



采視明瓶裝注射液

Eylea aflibercept (rch) 40 mg/mL solution for intravitreal injection vial

衛署菌疫輸字 第 000936 號

限由醫師使用

版本日期 2023-04-11

1 性狀

1.1 有效成分及含量

1 mL注射用溶液含40 mg aflibercept*。

每瓶含100微升，相當於4 mg aflibercept。提供單次劑量含2 mg aflibercept可用量 50微升。

*融合蛋白含有由人類VEGF接受體1與2的胞外區域與人類免疫球蛋白(IgG1) Fc部位融合而成，以重組去氧核糖核酸(DNA)技術於中國倉鼠卵巢(CHO) K1細胞所製成。

完整的賦形劑，詳見章節1.2。

1.2 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

1.3 劑型

注射溶液劑(注射劑)

1.4 藥品外觀

本溶液為澄清、無色至淡黃色的等滲透壓溶液。

2 適應症

- 適用於治療血管新生型(溼性)年齡相關性黃斑部退化病變。
- 中央視網膜靜脈阻塞(CRVO)續發黃斑部水腫所導致的視力損害。
- 糖尿病黃斑部水腫(DME)所導致的視力損害。
- 分支視網膜靜脈阻塞(BRVO)續發黃斑部水腫所導致的視力損害。
- 治療病理性近視(pathological myopia, PM)續發的脈絡膜血管新生(choroidal neovascularization, CNV)所導致之視力損害。

3 用法及用量

3.1 用法用量

- **血管新生型(溼性)年齡相關性黃斑部退化病變(wAMD)**

Eylea的建議劑量為2 mg aflibercept，相當於50微升。

EYLEA治療以每個月注射一次(每4週一次)連續3劑作為起始療法，接著每2個月注射一劑(8週)。根據醫師對視力和/或解剖學結果的判斷，治療間隔可維持每2個月一次或利用治療與延長投藥間隔療程(treatment-and-extend dosing regimen)進一步延長投藥間隔，逐漸延長注射間隔維持穩定的視力和/或解剖學結果。治療與延長投藥間隔療程為每次以2或4週的間距延長注射間距以維持

穩定的視力和/或解剖學結果。若視力和/或解剖學結果惡化，應視情況縮短治療間隔。每次注射之間隔期間不須進行監測，根據醫師判斷，監測回診時程可較注射回診頻繁。目前尚未研究超過4個月以上(16週)或短於4週的注射治療間隔(請參閱「藥效藥理特性」)。

• **分支或中央視網膜靜脈阻塞(BRVO或CRVO)續發黃斑部水腫**

Eylea的建議劑量為2 mg aflibercept，相當於50微升。

初始治療後每個月治療一次，兩次劑量治療間隔不短於1個月。

倘若病人的視力和解剖學結果顯示連續的注射治療並未改善視力，則建議停止治療。

每月治療持續至達到最佳視力和/或無疾病活性徵兆表現為止，可能需要連續三次或三次以上的每月注射。

治療可接續利用治療與延長療程來逐漸延長注射間隔，以維持穩定的視力和/或解剖學結果；然而，目前沒有足夠的資料來決定治療間隔時間的長度。如果視力和/或解剖學結果惡化，應相對地縮短治療間隔時間。

臨床治療醫師應根據個別病人的反應來決定其監測與治療時程。

監測疾病惡化的方式，包括臨床檢查、功能性檢驗或影像技術[例如：光學同調斷層掃描(optical coherence tomography) 或螢光血管攝影術(fluorescein angiography)]。

• **糖尿病黃斑部水腫**

Eylea的建議劑量為2 mg aflibercept，相當於50微升。

Eylea治療開始時為每個月注射1劑，連續注射5劑，之後則為每2個月注射1劑。

在Eylea初始治療12個月後，基於醫師對視力和/或解剖學結果的判斷，其治療間隔時間可以延長，如採用治療與延長療程，治療間隔通常遞增兩週以維持穩定的視力和/或解剖學結果。超過4個月以上治療間隔資料有限。

如果視力和/或解剖學結果惡化，應相對地縮短治療間隔時間。

監測時程應由臨床治療醫師決定，可能比給藥時程更為頻繁。

若視力與解剖結果顯示病人未因持續治療而受益，應停用Eylea。

目前尚未研究短於4週的注射治療間隔(請參閱「藥效藥理特性」)。

• **病理性近視(pathological myopia, PM)續發的脈絡膜血管新生(choroidal neovascularization, CNV)**

玻璃體內單次注射2 mg aflibercept (0.05mL)，應定期檢查視力以及/或解剖學參數，當視力和影像結果顯示疾病持續、惡化或復發時，可追加注射。注射至同一眼球內的給藥間隔應至少為一個月或以上。在病理性近視續發的脈絡膜血管新生之臨床試驗中，多數的病人在接受治療的一年內，可能只需要一到三次的注射治療，而有些病人可能需要更頻繁的治療。

3.2 調製方式

每個藥瓶僅可供單次使用。從單一玻璃藥瓶內抽出多次劑量可能會增加汙染與後續感染風險。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。

過濾針頭

BD Blunt Filter (Fill) Needle過濾針頭不可用於皮膚注射。

使用前請勿高溫高壓滅菌。

非致熱原性，使用前請檢查包裝，包裝損毀請勿使用。

本產品於使用後請依照當地法規丟棄於合法之尖銳物收集盒。

警告：重複使用本產品可能造成感染或其他傷害。

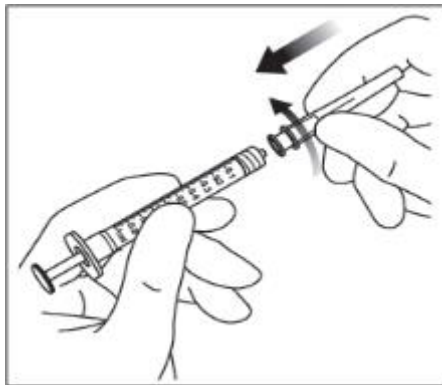
進行玻璃體內注射，應使用30-gauge x ½英吋的注射針頭。

瓶裝之使用說明：

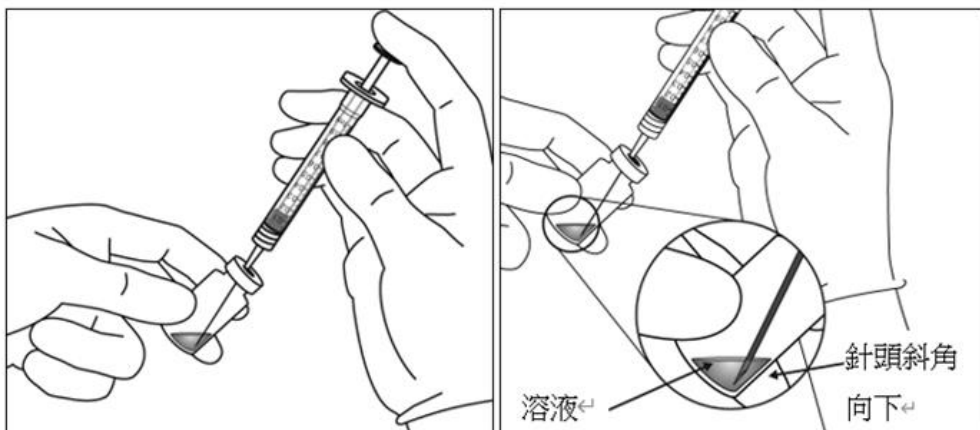
1. 取下塑膠蓋並消毒瓶裝之橡膠塞外部的部分。



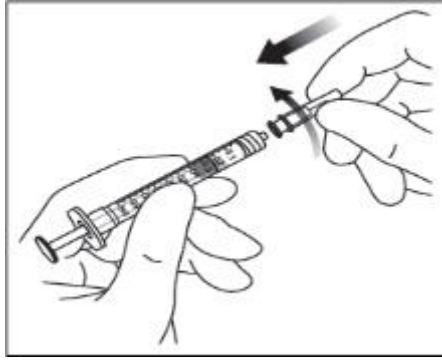
2. 從包裝中取出18 gauge、5微米的過濾針頭，將過濾針頭轉上1mL無菌針筒的Luer接頭。



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。

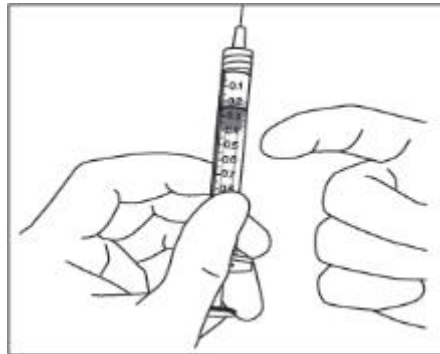


5. 在抽取瓶裝溶液時，應確保活塞充分向後抽回，以完全抽回過濾針頭。抽取後，瓶內任何未使用的產品必須丟棄。
6. 從針筒上取下過濾針頭，並以適當方式丟棄過濾針頭。 **備註：**過濾針頭並非使用於玻璃體內的注射。
7. 使用30-gauge x ½英吋的注射針頭，並轉緊於針筒的Luer接頭，以將注射針頭連接於針筒上。

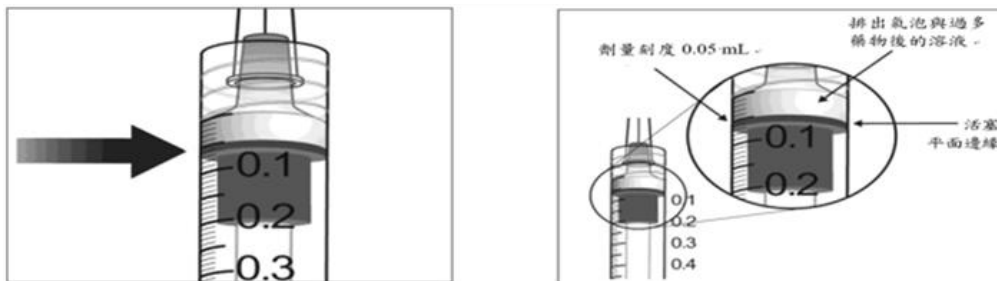


8. 準備注射EYLEA時，將塑膠的針頭保護套取下。

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. 慢慢地將推桿往上推，將所有氣泡及多餘的藥物排出，並使推桿平坦邊緣與針筒上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。

