, 8 mg'lık intravitreal bir doz sonrasında yetişkin hastalarda karşılık gelen değerlere kıyasla yaklaşık 1 ve 1 kat tabanlı bulunmuştur.

Maymunlarda 3 ila 30 mg/kg aralığındaki dozlarda intravenöz aflibersept uygulaması yapılan 6 aylık bir çalışma kapsamında erkek ve dişi fertilitesi üzerindeki etkiler değerlendirilmiştir. Tüm doz düzeylerinde, dişilerde üremeye ilgili hormon seviyelerinde değişiklik olması nedeniyle menstrüasyon olmadığı veya menstrüasyonun düzensiz olduğu gözlenirken, erkeklerde sperm morfolojisi ve motilitesiyle ilgili değişiklikler olduğu saptanmıştır. 3 mg/kg intravenöz dozda gözlemlenen serbest aflibersept için C_{maks} ve EAA değerleri doğrultusunda sistemik maruziyetler, 8 mg'lık intravitreal bir doz sonrasında insanlarda sırasıyla yaklaşık 377 ve 104 kat daha yüksek olmuştur. Tüm değişiklikler tersine çevrilebilirdi.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Sukroz

Arjinin hidroklorür

Histidin hidroklorür monohidrat



Histidin
Polisorbat 20
Enjeksiyonluk su

6.2. Geçimsizlikler

Geçimsizlik çalışması yapılmamış olduğundan, bu tıbbi ürün diğer tıbbi ürünlerle karıştırılmamalıdır.

6.3. Raf ömrü

24 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

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

Işıktan korumak için orijinal ambalajında saklayınız.

Açılmamış flakon, buzdolabının dışında 25°C'nin altında 24 saate kadar saklanabilir.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

Her bir kutuda intravitreal enjeksiyon için çözelti içeren, beyaz geçme kapaklı alüminyum kapaklı gri kauçuk tıpa (klorobütil) ile kapatılmış bir adet tip I cam flakon ve bir adet 18 G 5 mikron filtreli iğne bulunur.

Her flakon 0.263 mL çözelti içermektedir.

Ambalaj boyutu 1 flakon ve 1 filtreli iğne

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

Flakon sadece tek bir göz için tek kullanımlıktır. Tek bir flakondan birden çok dozun çıkarılması kontaminasyon ve sonrasında enfeksiyon riskini arttırabilir.

Eğer ambalaj veya bileşenlerinin son kullanma tarihi geçmişse, hasar görmüşse veya oynanmışsa **kullanılmamalıdır**.

EYLEA'nın kullanmayı planladığınız yitiliğine sahip olduğunuzdan emin olmak için flakonun üzerindeki etiketi kontrol ediniz. 8 mg'lık doz için EYLEA 114.3 mg/mL flakonunun kullanılması gerekmektedir.

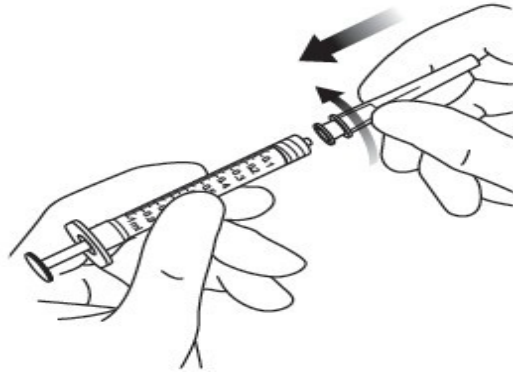
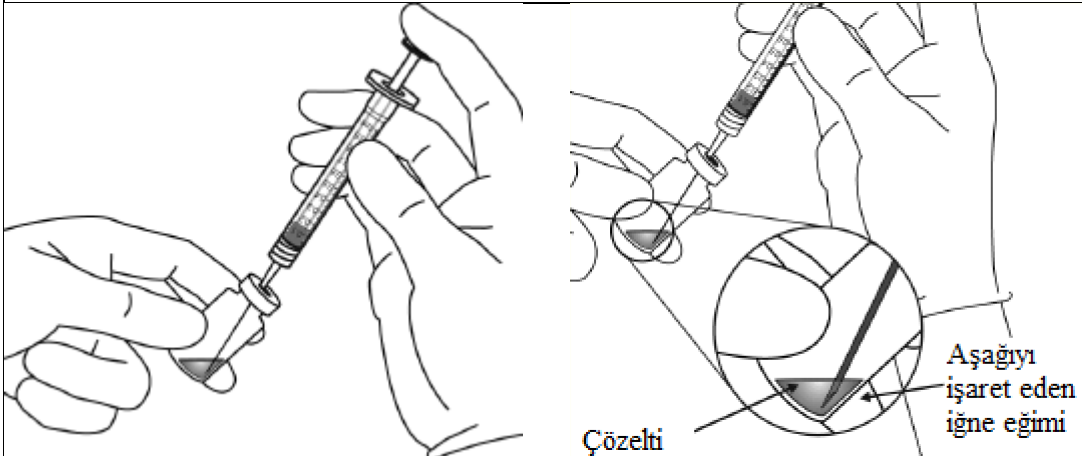
18 G, 5 mikron Filtreli iğne:

- BD küt uçlu filtre (dolum) iğnesi, deriye enjeksiyon için değildir.
- BD küt uçlu filtre (dolum) iğnesi otoklavlanmamalıdır.
- Filtre iğnesi non-pirojeniktir. Ambalajı zarar görmüşse kullanılmamalıdır.
- Kullanılmış BD Küt Uçlu Filtre (Dolum) İğnesi onaylı keskin ve delici alet atık kutusuna atılmalıdır.
- Dikkat: İğne filtresinin tekrar kullanılması enfeksiyona ya da diğer hastalıklara/yaralanmalara neden olabilir.

