▼Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacții adverse suspectate. Vezi pct. 4.8 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Ahzantive 40 mg/ml soluţie injectabilă în flacon

2. COMPOZIŢIA CALITATIVĂ ŞI CANTITATIVĂ

1 ml de soluţie injectabilă conţine aflibercept* 40 mg.

Un flacon conţine un volum ce poate fi extras de cel puțin 0,1 ml, echivalent cu aflibercept cel puțin 4 mg. Acesta furnizează o cantitate utilizabilă pentru administrarea unei doze unice de 0,05 ml, conţinând aflibercept 2 mg.

*Proteina de fuziune este formată din fragmente VEGF uman (factor endotelial de creştere vasculară) din domeniile extracelulare ale receptorilor 1 şi 2 fuzionate cu fragmentul Fc a IgG1 uman obţinută, prin tehnologie ADN recombinantă, în celule ovariene de hamster chinezesc (CHO) K1.

Excipient cu efect cunoscut

Fiecare ml de soluție injectabilă conține 0,3 mg polisorbat 20 (E 432).

Pentru lista tuturor excipienţilor, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Soluţie injectabilă (injecţie)

Soluţie limpede, incoloră până la galben pal, izoosmotică.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicaţii terapeutice

Ahzantive este indicat la adulţi pentru tratamentul:

- degenerescenţei maculare legată de vârstă (DMLV) forma neovasculară (umedă) (vezi pct. 5.1),
- afectării acuității vizuale determinată de edemul macular secundar ocluziei venei retinei (OVR de ram sau OVR centrală) (vezi pct. 5.1),
- afectării acuității vizuale determinată de edemul macular diabetic (EMD) (vezi pct. 5.1),
- afectării acuității vizuale determinată de neovascularizația coroidală miopică (NVC miopică) (vezi pct. 5.1).

4.2 Doze şi mod de administrare

Ahzantive se administrează numai sub formă de injecţii intravitreene.

Ahzantive trebuie administrat numai de către un medic oftalmolog cu experienţă în administrarea injecţiilor intravitreene.

Doze

DMLV forma umedă

Doza recomandată de Ahzantive este de 2 mg aflibercept, echivalent cu 0,05 ml.

Tratamentul cu Ahzantive este iniţiat cu o injecţie o dată pe lună pentru trei administrări consecutive. Intervalul de tratament este apoi extins la două luni.

Pe baza interpretării de către medic asupra rezultatelor funcţiei vizuale şi/sau modificărilor anatomice, intervalul de tratament poate fi menținut la două luni sau extins suplimentar, cu un regim de tip „tratament și extindere", crescând intervalele de injectare în incrementuri de 2 sau 4 săptămâni, astfel încât rezultatele vizuale şi/sau anatomice să fie menţinute stabile.

În cazul în care rezultatele vizuale şi/sau anatomice se deteriorează, intervalul de administrare a tratamentului trebuie scăzut în mod corespunzător.

Nu există nicio cerință pentru monitorizarea dintre injectări. În funcție de evaluarea medicului, programul vizitelor de monitorizare poate avea o frecvență mai mare decât cel al vizitelor pentru injectare.
Nu au fost studiate intervale de tratament între injectări mai mari de 4 luni sau mai mici de patru săptămâni (vezi pct. 5.1).

Edem macular secundar OVR (OVR de ram sau OVR centrală)

Doza recomandată de Ahzantive este de 2 mg aflibercept, echivalent cu 0,05 ml.
După injectarea iniţială, tratamentul este administrat lunar. Intervalul dintre 2 doze nu trebuie să fie mai mic de o lună.

În cazul în care rezultatele vizuale şi anatomice indică faptul că pacientul nu beneficiază de tratamentul continuu, Ahzantive trebuie întrerupt.

Tratamentul lunar continuă până când se obține acuitatea vizuală maximă şi/sau nu există semne de activitate a bolii. Poate fi necesară administrarea o dată la interval de patru săptămâni, timp de trei luni consecutiv sau mai mult.

Tratamentul poate fi continuat cu un regim de tip „tratament şi extindere", crescând progresiv intervalul de administrare a tratamentului, astfel încât rezultatele vizuale şi/sau anatomice să fie menţinute stabile, însă nu există date suficiente pentru a concluziona referitor la durata acestui interval. În cazul în care rezultatele vizuale şi/sau anatomice se deteriorează, intervalul de administrare a tratamentului trebuie scăzut în mod corespunzător.

Schema de monitorizare şi tratament trebuie stabilită de către medicul curant în funcţie de răspunsul individual al pacientului.

Monitorizarea activităţii bolii poate include examen clinic, teste funcţionale sau tehnici imagistice (ex. tomografie în coerenţă optică sau angiofluorografie).

Edem macular diabetic

Doza recomandată de Ahzantive este de 2 mg aflibercept, echivalent cu 0,05 ml.

Tratamentul cu Ahzantive este iniţiat cu o injecţie o dată pe lună pentru cinci administrări consecutive, urmat de o injecţie la interval de două luni.

Pe baza interpretării de către medic a rezultatelor funcţiei vizuale şi/sau modificărilor anatomice, intervalul de tratament poate fi menținut la 2 luni sau individualizat, cu un regim de tip „tratament și extindere”, crescând de regulă intervalul de administrare a tratamentului cu ajustări de 2 săptămâni, astfel încât rezultatele vizuale şi/sau anatomice să fie menţinute stabile. Există date limitate pentru intervale de tratament mai mari de 4 luni În cazul în care rezultatele vizuale şi/sau anatomice se deteriorează, intervalul de administrare a tratamentului trebuie scăzut în mod corespunzător.
Intervalele de tratament mai scurte de 4 săptămâni nu au fost studiate (vezi pct 5.1).

Programul de monitorizare trebuie să fie stabilit de către medicul curant.

Dacă rezultatele vizuale şi anatomice indică faptul că pacientul nu prezintă beneficii prin continuarea tratamentului, administrarea Ahzantive trebuie oprită.

Neovascularizația coroidală miopică

Doza recomandată de Ahzantive este de o singură injecție intravitreană de 2 mg aflibercept echivalent cu 0,05 ml.

Pot fi administrate doze suplimentare dacă rezultatele vizuale și/sau anatomice indică faptul că boala persistă. Recurențele trebuie tratate drept o nouă manifestare a bolii.

Programul de monitorizare trebuie stabilit de către medicul curant.

Intervalul dintre două doze nu trebuie să fie mai scurt de o lună.

Grupe speciale de pacienţi

Insuficienţă hepatică şi/sau renală
Nu s-au efectuat studii specifice cu aflibercept la pacienţi cu insuficienţă hepatică şi/sau renală.

Datele disponibile nu sugerează necesitatea ajustării dozei de Ahzantive la aceşti pacienţi (vezi pct. 5.2).

Vârstnici
Nu sunt necesare precauţii speciale. Există experienţă limitată privind utilizarea la pacienți cu vârsta peste 75 ani cu EMD.

Copii şi adolescenţi
Siguranţa şi eficacitatea Ahzantive nu au fost stabilite la copii şi adolescenţi cu vârsta sub 18 ani. Nu există date relevante pentru utilizarea afliberceptului la copii și adolescenți pentru indicațiile DMLV forma umedă, OVCR, ORVR, EMD și NVC miopică.

Mod de administrare

Injecţiile intravitreene trebuie efectuate de către un medic oftalmolog cu experienţă în administrarea injecţiilor intravitreene, conform standardelor medicale şi ghidurilor în vigoare. În general, trebuie să se asigure condiţii adecvate de anestezie şi asepsie, inclusiv administrarea locală a unui bactericid cu spectru larg (de exemplu povidonă iodată aplicată la nivelul pielii perioculare, pleoapei şi suprafeţei oculare). Se recomandă dezinfecţia chirurgicală a mâinilor, utilizarea mănuşilor sterile, a unor câmpuri sterile şi a unui specul de pleoape steril (sau echivalent).

Acul pentru injectare trebuie introdus la 3,5-4,0 mm în spatele limbului, în cavitatea vitroasă, evitându-se meridianul orizontal în direcţia centrului globului ocular. Apoi se injectează un volum de 0,05 ml; pentru următoarele injectări trebuie utilizată o altă zonă sclerală.

Imediat după injectarea intravitreană, pacienţii trebuie monitorizaţi pentru creşterea presiunii intraoculare. Monitorizarea adecvată poate consta în verificarea perfuzării nervului optic sau tonometrie. Dacă este necesar, trebuie să fie disponibil echipament steril pentru paracenteza camerei anterioare.

După injectarea intravitreană, pacienţii trebuie instruiţi să raporteze fără întârziere orice simptome sugestive de endoftalmită (de exemplu durere oculară, înroşirea ochiului, fotofobie, vedere înceţoşată).

Fiecare flacon trebuie utilizat numai pentru tratamentul unui singur ochi. Extragerea dozelor multiple dintr-un singur flacon poate crește riscul de contaminare și ulterior, infecție.

Flaconul conţine mai mult decât doza recomandată de aflibercept 2 mg (echivalent cu 0,05 ml soluție injectabilă). Volumul extractibil dintr-un flacon este volumul care poate fi extras din flacon și nu se folosește în totalitate. Pentru Ahzantive în flacon, volumul extractibil este de cel puțin 0,1 ml. **Volumul în exces trebuie eliminat înainte de injectarea dozei recomandate** (vezi pct. 6.6).

Injectarea întregului volum al flaconului poate duce la supradozaj. Pentru a elimina bulele de aer împreună cu volumul în exces de medicament se va împinge pistonul astfel încât marginea plată a pistonului să se alinieze cu linia ce marchează 0,05 ml pe seringă (echivalent cu 0,05 ml, adică aflibercept 2 mg) (vezi pct. 4.9 și 6.6).

După injectare, orice medicament neutilizat trebuie eliminat.

Pentru manipularea medicamentului înainte de administrare, vezi pct. 6.6.

4.3 Contraindicaţii

- Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţii enumeraţi la pct. 6.1.
- Infecţie oculară sau perioculară activă sau suspectată.
- Inflamaţie intraoculară activă, severă.

4.4 Atenţionări şi precauţii speciale pentru utilizare

Trasabilitate
Pentru a avea sub control trasabilitatea medicamentelor biologice, numele și numărul lotului medicamentului administrat trebuie înregistrate cu atenție.

Reacţii asociate injectării intravitreene
Injecţiile intravitreene, inclusiv cele cu aflibercept, au fost asociate cu endoftalmită, inflamaţie intraoculară, dezlipire regmatogenă de retină, ruptură de retină şi cataractă traumatică iatrogenă (vezi pct. 4.8). Atunci când se administrează aflibercept, trebuie utilizate întotdeauna tehnici de injectare aseptice adecvate. În plus, pacienţii trebuie monitorizaţi în timpul săptămânii după injectare, pentru a permite tratamentul precoce în cazul apariţiei unei infectii. Pacienţii trebuie instruiţi să raporteze fără întârziere orice simptom care sugerează o endoftalmită sau oricare dintre evenimentele menţionate mai sus.

Flaconul conține mai mult decât doza recomandată de aflibercept 2 mg (echivalent cu 0,05 ml). Volumul în exces trebuie eliminat înainte de administrare (vezi pct. 4.2 și 6.6).
S-au observat creşteri ale presiunii intraoculare în decurs de 60 de minute de la administrarea unei injecţii intravitreene, inclusiv la cele cu aflibercept (vezi pct. 4.8). Sunt necesare precauţii speciale la pacienţi cu glaucom insuficient controlat prin tratament (nu se injectează Ahzantive dacă presiunea intraoculară este ≥ 30 mmHg). În toate cazurile, atât presiunea intraoculară cât şi perfuzia la nivelul rădăcinii nervului optic trebuie monitorizate şi tratate corespunzător.

Imunogenitate

Deoarece este o proteină folosită în scop terapeutic există potenţial de imunogenitate în cazul administrării de Ahzantive (vezi pct. 4.8). Pacienţii ar trebui instruiţi să raporteze orice semn sau simptom de inflamaţie intraoculară, cum ar fi durere, fotofobie sau roșeață, care ar putea fi semne clinice atribuite hipersensibilităţii.

Efecte sistemice
Reacţiile adverse sistemice includ hemoragii altele decât cele oculare şi evenimente tromboembolice arteriale care au fost raportate după administrarea intravitreană a inhibitorilor VEGF şi există un risc teoretic ca acestea să fie legate de inhibarea VEGF. Există date limitate privind siguranța tratamentului la pacienții cu OVCR, ORVR, EMD sau NVC miopică cu antecedente de accident vascular cerebral sau accidente ischemice tranzitorii, sau infarct miocardic în ultimele 6 luni. Trebuie exercitată precauție în cazul în care sunt tratați acești pacienți.

