

## ลูเซนติส / LUCENTIS®

สารต้านการสร้างหลอดเลือดใหม่  
(antivascularization agents)

### ลักษณะและส่วนประกอบ

#### รูปแบบของผลิตภัณฑ์

สารละลายสำหรับฉีด

ลูเซนติสบรรจุในขวดยา

สารละลายปราศจากเชื้อ ใส ไม่มีสีถึงสีเหลืองอ่อนและปราศจากสารกันเสีย

#### ส่วนประกอบสำคัญ

1 มล. ประกอบด้วยตัวยา ranibizumab 10 มก. แต่ละไวแอลประกอบด้วย ranibizumab 2.3 มก. ในสารละลาย 0.23 มล.

ranibizumab เป็นส่วนของ monoclonal antibody ของมนุษย์ที่ผลิตขึ้นในเซลล์ของเชื้อ *Escherichia coli* โดยใช้เทคโนโลยีการตัดต่อพันธุกรรม

#### ส่วนประกอบอื่นในตำรับ

Alpha; alpha-trehalose dihydrate; histidine hydrochloride, monohydrate; histidine; polysorbate 20; water for injections

### ข้อบ่งใช้

ลูเซนติส มีข้อบ่งใช้สำหรับผู้ใหญ่ดังนี้:

- การรักษาผู้ป่วยที่มีจุดรับภาพเสื่อมตามอายุ [neovascular (wet) age-related macular degeneration / AMD]
- การรักษาผู้ป่วยที่มีการมองเห็นบกพร่องเนื่องจากมีจุดรับภาพบวมจากโรคเบาหวาน [diabetic macular edema (DME)]
- การรักษาผู้ป่วยที่มีเบาหวานขึ้นจอตาระยะที่ยังไม่มีหลอดเลือดฝอยงอกใหม่ (NPDR) ในระดับรุนแรงปานกลางถึงรุนแรง และระยะที่มีหลอดเลือดฝอยงอกใหม่ (PDR)
- การรักษาผู้ป่วยที่มีการมองเห็นบกพร่องเนื่องจากมีจุดรับภาพบวมจากเส้นเลือดดำที่จอตาอุดตัน [macular edema secondary to retinal vein occlusion (RVO)] ซึ่งรวมถึง การอุดตันที่เกิดบริเวณแขนงเส้นเลือดดำ (branch RVO) หรือ เส้นเลือดดำใหญ่ในจอตา (central RVO)
- การรักษาผู้ป่วยที่มีการมองเห็นบกพร่องเนื่องจากภาวะการสร้างเส้นเลือดใหม่ในชั้น choroid ของลูกตา (CNV)
- การรักษาผู้ป่วยที่มีการมองเห็นบกพร่องเนื่องจากภาวะการสร้างเส้นเลือดใหม่ในชั้น choroid ของลูกตา (CNV) ที่เป็นผลจากภาวะ pathologic myopia (PM)

ลูเซนติส® มีข้อบ่งใช้สำหรับทารกคลอดก่อนกำหนดดังนี้:

- การรักษาจอประสาทตาผิดปกติในทารกคลอดก่อนกำหนด (retinopathy of prematurity, ROP) (ดูหัวข้อ การศึกษาทางคลินิก)

## ขนาดและวิธีการให้ยา

### ขนาดยา

ยาใช้เพียงครั้งเดียว (ผู้ใหญ่และทารกคลอดก่อนกำหนด) สำหรับฉีดเข้าภายใน vitreous เท่านั้น หากใช้ฉีดมากกว่า 1 ครั้งจาก 1 ไวแอล อาจทำให้เกิดผลึกเกิดการปนเปื้อนและการติดเชื้อที่ตามมาได้  
ลูเซนติสต้องให้โดยจักษุแพทย์ที่มีประสบการณ์ในการฉีดยาเข้าภายใน vitreous

ขนาดยาที่แนะนำสำหรับลูเซนติสในผู้ใหญ่คือ 0.5 มก. ฉีดเข้าภายใน vitreous ครั้งเดียว ซึ่งเท่ากับปริมาตรที่ฉีด 0.05 มล. ระยะห่างของการให้ยาแต่ละครั้งในการฉีดเข้าตาข้างเดียวกันไม่ควรเร็วกว่า 1 เดือน

ขนาดยาที่แนะนำสำหรับลูเซนติสในทารกคลอดก่อนกำหนดคือ 0.2 มก. ฉีดเข้าภายใน vitreous ครั้งเดียว ซึ่งเท่ากับปริมาตรที่ฉีด 0.02 มล. การรักษา ROP เริ่มด้วยขนาดยาที่ให้เพียงครั้งเดียวและอาจให้ทั้งสองตาในวันเดียวกันได้ การรักษาเพิ่มเติมอาจทำได้หากพบสัญญาณของโรค ระยะห่างของการให้ยาแต่ละครั้งในการฉีดเข้าตาข้างเดียวกันไม่ควรเร็วกว่า 1 เดือน

### ผู้ป่วยทั่วไป

การรักษาผู้ป่วยที่มีจุดรับภาพเสื่อมตามอายุ (wet AMD), การมองเห็นบกพร่องเนื่องจากมีจุดรับภาพบวมจากโรคเบาหวาน (DME), เบาหวานขึ้นจอตาระยะที่ยังไม่มีหลอดเลือดฝอยงอกใหม่ในระดับรุนแรงปานกลางถึงรุนแรง และระยะที่มีหลอดเลือดฝอยงอกใหม่, จุดรับภาพบวมจาก RVO, การสร้างเส้นเลือดใหม่ในชั้น choroid ของลูกตา หรือภาวะการสร้างเส้นเลือดใหม่ในชั้น choroid ของลูกตาที่เป็นผลจากภาวะ pathologic myopia (PM)

ให้การรักษาในผู้ใหญ่โดยเริ่มฉีดยาลูเซนติส เดือนละ 1 ครั้งจนกระทั่งมีความชัดเจนในการมองเห็นสูงสุด และ/หรือ ไม่มีสัญญาณของโรคเกิดขึ้น

หลังจากนั้น การติดตามและระยะเวลาการรักษา ควรพิจารณาโดยแพทย์ และควรขึ้นกับภาวะของโรค ซึ่งจะประเมินจากการมองเห็น และ/หรือ รูปร่างทางกายวิภาคของจุดรับภาพ

การติดตามภาวะโรค อาจรวมถึงการตรวจสอบทางคลินิก การทดสอบการทำงานหรือเทคนิคทางภาพถ่าย (เช่น optical coherence tomography หรือ fluorescein angiography)

ถ้าผู้ป่วยได้รับการรักษาตามแบบแผนรักษาและขยายการรักษา (treat-and-extend regimen) ยกตัวอย่างเช่น ช่วงเวลารักษาสามารถขยายทีละขั้น จนกว่าสัญญาณของภาวะโรค หรือการมองเห็นบกพร่องนั้นดีขึ้น ช่วงเวลารักษาควรขยายไม่เกิน 2 สัปดาห์ ของการรักษาจุดรับภาพเสื่อมตามอายุ (wet AMD) และ central RVO (CRVO) หรือไม่เกิน 1 เดือน ของการรักษาการมองเห็นบกพร่องเนื่องจากมีจุดรับภาพบวมจากโรคเบาหวาน (DME) และการรักษาการอุดตันที่เกิดบริเวณแขนงเส้นเลือดดำ (BRVO) ถ้าภาวะโรคดีขึ้น ช่วงการรักษาควรสั้นตามไปด้วย

การรักษาการมองเห็นบกพร่องเนื่องจากภาวะการสร้างเส้นเลือดใหม่ในชั้น choroid ของลูกตา ควรพิจารณาผู้ป่วยเป็นรายบุคคลตามภาวะโรค ในการรักษาการมองเห็นบกพร่องอันเนื่องมาจากภาวะการสร้างเส้นเลือดใหม่ในชั้น choroid ของลูกตาที่เป็นผลจากภาวะ pathologic myopia (PM) ผู้ป่วยหลายรายอาจต้องการการฉีดยาเพียงหนึ่งหรือสองครั้งในช่วงปีแรก ขณะที่ผู้ป่วยบางรายอาจต้องการการรักษาที่ถี่กว่า (ดูหัวข้อ *การศึกษาวงการคลินิก*)

การใช้ยาลูเซนติสร่วมกับการยิงเลเซอร์ที่จอประสาทตา (laser photocoagulation) ในการรักษา DME และการอุดตันที่เกิดบริเวณแขนงเส้นเลือดดำ (BRVO)

