

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Эйлеа, 114,3 мг/мл, раствор для внутриглазного введения.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

2.1. Общее описание

Афлиберцепт представляет собой рекомбинантный гибридный белок, состоящий из фрагментов внеклеточных доменов человеческих рецепторов фактора роста эндотелия сосудов VEGF 1 и 2 (VEGFR-1) и 2 (VEGFR-2), слитых с Fc-фрагментом иммуноглобулина IgG1 человека, и продуцируемый в клетках K1 яичника китайского хомячка (ЯКХ, СНО) по технологии рекомбинантной ДНК.

2.2. Качественный и количественный состав

Действующее вещество: афлиберцепт.

Каждый мл раствора содержит 114,3 мг афлиберцепта.

Каждый флакон содержит 30,1 мг афлиберцепта в 0,263 мл раствора. Это обеспечивает необходимое количество для получения разовой дозы 0,07 мл, содержащей 8 мг афлиберцепта.

Вспомогательные вещества с известным действием

Каждый мл раствора содержит 0,3 мг полисорбата 20 (Е 432).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Раствор для внутриглазного введения.

Прозрачный или слегка опалесцирующий, бесцветный или светло-желтого цвета раствор, не содержащий видимых частиц.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Препарат Эйлеа показан к применению у взрослых для лечения:

- неоваскулярной («влажной») формы возрастной макулярной дегенерации (нВМД) (см. раздел 5.1.);
- ухудшения зрения, вызванного диабетическим макулярным отеком (ДМО) (см. раздел 5.1.).

4.2. Режим дозирования и способ применения

Препарат Эйлеа должен вводить только квалифицированный врач, имеющий опыт проведения интравитреальных инъекций.

Режим дозирования

Рекомендованная доза составляет 8 мг афлиберцепта, что эквивалентно 0,07 мл раствора. Режим дозирования по показаниям нВМД и ДМО одинаковый. Для получения дозы 8 мг необходимо использовать препарат Эйлеа 114,3 мг/мл.

Пациентам, которые начинают лечение, вводят три последовательных ежемесячных инъекции препарата Эйлеа. Затем интервалы между инъекциями могут быть увеличены до 4 месяцев на основании оценки результатов изменения остроты зрения и/или анатомических показателей лечащим врачом. Впоследствии интервалы между инъекциями могут быть увеличены до 6 месяцев, например, в режиме «лечить и увеличивать интервал», при условии поддержания стабильных результатов по остроте зрения и/или анатомическим показателям (см. раздел 5.1).

Для пациентов, которые ранее получали лечение препаратом Эйлеа 40 мг/мл или другими анти-VEGF препаратами и переводятся на препарат Эйлеа 114,3 мг/мл, схема лечения может отличаться от той, которая используется для пациентов, которые не получали лечение ранее. Интервалы между инъекциями должны определяться на основании результатов по остроте зрения и/или анатомическим показателям (см. раздел 5.1).

- У пациентов со стабильными результатами по остроте зрения и/или анатомическим показателям предыдущие интервалы между инъекциями могут быть сохранены или увеличены после первой инъекции препарата Эйлеа 114,3 мг/мл, например, в режиме «лечить и увеличивать интервал».

- У пациентов с недостаточными результатами по остроте зрения и/или анатомическим показателям лечение препаратом Эйлеа 114,3 мг/мл может начинаться с трех последовательных ежемесячных инъекций, после чего интервалы между инъекциями корректируются, например, в режиме «лечить и увеличивать интервал».

Если результаты по остроте зрения и/или анатомическим показателям ухудшаются, следует сократить интервалы между инъекциями соответствующим образом по усмотрению врача. Наименьший интервал между двумя инъекциями составляет 2 месяца в поддерживающей фазе.

Исследования, в которых интервалы между инъекциями препаратом Эйлеа в дозе 8 мг составляли 1 месяц для более чем 3 последовательных инъекций, не проводились.

Частота контрольных обследований между визитами должна определяться в зависимости от состояния пациента и по усмотрению лечащего врача. Случаи, при которых следует прекратить лечение, см. в разделе 4.4.

Особые группы пациентов

Пациенты с нарушением функции почек или печени

Никаких специальных исследований с участием пациентов с нарушением функции почек или печени не проводилось. На основании доступных данных, коррекции дозы препарата Эйлеа таким пациентам не требуется (см. раздел 5.2.).

Пациенты пожилого возраста

На основании доступных данных, коррекции дозы препарата Эйлеа таким пациентам не требуется.

Дети

Безопасность и эффективность препарата Эйлеа 114,3 мг/мл у детей и подростков до 18 лет не изучались. По показаниям нВМД и ДМО препарат Эйлеа 114,3 мг/мл у данной группы пациентов не применяется.

Способ применения

Препарат Эйлеа предназначен только для внутриглазного введения.

Интравитреальные инъекции должны проводиться в соответствии с медицинскими стандартами и действующими рекомендациями квалифицированным врачом, имеющим опыт проведения таких инъекций. В целом необходимо обеспечить адекватную анестезию и асептические условия, включая применение местных бактерицидных средств широкого спектра действия (например, наносить повидон-йод на кожу вокруг глаза, веко и поверхность глаза). Рекомендуются хирургическая дезинфекция рук, применение стерильных перчаток, стерильных салфеток и стерильного расширителя век (или его эквивалента).

Инъекционную иглу следует вводить на 3,5–4,0 мм кзади от лимба в полость стекловидного тела, избегая горизонтального меридиана и направляя иглу в центр глазного яблока. Затем вводят раствор в объеме 0,07 мл. Следующая инъекция проводится в другой участок склеры.

Сразу после внутриглазного введения пациенты должны находиться под наблюдением на предмет повышения внутриглазного давления. Адекватный мониторинг может включать проверку перфузии диска зрительного нерва или офтальмотонометрию. При необходимости следует обеспечить доступность стерильного оборудования для парацентеза.

После проведения интравитреальной инъекции пациента следует предупредить о необходимости безотлагательно сообщать о любых симптомах, которые могут свидетельствовать о развитии эндофтальмита (например, боль в глазу, покраснение глаза, светобоязнь, затуманивание зрения).

Каждый флакон следует использовать для лечения одного глаза. После инъекции весь неиспользованный препарат или отходы должны быть утилизированы в соответствии с местными требованиями.

Инструкции по обращению с лекарственным препаратом перед введением см. в разделе 6.6.

4.3. Противопоказания

- Гиперчувствительность к афлиберцепту или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1;
- глазная или периокулярная инфекция;
- активное тяжелое внутриглазное воспаление.

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

Прослеживаемость

Чтобы улучшить прослеживаемость биологических лекарственных препаратов, необходимо чётко записывать название и номер серии вводимого препарата.

Реакции, обусловленные интравитреальным введением

Была выявлена связь интравитреальных инъекций, включая инъекции препарата Эйлеа, с развитием эндофтальмита, внутриглазного воспаления, отслойки сетчатки, разрыва сетчатки и травматической катаракты (см. раздел 4.8.). При введении препарата Эйлеа всегда следует соблюдать соответствующую технику асептического проведения инъекций. Следует информировать пациентов о необходимости немедленно сообщать врачу о любых симптомах, свидетельствующих о развитии эндофтальмита или любой другой реакции, указанной выше, а также принимать надлежащие меры по их устранению в случае возникновения.

Повышенное внутриглазное давление

Наблюдались случаи кратковременного повышения внутриглазного давления в первые

60 минут после интравитреальных инъекций, включая инъекции препарата Эйлеа (см. раздел 4.8.). Следовательно, необходим контроль как внутриглазного давления, так и перфузии диска зрительного нерва с принятием надлежащих терапевтических мер в случае необходимости. При лечении пациентов с плохо контролируемой глаукомой необходимы особые меры предосторожности (не следует вводить препарат Эйлеа при внутриглазном давлении ≥ 30 мм рт. ст.).

Иммуногенность

Поскольку афлиберцепт представляет собой белок с терапевтическими свойствами, существует вероятность проявления иммуногенности (см. раздел 5.1.). Следует информировать пациентов о необходимости сообщать врачу о любых признаках или симптомах внутриглазного воспаления, таких как боль, светобоязнь или покраснение, которые могут быть клиническими проявлениями гиперчувствительности.

Системные эффекты

После интравитреальных инъекций ингибиторов VEGF были отмечены системные нежелательные явления, в том числе кровоизлияния вне органа зрения и артериальные тромбоэмболические события. Существует теоретический риск связи этих явлений с ингибированием VEGF (см. раздел 4.8.).

Имеются ограниченные данные по безопасности при лечении пациентов с нВМД и ДМО, имеющих в анамнезе инсульт, транзиторную ишемическую атаку или инфаркт миокарда в течение последних 6 месяцев. При лечении таких пациентов следует соблюдать осторожность.

Билатеральное введение

Безопасность и эффективность билатерального введения препарата Эйлеа 114,3 мг/мл не изучались (см. раздел 5.1.). Одновременное билатеральное введение может привести к повышению системной экспозиции препарата, что, в свою очередь, может повысить риск возникновения системных нежелательных явлений.

Одновременное применение с другими анти-VEGF препаратами

Имеются ограниченные данные об одновременном применении препарата Эйлеа с другими анти-VEGF лекарственными препаратами (системными или глазными).

Приостановление лечения

Лечение должно быть приостановлено в случае:

- снижения максимально скорректированной остроты зрения (МКОЗ) ≥ 30 букв по сравнению с последней оценкой остроты зрения;
- регматогенного отслоения сетчатки или при макулярных перфорациях 3 или 4 стадии;
- разрыва сетчатки;
- субретинального кровоизлияния, затрагивающего центральную ямку, или если размер кровоизлияния составляет ≥ 50 % от общей области поражения;
- проведенного или планируемого в течение предыдущих или следующих 28 дней интраокулярного хирургического вмешательства.

Разрыв пигментного эпителия сетчатки

Факторы риска, связанные с нарушением целостности слоя пигментных клеток после анти-VEGF терапии нВМД, включают обширное и/или выраженное отслоение пигментного эпителия сетчатки. В начале терапии афлиберцептом следует соблюдать осторожность при назначении препарата пациентам с факторами риска образования разрывов пигментного эпителия сетчатки.

Женщины с детородным потенциалом

Женщины с детородным потенциалом должны использовать надежные методы контрацепции во время терапии препаратом Эйлеа 114,3 мг/мл и по крайней мере в течение 4 месяцев после введения последней дозы препарата Эйлеа 114,3 мг/мл (см. раздел 4.6.).

Популяции с ограниченными данными

Опыт лечения препаратом Эйлеа пациентов с сахарным диабетом с уровнем гликированного гемоглобина (HbA1c) более 12 % или с пролиферативной диабетической ретинопатией ограничен.