3.3 特殊族群用法用量

腎功能不全/肝功能不全

無針對Eylea用於腎功能不全/肝功能不全病人，進行過特定的試驗。

可用資料並未顯示這些病人需要調整Eylea的劑量(詳見章節11)。

老年人

無特殊的需求。

兒童

尚未確立EYLEA使用於兒童及青少年的安全性及療效。無Eylea使用於兒童的溼性AMD和CRVO和DME與BRVO與 mCNV適應症之相關使用經驗。

4 禁忌

對活性物質 aflibercept 或章節 1.2 所列的任何賦形劑過敏。活動性或疑似眼部或眼周感染。

活動性重度眼內發炎。

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 警語及注意事項

5.1 警語/注意事項

玻璃體內注射相關反應

玻璃體內注射劑，包括使用Eylea，可能與眼內炎、眼內發炎、裂孔性視網膜剝離、視網膜剝離及醫源性創傷型白內障有關(詳見章節8.1)。當使用Eylea時，必須採用適當的無菌注射技術。此外，在注射後該週應監測病人，以在發生感染時及早治療。應指示病人立即通報任何眼內炎或任何上述事件的症狀而無延遲。

玻璃體內注射於60分鐘內，曾觀察到眼內壓升高，包括使用Eylea(詳見章節8.1)。對於青光眼控制不佳的病人必須特別注意(當眼內壓 ≥ 30 mmHg時請勿注射Eylea)。所有病人，都必須監測眼內壓及視神經頭處的灌注，並採用適當的處置。

致免疫原性

與所有治療用蛋白質一樣，使用EYLEA治療的病人可能發生免疫反應(詳見章節8.1)。應指示病人通報任何眼內發炎的徵兆或症狀，例如：疼痛、畏光或發紅，這些可能為過敏引起的臨床徵兆。

全身性反應

曾通報玻璃體內注射VEGF抑制劑後發生全身性不良事件，包括非眼球出血及動脈血栓栓塞事件；這些事件可能與VEGF的抑制作用有關且具有理論風險性。

關於6個月內曾有中風、短暫性腦缺血發作或心肌梗塞的CRVO或DME或BRVO或mCNV病人，接受治療的安全性資料有限。應謹慎治療此類病人。

其他

如同其他濕性AMD與CRVO和DME與BRVO與mCNV的玻璃體內抗VEGF治療，下列敘述亦適用：

- 雙眼同時投予Eylea治療的安全性與療效，尚未進行完整性研究(請見第12節)。若同時進行雙眼治療，可能會提高全身性暴藥量，而增加全身性不良事件的風險。
- 合併使用其他抗VEGF(血管內皮生長因子)劑。目前未有Eylea合併使用其他全身性或眼用抗VEGF藥品的資料。
- 使用抗VEGF治療濕性AMD後發生視網膜色素上皮細胞剝離相關風險因子，包括大範圍和/或高度視網膜色素上皮剝離。當開始使用Eylea治療，應小心有視網膜色素上皮細胞剝離之風險因子的病人。
- 發生裂孔性視網膜剝離(rhegmatogenous retinal detachment)或第3或4期黃斑部裂孔的病人應暫停治療。
- 發生視網膜破裂的事件，應暫時停用藥物，且在破裂經適當修復前不應重新開始治療。
- 發生下列情形，應暫時停用藥物且在下一次的排定治療前不應重新開始治療：
 - 相較於最後一次視力評估，最佳矯正視力(BCVA)減退 ≥ 30 個字母；
 - 包括中央窩視網膜下出血，或，如出血面積 \geq 整個病變面積的50%。
- 已進行或計畫進行眼內手術，應於之前或後28天內暫時停用藥物。
- 懷孕時不宜使用Eylea，除非潛在效益高於對胎兒可能的風險(詳見第6.1節)。
- 具生育能力之婦女應於治療期間採用有效之避孕措施，直到最後一劑玻璃體內注射 aflibercept後至少3個月為止(詳見第6.3節)。

- 對於缺血性、慢性CRVO與BRVO的治療經驗有限。對於顯示不可逆視力功能喪失臨床病徵的病人，不建議此治療。

5.3 操作機械能力

注射或眼睛檢查可能會暫時干擾視力，Eylea注射對駕駛能力及操作機械能力會有微許影響。病人在視力功能充分恢復以前，不應駕駛或操作機械。

6 特殊族群注意事項

6.1 懷孕

目前並無afibercept用於懷孕婦女的資料。

動物研究顯示具有胚胎-胎兒毒性(詳見章節10.3)。

雖然眼球注射後的全身暴露量非常低，Eylea仍不應於懷孕期間使用，除非潛在效益大於胎兒的潛在風險。

6.2 哺乳

目前未知afibercept是否會分泌至人體乳汁中。哺乳時用藥不能排除對嬰兒的風險性。

Eylea不建議於哺乳期間使用。必須將哺乳對嬰兒的效益及婦女治療的效益納入考量，再決定是否停止哺乳或停止Eylea治療。

6.3 有生育能力的女性與男性

育齡

育齡婦女應於治療期間採用有效之避孕措施，直到最後一劑玻璃體內注射afibercept後至少3個月為止(詳見章節第5.1)。

生育

動物試驗結果顯示，高全身暴露量afibercept會使雄性及雌性生殖力受損(詳見章節10.3)。在眼球注射後的低全身暴露量下，預計這類反應不會發生。

7 交互作用

不曾進行過交互作用試驗。

8 副作用/不良反應

8.1 臨床重要副作用/不良反應

安全性概況摘要

共由3,102名接受EYLEA治療的病人組成8項第3期試驗的安全性族群。其中，有2,501名病人以建議劑量2 mg進行治療。且其餘601位病人以0.5 mg於VIEW試驗內進行治療。

針對玻璃體內注射EYLEA的病人，發生與注射程序相關的嚴重不良反應頻率低於1/2,400，這些反應包括眼內炎、視網膜剝離、創傷性白內障、白內障、玻璃體剝離及眼內壓升高(請參閱第「警語及注意事項」節)。

最常見的不良反應(至少5%的EYLEA治療病人)為結膜出血(25.0%)、眼睛疼痛(10.2%)、白內障(7.6%)、眼內壓升高(7.5%)、玻璃體剝離(7.4%)與玻璃體漂浮物(6.9%)。

8.2 臨床試驗經驗

不良反應列表

根據8個第III期試驗，以下安全性資料為所有的不良反應，這些不良反應可能與注射過程或藥品有關。不良反應依系統器官分類分別列出，頻率則使用慣用名詞：

非常常見(≥ 1/10)、常見(≥ 1/100至 < 1/10)、不常見(≥ 1/1,000至 < 1/100)、罕見(≥ 1/10,000至 < 1/1,000的病人)。

表1：第III期試驗病人所通報的治療中產生藥物不良反應

系統器官分類	非常常見	常見	不常見	罕見		
免疫系統疾病			過敏 ^{***}			
眼睛疾病	結膜出血 眼睛疼痛 視力下降	視網膜色素上皮撕裂* 視網膜色素上皮剝離* 視網膜退化 玻璃體出血 白內障 皮質性白內障 核性白內障 囊下白內障 角膜糜爛 角膜損傷 眼內壓升高	視力模糊 飛蚊症 角膜水腫 玻璃體剝離 注射部位疼痛 眼中有異物感 淚液分泌增加 眼瞼水腫 注射部位出血 結膜充血 眼充血	眼內炎** 視網膜剝離 視網膜撕裂 葡萄膜炎 虹膜炎 虹膜睫狀體炎 皮質性白內障	晶狀體混濁 角膜上皮缺損 前房閃光 角膜水腫 注射部位刺痛感 眼睛感覺異常 眼瞼刺痛感	創傷性白內障 玻璃體炎 前房積膿 失明

*) 已知情況與溼性AMD有關，僅於溼性AMD試驗中發現

**) 細菌培養為陽性及陰性反應的眼內炎

***) 包括過敏反應

特定不良反應的說明

在溼性AMD第III期試驗中，使用抗血栓藥劑治療的病人有較高的結膜出血發生率。使用ranibizumab及使用Eylea治療的病人，其發生率增加的情形差不多。

動脈血栓栓塞事件(ATE)與全身性VEGF的抑制有關。理論上玻璃體內注射VEGF抑制劑後有發生動脈血栓栓塞事件之風險。

動脈血栓栓塞事件(ATE)如同抗血小板試驗研究(Antiplatelet Trialists' Collaboration, APTC)標準中的定義，包括非致命性心肌梗塞、非致命性中風，或血管性死亡(包括不明原因的死亡)。在為期96週的第3期溼性AMD試驗(VIEW1和VIEW2)中，試驗期間內相較於ranibizumab治療組的3.2% (595位中有19位)，Eylea治療之合併病人組的發生率為3.3% (1,824位中有60位) (詳見章節12)。

APTC標準定義動脈血栓栓塞事件(ATE)的發生率在DME臨床試驗(VISTA^{DME} 和 VIVID^{DME})之前100週，其Eylea治療組發生率為6.4% (578位中有37位)，控制組之發生率為4.2% (287位中有12位) (詳見章節12)。