การศึกษาทางคลินิกพบว่าสามารถให้ยาลูเซนติสร่วมกับการยิงเลเซอร์ที่จอประสาทตาได้ (ดูหัวข้อ *การศึกษาทางคลินิก*) หากให้การรักษาในวันเดียวกัน ควรให้ยาลูเซนติสหลังจากการยิงเลเซอร์ที่จอประสาทตาอย่างน้อย 30 นาที สามารถให้ยาลูเซนติสในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยการยิงเลเซอร์ที่จอประสาทตามาก่อนหน้านี้ได้

#### การรักษา ROP ในทารกแรกเกิด

การรักษาทารกแรกเกิดเริ่มด้วยการฉีดยาเพียงครั้งเดียว อาจให้การรักษาเพิ่มเติมได้หากพบสัญญาณของโรค

#### ผู้ป่วยกลุ่มพิเศษ

##### - ไตทำงานผิดปกติ

ไม่จำเป็นต้องปรับขนาดยาในผู้ป่วยที่ไตทำงานผิดปกติ (ดูหัวข้อ *คุณสมบัติทางเภสัชวิทยาทางคลินิก/เภสัชจลนศาสตร์*)

##### - ตับทำงานผิดปกติ

ไม่มีการศึกษาลูเซนติสในผู้ป่วยที่ตับทำงานผิดปกติ อย่างไรก็ตามเนื่องจากยาไม่เข้าสู่ระบบร่างกายจึงไม่จำเป็นต้องมีมาตรการพิเศษสำหรับผู้ป่วยกลุ่มนี้

##### - เด็กและวัยรุ่น (อายุต่ำกว่า 18 ปี)

ไม่แนะนำให้ใช้ลูเซนติสในเด็กและวัยรุ่น เนื่องจากข้อมูลด้านความปลอดภัยและประสิทธิผลไม่เพียงพอในประชากรกลุ่มย่อยเหล่านี้ มีข้อมูลจำกัดในผู้ป่วยอายุ 12-17 ปีที่มีการมองเห็นบกพร่องเนื่องจากภาวะการสร้างเส้นเลือดใหม่ในชั้น choroid (ดูหัวข้อ *การศึกษาทางคลินิก, ผู้ป่วยเด็ก*)

##### - ผู้สูงอายุ (อายุตั้งแต่ 65 ปีขึ้นไป)

ไม่จำเป็นต้องปรับขนาดยาในผู้สูงอายุ

#### วิธีการให้ยา

เช่นเดียวกับผลิตภัณฑ์ทางการแพทย์ทุกตัวที่ให้โดยการฉีด ควรตรวจดูขวดยาลูเซนติสด้วยสายตาว่ามีอนุภาคแปลกปลอม และการเปลี่ยนแปลงสีก่อนการให้ยาหรือไม่

ขั้นตอนการฉีดยาควรเป็นไปภายใต้สภาวะที่ปลอดเชื้อ ซึ่งรวมถึงการฆ่าเชื้อโรคมือที่ใช้ผ่าตัด การใช้ถุงมือที่ปราศจากเชื้อ เสื้อผ้าที่ปราศจากเชื้อ และเครื่องมือสำหรับล้างเปลือกตาที่ปราศจากเชื้อ (หรือเทียบเท่า) เครื่องมือสำหรับการเจาะลูกตาที่ปราศจากเชื้อควรจัดเตรียมอย่างระมัดระวัง ประวัติทางการแพทย์ของผู้ป่วยสำหรับการเกิดปฏิกิริยาภูมิไวเกินควรได้รับการประเมินอย่างละเอียดถี่ถ้วนก่อนการฉีดยาเข้าภายใน vitreous (ดูหัวข้อ *ข้อห้ามใช้*) ควรมีการให้ยาชาและยาฆ่าเชื้อเฉพาะที่ (broad-spectrum topical microbicide) อย่างเพียงพอ เพื่อฆ่าเชื้อโรคผิวหนังรอบตา เปลือกตาและพื้นที่ในลูกตาก่อนการฉีดยา

โปรดดูรายละเอียดในการเตรียมยาลูเซนติส ในหัวข้อ “คำแนะนำในการใช้และการจัดการ”

ในผู้ใหญ่ ควรแทงเข็มฉีดยาที่ข้างหลัง limbus 3.5 ถึง 4.0 มม. เข้าสู่ vitreous cavity หลีกเลียง horizontal meridian และมุ่งไปสู่ศูนย์กลางของลูกตา หลังจากนั้นจึงฉีดยาปริมาตร 0.05 มล. ในการฉีดยาครั้งถัดไป ควรเปลี่ยนตำแหน่ง scleral ที่ฉีดไปเรื่อยๆ

ในทารกคลอดก่อนกำหนด ควรแทงเข็มฉีดยาที่ข้างหลัง limbus 1.0 ถึง 2.0 มม. โดยให้เข็มมุ่งไปสู่เส้นประสาทตา หลังจากนั้นจึงฉีดยาปริมาตร 0.02 มล.

## ข้อห้ามใช้

ผู้ที่มีภาวะภูมิไวเกินต่อตัวยาสสำคัญ และส่วนประกอบอื่นๆ ในยานี้  
ผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อ หรือสงสัยว่าติดเชื้อที่ตา หรือรอบๆ ตา  
ผู้ป่วยที่มีการอักเสบภายในตา

## คำเตือนและข้อควรระวัง

### การฉีดยาเข้าภายใน vitreous และอาการที่สัมพันธ์กัน

การฉีดยาเข้าภายใน vitreous รวมถึงการฉีดยาเลนติส พบว่าสัมพันธ์กับการเกิดการอักเสบภายในลูกตา (endophthalmitis) การอักเสบในลูกตา การแยกออกของเรตินา การฉีกของเรตินา และต่อกระจกที่เกิดภายหลังการฉีดยา (ดูหัวข้อ *อาการอันไม่พึงประสงค์*) ต้องใช้เทคนิคการฉีดยาด้วยวิธีการปราศจากเชื้อที่เหมาะสมเสมอเมื่อให้ลูเซนติส นอกจากนี้ ผู้ป่วยควรได้รับการเฝ้าติดตามในระหว่างสัปดาห์หลังจากให้ยา เพื่อให้การรักษาได้ตั้งแต่แรกหากเกิดการติดเชื้อขึ้น ผู้ป่วยควรได้รับคำแนะนำให้รายงานอาการแสดงใดๆ ที่จะบ่งชี้ถึงการอักเสบภายในลูกตา หรืออุบัติการณ์ใดๆ ที่กล่าวถึงข้างต้น โดยไม่รอช้า

ในผู้ใหญ่พบความดันในลูกตา (intraocular pressure; IOP) เพิ่มขึ้นชั่วคราว ภายใน 60 นาทีของการฉีดยาเลนติส (ดูหัวข้อ *อาการอันไม่พึงประสงค์*) ทั้งนี้ได้รับรายงานพบความดันในลูกตาเพิ่มขึ้นถาวรด้วย ต้องติดตามทั้งความดันภายในลูกตา และการไหลของของเหลวที่ส่วนหัวของเส้นประสาทตา และจัดการอย่างเหมาะสม

### ภาวะลิ่มเลือดอุดตันหลอดเลือดแดง

มีความเสี่ยงที่เป็นไปได้ของการเกิดภาวะลิ่มเลือดอุดตันหลอดเลือดแดง (arterial thromboembolic events) ภายหลังการฉีดยาด้วย VEGF (vascular endothelial growth factor) เข้าภายใน vitreous จากการศึกษาทางคลินิก Phase III ใน wet AMD พบว่าความถี่โดยรวมของการเกิดภาวะลิ่มเลือดอุดตันหลอดเลือดแดงคล้ายคลึงกัน ระหว่างกลุ่มที่ได้รับยา ranibizumab และกลุ่มควบคุม พบการเกิดภาวะเส้นเลือดอุดตันในสมอง (stroke) ในกลุ่มผู้ป่วยที่รักษาด้วยยา ranibizumab 0.5 มก. ในอัตราที่สูงกว่าเมื่อเทียบกับกลุ่มที่ได้รับยา ranibizumab 0.3 มก. หรือกลุ่มควบคุม แต่ความแตกต่างนี้ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ ความแตกต่างของอัตราการเกิดภาวะเส้นเลือดอุดตันในสมองอาจสูงกว่า ในผู้ป่วยที่มีปัจจัยเสี่ยง ได้แก่ มีประวัติเคยเป็นมาก่อน หรือเคยมีภาวะสมองขาดเลือดชั่วคราว (transient ischemic attack) ดังนั้นแพทย์ผู้ทำการรักษาควรประเมินผู้ป่วยกลุ่มนี้อย่างระมัดระวังว่าควรได้รับการรักษาด้วยลูเซนติสหรือไม่ และได้รับประโยชน์มากกว่าความเสี่ยงที่อาจเกิดขึ้น