Применение препарата Эйлеа у пациентов с активными системными инфекциями или у пациентов с сопутствующими заболеваниями глаз, такими как отслоение сетчатки или макулярная перфорация не изучалось. Опыт лечения препаратом Эйлеа пациентов с сахарным диабетом и одновременной неконтролируемой гипертензией отсутствует. Это должно учитываться лечащим врачом при ведении таких пациентов.

Информация о вспомогательных веществах

Данный лекарственный препарат содержит 0,021 мг полисорбата 20 (Е 432) в каждой дозе 0,07 мл, что эквивалентно 0,3 мг/мл. Полисорбаты могут вызывать аллергические реакции.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Исследования лекарственных взаимодействий не проводились.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Женщины с детородным потенциалом

Женщины с детородным потенциалом должны использовать надежные методы контрацепции во время терапии препаратом Эйлеа 114,3 мг/мл и по крайней мере в течение 4 месяцев после введения последней дозы препарата Эйлеа 114,3 мг/мл.

Беременность

Данные о применении афлиберцепта у беременных женщин ограничены.

В исследованиях на животных обнаружена репродуктивная токсичность (см. раздел 5.3.).

Препарат Эйлеа 114,3 мг/мл не следует применять во время беременности, за исключением случаев, когда потенциальная польза для матери превышает потенциальный риск для плода.

Лактация

Основываясь на очень ограниченных данных у человека, афлиберцепт может выделяться в грудное молоко в низких концентрациях. Афлиберцепт представляет собой молекулу белка большого размера и ожидается, что количество лекарственного препарата, поступающее ребенку из грудного молока, будет минимальным. Влияние афлиберцепта на новорожденных/младенцев, находящихся на грудном вскармливании, неизвестно.

В качестве меры предосторожности не рекомендуется проводить грудное вскармливание во время применения препарата Эйлеа 114,3 мг/мл.

Фертильность

Нет данных о влиянии афлиберцепта на фертильность человека. Результаты исследований на животных с высокой системной экспозицией препарата показывают, что афлиберцепт может нарушать фертильность особей мужского и женского пола (см. раздел 5.3.).

4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Препарат Эйлеа оказывает незначительное влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами вследствие возможных временных нарушений зрения, связанных с инъекцией или с процедурой обследования глаза. Пациенты не должны управлять транспортными средствами или работать с механизмами до достаточного восстановления зрительной функции.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

Серьезные нежелательные реакции включали катаракту (8,2 %), кровотечение в сетчатку (3,6 %), внутриглазное давление выше нормы (2,8 %), кровоизлияние в стекловидное тело (1,2 %), катаракту субкапсулярную (0,9 %), катаракту ядерную (0,6 %), отслоение сетчатки (0,6 %) и разрыв сетчатки (0,5 %).

Наиболее распространенные нежелательные реакции у пациентов, получавших терапию препаратом Эйлеа 114,3 мг/мл, включали катаракту (8,2 %), уменьшение остроты зрения (4,4 %), отложения в стекловидном теле (4,0 %), кровотечение в конъюнктиву (3,8 %), отслойку стекловидного тела (3,7 %), кровотечение в сетчатку (3,6 %), внутриглазное давление выше нормы (2,8 %) и боль в глазу (2,0 %).

Профиль безопасности, наблюдавшийся в 3 клинических исследованиях, был сопоставимым у пациентов, получавших препарат Эйлеа 114,3 мг/мл (N=1217) и препарат Эйлеа 40 мг/мл (N=556), а также у пациентов с нВМД и ДМО.

Табличное резюме нежелательных реакций

1217 пациентов, получавших терапию препаратом Эйлеа 114,3 мг/мл до 96 недель, составили популяцию по оценке безопасности в трех клинических исследованиях II/III фазы (CANDELA, PULSAR, PHOTON).

Данные по безопасности, приведенные ниже, включают все нежелательные реакции с возможной причинно-следственной связью с процедурой введения или лекарственным препаратом.

Нежелательные реакции перечислены в соответствии с системно-органным классом и с частотой встречаемости. Частота определяется следующим образом: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$, но $< 1/100$), редко ($\geq 1/10000$, но $< 1/1000$), частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

В пределах каждой группы нежелательные реакции сгруппированы по частоте в порядке уменьшения степени тяжести.

Таблица 1: Все нежелательные реакции, связанные с терапией, о которых сообщалось у пациентов с нВМД или ДМО, получавших препарат Эйлеа 114,3 мг/мл в исследованиях II/III фазы или во время постмаркетинговых наблюдений

Системно-органный класс	Частота	Нежелательная реакция
Нарушения со стороны иммунной системы	Часто	гиперчувствительность*
Нарушения со стороны органа зрения	Часто	катаракта, внутриглазное давление выше нормы, отложения в стекловидном теле, отслойка стекловидного тела, кровоизлияние в стекловидное тело, кровотечение в сетчатку, уменьшение остроты зрения, боль в глазу, кровотечение в

		конъюнктиву, точечный кератит, ссадина роговицы
	Нечасто	отслоение сетчатки, разрыв сетчатки, разрыв пигментного эпителия сетчатки, отслоение пигментного эпителия сетчатки, увеит, ирит, иридоциклит, витрит, катаракта кортикальная, катаракта ядерная, катаракта субкапсулярная, эрозия роговицы, помутнение в поле зрения, боль в месте инъекции, ощущение присутствия стороннего тела в глазу, гиперсекреторное слезоотделение, кровоизлияние в месте инъекции, гиперемия конъюнктивы, отек век, гиперемия глаз, раздражение в месте инъекции
	Редко	отек роговицы, лентикулярные помутнения, дегенерация сетчатки, раздражение век
	Частота неизвестна	склерит**

* Сообщения о реакциях гиперчувствительности включали сыпь, зуд, крапивницу.

** Из постмаркетинговых сообщений.

Предполагается, что при применении препарата Эйлеа 114,3 мг/мл, могут возникать следующие нежелательные реакции, возникавшие при применении препарата Эйлеа 40 мг/мл: неестественные ощущения в глазу, дефекты эпителия роговицы, опалесценция передней камеры, эндофтальмит, слепота, травматическая катаракта, гипопион, тяжелые анафилактические/анафилктоидные реакции.

Описание отдельных нежелательных реакций

Нежелательные реакции, характерные для лекарственных препаратов того же класса

Артериальные тромбоэмболические события (АТС) являются нежелательными реакциями, потенциально связанными с системным ингибированием VEGF. Теоретически существует риск АТС, включая инсульт и инфаркт миокарда, после интравитреального введения ингибиторов VEGF. В клинических исследованиях афлиберцепта у пациентов с нВМД и ДМО наблюдалась низкая частота возникновения АТС. По каждому из показаний не наблюдалось значительной разницы между группами пациентов, получавших препарат Эйлеа 114,3 мг/мл, и пациентами контрольных групп, получавших препарат Эйлеа 40 мг/мл.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств – членов Евразийского экономического союза.

Российская Федерация

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор)

Адрес: 109012, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1

Телефон: +7 800 550 99 03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

<https://roszdravnadzor.gov.ru/>

Республика Казахстан

«Национальный центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий» Комитета медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения Республики Казахстан

Адрес: 010000, г. Астана, район Байконур, ул. А. Иманова, 13 (БЦ «Нурсаулет 2»)

Телефон: +7 7172 23 51 35

Электронная почта: farm@dari.kz

<https://www.ndda.kz>

Республика Беларусь

УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»

Адрес: 220037, г. Минск, Товарищеский пер., 2а

Телефон: + 375 17 231 85 14

Факс: + 375 17 252 53 58

Телефон отдела фармаконадзора: +375 17 242 00 29

Электронная почта: rcpl@rceth.by, rceth@rceth.by

<https://www.rceth.by>

4.9. Передозировка

Симптомы

Передозировка с введением большего объема раствора может приводить к повышению внутриглазного давления.

Лечение

В случае передозировки следует контролировать внутриглазное давление, при необходимости лечащий врач должен начать адекватную терапию (см. разделы 4.4. и 6.6).

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: препараты, применяемые в офтальмологии; средства, применяемые при заболеваниях сосудистой оболочки глаза; средства, препятствующие новообразованию сосудов.

Код АТХ: S01LA05

Афлиберцепт – это рекомбинантный гибридный белок, состоящий из фрагментов внеклеточных доменов человеческих рецепторов VEGF 1 (VEGFR-1) и 2 (VEGFR-2), соединенных с Fc-фрагментом иммуноглобулина G (IgG1) человека.

Афлиберцепт производится клетками K1 яичника китайского хомячка по технологии рекомбинантной ДНК.

Механизм действия

Сосудистый эндотелиальный фактор роста А (VEGF-A) и плацентарный фактор роста (PlGF) являются членами семейства VEGF ангиогенных факторов, которые могут оказывать мощное митогенное, хемотаксическое действие в отношении клеток эндотелия и повышать проницаемость сосудов. VEGF действует через два типа тирозинкиназных рецепторов, VEGFR-1 и VEGFR-2, представленных на поверхности эндотелиальных клеток. PlGF связывается только с VEGFR-1, которые также присутствуют на поверхности лейкоцитов. Избыточная активация этих рецепторов сосудистым эндотелиальным фактором роста А

(VEGF-A) может приводить к патологической неоваскуляризации и избыточной проницаемости сосудов. PlGF может действовать независимо, активируя VEGFR-1 для стимулирования воспалительной реакции в сетчатке, и, как известно, для усиления таких патологических состояний, как нВМД, диабетическая ретинопатия, ДМО и окклюзия вен сетчатки (ОВС).

Фармакодинамические эффекты

Афлиберцепт действует как растворимый рецептор-ловушка, который связывает VEGF-A и PlGF с более высокой аффинностью, чем их естественные рецепторы, и, таким образом, может ингибировать связывание и активацию этих родственных VEGF рецепторов.

В исследованиях на животных афлиберцепт был способен предотвращать патологическую неоваскуляризацию и транссудацию при ряде различных моделей глазных заболеваний.

Неоваскулярная («влажная») форма возрастной макулярной дегенерации (нВМД)

нВМД характеризуется патологической хориоидальной неоваскуляризацией (ХНВ). Просачивание крови и жидкости из патологически неоваскуляризированной хориоидеи может вызвать отек сетчатки глаза и/или суб/интратретиальное кровоизлияние, что приводит к снижению остроты зрения.

Фармакодинамические эффекты афлиберцепта 114,3 мг/мл при введении каждые 12 (8Q12) и каждые 16 (8Q16) недель по показанию нВМД описаны в сравнении с афлиберцептом 40 мг/мл при введении каждые 8 недель (2Q8). Эти эффекты включают изменение размера хориоидальной неоваскуляризации (ХНВ) к 12-й неделе по сравнению с исходным уровнем; уменьшение общей площади поражения по сравнению с исходным уровнем к 48, 60 и 96 неделям; и изменение толщины центральной зоны сетчатки (ТЦЗС) по сравнению с исходным уровнем.