在CRVO試驗中(GALILEO和COPERNIUS)動脈血栓栓塞事件(ATE)的發生率，在76/100週試驗期間病人至少使用1次治療為0.6%(317位中有2位)，相較於病人接受假性治療只有1.4% (142位中有

2位)。

在BRVO試驗(VIBRANT)的52週試驗期間接受EYLEA治療病人，發生APTC定義之動脈血栓栓塞事件(ATE)的發生率為0% (91名中0名)，相較之下，雷射對照組為2.2% (92名中有2名，其中有1名曾接受Eylea作為救援治療)。

在myopic CNV試驗(MYRROR)48週試驗期間，接受EYLEA治療病人發生APTC定義之動脈血栓栓塞事件(ATE)的發生率為1.1% (91位中有1位)，對照組則為0% (31位中有0位)。

與所有的治療用蛋白質一樣，Eylea可能具有免疫原性。

9 過量

臨床試驗中劑量曾使用高達4 mg，每個月注射1次，並曾使用8 mg發生藥物過量的個別案例。

增加注射體積造成藥物過量，可能使眼內壓增加。因此，發生藥物過量時應監測眼內壓，且若醫師認為有必要，應開始適當的治療。

10 藥理特性

10.1 作用機轉

血管內皮生長因子-A(VEGF-A)和胎盤生長因子(PlGF)屬於血管生成因子中VEGF的一部分，可作為內皮細胞有絲分裂、趨化作用及血管通透性因子。VEGF藉由與內皮細胞表面2種接受體的酪胺酸激酶(VEGFR-1和VEGFR-2)結合而產生作用。PlGF僅會與VEGFR-1結合，VEGFR-1同時也存於白血球的表面。這些接受體受到VEGF-A過度活化，可能導致病理性的新生血管和過度的血管通透性。在這些過程，PlGF可與VEGF-A產生協同作用，並促進白血球浸潤及血管發炎。

10.2 藥效藥理特性

藥物類別：眼科/抗新生血管增生藥物

解剖治療化學分類碼(ATC代碼)：S01LA05

Aflibercept是一種重組融合蛋白質，含有由人類VEGF接受器1與2的胞外區域與人類免疫球蛋白(IgG1) Fc部位融合而成。

Aflibercept是以重組去氧核糖核酸(DNA)技術於中國倉鼠卵巢(CHO) K1細胞所製成。

Aflibercept作為一種可溶性誘餌接受體，會與VEGF-A及PlGF結合且親合力高於其自然接受體，進而抑制這些同源VEGF接受體的結合與活化。

藥效學作用

• 血管新生型(溼性)年齡相關性黃斑部退化病變(wAMD)

濕性AMD的特徵為病理性的脈絡膜血管增生(CNV)。從CNV滲漏的血液和細胞液可能導致視網膜增厚或視網膜水腫和/或視網膜下/內出血，造成視力喪失。

病人接受Eylea治療(每個月注射1次，連續注射3次，之後則為每2個月注射1次)，視網膜厚度在開始治療後很快地減少，平均CNV病變面積亦減少，此和每個月使用ranibizumab 0.5 mg治療的結果一致。

VIEW1試驗中，眼底斷層掃描(OCT)測得的平均視網膜厚度減少(第52週時，Eylea試驗組每2個月2 mg治療及ranibizumab試驗組每個月0.5 mg治療，相對地，其厚度減少分別為：-130及-129微米)。在第52週時，VIEW2試驗中以OCT測得的平均視網膜厚度亦減少(Eylea試驗組每2個月2 mg治療及ranibizumab試驗組每個月0.5 mg治療，相對地，其厚度減少分別為：-149及-139微米)。

試驗的第2年，CNV面積的縮減和視網膜厚度的減少通常可繼續維持。

ALTAIR試驗納入未接受過治療的日本濕性AMD病人，試驗結果與VIEW試驗相近，該試驗以3劑每月1次EYLEA 2 mg注射劑為初起劑量，接著隔2個月後注射一劑，然後根據事先預定義條

從基期開始 視網膜厚度 的平均變化	-14 5	-457	-38 2	-413	-343	-390	-16 9	-449	-21 9	-424	-30 6	-389
LS平均差 ^{A,B, C)}		-312		-28		-45		-239		-167		-44
(95% CI)		(-38 9, -2 34)		(-12 1, 6 4)		(-14 2, 5 3)		(-28 6, -1 93)		(-21 7, -1 18)		(-99, 10)
p值		p < 0.00 01		p = 0.54 60		p=0. 3661		p < 0.00 01		p < 0.00 01		p=0. 1122

A) Eylea 2 mg Q4組減去對照組的差值

B) LS：最小平方平均值差和信賴區間(CI)係以ANCOVA模型為基礎，共同變數為基期，治療組別、地區(COPERNICUS為美國和世界其他國家，GALILEO為歐洲和亞洲/太平洋地區)、基期BCVA分類為各項因子(> 20/200和≤ 20/200)

C) COPERNICUS試驗中，對照組在第24週到第52週期間，每4週視需要接受Eylea治療

D) COPERNICUS試驗中，對照組和Eylea 2mg組從第52週開始到第88週，每4週視需要接受Eylea 2mg治療

E) GALILEO試驗中，對照組和Eylea 2mg組從第52週開始到第68週，每8週視需要接受Eylea 2mg治療

• 糖尿病黃斑部水腫

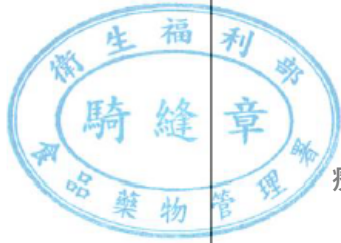
糖尿病黃斑部水腫是糖尿病視網膜病變的後果，其特性為血管通透性增加以及視網膜微血管損傷，可能造成的視力喪失。

依據視網膜斷層掃描(OCT)評估，接受Eylea治療的病人，絕大多數為第二型糖尿病病人，於展開治療後不久即可觀察到視網膜型態上(中央視網膜厚度[CRT])出現快速且強烈的反應。

Eylea治療組自基期至第52週的CRT在統計上表現出顯著較佳的平均變化且持續至第100週。

表3： VIVID^{DME}試驗於第52週與第100週的藥效學參數(以最終觀察值推估法[LOCF]進行全樣本分析)

療效結果	VIVID ^{DME}			VIVID ^{DME}		
	52週			100週		
	EYLEA 2 mg Q8 A) (N = 135)	EYLEA 2 mg Q4 (N = 136)	活性對 照 (雷射) (N = 1 32)	EYLEA 2 mg Q8 A) (N = 135)	EYLEA 2 mg Q4 (N = 136)	活性對 照 (雷射) (N = 1 32)
CRT分數自基期以來的平均變化(標準差)	-192.4 (1 49.89)	-195.0 (1 46.59)	-66.2 (138.9)	-195.8 (1 41.75)	-211.8 (1 50.87)	-85.7 (145.8)



療效結果

	VIVID ^{DME}			VIVID ^{DME}		
	52週			100週		
	EYLEA 2 mg Q8 A) (N = 135)	EYLEA 2 mg Q4 (N = 136)	活性對 照 (雷射) (N = 1 32)	EYLEA 2 mg Q8 A) (N = 135)	EYLEA 2 mg Q4 (N = 136)	活性對 照 (雷射) (N = 1 32)
			9)			4)
LS平均差 ^{A,B} (97.5% CI) p值	-142.8 (-179.3, - 106.3) p < 0.000 1	-157.0 (-190.9, - 123.1) p < 0.000 1		-126.8 (-164.6, - 89.0) p < 0.000 1	-154.4 (-189.1, - 119.7) p < 0.000 1	

A) P值與CI值是基於ANCOVA模型所得之LS平均值，ANCOVA模型是以基期數值作為共變數，並納入治療組別與病史(心肌梗塞或腦中風)等自變項。

B) 差異為EYLEA組減去活性對照(雷射)組

CRT: 中央視網膜厚度

LS: 從共變數分析(ANCOVA)得到的最小平方

CI: 以常態近似法算出的信賴區間(CI)

表4: VISTA^{DME}試驗於第52週與第100週的藥效學參數(以最終觀察值推估法[LOCF]進行全樣本分析)

療效結果	VISTA ^{DME}			VISTA ^{DME}		
	52週			100週		
	EYLEA 2 mg Q8 A) (N = 15 1)	EYLEA 2 mg Q4 (N = 15 4)	活性對 照 (雷射) (N = 15 4)	EYLEA 2 mg Q8 A) (N = 15 1)	EYLEA 2 mg Q4 (N = 15 4)	活性對 照 (雷射) (N = 15 4)
CRT分數自基期以來的 平均變化(標準差)	-183.1 (1 53.50)	-185.9 (1 50.68)	-73.3 (1 76.72)	-191.1 (1 60.66)	-191.4 (1 80.01)	-83.9 (1 79.29)
LS平均差 ^{A,B} (97.5% C I) p值	-113.47 (-144.19,- 82.75) p < 0.000 1	-110.78 (-141.34, -80.22) p < 0.000 1		-110.99 (-142.94, -79.04) p < 0.000 1	-104.89 (-139.58, -70.21) p < 0.000 1	

A) P值與CI值是基於ANCOVA模型所得之LS平均值，ANCOVA模型是以基期數值作為共變數，並納入治療組別與病史(心肌梗塞或腦中風)等自變項。

B) 差異為EYLEA組減去活性對照(雷射)組

CRT: 中央視網膜厚度

LS: 從共變數分析(ANCOVA)得到的最小平方

CI: 以常態近似法算出的信賴區間(CI)

VIOLET 試驗在Eylea 2 mg治療開始後每個月注射1劑、連續注射5劑，之後則為每2個月注射1劑，治療至少一年後，比較治療 DME 的三種不同給藥療程。在試驗的第 52 週和第 100 週，即治療的第二年和第三年，治療和延長 (T&E)、依需要 (PRN) 和 2Q8組 的 CRT 平均變化在臨床上相似，分別為第 52 週時-2.1、2.2 和 -18.8 微米，第100週時為 2.3、-13.9 和 -15.5 微米。