### การกระตุ้นระบบภูมิคุ้มกัน

เช่นเดียวกับโปรตีนที่ใช้ในการรักษาอื่นๆ ลูเซนติสมีแนวโน้มที่จะกระตุ้นให้เกิดการตอบสนองของระบบภูมิคุ้มกันได้เช่นเดียวกัน

### Bilateral treatment

จากข้อมูลที่มีอยู่ไม่ได้กล่าวถึงการเพิ่มความเสี่ยงในการเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ต่อร่างกายเมื่อทำการรักษาแบบ bilateral treatment

### กลุ่มผู้ป่วยซึ่งมีข้อมูลจำกัด

ไม่มีการศึกษาของยาลูเซนติสในผู้ป่วยที่มีภาวะอื่นร่วมด้วยได้แก่ การติดเชื้อทั่วร่างกาย หรือในผู้ป่วยที่มีความผิดปกติอื่นของตาร่วมด้วยเช่น มีการแยกออกของเรตินา หรือจุดรับภาพเป็นรู (macular hole)

## การขับขีวดยานพาหนะ และการทำงานเกี่ยวกับเครื่องจักรกล

ขั้นตอนการรักษาด้วยลูเซนติสอาจเหนียวน่าให้เกิดการมองเห็นที่ผิดปกติแบบชั่วคราว ซึ่งอาจมีผลต่อความสามารถในการขับขีวดยานพาหนะ และการทำงานเกี่ยวกับเครื่องจักรกล (ดูหัวข้อ *อาการอันไม่พึงประสงค์*) ผู้ป่วยที่เคยประสบกับอาการเหล่านี้ต้องไม่ขับขีวดยานพาหนะและทำงานเกี่ยวกับเครื่องจักรกลจนกระทั่งการมองเห็นที่ผิดปกติแบบชั่วคราวหายไป

## **อาการอันไม่พึงประสงค์**

### สรุปข้อมูลความปลอดภัย

#### กลุ่มประชากร wet AMD

ผู้ป่วยทั้งหมด 1,315 รายเข้าร่วมการศึกษาทางคลินิกในระยะ 3 จำนวน 3 การศึกษาแบบควบคุมใน wet AMD (FVF2598g (MARINA), FVF2587g (ANCHOR) และ FVF3192g (PIER)) โดยได้รับลูเซนติสเป็นเวลา 24 เดือน และมีผู้ป่วย 440 รายได้รับการรักษาด้วยขนาดยาที่แนะนำคือ 0.5 มก.

เหตุการณ์อันไม่พึงประสงค์ที่รุนแรงซึ่งสัมพันธ์กับขั้นตอนการฉีดยา ได้แก่ การอักเสบภายในลูกตา การแยกออกของเรตินา การฉีกของเรตินาและต่อกระจกที่เกิดจากแพทย์ (ดูหัวข้อ *คำเตือนและข้อควรระวัง*)

เหตุการณ์อันไม่พึงประสงค์ของตาที่รุนแรงอื่นๆ ในระหว่างรักษาด้วยลูเซนติส ได้แก่ การอักเสบภายในลูกตาและความดันภายในตาเพิ่มขึ้น (ดูหัวข้อ *คำเตือนและข้อควรระวัง*)

เหตุการณ์อันไม่พึงประสงค์ที่แสดงไว้ที่ด้านล่างในตารางที่ 1 เกิดขึ้นในอัตราที่สูงกว่า (อย่างน้อย 2 percentage points) ในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยลูเซนติส 0.5 มก. เทียบกับผู้ป่วยในกลุ่มควบคุม [กลุ่มที่ทำการฉีดยาแบบ sham (ดูความหมายในหัวข้อ *เภสัชวิทยาทางคลินิก และ เภสัชพลศาสตร์* หรือ verteporfin photodynamic therapy (PDT)] ในทั้งสามการศึกษาแบบควบคุมใน wet AMD เหตุการณ์เหล่านี้ได้รับการพิจารณาว่าเป็นปฏิกิริยาอันไม่พึงประสงค์ที่เป็นไปได้ ข้อมูลด้านความปลอดภัยที่อธิบายไว้ที่ด้านล่างรวมถึงเหตุการณ์อันไม่พึงประสงค์ทั้งหมดที่สงสัยว่าอย่างน้อยอาจเป็นไปได้ว่าสัมพันธ์กับขั้นตอนการฉีดยาหรือต่อตัวยา ในผู้ป่วย 440 รายที่เป็น wet AMD ที่ได้รับยาลูเซนติส 0.5 มก.

#### กลุ่มประชากร DME

ข้อมูลความปลอดภัยของยาลูเซนติส จากการศึกษาวิจัยที่มีการควบคุมด้วยการฉีดยาแบบ sham ระยะเวลา 1 ปี (RESOLVE) และจากการศึกษาที่มีการควบคุมด้วยการยิงเลเซอร์ระยะเวลา 1 ปี (RESTORE) โดยทำการศึกษาในผู้ป่วยที่มีความบกพร่องในการมองเห็นเนื่องจาก DME และได้รับการรักษาด้วย ranibizumab จำนวน 102 และ 235 ราย ตามลำดับ (ดูหัวข้อ *การศึกษาทางคลินิก*) พบการติดเชื้อในระบบทางเดินปัสสาวะซึ่งจัดเป็นอาการที่พบบ่อย ตามเกณฑ์ของอาการไม่พึงประสงค์ในตารางที่ 1 ส่วนรายงานอาการไม่พึงประสงค์ทั้งที่สัมพันธ์กับตาและไม่สัมพันธ์กับตาอื่นๆ ที่พบในการศึกษา RESOLVE และ RESTORE นั้นมีความถี่และความรุนแรงคล้ายคลึงกับที่พบในการศึกษาวิจัยของ wet AMD

#### กลุ่มประชากรที่มีเบาหวานขึ้นจอตา (DR)

ความปลอดภัยของลูเซนติสจากการศึกษาเป็นเวลาถึง 24 เดือนใน Protocol S และการศึกษาทางคลินิกชื่อ RESTORE, REVEAL และ REFINE ซึ่งประกอบด้วยผู้ป่วยจำนวน 395 ราย ที่ได้รับ ranibizumab เพื่อรักษาเบาหวานขึ้นจอตาในระยะที่ยังไม่มีหลอดเลือดฝอยงอกใหม่ (NPDR) ในระดับรุนแรงปานกลางถึงรุนแรง และระยะที่มีหลอดเลือดฝอยงอกใหม่ (PDR) (ดูหัวข้อ *การศึกษาทางคลินิก*) พบว่าเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ทั้งที่เกี่ยวข้องและไม่เกี่ยวข้องกับดวงตามีความสอดคล้องกับเหตุการณ์ไม่พึง

ประสงค์ที่คาดว่าจะพบกับผู้ป่วยโรคเบาหวานที่มีอาการเบาหวานขึ้นจอตา (DR) หรือที่ได้เคยรับรายงานแล้ว โดยความถี่และความรุนแรงคล้ายคลึงกับที่พบจากการศึกษาทางคลินิกของลูเซนติสก่อนหน้านี

#### กลุ่มประชากร RVO

ข้อมูลความปลอดภัยของยาลูเซนติส ได้จาก 2 การศึกษาวิจัยในการใช้ลูเซนติสเป็นระยะเวลา 12 เดือน (BRAVO และ CRUISE) ในผู้ป่วยที่มีความบกพร่องในการมองเห็นเนื่องจากจุดรับภาพวมจากแขนงเส้นเลือดดำ (BRVO) หรือ เส้นเลือดดำใหญ่ในจอตา (CRVO) จำนวน 264 และ 261 ราย ตามลำดับ (ดูหัวข้อ *การศึกษาทางคลินิก*) ทั้งนี้รายงานอาการไม่พึงประสงค์ทั้งที่เกี่ยวกับตาและไม่เกี่ยวกับตาที่พบจากการศึกษา BRAVO และ CRUISE นั้นมีความถี่และความรุนแรงคล้ายคลึงกับที่พบในการศึกษาวิจัยของ wet AMD

#### กลุ่มประชากร CNV

ข้อมูลความปลอดภัยของยาลูเซนติสในการศึกษาทางคลินิกในการใช้ยา ranibizumab ระยะเวลา 12 เดือน (MINERVA) ในผู้ป่วยจำนวน 171 รายที่มีการมองเห็นบกพร่องเนื่องจากภาวะการสร้างเส้นเลือดใหม่ในชั้น choroid ของลูกตา พบว่าข้อมูลความปลอดภัยของผู้ป่วยคล้ายคลึงกับที่พบในการศึกษาก่อนหน้า