В объединенной группе пациентов, получавших лечение по схеме 8Q12 или 8Q16, уменьшение размера ХНВ (среднее по методу наименьших квадратов (МНК), основанное на смешанной модели для повторных измерений [СМПИ]) на 12-й неделе составило -1,63 мм² по сравнению с -1,17 мм² у пациентов, получавших лечение по схеме 2Q8.

Фармакодинамические эффекты в среднем сохранялись до 156-й недели.

Таблица 2: Фармакодинамический параметр (популяция полного анализа) в исследовании PULSAR

Исходы по эффективности	Неделя	Эйлеа 8Q12 (N = 335)	Эйлеа 8Q16 (N = 338)	Эйлеа 2Q8 (N = 336)
Изменение общей площади поражения относительно исходного уровня [мм²]				
Среднее по МНК ^A	12	-0,55		-0,30
Среднее арифметическое (SD), наблюдаемое	48	-0,4 (2,9)	-0,2 (3,1)	0,1 (3,6)
Среднее по МНК (SE) ^A		-0,46 (0,19)	-0,35 (0,20)	0,09 (0,22)
Разница средних по МНК (95 % ДИ) ^{A,B}		-0,55 (-1,04, -0,06)	-0,44 (-0,94, -0,06)	
Среднее арифметическое (SD), наблюдаемое	60	-0,5 (2,8)	-0,4 (3,2)	-0,3 (3,2)
Среднее по МНК (SE) ^A		-0,48 (0,20)	-0,54 (0,21)	-0,24 (0,20)
Разница средних по МНК (95 % ДИ) ^{A,B}		-0,24 (-0,72, 0,24)	-0,29 (-0,79, 0,20)	

Среднее арифметическое (SD), наблюдаемое	96	-0,3 (3,3)	-0,3 (3,2)	-0,2 (3,4)
Среднее по МНК (SE) ^A		-0,43 (0,20)	-0,42 (0,20)	-0,18 (0,20)
Разница средних по МНК (95 % ДИ) ^{A,B}		-0,25 (-0,72, 0,21)	-0,24 (-0,71, 0,22)	

^A Среднее по МНК, ДИ и р-значение основаны на СМПИ на исходном уровне в качестве ковариаты, группы лечения в качестве фактора, визите и стратификационных переменных, используемых для рандомизации (географический регион, категоричный исходный уровень МКОЗ) в качестве фиксированных факторов, а также в качестве условий для взаимосвязи между измерением на исходном уровне и визитом и для взаимосвязи между лечением и визитом.

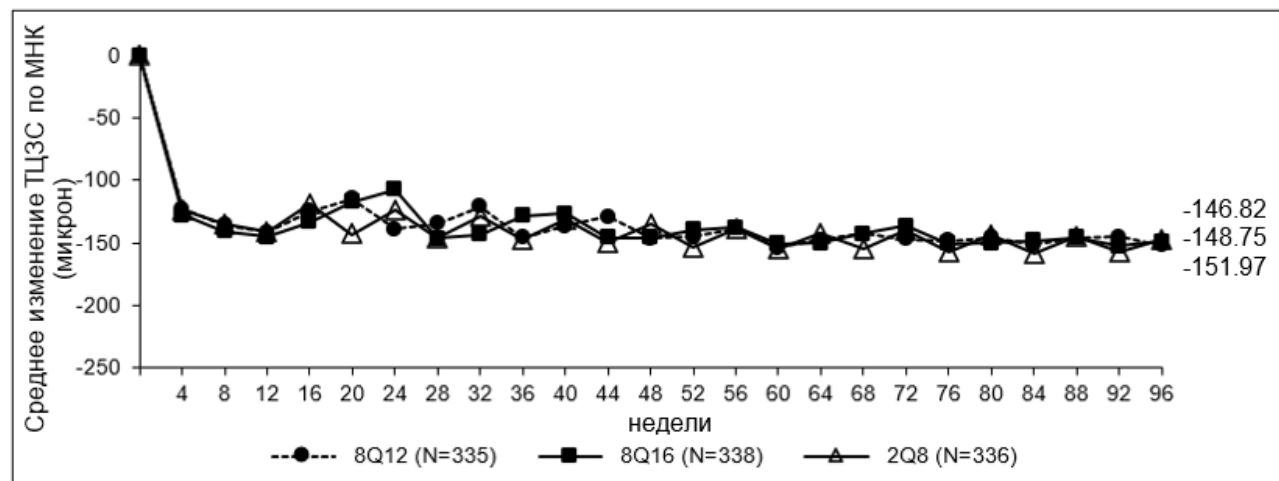
^B Абсолютная разница – это группы Эйлеа 8Q12 или Эйлеа 8Q16 минус группы Эйлеа 2Q8, соответственно

ДИ: Доверительный интервал

SD: Стандартное отклонение

SE: Стандартная ошибка

Рисунок 1: Среднее изменение толщины центральной зоны сетчатки (ТЦЗС), рассчитанное методом наименьших квадратов, от исходного уровня до 96-й недели (популяция полного анализа) в исследовании PULSAR



Диабетический макулярный отек (ДМО)

Диабетический макулярный отек характеризуется повышением проницаемости сосудов и повреждением капилляров сетчатки, что может привести к потере остроты зрения.

Фармакодинамические эффекты афлиберцепта 114,3 мг/мл при введении каждые 12 (8Q12) и каждые 16 (8Q16) недель по показанию ДМО описаны в сравнении с афлиберцептом 40 мг/мл при введении каждые 8 недель (2Q8). Эти эффекты включают изменение площади просачивания по сравнению с исходным уровнем к 48, 60 и 96 неделям.

Фармакодинамические эффекты в среднем сохранялись до 156-й недели.

Таблица 3: Фармакодинамический параметр (популяция полного анализа) в исследовании PHOTON

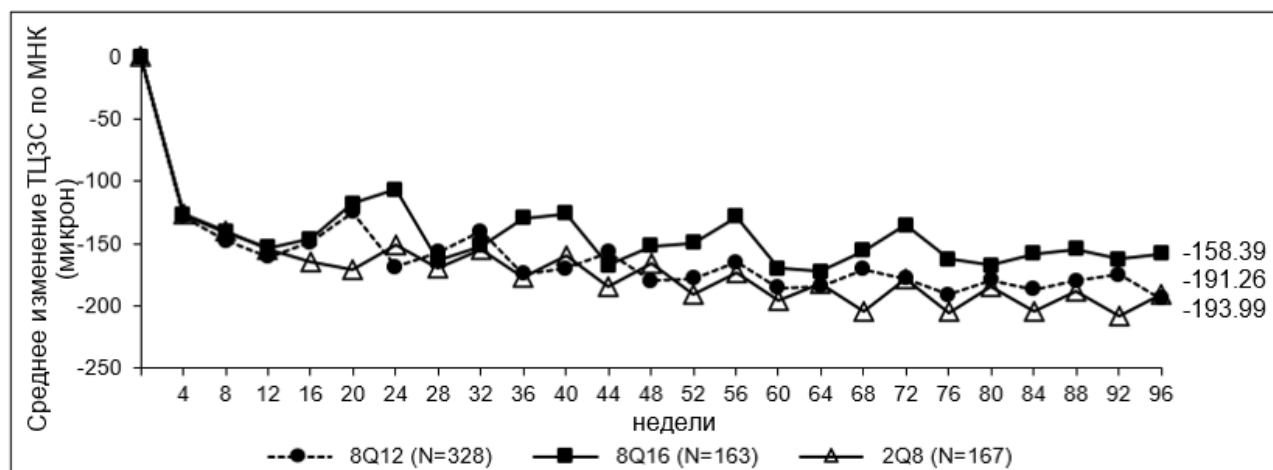
Исходы по эффективности	Неделя	Эйлеа 8Q12 (N = 328)	Эйлеа 8Q16 (N = 163)	Эйлеа 2Q8 (N = 167)
Изменение площади просачивания ^A относительно исходного уровня [мм²]				
Среднее арифметическое (SD), наблюдаемое	48	-13,9 (13,91)	-9,4 (11,50)	-9,2 (12,11)
	60	-13,9 (13,54)	-12,0 (13,26)	-14,4 (12,89)

	96	-12,8 (10,98)	-9,4 (10,61)	-11,9 (11,26)
--	----	---------------	--------------	---------------

^A Основано на измерении методом флуоресцентной ангиографии

SD: Стандартное отклонение

Рисунок 2: Среднее изменение толщины центральной зоны сетчатки (ТЦЗС), рассчитанное методом наименьших квадратов, от исходного уровня до 96-й недели (популяция полного анализа) в исследовании PHOTON



Иммуногенность

После введения препарата Эйлеа 114,3 мг/мл вплоть до 96 недель обусловленные лечением антитела к препарату Эйлеа 114,3 мг/мл были обнаружены у 2,5 %–4,4 % пациентов, получавших лечение по поводу ДМО и нВМД. Не наблюдалось доказательств по влиянию антител к лекарственному препарату на фармакокинетику, эффективность и безопасность.

Клиническая эффективность и безопасность

нВМД

Цели исследования

Безопасность и эффективность препарата Эйлеа 114,3 мг/мл у ранее не леченных пациентов с нВМД оценивались в рандомизированном многоцентровом двойном маскированном исследовании с активным контролем (PULSAR).

Первичная цель состояла в том, чтобы определить, обеспечивает ли лечение препаратом Эйлеа 114,3 мг/мл с интервалами в 12 (8Q12) или 16 (8Q16) недель меньшую эффективность в отношении изменения максимально скорректированной остроты зрения (МКОЗ) по сравнению с лечением препаратом Эйлеа 40 мг/мл каждые 8 недель у пациентов с нВМД.

Вторичными целями были определение влияния препарата Эйлеа 114,3 мг/мл по сравнению с Эйлеа 40 мг/мл на анатомические и другие функциональные показатели ответа на лечение, а также оценка безопасности, иммуногенности и фармакокинетики афлиберцепта.

Первичной конечной точкой эффективности было изменение МКОЗ относительно исходного уровня, измеренное по буквенной шкале исследования раннего лечения диабетической ретинопатии (Early Treatment Diabetic Retinopathy Study, ETDRS) на 48-й неделе.

Ключевыми вторичными конечными точками были изменение МКОЗ на 60-й неделе относительно исходного уровня и доля пациентов с отсутствием интравитреальной жидкости и субретинальной жидкости в центральном субполе на 16-й неделе.

