

Афлиберцепт в лечении заболеваний сетчатки. Обзор клинических исследований

Т.Д. Охоцимская, О.В. Зайцева

ФГБУ «Московский НИИ глазных болезней им. Гельмгольца» Минздрава России

Афлиберцепт — гибридный белок — имитация рецептора VEGF, обладающий пролонгированной активностью. Описаны особенности строения молекулы афлиберцепта и его воздействие на патогенез заболеваний сетчатки. Приведены результаты клинических исследований по изучению эффективности и безопасности афлиберцепта при возрастной макулярной дегенерации (VIEW1, VIEW2), диабетическом макулярном отеке (VISTA, VIVID), макулярном отеке вследствие окклюзии центральной вены сетчатки (GALILEO, COPERNICUS) или ее ветвей (VIBRANT), а также при миопической хориоидальной неоваскуляризации (MYRROR).

Ключевые слова: макулярный отек, сосудистый эндотелиальный фактор роста (VEGF), афлиберцепт.

Российский офтальмологический журнал, 2017; 2: 103-111

Заболевания, связанные с развитием макулярного отека (МО) и неоваскуляризацией, являются одной из серьезнейших медико-социальных проблем в современной офтальмологии. Влажная форма возрастной макулярной дегенерации (ВМД), диабетический макулярный отек (ДМО), окклюзия вен сетчатки (ОВС), миопическая хориоидальная неоваскуляризация (ХНВ) часто становятся причиной существенного снижения зрения и слепоты, в том числе у людей трудоспособного возраста [1–7]. В последние годы установлена важнейшая роль проангиогенных факторов в патогенезе данных заболеваний, прежде всего сосудистого эндотелиального фактора роста (Vascular Endothelial Growth Factor, VEGF), являющегося мощным индуктором ангиогенеза. Действие VEGF опосредуется через тирозинкиназные рецепторы 1-го и 2-го типа — VEGFR-1 и VEGFR-2, присутствующие на поверхности эндотелиальных клеток. Гиперсекреция VEGF приводит к двум основным биологическим эффектам: повышению проницаемости собственных сосудов, что может ассоциироваться с развитием МО, и стимуляции роста новообразованных сосудов. В связи с этим терапия препаратами — ингибиторами VEGF представляется патогенетически обоснованной. Для лечения состояний, связанных с повышением активности VEGF, используется препарат Ранибизумаб (Луцентис®; Novartis), представляющий собой фрагмент моно-

клонального антитела. Клиническая эффективность ранибизумаба у пациентов с МО различного генеза, с ХНВ была доказана в рамках многочисленных клинических исследований. Дальнейший поиск соединений, способных блокировать активность проангиогенных факторов, направленный на оптимизацию длительности и спектра воздействия, привел к разработке молекулы афлиберцепта.

Афлиберцепт (Эйлеа®), ранее известный как VEGF Eye-Trap, представляет собой полностью человеческий гибридный белок — «рецептор-ловушку» [8, 9], специально разработанный для антиангиогенной терапии [8–11]. Молекула афлиберцепта состоит из двух VEGF-связывающих доменов — второго домена VEGF рецептора 1-го типа (VEGFR-1) и третьего домена VEGF рецептора 2-го типа (VEGFR-2) [11], соединенных с Fc-фрагментом человеческого иммуноглобулина G (IgG) [8]. В отличие от моноклональных антител, способных образовывать многомерные иммунные комплексы, афлиберцепт связывает VEGF в очень стабильный инертный комплекс строго в соотношении 1:1, подобно «двум рукам, плотно обхватывающим мяч» [9].

Благодаря своей структуре, афлиберцепт связывает все изоформы VEGF-A с более высокой аффинностью, чем эндогенные рецепторы [8–12]. При этом аффинность афлиберцепта к основному подтипу

VEGF у человека — VEGF-A165 в 100 раз выше, чем у ранибизумаба: коэффициент диссоциации $K_d = 0,49$ пМ и 46 пМ соответственно [11]. Помимо этого, афлиберцепт способен связывать плацентарный фактор роста (PIGF), также вовлеченный в патогенез неоваскулогенеза [11, 13–15].

Молекула афлиберцепта также имеет увеличенный период полувыведения, что позволяет говорить о пролонгировании клинического эффекта. Для оценки продолжительности биологического действия афлиберцепта в сравнении с ранибизумабом была разработана время- и дозозависимая математическая модель. Согласно данной модели, биологическая активность афлиберцепта в дозе 1,15 мг через 79 дней сопоставима с активностью ранибизумаба в дозе 0,5 мг через 30 дней (1,15 мг афлиберцепта эквивалентно 0,5 мг ранибизумаба) [16]. При этом биологическая активность афлиберцепта в дозах 0,5, 2, 4 мг через 73, 83, 87 дней сопоставима с активностью 0,5 мг ранибизумаба через 30 дней после введения [16]. Результаты математической модели согласуются с результатами прямого измерения концентрации VEGF в образцах водянистой влаги пациентов с патологией сетчатки, получавших лечение ранибизумабом или афлиберцептом. Таким образом, продолжительность супрессии VEGF афлиберцептом у пациентов с неоваскулярной ВМД составляет > 71 дня [17], в то время как ранибизумаб блокирует VEGF в течение 36 дней [18] и в течение 34 дней у пациентов с ДМО [19].

Повышенная аффинность афлиберцепта к VEGF, а также возможность связывания другого ростового фактора — PIGF дает ему преимущество перед другими препаратами антиVEGF-терапии. Афлиберцепт может адсорбироваться в системный кровоток в неактивном виде, в виде связанных комплексов. Такие комплексы метаболически нейтральны и не оказывают влияния на системный уровень VEGF [12].

Экспериментальные исследования с интравитреальными инъекциями на различных животных моделях показали, что афлиберцепт проникает во все слои сетчатки при минимальном обнаружении в системном кровотоке [20].

В настоящее время клиническая эффективность и безопасность афлиберцепта изучена при следующих состояниях: неоваскулярной (влажной формы) ВМД, ДМО, МО вследствие окклюзии центральной вены сетчатки и ее ветвей, а также при снижении остроты зрения, вызванном миопической хориоидальной неоваскуляризацией.