#### กลุ่มประชากร PM

ข้อมูลความปลอดภัยของยาลูเซนติส ได้จากการศึกษาวิจัยในการใช้ยา ranibizumab เป็นระยะเวลา 12 เดือน (RADIANCE) ในผู้ป่วยจำนวน 224 รายที่มีการมองเห็นบกพร่องเนื่องจากภาวะการสร้างเส้นเลือดใหม่ในชั้น choroid ของลูกตาที่เป็นผลจากภาวะ pathologic myopia (PM) (ดูหัวข้อ *การศึกษาทางคลินิก*) ทั้งนี้รายงานอาการไม่พึงประสงค์ทั้งที่เกี่ยวกับตาและไม่เกี่ยวกับตาที่พบนั้นมีความถี่และความรุนแรงคล้ายคลึงกับที่พบในการศึกษาวิจัยของ wet AMD

#### **ตารางสรุปอาการไม่พึงประสงค์จากการศึกษาทางคลินิก**

อาการไม่พึงประสงค์จากการศึกษาทางคลินิก (ตารางที่ 1) จัดแบ่งตามระบบของอวัยวะตาม MedDRA ในแต่ละระบบอวัยวะจัดเรียงอาการไม่พึงประสงค์ตามความถี่ที่พบ โดยเรียงตามความถี่ที่พบมากที่สุดก่อน ในแต่ละกลุ่มความถี่จัดเรียงอาการไม่พึงประสงค์ตามความร้ายแรงจากมากไปน้อย ความถี่ของการเกิดเหตุการณ์จัดตาม CIOMS III ดังนี้ : (พบบ่อยมาก ( $\geq 1/10$ ) พบบ่อย ( $\geq 1/100$  ถึง  $< 1/10$ ) พบไม่บ่อย ( $\geq 1/1,000$  ถึง  $< 1/100$ ) พบน้อย ( $\geq 1/10,000$  ถึง  $< 1/1,000$ ) และพบน้อยมาก ( $< 1/10,000$ )

ตารางที่ 1 อาการไม่พึงประสงค์จากการศึกษาทางคลินิก

<b>การติดเชื้อ</b>	
พบบ่อยมาก	จุกและคอหอยอักเสบ
พบบ่อย	อาการคล้ายไข้หวัดใหญ่ การติดเชื้อในระบบทางเดินปัสสาวะ*
<b>ความผิดปกติของระบบเลือดและน้ำเหลือง</b>	
พบบ่อย	โลหิตจาง
<b>ความผิดปกติทางจิต</b>	
พบบ่อย	วิตกกังวล
<b>ความผิดปกติของระบบประสาท</b>	
พบบ่อยมาก	ปวดศีรษะ
พบบ่อย	เส้นเลือดอุดตันในสมอง (stroke)

<b>ความผิดปกติของตา</b>	
<i>พบบ่อยมาก</i>	การอักเสบในตา วัณในลูกตาอักเสบ เกิดการแยกออกของ vitreous เลือดออกที่เรตินา การมองเห็นผิดปกติ ปวดตา การมีจุดดำลอยไปมาใน วัณตา เลือดออกที่เยื่อぶตา กระจกตา รั้วสีที่มีสิ่งแปลกปลอมในตา สาร คัดหลังที่ตาเพิ่มมากขึ้น หนองตาอักเสบ ตาแห้ง ภาวะเลือดคั่งที่ตา คันตา
<i>พบบ่อย</i>	เรตินาเสื่อม เรตินาผิดปกติ เกิดการแยกออกของเรตินา เรตินาฉีกขาด เกิด การแยกออกของเยื่อぶเม็ดสีของเรตินา เยื่อぶเม็ดสีของเรตินาฉีกขาด การ มองเห็นลดลง เลือดออกที่ vitreous, vitreous ผิดปกติ uvea อักเสบ (uveitis) ม่านตาอักเสบ ม่านตาและ ciliary body อักเสบ ต้อกระจก (cataract, cataract subcapsular) เกิดความขุ่นมัวที่ posterior capsule กระจกตาอักเสบ (punctuate keratitis) กระจกตาถลอก แฉก แดงที่ anterior chamber เห็นภาพมัวไม่ชัด เลือดออกที่ตำแหน่งที่ฉีดยา เลือดออกที่ตา เยื่อぶตาอักเสบ แพ้ที่เยื่อぶตา มีขี้ตา อาการเห็นแสงวาบ (photopsia) กลัวแสง รั้วสีไม่สบายตา หนองตาบวม ปวดที่หนังตา ภาวะ เลือดคั่งที่เยื่อตาขาว
<i>พบไม่บ่อย</i>	ตาบอด การอักเสบในลูกตา (endophthalmitis) มีหนองหน้าม่านตา (hypopyon) เลือดออกภายในลูกตา (hyphaema) โรคของกระจกตา ม่านตายุติติดกัน ตะกอนในกระจกตา (corneal deposits) บวมน้ำที่ กระจกตา เกิดเป็นเส้นที่กระจกตา ปวดบริเวณที่ฉีดยา กระจกตาบริเวณ ที่ฉีดยา ประสาทสัมผัสที่ตาผิดปกติ กระจกตาที่หนังตา
<b>ความผิดปกติของทางเดินหายใจ ทรวงอกและผนังประจัน (ผนังกันช่องอกและช่องท้อง)</b>	
<i>พบบ่อย</i>	ไอ
<b>ความผิดปกติของกระเพาะอาหารและลำไส้</b>	
<i>พบบ่อย</i>	คลื่นไส้
<b>ความผิดปกติของผิวหนังและเนื้อเยื่อใต้ผิวหนัง</b>	
<i>พบบ่อย</i>	ปฏิกิริยาแพ้ยา [ผื่น ผื่นลมพิษ ผื่นคัน ผื่นแดง (erythema)]
<b>ความผิดปกติของกล้ามเนื้อโครงกระดูกและเนื้อเยื่อเกี่ยวพัน</b>	
<i>พบบ่อยมาก</i>	ปวดข้อ
<b>การตรวจทางห้องปฏิบัติการ</b>	
<i>พบบ่อยมาก</i>	ความดันในลูกตาเพิ่มขึ้น

\*พบเฉพาะในกลุ่มประชากร DME

การวิเคราะห์ห่อภิมาณของการศึกษาแบบปิดสองทางชนิดสุ่มที่สมบูรณ์แล้วแสดงให้เห็นถึงอัตราที่ สูงกว่าของการติดเชื้อ/ อักเสบของแผลชนิด non-ocular และไม่รุนแรงในกลุ่มผู้ป่วย DME ที่ได้รับ ranibizumab 0.5 มก. (1.85/100 patient years) เทียบกับกลุ่มควบคุม (0.27/100 patient years) ซึ่ง ยังไม่ทราบถึงความสัมพันธ์กับ ranibizumab

#### **ประชากรในกลุ่มทารกคลอดก่อนกำหนดที่มีจอประสาทตาผิดปกติ (ROP)**

มีการศึกษาความปลอดภัยจากการใช้ลูเซนติสในการศึกษานาน 6 เดือน (RAINBOW) ซึ่งมีทารก คลอดก่อนกำหนดที่มีภาวะ ROP ได้รับการรักษาด้วย ranibizumab จำนวน 73 ราย (ดูหัวข้อ *การศึกษา ทางคลินิก*) อาการเกี่ยวกับตาที่พบจากการศึกษา RAINBOW สอดคล้องกับที่พบในผู้ใหญ่ซึ่งได้รับการ

รักษาด้วย ranibizumab 0.5 มก. โดยทั่วไปแล้วอาการที่ไม่ใช่อาการทางตาซึ่งพบจากการศึกษา สอดคล้องกับอาการที่คาดว่าจะพบในกลุ่มผู้ป่วยนี้ซึ่งมักมีภาวะโรคร่วมหลายอย่างอันเนื่องมาจากการ คลอดก่อนกำหนด

จากการศึกษาความปลอดภัยเมื่อใช้ยาในทารกคลอดก่อนกำหนดที่เป็นโรค ROP เป็นระยะเวลา นานถึงห้าปีในการศึกษา RAINBOW ที่ขยายระยะเวลาการศึกษาออกไป ไม่พบสัญญาณความปลอดภัย ใหม่ใดๆ รูปแบบความปลอดภัยจากยา ranibizumab 0.2 มก. ที่พบระหว่างการศึกษารAINBOW ที่ ขยายระยะเวลาการศึกษาออกไป มีความสอดคล้องกับที่สังเกตพบจากการศึกษา RAINBOW หลักซึ่งใช้ เวลาศึกษา 24 สัปดาห์

