▼Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Baiama 40 mg/mL soluzione iniettabile in un flaconcino.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Un mL di soluzione iniettabile contiene 40 mg di aflibercept*.

Un flaconcino contiene un volume estraibile di almeno 0,1 mL, equivalenti almeno a 4 mg di aflibercept. Si fornisce così una quantità utilizzabile per la somministrazione di una dose singola di 0,05 mL contenenti 2 mg di aflibercept.

*Proteina di fusione formata da porzioni dei domini extracellulari dei recettori umani 1 e 2 per il VEGF (fattore di crescita endoteliale vascolare) fuse con la porzione Fc dell'IgG1 umana e prodotta in cellule ovariche di criceto cinese (CHO) K1 mediante tecnologia del DNA ricombinante.

Eccipiente con effetti noti

Ogni mL di soluzione iniettabile contiene 0,3 mg di polisorbato 20 (E 432).

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile (preparazione iniettabile)

Soluzione limpida, da incolore a giallo pallida, isoosmotica.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Baiama è indicato per il trattamento negli adulti di
- degenerazione maculare neovascolare (essudativa) correlata all'età (*Age-related Macular Degeneration* - AMD) (vedere paragrafo 5.1),
- compromissione della vista dovuta a edema maculare secondario a occlusione venosa retinica (RVO di branca o RVO centrale) (vedere paragrafo 5.1),
- compromissione della vista dovuta a edema maculare diabetico (*Diabetic Macular Oedema* – DME) (vedere paragrafo 5.1),
- compromissione della vista dovuta a neovascolarizzazione coroideale miopica (*Choroidal NeoVascularisation,* CNV miopica) (vedere paragrafo 5.1).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Baiama deve essere somministrato esclusivamente mediante iniezione intravitreale.

Baiama deve essere somministrato esclusivamente da un medico qualificato esperto nell'esecuzione di iniezioni intravitreali.

Posologia

AMD essudativa

La dose raccomandata di Baiama è 2 mg di aflibercept, equivalenti a 0,05 mL.

Il trattamento con Baiama inizia con un'iniezione al mese per tre dosi consecutive. L'intervallo di trattamento viene quindi esteso a due mesi.

In base alla valutazione del medico degli esiti visivi e/o anatomici, l'intervallo tra i trattamenti può essere mantenuto a 2 mesi o ulteriormente esteso, utilizzando un regime di dosaggio "treat-and-extend", in cui gli intervalli di tra le iniezioni vengono estesi di 2 o 4 settimane per mantenere stabili gli esiti visivi e/o anatomici.
Se gli esiti visivi e/o anatomici peggiorano, l'intervallo tra i trattamenti deve essere ridotto in modo appropriato.

Non è richiesto monitoraggio tra le iniezioni. In base alla valutazione del medico la periodicità delle visite di monitoraggio può essere più frequente di quella delle visite previste per le iniezioni.

Intervalli di trattamento superiori a 4 mesi o inferiori alle 4 settimane non sono stati studiati (vedere paragrafo 5.1).

Edema maculare secondario a RVO (RVO di branca o RVO centrale)

La dose raccomandata di Baiama è 2 mg di aflibercept, equivalenti a 0,05 mL.
Dopo la prima iniezione, il trattamento viene effettuato con cadenza mensile. L'intervallo fra due somministrazioni non può essere inferiore ad un mese.

Se i parametri visivi e anatomici indicano che il paziente non sta traendo beneficio nel continuare il trattamento, Baiama deve essere interrotto.

Il trattamento mensile viene continuato fino a quando si raggiunge la massima acuità visiva e/o non si manifestano segni di attività della malattia. Possono essere necessarie tre o più iniezioni mensili consecutive.

Il trattamento può essere quindi continuato per mantenere stabili gli esiti visivi e/o anatomici seguendo un regime "treat-and-extend", con un'estensione graduale degli intervalli fra le iniezioni, anche se non esistono dati sufficienti per stabilire la durata di questi intervalli. Se gli esiti visivi e/o anatomici peggiorano, l'intervallo tra le iniezioni deve essere ridotto di conseguenza.

La periodicità del monitoraggio e del trattamento deve essere determinata dal medico curante sulla base della risposta individuale del paziente.
Il monitoraggio dell'attività della patologia può comprendere l'esame clinico, valutazioni funzionali o tecniche di imaging (ad esempio tomografia a coerenza ottica o angiografia con fluoresceina).

Edema maculare diabetico

La dose raccomandata di Baiama è 2 mg di aflibercept, equivalenti a 0,05 mL.

Il trattamento con Baiama inizia con una iniezione al mese per cinque dosi consecutive, seguite da una iniezione ogni due mesi.

In base alla valutazione del medico degli esiti visivi e/o anatomici, l'intervallo tra i trattamenti può essere mantenuto a 2 mesi o personalizzato, come in un regime di dosaggio "treat-and-extend", in cui gli intervalli tra le iniezioni vengono generalmente estesi di 2 settimane per mantenere stabili gli esiti

visivi e/o anatomici. Per intervalli di trattamento più lunghi di 4 mesi, i dati sono limitati. Se gli esiti visivi e/o anatomici peggiorano, l'intervallo tra i trattamenti deve essere ridotto in modo appropriato. Gli intervalli di trattamento inferiori alle 4 settimane non sono stati studiati (vedere paragrafo 5.1).

La frequenza del monitoraggio deve essere stabilita dal medico curante.

Se gli esiti visivi e anatomici indicano che il paziente non trae beneficio nel continuare il trattamento, Baiama deve essere interrotto.

Neovascolarizzazione coroideale miopica

La dose raccomandata di Baiama è una singola iniezione intravitreale di 2 mg di aflibercept, equivalenti a 0,05 mL.

Possono essere somministrate dosi aggiuntive se gli esiti visivi e/o anatomici indicano che la malattia persiste. Le recidive devono essere trattate come nuove manifestazioni della malattia.

La periodicità del monitoraggio deve essere determinata dal medico curante.

L'intervallo tra due dosi non deve essere inferiore ad un mese.

Popolazioni particolari

Compromissione epatica e/o renale
Non sono stati condotti studi specifici con aflibercept su pazienti con compromissione epatica e/o renale.

I dati disponibili non suggeriscono la necessità di un aggiustamento della dose di Baiama in questi pazienti (vedere paragrafo 5.2).

Popolazione anziana
Non sono necessarie considerazioni particolari. L'esperienza è limitata nei pazienti di età superiore a 75 anni affetti da DME.

Popolazione pediatrica
La sicurezza e l'efficacia di Baiama non sono state valutate nei bambini e negli adolescenti di età inferiore a 18 anni. Non esiste alcuna indicazione per un uso specifico di aflibercept nella popolazione pediatrica per il trattamento dell'AMD essudativa, della CRVO, della BRVO, della DME e della CNV miopica.

Modo di somministrazione

Le iniezioni intravitreali devono essere effettuate in conformità agli standard medici e alle linee guida applicabili da parte di un medico qualificato esperto nell'esecuzione di iniezioni intravitreali. In generale, devono essere garantite un'anestesia e un'asepsi adeguate, incluso l'uso di un microbicida topico ad ampio spettro (come il povidone-iodio applicato alla cute perioculare, alla palpebra e alla superficie oculare). Si raccomanda di disinfettare le mani con prodotti chirurgici e di utilizzare guanti sterili, un panno sterile e uno speculum per palpebre sterile (o strumento equivalente).

L'ago deve essere inserito 3,5-4,0 mm posteriormente al limbo nella cavità vitrea, evitando il meridiano orizzontale ed indirizzandolo verso il centro del globo. Si rilascia quindi il volume d'iniezione di 0,05 mL; per le iniezioni successive deve essere utilizzato un punto della sclera differente.

Immediatamente dopo l'iniezione intravitreale, i pazienti devono essere monitorati per un eventuale aumento della pressione intraoculare. Un monitoraggio adeguato può consistere in un controllo della

perfusione della testa del nervo ottico o una tonometria. Se necessario, deve essere disponibile attrezzatura sterile per paracentesi.

Dopo l'iniezione intravitreale, i pazienti devono essere istruiti al fine di riferire immediatamente eventuali sintomi che suggeriscano un'endoftalmite (come dolore agli occhi, arrossamento degli occhi, fotofobia, offuscamento della vista).

Ogni flaconcino deve essere usato esclusivamente per il trattamento di un singolo occhio. L'estrazione di dosi multiple da un flaconcino può aumentare il rischio di contaminazione e conseguente infezione.

Il flaconcino contiene più della dose raccomandata di 2 mg di aflibercept (equivalenti a 0,05 mL di soluzione iniettabile). Il volume estraibile dal flaconcino è la quantità che può essere prelevata dal flaconcino e non deve essere completamente somministrata. Per Baiama flaconcino il volume estraibile è almeno di 0,1 mL. **Il volume in eccesso deve essere eliminato prima di eseguire l'iniezione della dose raccomandata** (vedere paragrafo 6.6).
Iniettare l'intero volume del flaconcino può causare un sovradosaggio. Per espellere le bolle d'aria con il medicinale in eccesso, premere lentamente lo stantuffo in modo che l'estremità piatta dello stantuffo sia allineata con la linea che identifica 0,05 mL sulla siringa (equivalente a 0,05 mL, cioè a 2 mg di aflibercept) (vedere paragrafi 4.9 e 6.6).

Dopo l'iniezione il prodotto non utilizzato deve essere eliminato.

Per la gestione del medicinale prima della somministrazione, vedere paragrafo 6.6.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
Infezione oculare o perioculare in corso o sospetta.
Severa infiammazione intraoculare in corso.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Tracciabilità
Al fine di migliorare la tracciabilità dei medicinali biologici, il nome e il numero di lotto del medicinale somministrato devono essere chiaramente registrati.

Reazioni relative all'iniezione intravitreale
Le iniezioni intravitreali, comprese quelle con aflibercept, sono state associate ad endoftalmite, infiammazione intraoculare, distacco retinico regmatogeno, rottura retinica e cataratta traumatica iatrogena (vedere paragrafo 4.8). Quando si somministra aflibercept devono essere impiegate sempre adeguate tecniche di iniezione asettica. Inoltre, i pazienti devono essere controllati nella settimana successiva all'iniezione per consentire un rapido trattamento nel caso si verifichi un'infezione. I pazienti devono essere istruiti al fine di riferire immediatamente eventuali sintomi che suggeriscano un'endoftalmite o un qualsiasi evento sopracitato.

Il flaconcino contiene più della dose raccomandata di 2 mg di aflibercept (equivalente a 0,05 mL). Il volume in eccesso deve essere eliminato prima della somministrazione (vedere paragrafi 4.2 e 6.6). Aumenti della pressione intraoculare sono stati osservati nei 60 minuti successivi all'iniezione intravitreale, comprese quelle con aflibercept (vedere paragrafo 4.8). È necessario prendere precauzioni particolari nei pazienti con glaucoma scarsamente controllato (non iniettare Baiama se la pressione intraoculare è ≥ 30 mmHg). In tutti i casi è pertanto necessario monitorare e trattare in modo adeguato la pressione intraoculare e la perfusione della testa del nervo ottico.

Immunogenicità
Trattandosi di una proteina usata a scopo terapeutico, è possibile che con Baiama si verifichi immunogenicità (vedere paragrafo 4.8).
I pazienti devono essere istruiti al fine di riferire ogni segnale o sintomo di infiammazione intraoculare, come dolore, fotofobia o arrossamento, che può essere un segnale clinico attribuibile all'ipersensibilità.

Effetti sistemici
Dopo iniezione intravitreale di inibitori del VEGF sono stati segnalati eventi avversi sistemici, fra cui emorragie non oculari ed eventi tromboembolici arteriosi, e c'è il rischio teorico che tali eventi siano correlati all'inibizione del VEGF. I dati sulla sicurezza del trattamento sono limitati in pazienti affetti da CRVO, BRVO, DME o CNV miopica con anamnesi di ictus, attacchi ischemici transitori o infarto miocardico negli ultimi 6 mesi. Quando si trattano questi pazienti deve essere usata cautela.