Применение афлиберцепта для лечения влажной формы ВМД. В рамках оценки профиля эффективности и безопасности афлиберцепта у пациентов с влажной формой ВМД проведены два международных многоцентровых рандомизированных двойных слепых активно контролируемых клинических исследования III фазы — VIEW1 и VIEW2 [21]. Исследования схожи по дизайну, но отличаются ареалом

проведения. VIEW1 проходило в США и Канаде, VIEW2 — в Европе, на Ближнем Востоке, в Азии и Латинской Америке.

В исследование VIEW1 были включены 1217 пациентов, в исследование VIEW2 — 1240 пациентов. Включению в исследования подлежали пациенты старше 50 лет с ВМД, активными очагами субфовеальной ХНВ любого подтипа, а также пациенты с юкстафовеальными очагами и экссудацией в области фовеа. Площадь активной ХНВ захватывала не менее 50 % площади общего поражения. Максимальная корригированная острота зрения (МКОЗ) составляла от 73 до 25 букв по шкале ETDRS (эквивалент по таблице Снеллена от 20/40 (0,5) до 20/320 (0,06)). Пациенты, которым ранее проводилась антиVEGF-терапия, в исследование не включались. Пациенты были рандомизированы в равных соотношениях на 4 группы для назначения одной из четырех схем лечения. В 3 группах применяли афлиберцепт — в дозе 0,5 мг ежемесячно (группа 0,5q4); в дозе 2,0 мг ежемесячно (группа 2q4); в дозе 2 мг каждые 2 месяца после 3 начальных загрузочных ежемесячных инъекций (группа 2q8). Эти дозы были выбраны на основании сравнительного изучения эффективности разных доз и режимов введения афлиберцепта в исследованиях I и II фаз. Группу сравнения составили пациенты, которым ежемесячно вводили ранибизумаб в дозе 0,5 мг (группа Rq4) [21].

Первичная конечная точка исследований заключалась в сравнении количества пациентов, у которых была обеспечена стабильность зрительных функций к 52-й неделе наблюдения [21]. Вторичными конечными точками были среднее изменение МКОЗ и анатомических показателей толщины в центральной зоне сетчатки (ТЦЗС) по данным ОКТ. Интегрированный анализ первичной конечной точки исследований показал, что частота стабилизации остроты зрения на 52-й неделе наблюдения во всех группах афлиберцепта, в том числе в группе 2q8, сопоставима с показателем в группе ранибизумаба [21]. Анализ вторичных конечных точек показал быстрое улучшение остроты зрения после первой инъекции с последующей стабилизацией к 52-й неделе у пациентов всех клинических групп. Таким образом, средняя прибавка МКОЗ составила в группах афлиберцепта +9,3 буквы (2q4), +8,4 буквы (2q8) и в группе ранибизумаба +8,7 буквы [21]. При этом доля пациентов с улучшением зрения на ≥ 15 букв также сопоставима между группами афлиберцепта и группой ранибизумаба. В группе афлиберцепта 2q8 улучшение зрения на ≥ 15 букв отмечалось у 30,9 % пациентов, а в группе ранибизумаба — у 32,4 % [22]. В отношении уменьшения ТЦЗС во всех группах афлиберцепта были достигнуты схожие результаты в сравнении с группой ранибизумаба [21].

В течение второго года пациенты также оставались под ежемесячным наблюдением, использование препарата соответствовало рандомизации. Инъекции

проводили в режиме Pro Re Nata («по необходимости») в соответствии с заранее определенными критериями возобновления терапии, но не реже одного раза в 3 мес. Минимальный интервал между инъекциями составлял месяц (так называемый ограниченный режим PRN) [21].

К концу 2-го года доля пациентов со стабилизацией зрительных функций в группе афлиберцепта 2q8 не имела статистически значимых различий в сравнении с группой ранибизумаба: 92,4 % против 91,6 % соответственно [22]. В группе лечения афлиберцептом 2q8 (2 мг один раз в 2 мес после 3 загрузочных ежемесячных инъекций) результаты улучшения МКОЗ и анатомических показателей были схожи с группой ранибизумаба 0,5 мг один раз в месяц [22]. При этом пациенты в группе афлиберцепта 2q8 получили в среднем на 5 инъекций меньше, чем пациенты в группе ранибизумаба, за период лечения 96 нед (11,2 и 16,5 инъекций соответственно) [22]. В целом пациенты хорошо переносили афлиберцепт. Было показано, что профиль безопасности в отношении глазных и системных нежелательных явлений в группах афлиберцепта сопоставим с группой ранибизумаба [21].

Представленные результаты доказали, что афлиберцепт является эффективным средством для лечения влажной ВМД с благоприятным профилем безопасности. При этом эффективность афлиберцепта, как при ежемесячном введении, так и при введении один раз в 2 мес после проведения 3 загрузочных ежемесячных инъекций сравнима с эффективностью ранибизумаба в режиме ежемесячных инъекций. Это является важным преимуществом препарата. Интересно отметить, что в исследовании САТТ было показано, что использование ранибизумаба максимально эффективно в режиме ежемесячных инъекций, а при более редких инъекциях, в частности при инъекциях в режиме PRN, эффективность препарата снижается [23, 24]. При этом, несмотря на то, что режим PRN предполагает уменьшение количества инъекций, необходимость в проведении ежемесячных мониторинговых визитов остается. Таким образом, по результатам исследований применения афлиберцепта для терапии влажной формы ВМД оптимальным был выбран режим 2q8 — 3 загрузочные ежемесячные инъекции с последующим мониторингом и инъекциями один раз в 2 мес. Такой режим инъекций позволяет снизить нагрузку на пациента и делает лечение более удобным, как для пациентов, так и для врача.

Применение афлиберцепта при терапии ДМО. Изучение эффективности афлиберцепта в лечении ДМО по сравнению с лазеркоагуляцией проводилось в рамках 2 схожих по дизайну исследований (международное многоцентровое, двойное слепое, рандомизированное, с активным контролем) III фазы — VISTA (США, 54 центра, 466 пациентов) и VIVID (Европа, Япония, Австралия, 73 центра,

406 пациентов) [25]. В исследования были включены пациенты старше 18 лет с сахарным диабетом 1-го или 2-го типа и ДМО с вовлечением центральной зоны сетчатки. МКОЗ исследуемого глаза составляла от 73 до 24 букв по шкале ETDRS [25].