Alte informaţii:
Similar altor tratamente intravitreene anti-VEGF pentru DMLV forma umedă, OVCR, ORVR, EMD și NVC miopică, următoarele informaţii sunt de asemenea valabile:

- Siguranţa şi eficacitatea tratamentului cu aflibercept administrat concomitent la ambii ochi nu au fost studiate în mod sistematic (vezi pct. 5.1). Dacă tratamentul bilateral este efectuat în acelaşi timp, acest lucru poate duce la o expunere sistemică crescută ceea ce poate creşte riscul reacţiilor adverse sistemice.
- Utilizarea concomitentă a altor anti-VEGF (factorul de creştere al endoteliului vascular)
- Nu există date disponibile referitoare la utilizarea concomitentă a afliberceptului cu alte medicamente anti-VEGF (sistemice sau oculare).
- Factorii de risc asociaţi cu apariţia unei rupturi la nivelul epiteliului pigmentar al retinei după tratamentul anti-VEGF pentru DMLV forma umedă includ detaşarea mare şi/sau profundă a epiteliului pigmentar al retinei. Iniţierea tratamentului cu aflibercept trebuie efectuată cu precauţie la pacienţii care prezintă aceşti factori de risc privind rupturile epiteliului pigmentar al retinei.
- Tratamentul trebuie întrerupt la pacienţii cu dezlipire regmatogenă de retină sau cu perforaţii maculare în stadiul 3 sau 4.
- În cazul rupturii de retină tratamentul trebuie întrerupt şi nu trebuie reluat până la vindecarea ţesutului epitelial al retinei.
- Tratamentul trebuie întrerupt şi nu trebuie reluat mai devreme de momentul în care este programată administrarea următoarei doze în cazul:
  - scăderii celei mai bune acuităţi vizuale corectate (BAVC) cu ≥ 30 litere comparativ cu ultima verificare a acuităţii vizuale,
  - unei hemoragii subretiniene care a inclus centrul foveei, sau, dacă suprafaţa hemoragiei este ≥ 50% din toată aria lezată.
- Tratamentul trebuie întrerupt şi nu trebuie reluat mai devreme de 28 de zile înainte sau după planificarea sau efectuarea unei intervenţii chirurgicale intraoculare.
- Afliberceptul nu trebuie utilizat în timpul sarcinii, cu excepţia cazului în care beneficiile potenţiale depăşesc riscul potenţial pentru făt (vezi pct. 4.6).
- Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să utilizeze măsuri contraceptive eficace în timpul tratamentului şi timp de cel puţin 3 luni după ultima injecţie intravitreană cu aflibercept (vezi pct. 4.6).
- Experienţa clinică în tratamentul pacienţilor cu OVCR şi ORVR ischemic este limitată. Tratamentul nu este recomandat la pacienţii cu semne clinice de pierdere ireversibilă ischemică a funcţiei vizuale.

Grupe de pacienţi pentru care există date limitate
Există doar o experiență limitată în ceea ce privește tratamentul pacienților cu EMD determinat de diabetul zaharat de tip I sau al pacienților diabetici cu o valoare a HbA1c peste 12% sau cu retinopatie diabetică proliferativă.
Aflibercept nu a fost studiat la pacienții cu infecții sistemice active sau la pacienții cu afecțiuni concomitente oculare, cum ar fi dezlipirea de retină sau gaura maculară. De asemenea, nu există experiență în ceea ce privește tratamentul cu aflibercept la pacienții diabetici cu hipertensiune

arterială necontrolată. Această lipsă a informațiilor trebuie luată în considerare de către medic atunci când tratează acești pacienți.

Pentru NVC miopică, nu există experiență privind utilizarea afliberceptului în tratamentul pacienților care nu aparțin rasei galbene, al pacienților la care s-a efectuat anterior tratament pentru NVC miopică și al pacienților cu leziuni extrafoveale.

Informații referitoare la excipienți
Acest medicament conține 0,015 mg polisorbat 20 per fiecare doză de 0,05 ml administrată, care este echivalent cu 0,3 mg/ml. Polisorbații pot provoca reacții alergice.
Acest medicament conţine sodiu mai puţin de 1 mmol (23 mg) per doză, adică practic „nu conţine sodiu”.

4.5 Interacţiuni cu alte medicamente şi alte forme de interacţiune

Nu s-au efectuat studii privind interacţiunile.

Nu s-a studiat utilizarea suplimentară a tratamentului fotodinamic (TFD) cu verteporfină şi aflibercept, deci un profil de siguranţă nu este stabilit încă.

4.6 Fertilitatea, sarcina şi alăptarea

Femei aflate la vârsta fertilă
Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să utilizeze măsuri contraceptive eficace în timpul tratamentului şi timp de cel puţin 3 luni după ultima injecţie intravitreană cu aflibercept (vezi pct. 4.4).

Sarcina
Nu există date privind utilizarea aflibercept la femeile gravide.
Studiile la animale au evidenţiat toxicitate embriofetală (vezi pct. 5.3).

Cu toate că expunerea sistemică după administrarea oculară este foarte scăzută, afliberceptul nu trebuie utilizat în timpul sarcinii, cu excepţia cazului în care beneficiile potenţiale depăşesc riscul potenţial pentru făt.

Alăptarea
Pe baza unor date foarte limitate la om, aflibercept poate fi excretat în laptele uman la niveluri scăzute. Aflibercept este o moleculă proteică mare și cantitatea de medicament absorbită de copil este de așteptat să fie minimă. Efectele aflibercept asupra nou-născutului/sugarului alăptat sunt necunoscute.

Ca o măsură de precauție, alăptarea nu este recomandată în timpul utilizării afliberceptului.

Fertilitatea
Rezultatele provenite din studiile la animale, constând în expunere sistemică crescută indică faptul că aflibercept poate afecta fertilitatea masculină şi feminină (vezi pct. 5.3). Nu se anticipează asemenea efecte după administrarea intraoculară şi expunere sistemică foarte scăzută.

4.7 Efecte asupra capacităţii de a conduce vehicule şi de a folosi utilaje

Injecția cu aflibercept are o influenţă minoră asupra capacităţii de a conduce vehicule şi de a folosi utilaje din cauza tulburărilor vizuale temporare asociate cu administrarea injecţiilor sau examinarea oculară. Pacienţii nu trebuie să conducă vehicule sau să manipuleze utilaje până când funcţia lor vizuală nu s-a restabilit suficient.

4.8 Reacţii adverse

Rezumatul profilului de siguranţă

Populația de siguranță a fost constituită din 3102 pacienți în opt studii clinice de fază III. Dintre aceştia, 2501 pacienţi au fost trataţi cu doza recomandată de 2 mg.

Reacţiile adverse oculare grave la nivelul ochiului evaluat în cadrul studiului, asociate cu procedura de injectare au apărut la mai puţin de 1 din 1900 injectări intravitreene cu aflibercept şi au inclus orbire, endoftalmită, dezlipire de retină, cataractă traumatică, cataractă, hemoragie vitroasă, dezlipire de corp vitros şi creşterea presiunii intraoculare (vezi pct. 4.4).

Reacţiile adverse observate cel mai frecvent (apărute la cel puţin 5% dintre pacienţii cărora li s-a administrat aflibercept) au fost: hemoragie conjunctivală (25%), hemoragie retiniană (11%), scăderea acuității vizuale (11%), durere oculară (10%), cataractă (8%), creșterea presiunii intraoculare (8%), dezlipire de corp vitros (7%) și flocoanele intravitreene (7%).

Rezumatul reacţiilor adverse – lista tabelară

Datele privind siguranţa, descrise mai jos, includ toate reacţiile adverse provenite din cele opt studii clinice de fază III în indicațiile DMLV forma umedă, OVCR, ORVR, EMD și NVC miopică, cu o posibilitate rezonabilă de cauzalitate legată de procedura de injectare sau de medicament.

Reacţiile adverse sunt enumerate în funcţie de clasificarea pe aparate, sisteme şi organe, utilizând următoarea convenţie:
Foarte frecvente (≥ 1/10), frecvente (≥ 1/100 şi < 1/10), mai puţin frecvente (≥ 1/1000 şi < 1/100), rare (≥ 1/10000 şi < 1/1000), cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

În cadrul fiecărei grupe de frecvenţă, reacţiile adverse la medicament sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravităţii.

Tabelul 1: Toate reacțiile adverse la medicament asociate tratamentului, raportate la pacienți în studii clinice de fază III (date cumulate din studiile clinice de fază III pentru indicațiile DMLV forma umedă, OVCR, ORVR, EMD și NVC miopică) sau în timpul supravegherii după punerea pe piață

Clasificarea pe aparate, sisteme şi organe	**Frecvența**	**Reacție adversă**
Tulburări ale sistemului imunitar	Mai puțin frecvente	Hipersensibilitate***
Tulburări oculare	Foarte frecvente	Scăderea acuității vizuale, Hemoragie retiniană, Hemoragie conjunctivală, Durere oculară
	Frecvente	Ruptura epiteliului retinian pigmentar*, Dezlipirea epiteliului retinian pigmentar, Degenerare retiniană, Hemoragie vitroasă, Cataractă, Cataractă corticală, Cataractă nucleară, Cataractă subcapsulară, Eroziune corneană, Abraziune corneană, Creșterea presiunii intraoculare, Vedere încețoșată, Flocoane intravitreene, Dezlipire de corp vitros, Durere la locul de injecție, Senzație de corp străin la nivel ocular, Hiperlacrimație, Edem palpebral, Hemoragie la locul de injecție, Keratită punctată, Hiperemie conjunctivală, Hiperemie oculară
	Mai puțin frecvente	Endoftalmită**, Dezlipire de retină, Ruptură de retină, Irită, Uveită, Iridociclită, Opacități lenticulare, Defecte ale epiteliului cornean, Iritație

		la locul de injecție, Senzație anormală în ochi, Blefarită, Congestie a camerei anterioare, Edem cornean
	Rare	Cecitate, Cataractă traumatică, Vitrită, Hipopion
	Cu frecvență necunoscută	Sclerită****

* Tulburări cunoscute a fi asociate cu DMLV forma umedă. Observate numai în studiile efectuate la pacienții cu DMLV forma umedă.
** Endoftalmite de cultură pozitivă şi cultură negativă
*** În timpul perioadei de după punerea pe piață, raportările de hipersensibilitate au inclus erupții cutanate tranzitorii, prurit, urticarie, și cazuri izolate de reacţii anafilactice severe/reacții anafilactoide.
**** Din raportările post-marketing.

Descrierea reacţiilor adverse selectate

Într-un studiu clinic de fază III efectuat la pacienții cu DMLV forma umedă a fost observată o incidenţă crescută a hemoragiilor conjunctivale la pacienţii trataţi cu medicamente antiagregante. Această incidenţă crescută a fost comparabilă cu cea apărută la pacienţii trataţi cu ranibizumab şi aflibercept.

Evenimentele arteriale tromboembolice (EAT) sunt evenimente adverse potenţial corelate cu inhibiţia sistemică a VEGF. Există un risc teoretic de evenimente arteriale tromboembolice, inclusiv accident vascular cerebral și infarct miocardic, în urma administrării intravitreene de inhibitori ai VEGF.

A fost observată o rată scăzută a incidenței evenimentelor tromboembolice arteriale în studiile clinice cu aflibercept la pacienții cu DMLV, EMD, OVR și NVC miopică. Referitor la toate indicațiile, nu a fost observată nicio diferență notabilă între grupurile tratate cu aflibercept și grupurile comparator respective.

Similar tuturor proteinelor terapeutice, există un risc potenţial de imunogenitate în cazul administrării Ahzantive.

<u>Raportarea reacţiilor adverse suspectate</u>
Raportarea reacţiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniştii din domeniul sănătăţii sunt rugaţi să raporteze orice reacţii adverse suspectate prin intermediul sistemului național de raportare:

Agenţia Naţională a Medicamentului şi a Dispozitivelor Medicale din România
Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1
Bucureşti 011478- RO
e-mail: adr@anm.ro
Website: www.anm.ro

4.9 Supradozaj

În studiile clinice s-au utilizat doze de până la 4 mg la intervale lunare şi au apărut cazuri izolate de supradozaj la doze de 8 mg.

Supradozajul cu un volum crescut de soluţie injectabilă poate creşte presiunea intraoculară. Prin urmare, în cazul supradozajului trebuie monitorizată presiunea intraoculară şi trebuie iniţiat tratamentul adecvat de către medicul curant, dacă acest lucru este considerat necesar (vezi pct. 6.6).

5. PROPRIETĂŢI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăţi farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Medicamente oftalmologice / Medicamente antineovascularizaţie
Codul ATC: S01LA05

Aflibercept este o proteină recombinantă de fuziune, formată din porţiuni ale domeniilor extracelulare ale receptorilor 1 şi 2 ai VEGF uman, fuzionate cu porţiunea Fc a IgG1 umane.

Aflibercept este obţinut prin tehnologie ADN recombinantă în celule ovariene de hamster chinezesc (CHO) K1.

Aflibercept acţionează ca un receptor capcană, solubil, care se leagă de VEGF-A şi de factorul placentar de creştere (PlGF), cu afinitate superioară receptorilor naturali ai acestora şi astfel poate inhiba legarea şi activarea acestor receptori înrudiţi ai VEGF.

Ahzantive este un medicament biosimilar. Informații detaliate sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente https://www.ema.europa.eu.

Mecanism de acţiune
Factorul A endotelial de creştere vasculară (VEGF-A) şi factorul placentar de creştere (PlGF) sunt membri ai familiei VEGF a factorilor angiogenici, care pot acţiona ca factori puternici mitogeni, chemotactici şi de permeabilitate vasculară pentru celulele endoteliale. VEGF acţionează prin intermediul a doi receptori ai tirozin kinazelor, VEGFR-1 şi VEGFR-2, prezenţi pe suprafaţa celulelor endoteliale. PlGF se leagă numai de VEGFR-1, prezent de asemenea pe suprafaţa leucocitelor. Activarea în exces a acestor receptori de către VEGF-A poate determina apariţia neovascularizaţiei patologice şi creşterea permeabilităţii vasculare. În aceste procese, PlGF poate acţiona sinergic cu VEGF-A şi este cunoscut, de asemenea, ca promotor al infiltraţiei leucocitare şi inflamaţiei vasculare.