Altro
Come con gli altri trattamenti intravitreali anti-VEGF per l'AMD, la CRVO, la BRVO, la DME e la CNV miopica, si applica quanto segue:

- La sicurezza e l'efficacia della terapia con aflibercept somministrata contemporaneamente a entrambi gli occhi non sono state studiate in modo sistematico (vedere paragrafo 5.1). Se si esegue il trattamento bilaterale nello stesso momento, ciò potrebbe portare ad un aumento dell'esposizione sistemica, che potrebbe aumentare il rischio di eventi avversi sistemici.
- Uso concomitante di altri anti-VEGF (fattore di crescita vascolare endoteliale)
- Non esistono dati disponibili sull'utilizzo concomitante di aflibercept con altri medicinali (sistemici o oculari) anti-VEGF.
- I fattori di rischio associati allo sviluppo di una lacerazione dell'epitelio pigmentato retinico dopo la terapia anti-VEGF per l'AMD essudativa includono un distacco ampio e/o elevato dell'epitelio pigmentato retinico. Quando si inizia una terapia con aflibercept, deve essere prestata attenzione nei pazienti con tali fattori di rischio per la lacerazione dell'epitelio pigmentato retinico.
- Il trattamento deve essere sospeso nei pazienti con distacco retinico regmatogeno o fori maculari di stadio 3 o 4.
- In caso di lacerazione della retina, la dose deve essere sospesa e il trattamento non deve essere ripreso fino a che la lacerazione non si sia adeguatamente riparata.
- La dose deve essere sospesa e il trattamento non deve essere ripreso prima della successiva iniezione programmata nel caso di:
  - una diminuzione maggiore o uguale a 30 lettere della miglior acuità visiva corretta (*best-corrected visual acuity* – BCVA) rispetto all'ultima valutazione dell'acuità visiva;
  - un'emorragia subretinica che coinvolga il centro della fovea o, se l'estensione dell'emorragia è ≥ 50%, tutta l'area della lesione;
- La dose deve essere sospesa nei 28 giorni precedenti o successivi un intervento chirurgico intraoculare eseguito o previsto.
- Aflibercept non deve essere usato in gravidanza a meno che il beneficio potenziale non superi il rischio potenziale per il feto (vedere paragrafo 4.6).
- Le donne in età fertile devono usare misure contraccettive efficaci durante il trattamento e per almeno 3 mesi dopo l'ultima iniezione intravitreale di aflibercept (vedere paragrafo 4.6).
- L'esperienza con i trattamenti dei pazienti con CRVO e BRVO ischemica è limitata. Nei pazienti che presentino evidenza clinica di perdita irreversibile della funzione visiva su base ischemica, il trattamento non è raccomandato.

Popolazioni per le quali vi sono dati limitati
Vi è limitata esperienza nel trattamento di soggetti affetti da DME dovuta a diabete di tipo I o nei pazienti diabetici con un valore di HbA1c superiore al 12% o con retinopatia diabetica proliferativa. Aflibercept non è stato studiato in pazienti con infezioni sistemiche in corso o in pazienti con patologie oculari concomitanti come distacco retinico o foro maculare. Non vi è esperienza del trattamento con aflibercept nemmeno in pazienti diabetici con ipertensione non controllata. Quando tratta tali pazienti, il medico deve tenere conto di questa mancanza di informazioni.

Nella CNV miopica non vi è esperienza nel trattamento con aflibercept di pazienti non asiatici, di quelli precedentemente trattati per CNV miopica e di quelli con lesioni extrafoveali.

Informazioni riguardo gli eccipienti
Questo medicinale contiene 0,015 mg di polisorbato 20 in ogni dose somministrata di 0,05 mg, equivalente a 0,3 mg/mL. I polisorbati possono causare reazioni allergiche.
Questo medicinale contiene meno di 1 mmol di sodio (23 mg) per dose unitaria, cioè essenzialmente 'senza sodio'.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Non sono stati effettuati studi d'interazione.

L'uso additivo della terapia fotodinamica (PDT) con verteporfina e di aflibercept non è stato studiato e non è stato quindi definito un profilo di sicurezza.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Donne in età fertile
Le donne in età fertile devono usare misure contraccettive efficaci durante il trattamento e per almeno 3 mesi dopo l'ultima iniezione intravitreale di aflibercept (vedere paragrafo 4.4).

Gravidanza
Non ci sono dati relativi sull'uso di aflibercept in donne in gravidanza.
Gli studi sugli animali hanno mostrato una tossicità embriofetale (vedere paragrafo 5.3).

Anche se l'esposizione sistemica dopo somministrazione oculare è molto bassa, aflibercept non deve essere usato durante la gravidanza a meno che il beneficio potenziale non superi il rischio potenziale per il feto.

Allattamento
Sulla base dei dati molto limitati nell' uomo, aflibercept può essere escreto, a bassi livelli, nel latte materno. Aflibercept è una molecola proteica di grandi dimensioni e si prevede che la quantità di farmaco assorbita dal lattante sia minima. Gli effetti di aflibercept su un neonati/lattanti allattati al seno non sono noti.
Come misura precauzionale, l'allattamento al seno non è raccomandato durante l'uso di aflibercept.

Fertilità
I risultati di studi sugli animali che hanno previsto un'elevata esposizione sistemica indicano che aflibercept può compromettere la fertilità maschile e femminile (vedere paragrafo 5.3). Tali effetti non sono attesi in seguito a somministrazione oculare con esposizione sistemica molto bassa.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

L'iniezione con aflibercept ha una bassa influenza sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari dovuta a disturbi visivi temporanei associati all'iniezione o all'esame oculare. I pazienti non devono guidare veicoli o usare macchinari finché la loro funzione visiva non si è sufficientemente ripristinata.

4.8 Effetti indesiderati

Sintesi del profilo di sicurezza

Otto studi di fase III sono stati condotti, anche in termini di verifica della sicurezza d'impiego, su una popolazione formata da un totale di 3 102 pazienti. Di questi, 2 501 erano trattati con la dose raccomandata di 2 mg.

Reazioni avverse oculari gravi nell'occhio in studio correlate all'iniezione si sono verificate in meno di 1 caso su 1 900 iniezioni intravitreali di aflibercept e comprendono cecità, endoftalmite, distacco retinico, cataratta traumatica, cataratta, emorragia vitreale, distacco vitreale, e pressione intraoculare aumentata (vedere paragrafo 4.4).

Le reazioni avverse osservate più frequentemente (in almeno il 5% dei pazienti trattati con aflibercept) sono state emorragia della congiuntiva (25%), emorragia retinica (11%), acuità visiva ridotta (11%), dolore oculare (10%), cataratta (8%), pressione intraoculare aumentata (8%), distacco vitreale (7%) e mosche volanti nel vitreo (7%).

Tabella riassuntiva delle reazioni avverse

I dati di sicurezza descritti di seguito includono tutte le reazioni avverse osservate negli otto studi di fase III su AMD essudativa, CRVO, BRVO, DME e CNV miopica che hanno presentato una possibilità ragionevole di legame causale con l'iniezione o con il medicinale.

Le reazioni avverse sono elencate in base alla classificazione per sistemi ed organi e alla frequenza usando la seguente convenzione:
Molto comune (≥ 1/10), comune (≥ 1/100, < 1/10), non comune (≥ 1/1 000, < 1/100), rara (≥ 1/10 000, 1/1 000), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

All'interno di ogni gruppo di frequenza, le reazioni avverse al farmaco sono presentate in ordine decrescente di gravità.

Tabella 1: Tutte le reazioni avverse al farmaco emergenti dal trattamento riportate negli studi di fase III (dati raggruppati degli studi di fase III su AMD essudativa, CRVO, BRVO, DME e CNV miopica) o durante le attività di sorveglianza post-marketing.

Classificazione per sistemi ed organi	**Frequenza**	**Reazione avversa**
Disturbi del sistema immunitario	Non comune	Ipersensibilità***
Patologie dell'occhio	Molto comune	Acuità visiva ridotta, Emorragia retinica, Emorragia della congiuntiva, Dolore oculare
	Comune	Lacerazione epiteliale del pigmento retinico*, Distacco dell'epitelio pigmentato della retina, Degenerazione retinica, Emorragia vitreale, Cataratta, Cataratta corticale, Cataratta nucleare, Cataratta sottocapsulare, Erosione della cornea, Abrasione corneale, Pressione intraoculare aumentata, Vista offuscata, Mosche volanti nel vitreo, Distacco vitreale, Dolore in sede di iniezione, Sensazione di corpo estraneo negli occhi, Lacrimazione aumentata, Edema delle palpebre, Emorragia in sede di iniezione, Cheratite puntata, Iperemia congiuntivale, Iperemia oculare
	Non comune	Endoftalmite**, Distacco retinico, Lacerazione retinica, Irite, Uveite, Iridociclite, Opacità lenticolari, Difetto dell'epitelio corneale, Irritazione del sito di iniezione, Sensibilità oculare anormale, Irritazione della palpebra, Flare della camera anteriore, Edema corneale

	Raro	Cecità, Cataratta traumatica, Vitreite, Ipopion
	Non nota	Sclerite****

* Condizioni note per essere associate a AMD essudativa. Osservate solo negli studi sull'AMD essudativa.
** Endoftalmiti con culture positive e negative.
*** Durante il periodo post-marketing, sono state riportate reazioni di ipersensibilità incluse eruzioni cutanee, prurito, orticaria e casi isolati di severe reazioni anafilattiche/anafilattoidi.
****Da segnalazioni successive all'immissione in commercio.

Descrizione di reazioni avverse selezionate

Negli studi di fase III sull'AMD essudativa è stata rilevata un'aumentata incidenza di emorragie congiuntivali in pazienti trattati con antitrombotici. Quest'incidenza aumentata era comparabile fra i pazienti trattati con ranibizumab e quelli trattati con aflibercept.

Gli eventi tromboembolici arteriosi (TEA) sono eventi avversi potenzialmente correlati all'inibizione sistemica del VEGF. In seguito all'uso intravitreo degli inibitori del VEGF vi è un rischio teorico di eventi tromboembolici arteriosi, tra cui ictus ed infarto del miocardio.

Negli studi clinici condotti con aflibercept in pazienti con AMD, DME, RVO e CNV miopica è stata osservata una bassa incidenza di eventi tromboembolici arteriosi. Considerando tutte le indicazioni, non sono state osservate differenze rilevanti tra i gruppi trattati con aflibercept e i rispettivi gruppi di confronto.

Come con tutte le proteine usate a scopo terapeutico, con Baiama è possibile che si verifichi immunogenicità.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione dell'Agenzia Italiana del Farmaco, sito web: https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse.

4.9 Sovradosaggio

Negli studi clinici sono state usate dosi fino a 4 mg a intervalli di un mese e si sono verificati casi isolati di sovradosaggi con 8 mg.

Il sovradosaggio da aumento del volume iniettato può causare un aumento della pressione oculare. In caso di sovradosaggio, quindi, deve essere monitorata la pressione oculare e iniziato un trattamento adeguato se ritenuto necessario da parte del medico curante (vedere paragrafo 6.6).

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Oftalmologici / Sostanze antineovascolarizzazione, codice ATC: S01LA05

Aflibercept è una proteina di fusione ricombinante formata da porzioni dei domini extracellulari dei recettori umani 1 e 2 per il VEGF fuse con la porzione Fc dell'IgG1 umana.

Aflibercept è prodotto in cellule ovariche di criceto cinese (CHO) K1 mediante tecnologia del DNA ricombinante.

Aflibercept agisce come falso recettore solubile che lega VEGF-A e PlGF con un'affinità superiore a quella dei loro recettori naturali e può quindi inibire il legame e l'attivazione di questi recettori del VEGF dei quali è analogo.

Baiama è un medicinale biosimilare. Informazioni più dettagliate sono disponibili sul sito web della Agenzia europea per i medicinali: https://www.ema.europa.eu.

Meccanismo d'azione

Il fattore di crescita endoteliale vascolare A (VEGF-A) e il fattore di crescita placentare (PlGF) appartengono alla famiglia VEGF dei fattori angiogenici che possono agire come potenti fattori mitogeni, chemiotattici e di permeabilità vascolare per le cellule endoteliali. Il VEGF agisce attraverso due recettori a tirosina chinasi, VEGFR-1 e VEGFR-2, presenti sulla superficie delle cellule endoteliali. PlGF si lega solo a VEGFR-1, che è anche presente sulla superficie dei leucociti. L'attivazione eccessiva di questi recettori da parte di VEGF-A può determinare una neovascolarizzazione patologica e un'eccessiva permeabilità vascolare. PlGF può agire in sinergia con VEGF-A in questi processi ed è noto che promuova anche l'infiltrazione leucocitaria e l'infiammazione vascolare.