Пациенты были рандомизированы в соотношении 1:1:1 для получения одной из возможных схем лечения: 2 мг афлиберцепта каждые 4 нед (2q4); 2 мг афлиберцепта каждые 8 нед после 5 загрузочных ежемесячных инъекций (2q8) или лазеркоагуляция сетчатки [25]. В группе лазеркоагуляции проводилась симуляция инъекций, в группе инъекций — симуляция лазерного лечения. Лазеркоагуляция сетчатки проводилась не чаще чем один раз в 12 нед. Оценку первичной конечной точки проводили на 52-й неделе. В дальнейшем в обоих исследованиях введение афлиберцепта осуществлялось с использованием одной и той же схемы введения, вплоть до 148-й недели.

Начиная с 24-й недели, при снижении остроты зрения ≥ 10 букв на 2 последовательных визитах или на ≥ 15 букв на любом визите по сравнению с лучшим результатом МКОЗ, выявленном на предыдущих визитах, могла проводиться дополнительная терапия (так называемая «терапия спасения») [25]. В этих случаях в группах афлиберцепта 2q4 и 2q8 проводили лазеркоагуляцию, в группе лазеркоагуляции проводили инъекции афлиберцепта по схеме 2q8 после 5 загрузочных ежемесячных инъекций. В исследовании VISTA «терапия спасения» в группах афлиберцепта потребовалась в 0,7 % (2q8) и 2,6 % (2q4) глаз в сравнении с 31,2 % глаз в группе лазеркоагуляции. В VIVID «терапия спасения» была проведена в 4,4 % (2q4) и 8,1 % (2q8) глаз в группах афлиберцепта в сравнении с 24,1 % глаз в группе лазеркоагуляции [25].

Первичной конечной точкой исследований было изменение МКОЗ по сравнению с исходными показателями на 52-й неделе наблюдений [25]. Вторичные конечные точки включали долю пациентов, достигших улучшения МКОЗ на ≥ 15 букв по таблицам ETDRS, а также среднее изменение ТСЦЗ по данным ОКТ по сравнению с исходными данным [25].

Исследования VIVID и VISTA продемонстрировали, что по всем анализируемым показателям (среднее изменение МКОЗ, снижение ТСЦЗ) введение афлиберцепта было значительно более эффективно, чем лазеркоагуляция в режиме монотерапии. Кроме того, у пациентов, получавших афлиберцепт, улучшение МКОЗ более одной строки наблюдалось уже после 1-й инъекции (к 4-й неделе). К 52-й неделе исследования VIVID среднее улучшение МКОЗ по шкале ETDRS в группах афлиберцепта 2q4 и 2q8 было статистически значимо выше, чем в группе лазеркоагуляции: +10,5, +10,7 против +1,2 буквы соответственно ($p < 0,0001$ для всех групп афлиберцепта в сравнении с лазерным лечением) [25]. В исследовании VISTA также были достигнуты статистически значимые различия между группами афлиберцепта и

лазеркоагуляции: +12,5, +10,7 против +0,2 буквы соответственно ($p < 0,0001$ для всех групп афлиберцепта в сравнении с лазерным лечением) [25].

На 52-й неделе в исследовании VIVID в группах афлиберцепта 2q4 и 2q8 значительно больше пациентов достигли улучшения зрения на ≥ 15 букв, чем в группе лазерной терапии. В группах афлиберцепта 2q4 и 2q8 МКОЗ улучшилась на ≥ 15 букв соответственно, у 32,4 и 33,3 % пациентов против 9,1 % пациентов в группе лазеркоагуляции ($p < 0,0001$) [25]. В исследовании VISTA среди пациентов, которым вводили афлиберцепт, доля пациентов с улучшением зрения на ≥ 15 букв также была значимо выше, чем в группе лазеркоагуляции. В группах афлиберцепта 2q4 и 2q8 зрение улучшилось на ≥ 15 букв, соответственно, у 41,6 и 31,1 % пациентов, тогда как в группе лазерной терапии таких пациентов было 7,8 % ($p < 0,0001$) [25].

В исследованиях VIVID и VISTA в группах афлиберцепта отмечено сохранение достигнутого улучшения зрения к 100-й неделе исследования, и это улучшение оставалось статистически значимым. Таким образом, среднее улучшение МКОЗ от исходного уровня на 100-й неделе в группах лечения афлиберцептом по схемам 2q4 и 2q8 после 5 ежемесячных загрузочных инъекций по сравнению с группой лазерной терапии составило +11,5 и +11,1 буквы против +0,9 буквы ($p < 0,0001$) в исследовании VISTA и +11,4 и +9,4 буквы против +0,7 буквы ($p < 0,0001$) в исследовании VIVID [26]. Доля пациентов с улучшением остроты зрения на ≥ 15 букв по сравнению с исходным уровнем к 100-й неделе была значимо выше в группе афлиберцепта и составила 38,3, 33,1 % против 13,0 % в группе лазеркоагуляции ($p < 0,0001$) в исследовании VISTA; 38,2, 31,1 % против 12,1 % ($p < 0,0001$) в исследовании VIVID [26].

В ходе исследований VIVID и VISTA во всех группах афлиберцепта наблюдалось быстрое и устойчивое улучшение анатомических показателей, а именно уменьшение ТЦЗС. Результаты, достигнутые на фоне применения афлиберцепта, значительно превосходили результаты, достигнутые при проведении лазеркоагуляции ($p < 0,0001$ для всех групп лечения афлиберцептом по сравнению с группой лазерного лечения) [25]. Это статистически значимое уменьшение ТЦЗС в группах афлиберцепта по сравнению с группой лазерной терапии поддерживалось в течение 100 нед наблюдения [26].

Нежелательные явления, как со стороны глаз, так и системные, отмечались редко. Каких-либо клинически значимых различий между группами афлиберцепта и лазеркоагуляции в отношении частоты и характера нежелательных явлений не выявлено [25]. К концу 3-го года исследования не было зарегистрировано никаких новых сигналов относительно профиля безопасности афлиберцепта [27].