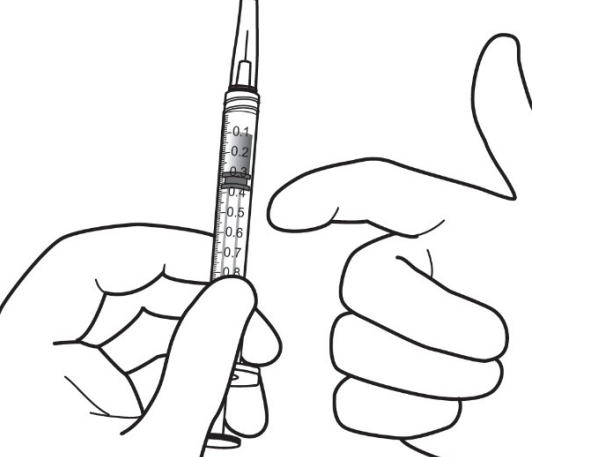
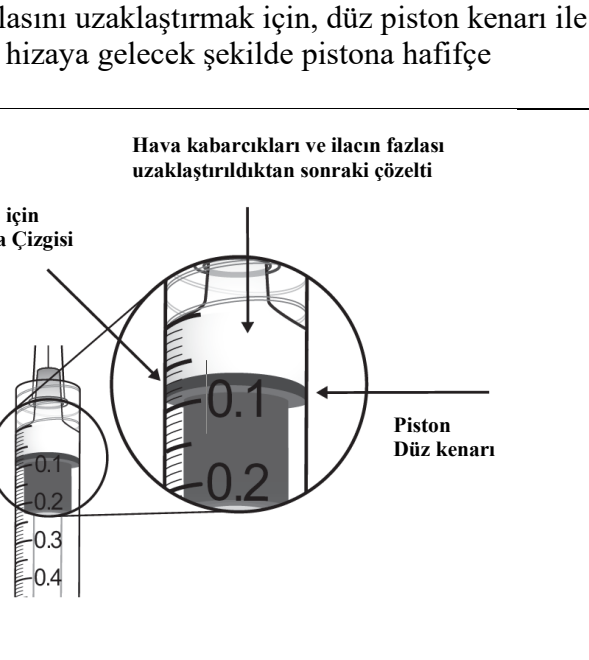
Intravitreal enjeksiyon için bir adet 30 G x ½ inç oftalmik amaçla kalifiye edilmiş enjeksiyon iğnesi (*ambalaj içinde bulunmaz*) kullanılması önerilmektedir. Vitreusta uçuşan noktalar riskini azaltmak için intravitreal enjeksiyonda silikon içermeyen enjektör ve enjeksiyon iğnesi kullanılması önerilmektedir. Tavsiye edilen 30 G x ½ inç enjeksiyon iğnesinden daha küçük boyutlu (daha yüksek kalibreli) bir iğnenin kullanılması, artan enjeksiyon kuvvetlerine yol açabilir.



Flakonun kullanımı için talimatlar:

1.	Uygulama öncesinde enjeksiyonluk çözelti görsel olarak incelenmelidir. Eğer çözeltide gözle görülebilen partiküller, bulanıklık ya da renk bozukluğu varsa flakon kullanılmamalıdır	
2.	Plastik kapağı çıkarınız ve flakonun kauçuk tıpasının dış kısmını dezenfekte ediniz.	
3.	Adım 3-10'u gerçekleştirmek için aseptik teknik kullanınız. Kutu içinde bulunan filtreli iğneyi, 1 mL steril, Luer kilitli enjektöre takınız.	
4.	Filtre iğnesi flakona tamamen takılana ve uç flakonun tabanına veya alt kenarına temas edene kadar iğneyi flakon tıpasının ortasına doğru itiniz.	
5.	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.	
6.	Flakonu boşaltırken filtreli iğneyi tamamen boşaltmak için piston çubuğunun yeteri kadar geri çekildiğinden emin olunuz. Enjeksiyondan sonra kullanılmayan ürün atılmalıdır.	
7.	Filtreli iğneyi çıkartınız ve gerektiği şekilde imha ediniz. Not: Filtreli iğne, intravitreal enjeksiyon için kullanılmaz.	



8. 30 G x ½ inç enjeksiyon iğnesini Luer kilitli enjektör ucuna çevirerek sıkıca takınız.	
9. İğne yukarı bakacak şekilde enjektörü tutarak enjektörde hava kabarcığı olup olmadığını kontrol ediniz. Eğer hava kabarcığı varsa, nazıkçe yerinden oynatınız ve hava kabarcığını çıkartınız.	
10. Tüm hava kabarcıklarını ve tıbbi ürünün fazlasını uzaklaştırmak için, düz piston kenarı ile enjektördeki 0.07 mL'yi gösteren çizgi aynı hizaya gelecek şekilde pistonu hafifçe bastırınız.	

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



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

2025/ 108

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 21.03.2025
Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ

