

1) 每月給予EYLEA 2 mg，連續五次後，每8週注射EYLEA 2 mg (EYLEA 2Q8)；
2) 每4週注射EYLEA 2 mg (EYLEA 2Q4)；以及
3) 黃斑部雷射光凝集治療(活性對照)。

自第24週起，達到事先制定視力喪失臨界值的病患可接受額外治療；EYLEA組病患可接受雷射，雷射組病患可接受EYLEA。

病患年齡介於23歲至87歲間，平均年齡為63歲。

在二項試驗中，主要療效指標均為於第52週自基期以來的最佳改善視力(BCVA)平均變化(依據ETDRS字母分數評估)。EYLEA 2Q8與EYLEA 2Q4兩組均表現出統計上顯著優於雷射對照組的療效。此效益維持到第100週。

下方的表格與圖表為VIVID^{DME}與VISTA^{DME}試驗的詳細分析結果。

表7：VIVID^{DME}與VISTA^{DME}試驗於第52週與第100週的療效結果(以最終觀察值推估法[LOCF]進行全樣本分析)

療效結果	VIVID ^{DME}						VISTA ^{DME}					
	52週			100週			52週			100週		
	EYLEA 2 mg Q8 ^{A)} (N = 135)	EYLEA 2 mg Q4 (N = 136)	活性對照 (雷射) (N= 132)	EYLEA 2 mg Q8 ^{A)} (N = 135)	EYLEA 2 mg Q4 (N = 136)	活性對照 (雷射) (N= 132)	EYLEA 2 mg Q8 ^{A)} (N = 151)	EYLEA 2 mg Q4 (N = 154)	活性對照 (雷射) (N= 154)	EYLEA 2 mg Q8 ^{A)} (N = 151)	EYLEA 2 mg Q4 (N = 154)	活性對照 (雷射) (N= 154)

以ETDRS ^{B)}字母分數評估自基期以來的BCVA平均變化(SD)

LS平均差 ^{B,C,E} (97.5% CI)

自基期以來最佳矯正視力(BCVA) ^{B)}至少增加15個字母的病患比例

調整後差異 ^{D,C,E} (97.5% CI)

^{A)} 以5劑每月劑量開始給予治療

^{B)} 根據ANCOVA模型的LS平均值與CI，以基期BCVA數值作為共變數與治療群組因子。此外，也將區域(歐洲/澳洲相較於日本)納入作為VIVID DME的因子，將心肌梗塞(MI)及/或腦中風(CVA)病史作為VISTADME的因子。

^{C)} 差異為EYLEA組減去活性對照(雷射)組

^{D)} 使用Mantel-Haenszel加權法，並為VIVID DME依據區域(歐洲/澳洲相較於日本)進行調整，為VISTA DME依據MI或CVA病史進行調整，以計算出與信賴區間(CI)及統計檢定間的差異

^{E)} BCVA：最佳矯正視力

ETDRS：早期治療糖尿病視網膜病變試驗

LOCF：最終觀察值推估法

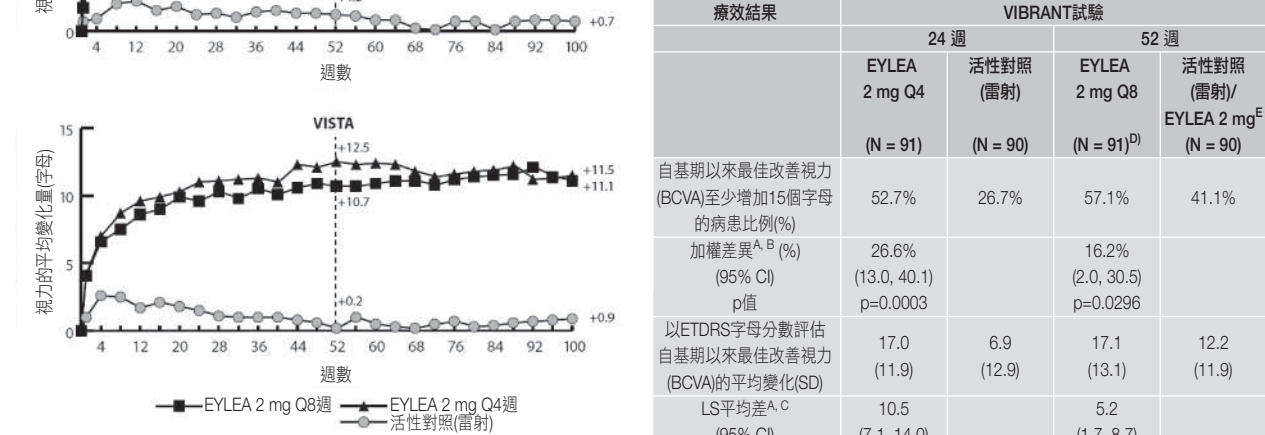
SD：標準差

LS：從共變數分析(ANCOVA)得到的最小均方

CI：信賴區間

在第52週，VIVID^{DME}與VISTA^{DME}試驗中27.7%與29.1%的2Q8病患以及7.5%與14.3%的雷射對照組病患分別表現出糖尿病視網膜病變程度的改善，評估方法為糖尿病視網膜病變程度量表(DRSS)改善≥ 2階段。此項改善維持到第100週。

圖3：在VIVID^{DME}與VISTA^{DME}試驗中，以ETDRS字母分數評估自基期以來至第100週的BCVA平均變化



各試驗及合併分析中，在可評估次群組(例如：年齡、性別、人種、基期糖化色素(HbA_{1c})、基期視力、過去所接受的抗血管內皮生長因子[VEGF]治療中得到的療效結果，整體上均與整個族群的療效結果一致。

在VIVID^{DME}與VISTA^{DME}試驗中，分別有36名(8.9%)與197名(42.9%)病患之前曾接受抗VEGF治療，並有3個月以上的康期。參與試驗前曾接受VEGF抑制劑治療的次群組病患其治療效果近似於參與試驗前未曾接受VEGF抑制劑的病患。

患有雙側疾病的病患若經醫師評估必要時，可在另一隻眼接受抗VEGF治療。在VISTA^{DME}試驗中，有217名(70.7%)EYLEA組病患接受雙側EYLEA注射直到第100週；在VIVID^{DME}試驗中，有97名(35.8%)EYLEA組病患在另一隻眼接受不同的抗VEGF治療。在一個獨立對照性試驗(DRCR.net Protocol T)中，基於嚴格OCT及視力再治療標準下，採用一個用藥療程；afibercept至第52週afibercept治療組(n=224)平均接受9.2次的注射，與VIVID^{DME}及VISTA^{DME}之EYLEA 2Q8治療組的注射次數相似。整體療效而言，在Protocol T的afibercept治療組近似於VIVID^{DME}及VISTA^{DME}的治療組，顯示出相似療效。在Protocol T中顯示視力改善平均有增加13.3個字母，42%的病患獲得至少視力15個字母的改善。就視力與整體安全性而言，顯示與VIVID^{DME}及VISTA^{DME}相當。

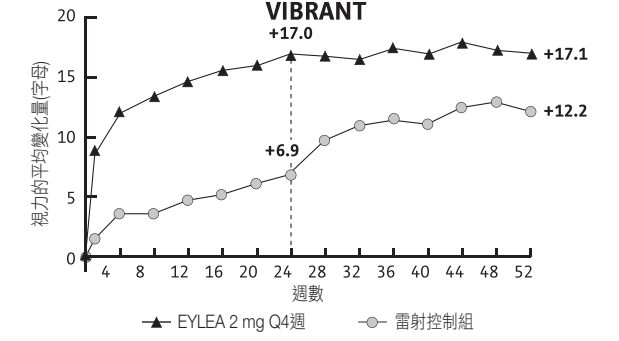
老年病患

在DME第III期試驗中，隨機分配到EYLEA治療組的病患約有47% (268/576)年齡在65歲以上，而約有9% (52/576)年齡在75歲以上。

• **分支視網膜靜脈阻塞(BRVO)續發的黃斑部水腫**

一項針對繼發於BRVO後導致黃斑部水腫(包括半側性視網膜靜脈阻塞)病患進行的隨機分配、多中心、雙盲、活性對照試驗中，已評估EYLEA的安全性與療效。此試驗

圖4：VIBRANT試驗中，以ETDRS字母分數評估自基期以來至第52週的最佳改善視力(BCVA)平均變化



試驗的可評估次群組(例如：年齡、性別、基期視網膜灌注狀態)中得到的療效結果，大致上與整體族群的療效結果一致。

老年病患

在BRVO試驗中，隨機分配到EYLEA治療組的病患約有58% (53/91)年齡在65歲以上，而約有23% (21/91)年齡在75歲以上。

近視引起的脈絡膜血管增生(myopic CNV)

一個針對近視引起的脈絡膜血管增生(myopic CNV)且尚未接受治療病患的隨機分配、多中心、雙盲、假性對照試驗中，已評估EYLEA的安全性與療效。共計121位接受治療並且完成療效評估(90位使用EYLEA)。試驗中，以3：1的比例將病患隨機分配至試驗開始投與2 mg (若疾病持續或復發，即符合再治療條件標準時，可追加注射的Eylea)治療組，或者隨機分配至接受假性治療的對照組。直至第24週評估主要療效指標時，可能已接受6次注射。

試驗開始6個月後，原本隨機分配到假性治療組的病患可於第24週開始接受第一劑EYLEA治療。隨後，若疾病持續或復發，即符合再治療條件標準時，原本隨機分配到假性治療組的病患以及原本接受活性治療組的病患均可繼續接受EYLEA注射。

病患年齡為27歲至83歲，平均年齡為58歲。

主要療效指標為第24週視力相較於基期的變化。

確認性的次要療效指標為第24週時BCVA至少增加15個字母的病患比例(相較於基期)。治療組間的差異，於第24週時EYLEA組在主要療效指標與確認性次要療效指標於統計學上均有顯著差異。兩組在這兩種療效指標的差異維持至第48週。

<再治療條件標準>

受試者必須符合下列條件一個以上，方可接受藥物的再次治療。

-相較前次ETDRS測量值，BCVA分數減少5個字母以上。
-相較於前次檢查時，OCT中央視網膜厚度增加> 50 µm。
-出現新的或持續的囊性視網膜變化、視網膜下液體或色素上皮剝離。
-試驗新的或持續的CNV或出血。
-試驗失持人根據其臨床判斷及/或依臨床常規診斷時認為有需要。
試驗的詳細分析結果如下表及圖表所示。

表9：MYRROR試驗於第24週(主要分析)與第48週的療效結果(以最終觀察值推估法[LOCF]進行全樣本分析^{A)})

療效結果	MYRROR			
	24週		48週	
	EYLEA 2 mg ^{B)} (N = 90)	假性治療組 (N = 31)	EYLEA 2 mg ^{C)} (N = 90)	假性治療組/ EYLEA 2 mg ^{D)} (N = 31)
依據ETDRS字母分數評分標準，自基期BCVA平均變化量(SD) ^{E)}	12.1 (8.3)	-2.0 (9.7)	13.5 (8.8)	3.9 (14.3)
LS平均差 ^{F,G,H,I} (95% CI) p值	14.1 (10.8, 17.4) p < 0.0001	14.1 (10.8, 17.4) p < 0.0001	9.5 (5.4, 13.7) p<0.0001	14.1 (10.8, 17.4) p < 0.0001
BCVA ^{E)} 至自基期至少增加15個字母的病患比例	38.9%	9.7%	50.0%	29.0%
加權差異 ^{H,I,J} (95% CI) p值	29.2% (14.4, 44.0) p = 0.0001	29.2% (14.4, 44.0) p = 0.0001	21.0% (1.9, 40.1) p=0.0308	21.0% (1.9, 40.1) p=0.0308

^{A)} LOCF：最終觀察值推估法

^{B)} 於基期投與EYLEA 2 mg，每4週返診追蹤，當疾病持續或復發(即符合再治療條件標準時)可追加注射。

^{C)} 自第24週至第44週，每4週返診追蹤，當疾病持續或復發 (即符合再治療條件標準時)可追加注射。

^{D)} 若符合再治療條件標準於第24週注射EYLEA 2 mg，隨後每4週返診追蹤，若疾病持續或復發(即符合再治療條件標準時)可追加注射，直到第44週。

^{E)} BCVA：最佳改善視力

ETDRS：早期治療糖尿病性視網膜病變研究

SD：標準差

^{F)} 差值為第24週時EYLEA 2 mg組減去假性治療組，以及第48週時EYLEA 2 mg組減去假性治療組/EYLEA 2 mg組。

^{G)} LS平均：從共變數分析(ANCOVA)模型得到的最小平方法

^{H)} CI：信賴區間

^{I)} 根據ANCOVA模型得到的LS平均差與95% CI，並使用治療群組與國家(country designation)作為固定效果，以基期BCVA作為共變數。

^{J)} 使用Cochran-Mantel-Haenszel (CMH)檢定並依據國家進行調整(country designation)來計算差值與95% CI

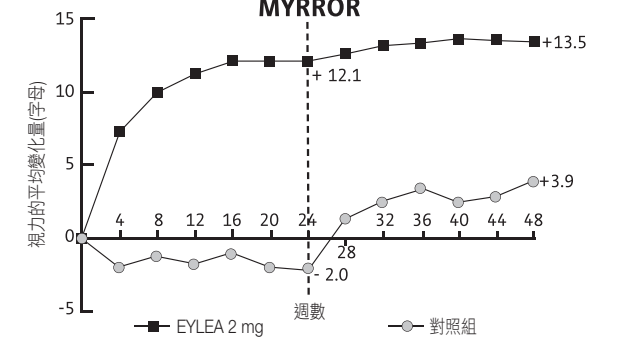
表10：MYRROR試驗的注射次數(48週內，全樣本分析)

EYLEA 2 mg注射次數	EYLEA 2 mg ^{A)} (N=90) n%	假性治療組/EYLEA 2 mg ^{B)} (N=31) n%
1-3次	53 (58.9)	14 (45.2)
4-6次	19 (21.1)	11 (35.5)
7-9次	11 (12.2)	0 (0)
10-12次	7 (7.8)	0 (0)

^{A)} 於基期投與EYLEA 2 mg，每4週返診追蹤，當疾病持續或復發 (即符合在治療條件標準時)可追加注射。

^{B)} 在第24週之前，均接受假性治療。於第24週，若符合在治療條件標準，則接受EYLEA 2 mg，隨後每4週返診追蹤，若疾病持續或復發(即符合在治療條件標準時)可追加注射。有六位受試者在第24週前退出試驗，因此未接受任何EYLEA治療。

圖5：MYRROR試驗：依照治療組別自基期至第48週的視力平均變化(全樣本分析、LOCF)



所有可評估的次群組中得到的療效結果，均與整體族群的療效結果一致。

老年病患

在myopic CNV試驗中，隨機分配到EYLEA治療組的病患約有36% (33/91)年齡在65歲以上，約有10% (9/91)年齡在75歲以上。

4.2 藥動學特性

EYLEA為玻璃體內注射給藥，可在眼內發揮局部作用

吸收/分佈

玻璃體內注射後，afibercept會從眼睛緩慢吸收進入全身性循環，在全身性循環中主要與VEGF形成不活化、穩定的複合物；然而，只有“游離afibercept”才能和內源性VEGF結合。

以密集取樣方式針對6位病患所進行的藥物動力學次試驗顯示，玻璃體內注射2 mg後的1至3天內，游離afibercept的最高血漿濃度(全身最大濃度[C_{max}])很低，平均約為0.02 微克/ 毫升 (範圍0至0.054)，而且幾乎所有病患在給藥後2週，就無法偵測到。當每4週玻璃體內注射1次，afibercept並不會在血漿中累積。

動物模式中，與抑制全身VEGF生物活性達50%所需的afibercept濃度相較，游離afibercept平均最高血漿濃度約低50至500倍，當游離afibercept濃度達到約10微克/毫升時，觀察到血壓變化，在濃度下降至低於約1微克/毫升時血壓回復基期標準。在一項健康受試者試驗中，估計病患接受2 mg玻璃體內注射後，與達到全身VEGF最大結合的一半(2.91微克/毫升)所需的afibercept濃度相較，游離afibercept平均最高血漿濃度低100倍以上。因此，全身性藥效學反應如血壓變化是不太可能的。這些藥動學結果符合CRVO與DME與BRVO與mCNV病患藥動學子試驗的結果，血漿游離afibercept平均C_{max}範圍為0.03至0.05 µg/mL，個別數值不超過0.14 µg/mL。隨後，游離afibercept的血漿濃度一般於一週內降至低於或接近定量下限；所有病患於4週後下次給藥前達到不可測得濃度。

一項myopic CNV病患的藥動學次試驗確認這些藥動學結果(一位病患血漿游離afibercept的C_{max}為0.027 mcg/mL；一般於一週內降至低於或接近定量下限。

排除

Eylea是一種治療用蛋白質，未曾進行過藥物代謝研究

游離afibercept會與VEGF結合形成一個穩定的不活化複合物。如同其他大蛋白質一樣，可預期是藉由蛋白質分解代謝將游離和結合的afibercept排除。

腎功能不全病患

Eylea未曾特別針對腎功能不全病患執行試驗。

VIEW2試驗中對病患進行藥物動力學分析，40%為腎功能不全病患(24%為輕度、15%為中度、1%為重度)，每4或8週進行玻璃體內注射後，活性藥物的血漿濃度並無差異。

GALILEO試驗中CRVO病患及VIVID^{DME}試驗中DME的病患也觀察到類似的結果。

MYRROR試驗中的myopic CNV病患也觀察到類似的結果。

4.3 臨床前安全性資料

非臨床重複劑量毒性試驗中，只有當全身暴露量大體超過以預定臨床劑量採玻璃體內注射時的最大人體暴露量時，方有觀察到反應，顯示該反應與臨床使用的相關性極低。

接受afibercept玻璃體內治療的猴子，於全身暴露量超過最大人類暴露量的情況下，觀察到鼻甲骨呼吸道出現上皮腐爛及潰瘍。游離afibercept的C_{max}和曲線下面積(AUC)，與玻璃體內注射2 mg劑量後在人眼觀察到的對應數值相比較，其全身暴露量分別高出200倍和700倍。猴子接受NOAEL 0.5 mg/眼(eye)時，其C_{max}和AUC較人類玻璃體內注射2 mg之暴露量分別高出約42倍和56倍。

Afibercept未曾進行過致突變性或致癌性的試驗。

胚胎發育試驗中，懷孕兔子以靜脈注射(3至60 mg/kg)或以皮下注射(0.1至1 mg/kg)的afibercept作為固定效果，母鼠無發現不良作用的劑量(NOAEL)分別為3 mg/下面積1 mg/kg。在胚胎發育方面，無發現不良作用的劑量(NOAEL)尚未被確認。根據0.1 mg/kg的劑量下所測得之游離afibercept的C_{max}和AUC，並與玻璃體內注射2 mg劑量後人體內觀察到的對應數值相比較，其全身暴露量分別高出約17倍和10倍。

於猴子以靜脈注射afibercept (劑量範圍3至30 mg/kg)的6個月試驗評估雄性及雌性生殖力，所有劑量下均觀察到由雌性生殖荷爾蒙變化引起的無月經或月經失調，並觀察到精子形態及活動力的變化。根據3 mg/kg的靜脈注射劑量下所測得之游離afibercept的C_{max}和AUC，並與玻璃體內注射2 mg劑量後人體內觀察到的暴露量相比較，其全身暴露量分別高出約4,900倍和1,500倍。所有變化均具可逆性。

5. 藥劑特性

5.1 賦形劑

Polysorbate 20

Sodium dihydrogen phosphate, monohydrate (for pH adjustment)

Disodium hydrogen phosphate, heptahydrate (for pH adjustment)