Efecte farmacodinamice

DMLV forma umedă

DMLV forma umedă se caracterizează prin apariţia neovascularizaţiei patologice coroidale (NVC). Scurgerea sângelui şi lichidelor de la nivelul NVC poate provoca îngroșare retiniană sau edem retinian şi/sau hemoragie sub-/intraretiniană, ceea ce duce la pierderea acuităţii vizuale.

La pacienţii trataţi cu aflibercept (o injecţie administrată lunar, timp de 3 luni consecutiv, urmată de o injecţie la intervale de 2 luni), grosimea centrală a retinei [GCR] a scăzut curând după iniţierea tratamentului şi dimensiunea medie a leziunii NVC a scăzut, ceea ce confirmă rezultatele observate în cazul administrării ranibizumabului lunar în doză de 0,5 mg.

În studiul clinic VIEW1 s-au evidenţiat scăderi medii ale GCR la tomografia în coerenţă optică (TCO) a scăderii medii ale îngroşării retinei (-130 şi -129 microni în săptămâna 52 pentru grupele de studiu la care s-a administrat aflibercept 2 mg la intervale de 2 luni şi, respectiv, ranibizumab 0,5 mg administrat lunar). De asemenea, la momentul săptămânii 52 în cadrul studiului clinic VIEW2, TCO a evidenţiat scăderi medii ale GCR (-149 şi -139 microni pentru grupele de studiu la care s-au administrat aflibercept 2 mg la intervale de 2 luni şi, respectiv, ranibizumab 0,5 mg administrat lunar).
Scăderea dimensiunii NVC şi scăderea GCR au fost în general menţinute în al 2-lea an al studiilor.

Studiul clinic ALTAIR, efectuat la pacienți japonezi, cu DMLV forma umedă, naivi la tratament, arată rezultate similare cu ale studiilor VIEW, folosind 3 injectări lunare inițiale, de 2 mg aflibercept, urmate de o injectare după alte 2 luni, iar apoi continuat cu un regim de tip „tratament și extindere” cu intervale de tratament variabile (ajustări de 2 sau 4 săptămâni) până la un interval de maximum 16 săptămâni, conform criteriilor specificate anterior.

În săptămâna 52, au existat scăderi medii ale grosimii centrale a retinei (GCR) la TCO, de -134,4 și -126,1 microni pentru grupul cu ajustare de 2 săptămâni și respectiv grupul cu ajustare de 4 săptămâni. Proporția pacienților fără fluid la TCO în săptămâna 52 a fost de 68,3% și 69,1% în grupurile cu ajustare de 2 și 4 săptămâni. În general, scăderea GCR s-a păstrat în ambele brațe ale studiului ALTAIR în al doilea an.

Studiul clinic ARIES a fost proiectat pentru explorarea non-inferiorității unui regim de doze de tipul tratament și extindere cu aflibercept 2 mg inițiat imediat după administrarea inițială a 3 injectări lunare și o injectare suplimentară după 2 luni versus un regim de doze de tipul tratament și extindere inițiat la un an după tratament. Pentru pacienții care aveau nevoie de doze mai frecvente decât Q8, cel puțin o dată pe parcursul studiului, GCR a rămas mărită, dar scăderea medie a GCR de la nivelul de bază la săptămâna 104 a fost -160,4 microni, similară cu cea a pacienților tratați la Q8 sau intervale mai puțin frecvente.

Edem macular secundar OVCR şi ORVR

În OVCR şi ORVR apare ischemia retiniană, aceasta semnalând eliberarea VEGF care, la rândul său, destabilizează joncţiunile compacte şi stimulează proliferarea celulelor endoteliale. Reglarea ascendentă a VEGF este asociată cu ruperea barierei hemato-retiniene, permeabilitate vasculară crescută, edem retinian şi complicaţii ale neovascularizaţiei.

La pacienţii trataţi cu o injecţie de aflibercept 2 mg lunar, timp de 6 luni consecutiv, s-a observat un răspuns consistent, rapid şi intens în ceea ce priveşte morfologia (măsurată prin îmbunătățirea medie a GCR). În săptămâna 24, reducerea GCR a fost statistic superioară, față de grupul de control, în toate cele 3 studii clinice (COPERNICUS în OVCR: -457 vs. -145 microni; GALILEO în OVCR: -449 vs. -169 microni; VIBRANT în ORVR: -280 vs. -128 microni).
Această reducere a GCR faţă de momentul iniţial s-a menţinut până la sfârşitul fiecărui studiu clinic, săptămâna 100 în studiul clinic COPERNICUS, săptămâna 76 în studiul clinic GALILEO şi săptămâna 52 în studiul clinic VIBRANT.

Edem macular diabetic

Edemul macular diabetic este o consecință a retinopatiei diabetice și se caracterizează prin creșterea permeabilității vasculare și deteriorarea capilarelor retiniene, care poate duce la pierderea acuității vizuale. La pacienții tratați cu aflibercept, cea mai mare parte dintre aceștia având diagnostic de diabet zaharat de tip 2, s-a observat un răspuns rapid şi intens în ceea ce priveşte morfologia (GCR, scorul DRSS).

În studiile clinice VIVID^{DME} și VISTA-^{DME}, scăderile medii semnificativ statistic mai mari ale GCR faţă de valoarea iniţială în săptămâna 52 au fost observate la pacienții tratați cu aflibercept comparativ cu pacienții din grupul de control cu laser, fiind de -192,4 microni și -183,1 microni pentru grupurile tratate cu aflibercept 2Q8 și, respectiv, -66,2 microni și -73,3 microni pentru grupurile de control. În săptămâna 100, scăderea s-a menținut, cu -195,8 microni și -191,1 microni pentru grupurile tratate cu aflibercept 2Q8 și respectiv cu -85,7 și -83,9 microni pentru grupurile de control, în studiile VIVID-^{DME} și VISTA-^{DME}.

În studiile VIVID-^{DME} și VISTA-^{DME}, o îmbunătățire ≥ 2 trepte a scorului DRSS (Scorul severității retinopatiei diabetice) a fost evaluată în manieră prespecificată. Scorul DRSS a putut fi clasificat pe grade la 73,7% dintre pacienții din studiul VIVID-^{DME} și la 98,3% dintre pacienții din studiul VISTA-^{DME}. În săptămâna 52, la 27,7% și 29,1% dintre pacienții din grupurile tratate cu aflibercept 2Q8 și la 7,5% și 14,3% dintre pacienții din grupurile de control s-a înregistrat o îmbunătățire ≥ 2 trepte a scorului DRSS. În săptămâna 100, procentele respective au fost de 32,6% și 37,1% dintre pacienții din grupurile tratate cu aflibercept 2Q8 și 8,2% și 15,6% dintre pacienții din grupurile de control.

Studiul clinic VIOLET a comparat trei regimuri diferite de dozare a afliberceptului 2 mg pentru tratamentul EMD după cel puțin un an de tratament la intervale fixe, când tratamentul a fost inițiat

cu 5 doze lunare consecutive urmate de doze la fiecare 2 luni. În săptămâna 52 și săptămâna 100 ale studiului, adică al doilea și al treilea an de tratament, media schimbărilor GCR era similară din punct de vedere clinic pentru "tratament și extindere" (2T&E), *pro re nata* (2PRN) și 2Q8, respectiv cu variații de -2,1, 2,2 și -18,8 microni în săptămâna 52 și variații de 2,3, -13,9 și - 15,5 microni în săptămâna 100.

Neovascularizație coroidală miopică

Neovascularizația coroidală miopică (NVC miopică) este o cauză frecventă a pierderii vederii la adulții cu miopie patologică. Aceasta apare ca mecanism de vindecare a leziunilor, în urma ruperii membranei Bruch și reprezintă cel mai dăunător eveniment pentru vedere în miopia patologică.

La pacienții tratați cu aflibercept în studiul clinic MYRROR (o injecție administrată la începutul terapiei, fiind administrate injecții suplimentare în cazul persistenței sau al recurenței bolii) GCR s-a diminuat la scurt timp după inițierea tratamentului fiind în favoarea tratamentului cu aflibercept în săptămâna 24 (-79 microni pentru grupul tratat cu aflibercept 2 mg și, respectiv, -4 microni pentru grupul de control), care s-a menținut până în săptămâna 48. În plus, leziunea NVC medie s-a redus.

Eficacitate şi siguranţă clinică

DMLV forma umedă

Siguranţa şi eficacitatea clinică afliberceptului au fost evaluate în două studii randomizate, multicentrice, cu dublă mascare a formei farmaceutice, controlate activ, la pacienţi cu DMLV forma umedă (VIEW1 şi VIEW2) cu un număr total de 2412 pacienţi trataţi şi evaluaţi în vederea stabilirii eficacităţii (1817 pacienţi la care s-a administrat aflibercept). Vârsta pacienţilor a variat de la 49 ani la 99 ani, cu o medie de 76 ani. În aceste studii clinice, aproximativ 89% (1,616/1,817) dintre pacienții randomizați la tratamentul cu aflibercept aveau vârsta de 65 ani sau mai mult, iar aproximativ 63% (1,139/1,817) aveau vârsta de 75 ani sau mai mult. În cadrul fiecărui studiu, pacienţii au fost repartizaţi randomizat, în raport de 1:1:1:1, la unul din cele 4 regimuri de dozaj:

1) aflibercept administrat în doză de 2 mg la intervale de 8 săptămâni, după administrarea a 3 doze iniţiale la intervale lunare (aflibercept 2Q8);
2) aflibercept administrat în doză de 2 mg la intervale de 4 săptămâni (aflibercept 2Q4);
3) aflibercept administrat în doză de 0,5 mg la intervale de 4 săptămâni (aflibercept 0,5Q4); şi
4) ranibizumab administrat în doză de 0,5 mg la intervale de 4 săptămâni (ranibizumab 0,5Q4).

În al doilea an al studiilor, pacienţilor li s-a administrat în continuare doza la care au fost iniţial repartizaţi randomizat, dar cu un program modificat de administrare a dozelor, pe baza evaluării rezultatelor vizuale şi anatomice, cu un interval maxim de dozaj de 12 săptămâni, definit de protocol.

În ambele studii, obiectivul principal al eficacităţii a fost procentul pacienţilor din grupele de studiu, care şi-au menţinut acuitatea vizuală, de exemplu pierderea a mai puţin de 15 litere din acuitatea vizuală în săptămâna 52, de la momentul iniţial.

În studiul clinic VIEW1, în săptămâna 52, 95,1% dintre pacienții din grupul tratat cu aflibercept 2Q8 au menţinut acuitatea vizuală, comparativ cu 94,4% dintre pacienţii în grupul căruia s-a administrat ranibizumab 0,5Q4. În studiul clinic VIEW2, în săptămâna 52, 95,6% dintre pacienţii din grupul tratat cu aflibercept 2Q8 şi-au menţinut acuitatea vizuală, comparativ cu 94,4% dintre pacienţii în grupul căruia s-a administrat ranibizumab 0,5Q4. În ambele studii, tratamentul cu aflibercept s-a dovedit a fi non-inferior şi echivalent din punct de vedere clinic cu grupul căruia s-a administrat ranibizumab 0,5Q4.

Rezultatele detaliate provenite din analiza centralizată a ambelor studii sunt prezentate în Tabelul 2 şi Figura 1 de mai jos.