Effetti farmacodinamici

AMD essudativa

L'AMD essudativa è caratterizzata da neovascolarizzazione coroideale patologica (NCV). La fuoriuscita di sangue e liquidi causata dalla NCV può provocare ispessimento retinico o edema retinico e/o emorragia sub/intraretinica, con conseguente perdita dell'acuità visiva.

Nei pazienti trattati con aflibercept (una iniezione al mese per 3 mesi consecutivi, seguita da una iniezione ogni 2 mesi), l'ispessimento retinico centrale (central retinal thickness [CRT]) si è ridotto poco dopo l'inizio del trattamento e la dimensione media della lesione della NCV si è ridotta, in modo conforme ai risultati osservati con ranibizumab 0,5 mg ogni mese.

Nello studio VIEW1 si sono verificate riduzioni medie del CRT valutato mediante tomografia a coerenza ottica (OCT) (-130 e -129 micron alla settimana 52, rispettivamente, per i gruppi trattati con aflibercept 2 mg ogni due mesi e ranibizumab 0,5 mg una volta al mese). Anche alla settimana 52, nello studio VIEW2 si è verificata una riduzione media del CRT valutato mediante OCT (-149 e -139 micron, rispettivamente per i gruppi trattati con aflibercept 2 mg ogni due mesi e ranibizumab 0,5 mg ogni mese). La riduzione della dimensione della NCV e la riduzione del CRT erano generalmente mantenute nel secondo anno di durata degli studi.

Lo studio ALTAIR è stato condotto in pazienti giapponesi naïve in trattamento per l'AMD essudativa, con risultati simili agli studi VIEW, utilizzando inizialmente 3 iniezioni mensili di aflibercept 2 mg, seguite da un'iniezione dopo ulteriori 2 mesi, e quindi continuando con un regime di dosaggio "treat-and-extend" con intervalli di trattamento variabili (aggiustamenti di 2 o 4 settimane) fino ad un massimo di un intervallo di 16 settimane in accordo ai criteri predefiniti. Alla settimana 52, sono state osservate riduzioni medie del CRT valutato mediante OCT di -134,4 e -126,1 micron rispettivamente per il gruppo con aggiustamento di 2 settimane e 4 settimane. La percentuale di pazienti senza liquido nell'OCT alla settimana 52 era del 68,3% e 69,1% rispettivamente nel gruppo con aggiustamento di 2 settimane e 4 settimane. La riduzione del CRT è stata generalmente mantenuta in entrambi i bracci di trattamento nel secondo anno dello studio ALTAIR.

Lo studio ARIES è stato disegnato per esplorare la non inferiorità di aflibercept 2 mg in regime di dosaggio treat-and-extend iniziato immediatamente dopo la somministrazione di 3 iniezioni mensili iniziali ed una iniezione aggiuntiva dopo 2 mesi vs. un regime di dosaggio treat-and-extend iniziato dopo un anno di trattamento. Per i pazienti che richiedono un dosaggio più frequente del Q8 almeno una volta nel corso dello studio, il CRT è rimasto più alto, ma la riduzione media del CRT rispetto al

basale alla settimana 104 è stata di -160,4 micron, simile ai pazienti trattati con Q8 o con intervalli meno frequenti.

Edema maculare secondario a CRVO e BRVO

Nella CRVO e nella BRVO, si verifica ischemia retinica che innesca il rilascio di VEGF il quale, a sua volta, destabilizza le giunzioni strette e promuove la proliferazione delle cellule endoteliali. L'iperattivazione del VEGF è associata alla rottura della barriera emato-retinica, ad una aumentata permeabilità vascolare, ad edema retinico e alle complicanze legate alla neovascolarizzazione.

Nei pazienti trattati con 6 iniezioni mensili consecutive di aflibercept 2 mg si è verificata una risposta morfologica coerente, rapida e robusta (misurata in base ai miglioramenti del CRT medio). Alla settimana 24, la riduzione del CRT era statisticamente superiore rispetto al controllo in tutti e tre gli studi (COPERNICUS in CRVO: -457 vs. -145 micron; GALILEO in CRVO: -449 vs. -169 micron; VIBRANT in BRVO: -280 vs. -128 micron).
Questa riduzione del CRT rispetto al basale è stata mantenuta fino alla fine in ciascuno studio: settimana 100 nel COPERNICUS, settimana 76 nel GALILEO e settimana 52 nel VIBRANT.

Edema maculare diabetico

L'edema maculare diabetico è una conseguenza della retinopatia diabetica ed è caratterizzato da un aumento della permeabilità vascolare e da danni ai capillari retinici con conseguente possibile perdita dell'acuità visiva. Nei pazienti trattati con aflibercept, la maggior parte dei quali è stata classificata come affetta da diabete di tipo II, è stata osservata una risposta rapida e robusta a livello morfologico (CRT, grado DRSS).

Negli studi VIVID^{DME} e VISTA^{DME}, una maggiore e statisticamente significativa riduzione media del CRT rispetto al basale alla settimana 52 è stata osservata in pazienti trattati con aflibercept rispetto a quelli di controllo trattati con laser: rispettivamente, a -192,4 e -183,1 micron per i gruppi aflibercept 2Q8 e -66,2 e -73,3 micron per i gruppi di controllo. Alla settimana 100 la riduzione si è mantenuta, con -195,8 e -191,1 micron per i gruppi aflibercept 2Q8 e -85,7 e -83,9 micron per i gruppi di controllo, rispettivamente, negli studi VIVID^{DME} e VISTA^{DME}.

Il miglioramento ≥ 2 stadi del DRSS è stato valutato in base a criteri predefiniti negli studi VIVID^{DME} e VISTA^{DME}. Il punteggio DRSS è risultato classificabile nel 73,7% dei pazienti nello studio VIVID^{DME} e nel 98,3% dei pazienti nello studio VISTA^{DME}. Alla settimana 52, il 27,7% e 29,1% dei gruppi aflibercept 2Q8 e il 7,5% e 14,3% dei gruppi di controllo ha presentato un miglioramento ≥ 2 stadi del DRSS. Alla settimana 100, le percentuali corrispondenti sono state di 32,6% e 37,1% nei gruppi aflibercept 2Q8 e di 8,2% e 15,6% nei gruppi di controllo.

Per il trattamento del DME, lo studio VIOLET ha confrontato 3 diversi regimi di dosaggio di aflibercept 2 mg, dopo almeno un anno di trattamento ad intervalli fissi, in cui il trattamento era iniziato con 5 dosi mensili consecutive, seguite da una dose ogni 2 mesi. Alla 52ª settimana e alla 100ª settimana dello studio, ovvero al secondo e terzo anno di trattamento, la variazione media del CRT era stata clinicamente simile per il *treat-and-extend* (2T&E), *pro re nata (*2PRN) e 2Q8, rispettivamente, -2,1, 2,2 e -18,8 micron alla 52ª settimana e 2,3, -13,9 e -15,5 micron alla 100ª settimana.

Neovascolarizzazione coroideale miopica

La neovascolarizzazione coroideale miopica (CNV miopica) è una causa frequente di perdita della vista negli adulti con miopia patologica. Si sviluppa come meccanismo di guarigione della lesione a seguito di rotture della membrana di Bruch e costituisce l'evento più critico per la vista nella miopia patologica.

Nei pazienti trattati con aflibercept nello studio MYRROR (una iniezione iniziale ed ulteriori iniezioni in caso di persistenza o recidiva della malattia), il CRT diminuiva poco dopo l'inizio del trattamento a favore di aflibercept alla settimana 24 (-79 micron e -4 micron, rispettivamente, per il gruppo di

trattamento con aflibercept 2 mg e il gruppo di controllo) e veniva mantenuto fino alla settimana 48. Inoltre, la dimensione media della lesione CNV diminuiva.

Efficacia e sicurezza clinica

AMD essudativa

La sicurezza e l'efficacia di aflibercept sono state valutate in due studi randomizzati, multicentrici, in doppio cieco, controllati verso trattamento attivo, su pazienti affetti da AMD essudativa (VIEW1 e VIEW2) con un totale di 2 412 pazienti trattati e valutati per l'efficacia (1 817 con aflibercept). L'età dei pazienti era compresa fra i 49 ed i 99 anni con una media di 76 anni. In questi studi clinici circa l'89% (1 616/1 817) dei pazienti randomizzati al trattamento con aflibercept aveva almeno 65 anni, e circa il 63% (1 139/1 817) aveva almeno 75 anni. In ciascuno studio, i pazienti sono stati assegnati in modo casuale in un rapporto 1:1:1:1 a 1 di 4 regimi posologici:

1) aflibercept somministrato a dosi di 2 mg ogni 8 settimane dopo 3 dosi iniziali mensili (aflibercept 2Q8);
2) aflibercept somministrato a dosi di 2 mg ogni 4 settimane (aflibercept 2Q4);
3) aflibercept somministrato a dosi di 0,5 mg ogni 4 settimane (aflibercept 0,5Q4); e
4) ranibizumab somministrato a dosi di 0,5 mg ogni 4 settimane (ranibizumab 0,5Q4).

Nel secondo anno degli studi, i pazienti hanno continuato a ricevere il dosaggio al quale erano stati inizialmente randomizzati, ma con un regime posologico modificato guidato dalla valutazione degli esiti visivi e anatomici, con un intervallo massimo tra le dosi, definito dal protocollo, pari a 12 settimane.

In entrambi gli studi, l'endpoint di efficacia primaria è stato la percentuale di pazienti nel Per Protocol Set che ha mantenuto la vista, cioè con una perdita di meno di 15 lettere di acuità visiva alla settimana 52 rispetto al basale.

Nello studio VIEW1, alla settimana 52, il 95,1% dei pazienti nel gruppo aflibercept 2Q8 ha mantenuto la vista rispetto al 94,4% dei pazienti nel gruppo ranibizumab 0,5Q4.
Nello studio VIEW2, alla settimana 52, il 95,6% dei pazienti nel gruppo aflibercept 2Q8 ha mantenuto la vista rispetto al 94,4% dei pazienti nel gruppo ranibizumab 0,5Q4. In entrambi gli studi, aflibercept si è dimostrato non inferiore e clinicamente equivalente al gruppo ranibizumab 0,5Q4.

I risultati dettagliati dell'analisi combinata dei due studi sono illustrati nella Tabella 2 e nella Figura 1 sottostanti.

Tabella 2: Esiti di efficacia alla settimana 52 (analisi primaria) e alla settimana 96; dati combinati degli studi VIEW1 e VIEW2 [B)]

Esito di efficacia	**aflibercept 2Q8** [E)] (aflibercept 2 mg ogni 8 settimane dopo 3 dosi iniziali mensili) **(N = 607)**		**ranibizumab 0,5Q4** (ranibizumab 0,5 mg ogni 4 settimane) **(N = 595)**	
	52 settimane	96 settimane	52 settimane	96 settimane
Numero medio di iniezioni rispetto al basale	7,6	11,2	12,3	16,5
Numero medio di iniezioni dalla settimana 52 alla 96		4,2		4,7
Percentuale di pazienti con perdita < 15 lettere rispetto al basale (PPS[A)])	95,33%[B)]	92,42%	94,42% [B)]	91,60%
Differenza[C)] (95% IC)[D)]	0,9% (-1,7; 3,5)[F)]	0,8% (-2,3; 3,8)[F)]		
Variazione media della BCVA misurata con il punteggio ETDRS[A)] per le lettere rispetto al basale	8,40	7,62	8,74	7,89
Differenza media di LS [A)] (lettere ETDRS) [C)] (95% IC)[D)]	-0,32 (-1,87; 1,23)	-0,25 (-1,98; 1,49)		
Percentuale di pazienti con un guadagno ≥ 15 lettere rispetto al basale	30,97%	33,44%	32,44%	31,60%
Differenza[C)] (95% IC)[D)]	-1,5% (-6,8; 3,8)	1,8% (-3,5; 7,1)		

[A)] BCVA: Miglior acuità visiva corretta
ETDRS: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study
LS: media dei minimi quadrati derivata da ANCOVA
PPS: Per Protocol Set

[B)] Serie completa di analisi (FAS – Full Analysis Set), ultima osservazione portata a termine (LOCF) per tutte le analisi tranne la percentuale di pazienti con acuità visiva mantenuta alla settimana 52, che è una serie secondo protocollo (PPS)

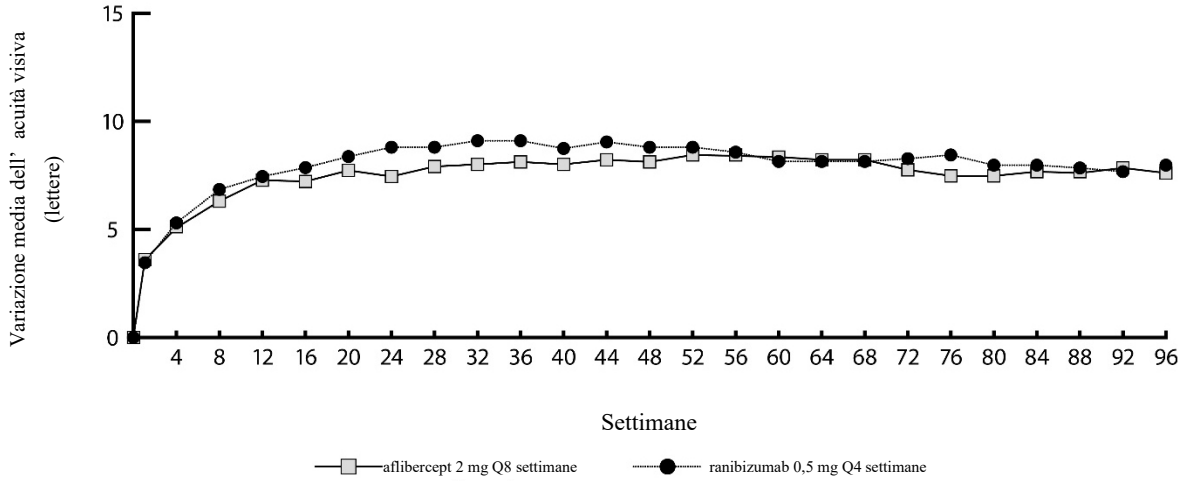
[C)] La differenza rappresenta il valore del gruppo aflibercept meno il valore del gruppo ranibizumab. Un valore positivo è a favore di aflibercept.