Sodium chloride

Sucrose

Water for injection

5.2 配伍禁忌
無相容性試驗結果，此藥品不得與其他醫療藥品混用。

5.3 有效期間

2年

5.4 特殊保存注意事項

請冷藏保存(2°C至8°C)。

請勿冷凍。

將藥瓶裝於外盒中，避免光線直射。

使用前，未開封的Eylea藥瓶可在室溫(25°C以下)放置長達24小時。打開藥瓶後，請在無菌環境下繼續操作。

5.5 容器性質與成分

藥瓶(第一型玻璃)內裝100微升溶液，並有瓶塞(彈性橡膠)及1支18 G過濾針頭。

包裝：瓶裝附過濾針頭，100支以上盒裝

5.6 棄置與其他處理的特殊注意事項

每個藥瓶僅可供單次使用。

由於藥瓶含有多於建議劑量(50微升)的體積(100微升)，注射前必須將藥瓶中部分的藥物丟棄。

注射前應目視檢查溶液中是否有任何外來顆粒物質和/或變色情形，或外觀有變化。若觀察到任何上述情況，請將此藥品丟棄。

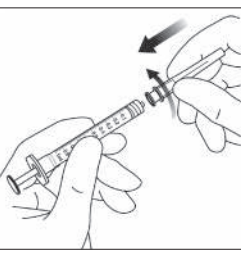
進行玻璃體內注射，應使用30-gauge x ½英吋的注射針頭。

瓶裝之使用說明：

1. 取下塑膠蓋並消毒瓶裝之橡膠塞外部的部分。

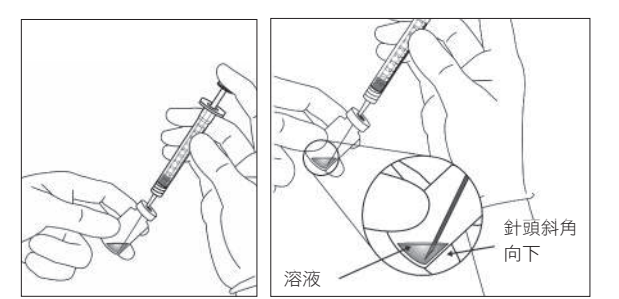


2. 從包裝中取出18 gauge、5微米的過濾針頭，將過濾針頭轉上1 mL無菌針筒的Luer接頭。



3. 將過濾針頭插入瓶裝膠塞中心點，直到針頭完全插入瓶裝中，同時尖端可觸及瓶裝的底部或底部邊緣。

4. 使用無菌技術將EYLEA瓶裝中的內容物全部抽出至針筒內，保持瓶裝直立，可稍微傾斜瓶裝以完全抽出內容物。為了避免吸入空氣，應確認過濾針頭的斜角已浸入液體中。在抽取過程中持續傾斜瓶裝，以確保過濾針頭的斜角浸在液體中。

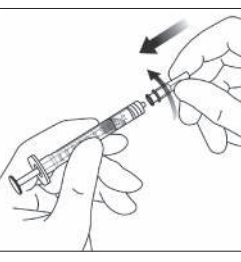


5. 在抽取瓶裝溶液時，應確保活塞分向後抽回，以完全抽出過濾針頭

6. 從針筒上取下過濾針頭，並以適當方式丟棄過濾針頭。

備註：過濾針頭並非使用於玻璃體內的注射。

7. 使用30-gauge x ½英吋的注射針頭，並轉繫於針筒的Luer接頭，以將注射針頭連接於針筒上。

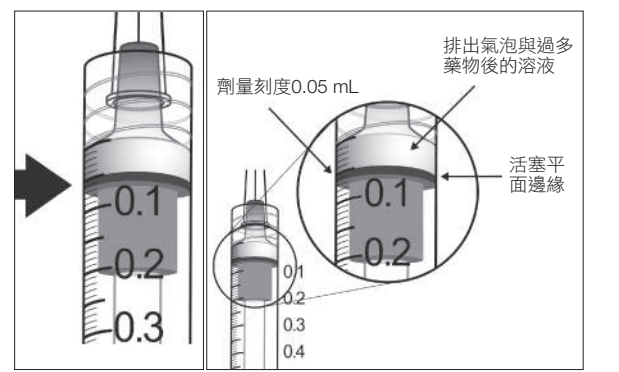


8. 準備注射EYLEA時，將塑膠的針頭保護套取下。

9. 以針頭向上的方式握住針筒，檢查針筒中是否有氣泡。若有氣泡，用手指輕敲針筒，直到氣泡升到頂端為止。



10. 慢慢地將推桿推推，將所有氣泡及多餘的藥物排出，並使推桿頂部與針筒上0.05 mL的刻度對齊。



11. 每個藥瓶僅可供單次使用。任何未使用之藥物或廢棄物應依據當地法規要求予以丟棄。

製造廠：Vetter Pharma-Fertigung GmbH & Co. KG
廠 址：Eisenbahnstrasse 2-4, 88085 Langenargen, Germany

原料藥及半成品(bulk)製造廠：Regeneron Pharmaceuticals, Inc

廠 址：81 Columbia Turnpike, Rensselaer, New York 12144, USA

包裝廠：Bayer Pharma AG

廠 址：(Post Address) D-13342 Berlin, Germany

(Street Address) Muellerstrasse 178, D-13353 Berlin, Germany

藥 商：台灣拜耳股份有限公司

廠 址：台北市信義路五段7號54樓

電 話：(02) 8101-1000

Version: CCDS 10/Apr 2016/TW08