• 分支視網膜靜脈阻塞(BRVO)續發黃斑部水腫

BRVO會發生視網膜缺血，致使VEGF釋放，使緊密接合變得不穩定，並促使內皮細胞增生。VEGF向上調控與血管視網膜障壁的崩解有關，且增加血管的通透性，造成視網膜水腫、刺激內皮細胞生長與血管新生。

在VIBRANT試驗的前24週內，接受EYLEA治療的病人(每個月注射1次，持續6個月)在型態上有持續、快速且明顯的反應(由OCT評估中央視網膜厚度[CRT])。平均CRT的改善情形可持續到第52週。由於按計劃書EYLEA療程固定為每4週進行1次玻璃體內注射，直到第24週，解剖學資料未被用於影響治療的決定。

在VIBRANT試驗中，將第24週OCT評估的視網膜厚度與基期相比較，當作次級療效指標之一，EYLEA治療組在統計上較為優異。

• 近視引起的脈絡膜血管增生(myopic CNV)

近視引起的脈絡膜血管增生(myopic CNV)為成人病理性近視喪失視力的常見原因。病理性近視的眼球通常過度伸長，也有其他的病理性組織變化，例如視網膜色素上皮變薄與缺損、漆裂樣紋(lacquer cracks)與Bruch氏膜破裂、脈絡膜血管增生、視網膜下出血與脈絡膜萎縮。由於Bruch氏膜破裂的結果，myopic CNV會發展出傷口癒合機制，同時也顯現病理性近視中最嚴重受損的狀態。

接受EYLEA治療的病人(開始治療時注射1次，如果疾病持續或復發時，應當追加劑量)於開始治療後以OCT評估之視網膜厚度減少，且平均CNV病灶範圍也降低。EYLEA組自基期至第24週的CRT平均變化，相對於對照組於統計上具有顯著的差異。

10.3 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量超過以預定臨床劑量採玻璃體內注射後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aflibercept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糜爛及潰瘍。游離aflibercept的 C_{max} 和曲線下面積(AUC)，與玻璃體內注射2 mg劑量後在人類觀察到的對應數值相比較，其全身暴露量分別約高出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。

Aflibercept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1mg/kg)的aflibercept會造成胎兒毒性。母體無發現不良作用的劑量(NOAEL)分別為3 mg/kg或1mg/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aflibercept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 aflibercept (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 aflibercept 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。

11 藥物動力學特性

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，aflibercept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²游離aflibercept²才能和內源性VEGF結合。

以密集取樣方式針對6位病人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aflibercept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)，而且幾乎所有病人在給藥後2週，就無法偵測到。當每4週玻璃體內注射1次，aflibercept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aflibercept濃度相較，游離aflibercept平均最高血漿濃度約低50至500倍，當游離aflibercept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，估計病人接受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/毫克)所需的aflibercept濃度相較，游離aflibercept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病人藥動學子試驗的結果，血漿游離aflibercept平均 C_{max} 範圍為0.03至0.05ug/mL，個別數值不超過0.14ug/mL。隨後，游離aflibercept的血漿濃度一般於一週內降至低於或接近定量下限；所有病人於4週後下次給藥前達到不可測得濃度。

一項myopic CNV病人的藥動學次試驗確認這些藥動學結果(一位病人血漿游離aflibercept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aflibercept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aflibercept排除。

腎功能不全病人

Eylea未曾特別針對腎功能不全病人執行試驗。

VIEW2試驗中對病人進行藥物動力學分析，40%為腎功能不全病人(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病人及VIVID DME試驗中DME的病人都觀察到類似的結果。

MYRROR試驗中的myopic CNV病人也觀察到類似的結果。

12 臨床試驗資料

· 血管新生型(溼性)年齡相關性黃斑部退化病變(AMD)

2個針對溼性AMD病人的隨機分配、多中心、雙盲、活性對照試驗中，已評估Eylea的安全性與療效。此2個試驗(VIEW1和VIEW2)，共計2,412位病人使用治療並完成療效評估(1,817位使用Eylea)。在各試驗中，病人均依1:1:1:1的比例被隨機分配到4個用藥療程之一：

1) 最初3劑每月劑量後，每8週注射Eylea 2 mg (Eylea 2Q8)；

- 2) 每4週注射Eylea 2 mg (Eylea 2Q4) ;
 3) 每4週注射Eylea 0.5 mg (Eylea 0.5Q4) ; 以及
 4) 每4週注射ranibizumab 0.5 mg (ranibizumab 0.5Q4) 。

病人年齡為49歲至99歲間，平均年齡為76歲。

試驗的第二年，病人繼續使用最初隨機分配到的劑量，但可依據視力及解剖學評估結果決定用藥時程，用藥間隔為試驗計畫書規定的4至12週。再治療判斷標準如下：

- 以視網膜斷層攝影(OCT)，相較於先前檢查之最低值，視網膜中央增厚 ≥ 100 微米，或
- 相較於先前最佳視力評估，視力減退 ≥ 5 ETDRS字母，並合併視網膜斷層攝影(OCT)檢測出再發液體，或
- 以視網膜斷層攝影(OCT)檢測新出現或持續性的液體，或
- 出現典型的新生血管，或
- 螢光血管造影術(FAG)檢測出現新或持續血管滲漏，或
- 新的黃斑部出血，或
- 與先前注射已間隔達12週

再治療標準由參與臨床試驗執行醫師判斷。

此2個試驗，主要療效指標係採用符合計畫書資料分析，採用維持視力(指第52週時相較於基期損失視力減退15個字母)的病人比例。

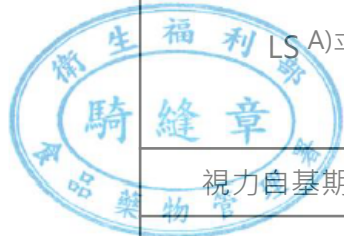
VIEW1試驗中，Eylea 2Q8治療組在第52週時有95.1%的病人維持視力，相較於ranibizumab 0.5Q4組有94.4%的病人。Eylea治療組不劣於ranibizumab 0.5Q4組，且具有臨床相等性。

VIEW2試驗中，Eylea 2Q8治療組在第52週時有95.6%的病人維持視力，相較於ranibizumab 0.5Q4組有94.4%的病人。Eylea治療組不劣於ranibizumab 0.5Q4組，且具有臨床相等性。

VIEW1和VIEW2試驗的合併分析結果如下表格及圖表所示。

表5：第52週(主要分析)和第96週時的療效結果；VIEW1和VIEW2試驗的合併數據^{B)}

療效結果	Eylea 2Q8 ^{E)} (最初3劑每月劑量後， 每8週注射EYLEA 2 mg) (n = 607)		Ranibizumab 0.5Q4 (每4週注射 ranibizumab 0.5 mg) (n = 595)	
	第52週	第96週 ^{G)}	第52週	第96週 ^{G)}
從基期後的平均注射次數	7.6	11.2	12.3	16.5
第2年間(第52至96週)的平均注射次數		4.2		4.7
視力維持正常的病人比例(<15 BCVA ^{A)} 字母視力減退) (符合計畫書資料分析)	95.33% ^{B)}	92.42%	94.42% ^{B)}	91.60%
差值 ^{C)} (95% CI) ^{D)}	0.9% (-1.7, 3.5) ^{F)}	0.8% (-2.3, 3.8) ^{F)}		
依據ETDRS ^{A)} 字母分數評分標準，自基期平均變化量	8.40	7.62	8.74	7.89



LS ^{A)} 平均值差異(ETDRS字母) ^{C)} (95% CI) ^{D)}	-0.32 (-1.87, 1.23)	-0.25 (-1.98, 1.49)		
視力自基期改善至少15個字母的病人比例	30.97%	33.44%	32.44%	31.60%
差值 ^{C)} (95% CI) ^{D)}	-1.5% (-6.8, 3.8)	1.8% (-3.5, 7.1)		

A) BCVA：最佳改善視力

ETDRS：治療糖尿病視網膜病初期治療試驗

LS：從共變數分析(ANCOVA)得到的最小平方

B) 全分析人群(FAS)、最後觀察值推估(LOCF)，除了第52週時視力維持正常的病人百分比為使用符合計畫書資料分析(PPS)

C) 差值為Eylea組減去ranibizumab組。正值表示Eylea治療較佳。

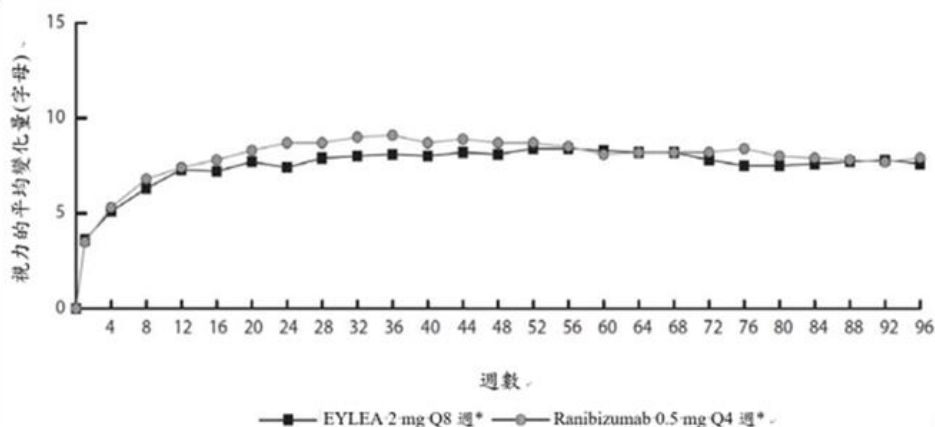
D) 以常態近似法算出的信賴區間(CI)