Tabelul 2: Rezultatele privind eficacitatea în săptămâna 52 (analiză primară) şi în săptămâna 96; date combinate provenite din studiile VIEW1 şi VIEW2[B)]

Rezultat privind eficacitatea	**Aflibercept 2Q8** [E)] (aflibercept 2 mg la intervale de 8 săptămâni, după administrarea a 3 doze iniţiale la intervale lunare) **(N = 607)**		**Ranibizumab 0,5Q4** (ranibizumab 0,5 mg la intervale de 4 săptămâni) **(N = 595)**	
	Săptămâna 52	Săptămâna 96	Săptămâna 52	Săptămâna 96
Numărul mediu de injecţii	7,6	11,2	12,3	16,5
Numărul mediu de injecţii din săptămâna 52 până în săptămâna 96		4,2		4,7
Procentul pacienţilor cu < 15 litere pierdute faţă de momentul iniţial SPP[A)]	95,33%[B)]	92,42%	94,42%[B)]	91,60%
Diferenţă[C)] (IÎ95%)[D)]	0,9% (-1,7; 3,5)[F)]	0,8% (-2,3; 3,8)[F)]		
Modificarea medie a AVOC măsurată prin scorul literelor ETDRS[A)] faţă de momentul iniţial	8,40	7,62	8,74	7,89
Diferenţa în media celor mai mici pătrate [A)] (litere ETDRS)[C)] (IÎ95%)[D)]	-0,32 (-1,87; 1,23)	-0,25 (-1,98; 1,49)		
Procentul pacienţilor cu ≥ 15 litere câştigate faţă de momentul iniţial	30,97%	33,44%	32,44%	31,60%
Diferenţă[C)] IÎ (95%)[D)]	-1,5% (-6,8; 3,8)	1,8% (-3,5; 7,1)		

A) AVOC: Acuitatea vizuală optim corectată
ETDRS: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (Studiul retinopatiei diabetice cu tratament precoce)
LS: Media celor mai mici pătrate derivată din ANCOVA
SPP: Set Per Protocol (set pentru fiecare protocol)

B) Setul complet de analiză (FAS), Extrapolarea în sens longitudinal a ultimelor date observate (LOCF) pentru toate analizele, cu excepţia procentului de pacienţi la care acuitatea vizuală a fost menţinută în săptămâna 52, reprezentând setul pentru fiecare protocol (PPS)

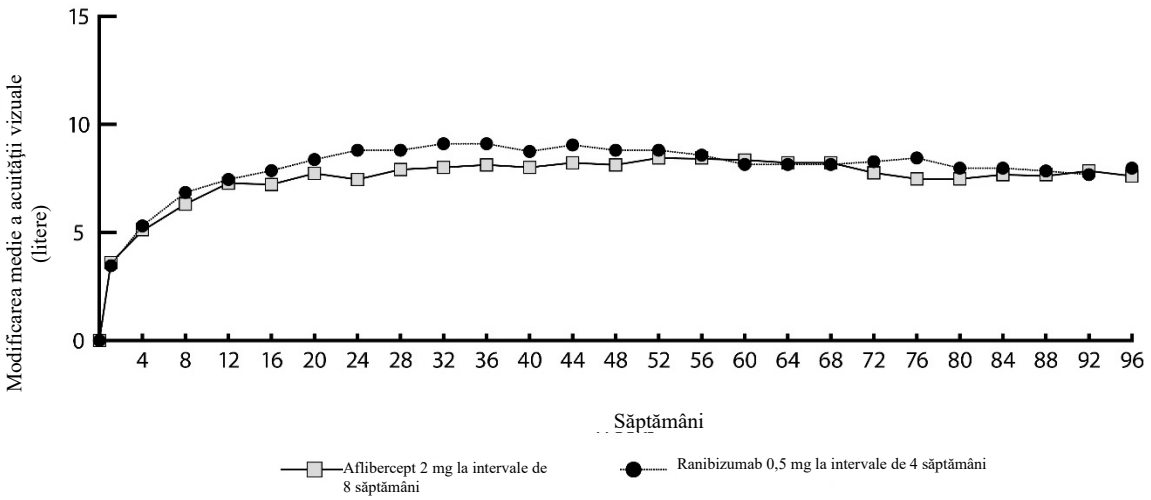
C) Diferenţa este reprezentată de valoarea grupului cu aflibercept minus valoarea grupului cu ranibizumab. O valoare pozitivă favorizează afliberceptul.

D) Intervalul de încredere (IÎ) calculat prin aproximare normală

E) După iniţierea tratamentului cu doze administrate la intervale de trei luni

F) Un interval de încredere complet superior valorii de -10% indică non-inferioritatea afliberceptului faţă de ranibizumab

Figura 1 Modificarea medie a acuităţii vizuale de la momentul iniţial până în săptămâna 96 pentru datele centralizate provenite din studiile View1 şi View2



În analiza datelor centralizate provenite din studiile VIEW1 şi VIEW2, afliberceptul a demonstrat modificări semnificative din punct de vedere clinic faţă de momentul iniţial, conform Chestionarului privind funcţia vizuală, al Institutului Naţional pentru Afecţiuni Oculare (NEI VFQ-25), fără diferențe semnificative clinic faţă de ranibizumab. Importanţa acestor modificări a fost similară celor observate în studiile publicate, corespunzând unui câştig de 15 litere din acuitatea vizuală optim corectată (AVOC).

În al 2-lea an al studiilor, eficacitatea s-a menținut, în general, conform ultimei evaluări din săptămâna 96, și 2-4% dintre pacienți au necesitat administrarea lunară a tuturor injecţiilor, iar 1/3 dintre pacienți au necesitat cel puțin o injecție la un interval de tratament de numai o lună.

Scăderile medii ale zonei NVC au fost evidente la toate grupele de tratament în ambele studii.

Rezultatele privind eficacitatea în toate subgrupele care au putut fi evaluate (de exemplu vârstă, sex, rasă, acuitate vizuală la momentul iniţial, tipul leziunii, mărimea leziunii) în fiecare studiu şi în analiza combinată au confirmat rezultatele în populaţia generală.

ALTAIR a fost un studiu multicentric de 96 de săptămâni, randomizat, deschis, efectuat la 247 pacienți japonezi cu DMLV forma umedă, naivi la tratament, dezvoltat pentru a evalua eficacitatea și siguranța afliberceptului după două intervale (2 săptămâni și 4 săptămâni) de ajustare a unui regim de tip „tratament și extindere”.

Tuturor pacienților li s-au administrat doze lunare de 2 mg aflibercept, timp de 3 luni, urmate de o injectare după un interval de 2 luni. În săptămâna 16, pacienții au fost randomizați 1:1 în două grupuri de tratament: 1) aflibercept „tratament și extindere” cu ajustări la 2 săptămâni și 2) aflibercept „tratament și extindere” cu ajustări la 4 săptămâni. Decizia de a extinde sau a scurta intervalele de tratament a fost luată în funcție de criteriile vizuale și/sau anatomice definite de protocol cu un interval de tratament de maximum 16 săptămâni pentru ambele grupuri.

Criteriul principal de evaluare a eficacității a fost schimbarea medie a AVOC de la nivelul de bază la săptămâna 52. Criteriile secundare de evaluare a eficacității au fost reprezentate de proporția de pacienți care nu au pierdut ≥ 15 litere și proporția de pacienți care au câștigat cel puțin 15 litere din AVOC de la nivelul de bază la săptămâna 52.

În săptămâna 52, pacienții din brațul de „tratament și extindere” cu ajustări la 2 săptămâni au obținut un câștig mediu de 9,0 litere din nivelul de bază, comparativ cu 8,4 litere pentru cei din grupul cu ajustare la 4 săptămâni [LS diferența medie în litere (95% IÎ): -0,4 (-3,8, 3,0), ANCOVA]. Proporția

de pacienți care nu au pierdut ≥ 15 litere în cele două brațe de tratament a fost similară (96,7% la grupul cu ajustare la 2 săptămâni și 95,9% la 4 săptămâni). Proporția de pacienți ce au avut un câștig ≥ 15 litere în săptămâna 52 a fost 32,5% în grupul cu ajustare la 2 săptămâni și 30,9% în grupul cu ajustare la 4 săptămâni. Proporția de pacienți la care s-a extins intervalul de tratament la 12 săptămâni sau mai mult a fost 42,3% în grupul cu ajustare la 2 săptămâni și 49,6% în grupul cu ajustare la 4 săptămâni. Suplimentar, în grupul cu ajustare la 4 săptămâni, la 40,7% din pacienți s-a extins intervalul de tratament la 16 săptămâni. La ultima vizită până la săptămâna 52, 56,8% și 57,8% dintre pacienții din grupurile cu ajustare la 2 și respectiv 4 săptămâni au avut următoarea injectare programată la un interval de 12 săptămâni sau mai mare.

În al doilea doilea an de studiu, în general eficacitatea s-a păstrat până la și incluzând ultima evaluare din săptămâna 96, cu un câștig mediu față de nivelul de bază de 7,6 litere în grupul cu ajustare la 2 săptămâni și de 6,1 litere în grupul cu ajustare la 4 săptămâni. Proporția de pacienți la care s-a extins intervalul de tratament la 12 săptămâni sau peste acest interval a fost de 56,9% în grupul cu ajustare la 2 săptămâni și de 60,2% în grupul cu ajustare la 4 săptămâni. La ultima vizită, înainte de săptămâna 96, la 64,9% și 61,2% dintre pacienții din grupul cu ajustare la 2 și respectiv 4 săptămâni a fost planificată următoarea injecție la un interval de 12 săptămâni sau mai mare. În timpul celui de-al doilea an de tratament pacienții din cele două grupuri cu ajustare la 2 și respectiv 4 săptămâni li s-a administrat în medie 3,6 și, respectiv 3,7 injecții. Pentru perioada de 2 ani de tratament, pacienților li s-au administrat o medie de 10,4 injecții.

Profilurile de siguranță oculară și sistemică au fost similare cu siguranța observată în studiile pivot VIEW1 și VIEW2.

ARIES a fost un studiu cu o durată de 104 săptămâni, multicentric, randomizat, în regim deschis, controlat cu comparator activ efectuat la 269 pacienți naivi la tratament pentru DMLV forma umedă, proiectat pentru a evalua non-inferioritatea în termeni de eficacitate precum și siguranță a unui regim de doze de tipul tratament și extindere inițiat după 3 doze lunare consecutive urmate de o extindere la un interval de tratament de 2 luni versus regimul de doze tip tratament și extindere inițiat după primul an de tratament.

Studiul ARIES a explorat de asemenea și procentul de pacienți care au necesitat tratament mai frecvent de 8 săptămâni pe baza deciziei investigatorului. Din 269 pacienți, 62 pacienți au primit doze mai frecvente cel puțin o dată pe parcursul studiului. Acești pacienți au rămas în studiu și au primit tratament în acord cu evaluarea clinică cea mai bună a investigatorului, dar nu mai frecvent de 4 săptămâni și intervalele de tratament au putut fi extinse din nou ulterior. Intervalul mediu de tratament după decizia de a trata mai frecvent a fost de 6,1 săptămâni. În săptămâna 104 AVOC a fost mai mică la pacienții care au avut nevoie de tratament intensiv cel puțin o dată pe parcursul studiului, comparativ cu pacienții care nu au au avut nevoie, iar schimbarea medie în AVOC la finalul studiului față de nivelul de bază a fost de +2,3 ± 15,6 litere. Printre pacienții tratați mai frecvent, 85,5% și-au menținut vederea, de exemplu au pierdut mai puțin de 15 litere și 19,4% au câștigat 15 litere sau mai multe. Profilul de siguranță pentru pacienții tratați mai frecvent de 8 săptămâni a fost comparabil cu datele de siguranță din studiile VIEW 1 și VIEW 2.

Edem macular secundar OVCR

Siguranţa şi eficacitatea clinică a afliberceptului au fost evaluate în două studii randomizate, multicentrice, cu dublă mascare a formei farmaceutice, controlate cu tratament fictiv, la pacienţi cu edem macular secundar OVCR (COPERNICUS și GALILEO cu un număr total de 358 pacienţi care au fost trataţi şi evaluaţi în vederea stabilirii eficacităţii (217 cu aflibercept). Vârsta pacienţilor a variat între 22 ani și 89 ani, cu o medie de 64 ani. În studiile efectuate la pacienți cu OVCR, aproximativ 52% (112/217) dintre pacienții randomizați la tratamentul cu aflibercept aveau vârsta de 65 ani sau mai mult, și aproximativ 18% (38/217) aveau vârsta de 75 ani sau mai mult. În ambele studii, pacienţii au fost repartizaţi randomizat, în raport de 3:2, fie în grupul cu aflibercept 2 mg administrat la intervale de 4 săptămâni (2Q4), fie în grupul de control, pentru a li se administra injecţii cu tratament fictiv, la intervale de 4 săptămâni, pentru un total de 6 injecţii.

După administrarea unei injecţii lunar, timp de 6 luni consecutiv, pacienţilor li s-a administrat tratament numai dacă au întrunit criteriile specificate în prealabil pentru repetarea tratamentului, cu excepţia pacienţilor din grupul de control din cadrul studiului clinic GALILEO, care au continuat administrarea de tratament fictiv (control faţă de control) până în săptămâna 52. Începând din acest moment, tuturor pacienţilor li s-a administrat tratament dacă au întrunit criteriile specificate în prealabil.

În ambele studii, obiectivul principal al eficacităţii a fost procentul pacienţilor care a câştigat cel puţin 15 litere din AVOC în săptămâna 24, comparativ cu momentul iniţial. A doua variabilă de eficacitate secundară a fost modificarea acuităţii vizuale în săptămâna 24 comparativ cu momentul iniţial.

Diferenţa între grupurile de tratament a fost favorabilă pentru aflibercept într-un mod semnificativ statistic, în ambele studii. Îmbunătăţirea maximă a acuităţii vizuale s-a realizat la 3 luni cu stabilizarea ulterioară asupra acuităţii vizuale şi asupra GCR până la 6 luni. Diferenţa semnificativă statistic a fost menţinută până în săptămâna 52.

Rezultatele detaliate din analiza ambelor studii sunt prezentate în Tabelul 3 şi Figura 2 de mai jos.