В исследованиях III фазы VIVID и VISTA доказана высокая эффективность афлиберцепта при

терапии ДМО, существенно превосходящая результаты в группе лазеркоагуляции, при сопоставимом профиле безопасности. Так, улучшение остроты зрения более одной строки наблюдалось уже после первой инъекции афлиберцепта. При этом около трети пациентов достигли улучшения остроты зрения ≥ 3 строк через 52 нед после начала лечения и сохранили его к концу 2-го года. Достигнутое улучшение как анатомических, так и функциональных показателей сохранялось в течение 148 нед исследования [27]. В рамках исследований режимы 2q4 и 2q8 показали одинаковую эффективность. Однако проактивный режим введения афлиберцепта по схеме 2 мг один раз в 2 мес после 5 загрузочных ежемесячных инъекций снижает частоту необходимых визитов для проведения обследования и уменьшает нагрузку на пациента, связанную с лечением.

Прямое сравнение эффективности антиVEGF-препаратов — афлиберцепта 2,0 мг, ранибизумаба 0,3 мг и бевацизумаба 1,25 мг при ДМО было проведено в рамках Протокола T-исследования DRCR.net [28]. Важно упомянуть, что бевацизумаб не является зарегистрированным для интравитреального введения препаратом и в рамках данного исследования применялся по незарегистрированным показаниям. Кроме того, в исследовании применялась дозировка ранибизумаба 0,3 мг, одобренная FDA в США, в то время как зарегистрированной в Европе и Российской Федерации дозировкой является 0,5 мг. Однако, исходя из данных клинических исследований ранибизумаба, есть основания полагать, что дозировка ранибизумаба 0,3 мг сопоставима по эффективности с дозировкой 0,5 мг при терапии ДМО [29].

По итогам первого года результаты улучшения МКОЗ и анатомических показателей в группе афлиберцепта оказались значимо выше по сравнению с другими препаратами [28]. Особенно заметная разница в пользу афлиберцепта отмечалась в подгруппе пациентов с исходно низкой остротой зрения (ниже 20/40 (0,5)) [28]. Таким образом, в группе афлиберцепта среднее изменение МКОЗ у пациентов с остротой зрения ниже 20/40 составила +18,9 буквы, в то время как в группах ранибизумаба и бевацизумаба изменение МКОЗ составило +14,2 буквы и +11,8 буквы соответственно [28]. При этом большая эффективность афлиберцепта отмечалась уже после первой инъекции препарата [28].

Все 3 препарата сохранили достигнутую эффективность в отношении улучшения зрения к концу 2-го года [30]. Несмотря на то, что статистическая значимость различий между группами афлиберцепта и ранибизумаба к концу 2-го года была утрачена, абсолютные значения среднего изменения МКОЗ оставались выше в группе афлиберцепта. У пациентов с остротой зрения ниже 20/40 среднее улучшение МКОЗ в группе афлиберцепта было +18,1 буквы, а в группах ранибизумаба и бевацизумаба: +16,1 и +13,3

соответственно [30]. Однако в группах бевацизумаба и ранибизумаба отмечалась значимо большая потребность в проведении лазеркоагуляции, предусмотренной протоколом исследования в качестве «терапии спасения», что могло повлиять на результаты 2-го года [30, 31]. Таким образом, в группе афлиберцепта 41 % пациентов потребовалось проведение лазерной коагуляции за 2 года исследования, в то время как в группах ранибизумаба и бевацизумаба лазерная коагуляция требовалась 52 и 64 % пациентов соответственно [30].

При анализе площади под кривой (AUC) в группе афлиберцепта наблюдалось значимое увеличение средней МКОЗ на протяжении 2 лет у пациентов с исходной остротой зрения ниже 20/40. Таким образом, среднее улучшение МКОЗ в группе афлиберцепта составило +17,1 буквы в течение 2 лет в сравнении с +13,6 и +12,1 буквы в группах ранибизумаба и бевацизумаба соответственно. Показатель AUC характеризует среднюю остроту зрения у пациента на протяжении 2 лет и отображает качество его жизни [32].

Применение афлиберцепта при лечении МО вследствие окклюзии центральной вены сетчатки (ОЦВС) или ее ветвей (ОВЦВС). Эффективность и безопасность афлиберцепта у пациентов с МО вследствие ОЦВС оценивалась в 2 международных клинических исследованиях III фазы COPERNICUS и GALILEO. Оба исследования были рандомизированными, многоцентровыми, двойными слепыми, плацебо-контролируемыми и проводились в США, Канаде, Колумбии, Индии и Израиле (COPERNICUS, 189 пациентов), а также в Европе, Японии, Южной Корее, Сингапуре и Австралии (GALILEO, 177 пациентов) [33, 34]. Пациенты были рандомизированы в соотношении 3:2 в группу интравитреальных инъекций афлиберцепта в дозе 2 мг каждые 4 нед (2q4) и группу контроля, в которой проводили имитацию инъекций каждые 4 нед [33, 34]. В исследовании COPERNICUS в период с 24-й по 52-ю неделю пациенты обеих групп получали инъекции афлиберцепта, если они соответствовали предварительно установленным критериям повторной инъекции (PRN), или имитацию инъекции, если введение повторной инъекции не было показано. Визиты проходили ежемесячно [35]. В исследовании GALILEO в период с 24-й по 52-ю неделю только в группе афлиберцепта пациенты обследовались ежемесячно и получали инъекции афлиберцепта в режиме PRN, в группе плацебо пациентам продолжали проводить имитацию инъекции на каждом визите [36]. После 52-й недели пациенты обеих групп в обоих исследованиях получали инъекции афлиберцепта в режиме PRN [37, 38].

Первичной конечной точкой обоих исследований было количество пациентов, у которых отмечалось улучшение МКОЗ ≥ 15 букв по таблицам ETDRS через 24 нед (6 мес) от начала исследования по сравнению с исходными данными [33, 34].

Анализировались также показатели изменения МКОЗ и ТЦЗС.