Дополнительными вторичными конечными точками были доля пациентов, прибавивших по меньшей мере 15 букв ETDRS на 48-й неделе по сравнению с исходным уровнем, доля

пациентов, достигших по буквенной шкале ETDRS не менее 69 (приблизительный эквивалент 20/40 по Снеллену) на 48-й неделе, и среди прочих – изменение общего балла по опроснику о состоянии зрения Национального Офтальмологического Института (NEI-VFQ-25) на 48-й неделе по сравнению с исходным уровнем.

В исследовании PULSAR получили лечение 1009 пациентов. Пациенты были разделены в соотношении 1:1:1 в одну из 3 параллельных групп лечения:

1. Эйлеа 114,3 мг/мл каждые 12 недель (8Q12)
2. Эйлеа 114,3 мг/мл каждые 16 недель (8Q16)
3. Эйлеа 40 мг/мл каждые 8 недель (2Q8).

Все пациенты получили по 3 первоначальных инъекции назначенной дозы с интервалом 4 недели.

Согласно протоколу исследования, интервалы между инъекциями в группах 8Q12 и 8Q16 могли быть уменьшены при выполнении обоих из двух критериев:

1. снижение МКОЗ на более 5 букв по сравнению со значениями на 12 неделе,
2. увеличение ТЦЗС на более 25 микрон по сравнению со значениями на 12 неделе или новые случаи кровоизлияния или неоваскуляризации в фовеа.

Независимо от того, сохранялись или сокращались интервалы между инъекциями у пациентов в первый год, в соответствии с протоколом исследования все пациенты в группах 8Q12 и 8Q16 имели право на удлинение интервала между инъекциями (с шагом в 4 недели), начиная с 52-й недели при соблюдении следующих критериев:

1. снижение МКОЗ на менее 5 букв по сравнению со значениями на 12 неделе,
2. отсутствие жидкости в центральном субполе по результатам оптической когерентной томографии (ОКТ),
3. отсутствие новых случаев неоваскуляризации или кровоизлияния в фовеа.

Для пациентов, не соответствовавших критериям сокращения или удлинения интервала, интервал между инъекциями сохранялся. Минимальный интервал между инъекциями составлял 8 недель во всех группах.

Пациенты с билатеральным поражением могли получать терапию второго глаза препаратом Эйлеа 40 мг/мл или другим анти-VEGF препаратом.

Характеристики пациентов на исходном уровне

Возраст пациентов варьировал от 50 до 96 лет, средний возраст составил 74,5 года.

Около 92 % (309 из 335) и 87 % (295 из 338) пациентов, рандомизированных в группы 8Q12 и 8Q16, соответственно, были в возрасте 65 лет или старше, около 51 % (172 из 335) и 51 % (171 из 338) — в возрасте 75 лет или старше.

Результаты

Пациенты в группах 8Q12, 8Q16 и 2Q8, завершившие 48-ю неделю, получили в медиане (в среднем) 6,0 (6,1), 5,0 (5,2) и 7,0 (6,9) инъекций, соответственно.

На 48-й неделе в группе 8Q12 79,4 % пациентов получали инъекции с интервалом Q12, в то время как в группе 8Q16 76,6 % пациентов получали инъекции с интервалом Q16.

Пациенты в группах 8Q12, 8Q16 и 2Q8, завершившие 60-ю неделю, получили в медиане (в среднем) 7,0 (7,1), 6,0 (6,2) и 9,0 (8,8) инъекций, соответственно.

На 60-й неделе у 43,1 % пациентов в группе 8Q12 интервал лечения был удлинен до 16 недель, а у 38,5 % пациентов в группе 8Q16 интервал лечения был удлинен до 20 недель.

Пациенты в группах 8Q12, 8Q16 и 2Q8, завершившие 96-ю неделю, получили в медиане (в среднем) 9,0 (9,7), 8,0 (8,2) и 13,0 (12,8) инъекций соответственно.

На 96-й неделе в объединенных группах 8Q12 и 8Q16 у 71,0 % пациентов были достигнуты интервалы лечения ≥ 16 недель, у 46,8 % пациентов были достигнуты интервалы лечения ≥ 20 недель, а у 27,8 % пациентов были достигнуты интервалы лечения 24 недели при сохранении результатов по остроте зрения и/или анатомическим показателям.

Было показано, что лечение по схемам 8Q12 и 8Q16 не менее эффективно и клинически эквивалентно лечению по схеме 2Q8 с точки зрения первичной конечной точки эффективности "среднее изменение МКОЗ на 48-й неделе" и ключевой вторичной конечной точки эффективности "среднее изменение МКОЗ на 60-й неделе". Эффект лечения препаратом Эйлеа 114,3 мг/мл в отношении среднего изменения МКОЗ сохранялся до 96-й недели.

Кроме того, было показано, что лечение препаратом Эйлеа (объединенные группы 8Q12 и 8Q16) превосходит лечение по схеме 2Q8 с точки зрения ключевой вторичной конечной точки эффективности "доля пациентов с отсутствием интравитреальной жидкости и субретинальной жидкости в центральном субполе на 16-й неделе" (см. таблицу 4).

Таблица 4: Оценка эффективности исследования PULSAR

Оценка эффективности	Неделя	Эйлеа 8Q12 (N = 335)	Эйлеа 8Q16 (N = 338)	Эйлеа 2Q8 (N = 336)
Изменение МКОЗ, измеренной по буквенной шкале ETDRS ^D , относительно исходного уровня				
Среднее арифметическое (SD), наблюдаемое	48	6,7 (12,6)	6,2 (11,7)	7,6 (12,2)
Среднее по МНК (SE) ^A		6,06 (0,77)	5,89 (0,72)	7,03 (0,74)
Разница средних по МНК (95 % ДИ) ^{A,B}		-0,97 (-2,87, 0,92)	-1,14 (-2,97, 0,69)	
р-значение (одностороннее равенство эффективности сравниваемых препаратов с разницей в 4 буквы) ^{A,B}		0,0009	0,0011	
Среднее арифметическое (SD), наблюдаемое	60	6,6 (13,6)	6,6 (11,7)	7,8 (12,6)
Среднее по МНК (SE) ^A		6,37 (0,74)	6,31 (0,66)	7,23 (0,68)
Разница средних по МНК (95 % ДИ) ^{A,B}		-0,86 (-2,57, 0,84)	-0,92 (-2,51, 0,66)	
р-значение (одностороннее равенство эффективности сравниваемых препаратов с разницей в 4 буквы) ^{A,B}		0,0002	<0,0001	
Среднее арифметическое (SD), наблюдаемое	96	5,9 (14,2)	5,6 (13,7)	7,4 (13,8)
Среднее по МНК (SE) ^A		5,59 (0,77)	5,52 (0,75)	6,60 (0,73)
Разница средних по МНК (95 % ДИ) ^{A,B}		-1,01 (-2,82, 0,80)	-1,08 (-2,87, 0,71)	
Пациенты с отсутствием интравитинальной жидкости и субретинальной жидкости в центральном субполе ^D				
Пропорция (LOCF)	16	63.3 %		51.6 %

Скорректированная разница в пропорции (95 % ДИ) ^{B,C}		11,7 % (5,3 %, 18,2 %)		
p-значение (односторонний тест на превосходство) ^{B, C}		0,0002		
Пропорция (LOCF)		71,1 %	66,8 %	59,4 %
Скорректированная разница в пропорции (95 % ДИ) ^{B,C}	48	11,7 % (4,5 %, 18,9 %)	7,5 % (0,1 %, 14,8 %)	
Пропорция (LOCF)		74,6 %	72,2 %	74,6 %
Скорректированная разница в пропорции (95 % ДИ) ^{B,C}	60	0,0 % (-6,6 %, 6,7 %)	-2,2 % (-8,9 %, 4,4 %)	
Пропорция (LOCF)		69,6 %	63,6 %	66,5 %
Скорректированная разница в пропорции (95 % ДИ) ^{B,C}	96	3,0 % (-4,1 %, 10,1 %)	-3,0 % (-10,2 %, 4,2 %)	
Пациенты, достигшие по буквенной шкале ETDRS не менее 69 (приблизительный эквивалент 20/40 по Снеллену) ^D				
Пропорция (LOCF)		56,9 %	54,3 %	57,9 %
Скорректированная разница в пропорции (95 % ДИ) ^{B,C}	48	-0,2 % (-6,6 %, 6,2 %)	-2,2 % (-8,4 %, 4,0 %)	
Пропорция (LOCF)		56,3 %	54,6 %	58,2 %
Скорректированная разница в пропорции (95 % ДИ) ^{B,C}	60	-1,1 % (-7,5 %, 5,3 %)	-2,3 % (-8,7 %, 4,1 %)	
Пропорция (LOCF)		53,3 %	53,1 %	56,7 %
Скорректированная разница в пропорции (95 % ДИ) ^{B,C}	96	-2,7 % (-9,4 %, 4,0 %)	-2,4 % (-9,1 %, 4,2 %)	
Пациенты, прибавившие по меньшей мере 15 букв ETDRS по сравнению с исходным уровнем ^D				
Пропорция (LOCF)		20,7 %	21,7 %	22,1 %
Скорректированная разница в пропорции (95 % ДИ) ^{B,C}	48	-1,7 % (-7,8 %, 4,3 %)	-0,9 % (-7,0 %, 5,1 %)	
Пропорция (LOCF)		23,7 %	23,1 %	23,3 %
Скорректированная разница в пропорции (95 % ДИ) ^{B,C}	60	0,1 % (-6,2 %, 6,3 %)	-0,7 % (-6,9 %, 5,5 %)	
Пропорция (LOCF)	96	22,2 %	22,8 %	24,2 %

Скорректированная разница в пропорции (95 % ДИ) В,С		-2,4 % (-8,4 %, 3,6 %)	-2,0 % (-8,0 %, 4,1 %)	
Последние запланированные интервалы лечения				
Пациенты с интервалом лечения ≥Q12 ^Е				
Пропорция (объединенные данные групп 8Q12 и 8Q16)	96	87,8 %		н/п
Пропорция		86,6 %	89,0 %	н/п
Пациенты с интервалом лечения ≥Q16 ^Е				
Пропорция (объединенные данные групп 8Q12 и 8Q16)	96	71,0 %		н/п
Пропорция		63,6 %	78,4 %	н/п
Пациенты с интервалом лечения ≥Q20 ^Е				
Пропорция (объединенные данные групп 8Q12 и 8Q16)	96	46,8 %		н/п
Пропорция		40,5 %	53,1 %	н/п
Пациенты с интервалом лечения Q24 ^Е				
Пропорция (объединенные данные групп 8Q12 и 8Q16)	96	27,8 %		н/п
Пропорция		24,7 %	30,8 %	н/п

^А Среднее по МНК, ДИ и р-значение основаны на СМПИ максимально скорректированной остроты зрения (МКОЗ) на исходном уровне в качестве ковариаты, группы лечения в качестве фактора, визите и стратификационных переменных, используемых для рандомизации (географический регион, категорийный исходный уровень МКОЗ) в качестве фиксированных факторов, а также в качестве условий для взаимосвязи между исходным уровнем МКОЗ и визитом и для взаимосвязи между лечением и визитом.