[D)] Intervallo di confidenza (IC) calcolato mediante approssimazione normale

[E)] Dopo inizio del trattamento con tre dosi mensili

[F)] Un intervallo di confidenza interamente al di sopra del -10% indica una non inferiorità di aflibercept rispetto a ranibizumab

Figura 1. Variazione media dell'acuità visiva rispetto al basale alla settimana 96 per i dati combinati degli studi View1 e View2



Nell'analisi combinata dei dati di VIEW1 e VIEW2, aflibercept ha dimostrato variazioni clinicamente rilevanti rispetto al basale nel questionario NEI VFQ-25 (National Eye Institute Visual Function Questionnaire) sull'endpoint secondario di efficacia prespecificato senza una differenza clinicamente significativa rispetto a ranibizumab. L'ampiezza di tali variazioni era simile a quella osservata negli studi pubblicati, e corrispondeva a un guadagno di 15 lettere della miglior acuità visiva corretta (BCVA).

Nel secondo anno degli studi l'efficacia è stata generalmente mantenuta fino all'ultima valutazione alla settimana 96, e il 2-4% dei pazienti hanno richiesto tutte le iniezioni su base mensile, mentre un terzo dei pazienti ha richiesto almeno un'iniezione con un intervallo di trattamento di un solo mese.

La riduzione dell'area NCV media è stata evidente in tutti i gruppi di dosaggio in entrambi gli studi.

I risultati di efficacia in tutti i sottogruppi valutabili (età, sesso, etnia, acuità visiva al basale, tipo di lesione, dimensione della lesione) in ciascuno studio e nell'analisi combinata erano coerenti con i risultati nelle popolazioni globali.

ALTAIR è uno studio multicentrico con durata di 96 settimane, randomizzato, in aperto, su 247 pazienti giapponesi naïve, in trattamento per l'AMD essudativa, disegnato per valutare l'efficacia e la sicurezza di aflibercept con un regime di dosaggio "treat-and-extend" che prevedeva due differenti intervalli di aggiustamento (2 settimane e 4 settimane).

Tutti i pazienti hanno ricevuto dosi mensili di aflibercept 2 mg per 3 mesi, seguite da un'iniezione dopo un ulteriore intervallo di due mesi. Alla settimana 16, i pazienti sono stati randomizzati 1:1 in due gruppi di trattamento: 1) aflibercept "treat-and-extend" con aggiustamenti di 2 settimane e 2) aflibercept "treat-and-extend" con aggiustamenti di 4 settimane. L'estensione o la riduzione dell'intervallo di trattamento sono stati decisi sulla base di criteri visivi e/o anatomici definiti dal protocollo con un intervallo massimo di trattamento di 16 settimane per entrambi i gruppi.

L'endpoint primario di efficacia era la variazione media della BCVA rispetto al basale alla settimana 52. Gli endpoint secondari di efficacia erano la percentuale di pazienti che non perdevano ≥ 15 lettere e la percentuale di pazienti che guadagnavano almeno 15 lettere del BCVA rispetto al basale alla settimana 52.

Alla settimana 52, i pazienti nel braccio "treat-and-extend" con aggiustamenti di 2 settimane hanno guadagnato una media di 9,0 lettere rispetto al basale, rispetto alle 8,4 lettere per quelli del gruppo con aggiustamenti di 4 settimane [differenza media LS in lettere (95% IC): -0,4 (-3,8; 3,0), ANCOVA]. La percentuale di pazienti che non ha perso ≥ 15 lettere era simile nei due bracci di trattamento (96,7% nel gruppo con aggiustamenti di 2 settimane e 95,9% in quello di 4 settimane). La percentuale di

pazienti che ha acquisito ≥ 15 lettere alla settimana 52 era 32,5% nel gruppo con aggiustamenti di 2 settimane e 30,9% nel gruppo con aggiustamenti di 4 settimane. La percentuale di pazienti che ha esteso il loro intervallo di trattamento di 12 settimane o oltre era 42,3% nel gruppo con aggiustamenti di 2 settimane e 49,6% nel gruppo con aggiustamenti di 4 settimane. Inoltre, nel gruppo con aggiustamenti di 4 settimane per il 40,7% dei pazienti è stato possibile estendere l'intervallo tra le iniezioni a 16 settimane. All'ultima visita fino alla settimana 52, per il 56,8% e 57,8% dei pazienti nel gruppo con aggiustamenti di 2 e 4 settimane rispettivamente, è stato possibile programmare la loro successiva iniezione ad un intervallo di 12 settimane o oltre.

Nel secondo anno dello studio, l'efficacia è stata generalmente mantenuta fino all'ultima valutazione alla settimana 96 inclusa, con un guadagno medio rispetto al basale di 7,6 lettere per il gruppo con aggiustamenti di 2 settimane e di 6,1 lettere per il gruppo con aggiustamenti di 4 settimane. La percentuale di pazienti che hanno esteso l'intervallo di trattamento a 12 settimane o oltre era del 56,9% nel gruppo di aggiustamenti di 2 settimane e del 60,2% nel gruppo di aggiustamenti di 4 settimane. All'ultima visita prima della settimana 96, per il 64,9% e il 61,2% dei pazienti nel gruppo con aggiustamenti di 2 settimane e di 4 settimane rispettivamente, è stato possibile programmare la loro successiva iniezione ad un intervallo di 12 settimane o oltre. Durante il secondo anno di trattamento i pazienti in entrambi i gruppi di aggiustamenti di 2 settimane e 4 settimane, hanno ricevuto una media di 3,6 e 3,7 iniezioni, rispettivamente. Durante il periodo di trattamento di 2 anni i pazienti hanno ricevuto in media 10,4 iniezioni.

I profili di sicurezza oculare e sistemica erano simili a quelli osservati negli studi pivotal VIEW1 e VIEW2.

ARIES è stato uno studio di 104 settimane multicentrico, randomizzato, in aperto, con controllo attivo in 269 pazienti con AMD essudativa, naïve al trattamento, disegnato per valutare la non inferiorità in termini di efficacia, così come la sicurezza del regime di dosaggio treat-and-extend iniziato dopo 3 dosi mensili consecutive, seguite da un'estensione ad un intervallo di trattamento a 2 mesi, vs. un regime di dosaggio treat-and-extend iniziato dopo un anno di trattamento.
Lo studio ARIES ha anche esplorato la percentuale di pazienti che richiede un trattamento più frequente di 8 settimane in base alla decisione dello sperimentatore.
Dei 269 pazienti, 62 pazienti hanno ricevuto un dosaggio più frequente almeno una volta nel corso dello studio. Questi pazienti sono rimasti nello studio e hanno ricevuto il trattamento secondo il miglior giudizio clinico dello sperimentatore, ma non più frequentemente di ogni 4 settimane e i loro intervalli di trattamento potevano essere nuovamente estesi in seguito. L'intervallo medio di trattamento dopo la decisione di trattare più frequentemente è stato di 6,1 settimane. La BCVA alla settimana 104 era più bassa nei pazienti che hanno richiesto un trattamento più intensivo almeno una volta nel corso dello studio, rispetto ai pazienti che non lo hanno richiesto e il cambiamento medio della BCVA rispetto al basale alla fine dello studio è stata di +2,3 ± 15,6 lettere. Tra i pazienti trattati più frequentemente, l'85,5% ha mantenuto la vista, cioè ha perso meno di 15 lettere, e il 19,4% ha guadagnato 15 lettere o più. Il profilo di sicurezza dei pazienti trattati più frequentemente di ogni 8 settimane era paragonabile ai dati di sicurezza in VIEW 1 e VIEW 2.

Edema maculare secondario a CRVO

La sicurezza e l'efficacia di aflibercept sono state valutate in due studi randomizzati, multicentrici, in doppio cieco, controllati verso sham, su pazienti affetti da edema maculare secondario a CRVO (COPERNICUS e GALILEO) con un totale di 358 pazienti trattati e valutati per l'efficacia (217 con aflibercept). L'età dei pazienti era compresa fra i 22 e gli 89 anni, con una media di 64 anni. Negli studi sulla CRVO circa il 52% (112/217) dei pazienti randomizzati al trattamento con aflibercept aveva almeno 65 anni, mentre circa il 18% (38/217) aveva almeno 75 anni. In entrambi gli studi, i pazienti sono stati assegnati in modo casuale in un rapporto 3:2 a aflibercept 2 mg somministrato ogni 4 settimane (2Q4) o al gruppo di controllo che riceveva iniezioni sham ogni 4 settimane per un totale di 6 iniezioni.

Dopo 6 iniezioni mensili consecutive i pazienti hanno ricevuto un trattamento solo se i criteri predefiniti per ripetere il trattamento venivano soddisfatti, mentre i pazienti del gruppo di controllo

dello studio GALILEO hanno continuato a ricevere lo sham (controllo a controllo) fino alla settimana 52. A partire da quel momento tutti i pazienti venivano trattati se i criteri predefiniti venivano soddisfatti.

In entrambi gli studi, l'endpoint di efficacia primaria era rappresentato dalla percentuale di pazienti che avevano guadagnato almeno 15 lettere di BCVA alla settimana 24 rispetto al basale. Una variabile di efficacia secondaria era la variazione dell'acuità visiva alla settimana 24 rispetto al basale.

La differenza tra i gruppi di trattamento era statisticamente significativa a favore di aflibercept in entrambi gli studi. Il massimo miglioramento dell'acuità visiva veniva raggiunto dopo 3 mesi, con una successiva stabilizzazione degli effetti sull'acuità visiva e sul CRT fino a 6 mesi. La differenza statisticamente significativa è stata mantenuta fino alla settimana 52.

I risultati dettagliati dell'analisi di entrambi gli studi sono illustrati nella Tabella 3 e nella Figura 2 seguenti.