## ปฏิกริยาระหว่างยา

ไม่มีการศึกษาโดยตรงเกี่ยวกับปฏิกริยาระหว่างยา

ในการทดลองทางคลินิกของการรักษาการมองเห็นบกพร่องเนื่องจากมีจุดรับภาพบวมจาก โรคเบาหวาน (DME) ความชัดเจนในการมองเห็นหรือความหนาของเรตินาส่วกลาง ในผู้ป่วยที่รักษาด้วย ยาลูเซนติสไม่มีผลกระทบ เมื่อรักษาร่วมกับยา thiazolidinediones (ดูหัวข้อ *การศึกษาทางคลินิก*)

การรักษาด้วยการยิงเลเซอร์ที่จอประสาทตาร่วมกับยาลูเซนติสใน DME และ BRVO โปรดดูใน หัวข้อ *การศึกษาทางคลินิก และขนาดและวิธีการให้ยา*

## สตรีมีครรภ์ สตรีให้นมบุตร สตรีและบุรุษที่มีศักยภาพในการสืบพันธุ์

### สตรีมีครรภ์ความเสี่ยงโดยสรุป

ยังไม่มีข้อมูลทางคลินิกของการใช้ยา ranibizumab ในสตรีตั้งครรภ์

จากการศึกษาในลิง cynomolgus ไม่มีข้อบ่งชี้ถึงอันตรายทั้งทางตรงและทางอ้อมต่อการตั้งครรภ์ หรือการพัฒนาการของไข่ที่ได้รับการผสม/ตัวอ่อน (ดูหัวข้อ *ข้อมูลในสัตว์*) แม้ว่าปริมาณยาในระบบ ร่างกายต่ำจากการให้ยาทางตา แต่เนื่องจากกลไกการออกฤทธิ์ของยา จึงต้องคำนึงว่าตัวยารanibizumab มีแนวโน้มที่ทำให้เกิดทารกวิรูป และเป็นพิษต่อตัวอ่อนในครรภ์ ดังนั้นจึงไม่ควรใช้ยา ranibizumab ใน ระหว่างตั้งครรภ์ เว้นแต่ว่าได้ประเมินแล้วว่าประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับมีมากกว่าความเสี่ยงที่จะเกิดกับ ทารกในครรภ์ สำหรับสตรีที่ได้รับการรักษาด้วยยา ranibizumab และประสงค์จะมีบุตร แนะนำให้รอ อย่างน้อย 3 เดือนหลังจากได้รับยา ranibizumab โดสสุดท้ายก่อนที่จะตั้งครรภ์

### ข้อมูลในสัตว์

การฉีดยา ranibizumab เข้าภายใน vitreous (IVT) ของลิงที่ตั้งท้อง ไม่ทำให้เกิดพิษต่อการ พัฒนาการของตัวอ่อนหรือตัวอ่อนผิดปกติ และไม่มีผลต่อน้ำหนักหรือโครงสร้างของรก อย่างไรก็ตาม เนื่องจากการให้ยาเป็นการฉีด IVT ทำให้ขนาดยาที่ใช้ในการศึกษานี้ไม่ถึงขนาดที่ทำให้เกิดพิษต่อการตั้ง ท้อง แต่เป็นขนาดที่เพิ่มขึ้นหลายเท่า (ถึง 100 เท่า)เมื่อเทียบกับปริมาณยาที่เข้าสู่ร่างกายมนุษย์

การที่ ranibizumab ไม่ทำให้เกิดผลต่อการพัฒนาการของไข่ที่ได้รับการผสมหรือตัวอ่อน อาจ เป็นไปได้ว่าเกี่ยวข้องกับสารที่ส่วน antigen-binding fragment (Fab) ไม่สามารถผ่านรกได้ เนื่องจากไม่ มีบริเวณที่มี Fc อย่างไรก็ตามมี 1 เคสที่มีระดับยา ranibizumab ในซีรัมของตัวแม่สูง และพบ ranibizumab ในซีรัมของตัวอ่อน แสดงให้เห็นว่าแอนติบอดีที่เป็น anti-ranibizumab ทำหน้าที่เป็น (ส่วนที่ประกอบด้วย Fc) โปรตีนขนส่งสำหรับ ranibizumab เป็นผลให้มีการลดลงของการขจัดยาออก จากซีรัมของตัวแม่และทำให้ยาถูกส่งผ่านไปทางรกได้ จากการศึกษาเกี่ยวกับผลต่อการพัฒนาการของไข่ที่



ได้รับการผสมหรือตัวอ่อน ทำในสัตว์ทดลองสุขภาพที่ดั่งห้อง และการมีโรค (เช่น โรคเบาหวาน) อาจทำให้ความสามารถในการซึมผ่านของรกต่อส่วน Fab fragment เปลี่ยนแปลงไป

### สตรีให้นมบุตร

จากข้อมูลที่มีจำกัด พบ ranibizumab ในน้ำนมมนุษย์และอาจลดระดับ VEGF ยังไม่ทราบว่า ranibizumab ส่งผลกระทบต่อทารกที่ได้รับน้ำนมมารดา หรือส่งผลต่อการสร้าง/ขับออกทางน้ำนมอย่างไร เพื่อเป็นการป้องกัน จึงควรงดเลี้ยงลูกด้วยน้ำนมตนเองในระหว่างการใช้ลูเซนติส ควรประเมินประโยชน์ต่อพัฒนาการและสุขภาพของทารกที่พึงได้รับจากน้ำนมมารดาควบคู่ไปกับความจำเป็นทางคลินิกที่มารดาต้องได้รับลูเซนติสและผลไม่พึงประสงค์จาก ranibizumab ที่ทารกอาจได้รับจากน้ำนมมารดา

### สตรีและบุรุษที่มีศักยภาพในการสืบพันธุ์

#### การคุมกำเนิด

สตรีที่มีศักยภาพในการสืบพันธุ์ควรใช้การคุมกำเนิดที่มีประสิทธิภาพในระหว่างการรักษาด้วยยานี้

#### การเป็นหมัน

ไม่มีข้อมูลเกี่ยวกับการสืบพันธุ์

### การได้รับยาเกินขนาด

มีรายงานของการได้รับยาเกินขนาดโดยไม่ตั้งใจ (ปริมาตรยาที่ฉีดมากกว่าขนาดที่แนะนำคือ 0.05 มล. ของลูเซนติส) จากการศึกษาทางคลินิกใน wet AMD และจากข้อมูลหลังยาวางจำหน่าย โดยอาการไม่พึงประสงค์ที่พบส่วนใหญ่เกี่ยวข้องกับความดันในลูกตาเพิ่มขึ้นและปวดตา หากได้รับยาเกินขนาด ควรเฝ้าระวังความดันในลูกตาและให้การรักษา หากจำเป็นควรพบแพทย์

ในการศึกษาทางคลินิก ผู้ป่วยที่เป็น wet AMD และ DME ได้รับยา ranibizumab ขนาด 2 มก. ในปริมาตรยาฉีด 0.05 มล. ถึง 0.10 มล. ชนิดและความถี่ของเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่เกิดกับลูกตาและแบบ systemic สอดคล้องกับที่มีการรายงานของขนาดยา 0.5 มก. (0.5 มล.) ของลูเซนติส

### เภสัชวิทยาทางคลินิก

ATC code: S01LA04

### กลไกการออกฤทธิ์

Ranibizumab เป็นส่วนของ monoclonal antibody ของมนุษย์ ที่มีเป้าหมายในการจับกับ growth factor A ของเยื่อหลอดเลือดของมนุษย์ (VEGF-A) ยาจับกับ VEGF-A isoform (เช่น VEGF<sub>110</sub>, VEGF<sub>121</sub> และ VEGF<sub>165</sub>) ด้วย affinity ที่สูง ดังนั้นจึงขัดขวางการจับของ VEGF-A กับตัวรับ VEGFR-1 และ VEGFR-2

### เภสัชพลศาสตร์

การจับของ VEGF-A กับตัวรับของมันนำไปสู่การเพิ่มจำนวนของเซลล์เยื่อผนังหลอดเลือด และการสร้างหลอดเลือดใหม่ ตลอดจนเกิดการรั่วที่หลอดเลือด ทั้งหมดนี้นำไปสู่การเสื่อมของจักษุรับภาพซึ่งสัมพันธ์กับอายุที่มีสาเหตุมาจากหลอดเลือดที่สร้างใหม่มีการรั่วของเลือดหรือของเหลวอื่นๆ ออกมา การสร้างเส้นเลือดใหม่ในชั้น choroid ของลูกตารวมถึงการสร้างเส้นเลือดใหม่ในชั้น choroid ของลูกตาที่เป็นผลจากภาวะ pathologic myopia รวมทั้งการบวมของจักษุรับภาพที่ทำให้เกิดความบกพร่องในการมองเห็นในโรคเบาหวานและภาวะเส้นเลือดดำที่จอตาอุดตัน