В исследовании COPERNICUS были установлены статистически значимые различия между группами в пользу афлиберцепта. Доля пациентов с улучшением МКОЗ ≥ 15 букв по шкале ETDRS через 24 нед в группе афлиберцепта составила 56,1 %, а в группе имитации инъекций — только 12,3 % ($p < 0,001$). При этом у пациентов, получавших интравитреальные инъекции афлиберцепта, неуклонное увеличение МКОЗ наблюдалось уже с 4-й недели после первой инъекции. Через 24 нед среднее улучшение МКОЗ по сравнению с исходными показателями в группе афлиберцепта составило в среднем +17,3 буквы, в то время как в группе имитации инъекций МКОЗ уменьшилась в среднем на -4 буквы ($p < 0,001$) [33]. Уменьшение ТЦЗС по сравнению с исходным уровнем было также значимо более выраженным в группе афлиберцепта по сравнению с группой имитации инъекций [33].

Как уже было упомянуто выше, начиная с 24-й недели исследования COPERNICUS, пациентам в группе имитации инъекций начинали вводить афлиберцепт в режиме PRN. Перевод пациентов на терапию афлиберцептом оказал благоприятное действие. К 52-й неделе у пациентов данной группы наблюдалось быстрое улучшение анатомических характеристик до уровня, сравнимого с группой пациентов, изначально получавших афлиберцепт (381,8 и 413,0 мкм соответственно). Однако функциональные показатели (среднее изменение МКОЗ, доля пациентов с улучшением зрения на ≥ 15 букв) не приблизились к показателям пациентов, получавших афлиберцепт с начала исследования. Так, среднее улучшение МКОЗ к 52-й неделе составляло +16,2 и +3,8 буквы соответственно. Все параметры оставались статистически значимо выше у пациентов, получавших афлиберцепт с начала исследования. Таким образом, задержка начала терапии афлиберцептом на 6 мес может быть достаточной для того, чтобы ограничить функциональный результат из-за необратимого повреждения нейроэпителлия вследствие хронического отека. Полученные результаты демонстрируют преимущество раннего начала лечения МО на фоне ОЦВС [35].

В исследовании GALILEO также была продемонстрирована высокая эффективность лечения афлиберцептом. Через 24 нед терапии доля пациентов с улучшением МКОЗ на ≥ 15 букв по шкале ETDRS (первичная конечная точка) в группе афлиберцепта была значимо выше, чем в группе сравнения: 60,2 % против 22,1 % ($p < 0,0001$) [34]. Среднее изменение МКОЗ по сравнению с исходным уровнем (вторичная конечная точка) у пациентов, получавших афлиберцепт, также значимо превышало аналогичный показатель у пациентов группы имитации инъекций: +18,0 буквы по шкале ETDRS и +3,3 буквы соответственно ($p < 0,0001$). Со стороны анатомических

показателей выявлено значимое преимущество в группе афлиберцепта по сравнению с группой имитации инъекций: ТЦЗС уменьшилась, соответственно, на 448,6 и 169,3 мкм ($p < 0,0001$) [34].

Разница между группами оставалась статистически значимой к 76-й неделе исследования: 57,3 % пациентов с улучшением МКОЗ на ≥ 15 букв в группе афлиберцепта против 29,4 % в группе имитации инъекций ($p < 0,001$) [38], несмотря на то, что пациенты, изначально рандомизированные в группу имитации инъекций, были переведены на афлиберцепт. Как и в исследовании COPERNICUS, результаты GALILEO подразумевают, что раннее начало терапии афлиберцептом у пациентов с МО вследствие ОЦВС очень важно для достижения оптимальных результатов [38].

В обоих исследованиях выявлено, что афлиберцепт в целом хорошо переносился пациентами, а наблюдаемые на фоне его применения нежелательные явления были связаны с процедурой интравитреальной инъекции или с имеющимся у пациента основным заболеванием [37, 38].

Приведенные исследования доказали, что интравитреальные инъекции афлиберцепта позволяют значительно улучшить остроту зрения и анатомические показатели при лечении пациентов с МО вследствие ОЦВС. При этом оптимальным в отношении улучшения остроты зрения является раннее начало терапии.

Эффективность и безопасность афлиберцепта по сравнению с лазерной терапией у пациентов с МО, развившимся вследствие ОВЦВС, были изучены в международном многоцентровом, двойном слепом, рандомизированном исследовании III фазы с активным контролем — VIBRANT [39, 40]. 183 пациента были рандомизированы в соотношении 1:1 для получения интравитреальной инъекции афлиберцепта в дозе 2 мг каждые 4 нед (2q4) и в группу пациентов, которым проводили лазеркоагуляцию сетчатки [39, 40]. С 20-й недели пациентам в группе афлиберцепта проводили инъекции каждые 2 мес (2q8) [40]. В результате исследования установлено, что к концу 24-й недели в группе афлиберцепта доля пациентов с улучшением зрения ≥ 15 букв статистически значимо выше, чем в группе лазеркоагуляции (52,7 и 26,7 % соответственно) [39]. Среднее улучшение МКОЗ по сравнению с исходным уровнем к 24-й неделе составило +17,0 буквы по шкале ETDRS в группе афлиберцепта и +6,9 буквы в группе лазерного лечения ($p < 0,0001$) [39]. Среднее уменьшение ТЦЗС по сравнению с исходным уровнем к 24-й неделе составило 280,5 мкм в группе афлиберцепта и 128,0 мкм в группе лазерного лечения ($p < 0,0001$) [39].

Начиная с 24-й недели, пациенты в группе лазеркоагуляции в случаях соответствия заданным критериям могли получить инъекции афлиберцепта в качестве «терапии спасения». «Терапию спасения» афлиберцептом получили 80,7 % глаз в группе ла-

зерной коагуляции [40]. Несмотря на выраженное улучшение функциональных и анатомических показателей в группе лазерной коагуляции с 24-й по 52-ю неделю, превосходство афлиберцепта перед лазеркоагуляцией сохранялось к 52-й неделе. Таким образом, к концу 52-й недели доля пациентов с улучшением зрения ≥ 15 букв составила 57,1 и 41,1 % в группах афлиберцепта и лазеркоагуляции соответственно ($p = 0,03$) [40]. Среднее увеличение МКОЗ к 52-й неделе в группе афлиберцепта также было значимо выше, чем в группе лазеркоагуляции: 17,1 против 12,2 буквы соответственно ($p = 0,004$) [40]. Уменьшение ТЦЗС в группе афлиберцепта также было более выраженным, чем в группе лазеркоагуляции: 283,9 против 249,3 мкм соответственно ($p = 0,02$) [40]. Полученные данные свидетельствуют, что для достижения оптимальных показателей зрения необходимо раннее начало терапии афлиберцептом макулярного отека вследствие ОВЦВС после его обнаружения. Таким образом, ежемесячное введение афлиберцепта позволяет получить значительное улучшение остроты зрения и уменьшение толщины центральной зоны сетчатки к 24-й неделе по сравнению с лазеркоагуляцией по типу «решетки» в лечении пациентов с МО вследствие ОВЦВС. Достигнутое улучшение остроты зрения и анатомических показателей в группе афлиберцепта сохранялось в течение следующих 6 мес исследования после перехода на режим дозирования каждые 2 мес [40]. При этом профиль безопасности не отличался от лечения по другим показаниям.