Tabella 3: Esiti di efficacia alla settimana 24, 52 e 76/100 (serie complete di analisi con LOCF[C)]) negli studi COPERNICUS e GALILEO

Esiti di efficacia	**COPERNICUS**						**GALILEO**					
	24 settimane		**52 settimane**		**100 settimane**		**24 settimane**		**52 settimane**		**76 settimane**	
	aflibercept 2 mg Q4 (N = 114)	**Controllo (N = 73)**	**aflibercept 2 mg (N = 114)**	**Controllo[E)] (N = 73)**	**aflibercept[F)] 2 mg (N = 114)**	**Controllo[E,F)] (N = 73)**	**aflibercept 2 mg Q4 (N = 103)**	**Controllo (N = 68)**	**aflibercept 2 mg (N = 103)**	**Controllo (N = 68)**	**aflibercept[G)] 2 mg (N = 103)**	**Controllo[G)] (N = 68)**
Percentuale di pazienti con un guadagno ≥ 15 lettere rispetto al basale	56%	12%	55%	30%	49,1%	23,3%	60%	22%	60%	32%	57,3%	29,4%
Differenza pesata[A,B,E)] (95% IC) Valore p	44,8% (33,0; 56,6) p < 0,0001		25,9% (11,8; 40,1) p = 0,0006		26,7% (13,1; 40,3) p = 0,0003		38,3% (24,4; 52,1) p < 0,0001		27,9% (13,0; 42,7) p = 0,0004		28,0% (13,3; 42,6) p = 0,0004	
Variazione media della BCVA[C)] misurata mediante il punteggio ETDRS[C)] per le lettere rispetto al basale (DS)	17,3 (12,8)	-4,0 (18,0)	16,2 (17,4)	3,8 (17,1)	13,0 (17,7)	1,5 (17,7)	18,0 (12,2)	3,3 (14,1)	16,9 (14,8)	3,8 (18,1)	13,7 (17,8)	6,2 (17,7)
Differenza media di LS[A,C,D,E)] (95% IC) Valore p	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		14,7 (10,8; 18,7) p < 0,0001		13,2 (8,2; 18,2) p < 0,0001		7,6 (2,1; 13,1) p = 0,0070	

A) La differenza è aflibercept 2 mg Q4 settimane meno il controllo

B) La differenza e l'intervallo di confidenza (IC) sono calcolati usando il test di Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) aggiustato in base alla regione (America vs. il resto del mondo per COPERNICUS ed Europa vs. Asia/Pacifico per GALILEO) e alla categoria di BCVA al basale (> 20/200 e ≤ 20/200)

C) BCVA: miglior acuità visiva corretta
ETDRS: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study
LOCF: ultima osservazione portata a termine
DS: deviazione standard
LS: media dei minimi quadrati derivata da ANCOVA

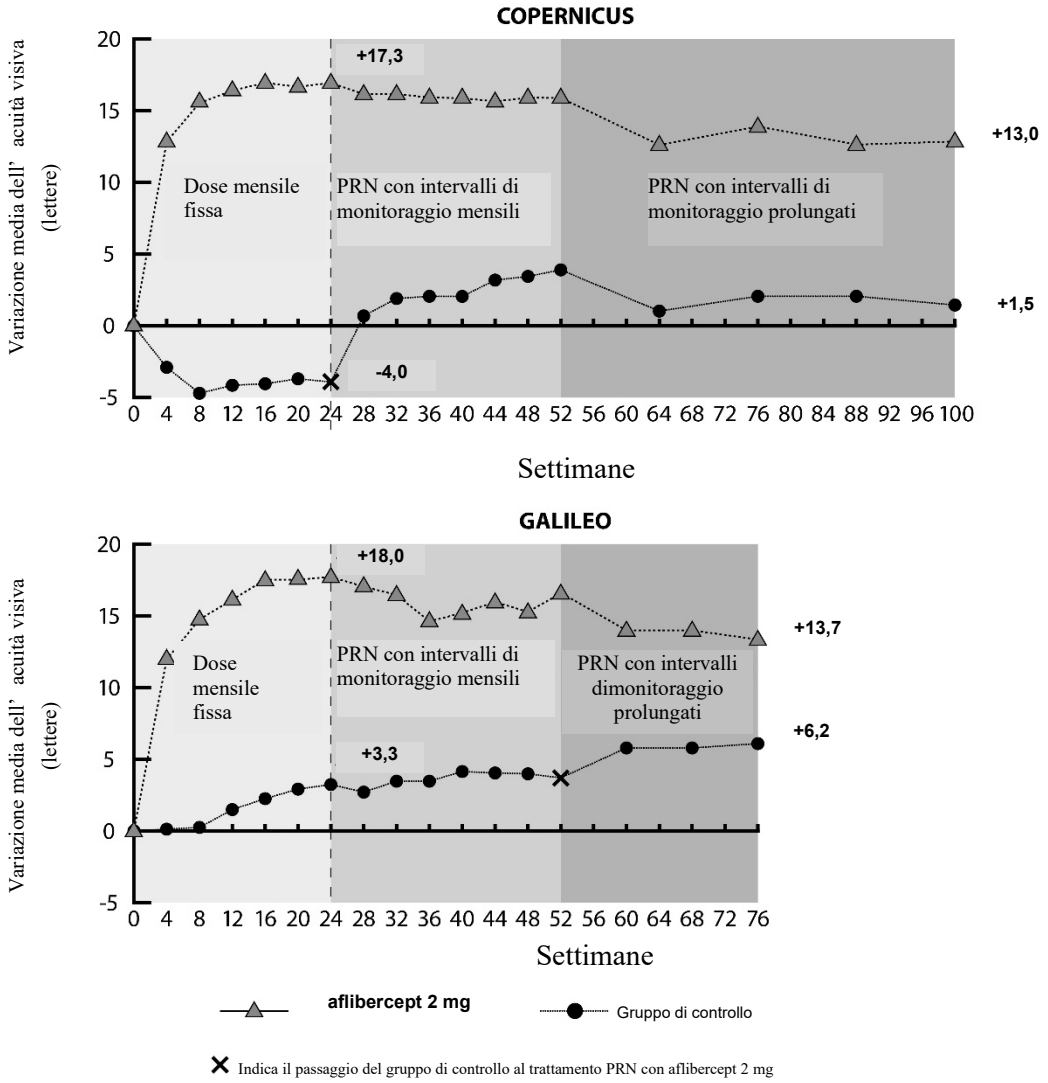
D) Differenza media di LS e intervallo di confidenza basati su un modello ANCOVA con fattori il gruppo di trattamento, la regione (America vs. resto del mondo per COPERNICUS ed Europa vs. Asia/Pacifico per GALILEO) e la categoria BCVA al basale (> 20/200 e ≤ 20/200)

E) Nello studio COPERNICUS, i pazienti del gruppo di controllo potevano ricevere aflibercept al bisogno con una frequenza anche mensile nel periodo compreso tra la settimana 24 e la settimana 52; i pazienti erano sottoposti a visite ogni 4 settimane

F) Nello studio COPERNICUS, sia il gruppo di controllo che i pazienti trattati con aflibercept 2 mg ricevevano aflibercept 2 mg al bisogno con una frequenza anche mensile a partire dalla settimana 52 fino alla settimana 96; i pazienti erano sottoposti a visite trimestrali obbligatorie ma potevano essere visitati anche ogni 4 settimane, se necessario

G) Nello studio GALILEO, sia il gruppo di controllo che i pazienti trattati con aflibercept 2 mg ricevevano aflibercept 2 mg al bisogno ogni 8 settimane a partire dalla settimana 52 fino alla settimana 68; i pazienti sono stati sottoposti a visite obbligatorie ogni 8 settimane.

Figura 2: Variazione media rispetto al basale alla settimana 76/100 dell'acuità visiva in base al gruppo di trattamento per gli studi COPERNICUS e GALILEO (serie complete di analisi*)*



In GALILEO l'86,4% (n = 89) del gruppo aflibercept e il 79,4% (n = 54) del gruppo sham avevano una CRVO perfusa al basale. Alla settimana 24 la percentuale era del 91,8% (n = 89) nel gruppo aflibercept e del 85,5% (n = 47) nel gruppo sham. Queste percentuali erano mantenute alla settimana 76, con un 84,3% (n = 75) nel gruppo aflibercept ed un 84,0% (n = 42) nel gruppo sham.

In COPERNICUS il 67,5% (n = 77) del gruppo aflibercept e il 68,5% (n = 50) del gruppo sham avevano una CRVO perfusa al basale. Alla settimana 24 la percentuale era del 87,4% (n = 90) nel gruppo aflibercept e del 58,6% (n = 34) nel gruppo sham. Queste percentuali erano mantenute alla settimana 100, con una percentuale del 76,8% (n = 76) nel gruppo aflibercept e del 78% (n = 39) nel gruppo sham. I pazienti del gruppo sham erano eleggibili al trattamento con aflibercept a partire dalla settimana 24.

Gli effetti benefici del trattamento con aflibercept sulla funzione visiva erano simili al basale nei sottogruppi di pazienti perfusi e non perfusi. In ciascun studio gli effetti del trattamento in altri sottogruppi valutabili (ad es. età, sesso, etnia, acuità visiva basale, durata della CRVO) erano in generale coerenti con i risultati riguardanti la popolazione complessiva.

Nell'analisi combinata dei dati di GALILEO e COPERNICUS, aflibercept ha mostrato dei cambiamenti molto significativi dal punto di vista clinico rispetto al basale nell'endpoint secondario di efficacia pre-definito National Eye Institute Visual Function Questionnaire (NEI VFQ-25). L'entità di

questi cambiamenti è stata simile a quella riportata in studi pubblicati, corrispondente ad un guadagno di 15 lettere in Best Corrected Visual Acuity (BCVA).

Edema maculare secondario a BRVO

La sicurezza e l'efficacia di aflibercept sono state valutate in uno studio randomizzato, multicentrico, in doppio cieco, controllato verso trattamento attivo, in pazienti affetti da edema maculare secondario a BRVO (VIBRANT) con inclusa l'occlusione venosa emiretinica (*Hemi-Retinal Vein Occlusion)*. Un totale di 181 pazienti sono stati trattati e valutati per l'efficacia (91 con aflibercept). L'età dei pazienti era compresa fra i 42 e i 94 anni, con una media di 65 anni. Nello studio sulla BRVO circa il 58% (53/91) dei pazienti randomizzati al trattamento con aflibercept aveva almeno 65 anni, mentre circa il 23% (21/91) aveva almeno 75 anni. Nello studio i pazienti sono stati assegnati in modo casuale in un rapporto 1:1 a ricevere aflibercept 2 mg somministrato ogni 8 settimane dopo 6 iniezioni iniziali mensili oppure un trattamento di fotocoagulazione laser effettuato al basale (gruppo di controllo laser). I pazienti nel gruppo di controllo laser potevano ricevere un trattamento di fotocoagulazione laser addizionale (chiamato "trattamento laser di soccorso") a partire dalla settimana 12 con un intervallo minimo di 12 settimane. Sulla base di criteri predefiniti i pazienti nel gruppo di trattamento laser potevano ricevere un trattamento di soccorso con aflibercept 2 mg a partire dalla settimana 24, somministrato ogni 4 settimane per 3 mesi seguito da iniezioni ogni 8 settimane.

Nello studio VIBRANT, l'endpoint di efficacia primario era la percentuale di pazienti che aveva guadagnato almeno 15 lettere nella BCVA alla settimana 24 rispetto al basale e il gruppo aflibercept era superiore rispetto al gruppo di controllo laser.

Nello studio VIBRANT un endpoint secondario di efficacia era la variazione dell'acuità visiva alla settimana 24 rispetto al basale, che è risultata statisticamente significativa a favore di aflibercept. L'andamento del miglioramento visivo è stato rapido e ha raggiunto il picco al terzo mese con stabilizzazione dell'effetto fino al dodicesimo mese.

Nel gruppo laser, 67 pazienti hanno ricevuto il trattamento di soccorso con aflibercept a partire dalla settimana 24 (gruppo di controllo attivo/gruppo aflibercept 2 mg), che ha portato ad un miglioramento dell'acuità visiva di circa 5 lettere dalla settimana 24 alla 52.

Risultati dettagliati dall'analisi dello studio VIBRANT sono mostrati nella Tabella 4 e nella Figura 3 sotto.