Tabelul 3: Rezultatele privind eficacitatea în săptămâna 24, săptămâna 52 şi săptămâna 76/100 (Set complet de analiză cu LOCF[C)]) în studiile COPERNICUS şi GALILEO

Rezultate privind eficacitatea	**Studiul COPERNICUS**						**Studiul GALILEO**					
	24 săptămâni		**52 săptămâni**		**100 săptămâni**		**24 săptămâni**		**52 săptămâni**		**76 săptămâni**	
	Aflibercept 2 mg Q4 (N = 114)	**Control (n = 73)**	**Aflibercept 2 mg** (N = 114)	**Control[E)] (N = 73)**	**Aflibercept[F)] 2 mg** (N = 114)	**Control[E, F)] (n = 73)**	**Aflibercept 2 mg Q4 (N = 103)**	**Control (N = 68)**	**Aflibercept 2 mg (N = 103)**	**Control (N = 68)**	**Aflibercept[G)] 2 mg (N = 103)**	**Control[G)] (N = 68)**
Procentul pacienţilor care au câştigat ≥ 15 litere din AVOC faţă de momentul iniţial	56%	12%	55%	30%	49,1%	23.3%	60%	22%	60%	32%	57,3%	29.4%
Diferenţa ponderată[A, B, E)] (IÎ 95%)	44,8% (33,0, 56,6)		25,9% (11,8, 40,1)		26,7% (13,1, 40,3)		38,3% (24,4, 52,1)		27,9% (13,0, 42,7)		28,0% (13,3, 42,6)	
valoare-p	p < 0,0001		p = 0,0006		p = 0,0003		p < 0,0001		p = 0,0004		p = 0,0004	
Modificarea medie în AVOC[C)] măsurată pri scorul literelor ETDRS[C)] faţă de momentul iniţial (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)
Diferenţa în valoarea medie a LS[A, C, D, E)] (IÎ 95%)	21,7 (17,4, 26,0)		12,7 (7,7, 17,7)		11,8 (6,7, 17,0)		14.7 (10,8, 18,7)		13,2 (8,2, 18,2)		7,6 (2,1, 13,1)	
valoarea-p	p < 0,0001		p < 0,0001		p < 0,0001		p < 0,0001		p < 0,0001		p = 0,0070	

A) Diferenţa este reprezentată de tratamentul cu aflibercept 2 mg administrată o dată la 4 săptămâni minus tratament de control

B) Diferenţa şi intervalul de încredere (IÎ) sunt calculate utilizând testul Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) ajustat în funcţie de regiune (America faţă de restul lumii pentru studiul clinic COPERNICUS şi Europa faţă de Asia/Pacific pentru studiul clinic GALILEO) şi AVOC la momentul iniţial (> 20/200 and ≤ 20/200)

C) AVOC: Acuitatea vizuală optim corectată

ETDRS: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (Studiul retinopatiei diabetice cu tratament precoce)

LOCF: Extrapolarea în sens longitudinal a ultimelor date observate

DS: Deviaţie standard

LS: Media celor mai mici pătrate derivată din ANCOVA

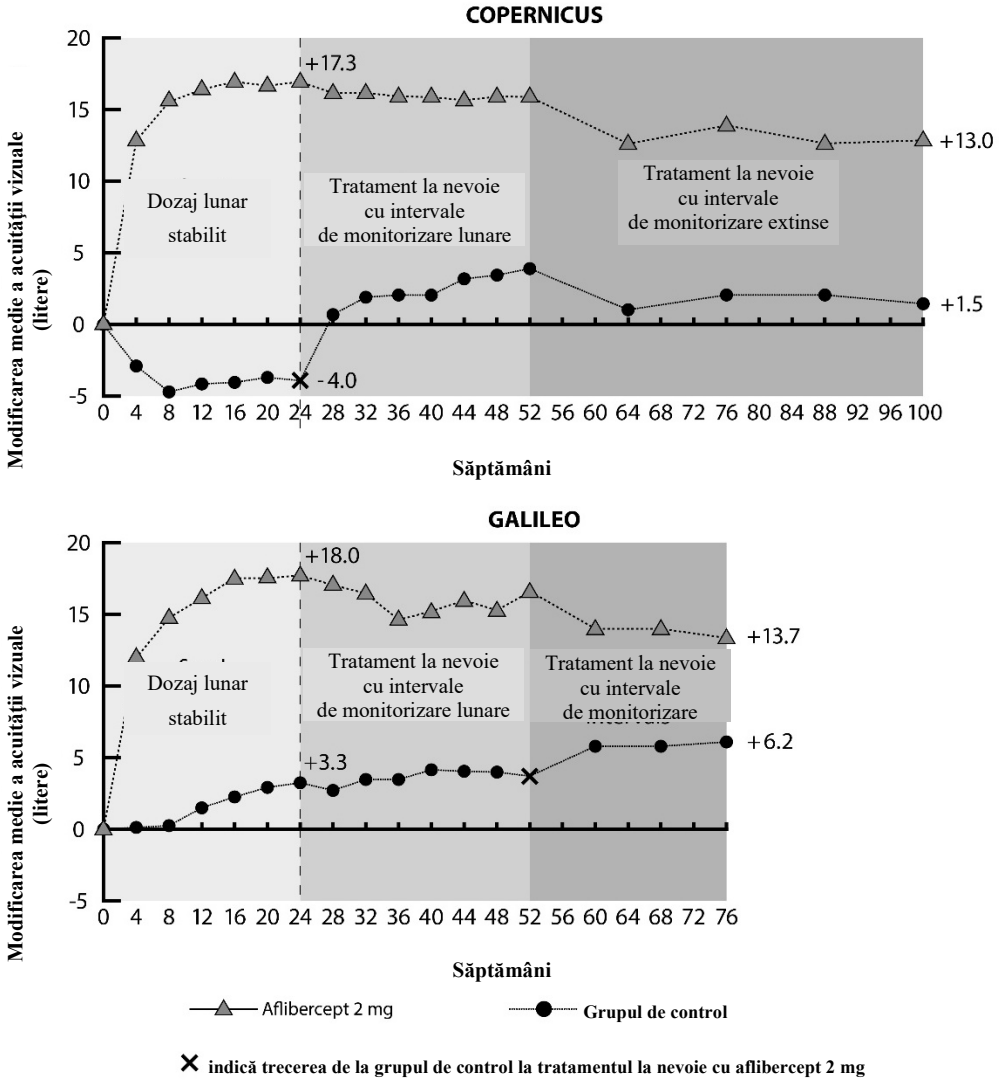
D) LS diferenţa în media celor mai mici pătrate şi intervalul de încredere (IÎ) pe baza modelului ANCOVA cu factori de tipul: grup de tratament, regiune (America faţă de restul lumii pentru studiul clinic COPERNICUS şi Europa faţă de Asia/Pacific pentru studiul clinic GALILEO) şi AVOC la momentul iniţial (> 20/200 şi ≤ 20/200)

E) În studiul clinic COPERNICUS, pacienţilor din grupul de control li s-a putut administra aflibercept la nevoie, la intervale de 4 săptămâni, din săptămâna 24 până în săptămâna 52; pacienţii efectuau vizite la interval de 4 săptămâni

F) În studiul clinic COPERNICUS, atât pacienţilor din grupul de control cât şi cei cărora li s-a administrat aflibercept 2 mg, li s-a putut administra aflibercept 2 mg la nevoie, la intervale de 4 săptămâni, din săptămâna 52 până în săptămâna 96; pacienţii efectuau vizite trimestriale obligatorii, dar era posibil să fie consultaţi cu o frecvenţă de 4 săptămâni, în cazul în care era necesar.

G) În studiul clinic GALILEO, atât pacienţilor din grupul de control cât şi cei cărora li s-a administrat aflibercept 2 mg, li s-a putut administra aflibercept 2 mg la nevoie, la intervale de 8 săptămâni, din săptămâna 52 până în săptămâna 68; pacienții efectuau vizite la interval de 8 săptămâni.

Figura 2: Modificarea medie de la momentul iniţial în săptămâna 76/100 în ceea ce priveşte acuitatea vizuală în funcţie de grupul de tratament pentru studiile COPERNICUS şi GALILEO (Set complet de analiză)



În studiul clinic GALILEO, un procent de 86,4% (n = 89) din grupul care a primit tratament cu aflibercept și 79,4% (n = 54) din grupul care a primit tratament fictiv au fost injectați pentru OVCR la momentul iniţial. În săptămâna 24, procentul a fost de 91,8% (n = 89) în grupul care a primit tratament cu aflibercept și 85,5% (n = 47) în grupul care a primit tratament fictiv. Aceste proporții s-au menținut în săptămâna 76, cu 84,3% (n = 75) în grupul care a primit tratament cu aflibercept și 84,0% (n = 42) în grupul care a primit tratament fictiv.

În studiul clinic COPERNICUS, un procent de 67,5% (n = 77) din grupul care a primit tratament cu aflibercept și 68,5% (n = 50) din grupul care a primit tratament fictiv au fost injectați pentru OVCR la momentul iniţial. În săptămâna 24, procentul a fost de 87.4% (n = 90) în grupul care a primit tratament cu aflibercept și 58.6% (n = 34) în grupul care a primit tratament fictiv. Aceste proporții s-au menținut în săptămâna 100, 76.8 % (n = 76) în grupul care a primit tratament cu aflibercept și 78% (n = 39) în grupul care a primit tratament fictiv. Pacienţii din grupul care a primit tratament fictiv au fost eligibili pentru a primi aflibercept începând cu săptămâna 24.

Efectul benefic al tratamentului cu aflibercept asupra funcţiei vizuale a fost similar la grupurile iniţiale de pacienţi perfuzaţi şi ne-perfuzaţi. Rezultatele privind eficacitatea în alte subgrupuri, care au putut fi evaluate în fiecare studiu (de exemplu: vârstă, sex, rasă, acuitate vizuală la momentul

iniţial, durata OVCR), au confirmat rezultatele în populaţia generală.

În analiza datelor centralizate provenite din studiile clinice GALILEO şi COPERNICUS, afliberceptul a demonstrat modificări semnificative din punct de vedere clinic faţă de momentul iniţial, conform Chestionarului privind funcţia vizuală, al Institutului Naţional pentru Afecţiuni Oculare (NEI VFQ-25). Importanţa acestor modificări a fost similară celor observate în studiile publicate, corespunzând unui câştig de 15 litere din acuitatea vizuală optim corectată (AVOC).

Edem macular secundar ORVR

Siguranţa şi eficacitatea afliberceptului au fost evaluate printr-un studiu randomizat, multicentric, cu dublu orb, controlat, cu comparator activ, desfăşurat la pacienţi cu edem macular secundar ORVR (ocluziei de ram venos retinian) (Studiul VIBRANT), inclusiv ocluziei hemiretiniene a venei centrale a retinei. În studiul clinic VIBRANT, un număr total de 181 de pacienţi au fost trataţi şi evaluaţi privind eficacitatea (la 91 dintre pacienți s-a administrat tratament cu aflibercept). Vârsta pacienţilor a variat între 42 ani și 94 ani, cu o medie de 65 ani. În cadrul studiului la pacienții cu ORVR, aproximativ 58% (53/91) dintre pacienții randomizați la tratamentul cu aflibercept aveau vârsta de 65 ani sau mai mult, iar aproximativ 23% (21/91) aveau vârsta de 75 ani sau mai mult. În cadrul studiului, pacienţii au fost randomizaţi într-un raport de 1:1, fie pentru a li se administra aflibercept 2 mg administrată la interval de 8 săptămâni - după 1 injecție administrată lunar, timp de 6 luni consecutiv, fie pentru a li se efectua fotocoagulare laser la momentul iniţial (grupul de control laser). A fost posibil ca pacienţilor din grupul de control laser să li se efectueze fotocoagulare laser suplimentară (denumită „tratament laser de salvare“) începând cu săptămâna 12, la un interval minim de 12 săptămâni. Pe baza unor criterii prestabilite pacienţii din grupul de tratament laser au primit tratament de salvare cu aflibercept 2 mg începând cu săptămâna 24, administrat la interval de 4 săptămâni, timp de 3 luni consecutiv, urmat de injecţii intravitreene la interval de 8 săptămâni.

În studiul clinic VIBRANT, criteriul principal de eficacitate a fost reprezentat de proporţia de pacienţi care au realizat un câştig de cel puţin 15 litere din AVOC în săptămâna 24 în comparaţie cu momentul iniţial şi grupul tratat cu aflibercept a fost superioară grupului de control laser.

Un obiectiv secundar de eficacitate a fost modificarea acuității vizuale în săptămâna 24, comparativ cu valoarea iniţială, care a fost semnificativ în favoarea afliberceptului, din punct de vedere statistic, în studiul clinic VIBRANT. Evoluţia ameliorării vizuale a fost rapidă, iar îmbunătăţirea maximă a fost atinsă în luna a-3-a, cu menţinerea efectului până în luna 12.

În grupul tratat cu laser, la 67 de pacienţi li s-a administrat tratament de salvare cu aflibercept începând cu săptămâna 24 (grupul comparator activ/grupul tratat cu aflibercept 2 mg) ceea ce a dus la ameliorarea acuităţii vizuale cu aproximativ 5 litere din săptămâna 24 până în săptămâna 52.

Rezultate detaliate din analiza studiului clinic VIBRANT sunt prezentate în Tabelul 4 şi Figura 3 de mai jos.