^В Абсолютная разница – это группы Эйлеа 8Q12 или 8Q16 минус группы 2Q8, соответственно.

^С Взвешенная разница терапии по Мантелю-Хензелю с использованием стратификационных переменных, используемых для рандомизации (географический регион, категорийный исходный уровень МКОЗ), и ДИ рассчитаны с использованием нормального приближения.

^Д Популяция полного анализа.

^Е Популяция анализа безопасности: пациенты рассматриваются как завершившие исследование в соответствующий момент времени.

ДИ: Доверительный интервал

LOCF: перенос данных последнего наблюдения вперед

SD: Стандартное отклонение

SE: Стандартная ошибка

н/п: Не применимо

Интервалы лечения были проанализированы предустановленным способом исследования.

Рисунок 3: Среднее изменение МКОЗ, измеренной по буквенной шкале ETDRS, рассчитанное методом наименьших квадратов, от исходного уровня до 96-й недели (популяция полного анализа) в исследовании PULSAR

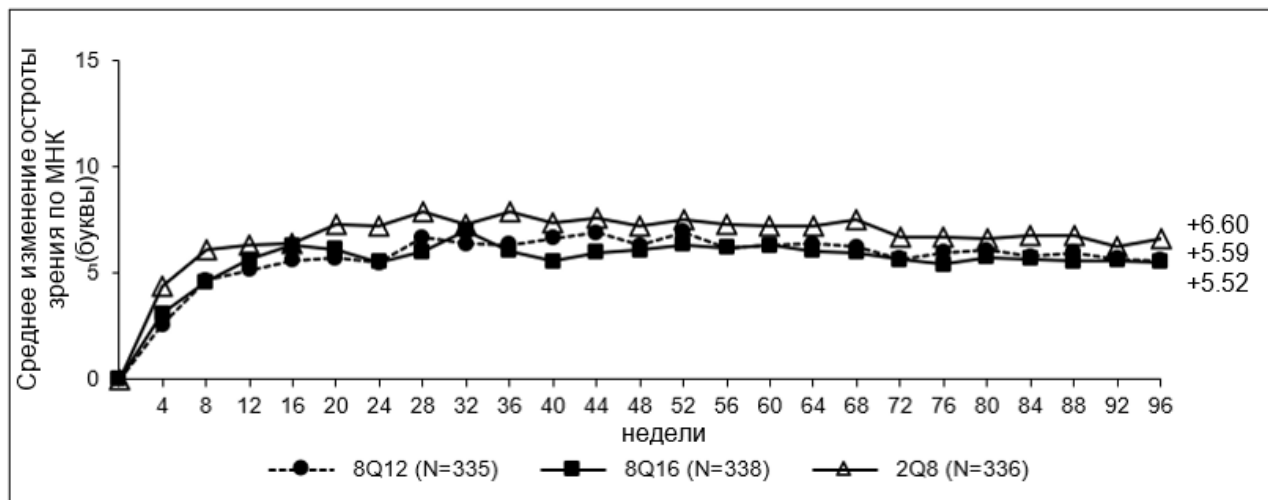
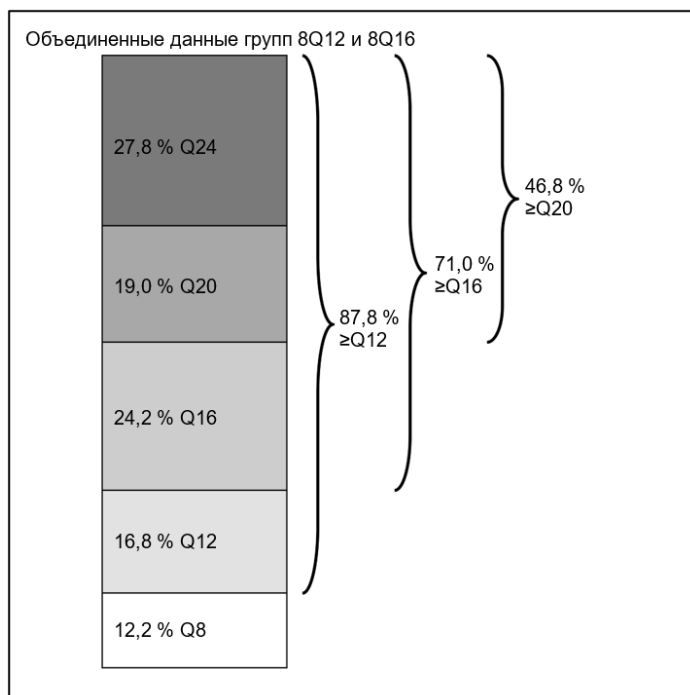


Рисунок 4: Последний запланированный интервал лечения на 96-й неделе



Афлиберцепт во всех дозах (8Q12, 8Q16, 2Q8) продемонстрировал значимое увеличение по сравнению с исходным уровнем в предварительно заданном вторичной конечной точкой эффективности опроснике о состоянии зрения Национального Офтальмологического Института (NEI-VFQ-25).

Не было обнаружено клинически значимых различий между группами 8Q12, 8Q16 и 2Q8 в изменениях общего балла по NEI-VFQ-25 на 48-й и 96-й неделе по сравнению с исходным уровнем.

Результаты эффективности в оцениваемых подгруппах по возрасту, полу, географическому региону, этнической принадлежности, расе, исходному уровню МКОЗ и типу поражения соответствовали результатам в общей популяции.

Эффективность в среднем сохранялась до 96-й недели.

Результаты продленной фазы исследования PULSAR

По завершении основной фазы исследования на 96-й неделе пациенты могли перейти в открытую продленную фазу исследования продолжительностью 60 недель. 417 пациентов, которые первоначально были распределены в группы 8Q12 и 8Q16, продолжали получать препарат Эйлеа 114,3 мг/мл, сохраняя последние установленные интервалы между инъекциями. 208 пациентов, которые первоначально были распределены в группу 2Q8 в начале исследования, были переведены на препарат Эйлеа 114,3 мг/мл, начиная с интервалов в 12 недель. Интервалы между последующими инъекциями могли корректироваться лечащим врачом на основании оценки результатов по остроте зрения и/или анатомическим показателям.

У пациентов, которые первоначально были распределены в группы 8Q12 и 8Q16, эффект от лечения препаратом Эйлеа 114,3 мг/мл в целом сохранялся в течение 3 лет (неделя 156). В объединенных группах 8Q12 и 8Q16 на 156-й неделе среднее изменение, рассчитанное методом наименьших квадратов, по сравнению с исходным уровнем составило +3,41 букв по показателю МКОЗ и -148,05 микрон по показателю ТЦЗС.

У пациентов, которые первоначально были распределены в группу 2Q8, эффект от лечения препаратом Эйлеа 114,3 мг/мл был схожим. Среднее изменение, рассчитанное методом наименьших квадратов, по сравнению с исходным уровнем на 156-й неделе составило +4,58 букв по показателю МКОЗ и -145,21 микрон по показателю ТЦЗС.

Пациенты в группах 8Q12 и 8Q16, завершившие 156-ю неделю, получили в медиане (в среднем) 13,0 (13,5) и 11,0 (12,2) инъекций соответственно.

Пациенты, которые были переведены на препарат Эйлеа 114,3 мг/мл и завершили 156-ю неделю, получили в медиане (в среднем) 18,0 (17,7) инъекций, из которых 5,0 (4,9) инъекций были сделаны после перехода на препарат Эйлеа 114,3 мг/мл в течение 60 недель продленной фазы исследования.

Общий профиль безопасности в продленной фазе был схож с профилем, наблюдавшимся в основной фазе.

Таблица 5: Показатели эффективности продленной фазы исследования PULSAR на 156-й неделе

Показатели эффективности	8Q12, продолжение применения Эйлеа 114,3 мг/мл (N = 185)	8Q16, продолжение применения Эйлеа 114,3 мг/мл (N = 190)	2Q8, переход на применение Эйлеа 114,3 мг/мл (N = 208)
Изменение МКОЗ по сравнению с исходным уровнем (среднее по МНК)	+3,57 букв	+3,23 букв	+4,58 букв
Изменение ТЦЗС по сравнению с исходным уровнем (среднее по МНК)	-148,42 микрон	-147,54 микрон	-145,21 микрон
Последний запланированный интервал лечения ^A			
≥12 недель	76,2 %	78,4 %	78,5 %
≥16 недель	53,5 %	62,1 %	42,5 %
≥20 недель	37,8 %	42,6 %	16,1 %
24 недели	23,8 %	24,2 %	н/п ^B

^A на основе данных пациентов, завершивших 156-ю неделю

^B не применимо для пациентов, изначально рандомизированных в 2Q8, из-за дизайна исследования/длительности исследования

ДМО

Цели исследования

Безопасность и эффективность препарата Эйлеа 114,3 мг/мл у пациентов с ДМО оценивались в рандомизированном многоцентровом двойном маскированном исследовании с активным контролем (PHOTON).

Первичная цель состояла в том, чтобы определить, обеспечивает ли лечение препаратом Эйлеа 114,3 мг/мл с интервалами в 12 (8Q12) или 16 (8Q16) неменьшую эффективность в отношении изменения максимально скорректированной остроты зрения (МКОЗ) по сравнению с лечением препаратом Эйлеа 40 мг/мл каждые 8 недель.

Вторичными целями были определение влияния препарата Эйлеа 114,3 мг/мл по сравнению с препаратом Эйлеа 40 мг/мл на анатомические и другие визуальные показатели ответа на лечение, а также оценка безопасности, иммуногенности и фармакокинетики афлиберцепта.

Первичной конечной точкой эффективности было изменение МКОЗ относительно исходного уровня, измеренное по буквенной шкале исследования раннего лечения диабетической ретинопатии (ETDRS) на 48-й неделе.

Одной из ключевых вторичных конечных точек было изменение МКОЗ на 60-й неделе относительно исходного уровня.

Дополнительными вторичными конечными точками были доля пациентов, прибавивших по меньшей мере 15 букв ETDRS на 48-й неделе по сравнению с исходным уровнем, доля пациентов, достигших по буквенной шкале ETDRS не менее 69 (приблизительный эквивалент 20/40 по Снеллену) на 48-й неделе, и среди прочих – изменение общего балла по опроснику о состоянии зрения Национального Офтальмологического Института (NEI-VFQ-25) на 48-й неделе по сравнению с исходным уровнем.

В исследовании PHOTON получили лечение 658 пациентов. Пациенты были разделены в соотношении 2:1:1 в одну из 3 параллельных групп лечения:

1. Эйлеа 114,3 мг/мл каждые 12 недель (8Q12);
2. Эйлеа 114,3 мг/мл каждые 16 недель (8Q16);
3. Эйлеа 40 мг/мл каждые 8 недель (2Q8).