Tabella 4: Esiti di efficacia alla settimana 24 e alla settimana 52 (serie completa di analisi con LOCF) nello studio VIBRANT

Esiti di efficacia	**VIBRANT**			
	24 settimane		**52 settimane**	
	aflibercept 2 mg Q4 (N = 91)	**Controllo attivo (laser) (N = 90)**	**aflibercept 2 mg Q8 (N = 91) [D)]**	**Controllo attivo (laser)/aflibercept 2mg[E)] (N = 90)**
Percentuale di pazienti con un guadagno ≥ 15 lettere rispetto al basale (%)	52,7%	26,7%	57,1%	41,1%
Differenza misurata [A,B] (%) (95% IC) p-value	26,6% (13,0; 40,1) p = 0,0003		16,2% (2,0; 30,5) p = 0,0296	

Esiti di efficacia	VIBRANT			
	24 settimane		52 settimane	
Variazione media della BCVA misurata con il punteggio ETDRS in lettere rispetto al basale (SD)	17,0 (11,9)	6,9 (12,9)	17,1 (13,1)	12,2 (11,9)
Differenza media di LS A,C (95% IC) p-value	10,5 (7,1; 14,0) p < 0,0001		5,2 (1,7; 8,7) p = 0,0035[F)]	

A) La differenza rappresenta il valore del gruppo aflibercept 2 mg Q4 settimane meno il controllo laser

B) La differenza e l'intervallo di confidenza (95% IC) sono calcolati usando il modello pesato di Mantel-Haenszel aggiustato per la regione (Nord America vs. Giappone) e la categoria della BCVA basale (> 20/200 e ≤ 20/200)

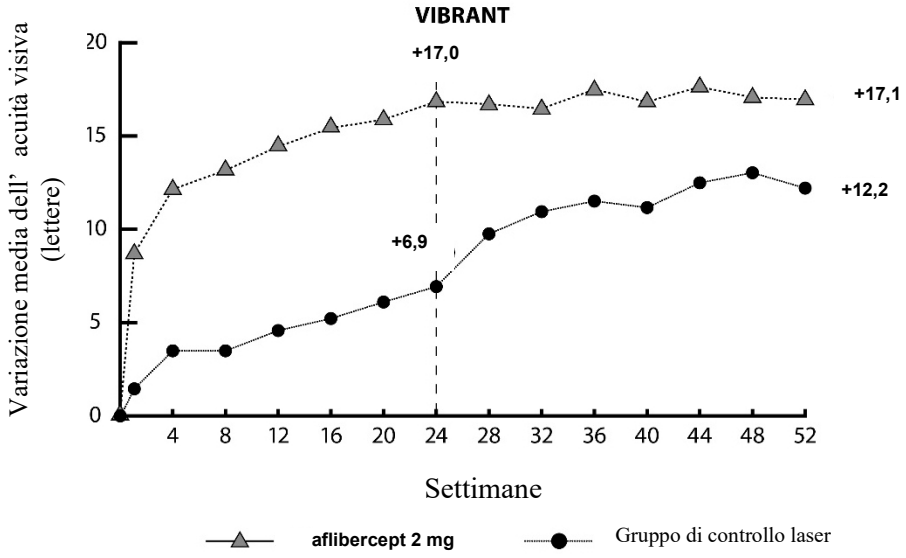
C) Differenza media di LS e 95% IC basati su un modello ANCOVA con il gruppo di trattamento, BCVA basale categoria (> 20/200 e ≤ 20/200) e regione (Nord America vs. Giappone) come effetti fissi e BCVA basale come covariata.

D) Dalla settimana 24 l'intervallo di trattamento nel gruppo di trattamento con aflibercept è stato esteso per tutti i pazienti da 4 a 8 settimane fino alla settimana 48.

E) A partire dalla settimana 24 i soggetti nel gruppo di laser potevano ricevere il trattamento aflibercept di soccorso, se avessero soddisfatto almeno uno dei criteri di eleggibilità predefiniti. Un totale di 67 soggetti in questo gruppo hanno ricevuto trattamento aflibercept di soccorso. Il regime fisso di trattamento aflibercept di soccorso è stato di 3 somministrazioni di aflibercept 2 mg ogni 4 settimane seguite da iniezioni ogni 8 settimane.

F) p-value nominale

Figura 3: Variazione media della BCVA misurata mediante il punteggio EDTRS in lettere rispetto al basale alla settimana 52 nello studio VIBRANT



Al basale, la percentuale di pazienti perfusi nei gruppi aflibercept e laser era del 60% e del 68%, rispettivamente. Alla settimana 24 queste percentuali erano l'80% e il 67%, rispettivamente. Nel gruppo aflibercept la percentuale di pazienti perfusi veniva mantenuta fino alla settimana 52. Nel gruppo laser in cui i pazienti erano eleggibili a ricevere il trattamento aflibercept di soccorso dalla settimana 24, la percentuale dei pazienti perfusi aumentava al 78% alla settimana 52.

Edema maculare diabetico

La sicurezza e l'efficacia di aflibercept sono state valutate in due studi randomizzati, multicentrici, in doppio cieco, controllati verso trattamento attivo, su pazienti affetti da DME (VIVID^{DME} e VISTA^{DME}). Un totale di 862 pazienti sono stati trattati e valutati per l'efficacia, 576 sono stati trattati con aflibercept. L'età dei pazienti era compresa fra i 23 e gli 87 anni, con una media di 63 anni. Negli

studi sulla DME circa il 47% (268/576) dei pazienti randomizzati al trattamento con aflibercept avevano almeno 65 anni, mentre circa il 9% (52/576) aveva almeno 75 anni. La maggioranza dei pazienti in entrambi gli studi aveva un diabete di Tipo II.
In entrambi gli studi i pazienti sono stati assegnati in modo casuale in un rapporto 1:1:1 a 1 di 3 regimi posologici:
1) aflibercept somministrato a dosi di 2 mg ogni 8 settimane dopo 5 dosi iniziali mensili (aflibercept 2Q8);
2) aflibercept somministrato a dosi di 2 mg ogni 4 settimane (aflibercept 2Q4); e
3) fotocoagulazione laser a griglia maculare (controllo attivo).

A partire dalla settimana 24, i pazienti che soddisfacevano una soglia prestabilita di perdita della vista erano idonei a ricevere un trattamento aggiuntivo: i pazienti dei gruppi trattati con aflibercept potevano ricevere il trattamento laser e i pazienti del gruppo di controllo potevano ricevere aflibercept.

In entrambi gli studi, l'endpoint primario di efficacia è stato la variazione media della BCVA rispetto al basale alla settimana 52 e sia il gruppo aflibercept 2Q8 che il gruppo aflibercept 2Q4 hanno mostrato una significatività statistica ed erano superiori al gruppo di controllo. Questo beneficio si è mantenuto fino alla 100a settimana.

I risultati dettagliati dell'analisi combinata degli studi VIVID^{DME} e VISTA^{DME} sono illustrati nella Tabella 5 e nella Figura 4 sottostanti.

Tabella 5: Esiti di efficacia alla settimana 52 e alla settimana 100 (serie completa di analisi con LOCF) negli studi VIVID^{DME} e VISTA^{DME}

Esiti di efficacia	VIVID^{DME}						VISTA^{DME}					
	52 settimane			100 settimane			52 settimane			100 settimane		
	aflibercept 2 mg Q8 [A] (N = 135)	aflibercept 2 mg Q4 (N = 136)	Controllo attivo (laser) (N = 132)	aflibercept 2 mg Q8 [A] (N = 135)	aflibercept 2 mg Q4 (N = 136)	Controllo attivo (laser) (N = 132)	aflibercept 2 mg Q8 [A] (N = 151)	aflibercept 2 mg Q4 (N = 154)	Controllo attivo (laser) (N = 154)	aflibercept 2 mg Q8 [A] (N = 151)	aflibercept 2 mg Q4 (N = 154)	Controllo attivo (laser) (N = 154)
Variazione media della BCVA misurata con il punteggio ETDRS [E] per le lettere rispetto al basale	10,7	10,5	1,2	9,4	11,4	0,7	10,7	12,5	0,2	11,1	11,5	0,9
Differenza media di LS [B,C,E] (97,5% IC)	9,1 (6,4; 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)	
Percentuale di pazienti con un guadagno ≥ 15 lettere rispetto al basale	33%	32%	9%	31,1%	38,2%	12,1%	31%	42%	8%	33,1%	38,3%	13,0%
Differenza aggiustata [D,C,E] (97,5% IC)	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] Dopo inizio del trattamento con 5 dosi mensili

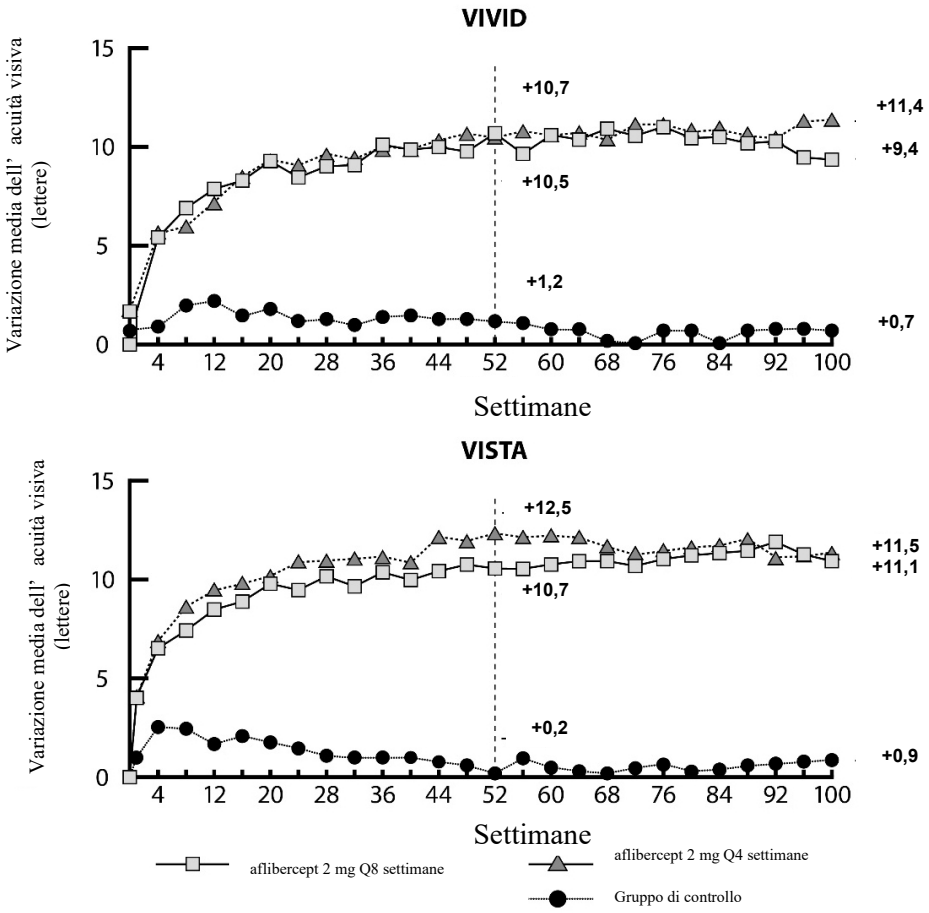
[B] Media di LS e IC basati su un modello ANCOVA con la misurazione della BCVA come covariata e il gruppo di trattamento come fattore. Inoltre, la regione (Europa/Australia vs. Giappone) è stata inclusa come fattore per VIVID^{DME} e l'anamnesi di IM e/o CVA come fattore per VISTA^{DME}

[C] La differenza rappresenta il valore del gruppo aflibercept meno il valore del gruppo di controllo (laser)

[D] La differenza rispetto all'intervallo di confidenza (IC) e al test statistico è calcolata usando il modello pesato di Mantel-Haenszel aggiustato per la regione (Europa/Australia vs. Giappone) per VIVID^{DME} e l'anamnesi di IM o CVA per VISTA^{DME}.

[E] BCVA: Miglior acuità visiva corretta
ETDRS: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study
LOCF: Ultima Osservazione Portata a Termine
LS: Media dei minimi quadrati derivata da ANCOVA
IC: intervallo di confidenza

Figura 4: Variazione media della BCVA misurata mediante il punteggio EDTRS per le lettere rispetto al basale alla settimana 100 negli studi VIVID^{DME} e VISTA^{DME}



Gli effetti del trattamento in tutti i sottogruppi valutabili (ad es. età, sesso, etnia, HbA1c al basale, acuità visiva al basale, terapia anti-VEGF precedente) in entrambi gli studi e nell'analisi combinata erano in generale coerenti con i risultati nella popolazione globale.

Negli studi VIVID^{DME} e VISTA^{DME}, rispettivamente 36 (9%) e 197 (43%) pazienti hanno ricevuto una terapia anti-VEGF precedente, con un periodo di washout di almeno 3 mesi. Gli effetti del trattamento nel sottogruppo di pazienti che era stato precedentemente trattato con un inibitore del VEGF erano simili a quelli osservati nei pazienti che non erano mai stati trattati con un inibitore del VEGF.

I pazienti con malattia bilaterale erano idonei a ricevere un trattamento anti-VEGF nell'altro occhio se valutato necessario dal medico. Nello studio VISTA^{DME} 217 pazienti (70,7%) trattati con aflibercept hanno ricevuto iniezioni bilaterali di aflibercept fino alla settimana 100; nello studio VIVID^{DME} 97 pazienti (35,8%) trattati con aflibercept hanno ricevuto un diverso trattamento anti-VEGF nell'altro occhio.