Применение афлиберцепта при снижении остроты зрения, вызванного миопической ХНВ. Миопическая ХНВ является частой причиной потери зрения у взрослых с патологической миопией. Она проявляется возникновением «лаковых трещин», являющихся следствием разрывов мембраны Бруха, и представляет собой наиболее угрожающее зрению явление при патологической миопии. Безопасность и эффективность афлиберцепта у ранее не проходивших лечение пациентов с миопической ХНВ оценивались в рандомизированном многоцентровом двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании MYRROR. Пациенты были рандомизированы в соотношении 3:1 для получения 2 мг препарата Афлиберцепта интравитреально или для получения имитаций инъекций. В группе афлиберцепта пациентам проводили инъекцию единожды в начале исследования с дополнительными инъекциями в случае сохранения заболевания или рецидива до 24-й недели. Начиная с 24-й недели, пациентам в контрольной группе вводили первую инъекцию афлиберцепта. Затем пациенты обеих групп могли получать дополнительные инъекции в случае сохранения заболевания или рецидива [41].

Всего получил > 1 инъекции (инъекция афлиберцепта или имитация инъекций) и оценен на эффективность (оценка МКОЗ в начале исследования

и далее) 121 пациент, из них 90 пациентов получили интравитреальные инъекции афлиберцепта. В исследование были включены пациенты в возрасте ≥ 18 лет, средний возраст составил 58 лет [41].

Анализ первичной конечной точки включал исследование среднего изменения МКОЗ к 24-й неделе по сравнению с исходным уровнем. К 24-й неделе пациенты в группе афлиберцепта в среднем улучшили МКОЗ на +12,1 буквы, что было значимо выше в сравнении с группой имитации инъекций (-2,0 буквы, $p < 0,0001$). Значимые различия между группами наблюдались также на 48-й неделе: +13,5 буквы в группе афлиберцепта по сравнению +3,9 буквы в группе имитации инъекций ($p < 0,0001$). Несмотря на то, что пациенты контрольной группы смогли улучшить зрение на +5,9 буквы с 24-й по 48-ю неделю, это улучшение было не таким выраженным, как в группе афлиберцепта, в которой пациенты получали инъекцию препарата с начала исследования. Данные результаты свидетельствуют о преимуществе раннего начала терапии афлиберцептом после диагностирования активной миопической ХНВ. Помимо этого, в группе афлиберцепта значимо большее количество пациентов достигли улучшения зрения на ≥ 15 букв к 24-й неделе. В группе афлиберцепта у 38,9 % пациентов зрение улучшилось на ≥ 15 букв, в то время как в группе имитации инъекций только у 9,7 % пациентов ($p < 0,0001$). К 48-й неделе 50,0 % пациентов в группе афлиберцепта достигли улучшения зрения на ≥ 15 букв, что также было значимо выше по сравнению с группой имитации инъекций (29,0 %, $p = 0,03$) [41]. В исследовании MYRROR у пациентов в группе афлиберцепта среднее уменьшение ТЦЗС было более значимо и составило -80,7 мкм по сравнению с -13,9 мкм в группе имитации инъекций ($p < 0,0001$). Однако к 48-й неделе, после того как часть пациентов из группы имитации инъекций получили терапию афлиберцептом, различия ТЦЗС между группами стали менее выраженными (-86,2 и -74,0 мкм соответственно) [41]. Кроме того, снизился средний размер поражения ХНВ [41].

В рандомизированном клиническом исследовании III фазы MIRROR было установлено, что применение афлиберцепта позволяет значительно улучшить как функциональные, так и анатомические показатели у пациентов с миопической ХНВ. Раннее начало терапии способствует более выраженному улучшению зрительных функциональных показателей. Важно отметить, что достигнутые улучшения показателей зрения сохранялись и даже улучшились в течение 48 нед исследования, несмотря на то, что большинство инъекций было проведено в первые 8 нед после начала лечения с минимальным количеством последующих инъекций [41]. Пациенты хорошо переносили афлиберцепт, а профиль безопасности не отличался от терапии по другим показаниям. Не было зарегистрировано ни одного случая эндофтальмита [41].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Существующая антиVEGF-терапия существенно расширила наши возможности в лечении состояний, связанных с МО (влажная форма ВМД, ДМО, МО вследствие ОЦВС или ее ветвей, а также при миопической ХНВ) и ассоциированных с повышенным уровнем VEGF в глазу. Несмотря на достигнутые успехи антиVEGF-терапии, поиск новых средств, обладающих более выраженной клинической эффективностью и имеющих более предпочтительный профиль использования, остается актуальной задачей. Таким препаратом является афлиберцепт — гибридный белок — имитация рецептора VEGF, обладающий пролонгированной активностью. Благодаря своему строению, афлиберцепт с высокой аффинностью связывает все изоформы VEGF, одного из наиболее мощных активаторов ангиогенеза. Кроме этого, афлиберцепт способен связывать PlGF, который также вовлечен в патогенез заболеваний, связанных с неоваскуляризацией сетчатки. Особенности молекулы афлиберцепта обуславливают более длительную супрессивную активность в отношении VEGF, что подтверждается экспериментальными исследованиями. Клинические исследования продемонстрировали высокую эффективность препарата в лечении офтальмологических заболеваний при благоприятном профиле безопасности. У пациентов с влажной формой ВМД афлиберцепт показал сопоставимую с ранибизумабом эффективность в отношении сохранения и улучшения остроты зрения. При этом схема введения афлиберцепта по 2 мг один раз в 2 мес после 3 загрузочных ежемесячных инъекций подразумевает меньшее количество инъекций и меньшее количество визитов к врачу.