Tabelul 4: Rezultatele privind eficacitatea în săptămâna 24 şi săptămâna 52 (Set complet de analiză cu LOCFC) în studiul clinic VIBRANT

Rezultate privind eficacitatea	**Studiul VIBRANT**			
	24 săptămâni		**52 săptămâni**	
	Aflibercept 2 mg Q4 (N = 91)	**Control Activ (laser) (N = 90)**	**Aflibercept 2 mg Q8 (N = 91) [D)]**	**Control Activ (laser)/Aflibercept 2mg[E)] (N = 90)**
Procentul pacienţilor care au câştigat ≥ 15 litere faţă de momentul iniţial (%)	52.7%	26.7%	57.1%	41.1%
Diferenţa ponderată[A, B)] (IÎ 95%) valoare-p	26.6% (13.0, 40.1) p = 0.0003		16.2% (2.0, 30.5) p = 0.0296	
Modificarea medie în AVOC măsurată prin scorul literelor ETDRS faţă de momentul iniţial (DS)	17.0 (11.9)	6.9 (12.9)	17.1 (13.1)	12.2 (11.9)
Diferenţa în valoarea medie a LS[A, C] (IÎ 95%) valoare-p	10.5 (7.1, 14.0) p < 0.0001		5.2 (1.7, 8.7) p = 0.0035[F)]	

A) Diferenţa este reprezentată de aflibercept 2 mg administrat la interval de 4 săptămâni minus tratament de control activ (laser)

B) Diferenţa şi intervalul de încredere (IÎ) sunt calculate utilizând schema de ponderare Mantel-Haenszel ajustat în funcţie de regiune (America faţă de Japonia) şi AVOC la momentul iniţial (> 20/200 şi ≤ 20/200)

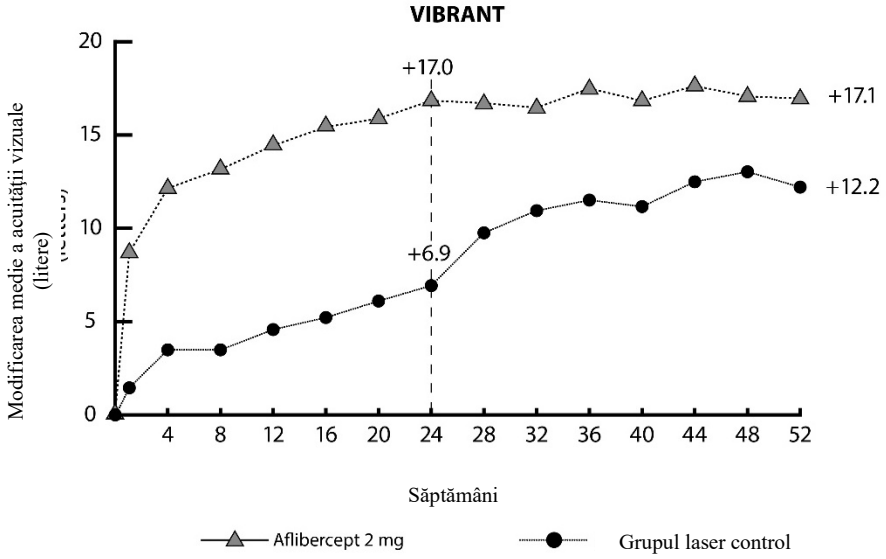
C) LS diferenţa în media celor mai mici pătrate şi intervalul de încredere (IÎ 95%) pe baza modelului ANCOVA cu factori de tipul: grup de tratament, AVOC la momentul iniţial (> 20/200 şi ≤ 20/200) şi regiune (America faţă de Japonia) ca efecte fixe, şi AVOC la momentul iniţial ca şi co-variantă.

D) Din săptămâna 24, intervalul de tratament, al grupului tratat cu aflibercept, a fost extins pentru toţi pacienţii de la 4 săptămâni la 8 săptămâni în timpul săptămânii 48.

E) Începând cu săptămâna 24, pacienţilor din grupul tratat cu laser li s-ar putea administra tratament de salvare cu aflibercept, dacă s-a atins cel puţin un criteriu prespecificat de eligibilitate. La un număr total de 67 subiecţi din acest grup li s-a administrat tratament cu aflibercept de salvare. Regimul stabilit pentru tratamentul cu aflibercept de salvare a fost de 2 mg la interval de 4 săptămâni, urmate de administrarea unei injecţii la interval de 8 săptămâni.

F) valoare-p nominală

Figura 3: Studiul clinic VIBRANT - Modificarea medie a AVOC măsurată prin scorul literelor ETDRS faţă de momentul iniţial în săptămâna 52



La momentul iniţial, proporţia pacienţilor perfuzaţi în grupul tratat cu aflibercept şi grupul tratat cu laser a fost de 60% şi, respectiv, 68%. În săptămâna 24, proporţia pacienţilor perfuzaţi în grupul tratat cu aflibercept şi grupul tratat cu laser a fost de 80% şi, respectiv, 67%. În grupul tratat cu aflibercept, proporţia pacienţilor perfuzaţi a fost menţinută până la săptămâna 52. În grupul tratat cu laser, în care pacienţii au fost eligibili pentru tratamentul cu aflibercept de salvare din săptămâna 24, proporţia pacienţilor perfuzaţi a crescut la 78% până în săptămâna 52.

Edem macular diabetic

Siguranţa şi eficacitatea clinică a aflibercept au fost evaluate în două studii clinice randomizate, multicentrice, dublu-orb, controlate activ, la pacienţi cu EMD (VIVID^{DME} și VISTA^{DME}). Un total de 862 pacienţi au fost trataţi şi evaluaţi din punct de vedere al eficacităţii, 576 cu aflibercept. Vârsta pacienţilor a variat între 23 ani și 87 ani, cu o medie de 63 ani. În studiile clinice efectuate cu pacienţi cu EMD, aproximativ 47% (268/576) dintre pacienţii randomizaţi la tratamentul cu aflibercept aveau vârsta de 65 ani sau mai mult și aproximativ 9% (52/576) aveau vârsta de 75 ani sau mai mult. Majoritatea pacienţilor din ambele studii clinice aveau diabet zaharat de tip II.

În ambele studii clinice, pacienţii au fost repartizaţi randomizat, în raport de 1:1:1, pentru unul din cele 3 regimuri de dozare:
1) aflibercept administrat în doză de 2 mg la intervale de 8 săptămâni, după administrarea unei injecţii lunare, timp de 5 luni consecutiv (aflibercept 2Q8);
2) aflibercept administrat în doză de 2 mg la intervale de 4 săptămâni (aflibercept 2Q4);
3) Foto-coagulare cu laser la nivel macular (control cu tratament activ).

Începând cu săptămâna 24, pacienţii care îndeplineau condiţia pentru un prag prespecificat de pierdere a vederii erau eligibili pentru a li se administra tratament suplimentar: pacienţii din grupurile tratate cu aflibercept puteau fi trataţi cu laser, iar pacienţii din grupul de control puteau fi trataţi cu aflibercept.

În ambele studii clinice, obiectivul principal al eficacităţii a fost modificarea medie a AVOC de la momentul iniţial până în săptămâna 52, atât grupul tratat cu aflibercept 2Q8, cât și grupul tratat cu aflibercept 2Q4 au demonstrat eficacitate superioară statistic faţă de grupul de control. Acest beneficiu s-a menţinut până în săptămâna 100.

Rezultatele detaliate provenind din analiza studiilor clinice VIVID^{DME} și VISTA^{DME} sunt prezentate în Tabelul 5 și Figura 4 de mai jos.

Tabelul 5: Rezultatele privind eficacitatea în săptămâna 52 și săptămâna 100 (Set complet de analiză cu LOCF) în studiile clinice VIVID[DME] și VISTA[DME]

Rezultate privind eficacitatea	**Studiul VIVID[DME]**						**Studiul VISTA[DME]**					
	52 săptămâni			**100 săptămâni**			**52 săptămâni**			**100 săptămâni**		
	Aflibercept 2 mg Q8 [A] (N = 135)	**Aflibercept 2 mg Q4 (N = 136)**	**Control activ (laser) (N = 132)**	**Aflibercept 2 mg Q8 [A] (N = 135)**	**Aflibercept 2 mg Q4 (N = 136)**	**Control activ (laser) (N = 132)**	**Aflibercept 2 mg Q8 [A] (N = 151)**	**Aflibercept 2 mg Q4 (N = 154)**	**Control activ (laser) (N = 154)**	**Aflibercept 2 mg Q8 [A] (n = 151)**	**Aflibercept 2 mg Q4 (n = 154)**	**Control activ (laser) (n = 154)**
Modificarea medie a AVOC măsurată prin scorul literelor ETDRS [E] față de momentul inițial	10,7	10,5	1,2	9,4	11,4	0,7	10,7	12,5	0,2	11,1	11,5	0,9
Diferența valorii medii a LS[B, C, E] (IÎ 97,5%)	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)	
Procentul pacienților care au câștigat ≥ 15 litere din momentul inițial	33%	32%	9%	31,1%	38,2%	12,1%	31%	42%	8%	33,1%	38,3%	13,0%
Diferența ajustată [D, C, E] (IÎ 97,5%)	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] După inițierea tratamentului cu 1 injecție administrată lunar, timp de 5 luni consecutiv

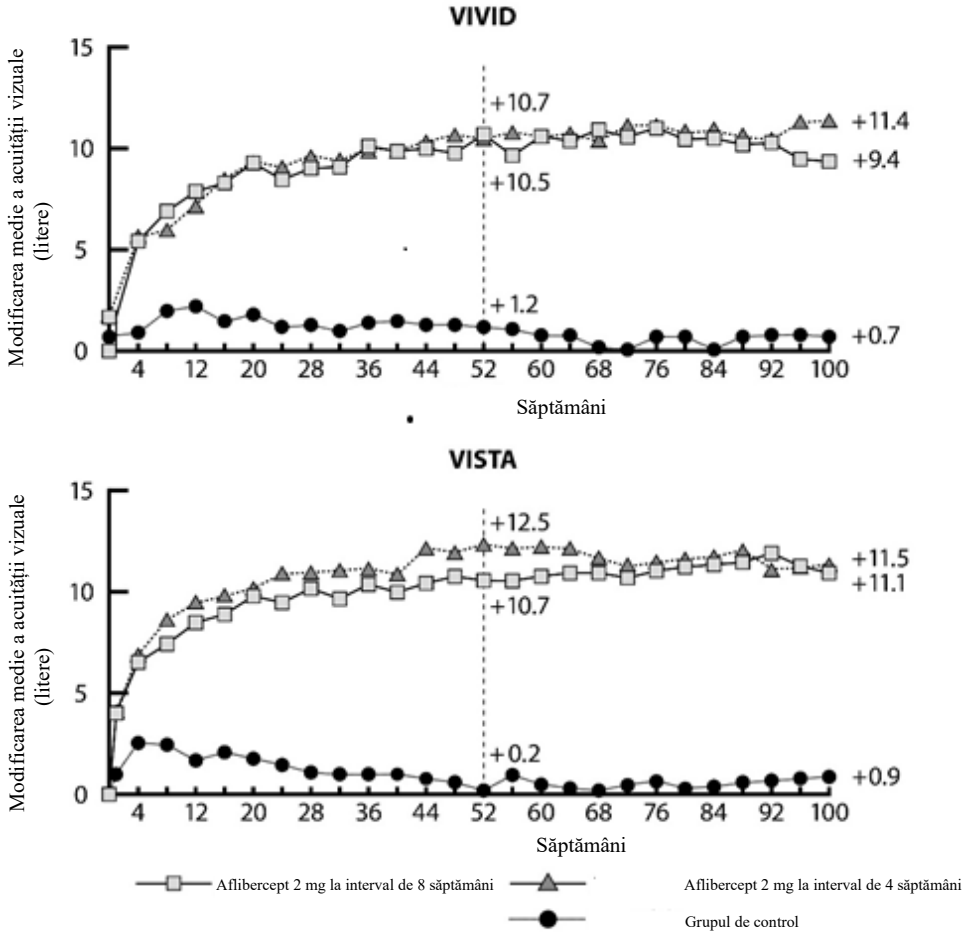
[B] Media LS și IÎ pe baza modelului ANCOVA cu determinarea AVOC la momentul inițial drept covariabilă și un factor pentru grupul de tratament. În plus, regiunea (Europa/Australia față de Japonia) a fost inclusă ca factor pentru studiul clinic VIVID[DME], iar antecedentele de IM și/sau AVC au fost incluse ca factor pentru studiul clinic VISTA[DME].

[C] Diferența este reprezentată de grupul tratat cu aflibercept minus grupul cu tratament de control activ (laser)

[D] Diferența cu interval de încredere (IÎ) și testul statistic sunt calculate utilizând schema de ponderare Mantel-Haenszel ajustată în funcție de regiune (Europa/Australia față de Japonia) pentru studiul clinic VIVID[DME] și antecedentele medicale de IM sau AVC pentru studiul clinic VISTA[DME]

[E] AVOC: Acuitatea vizuală optim corectată
ETDRS: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (Studiul retinopatiei diabetice cu tratament precoce)
LOCF: Extrapolarea în sens longitudinal a ultimelor date observate
LS: Media celor mai mici pătrate derivată din ANCOVA
IÎ: Interval de încredere

Figura 4: Modificarea medie a AVOC măsurată prin scorul literelor ETDRS de la momentul inițial până în săptămâna 100 în studiile clinice VIVID^{DME} și VISTA^{DME}



Efectele tratamentului în toate subgrupele evaluabile (de exemplu vârstă, sex, rasă, valoare HbA1c la momentul inițial, acuitate vizuală la momentul inițial, tratament anti-VEGF anterior) în fiecare studiu şi în analiza combinată au fost, în general, în concordanță cu rezultatele obținute la populațiile globale.

În studiile clinice VIVID^{DME} și VISTA^{DME}, 36 pacienți (9%) și, respectiv, 197 pacienți (43%) au primit anterior tratament anti-VEGF, cu o perioadă de eliminare cu durata de 3 luni sau mai lungă. Efectele tratamentului la subgrupul de pacienți tratați cu un inhibitor de VEGF au fost similare cu efectele observate la pacienții naivi, care nu fuseseră tratați cu un inhibitor de VEGF.