Uno studio comparativo indipendente (DRCR.net Protocol T) ha utilizzato un regime di trattamento flessibile basato su stringenti criteri visivi e di ritrattamento OCT. Nel gruppo trattato con aflibercept (n = 224) questo regime ha portato alla settimana 52 ad una somministrazione media nei pazienti di 9,2 iniezioni, che è simile al numero di dosi somministrate nei gruppi aflibercept 2Q8 in VIVID^{DME} e VISTA^{DME}, mentre l'efficacia complessiva nel gruppo trattato con aflibercept nel Protocol T era paragonabile ai gruppi aflibercept 2Q8 in VIVID^{DME} e VISTA^{DME}. Nel Protocol T si è osservato un guadagno medio di 13,3 lettere, con un 42% dei pazienti che hanno guadagnato almeno 15 lettere rispetto al basale. I risultati di sicurezza hanno dimostrato che l'incidenza complessiva di eventi avversi oculari e non oculari (inclusi i TEA) è comparabile in tutti i gruppi di trattamento in ciascuno

Settimane

degli studi e tra gli studi.

Per il trattamento del DME, lo studio VIOLET multicentrico, randomizzato, in aperto (*open-label),* con controllo attivo, in pazienti con DME, ha confrontato a 100 settimane tre diversi regimi di dosaggio di aflibercept 2 mg dopo almeno un anno di trattamento ad intervalli fissi, in cui il trattamento era stato iniziato con 5 dosi mensili consecutive, seguite da una dose ogni 2 mesi. Lo studio ha valutato la non inferiorità di aflibercept 2 mg, somministrato secondo un regime *treat-and-extend* (2T&E in cui gli intervalli tra le iniezioni erano stati mantenuti ad un minimo di 8 settimane e gradualmente estesi sulla base dei risultati clinici e anatomici) e aflibercept 2 mg somministrato al bisogno (2PRN, in cui i pazienti sono stati osservati ogni 4 settimane e hanno ricevuto l' iniezione al bisogno sulla base dei risultati clinici ed anatomici), rispetto ad aflibercept 2 mg somministrato ogni 8 settimane (2Q8) per il secondo e terzo anno di trattamento.

L'obiettivo primario (*primary endpoint*) di efficacia dello studio (variazione della BCVA rispetto al basale alla 52ª settimana) era 0,5 ± 6,7 lettere nel gruppo 2T&E e 1,7 ± 6,8 lettere nel gruppo 2PRN rispetto a 0,4 ± 6,7 lettere nel gruppo 2Q8, raggiungendo una non inferiorità statistica ($p < 0,0001$ per entrambi i confronti; margine NI di 4 lettere). Le variazioni della BCVA rispetto al basale alla 100ª settimana sono stati coerenti con i risultati della 52ª settimana: -0,1 ± 9,1 lettere nel gruppo 2T&E e 1,8 ± 9,0 lettere nel gruppo 2PRN confrontato con 0,1 ± 7,2 lettere nel gruppo 2Q8.
Il numero medio di iniezioni in 100 settimane è stato, rispettivamente 12,3, 10,0 e 11,5 per 2Q8fix, 2T&E e 2PRN.

In tutti e 3 i gruppi di trattamento, i profili di sicurezza oculare e sistemico sono stati simili a quelli osservati negli studi pivotal VIVID e VISTA.

Nel gruppo 2T&E gli incrementi e i decrementi degli intervalli di iniezione sono stati a discrezione dello sperimentatore*;* nello studio venivani raccomandati incrementi di 2 settimane.

Neovascolarizzazione coroideale miopica

La sicurezza e l'efficacia di aflibercept sono state valutate in uno studio randomizzato, multicentrico, in doppio cieco, controllato verso sham, in pazienti asiatici con CNV miopica *naïve* al trattamento. Un totale di 121 pazienti sono stati trattati e valutati per l'efficacia (90 con aflibercept). L'età dei pazienti era compresa fra i 27 e gli 83 anni, con una media di 58 anni. Negli studi sulla CNV miopica, circa il 36% (33/91) dei pazienti randomizzati al trattamento con aflibercept aveva almeno 65 anni, mentre circa il 10% (9/91) aveva almeno 75 anni.

I pazienti sono stati randomizzati, con un rapporto di 3:1, per ricevere 2 mg di aflibercept per via intravitreale oppure iniezioni sham, somministrate una volta all'inizio dello studio e successivamente a cadenze mensili in caso di persistenza o recidiva della malattia fino alla settimana 24, quando è stato valutato l'endpoint primario. Alla settimana 24, i pazienti inizialmente randomizzati per ricevere sham erano eleggibili a ricevere la prima dose di aflibercept. Successivamente, i pazienti di entrambi i gruppi continuavano ad essere eleggibili per ricevere iniezioni aggiuntive in caso di persistenza o recidiva della malattia.

La differenza tra i gruppi di trattamento era statisticamente significativa a favore di aflibercept per l'endpoint primario (variazione della BCVA) e per l'endpoint secondario di conferma dell'efficacia (percentuale di pazienti che hanno guadagnato 15 lettere nella BCVA) alla settimana 24 rispetto al basale. Le differenze in entrambi gli endpoint si sono mantenute fino alla settimana 48.

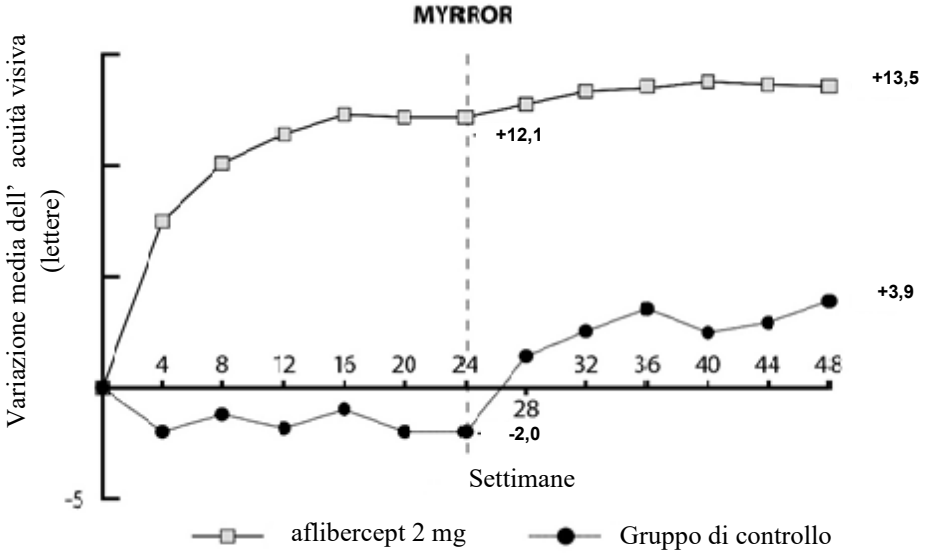
I risultati dettagliati delle analisi dello studio MYRROR sono riportati nella Tabella 6 e nella Figura 5 riportate sotto.

Tabella 6: Dati di efficacia alla settimana 24 (analisi primaria) e alla settimana 48 nello studio MYRROR (serie completa di analisi LOCF[A)])

Dati di efficacia	**MYRROR**			
	24 settimane		**48 settimane**	
	aflibercept 2 mg (N = 90)	**Placebo (N = 31)**	**aflibercept 2 mg (N = 90)**	**Placebo/ aflibercept 2 mg (N = 31)**
Variazione media della BCVA[B)] misurata con il punteggio ETDRS per le lettere rispetto al basale (DS) [B)]	12,1 (8,3)	-2,0 (9,7)	13,5 (8,8)	3,9 (14,3)
Differenza media di LS [C,D,E)] (95% IC)	14,1 (10,8; 17,4)		9,5 (5,4; 13,7)	
Percentuale di pazienti con un guadagno ≥ 15 lettere rispetto al basale	38,9%	9,7%	50,0%	29,0%
Differenza aggiustata [D,F)] (95% IC)	29,2% (14,4; 44,0)		21,0% (1,9; 40,1)	

A) LOCF: ultima osservazione portata a termine (*Last Observation Carried Forward*)
B) BCVA: miglior acuità visiva corretta (Best Corrected Visual Acuity)
ETDRS: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study
DS: deviazione standard
C) Media di LS: media dei minimi quadrati derivata da un modello ANCOVA
D) IC: intervallo di confidenza
E) Differenza media di LS e 95% IC derivati da un modello ANCOVA con il gruppo di trattamento e il paese (nomi dei paesi) come effetti fissi e BCVA al basale come covariata.
F) La differenza e 95% IC sono calcolati mediate il test di Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) aggiustato per il paese (nomi dei paesi)

Figura 5: Variazione media dell'acuità visiva per ciascun gruppo di trattamento rispetto al basale alla settimana 48 nello studio MYRROR (serie completa di analisi, LOCF)



Popolazione pediatrica

L'Agenzia europea per i medicinali ha previsto l'esonero dall'obbligo di presentare i risultati degli studi con aflibercept in tutti i sottogruppi della popolazione pediatrica per il trattamento dell'AMD essudativa, della CRVO, BRVO, della DME e della CNV miopica (vedere paragrafo 4.2 per

informazioni sull'uso pediatrico).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Aflibercept è somministrato direttamente nel corpo vitreo per esercitare effetti locali sull'occhio.

Assorbimento / Distribuzione
Aflibercept è assorbito lentamente dall'occhio nella circolazione sistemica in seguito a somministrazione intravitreale e lo si osserva nella circolazione sistemica prevalentemente sotto forma di complesso inattivo e stabile con il VEGF; solo l'"aflibercept libero", però, è in grado di legarsi al VEGF endogeno.

In un sottostudio di farmacocinetica condotto su 6 pazienti affetti da AMD essudativa neovascolare sottoposti a campionamento frequente, le concentrazioni plasmatiche massime di aflibercept libero (C_{max} sistemiche) sono state basse, con una media di 0,02 microgrammi/mL circa (intervallo da 0 a 0,054) entro 1-3 giorni dall'iniezione intravitreale di 2 mg e non sono state più rilevabili due settimane dopo la somministrazione in quasi tutti i pazienti. Aflibercept non si accumula nel plasma quando somministrato per via intravitreale ogni 4 settimane.

La concentrazione plasmatica massima media di aflibercept libero è circa 50-500 volte inferiore alla concentrazione di aflibercept richiesta per inibire l'attività biologica del VEGF sistemico del 50% in modelli animali, nei quali sono state osservate variazioni della pressione ematica dopo che i livelli di aflibercept libero in circolo avevano raggiunto 10 microgrammi/mL circa e sono ritornati al valore basale quando i livelli sono scesi sotto 1 microgrammo/mL circa. Si stima che in seguito a somministrazione intravitreale di 2 mg ai pazienti, la concentrazione plasmatica massima media di aflibercept libero sia oltre 100 volte inferiore alla concentrazione di aflibercept richiesta (2,91 microgrammi/mL) per legare il VEGF sistemico a metà del valore massimo in uno studio su volontari sani. Effetti farmacodinamici sistemici, come variazioni della pressione ematica, sono quindi improbabili.

In sottostudi di farmacocinetica su pazienti affetti da CRVO, BRVO, DME o CNV miopica i risultati della C_{max} media di aflibercept libero nel plasma erano simili con valori in un intervallo compreso tra 0,03 e 0,05 microgrammi/mL e valori individuali che non eccedevano 0,14 microgrammi/mL. Pertanto, le concentrazioni plasmatiche di aflibercept libero si riducevano a valori al di sotto o vicino al più basso limite quantificabile generalmente entro 1 settimana; concentrazioni non rilevabili erano ottenute prima della successiva somministrazione dopo 4 settimane in tutti i pazienti.

Eliminazione
Non sono stati condotti studi sul metabolismo in quanto aflibercept è un farmaco a base proteica.

L'aflibercept libero si lega al VEGF formando un complesso stabile inerte. Come avviene con altre proteine di grandi dimensioni, l'aflibercept libero e legato dovrebbe essere eliminato mediante catabolismo proteolitico.

Compromissione renale
Non sono stati condotti studi specifici con aflibercept su pazienti con compromissione renale.

L'analisi farmacocinetica dei pazienti nello studio VIEW2, il 40% dei quali aveva una compromissione renale (24% lieve, 15% moderata e 1% severa), non ha rivelato alcuna differenza in termini di concentrazioni plasmatiche di principio attivo in seguito a somministrazione intravitreale ogni 4 o 8 settimane.