## เภสัชจลนศาสตร์

### การดูดซึมยา

หลังจากที่ให้ลูเซนติสกับผู้ป่วยที่มีจุดรับภาพเสื่อมตามอายุ (neovascular AMD) โดยฉีดเข้าภายใน vitreous เดือนละครั้ง พบว่าความเข้มข้นของ ranibizumab ในซีรัมโดยทั่วไปมีระดับต่ำ ค่าความเข้มข้นสูงสุดโดยทั่วไปต่ำกว่าความเข้มข้นของ ranibizumab ที่จำเป็นในการออกฤทธิ์ยับยั้งฤทธิ์ทางชีววิทยาของ VEGF ประมาณ 50% (11 ถึง 27 นาโนกรัม ต่อ มล. ตามที่ประเมินในการศึกษาการเพิ่มจำนวนของเซลล์ใน *in vitro*) ค่าความเข้มข้นสูงสุดเป็นสัดส่วนกับความเข้มข้นของยาในช่วง 0.05 ถึง 1.0 มก. ต่อตา 1 ข้าง จากการให้ยาลูเซนติสขนาด 0.5 มก. ต่อตา 1 ข้าง โดยการฉีดเข้าภายใน vitreous ระดับความเข้มข้นสูงสุดของ ranibizumab ในซีรัมพบได้ประมาณ 1 วันหลังจากได้รับยา โดยทั่วไปมีค่าอยู่ในช่วง 0.79 และ 2.90 นาโนกรัมต่อ มล. และค่าความเข้มข้นต่ำสุดอยู่ในช่วงระหว่าง 0.07 และ 0.49 นาโนกรัมต่อ มล. ค่าความเข้มข้นของ ranibizumab ในซีรัม ในผู้ป่วย DME และ RVO คล้ายคลึงกับในผู้ป่วย neovascular AMD

### การกระจายและการขจัดยา

จากการวิเคราะห์ข้อมูลทางเภสัชจลนศาสตร์ของกลุ่มประชากร และการหายไปของ ranibizumab จากซีรัม ในผู้ป่วยที่มีจุดรับภาพเสื่อมตามอายุ (neovascular AMD) ที่ได้รับการรักษาด้วยยาในขนาด 0.5 มก. ค่าเฉลี่ยของค่าครึ่งชีวิตของการกำจัดยาจาก vitreous ของ ranibizumab มีค่าประมาณ 9 วัน ความเข้มข้นของ ranibizumab ในซีรัม มีค่าประมาณต่ำกว่า 90,000 เท่าของความเข้มข้นของ ranibizumab ใน vitreous

### ประชากรกลุ่มพิเศษ

*กลุ่มประชากรเด็ก (ทารกคลอดก่อนกำหนดที่มีภาวะ ROP):* ภายหลังจากการฉีดลูเซนติสในขนาดยา 0.2 มก. (ต่อตาหนึ่งข้าง) ให้แก่ทารกคลอดก่อนกำหนดที่มีภาวะ ROP พบว่าความเข้มข้นของ ranibizumab ในซีรัมสูงกว่าที่พบในผู้ใหญ่ซึ่งป่วยด้วยโรคจุดรับภาพเสื่อมตามอายุที่ได้รับยา 0.5 มก. ในตาหนึ่งข้าง จากการวิเคราะห์เภสัชจลนศาสตร์ในกลุ่มประชากร พบว่าค่า  $C_{max}$  มีความแตกต่างโดยสูงกว่า 16 เท่าและ  $AUC_{inf}$  สูงกว่า 12 เท่าโดยประมาณ ค่า systemic half life ที่ปรากฏประมาณ 6 วัน จากการวิเคราะห์นี้ ไม่พบความสัมพันธ์ที่ชัดเจนระหว่างความเข้มข้นของ ranibizumab ในร่างกายกับความเข้มข้นของ VEGF ในร่างกาย

*ไตทำงานผิดปกติ:* ไม่มีการศึกษาอย่างเป็นทางการถึงเภสัชจลนศาสตร์ของลูเซนติสในผู้ป่วยที่มีไตทำงานผิดปกติ อนึ่งผู้ป่วย neovascular AMD ที่นำมาวิเคราะห์ทางเภสัชจลนศาสตร์ 68% (136 รายใน 200 ราย) เป็นผู้ป่วยที่มีไตทำงานผิดปกติ [4.5% เป็นแบบอ่อน (50 ถึง 80 มล. ต่อนาที), 20% เป็นแบบปานกลาง (30 ถึง 50 มล. ต่อนาที) และ 1.5% เป็นแบบรุนแรง (น้อยกว่า 30 มล. ต่อนาที)] ในกลุ่มผู้ป่วย RVO เป็นผู้ป่วยที่มีไตทำงานผิดปกติ 48.2% (253 รายใน 525 ราย) โดย 36.4% เป็นแบบอ่อน, 9.5% เป็นแบบปานกลางและ 2.3% เป็นแบบรุนแรง การกำจัดยาออกจากเลือดน้อยกว่าการขับออกทางไตเล็กน้อย แต่ไม่มีนัยสำคัญทางคลินิก

*ตับทำงานผิดปกติ:* ไม่มีการศึกษาอย่างเป็นทางการถึงเภสัชจลนศาสตร์ของลูเซนติสในผู้ป่วยที่มีตับทำงานผิดปกติ

## การศึกษาทางคลินิก

### การรักษา wet AMD

มีการประเมินด้านความปลอดภัยและประสิทธิผลของลูเซนติสใน 3 การศึกษาซึ่งเป็นการศึกษาแบบสุ่ม ปิดสองทาง มีกลุ่มควบคุมที่ทำ sham\*\* หรือให้สารที่มีฤทธิ์ในผู้ป่วยที่มีจุดรับภาพเสื่อมตามอายุ (neovascular AMD) (FVF2598g (MARINA), FVF2587g (ANCHOR) and FVF3192g (PIER)) ผู้ป่วยทั้งหมด 1,323 ราย (กลุ่มที่ได้รับยา 879 ราย และกลุ่มควบคุม 444 ราย) เข้าร่วมในการศึกษานี้

### การศึกษา FVF2598g (MARINA) และการศึกษา FVF2587g (ANCHOR)

ในการศึกษา FVF2598g (MARINA) 24 เดือน ผู้ป่วยที่มีบาดแผลเล็กน้อย และไม่มีการสร้างหลอดเลือดใหม่จาก choroid ได้รับการฉีดยาลูเซนติสขนาด 0.3 มก. หรือ 0.5 มก. หรือการทำ sham ทุกเดือน มีผู้ป่วยทั้งหมด 716 รายเข้าร่วมในการศึกษานี้ (sham 238 ราย; ลูเซนติส 0.3 มก. 238 ราย; ลูเซนติส 0.5 มก. 240 ราย)

ในการศึกษา FVF2587g (ANCHOR) 24 เดือน ผู้ป่วยที่มีบาดแผลที่เกิดจากการสร้างหลอดเลือดใหม่จาก choroid อย่างมาก ได้รับยาดังนี้ 1) การฉีดยาลูเซนติสเข้าภายใน vitreous ขนาด 0.3 มก. และการทำ sham PDT ทุกเดือน หรือ 2) การฉีดยาลูเซนติสเข้าภายใน vitreous ขนาด 0.5 มก. และการทำ sham PDT ทุกเดือน หรือ 3) การทำ sham โดยการฉีดยาลูเซนติสเข้าภายใน vitreous และการทำ verteporfin PDT โดย Verteporfin (หรือการทำ sham) PDT จะให้ร่วมกับการฉีดยาลูเซนติส (หรือการทำ sham) ตอนเริ่มต้น และทุก 3 เดือนหลังจากนั้นถ้าการเอ็กซเรย์หลอดเลือดโดยฟลูออเรสซินแสดงว่าการรั่วของหลอดเลือดยังคงมีอยู่หรือกลับมาซ้ำอีก ผู้ป่วยทั้งหมด 423 รายเข้าร่วมในการศึกษานี้ (ลูเซนติส 0.3 มก. 140 ราย; ลูเซนติส 0.5 มก. 140 ราย, verteporfin PDT 143 ราย)

\*\*การเปรียบเทียบกับการทำ sham นั้น ได้แก่การให้ยาชาที่ตา เช่นเดียวกับการให้ยาชาก่อนการฉีดยาลูเซนติส แล้วใช้ปลายของกระบอกฉีดยาที่ไม่มีเข็มฉีดยา กดที่เปลือกตาแล้วดันลูกสูบ