E) 接受3劑每個月1次之劑量治療開始後

F) 信賴區間完全高於10%以上，Eylea不劣於ranibizumab

G) 從第52週開始，所有試驗組均以調整後的每季治療範例治療，可依據預訂的再治療標準，每4週1次、且不得低於每12週1劑的頻率

圖1、VIEW1和VIEW2試驗的合併數據之視力自基期至第96週的平均變化



*) 自基期至第52週，接受3劑每個月1次之劑量後，每8週使用Eylea。自基期至第52週，每4週使用ranibizumab 0.5 mg。從第52週開始，所有試驗組均以調整後的每季治療範例治療，可依據預訂的再治療標準，最多每4週1次、且不得低於每12週1次的頻率。

第96週時，Eylea 2Q8組中自基期以來視力改善至少15個字母的病人比例為33.44%，ranibizumab 0.5Q4組則為31.60%。

VIEW1及VIEW2試驗的合併資料分析中，Eylea在事先定義的次要療效指標「國家眼科研究所視力功能問卷(NEI VFQ-25)」上相較於基期的改變具臨床意義。這類變化的幅度與已發表試驗中的情況類似，相當於最佳矯正視力(BCVA)增加15個字母。

第52週時，Eylea及對照藥品ranibizumab間自基期以來的NEI VFQ-25總分及次量表(近距活動、遠距活動及視力特定依賴[vision-specific dependency])變化，並未呈現出具臨床意義的差異。

2個試驗中均證實所有劑量組的平均脈絡膜新生血管(CNV)面積縮小。

各試驗中及合併分析中所有可評估次組(如年齡、性別、人種、基期視力、病灶類型、病灶大小)的療

效結果均與整體族群的結果一致。

試驗的第2年，療效通常可維持到第96週時的最後評估。

試驗的第2年，有2至4%的病人需要每月注射藥劑；1/3的病人需要至少1次的注射，且該注射間隔為1個月。

ALTAIR為96週多中心、隨機分配、開放性、第4期試驗，試驗對象為247位未接受過治療的濕性AMD日本病人，目的為評估以治療與延長投藥間隔療程(treat-and-extend regimen)之兩種不同調整間隔(2週及4週)授予EYLEA的療效及安全性。

所有病人接受3劑每月1次EYLEA 2 mg，接著隔2個月後注射一劑，第16週時，以1:1的機率將病人隨機分配至兩治療組：1) EYLEA治療與延長投藥間隔2週調整及2) EYLEA治療與延長投藥間隔4週調整。根據計劃書定義之視力和/或解剖學條件延長或縮短間隔，兩治療組的最長治療間隔為16週。主要療效指標為BCVA自基期至第52週的平均變化，次要療效指標為BCVA自基期至第52週未惡化 ≥ 15 個字母的病人比例以及增加至少15個字母的病人比例。

第52週時，EYLEA治療與延長投藥間隔2週調整組的病人自基期平均增加9.0個字母，相較於4週調整組的8.4個字母[字母的LS平均差異(95% CI): -0.4 (-3.8,3.0), ANCOVA]。兩治療組內未惡化 ≥ 15 個字母的病人比例相近(2週調整組為96.7%，4週調整組為95.9%)，第52週時增加 ≥ 15 個字母的病人比例為2週調整組32.5%，4週調整組30.9%。延長治療週期至12週以上的病人比例為2週調整組42.3%，4週調整組49.6%。此外，4週調整組有40.7%的病人延長至間隔16週。截至第52週的最後一次回診時，2週與4週調整組分別有56.8%與57.8%的病人將下一劑注射時間安排至相隔12週以上。眼睛與全身性安全數據與樞紐試驗VIEW1及VIEW2觀察到的安全性相近。

在試驗第二年，療效大致維持到第96週的最後評估，2週調整組自基期平均增加7.6個字母，4週調整組增加6.1個字母。延長治療週期至12週以上的病人比例為2週調整組56.9%，4週調整組60.2%。第96週前的最後回診時，2週和4週調整組分別有64.9%、61.2%的病人將下一劑注射時間安排至相隔12週以上。

於第16與第96週之間，43.1% (n=53)與54.5% (n=67)的病人(分別為2週及4週調整組)延長治療間隔最長達16週至少一次。這些病人中，96.2% (n= 51 of 53)於第2週調整的病人與77.6% (n=52 of 67) 於第4週調整的病人維持16週的間隔直到試驗結束。在第96週試驗期間，41.5% (n=51)及46.3% (n=57)的病人(2週及4週調整組)已達到16週的最長治療間隔。

2週和4週調整組的病人，治療第二年的注射次數平均分別為3.6和3.7次。兩年的治療期間，病人平均接受10.4次注射。

ARIES是一項為期104週的多中心、隨機、開放標籤、主動對照試驗，對象為269名未接受過治療的濕性AMD病人，目的為評估治療和延長療程的療效和安全性方面在開始治療後連續3次每月給藥後即開始治療和延長療程然後延長至2個月的治療間隔，相較於在治療第一年後開始治療和延長療程的不劣性。

ARIES試驗也依據試驗主持人的決定探索需要比每8週更頻繁治療的病人百分比。在269名病人中，62名病人在試驗過程中至少接受一次更頻繁的給藥。此類病人留在研究中並依據試驗主持人的最佳臨床判斷接受治療，但頻率不低於每4週一次，之後可以再次延長治療間隔。決定更頻繁治療後的平均治療間隔為6.1週。在試驗過程中至少需要一次密集治療的病人第104週的BCVA低於未接受密集治療的病人，並且從基線到研究結束的BCVA平均變化為 $+2.3 \pm 15.6$ 個字母。在更頻繁治療的病人中，85.5%的病人保持視力，即惡化少於15個字母，19.4%的病人獲得了15個或更多字母。治療頻率較每8週一次頻繁的病人之安全性概況與VIEW1和VIEW2中的安全性數據相當。

PLANET試驗為一項隨機分配、雙盲、多中心、偽對照組控制、第IIIb/IV期試驗(PLANET)，比較EYLEA單一療法相較於EYLEA合併救援性光動力療法(PDT)，試驗對象為333位未接受過治療的徵候性黃斑部足型脈絡膜血管病變(PCV)(濕性AMD亞型)病人，診斷方法為循血綠攝影法(ICGA)。^[1]所有

病人均接受3劑每月1次EYLEA 2 mg注射，然後以1:1機率隨機分配至兩治療組：1) EYLEA 2 mg合併偽對照組PDT (n = 157)或2) EYLEA 2 mg合併有效PDT (n = 161)，僅於符合救援條件時才提供PDT。兩治療組的病人均每2個月接受一劑EYLEA 2 mg注射，於第52至96週注射之間隔可依據試驗主持人的判斷一次延長一或兩週。符合救援治療的病人每個月接受一劑EYLEA 2 mg注射合併有效或偽對照PDT。視力與解剖學結果允許時，可逐漸延長救援病人的治療間隔至每2個月一次。符合救援治療資格的依據為BCVA改善不佳、OCT發現積水證據以及ICGA出現活性息肉證據。

主要療效指標為BCVA自基期至第52週的平均變化，次要療效指標為BCVA自基期至第52週未惡化 ≥ 15 個字母的病人比例。

第52週時，在完整分析族群中，接受EYLEA合併偽對照PDT的病人自基期平均增加10.7個字母，接受EYLEA合併有效PDT病人的10.8個字母[LS平均字母數差異(95% CI): -0.7 (-2.9,1.6), ANCOVA]。未惡化 ≥ 15 個字母的病人比例為EYLEA合併偽對照PDT組97.5%以及EYLEA合併有效PDT組96.9% [CMH %調整差異 (95%CI): 0.6 (-3.1; 4.3)]，顯示兩治療方法的主要指標(5個字母的NI邊際)及次要指標(7個百分點的NI邊際)均具非劣性。EYLEA合併偽對照PDT組有81.7%的病人無活性息肉證據，EYLEA合併積極PDT組有88.9%。86.8%的病人第一年不需要接受救援治療。符合PDT救援治療資格病人的數據(n= 42, 13.2%)未顯示合併使用verteporfin PDT與EYLEA(n=23)相較於EYLEA單一療法(n=19)具額外BCVA效益。但是，在第一年時，符合接受救援治療資格的人數有限，不容進行正式的統計檢驗，因此無法就這個次族群進行不劣性的確認。直到第96週時，符合接受救援治療的病人數增加到54位(17.0百分比)以及不劣性療效在這個次族群獲得確認，但須注意病人數少於原先預計分析所需人數。眼睛與全身性安全數據與樞紐試驗VIEW1及VIEW2觀察到的安全性相近。

在試驗第二年，第96週的評估療效，如自基期至第96週所測量的BCVA平均變化以及次要療效指標(BCVA未惡化 ≥ 15 個字母的病人比例)，大致和第52週的結果相近。

在試驗第二年，療效大致可維持到第96週的最後評估。

EYLEA 合併偽對照組 PDT 組增加的 ETDRS 字母數，不劣於 EYLEA 合併有效PDT 組 (+10.7 vs +9.1, P = 0.48)。

EYLEA 合併偽對照組 PDT 組和 EYLEA 合併有效 PDT 組，在 ICGA 上出現息肉狀病灶完全復原的病人比例，在第 52 週 (相差 -6.0% ; 95% CI , -17.8 至 -5.9 ; P = 0.32) 和第 96 週 (相差 3.5% ; 95% CI , -7.9 至 14.9 ; P = 0.55) 都沒有差異。

不過，EYLEA 合併偽對照組 PDT 組的息肉狀病灶完全復原的病人比例，第 52 週為 38.9%，第 96 週減少為 33.1%；EYLEA 合併有效 PDT 組第 52 週為 44.8%，第 96 週減少為 29.1%。