Risultati simili sono stati osservati in pazienti affetti da CRVO nello studio GALILEO, in pazienti affetti da DME nello studio VIVID^{DME} e in pazienti affetti da CNV miopica nello studio MYRROR.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Negli studi preclinici sulla tossicità a dosi ripetute sono stati osservati effetti solo a esposizioni sistemiche considerate sufficientemente superiori alla massima esposizione nell'uomo in seguito a somministrazione intravitreale della dose clinica prevista, il che indica una scarsa rilevanza clinica.

Erosioni e ulcere dell'epitelio respiratorio nei turbinati nasali di scimmie trattate per via intravitreale con aflibercept sono state osservate a esposizioni sistemiche in eccesso rispetto all'esposizione umana massima. L'esposizione sistemica basata sulla C_{max} e quella basata sull'AUC di aflibercept libero erano circa 200 e 700 volte superiori, rispettivamente, rispetto ai valori corrispondenti osservati negli esseri umani in seguito a una dose intravitreale di 2 mg. Al livello senza effetti avversi osservabili (NOAEL) di 0,5 mg/occhio nella scimmia, l'esposizione sistemica era 42 e 56 volte superiore se basata rispettivamente sulla C_{max} e sulla AUC.

Non sono stati condotti studi sul potenziale mutageno o cancerogeno di aflibercept.

Un effetto di aflibercept sullo sviluppo intrauterino è stato osservato in studi di sviluppo embriofetale su coniglie gravide con somministrazione endovenosa (da 3 a 60 mg/kg) e sottocutanea (da 0,1 a 1 mg/kg). Il NOAEL materno corrispondeva rispettivamente alla dose di 3 mg/kg e di 1 mg/kg. Non è stato identificato un NOAEL dello sviluppo. Alla dose di 0,1 mg/kg, le esposizioni sistemiche basate su C_{max} e AUC cumulativa di aflibercept libero erano approssimativamente 17 e 10 volte superiori, rispettivamente, rispetto ai valori corrispondenti osservati negli esseri umani in seguito a una dose intravitreale di 2 mg.

Gli effetti sulla fertilità maschile e femminile sono stati osservati nell'ambito di uno studio di 6 mesi sulle scimmie in seguito a somministrazione endovenosa di aflibercept a dosi comprese tra 3 e 30 mg/kg. A tutti i dosaggi sono state osservate mestruazioni assenti o irregolari associate ad alterazioni dei livelli di ormoni riproduttivi nelle femmine e ad alterazioni della morfologia e della motilità degli spermatozoi. In base alla C_{max} e alla AUC di aflibercept libero osservate alla dose endovenosa di 3 mg/kg, le esposizioni sistemiche sono state approssimativamente 4 900 e 1 500 volte superiori, rispettivamente, all'esposizione osservata negli esseri umani in seguito a una dose intravitreale di 2 mg. Tutte le variazioni erano reversibili.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Polisorbato 20 (E 432)
Istidina cloridrato monoidrato (per la regolazione del pH)
Istidina (per la regolazione del pH)
Sodio cloruro
Saccarosio
Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

In assenza di studi di compatibilità, questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali.

6.3 Periodo di validità

3 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare in frigorifero (2 °C - 8 °C).
Non congelare.

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.
Il flaconcino chiuso può essere conservato fuori dal frigorifero ad una temperatura inferiore a 25 °C per un massimo di 24 ore. Una volta aperto il flaconcino, procedere in condizioni asettiche.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Soluzione in flaconcino (vetro di tipo I) con un tappo (gomma butilica elastomerica). Ogni flaconcino contiene un volume estraibile di almeno 0,1 mL. Confezione da 1 flaconcino.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Il flaconcino è esclusivamente monouso per un solo occhio.

Il flaconcino contiene più della dose raccomandata di 2 mg di aflibercept (equivalente a 0,05 mL). Il volume in eccesso deve essere eliminato prima della somministrazione.

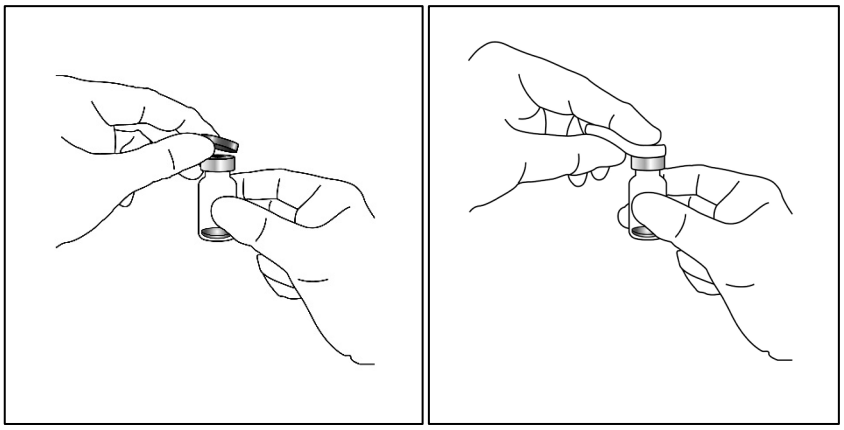
La soluzione deve essere esaminata visivamente prima della somministrazione per verificare la presenza di particelle estranee e/o cambiamento di colore o qualsiasi variazione nell'aspetto. Nel caso questo si verifichi, il medicinale va eliminato.

Per la preparazione e l'iniezione intravitreale sono necessari i seguenti dispositivi medici monouso:
- un ago sterile con filtro da 5 micron (18 gauge × ½ pollici)
- una siringa sterile da 1 mL con Luer-lock
- un ago sterile per iniezione da 30 G × ½ pollici, necessario per l'iniezione intravitreale

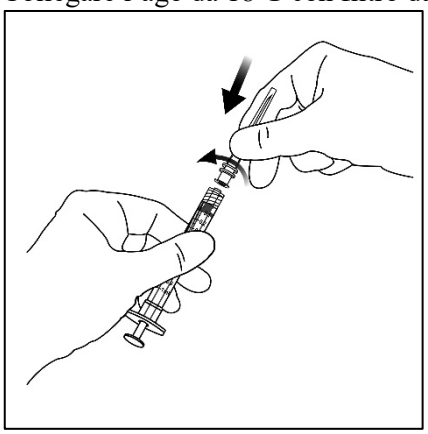
Questi dispositivi medici non sono inclusi nella confezione.

Istruzioni per l'uso del flaconcino:

1. Togliere il cappuccio in plastica e disinfettare la parte esterna del tappo in gomma del flaconcino:

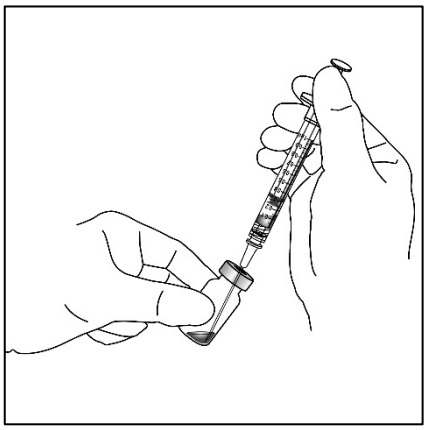


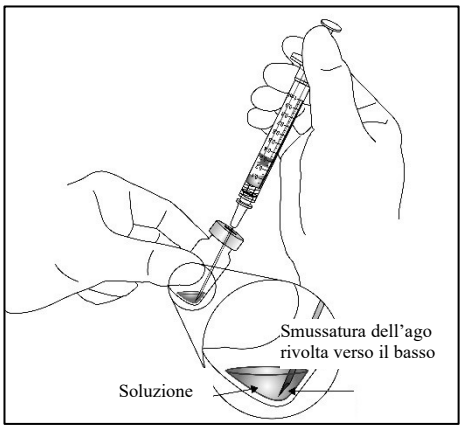
2. Collegare l'ago da 18 G con filtro da 5 micron a una siringa sterile da 1 mL con Luer-lock:



3. Spingere l'ago con filtro nel centro del tappo del flaconcino finché l'ago sia completamente inserito nel flaconcino e la punta tocca il fondo o l'angolo sul fondo del flaconcino.

4. Usando una tecnica asettica, aspirare l'intero contenuto del flaconcino di Baiama nella siringa mantenendo il flaconcino in posizione verticale, leggermente inclinato per facilitare la completa aspirazione. Per evitare l'introduzione d'aria assicurarsi che tutta la punta dell'ago, che è tagliata in obliquo, sia completamente immersa nel liquido. Tenere inclinato il flaconcino durante l'aspirazione, tenendo la punta dell'ago completamente immersa nel liquido:

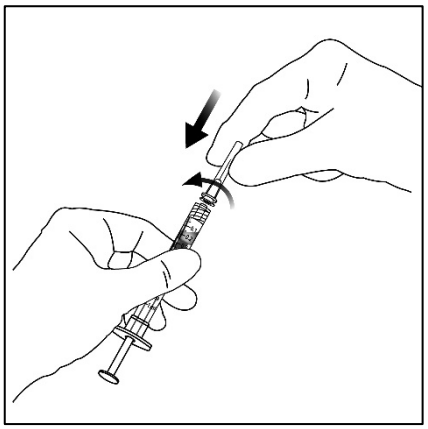




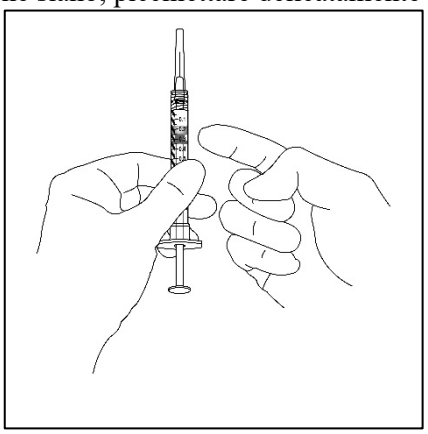
5. Assicurarsi che l'asta dello stantuffo sia tirata sufficientemente all'indietro quando si svuota il flaconcino in modo da svuotare completamente l'ago con filtro.

6. Togliere l'ago con filtro e smaltirlo in modo adeguato.
Nota: l'ago con filtro non deve essere usato per l'iniezione intravitreale.

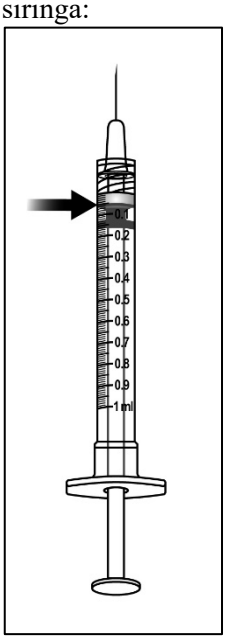
7. Usando una tecnica asettica, inserire un ago da iniezione da 30 G × ½ pollici sulla punta della siringa con Luer-lock ruotandolo con forza:

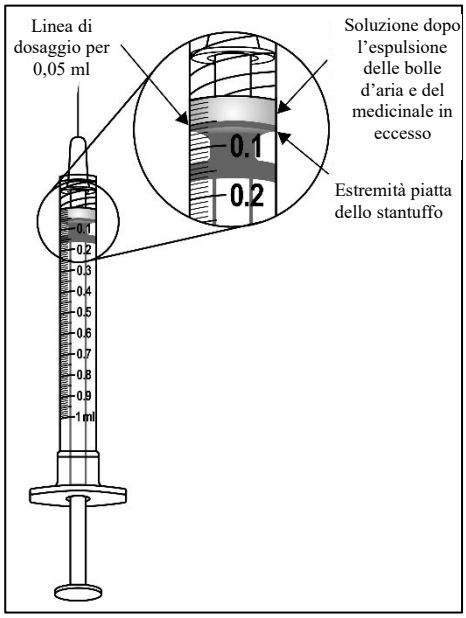


8. Tenendo la siringa con l'ago rivolto verso l'alto, verificare l'assenza di bolle. Nel caso in cui ve ne siano, picchiettare delicatamente la siringa con il dito in modo da farle salire in superficie:



9. Eliminare tutte le bolle ed espellere il medicinale in eccesso premendo lentamente lo stantuffo in modo che l'estremità piatta dello stantuffo si allinei alla linea che segna 0,05 mL sulla siringa:





10. Il flaconcino è esclusivamente monouso. L'estrazione di dosi multiple da un flaconcino può aumentare il rischio di contaminazione e conseguente infezione.

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Formycon AG
82152 Martinsried/Planegg
Germania

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/24/1887/001

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 13 gennaio 2025

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

06/2026

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali: https://www.ema.europa.eu.