Пациенты, переведенные с других анти-VEGF лекарственных препаратов на препарат Эйлеа 114,3 мг/мл, получили последнюю инъекцию предшествующей терапии как минимум за 12 недель до начала применения препарата Эйлеа 114,3 мг/мл.

Все пациенты в группах 8Q12 и 8Q16 получили по 3 первоначальных инъекции, все пациенты в группе 2Q8 получили по 5 первоначальных инъекций с интервалом 4 недели.

Согласно протоколу исследования, интервал между инъекциями в группах 8Q12 и 8Q16 мог быть уменьшен при выполнении обоих из двух критериев:

1. снижение МКОЗ на более 10 букв по сравнению со значениями на 12 неделе, связанное со стабильным или ухудшающимся ДМО,
2. увеличение ТЦЗС на более 50 микрон по сравнению со значениями на 12 неделе.

Независимо от того, сохранялись или сокращались интервалы между инъекциями у пациентов в первый год, в соответствии с протоколом исследования все пациенты в группах 8Q12 и 8Q16 имели право на удлинение интервала между инъекциями (с шагом в 4 недели), начиная с 52-й недели при соблюдении следующих критериев:

1. снижение МКОЗ на менее 5 букв по сравнению со значениями на 12 неделе,

2. ТЦЗС менее 300 микрон по результатам спектральной оптической когерентной томографии (или менее 320 микрон, при измерении вместе с пигментным эпителием сетчатки).

Для пациентов, не соответствовавших критериям уменьшения или удлинения интервала, интервал между инъекциями сохранялся. Минимальный интервал между инъекциями составлял 8 недель во всех группах.

Пациенты с билатеральным поражением могли получать терапию второго глаза препаратом Эйлеа 40 мг/мл.

Характеристики пациентов на исходном уровне

Возраст пациентов варьировал от 24 до 90 лет, средний возраст составил 62,3 года.

Около 44 % (143 из 328) и 44 % (71 из 163) пациентов, рандомизированных в группы 8Q12 и 8Q16, соответственно, были в возрасте 65 лет или старше, около 11 % (36 из 328) и 14 % (14 из 163) — в возрасте 75 лет или старше.

Доля пациентов, которые ранее получали лечение ДМО, была сбалансирована между группами лечения (43,6 % в группе 8Q12, 43,6 % в группе 8Q16, 44,3 % в группе 2Q8).

Результаты

Пациенты в группах 8Q12, 8Q16 и 2Q8, завершившие 48-ю неделю, получили в медиане (в среднем) 6,0 (6,0), 5,0 (5,0) и 8,0 (7,9) инъекций, соответственно.

На 48-й неделе в группе 8Q12 91,0 % пациентов сохраняли интервал Q12, в то время как в группе 8Q16 89,1 % пациентов сохраняли интервал Q16.

Пациенты в группах 8Q12, 8Q16 и 2Q8, завершившие 60-ю неделю, получили в медиане (в среднем) 7,0 (7,0), 6,0 (6,0) и 10,0 (9,8) инъекций, соответственно. На 60-й неделе у 42,6 % пациентов в группе 8Q12 интервал между инъекциями был увеличен до 16 недель, а у 34,2 % пациентов в группе 8Q16 интервал между инъекциями был увеличен до 20 недель.

Пациенты в группах 8Q12, 8Q16 и 2Q8, завершившие 96-ю неделю лечения, получили в медиане (в среднем) 9,0 (9,5), 8,0 (7,8) и 14,0 (13,8) инъекций соответственно.

На 96-й неделе в объединенных группах 8Q12 и 8Q16, у 72,4 % пациентов были достигнуты интервалы лечения ≥ 16 недель, у 44,3 % пациентов были достигнуты интервалы лечения ≥ 20 недель, а у 26,8 % пациентов были достигнуты интервалы лечения 24 недели при сохранении результатов по остроте зрения и/или анатомическим показателям.

Было показано, что лечение препаратом Эйлеа (как в группе 8Q12, так и 8Q16) не уступает и клинически эквивалентно лечению по схеме 2Q8 с точки зрения первичной конечной точки эффективности "среднее изменение МКОЗ на 48-й неделе" и ключевой вторичной конечной точки эффективности "среднее изменение МКОЗ на 60-й неделе". Эффект лечения препаратом Эйлеа 114,3 мг/мл, установленный по среднему изменению МКОЗ, сохранялся до 96-й недели.

Таблица 6: Оценка эффективности исследования PHOTON

Оценка эффективности	Неделя	Эйлеа 8Q12 (N = 328)	Эйлеа 8Q16 (N = 163)	Эйлеа 2Q8 (N = 167)
Изменение МКОЗ, измеренной по буквенной шкале ETDRS^P, относительно исходного уровня				
Среднее арифметическое (SD), наблюдаемое	48	8,77 (8,95)	7,86 (8,38)	9,21 (8,99)
Среднее по МНК (SE) ^A		8,10 (0,61)	7,23 (0,71)	8,67 (0,73)
Разница средних по МНК		-0,57	-1,44	

(95 % ДИ) ^{A,B}		(-2,26, 1,13)	(-3,27, 0,39)	(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)
р-значение (одностороннее равенство эффективности сравниваемых препаратов с разницей в 4 буквы) ^{A,B}		<0,0001	0,0031	
Среднее арифметическое (SD), наблюдаемое	60	9,05 (9,27)	7,96 (9,14)	9,62 (9,58)
Среднее по МНК (SE) ^A		8,52 (0,63)	7,64 (0,75)	9,40 (0,77)
Разница средних по МНК (95 % ДИ) ^{A,B}		-0,88 (-2,67, 0,91)	-1,76 (-3,71, 0,19)	
р-значение (одностороннее равенство эффективности сравниваемых препаратов с разницей в 4 буквы) ^{A,B}		0,0003	0,0122	
Среднее арифметическое (SD), наблюдаемое	96	8,82 (9,93)	7,50 (9,86)	8,41 (11,10)
Среднее по МНК (SE) ^A		8,15 (0,63)	6,59 (0,77)	7,70 (0,89)
Разница средних по МНК (95 % ДИ) ^{A,B}		0,45 (-1,55, 2,45)	-1,11 (-3,27, 1,05)	
Пациенты, достигшие по буквенной шкале ETDRS не менее 69 (приблизительный эквивалент 20/40 по Снеллену) ^D				
Пропорция (LOCF)	48	65,3 %	62,6 %	63,0 %
Скорректированная разница в пропорции (95 % ДИ) ^{B,C}		2,45 % (-6,47 %, 11,36 %)	-0,67 % (-11,16 %, 9,82 %)	
Пропорция (LOCF)	60	64,7 %	62,0 %	60,6 %
Скорректированная разница в пропорции (95 % ДИ) ^{B,C}		4,34 % (-4,72 %, 13,40 %)	1,63 % (-8,91 %, 12,17 %)	
Пропорция (LOCF)	96	66,9 %	61,3 %	63,0 %
Скорректированная разница в пропорции (95 % ДИ) ^{B,C}		4,01 % (-4,99 %, 13,01 %)	-1,51 % (-11,91 %, 8,89 %)	
Пациенты, прибавившие по меньшей мере 15 букв ETDRS по сравнению с исходным уровнем ^D				
Пропорция (LOCF)	48	18,7 %	16,6 %	23,0 %
Скорректированная разница в пропорции (95 % ДИ) ^{B,C}		-4,64 % (-12,30 %, 3,02 %)	-7,14 % (-15,45 %, 1,17 %)	
Пропорция (LOCF)	60	21,5 %	16,0 %	26,1 %
Скорректированная разница в пропорции (95 % ДИ) ^{B,C}		-5,01 % (-13,04 %, 3,02 %)	-10,78 % (-19,27 %, -2,29 %)	

Пропорция (LOCF)	96	24,5 %	19,6 %	26,1 %
Скорректированная разница в пропорции (95 % ДИ) ^{В,С}		-1,88 % (-10,03 %, 6,28 %)	-7,07 % (-15,94 %, 1,80 %)	
Последние запланированные интервалы лечения				
Пациенты с интервалом лечения $\geq Q12$ ^Е				
Пропорция (объединенные данные групп 8Q12 и 8Q16)	96	92,9 %		н/п
Пропорция		91,8 %	95,0 %	н/п
Пациенты с интервалом лечения $\geq Q16$ ^Е				
Пропорция (объединенные данные групп 8Q12 и 8Q16)	96	72,4 %		н/п
Пропорция		64,1 %	87,8 %	н/п
Пациенты с интервалом лечения $\geq Q20$ ^Е				
Пропорция (объединенные данные групп 8Q12 и 8Q16)	96	44,3 %		н/п
Пропорция		43,0 %	46,8 %	н/п
Пациенты с интервалом лечения $Q24$ ^Е				
Пропорция (объединенные данные групп 8Q12 и 8Q16)	96	26,8 %		н/п
Пропорция		23,8 %	32,4 %	н/п

^А Среднее по МНК, ДИ и р-значение основаны на СМПИ максимально скорректированной остроты зрения (МКОЗ) на исходном уровне в качестве ковариаты, группы лечения в качестве фактора, визите и стратификационных переменных, используемых для рандомизации (географический регион, категорийного исходного уровня МКОЗ) в качестве фиксированных факторов, а также в качестве условий для взаимосвязи между исходным уровнем МКОЗ и визитом и для взаимосвязи между лечением и визитом.

^В Абсолютная разница – это группы Эйлеа 8Q12 или 8Q16 минус группы 2Q8, соответственно.

^С Взвешенная разница терапии по Мантелю-Хензелю с использованием стратификационных переменных, используемых для рандомизации (географический регион, категорийный исходный уровень МКОЗ), и ДИ рассчитаны с использованием нормального приближения.

^Д Популяция полного анализа.

^Е Популяция анализа безопасности; пациенты рассматриваются как завершившие исследование в соответствующий момент времени.

ДИ: Доверительный интервал

LOCF: перенос данных последнего наблюдения вперед

SD: Стандартное отклонение

SE: Стандартная ошибка

н/п: Не применимо

Интервалы лечения были проанализированы предустановленным способом исследования.