Pacienții cu patologie bilaterală au fost eligibili pentru a li se administra tratament anti-VEGF la celălalt ochi, dacă medicul a considerat că este necesar acest lucru. În studiul clinic VISTA^{DME}, la 217 (70,7%) dintre pacienți li s-au administrat injecții bilaterale cu aflibercept până în săptămâna 100; în studiul clinic VIVID^{DME}, la 97 (35,8%) dintre pacienții tratați cu aflibercept li s-a administrat un tratament anti-VEGF diferit la celălalt ochi.

Un studiu clinic comparativ independent (DRCR.net Protocol T) a utilizat un regim de dozare flexibil pe baza unor criterii stricte ale TCO și a criteriilor de re-tratament privind acuitatea vizuală. În grupul care a primit tratament cu aflibercept (n = 224), în săptămâna 52, acest regim a condus la o medie de 9,2 doze administrate la acești pacienți, similar cu numărul de doze administrate în grupul tratat cu aflibercept 2Q8 în studiile clinice VIVID^{DME} și VISTA^{DME}, în timp ce eficacitatea totală a grupului care a primit tratament cu aflibercept în studiul clinic Protocol T a fost comparabilă cu cea a grupului care a primit tratament cu aflibercept 2Q8 în studiile clinice VIVID^{DME} și VISTA^{DME}. În studiul clinic

Protocolul T a fost observată o creștere medie de 13,3 litere a acuității vizuale, 42% dintre pacienți câștigând cel puțin 15 litere în acuitatea vizuală față de momentul inițial. Rezultatele privind siguranța au demonstrat că incidența generală a evenimentelor adverse oculare și non-oculare (inclusiv EAT) au fost comparabile în toate grupurile de tratament ale studiilor și între studii.

VIOLET, un studiu clinic de 100 de săptămâni, multicentric, randomizat, în regim deschis, controlat cu comparator activ la pacienți cu EMD a comparat trei regimuri diferite de dozare a aflibercept 2 mg pentru tratamentul EMD după cel puțin un an de tratament la intervale fixe, când tratamentul a fost inițiat cu 5 doze lunare consecutive, urmate de doze la fiecare 2 luni. Studiul a evaluat non-inferioritatea aflibercept 2 mg dozat conform regimului "tratament și extindere" (2T&E când intervalele de injectare au fost ținute la un minimum de 8 săptămâni și extins gradual pe baza rezultatelor clinice și anatomice) și aflibercept 2 mg dozat la nevoie (2PRN când pacienții au fost observați la fiecare 4 săptămâni și le-au fost administrate injecții la nevoie pe baza rezultatelor clinice și anatomice), comparat cu aflibercept 2 mg dozat la fiecare 8 săptămâni (2Q8) pentru al doilea și al treilea an de tratament.

Obiectivul primar de evaluare a eficacității (modificarea AVOC față de nivelul inițial în săptămâna 52) a fost 0,5 ± 6,7 litere în grupul 2T&E și 1,7 ± 6,8 litere în grupul 2PRN comparativ cu 0,4 ± 6,7 litere în grupul 2Q8, obținând non-inferioritate statistică ($p < 0,0001$ pentru ambele comparații; limita NI 4 litere). Modificările AVOC față de nivelul de bază la săptămâna 100 erau consistente cu rezultatele săptămânii 52: -0,1 ± 9,1 litere în grupul 2T&E și 1.8 ± 9.0 în grupul 2PRN comparat cu 0.1 ± 7.2 litere în grupul 2Q8.
Media numărului de injectări peste 100 săptămâni a fost de 12,3, 10,0 și 11,5 pentru 2Q8fix, 2T&E și respectiv 2PRN.

Profilurile de siguranță oculară și sistemică în toate cele 3 grupuri de tratament au fost similare cu cele observate în studiile pivot VIVID și VISTA.

În grupul 2T&E, incrementele și decrementele pentru intervalele de injectare au fost la discreția investigatorului; ajustările de 2 săptămâni au fost recomandate în cadrul studiului

Neovascularizație coroidală miopică

Siguranța și eficacitatea afliberceptului au fost evaluate în cadrul unui studiu randomizat, multicentric, cu dublă mascare a formei farmaceutice, controlat cu tratament fictiv, efectuat la pacienți asiatici cu NVC miopică, netratați anterior. Un total de 121 de pacienți au fost tratați şi au fost evaluați din punct de vedere al eficacității (90 cu aflibercept). Vârsta pacienților a variat între 27 ani și 83 ani, cu o medie de 58 ani. În cadrul studiului efectuat la pacienți cu NCV miopică, aproximativ 36% (33/91) dintre pacienții randomizați la tratamentul cu aflibercept aveau vârsta de 65 ani sau mai mult, și aproximativ 10% (9/91) aveau vârsta de 75 ani sau mai mult.

Pacienții au fost repartizați aleator într-un raport de 3:1 pentru a primi fie 2 mg aflibercept intravitrean, fie injecții cu tratament fictiv, administrate la începutul studiului, injecții suplimentare administrându-se lunar în cazul persistenței sau recurenței bolii, până la săptămâna 24, când s-a evaluat obiectivul primar. La săptămâna 24, pacienții randomizați inițial pentru tratamentul fictiv au fost eligibili pentru a primi prima doză de aflibercept. În urma acesteia, pacienții din ambele grupuri au fost eligibili în continuare pentru injecții suplimentare în cazul persistenței sau recurenței bolii.

Diferența dintre grupurile de tratament a fost semnificativă statistic în favoarea afliberceptului pentru obiectivul primar (modificarea AVOC) și obiectivul secundar de confirmare privind eficacitatea (proporția de pacienți la care s-a înregistrat un câștig de 15 litere din AVOC) la săptămâna 24 comparativ cu momentul inițial. Diferențele pentru ambele obiective s-au menținut până la săptămâna 48.

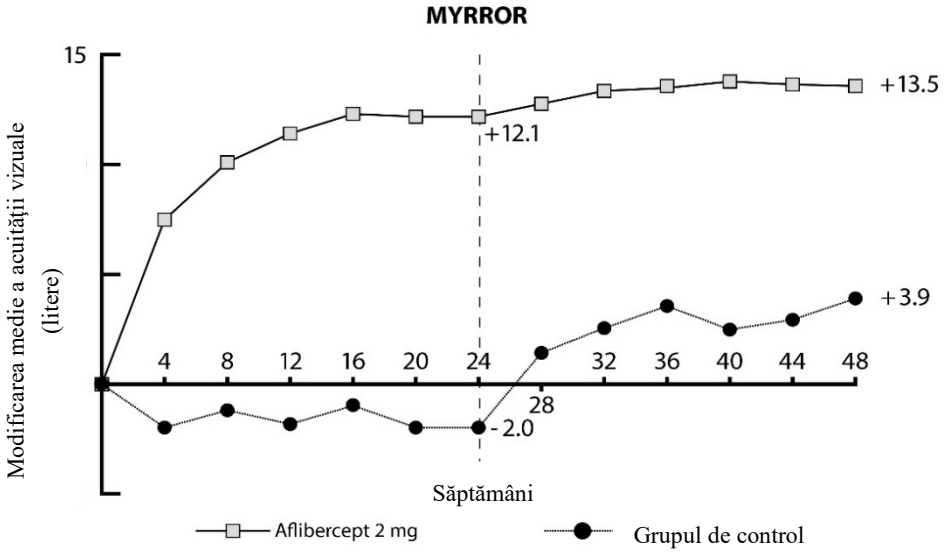
Rezultatele detaliate ale analizei din cadrul studiului clinic MYRROR sunt prezentate în Tabelul 6 și Figura 5 de mai jos.

Tabelul 6: Rezultatele privind eficacitatea în săptămâna 24 (analiza primară) și săptămâna 48 în studiul clinic MYRROR (Set complet de analiză cu LOCF[A)])

Rezultate privind eficacitatea	**Studiul MYRROR**			
	24 săptămâni		**48 săptămâni**	
	Aflibercept 2 mg (N = 90)	**Tratament fictiv (N = 31)**	**Aflibercept 2 mg (N = 90)**	**Tratament fictiv/ Aflibercept 2 mg (N = 31)**
Modificarea medie a AVOC [B)] măsurată prin scorul literelor ETDRS față de momentul inițial (DS) [E)]	12,1 (8,3)	-2,0 (9,7)	13,5 (8,8)	3,9 (14,3)
Diferența în valoarea medie a LS [C, D, E)] (IÎ 95%)	14,1 (10,8, 17,4)		9,5 (5,4, 13,7)	
Proporția de pacienți cu un câștig ≥ 15 litere de la momentul inițial	38,9%	9,7%	50,0%	29,0%
Diferența ponderată [D, F)] (IÎ 95%)	29,2% (14,4, 44,0)		21,0% (1,9, 40,1)	

A) LOCF: Extrapolarea în sens longitudinal a ultimelor date observate
B) AVOC: Acuitatea vizuală optim corectată
ETDRS: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (Studiul retinopatiei diabetice cu tratament precoce)
DS: Deviație standard
C) Media LS: Media celor mai mici pătrate derivată din ANCOVA
D) IÎ: Interval de încredere
E) Diferența în valoarea medie LS și IÎ 95% pe baza unui model ANCOVA cu factori de tipul grup de tratament și țară (indicativele țărilor) și valoarea AVOC de la momentul inițial drept covariabilă.
F) Diferența și IÎ 95% CI sunt calculate utilizând testul Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) ajustat pentru țară (indicativele țărilor)

Figura 5: Modificarea Medie a Acuității Vizuale în Funcție de Grupul de Tratament, de la Momentul Inițial până în Săptămâna 48, în Studiul Clinic MYRROR (Set complet de analiză, LOCF)



Copii şi adolescenţi

Agenţia Europeană pentru Medicamente (EMA) a acordat o derogare de la obligaţia de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu aflibercept la toate subgrupele de copii şi adolescenţi în DMLV forma umedă, OVCR, ORVR, EMD şi subgrupe în NVC miopică (vezi pct. 4.2 pentru informaţii privind utilizarea la copii şi adolescenţi).

5.2 Proprietăţi farmacocinetice

Afliberceptul se administrează direct în corpul vitros, pentru a exercita efecte locale asupra ochiului.

Absorbţie/distribuţie
După administrarea intravitreană, aflibercept este absorbit lent de la nivelul ochiului în circulaţia sistemică şi se observă predominant în circulaţia sistemică sub forma unui complex inactiv, stabil cu VEGF; cu toate acestea, numai „aflibercept liber" se poate lega de VEGF endogen.

Într-un sub-studiu farmacocinetic efectuat la 6 pacienţi cu DMLV forma neovasculară (umedă) la care s-au recoltat frecvent probe, concentraţiile plasmatice maxime ale aflibercept liber (C_{max} sistemică) au fost foarte scăzute, cu o medie de aproximativ 0,02 micrograme/ml (cuprinsă între 0 şi 0,054) în decurs de 1 - 3 zile după injectarea intravitreană a dozei de 2 mg şi nu au mai fost detectabile la două săptămâni după administrarea dozei, la aproape toţi pacienţii. Aflibercept nu se acumulează în plasmă când este administrat intravitrean la interval de 4 săptămâni.

Concentraţia plasmatică maximă a aflibercept liber este de aproximativ 50 - 500 de ori mai mică decât concentraţia de aflibercept necesară pentru inhibarea activităţii biologice a VEGF sistemic cu 50%, la modele animale la care s-au observat modificări ale tensiunii arteriale, după ce valorile circulante ale aflibercept liber au fost de aproximativ 10 micrograme/ml şi au revenit la valorile iniţiale, după ce valorile circulante ale aflibercept liber au scăzut sub aproximativ 1 microgram/ml. Se estimează că după administrarea intravitreană a dozei de 2 mg la pacienţi, concentraţia plasmatică maximă medie a aflibercept liber este de peste 100 de ori mai mică decât concentraţia aflibercept necesară pentru legarea maximă a 50% din VEGF sistemic (2,91 micrograme/ml) într-un studiu efectuat cu voluntari sănătoşi. Prin urmare, efectele farmacodinamice sistemice, cum sunt modificările tensiunii arteriale, sunt improbabile.

În cadrul unor sub-studii farmacocinetice la pacienţi cu OVCR, ORVR, EMD sau NVC miopică valoarea medie a C_{max} de aflibercept liber în plasmă a fost similară cu valorile din intervalul de 0,03 – 0,05 micrograme/ml şi intervalul individual nu a depăşit 0,14 micrograme/ml După aceea, concentraţiile plasmatice pentru aflibercept liber au scăzut de la valori mai mici sau aproape de limita inferioară de cuantificare, în general, într-o săptămână; după 4 săptămâni, înainte de administrarea următoare, au fost atinse concentraţii nedetectabile la toţi pacienţii.

Eliminare
Având în vedere faptul că afliberceptul este un medicament pe bază de proteine, nu s-au efectuat studii privind metabolizarea.

Aflibercept liber se leagă de VEGF pentru a forma un complex inert, stabil. Similar altor proteine cu molecule mari, se anticipează că atât aflibercept liber cât şi cel legat vor fi eliminate prin catabolism proteolitic.

Insuficienţă renală
Nu s-au efectuat studii specifice cu aflibercept la pacienţi cu insuficienţă renală.

Analiza farmacocinetică la pacienţii incluşi în studiul clinic VIEW2, dintre care 40% aveau insuficienţă renală (24% uşoară, 15% moderată şi 1% severă), nu a sugerat nicio diferenţă în ceea ce priveşte concentraţiile plasmatice ale substanţei active după administrarea intravitreană la intervale de 4 sau 8 săptămâni.