ผลการศึกษารูปไว้ในตารางที่ 2, 3 และรูปที่ 1

### ตารางที่ 2 ผลการรักษาในเดือนที่ 12 และเดือนที่ 24 ในการศึกษา FVF2598g (MARINA)

การวัดผลการรักษา	เดือน	Sham (238 ราย)	ลูเซนติส 0.5 มก. (240 ราย)
สูญเสียความชัดในการมองเห็น <15 ตัวอักษร (%) <sup>a</sup> (ความคงที่ของการมองเห็น)	เดือนที่ 12	62%	95%
	เดือนที่ 24	53%	90%
มีการมองเห็นที่ชัดเจน $\geq$ 15 ตัวอักษร (%) <sup>a</sup>	เดือนที่ 12	5%	34%
	เดือนที่ 24	4%	33%
การเปลี่ยนแปลงเฉลี่ยของความชัดในการมองเห็น (ตัวอักษร) (ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน) <sup>a</sup>	เดือนที่ 12	-10.5 (16.6)	+7.2 (14.4)
	เดือนที่ 24	-14.9 (18.7)	+6.6 (16.5)

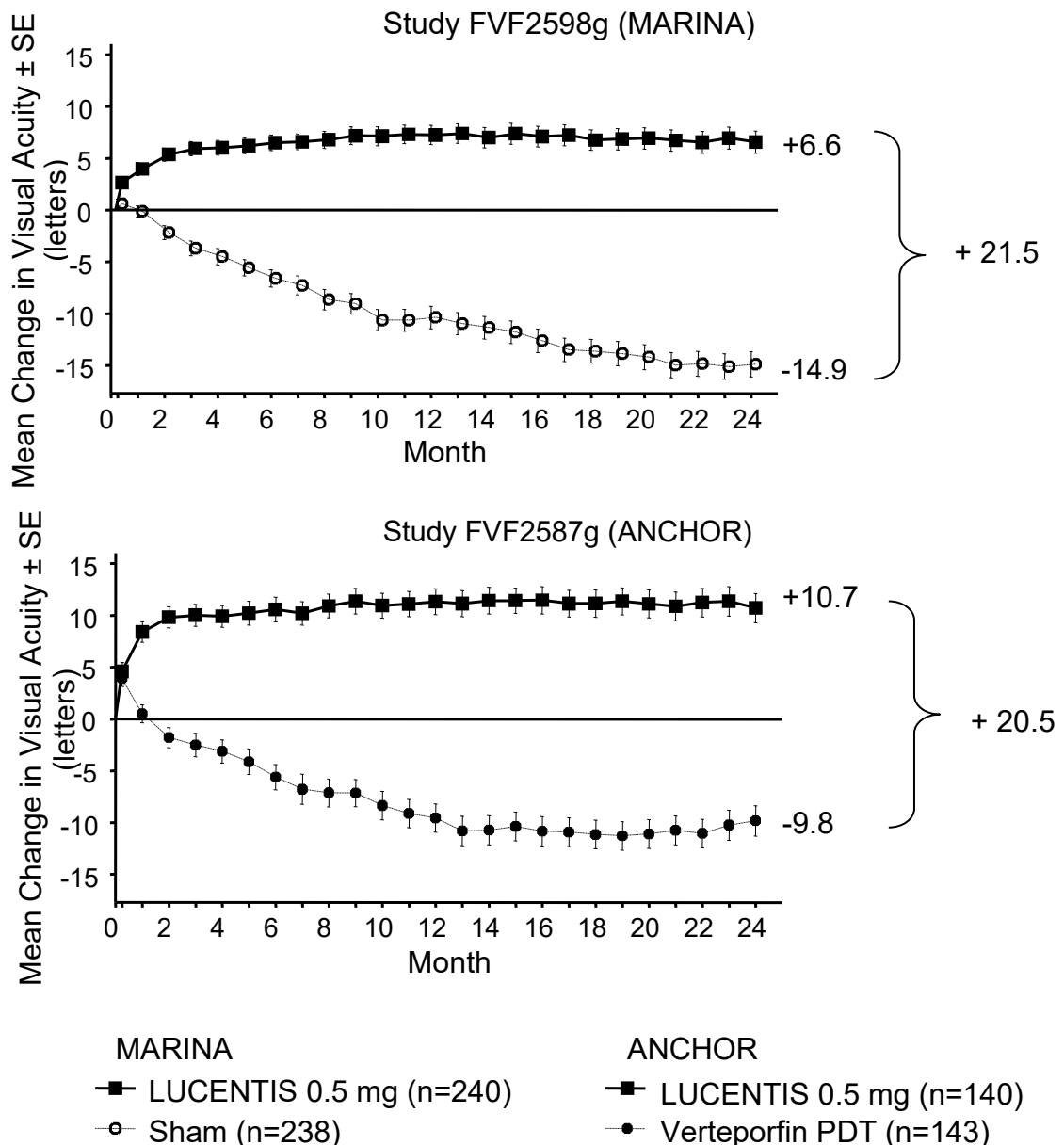
<sup>a</sup> p<0.01

ตารางที่ 3 ผลการรักษาในเดือนที่ 12 และเดือนที่ 24 ในการศึกษา FVF2587g (ANCHOR)

การวัดผลการรักษา	เดือน	Verteporfin PDT (143 ราย)	ลูเซนติส 0.5 มก. (140 ราย)
สูญเสียความชัดในการมองเห็น <15 ตัวอักษร (%) <sup>a</sup> (ความคงที่ของการมองเห็น)	เดือนที่ 12	64%	96%
	เดือนที่ 24	66%	90%
มีการมองเห็นที่ชัดเจน $\geq$ 15 ตัวอักษร (%) <sup>a</sup>	เดือนที่ 12	6%	40%
	เดือนที่ 24	6%	41%
การเปลี่ยนแปลงเฉลี่ยของความชัดในการเห็น (ตัวอักษร) (ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน) <sup>a</sup>	เดือนที่ 12	-9.5 (16.4)	+11.3 (14.6)
	เดือนที่ 24	-9.8(17.6)	+10.7(16.5)

<sup>a</sup> p<0.01

รูปที่ 1 ค่าเฉลี่ยการเปลี่ยนแปลงของความชัดในการเห็นจากค่าเริ่มต้นจนถึงเดือนที่ 24 ในการศึกษา FVF2598g (MARINA) และการศึกษา FVF2587g (ANCHOR): ITT population



ผู้ป่วยในกลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยลูเซนติส มีการลุกลามของรอยโรคที่เกิดจากการสร้างหลอดเลือดใหม่จาก choroid ที่สามารถสังเกตได้ โดยเฉลี่ย พบน้อย ในเดือนที่ 12 ค่าเฉลี่ยการเปลี่ยนแปลงในพื้นที่ทั้งหมดของแผลที่เกิดจากการสร้างหลอดเลือดใหม่จาก choroid คือ 0.1 ถึง 0.3 DA ในกลุ่มที่ได้รับลูเซนติส เทียบกับ 2.3 ถึง 2.6 DA ในกลุ่มควบคุม

จากผลการศึกษาทั้งสองบ่งชี้ว่า การได้รับการรักษาด้วย ranibizumab อย่างต่อเนื่อง อาจมีประโยชน์ในผู้ป่วยที่สูญเสียการมองเห็นที่ชัดเจนมากกว่า 15 ตัวอักษร (BCVA) ในช่วงปีแรกของการรักษา การศึกษาทั้ง MARINA และ ANCHOR ผู้ป่วยมีการพัฒนาการมองเห็นที่ชัดเจนขึ้น เมื่อได้รับยา ลูเซนติส 0.5 มก. ที่ 12 เดือน โดยประเมินจากคะแนน VFQ-25 (National Eye Institute Visual Function Questionnaire) ค่าความแตกต่างระหว่างยาลูเซนติส 0.5 มก. และกลุ่มควบคุมอีกสองกลุ่มที่ p-values ช่วง 0.009 ถึง <0.0001