Рисунок 5: Среднее изменение МКОЗ, измеренной по буквенной шкале ETDRS, рассчитанное методом наименьших квадратов, от исходного уровня до 96-й недели (популяция полного анализа) в исследовании PHOTON

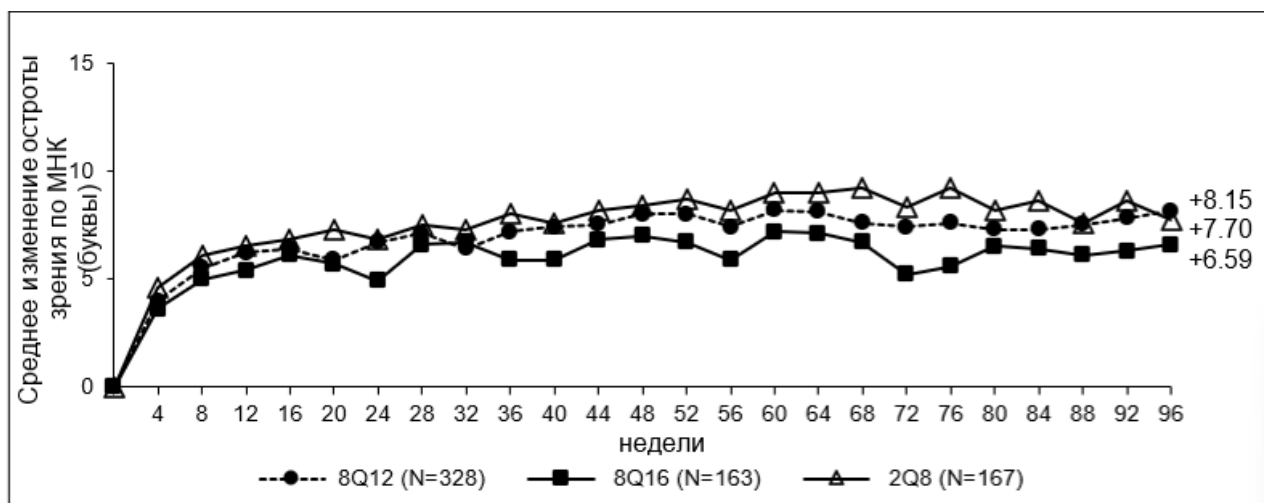
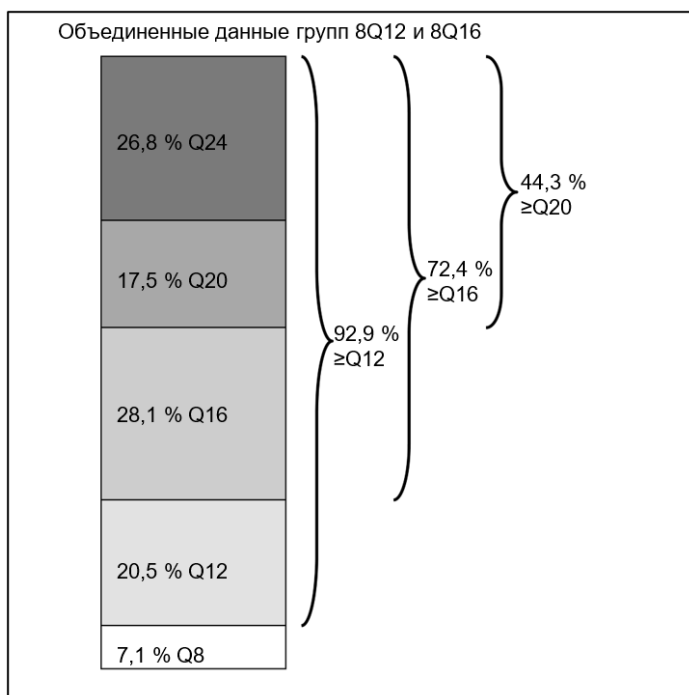


Рисунок 6: Последний запланированный интервал лечения на 96-й неделе



Препарат Эйлеа во всех дозах (8Q12, 8Q16, 2Q8) продемонстрировал значимое увеличение по сравнению с исходным уровнем в предварительно заданном вторичной конечной точкой эффективности опроснике о состоянии зрения Национального Офтальмологического Института (NEI-VFQ-25).

Не было обнаружено клинически значимых различий между группами 8Q12, 8Q16 и 2Q8 в изменениях общего балла по NEI-VFQ-25 на 48-й и 96-й неделе по сравнению с исходным уровнем.

Результаты эффективности в оцениваемых подгруппах по возрасту, полу, географическому региону, этнической принадлежности, расе, исходному уровню МКОЗ, исходной ТЦЗС и предшествующему лечению ДМО соответствовали результатам в общей популяции.

Эффективность в среднем сохранялась до 96-й недели.

Эффекты лечения в подгруппе пациентов, ранее получавших лечение, были схожи с теми, которые наблюдались у пациентов, получавших лечение впервые.

Результаты продленной фазы исследования PHOTON

По завершении основной фазы исследования на 96-й неделе пациенты могли перейти в открытую продленную фазу исследования продолжительностью 60 недель. 195 пациентов, которые первоначально были распределены в группы 8Q12 и 8Q16, продолжали получать препарат Эйлеа 114,3 мг/мл, сохраняя последние установленные интервалы между инъекциями. 70 пациентов, которые первоначально были распределены в группу 2Q8 в начале исследования, были переведены на препарат Эйлеа 114,3 мг/мл, начиная с интервалов в 12 недель. Интервалы между последующими инъекциями могли корректироваться лечащим врачом на основании оценки результатов по остроте зрения и/или анатомическим показателям.

У пациентов, которые первоначально были распределены в группы 8Q12 и 8Q16, эффект от лечения препаратом Эйлеа 114,3 мг/мл в целом сохранялся в течение 3 лет (неделя 156). В объединенных группах 8Q12 и 8Q16 на 156-й неделе среднее изменение, рассчитанное методом наименьших квадратов, по сравнению с исходным уровнем составило +7,2 буквы по показателю МКОЗ и -192,4 микрон по показателю ТЦЗС.

У пациентов, которые первоначально были распределены в группу 2Q8, эффект от лечения препаратом Эйлеа 114,3 мг/мл был схожим. Среднее изменение, рассчитанное методом наименьших квадратов, по сравнению с исходным уровнем на 156-й неделе составило +6,5 букв по показателю МКОЗ и -197,4 микрон по показателю ТЦЗС.

Пациенты в группах 8Q12 и 8Q16, завершившие 156-ю неделю, получили в медиане (в среднем) 13,0 (13,2) и 11,0 (11,4) инъекций соответственно.

Пациенты, которые были переведены на препарат Эйлеа 114,3 мг/мл и завершили 156-ю неделю, получили в медиане (в среднем) 19,0 (18,6) инъекций, из которых 5,0 (4,8) инъекций были сделаны после перехода на препарат Эйлеа 114,3 мг/мл в течение 60 недель продленной фазы исследования.

Общий профиль безопасности в продленной фазе был схож с профилем, наблюдавшимся в основной фазе.

Таблица 7: Показатели эффективности продленной фазы исследования PHOTON на 156-й неделе

Показатели эффективности	8Q12, продолжение применения Эйлеа 114,3 мг/мл (N = 103)	8Q16, продолжение применения Эйлеа 114,3 мг/мл (N = 49)	2Q8, переход на применение Эйлеа 114,3 мг/мл (N = 70)
Изменение МКОЗ по сравнению с исходным уровнем (среднее по МНК)	+6,8 букв	+8,1 букв	+6,5 букв
Изменение ТЦЗС по сравнению с исходным уровнем (среднее по МНК)	-190,3 микрон	-198,1 микрон	-197,4 микрон
Последний запланированный интервал лечения ^A			
≥12 недель	85,4 %	91,8 %	82,8 %
≥16 недель	62,1 %	81,6 %	50,0 %
≥20 недель	40,8 %	63,3 %	19,0 %
24 недели	20,4 %	42,9 %	н/п ^B

^A на основе данных пациентов, завершивших 156-ю неделю

^Б не применимо для пациентов, изначально рандомизированных в 2Q8, из-за дизайна исследования/длительности исследования

5.2. Фармакокинетические свойства

Абсорбция / Распределение

После интравитреального введения афлиберцепт медленно всасывается из глаза в системный кровоток, где обнаруживается в основном в виде неактивного стабильного комплекса с VEGF; при этом только свободный афлиберцепт может связывать эндогенный VEGF.

После одностороннего интравитреального введения 8 мг афлиберцепта среднее значение (SD) $C_{\max}$ свободного афлиберцепта в плазме крови составило 0,25 (0,21) мг/л, а среднее время достижения максимальной концентрации в плазме крови составило 1 день в объединенной популяции нВМД и ДМО. Накопление свободного афлиберцепта в плазме крови после 3 начальных ежемесячных доз было минимальным. Впоследствии дальнейшего накопления не наблюдалось. Эти данные также подтверждены популяционными фармакокинетическими анализами.

Элиминация

Поскольку афлиберцепт – белковый препарат, никаких исследований его метаболизма не проводилось.

Ожидается, что афлиберцепт подвергается элиминации как через мишень-опосредованное распределение путем связывания со свободным эндогенным VEGF, так и через метаболизм посредством протеолиза. Среднее время достижения последней поддающейся количественному определению концентрации свободного афлиберцепта в плазме крови при интравитреальном введении 8 мг составило 3 недели.

Нарушение функции почек или печени

Никаких специальных исследований препарата Эйлеа 114,3 мг/мл с участием пациентов с нарушенной функцией почек или печени не проводилось.

Системная экспозиция афлиберцепта у пациентов с нарушением функции почек от легкой до тяжелой степени была схожей с таковой у пациентов с нормальной функцией почек. Ограниченные доступные данные у пациентов с печеночной недостаточностью легкой степени не показывают влияния на системную экспозицию афлиберцепта по сравнению с пациентами с нормальной функцией печени.

5.3. Данные доклинической безопасности

У обезьян, получавших афлиберцепт интравитреально, при системной экспозиции препарата, превышающей максимальную экспозицию у человека, отмечались случаи возникновения эрозий и изъязвлений респираторного эпителия в носовых раковинах. При этом системная экспозиция свободного афлиберцепта была приблизительно в 26 и 33 раза выше на основании $C_{\max}$ и AUC по сравнению с соответствующими значениями у взрослых пациентов после интравитреальной дозы 8 мг. При дозе, не оказывающей видимого нежелательного эффекта (NOAEL), 0,5 мг/глаз у обезьян системная экспозиция была в 3,2 и 3,8 раза выше на основании $C_{\max}$ и AUC по сравнению с соответствующими значениями у взрослых пациентов.

Исследований с целью определения мутагенного или канцерогенного потенциала афлиберцепта не проводилось.

Влияние афлиберцепта на внутриутробное развитие было оценено в исследованиях эмбрионального развития у беременных кроликов при внутривенном (от 3 до 60 мг/кг), а также подкожном (от 0,1 до 1 мг/кг) введении. Материнская доза NOAEL составила 3 мг/кг или 1 мг/кг соответственно. Дозы NOAEL, оказывающей влияние на развитие, выявлено не было.

При дозе 0,1 мг/кг системная экспозиция свободного афлиберцепта на основании $C_{\max}$ и кумулятивной AUC не отличалась от соответствующих значений у взрослых пациентов после интравитреальной дозы 8 мг.