兩個治療組在第 96 週時，沒有活動性息肉狀病灶的人數都很高：EYLEA 合併偽對照組 PDT 組有 110 人 (82.1%) 未發現活動性息肉狀病灶證據，EYLEA 合併有效 PDT 組有 125 人 (85.6%)。這些結果與先前第 52 週報告的結果相近。

在 96 週治療期間，EYLEA 合併偽對照組 PDT 組和 EYLEA 合併有效 PDT 組的病人，總計 EYLEA 注射平均次數分別為 12.7次和12.6 次 (兩組在 0-52 週期間平均 8.1 次，在 52-96 週期間平均 4.6 次)。

未觀察到新的安全性疑慮。

老年族群

臨床試驗隨機分配到Eylea治療的病人約有89% (1,616/1,817)年齡在65歲以上，且約有63% (1,139/1,817)年齡在75歲或以上。

· 中央視網膜靜脈阻塞(CRVO)續發黃斑部水腫

在2個針對CRVO續發黃斑部水腫病人的隨機分配、多中心、雙盲、假性對照試驗中，評估EYLEA的安全性與療效。2個試驗(COPERNICUS和GALILEO)中，共有358位病人接受治療並完成療效評估(217位接受EYLEA治療)。在兩個試驗中，以3:2的比例將病人隨機分配至每4週給予1次2 mg EYLEA (2Q4)；或者每4週給予1次假性注射(對照組)，總共給予6次注射。

經過6劑之每月注射後，若病人達到預定的再治療標準即可接受治療，只有GALILEO試驗的對照組病人繼續接受假性注射(持續對照組)直到第52週為止。自此時起，所有病人若達到預定的標準，即可接受治療。

病人年齡介於22歲至89歲間，平均年齡為64歲。

在2個試驗中，主要療效指標為第24週BCVA相較於基期增加至少15個字母的病人比例。

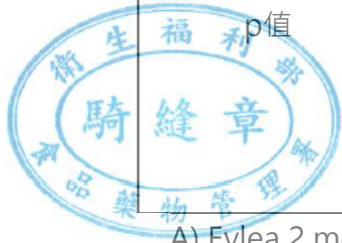
COPERNICUS及GALILEO試驗中的次要療效變數均為第24週時相較於基期的視力變化。

2個試驗中治療組間的差異均以Eylea較佳，且達統計顯著性。在2個樞紐性試驗中，最大視力改善均是在第3個月時達到，之後對視力及中央視網膜厚度的治療效果穩定維持到第6個月。統計顯著差異一直維持到第52週。

COPERNICUS與GALILEO試驗的分析結果如下表格及圖表所示。

表6：COPERNICUS及GALILEO試驗中第24週、第52週和第76/100週時的療效結果(全分析族群，使用LOCFC)

療效結果	COPERNICUS						GALILEO					
	24週		52週		100週		24週		52週		76週	
	對照組 (n=73)	Eylea 2 mg Q4 組 (n=114)	對照組 ^{E)} (n=73)	Eylea 2 mg 組 (n=114)	對照組 ^{E, F)} (n=73)	Eylea ^{F)} 2 mg 組 (n=114)	對照組 (n=68)	Eylea 2 mg Q4 組 (n=103)	對照組 (n=68)	Eylea 2 mg 組 (n=103)	對照組 ^{G)} (n=68)	Eylea ^{G)} 2 mg 組 (n=103)
自基期以來BCVA ^{C)} 增加至少15個字母的病人比例	1 2%	56%	3 0%	55%	23. 3%	49. 1%	2 2%	60%	3 2%	60%	29. 4%	57. 3%
加權後差異 ^{A,B,E)} (95% CI)		44. 8% (33. 0, 5 6.6)		25. 9% (11. 8, 40. 1)		26. 7% (13. 1, 40. 3)		38. 3% (24. 4, 5 2.1)		27. 9% (13. 0, 42. 7)		28. 0% (13. 3, 4 2.6)
p值		p < 0.00 01		p = 0.00 06		p=0. 0003		p < 0.00 01		p = 0.00 04		p=0. 0004
以ETDRS ^{C)} 視力表 字母數測得自基 期以來BCVA的平 均變化(SD)	4.0 (18. 0)	17.3 (12. 8)	3.8 (17. 1)	16.2 (17. 4)	1.5 (17. 7)	13.0 (17. 7)	3.3 (14. 1)	18.0 (12. 2)	3.8 (18. 1)	16.9 (14. 8)	6.2 (17. 7)	13.7 (17. 8)
LS平均差異 ^{A,C,D, E)} (95% CI)		21.7 (17. 4, 2)		12.7 (7.7, 17.7)		11.8 (6.7, 17.0)		14.7 (10. 8, 1)		13.2 (8.2, 18.2)		7.6 (2.1, 13.1)



p值

	6.0)				8.7)			
	p < 0.00 01	p < 0.00 01	p < 0.00 01	p < 0.00 01	p < 0.00 01	p < 0.00 01	p = 0. 0070	

A) Eylea 2 mg Q4週減去對照組的差值

B) 差值及信賴區間(CI)乃是使用Cochran-Mantel-Haenszel (CMH)檢定計算，並依地區(COPERNICUS試驗為美國或世界其他地區，GALILEO試驗為歐洲或亞太地區)及基期BCVA分類(> 20/200及≤ 20/200)調整

C) BCVA：最佳矯正視力

ETDRS：早期治療糖尿病視網膜病變研究

LOCF：最後觀察值推估法

SD：標準差

LS：從共變數分析(ANCOVA)得到的最小均方

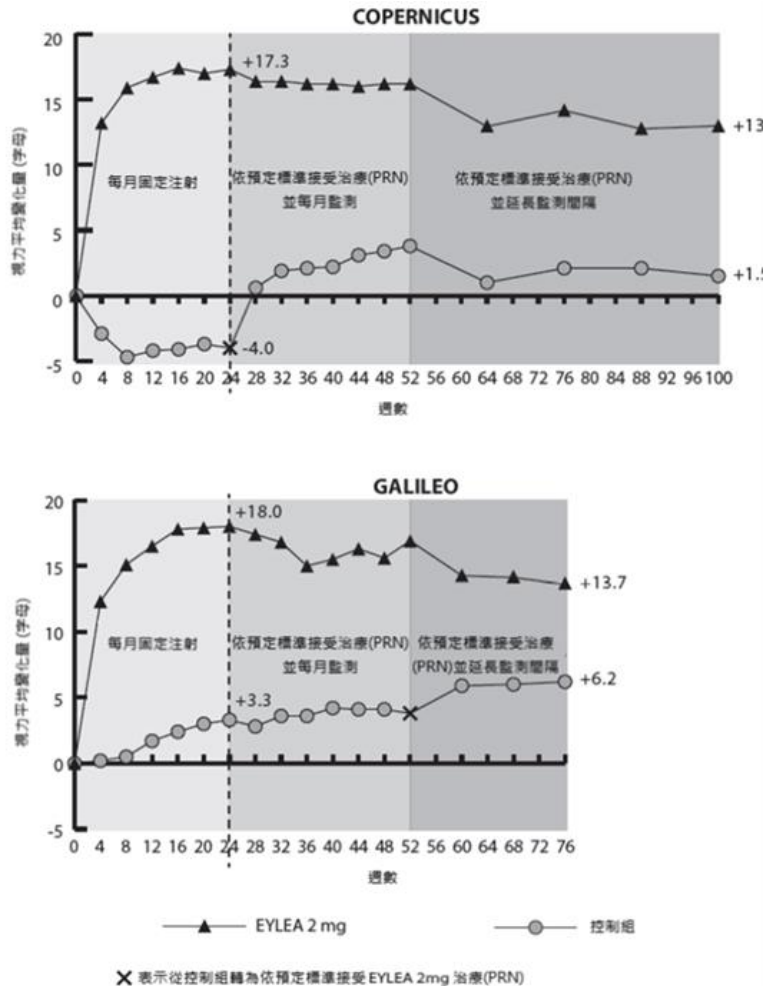
D) LS平均差異及信賴區間是以ANCOVA模型為基礎，以治療組、地區(COPERNICUS試驗為美國或世界其他地區，GALILEO試驗為歐洲或亞太地區)及基期BCVA分類(> 20/200及≤ 20/200)為因子

E) 在COPERNICUS試驗中，第24週至第52週期間對照組病人可依每4週1次之頻率，視需要使用Eylea

F) 在COPERNICUS試驗中，從第52週開始至第88週，對照組及Eylea 2mg組病人均可依每4週1次之頻率，視需要使用Eylea 2 mg

G) 在GALILEO試驗中，從第52週開始至第68週，對照組及Eylea 2mg組病人均可依每8週1次之頻率，視需要使用Eylea 2 mg。

圖2：COPERNICUS及GALILEO試驗中各治療組視力自基期至第52週的平均變化(全分析族群)



GALILEO試驗中Eylea組病人在基期時為灌注(perfusion)的比例很高(86.4% ; n = 89)。第24週主要指標時的灌注率為91.8% (n = 89)。病人大致上均能維持其灌注狀態直到第76週(84.3% ; n = 75)。基期時開始假性治療者且為灌注的比例為79.4% (n = 54)。第24週主要指標時的灌注率為85.5% (n = 47)。第52週時假性治療組病人依預定標準轉換到Eylea治療組，此時有83.7% (n = 41)的病人呈現灌注狀態。病人維持其灌注狀態直到第76週(84.0% ; n = 42)。