Афлиберцепт показал высокую эффективность в отношении терапии ДМО (в сравнении с лазеркоагуляцией по типу монотерапии). Положительный эффект в отношении улучшения зрения при введении афлиберцепта наблюдается уже после первой инъекции препарата и сохраняется в течение длительного времени. При этом более трети пациентов достигли улучшения остроты зрения более 3 строк к концу первого года наблюдений. Предложена схема введения афлиберцепта, подразумевающая введение 2 мг препарата каждые 2 мес после 5 загрузочных ежемесячных инъекций.

У пациентов с МО вследствие ОЦВС и ее ветвей было показано, что интравитреальное введение афлиберцепта позволяет значительно улучшить показатели остроты зрения и анатомические характеристики. Доказано, что своевременное начало терапии играет важную роль в отношении улучшения остроты зрения.

В настоящее время афлиберцепт одобрен для применения более чем в 80 странах мира. В Европе и Российской Федерации афлиберцепт зарегистрирован для применения по следующим показаниям:

влажная форма ВМД, МО при ОЦВС и ее ветвей и ДМО, а также при снижении остроты зрения, вызванного миопической ХНВ. Афлиберцепт в России был зарегистрирован для применения 29.03.2016 г. и в настоящее время успешно внедряется в клиническую практику.

Литература/References

1. Ciulla T.A., Amador A.G., Zinman B. Diabetic retinopathy and diabetic macular edema: pathophysiology, screening, and novel therapies. *Diabetes Care*. 2003; 26 (9): 2653–64.
2. Zechmeister-Koss I., Huic M. Vascular endothelial growth factor inhibitors (anti-VEGF) in the management of diabetic macular oedema: a systematic review. *Br. J. Ophthalmol.* 2012; 96 (2): 167–78.
3. Romero-Aroca. Current status in diabetic macular edema treatments. *World J Diabetes*. 2013; 4 (5): 165–9.
4. Resnikoff S., Pascolini D., Etya'ale D., et al. Global data on visual impairment in the year 2002. *Bull World Health Organ.* 2004; 82 (11): 844–51.
5. Congdon N., O'Colmain B., Klaver C.C., et al. Eye Diseases Prevalence Research Group. Causes and prevalence of visual impairment among adults in the United States. *Arch. Ophthalmol.* 2004; 122 (4): 477–85.
6. Rogers S., McIntosh R.L., Cheung N., et al. The prevalence of retinal vein occlusion: pooled data from population studies from the United States, Europe, Asia, and Australia. *Ophthalmology*. 2010; 117 (2): 313.e1–319.e1.
7. Wong T.Y., Ferreira A., Hughes R., et al. Epidemiology and disease burden of pathologic myopia and myopic choroidal neovascularization: an evidence-based systematic review. *Am. J. Ophthalmol.* 2014; 157: 9–25.
8. VEGF Trap-Eye (aflibercept ophthalmic solution) briefing document. *Ophthalmologic Drugs Advisory Committee*. June 17, 2011. Tarrytown, NY: Regeneron Pharmaceuticals, Inc.; 2011.
9. Rudge J.S., Holash J., Hylton D., et al. VEGF Trap complex formation measures production rates of VEGF, providing a biomarker for predicting efficacious angiogenic blockade. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2007; 104 (47): 18363–70.
10. Holash J., Davis S., Papadopoulos N., et al. VEGF-Trap: a VEGF blocker with potent antitumor effects. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2002; 99 (17): 11393–8.
11. Papadopoulos N., Martin J., Ruan Q., et al. Binding and neutralization of vascular endothelial growth factor (VEGF) and related ligands by VEGF Trap, ranibizumab and bevacizumab. *Angiogenesis*. 2012; 15 (2): 171–85.
12. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения ЭЙЛЕА® ЛП-003544 от 20.01.2017. Manual for using the EYLEA® LP-003544 for medical purposes of January 20, 2017.
13. Li X., Lee C., Tang Z., et al. VEGF-B: a survival, or an angiogenic factor? *Cell Adh Migr.* 2009; 3 (4): 322–7.
14. Rakic J.M., Lambert V., Devy L., et al. Placental growth factor, a member of the VEGF family, contributes to the development of choroidal neovascularization. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2003; 44 (7): 3186–93.
15. Carmeliet P., Moons L., Luttun A., et al. Synergism between vascular endothelial growth factor and placental growth factor contributes to angiogenesis and plasma extravasation in pathological conditions. *Nat. Med.* 2001; 7 (5): 575–83.
16. Stewart M.W., Rosenfield P.J. Predicted biological activity of intravitreal VEGF Trap. *Br. J. Ophthalmol.* 2008; 92 (5): 667–8.
17. Fauser S., Schwabecker V., Muether P.S. Suppression of intraocular vascular endothelial growth factor during aflibercept treatment of age-related macular degeneration. *Am. J. Ophthalmol.* 2014; 158 (3): 532–6.
18. Muether P.S., Hermann M.M., Dröge K., et al. Long-term stability of vascular endothelial growth factor suppression time under ranibizumab treatment in age-related macular degeneration. *Am. J. Ophthalmol.* 2013; 156 (5): 989–93.
19. Muether P.S., Dröge K., Fauser S. Vascular endothelial growth factor suppression times in patients with diabetic macular oedema treated with ranibizumab. *Br. J. Ophthalmol.* 2014; 98: 179–81.
20. Sarwar S., Bakbak B., Sadiq M.A., et al. Fusion Proteins: Aflibercept (VEGF Trap-Eye). *Dev Ophthalmol.* 2016; 55: 282–94.
21. Heier J.S., Brown D.M., Chong V., et al. Intravitreal aflibercept (VEGF Trap-Eye) in wet age-related macular degeneration. *Ophthalmology*. 2012; 119 (12): 2537–48.
22. Schmidt-Erfurth U., Kaiser P.K., Korobelnik J.F., et al. Intravitreal aflibercept injection for neovascular age-related macular degeneration: ninety-six week results of the VIEW studies. *Ophthalmology*. 2014; 121 (1): 193–201.
23. CATT Research Group. Martin D.F., Maguire M.G., Ying G.S. et al. Ranibizumab and bevacizumab for neovascular age-related macular degeneration. *N. Engl. J. Med.* 2011; 364: 1897–908.
24. Martin D.F., Maguire M.G., Fine S.L., et al. Comparison of Age related Macular Degeneration Treatments Trials (CATT) Research Group. Ranibizumab and bevacizumab for treatment of neovascular age-related macular degeneration: two-year results. *Ophthalmology*. 2012; 119: 1388–98.
25. Korobelnik J.F., Do D.V., Schmidt-Erfurth U., et al. Intravitreal aflibercept for diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 2014; 121 (11): 2247–54.
26. Brown D.M., Schmidt-Erfurth U., Do D.V., et al. Intravitreal Aflibercept for Diabetic Macular Edema: 100-Week Results From the VISTA and VIVID Studies. *Ophthalmology*. 2015; 122 (10): 2044–52.
27. Heier J.S., Korobelnik J.F., Brown D.M., et al. Intravitreal Aflibercept for Diabetic Macular Edema: 148-Week Results from the VISTA and VIVID Studies. *Ophthalmology*. 2016 Nov.; 123 (11): 2376–85.
28. DRCRnet, Wells J.A., Glassman A.R., et al. Aflibercept, bevacizumab, or ranibizumab for diabetic macular edema. *N. Engl. J. Med.* 2015; 372 (13): 1193–203.
29. Korobelnik J.F. Optimal Dose and Cost-effectiveness of Ranibizumab Treatment of Diabetic Macular Oedema. *European Ophthalmic Review*. 2016; 10 (2): 125–31.
30. Wells J.A., Glassman M.S., Avala A.R., et al. Aflibercept, bevacizumab, or ranibizumab for diabetic macular edema: two-year results from a comparative effectiveness randomized clinical trials. *Ophthalmology*. 2016; 123 (6): 1351–9.
31. Available at: <http://www.peervoice.com/journal-club-deciphering-latest-data-improve-dme-treatment-choice>.
32. Jampol L.M., Glassman A.R., Bressler N.M., et al. *JAMA Ophthalmol.* Published online October 6, 2016.
33. Boyer D., Heier J., Brown D.M., et al. Vascular endothelial growth factor Trap-Eye for macular edema secondary to central retinal vein occlusion: six-month results of the phase 3 COPERNICUS study. *Ophthalmology*. 2012; 119 (5 May): 1024–32.
34. Holz F.G., Roeder J., Ogura Y., et al. VEGF Trap-Eye for macular oedema secondary to central retinal vein occlusion: 6-month results of the phase III GALILEO study. *Br. J. Ophthalmol.* 2013; 97 (3): 278–84.
35. Brown D.M., Heier J.S., Clark W.L., et al. Intravitreal aflibercept injection for macular edema secondary to central retinal vein occlusion: 1-year results from the phase 3 COPERNICUS study. *Am. J. Ophthalmol.* 2013; 155 (3): 429–37.
36. Korobelnik J.F., Holz F.G., Roeder J., et al. Intravitreal Aflibercept Injection for Macular Edema Resulting from Central Retinal Vein Occlusion: One-Year Results of the Phase 3 GALILEO Study. *Ophthalmology*. 2014; 121 (1): 202–8.
37. Heier J.S., Clark W.L., Boyer D.S., et al. Intravitreal aflibercept injection for macular edema due to central retinal vein occlusion: two-year results from the COPERNICUS study. *Ophthalmology*. 2014; 121 (7): 1414–20.
38. Ogura Y., Roeder J., Korobelnik J.F., et al. Intravitreal aflibercept for macular edema secondary to central retinal vein occlusion: 18-month results of the phase 3 GALILEO study. *Am. J. Ophthalmol.* 2014; 158 (5): 1032–8.