Влияние на мужскую и женскую фертильность оценивалось в рамках 6-месячного исследования на обезьянах при внутривенном введении афлиберцепта в дозах от 3 до 30 мг/кг. Отсутствие или нерегулярные менструации, связанные с изменениями уровня женских репродуктивных гормонов, а также изменение морфологии и подвижности сперматозоидов, наблюдались при всех дозировках. Основываясь на $C_{\max}$ и AUC свободного афлиберцепта, наблюдаемых при внутривенном введении дозы 3 мг/кг, системная экспозиция была приблизительно в 377 раз и в 104 раза выше, соответственно, чем данные экспозиции у людей после интравитреальной дозы 8 мг. Все изменения были обратимыми.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

L-аргинин моногидрохлорид

L-гистидин

L-гистидин моногидрохлорид моногидрат

сахароза

полисорбат 20 (Е 432)

вода для инъекций

6.2. Несовместимость

В связи с отсутствием исследований совместимости данный лекарственный препарат не следует смешивать с другими лекарственными препаратами.

6.3. Срок годности (срок хранения)

2 года.

Срок годности фильтровальной иглы: 5 лет.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить в холодильнике (2–8 °C).

Не замораживать.

Перед использованием невскрытый флакон может храниться вне холодильника при температуре не выше 25 °C до 24 часов.

Хранить флакон в оригинальной упаковке (картонной пачке) для защиты от света.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки и специальное оборудование для использования, введения или имплантации

По 0,263 мл раствора во флаконе (стеклянный, тип I), укупоренном эластомерной пробкой (хлорбутил) с обжимным алюминиевым колпачком с белой крышкой.

1 флакон и 1 фильтровальная игла (18 G, 5 микрон) вместе с листком-вкладышем в картонной пачке, имеющей контроль первого вскрытия (перфорация и/или стикер).

6.6. Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата и другие манипуляции с препаратом

Эйлеа, 114,3 мг/мл, раствор для внутриглазного введения

Флакон предназначен для однократного применения для лечения одного глаза. Извлечение нескольких доз из одного флакона может повысить риск контаминации и последующей инфекции.

Не следует применять препарат, если срок годности упаковки или ее компонентов истек, они повреждены или были подделаны.

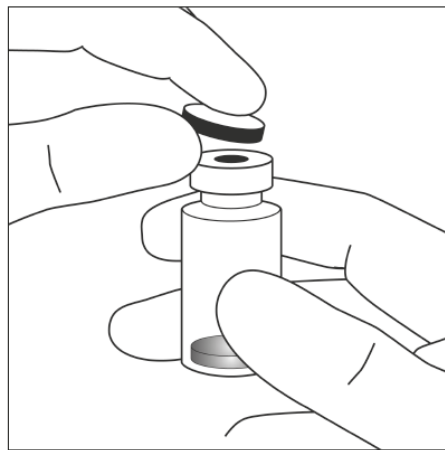
Проверьте этикетку на флаконе, чтобы убедиться, что у вас та дозировка препарата Эйлеа, которую вы намеревались использовать. Для получения дозы 8 мг необходимо использовать флакон с препаратом Эйлеа 114,3 мг/мл.

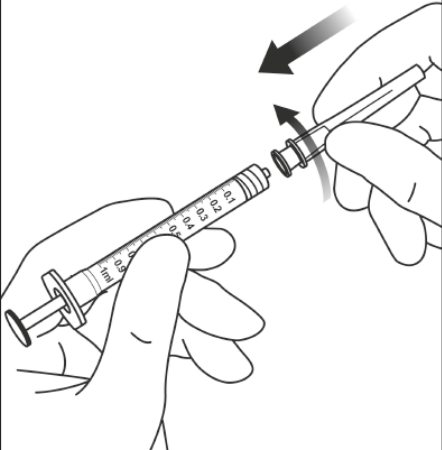
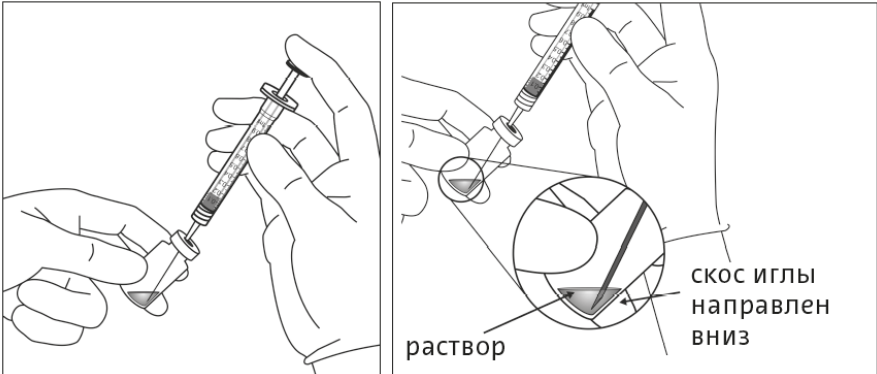
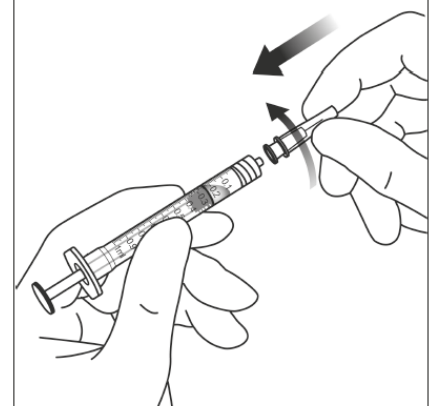
Фильтровальная игла 18 G, 5 микрон:

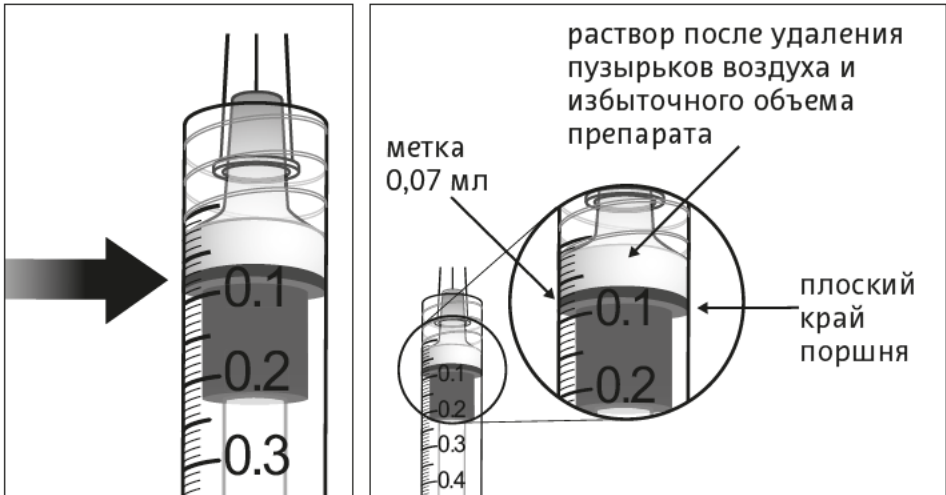
- Тупая фильтровальная (для наполнения) игла не предназначена для кожных инъекций.
- Тупая фильтровальная (для наполнения) игла не подлежит стерилизации методом автоклавирования.
- Фильтровальная игла не пирогенна. Иглу не следует применять, если индивидуальная упаковка повреждена.
- После использования фильтровальная игла утилизируется в соответствующий контейнер для сбора отходов.
- Предупреждение: повторное использование фильтровальной иглы может привести к развитию инфекции или другому заболеванию/поражению.

Для интравитреальной инъекции следует использовать иглу для инъекции 30 G x ½ дюйма (не входит в комплект). Использование иглы меньшего размера (большего калибра), чем рекомендуемая инъекционная игла 30 G x ½ дюйма, может потребовать увеличения усилий для проведения инъекции.

1.	Перед применением проводят визуальную инспекцию раствора для инъекций. Не следует использовать флакон при обнаружении видимых частиц, помутнении или обесцвечивании.
2.	Удаляют пластиковый колпачок и дезинфицируют внешнюю часть резиновой пробки флакона.



3.	Соблюдая правила асептики, выполняют шаги 3–10. Присоединяют фильтровальную иглу, вложенную в картонную пачку, к стерильному шприцу на 1 мл с люэровским наконечником.	
4.	Фильтровальную иглу вводят через центр пробки флакона до тех пор, пока она полностью не войдет во флакон и ее конец не коснется дна или нижнего края флакона.	
5.	Извлекают все содержимое флакона с препаратом Эйлеа в шприц, держа флакон вертикально, немного наклоняя его для полного извлечения препарата. Для предотвращения попадания воздуха необходимо убедиться, что скос иглы погружен в жидкость. При отборе раствора продолжают наклонять флакон, следя за тем, чтобы скос иглы был погружен в жидкость.	
6.	Необходимо убедиться, что шток поршня достаточно оттянут назад при заборе раствора из флакона для полного опустошения фильтровальной иглы. После инъекции весь неиспользованный препарат должен быть утилизирован.	
7.	Фильтровальную иглу снимают и утилизируют надлежащим образом. Примечание: фильтровальная игла не используется для интравитреальной инъекции.	
8.	Плотно присоединяют иглу для инъекции 30 G x ½ дюйма к кончику шприца с люэровским наконечником.	

9.	Держа шприц иглой вверх, проверяют шприц на наличие пузырьков. Если они имеются, осторожно постукивая по шприцу пальцем до тех пор, пока все пузырьки не поднимутся вверх.	
10.	Медленно надавливая на поршень так, чтобы его плоский край достиг метки 0,07 мл на шприце, удаляют все пузырьки и избыточный объем препарата.	

Весь оставшийся лекарственный препарат и отходы следует уничтожить в соответствии с установленными национальным законодательством требованиями.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Байер АГ, Кайзер-Вильгельм-Аллее, 1, 51373 Лейпциг, Германия

Bayer AG, Kaiser-Wilhelm-Allee, 1, 51373 Leverkusen, Germany

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

АО «БАЙЕР»

107113, г. Москва, ул. 3-я Рыбинская, д. 18, стр. 2

Телефон: +7 495 231 12 00

ru.communications@bayer.ru

Республика Казахстан

ТОО «Байер КАЗ»

050057, г. Алматы, ул. Тимирязева, 42, павильон 15, офис 301

Телефон: +7 727 258 80 40

kz.claims@bayer.com

Республика Беларусь

220089, г. Минск, пр. Дзержинского 57, помещение 54

Телефон: +375 17 239 54 20

ptc.belarus@bayer.by

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

ЛП-№(010287)-(РГ-RU)

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации: 23.05.2025

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата Эйлеа доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет» <https://ees.eaeunion.org>