Rezultate similare au fost observate la pacienţii cu OVCR în cadrul studiului clinic GALILEO, la pacienții cu EMD în cadrul studiului clinic VIVID^{DME} și la pacienții cu NVC miopică în studiul clinic MYRROR.

5.3 Date preclinice de siguranţă

În studiile preclinice au fost observate efecte de toxicitate la doze repetate numai la expuneri sistemice considerate substanţial mai mari faţă de expunerea maximă la om după administrarea intravitreană în dozele clinice stabilite, fapt ce indică o relevanţă clinică scăzută.

La maimuţe, cărora li s-a administrat aflibercept intravitrean, au fost observate eroziuni şi ulceraţii ale epiteliului respirator al cornetelor nazale la expuneri sistemice mai mari faţă de expunerea maximă la om. Expunerea sistemică bazată pe C_{max} şi ASC pentru aflibercept liber au fost de aproximativ 200 şi, respectiv, de 700 de ori mai mari comparativ cu valorile corespunzătoare observate la om după administrarea intravitreană a unei doze de 2 mg. La o valoare a concentraţiei la care nu se observă nicio reacţie adversă (NOAEL – No Observed Adverse Effect Level) de 0,5 mg/ochi la maimuţe, expunerea sistemică a fost de 42 şi de 56 de ori mai mare, pe baza C_{max} şi, respectiv, a ASC.

Nu s-au efectuat studii privind potenţialul mutagen sau carcinogen al aflibercept.

În cadrul studiilor privind dezvoltarea embriofetală la femele gestante de iepure, s-a demonstrat un efect al aflibercept asupra dezvoltării intrauterine în cazul administrării intravenoase (3 - 60 mg/kg) şi subcutanate (0,1 mg/kg – 1 mg/kg). Valoarea la care nu se observă reacţii adverse (NOAEL) materne a apărut la o doză de 3 mg/kg şi, respectiv, de 1 mg/kg. Nu a fost identificat NOAEL legat de dezvoltare. La doza de 0,1 mg/kg, expunerea sistemică pe baza C_{max} şi ASC cumulativă pentru aflibercept liber au fost de aproximativ 17 şi, respectiv, de 10 ori mai mari, comparativ cu valorile corespunzătoare observate la om după administrarea intravitreană a unei doze de 2 mg.

Efectele asupra fertilităţii masculine şi feminine au fost evaluate în cadrul unui studiu cu durata de 6 luni, efectuat la maimuţe la care s-a administrat intravenos aflibercept în doze cuprinse între 3 şi 30 mg/kg. La toate dozele s-au observat menstruaţii absente sau neregulate asociate cu modificări ale concentraţiilor hormonilor sexuali la femele şi modificări ale morfologiei şi motilităţii spermatozoizilor. Pe baza C_{max} şi ASC pentru aflibercept liber observate la administrarea de doze intravenoase de 3 mg/kg, expunerile sistemice au fost de aproximativ 4900 şi, respectiv, de 1500 de ori mai mari comparativ cu valorile corespunzătoare observate la om după administrarea intravitreană a unei doze de 2 mg. Toate modificările au fost reversibile.

6. PROPRIETĂŢI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienţilor

Polisorbat 20 (E 432)
Clorhidrat de histidină monohidrat (pentru ajustarea pH-ului)
Histidină (pentru ajustarea pH-ului)
Clorură de sodiu
Sucroză
Apă pentru preparate injectabile

6.2 Incompatibilităţi

În absenţa studiilor de compatibilitate, acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani

6.4 Precauţii speciale pentru păstrare

A se păstra la frigider (2 °C - 8 °C).
A nu se congela.
A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.
Flaconul nedeschis poate fi păstrat în afara frigiderului, la temperaturi sub 25 °C, timp de cel mult 24 ore. După deschiderea flaconului se continuă păstrarea în condiții aseptice.

6.5 Natura şi conţinutul ambalajului

Soluţie în flacon (sticlă de tip I) cu un dop (din cauciuc butilic elastomeric). Fiecare flacon conține un volum ce poate fi extras de cel puțin 0,1 ml. Mărimea ambalajului este de 1 flacon.

6.6 Precauţii speciale pentru eliminarea reziduurilor şi alte instrucţiuni de manipulare

Flaconul este pentru utilizare unică, într-un singur ochi.

Flaconul conține mai mult decât doza recomandată de aflibercept 2 mg (echivalent cu 0,05 ml). Volumul în exces trebuie eliminat înainte de administrare.

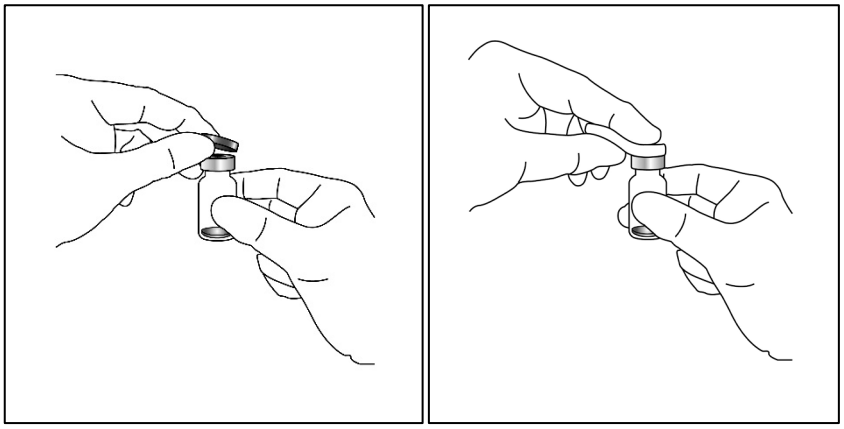
Înainte de administrare, soluția trebuie inspectată vizual pentru a observa particulele străine și/sau modificările de culoare sau orice variație a aspectului fizic. În cazul în care se observă particule sau dacă soluţia este tulbure sau prezintă modificări de culoare, medicamentul se aruncă.

Pentru pregătire și injectare intravitreană sunt necesare următoarele dispozitive de unică folosință:
- un ac cu filtru steril de 5 microni (calibrul 18 × 1½ inchi)
- o seringă Luer-lock sterilă de 1 ml
- un ac pentru injecție steril de calibrul 30 G × ½ inchi, necesar pentru injectarea intravitreană.

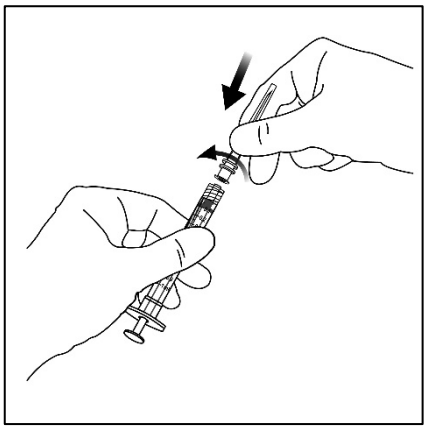
Aceste dispozitive medicale nu sunt incluse în acest ambalaj.

Instrucţiuni pentru utilizarea flaconului:

1. Se scoate capacul din plastic și se dezinfectează partea externă a dopului din cauciuc al flaconului.

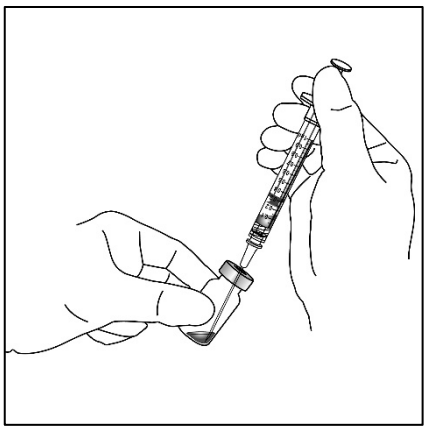


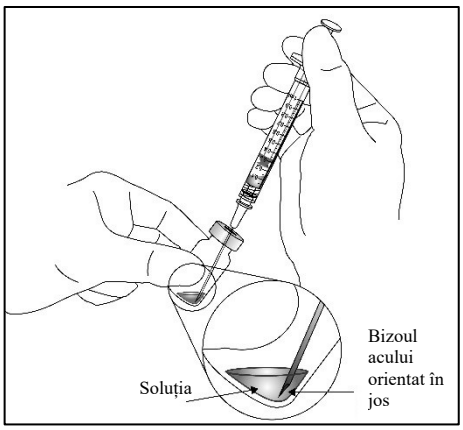
2. Se atașează un ac cu filtru de 18 G, de 5 microni, la seringa sterilă de 1 ml, cu adaptor Luer-lock.



3. Se împinge acul cu filtru în centrul dopului flaconului până când acul este complet inserat în flacon și vârful atinge capătul inferior sau partea de jos a flaconului.

4. Utilizând o tehnică aseptică, se extrage tot conținutul flaconului Ahzantive în seringă, menținând flaconul în poziție verticală și înclinându-l ușor pentru a facilita extragerea completă. Pentru a împiedica introducerea de aer, asigurați-vă că bizoul acului cu filtru este scufundat în lichid. Continuați să înclinați flaconul pe parcursul extragerii menținând bizoul acului cu filtru scufundat în lichid.

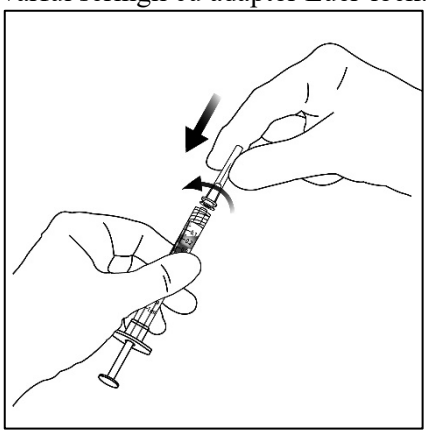




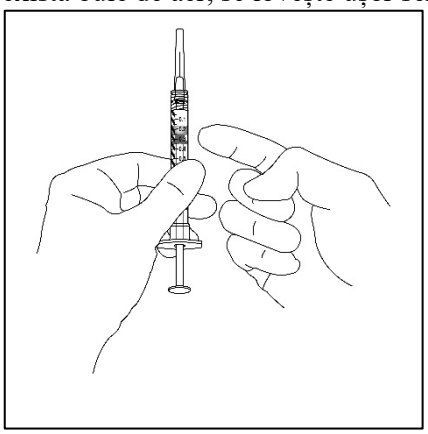
5. Când se golește flaconul, se asigură că tija pistonului este retrasă suficient pentru a permite golirea completă a acului cu filtru.

6. Se scoate acul cu filtru de pe seringă și se elimină în mod adecvat.
Observație: acul cu filtru nu trebuie utilizat pentru injecția intravitreană.

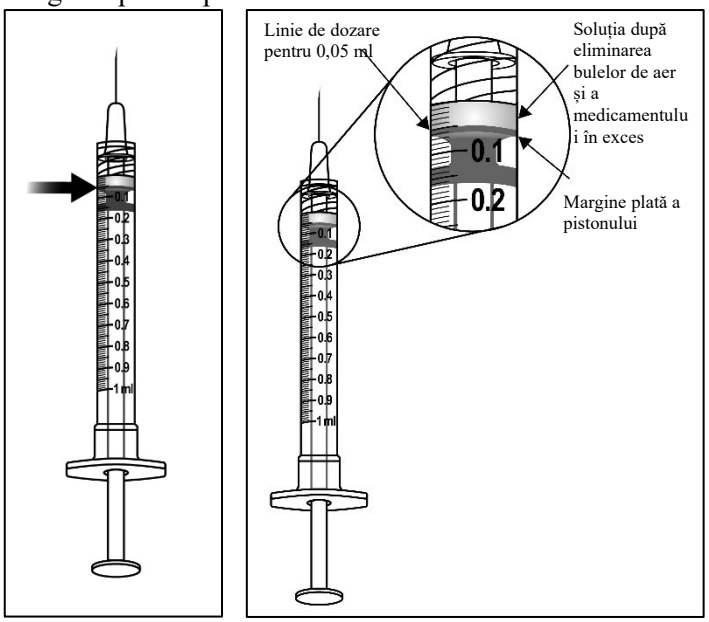
7. Utilizând o tehnică aseptică, se înșurubează ferm un ac pentru injecție de 30 G × ½ inchi la vârful seringii cu adaptor Luer-lock.



8. Ținând seringa cu acul orientat în sus, se controlează dacă seringa prezintă bule de aer. Dacă există bule de aer, se lovește ușor seringa cu degetele, până când bulele se ridică la suprafață:



9. Se elimină toate bulele și cantitatea de medicament în exces, eliberând lent pistonul, astfel încât marginea plată a pistonului să se alinieze cu linia care marchează 0,05 ml pe seringă:



10. Flaconul este numai pentru utilizare unică. Extragerea mai multe doze dintr-un singur flacon poate crește riscul de contaminare și, ulterior, infecție.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEŢINĂTORUL AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ

Formycon AG
82152 Martinsried/Planegg
Germania

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ

EU/1/24/1888/001

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAŢIEI

Data primei autorizări: 13 ianuarie 2025

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

06/2026

Informaţii detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenţiei Europene a Medicamentului (EMA) https://www.ema.europa.eu.