39. *Campochiaro P.A., Clark W.L., Boyer D.S., et al.* Intravitreal aflibercept for macular edema following branch retinal vein occlusion: the 24-week results of the VIBRANT study. *Ophthalmology*. 2015; 122 (3 Mar.): 538–44.
40. *Clark W.L., Boyer D.S., Heier J.S., et al.* Intravitreal Aflibercept for Macular Edema Following Branch Retinal Vein Occlusion: 52-Week Results of the VIBRANT Study. *Ophthalmology*. 2016; 123 (2 Feb.): 330–6.
41. *Ikuno Y., Ohno-Matsui K., Wong T.Y., et al.* Intravitreal Aflibercept Injection in Patients with Myopic Choroidal Neovascularization. The MYRROR Study. *Ophthalmology*. 2015; 122: 1220–7.

Статья подготовлена при научной поддержке компании АО «БАЙЕР».

Aflibercept for the therapy of retinal diseases. A Review of Clinical Studies

T.D. Okhotsimskaya, O.V. Zaitseva

Helmholtz Research Institute of Eye Diseases, Moscow, Russia
tata123@inbox.ru

Aflibercept is a hybrid protein-imitation of VEGF receptor with a prolonged activity. The review describes the structural properties of the Aflibercept molecule, the impact of the medication on the pathogenesis of retinal diseases, and the results of clinical studies into the safety and effectiveness of Aflibercept in the therapy of age related macular degeneration (VIEW1, VIEW2), diabetic macular oedema (VISTA, VIVID), macular oedema caused by the occlusion of the central retinal vein (GALILEO, COPERNICUS) or its branches (VIBRANT), and myopic choroidal neovascularization (MYRROR).

Keywords: macular oedema, vascular endothelial growth factor (VEGF), Aflibercept.

Conflict of interests: there is no conflict of interests.

For citations: Okhotsimskaya T.D., Zaitseva O.V. Aflibercept for the therapy of retinal diseases. A review of clinical studies. Russian ophthalmological journal. 2017; 10 (2): 103–11. (in Russian)
doi: 10.21516/2072-0076-2017-10-2-103-111

Financial disclosure: No author has a financial or property interest in any material or method mentioned.

The paper has been prepared with scientific support from Bayer AG

Адрес для корреспонденции: 105062 Москва, ул. Садовая-Черногрязская, д. 14/19; ФГБУ «Московский НИИ глазных болезней им. Гельмгольца» Минздрава России
tata123@inbox.ru
L.RU.MKT.04.2017.0155