COPERNICUS試驗中Eylea組病人在基期時為灌注的比例為67.5% (n = 77)。第24週主要指標時的灌注率為87.4% (n = 90)。第24週後，Eylea組病人即依預定標準接受治療。第100週時，有76.8% (n = 76)的病人呈現灌注狀態。基期時開始假性治療者且為灌注的比例為68.5% (n = 50)。第24週主要指標時的灌注率為58.6% (n = 34)。假性治療組病人從第24週起即符合接受Eylea治療的條件。第52週時為灌注的病人比例升高到83.9% (n = 47)，且大致上可維持到第100週(78% ; n = 39)。

在基期為灌注狀態或不灌注狀態的次族群中，使用Eylea治療對視力功能的效益相近。

在GALILEO及COPERNICUS試驗的合併資料分析中，Eylea在預定次要療效指標「國家眼科研究所視力功能問卷(NEI VFQ-25)」上相較於基期的改變具臨床意義。這類變化的幅度與已發表試驗中的情況類似，相當於最佳矯正視力(BCVA)增加15個字母。

各試驗及合併分析中，在可評估次族群(例如：年齡、性別、人種、基期視力、視網膜灌注狀態與CRVO期間)中得到的療效結果，整體上均與整個族群的療效結果一致。

老年族群

在CRVO試驗中，隨機分配至Eylea治療的病人約有52% (112/217)年齡在65歲以上，並約有18% (38/217)的年齡在75歲以上。

- 糖尿病黃斑部水腫

在2項針對DME病人的隨機分配、多中心、雙盲、活性對照試驗中，評估EYLEA的安全性與療效。總共針對862名接受隨機分配與治療的病人進行療效評估，絕大多數的病人為第二型糖尿病病人。其中，576名病人於二項試驗(VIVID^{DME}與VISTA^{DME})中隨機分配至EYLEA組。在各試驗中，病人均依1:1:1的比例被隨機分配到3個用藥療程之一：

- 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人可接受額外治療：EYLEA組病人可接受雷射，雷射組病人可接受EYLEA。


病人年齡介於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		
	EYL EA 2 m g Q 8 A) (N = 1 35)	EYL EA 2 m g Q 4 (N = 1 36)	活 性 對 照 (雷 射) (N= 13 2)	EYL EA 2 m g Q 8 A) (N = 1 35)	EYL EA 2 m g Q 4 (N = 1 36)	活 性 對 照 (雷 射) (N= 13 2)	EYL EA 2 m g Q 8 A) (N = 1 51)	EYL EA 2 m g Q 4 (N = 1 54)	活 性 對 照 (雷 射) (N= 15 4)	EYL EA 2 m g Q 8 A) (N = 1 51)	EYL EA 2 m g Q 4 (N = 1 54)	活 性 對 照 (雷 射) (N= 15 4)
以ETDRS ^{E)} 字母分數評估自基期以來的BCVA平均變化(SD)	10.7	10.5	1.2	9.4	11.4	0.7	10.7	12.5	0.2	11.1	11.5	0.9
LS平均差 ^{B,C,E)} (97.5% CI)	9.1 (6.3, 11.8)	9.3 (6.5, 12.0)		8.2 (5.2, 11.3)	10.7 (7.6, 13.8)		10.4 5 (7.7, 13.2)	12.1 9 (9.4, 15.0)		10.1 (7.0, 13.3)	10.6 (7.1, 14.2)	
自基期以來最佳矯正視	3 3%	3 2%	9%	31. 1%	38. 2%	12. 1%	3 1%	4 2%	8%	33. 1%	38. 3%	13. 0%



力(BCVA) E) 至少增加15 個字母的病 人比例												
	2	2		19.	26.		2	3		20.	25.	
調整後差異 D, C, E)	4%	3%		0%	1%		3%	4%		1%	8%	
(97.5% CI)	(13. 5, 3 4.9)	(12. 6, 3 3.9)		(8.0, 29. 9)	(14. 8, 3 7.5)		(13. 5, 3 3.1)	(24. 1, 4 4.4)		(9.6, 30. 6)	(15. 1, 3 6.6)	

A) 以5劑每月劑量開始給予治療後

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VISTA^{DME}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

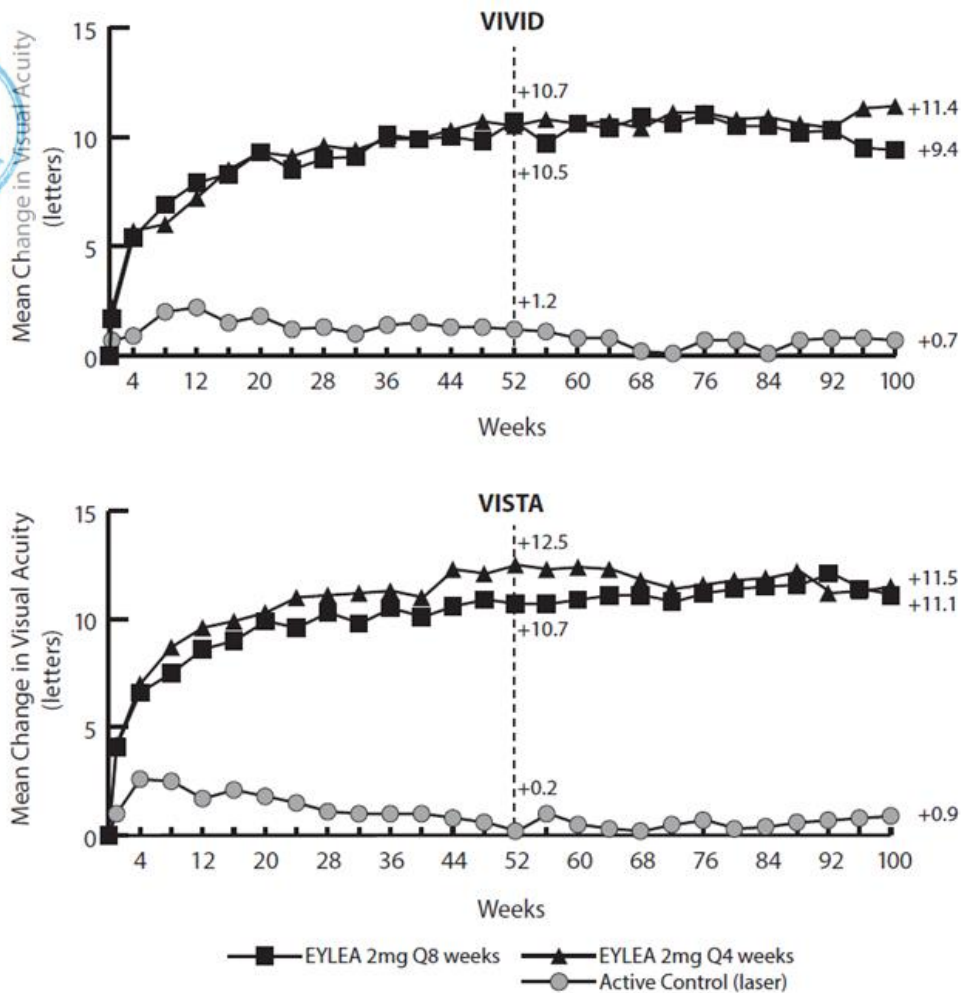
SD：標準差

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}試驗中的27.7%與29.1%的2Q8病人以及7.5%與14.3%的雷射對照組病人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、基期糖化血色素(HbA1c)、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%)病人之前曾接受抗VEGF治療，並有3個月以上的廓清期。參與試驗前曾接受VEGF抑制劑治療的次群組病人其治療效果近似於參與試驗前未曾接受VEGF抑制劑的病人。

患有雙側疾病的病人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組病人接受雙側EYLEA注射直到第100週；在VIVID^{DME}試驗中，有97名(35.8%) EYLEA組病人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；aflibercept至第52週 aflibercept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aflibercept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%的病人獲得至少視力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。

VIOLET 是一項為期 100 週的多中心、隨機、開放標籤、主動對照試驗，在Eylea 2 mg治療開始後每個月注射1劑，連續注射5劑，之後則為每2個月注射1劑，治療至少一年後比較治療 DME 的三種不同給藥療程。該試驗評估了Eylea 2 mg採用治療與延長間隔(T&E，其中給藥間隔保持至少 8 週，並根據臨床和解剖結果逐漸延長)、根據需要給藥(PRN，其中患者每 4 週觀察一次，並根據臨床和解剖結果在需要時注射)及每 8 週(2Q8)給藥在第二年和第三年療程的不劣性。

主要療效指標(BCVA 從基線到第 52 週的變化)於T&E 組為 0.5 ± 6.7 個字母，PRN 組為 $1.7 \pm$

6.8 個字母，而 2Q8 組為 0.4 ± 6.7 個字母，達到統計不劣性 ($p < 0.0001$ for both comparisons; NI margin 4 個字母)。從基線到第 100 週的 BCVA 變化與第 52 週的結果一致：T&E 組為 -0.1 ± 9.1 個字母，PRN 組為 1.8 ± 9.0 個字母，而 2Q8 組為 0.1 ± 7.2 個字母。2Q8fix、T&E 和 PRN 組在 100 週內的平均注射次數分別為 12.3、10.0 和 11.5 次。

3 個治療組的眼部和全身安全性概況全與樞紐性試驗 VIVID 和 VISTA 中觀察到的狀況相似。在 T&E 組中，注射間隔的延長和縮短由試驗主持人自行決定，試驗中建議遞增 2 週。

老年病人

在 DME 第 III 期試驗中，隨機分配到 EYLEA 治療組的病人約有 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)病人進行的隨機分配、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(VIBRANT)共計 181 位病人接受治療並完成療效評估(91 位使用 EYLEA 治療)。試驗中，以 1:1 的比例將病人隨機分配至每 4 週給予 1 次 EYLEA 2 mg (2Q4)，總共注射 6 次，之後為每 8 週給予一次 EYLEA 2mg，直到第四十八週(EYLEA 組)；或者於基期給予雷射光凝集治療，再於十二週後依據需要再行給予，最短雷射治療間隔為十二週(雷射對照組)。自第二十四週開始，雷射對照組病人若符合事先訂定的標準，可接受 EYLEA 救援治療(rescue treatment)，EYLEA 救援治療為每 4 週給予一次 EYLEA 2mg 共三個月，之後為每 8 週給予一次 EYLEA 2mg。

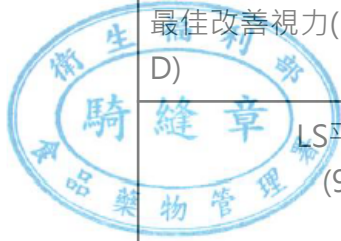
病人年齡為 42 歲至 94 歲間，平均年齡為 65 歲。

在 VIBRANT 試驗中，主要療效指標為第 24 週時最佳改善視力(BCVA)相較於基期增加至少 15 個字母的病人比例。於第 24 週，EYLEA 組在主要療效指標上表現優於雷射對照組。

VIBRANT 試驗的詳細分析結果如下方表格及圖表所示。

表 8：VIBRANT 試驗於第 24 週與第 52 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	VIBRANT 試驗			
	24 週		52 週	
	EYLEA 2 mg Q4 (N = 91)	活性對照 (雷射) (N = 90)	EYLEA 2 mg Q8 (N = 91) ^D	活性對照 (雷射)/EYLEA 2mg ^E (N = 90)
自基期以來最佳改善視力(BCVA)至少增加 15 個字母的病人比例(%)	52.7%	26.7%	57.1%	41.1%
加權差異 ^{A, B} (%) (95% CI) p 值	26.6% (13.0, 40.1) p=0.0003		16.2% (2.0, 30.5) p=0.0296	
以 ETDRS 字母分數評估自基期以來	17.0	6.9	17.1	12.2



最佳改善視力(BCVA)的平均變化(S D)	(11.9)	(12.9)	(13.1)	(11.9)
LS平均差A, C (95% CI) p值	10.5 (7.1, 14. 0) p<0.000 1		5.2 (1.7, 8.7) p=0.003 5 ^F	

A) 差異為EYLEA 2 mg Q4週減去雷射對照組

B) 使用Mantel-Haenszel加權法，並依據區域(北美相較於日本)與基期BCVA類別(> 20/200與≤ 20/200)進行調整，計算出差異以及95%信賴區間(CI)

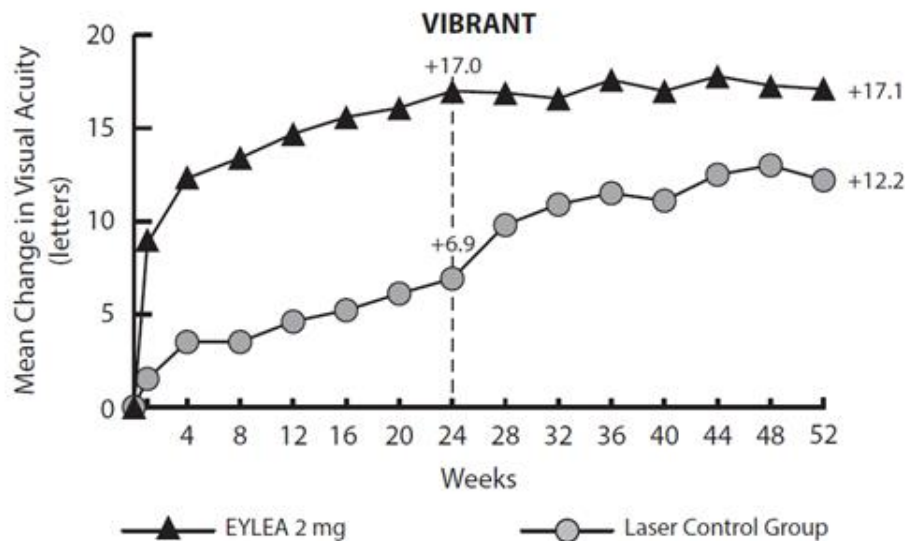
C) 根據ANCOVA模型得出LS平均差與95% CI，以治療群組、基期BCVA類別(> 20/200與≤ 20/200)與區域(北美相較於日本)作為固定效果，以基期BCVA作為共變數。

D) EYLEA組在二十四週後為每8週給予一次EYLEA 2mg，直到第四十八週。

E) 自第二十四週開始，雷射對照組病人若符合事先訂定的標準，可接受EYLEA救援治療，EYLEA救援治療為每4週給予一次EYLEA 2mg共三個月，之後為每八週給予一次EYLEA 2mg。共有67位雷射對照組病人接受EYLEA救援治療。

F) 未校正p值(nominal p-value)

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。

老年病人

在BRVO試驗中，隨機分配到EYLEA治療組的病人約有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)且尚未接受治療病人的隨機分配、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的比例將病人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，原本隨機分配至假性治療組的病人可於第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，原本隨機分配至假性治療組的病人以及原本接受活性治療組的病人均可繼續接受EYLEA注射。

病人年齡為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個字母的病人比例(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>

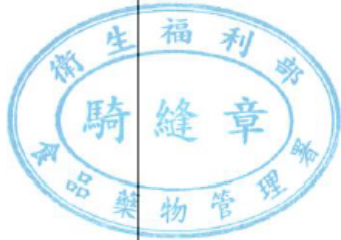
受試者必須符合下列條件一個以上，方可接受藥物的再次治療。

- 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。
- 出現新的或持續的CNV或出血。
- 試驗主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 2m g ^{B)} (N = 90)	假性治療 組 (N = 31)	EYLEA 2m g ^{C)} (N = 90)	假性治療組 / EYLEA 2m g ^{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		9.5 (5.4, 13.7) p < 0.0001	
BCVA ^{E)} 至自基期至少增加15個字母的病人比例	38.9%	9.7%	50.0%	29.0%
加權差異 ^{F, H, J)}	29.2%		21.0%	



療效結果	MYRROR			
	24週		48週	
	EYLEA 2mg ^{B)} (N = 90)	假性治療組 (N = 31)	EYLEA 2mg ^{C)} (N = 90)	假性治療組 / EYLEA 2mg ^{D)} (N = 31)
(95% CI) p值	(14.4, 44.0) p = 0.0001		(1.9, 40.1) p=0.0308	

A) LOCF：最終觀察值推估法

B) 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

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差

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。

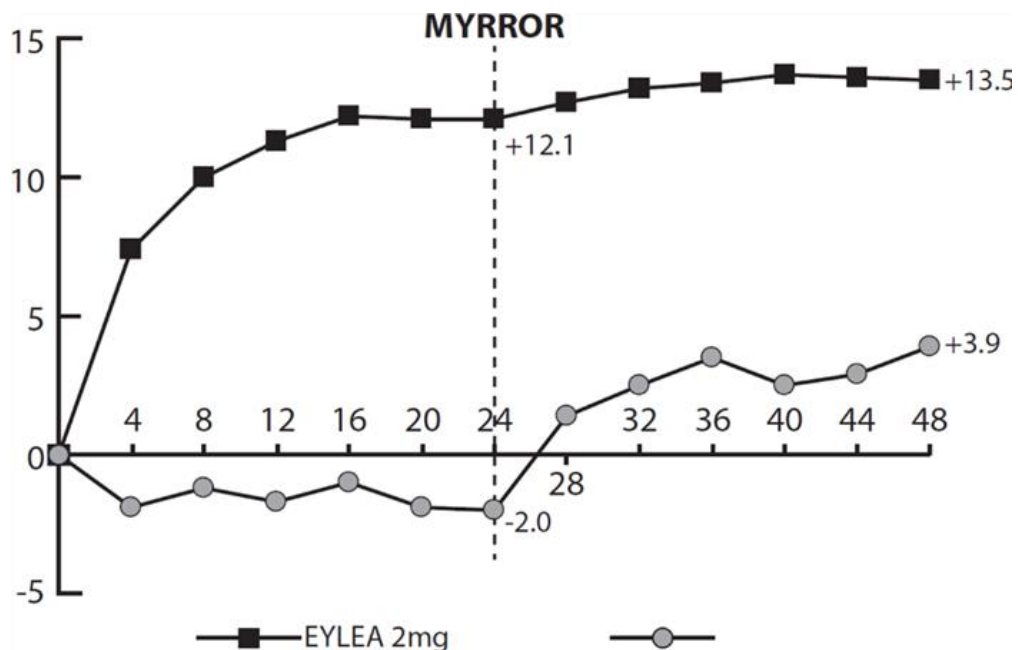
J) 使用Cochran-Mantel-Haenszel (CMH)檢定並依據國家進行調整(country designation)來計算差值與95% CI

表10：MYRROR試驗的注射次數 (48週內，全樣本分析)

EYLEA 2mg注射次數	EYLEA 2mg ^{A)} (N=90) n%	假性治療組/EYLEA 2mg ^{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 2mg，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。
- 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 2mg，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。

老年病人

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

13 包裝及儲存

13.1 包裝

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支以下盒裝

13.2 效期

2年

13.3 儲存條件

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。

15 其他

版本：Version: CCDS 17/Jun 2022/TW014

112.04.11



VETTER PHARMA-FERTIGUNG
GMBH & CO. KG

BAYER AG

REGENERON
PHARMACEUTICALS INC

藥商

台灣拜耳股份有限公司

EISENBAHNSTRASSE 2-4, 88085 LANGENARGEN, GERMANY

(一)POSTAL ADDRESS : D-13342 BERLIN, GERMANY (二)
)STREET ADDRESS : MUELLERSTRASSE 178, D-13353 BERLIN,
GERMANY

81 COLUMBIA TURNPIKE, RENSSELAER, NEW YORK 12144,
USA

台北市信義區信義路5段7號53樓