#### การศึกษา FVF3192g (PIER)

การศึกษา FVF3192g (PIER) เป็นแบบสุ่ม ปิดสองทาง มีกลุ่มควบคุมที่ทำ sham ศึกษาเป็นเวลา 2 ปีเพื่อที่จะประเมินด้านความปลอดภัย และประสิทธิผลของลูเซนติส ในผู้ป่วย 184 คนที่มีจุดรับภาพเสื่อมตามอายุ (neovascular AMD) (ทั้งที่มีและไม่มีการสร้างหลอดเลือดใหม่จาก choroid) โดยผู้ป่วยได้รับการฉีดลูเซนติสเข้าภายใน vitreous ขนาด 0.3 มก. หรือ 0.5 มก. หรือการทำ sham เดือนละครั้ง 3 เดือนต่อเนื่องกัน แล้วตามด้วยขนาดยา 1 โดสทุก 3 เดือน จากเดือนที่ 14 ของการศึกษา ผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับ sham ได้รับอนุญาตให้ข้ามกลุ่มมาใช้ ranibizumab ได้ และจากเดือนที่ 19 อาจเป็นไปได้ที่ผู้ป่วยได้รับการรักษาด้วยยาที่ขึ้น กลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยลูเซนติส ในการศึกษาของ PIER ได้รับการรักษาเฉลี่ย 10 ครั้งระหว่างการศึกษาค้นคว้า ประสิทธิภาพปฐมภูมิ คือการเปลี่ยนแปลงเฉลี่ยของความชัดเจนในการมองเห็นในเดือนที่ 12 เทียบกับค่าเริ่มต้น หลังจากการเพิ่มขึ้นของความชัดเจนในการมองเห็น (หลังจากการให้ยาเดือนละครั้ง) โดยเฉลี่ย ผู้ป่วยที่ได้รับลูเซนติส 3 เดือนต่อครั้งสูญเสียความชัดเจนในการมองเห็น และกลับสู่ระดับเดียวกับที่เริ่มต้นการรักษาในเดือนที่ 12 และประสิทธิผลนี้ยังคงอยู่ในผู้ป่วยส่วนใหญ่ในกลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยลูเซนติส (82%) ที่เดือนที่ 24 จากข้อมูลจำนวนผู้ป่วยที่จำกัดที่ได้รับการรักษาข้ามกลุ่มให้ได้รับยา ranibizumab หลังจากที่ได้รับ sham มาแล้วมากกว่า 1 ปี อธิบายได้ว่าการได้รับการรักษาที่เร็วในช่วงแรกของการเริ่มการรักษา น่าจะสัมพันธ์กับผลของการมองเห็นที่ดีขึ้น

#### การศึกษา FVF3689g (SAILOR)

การศึกษา FVF3689g (SAILOR) เป็นการศึกษา Phase IIIb แบบปกปิดฝ่ายเดียว เป็นเวลา 1 ปี โดยมีหลายแหล่งวิจัย ทำการศึกษาในผู้ป่วยที่มีเส้นเลือดของ choroids งอกผิดปกติ เนื่องจากโรคจอตาเสื่อมตามอายุ ทั้งผู้ที่ไม่เคยได้รับการรักษาและผู้ที่ได้รับการรักษามาก่อน จุดประสงค์หลักของการศึกษาคือ เพื่อประเมินอุบัติการณ์ของการเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์เกี่ยวกับตาและที่ไม่เกี่ยวกับตา ในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาเป็นเวลา 12 เดือน ผู้ป่วยจำนวน 2,378 รายได้รับการสุ่มในอัตราส่วน 1:1 ให้ได้รับการฉีด ranibizumab 0.3 มก. หรือ 0.5 มก. เข้าภายใน vitreous ทุกเดือน เป็นเวลาต่อเนื่องกัน 3 เดือน ตามด้วยการให้ยาซ้ำตามความจำเป็น แต่ไม่ให้ยาถี่ไปกว่าทุก 1 เดือน

โดยรวมแล้วไม่พบความแตกต่างในความถี่ของการเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่เกี่ยวกับตา และไม่เกี่ยวกับตาในทั้ง 2 กลุ่ม พบแนวโน้มการเกิดเส้นเลือดอุดตันในสมองในกลุ่มที่ได้รับยาขนาด 0.5 มก. ในอัตราที่สูงกว่าเมื่อเทียบกับกลุ่มที่ได้รับยาขนาด 0.3 มก. อย่างไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ และพบช่วงความเชื่อมั่นที่ 95% สำหรับอัตราการเกิดเส้นเลือดอุดตันในสมองโดยรวมกว้าง (0.3% ถึง 1.3% สำหรับกลุ่มที่ได้รับยาขนาด 0.3 มก. เมื่อเทียบกับ 0.7% ถึง 2.0% สำหรับกลุ่มที่ได้รับยาขนาด 0.5 มก.) จำนวนของ

การเกิดเส้นเลือดอุดตันในสมองน้อยพบน้อยในทั้งสองกลุ่ม ซึ่งมีหลักฐานไม่เพียงพอที่จะสรุป หรือไม่นำมาพิจารณาว่า อัตราการเกิดเส้นเลือดอุดตันในสมองระหว่าง 2 กลุ่มแตกต่างกันจริง ความแตกต่างของอัตราการเกิดเส้นเลือดอุดตันในสมองนี้อาจสูงกว่า ในผู้ป่วยที่มีปัจจัยเสี่ยง ได้แก่ มีประวัติเคยเป็นมาก่อน หรือเคยมีภาวะสมองขาดเลือดชั่วคราว (transient ischemic attack)

#### การศึกษา A2412 (EVEREST II)

การศึกษา A2412 (EVEREST II) เป็นการศึกษาแบบสุ่ม ปกปิดสองทาง เป็นเวลา 2 ปี โดยมีหลายแหล่งวิจัย ออกแบบเพื่อประเมินประสิทธิผลและความปลอดภัยของลูเซนติส 0.5 มก. เมื่อให้เป็นการรักษาเดี่ยวๆ เปรียบเทียบกับให้ verteporfin photodynamic therapy (vPDT) ร่วมด้วย ในผู้ป่วยชาวเอเชีย 322 รายซึ่งมีอาการ macular polypoidal choroidal vasculopathy (PCV) อันเป็นกลุ่มย่อยของ wet AMD ผู้ป่วยจากการศึกษาทั้ง 2 กลุ่ม เริ่มการรักษาด้วยการฉีดลูเซนติสเดือนละครั้ง เป็นเวลา 3 เดือน ร่วมกับ sham หรือ active vPDT โดยให้ร่วมกับการฉีดลูเซนติสครั้งแรกเท่านั้น ตามด้วยการรักษาด้วย ลูเซนติสเดี่ยวๆ และให้ลูเซนติสร่วมกับ vPDT ตามความจำเป็น (pro re nata PRN) โดยขึ้นกับการประเมินอาการทางคลินิกของตารวมถึง imaging techniques (เช่น OCT, FA, ICGA) ผลเบื้องต้น ณ เดือนที่ 12 แสดงให้เห็นว่าการรักษาด้วยลูเซนติสร่วมกับ vPDT ให้ผลดีกว่าลูเซนติสเดี่ยวๆ เมื่อพิจารณาจากการเปลี่ยนแปลงของค่า BCVA ในตอนเริ่มต้น (8.3 กับ 5.1 ตัวอักษร,  $p=0.013$ ) และ complete polyp regression (69.3% กับ 34.7%,  $p<0.001$ ) ผู้ป่วยที่ได้รับลูเซนติสร่วมกับ vPDT ฉีดลูเซนติสน้อยกว่าผู้ป่วยที่ได้รับลูเซนติสเดี่ยวๆ โดยเฉลี่ย 2.3 ครั้ง (ฉีด 5.1 กับ 7.4 ครั้ง)

ผลที่ว่าทำให้ลูเซนติสร่วมกับ vPDT ให้ผลดีกว่าการให้ลูเซนติสเดี่ยวๆ ได้รับการยืนยันอีกครั้งในเดือนที่ 24 จากการเปลี่ยนแปลงของค่า BCVA ในตอนเริ่มต้น (9.6 กับ 5.5 ตัวอักษร,  $p=0.005$ ) และ complete polyp regression (56.6% กับ 26.7%,  $p<0.0001$ ) ผู้ป่วยที่ได้รับลูเซนติสร่วมกับ vPDT ฉีดลูเซนติสน้อยกว่าผู้ป่วยที่ได้รับลูเซนติสเดี่ยวๆ โดยเฉลี่ย 4.2 ครั้ง (ฉีด 8.1 กับ 12.3 ครั้ง)

ข้อมูลความปลอดภัยในผู้ป่วยเหล่านี้สอดคล้องกับการศึกษาทางคลินิกก่อนหน้านี้โดยให้ลูเซนติสเดี่ยวๆ

#### การรักษาการมองเห็นบกพร่องจาก DME

ทำการประเมินด้านความปลอดภัยและประสิทธิผลของลูเซนติสในผู้ป่วยที่มีการมองเห็นบกพร่องเนื่องจาก DME ในการศึกษาสองการศึกษาแบบสุ่ม ปกปิดสองทาง เปรียบเทียบกับ sham หรือยาที่มีฤทธิ์ระยะเวลาในการศึกษา 12 เดือน (การศึกษา D2301 (RESTORE) และ D2201 (RESOLVE)) จำนวนผู้ป่วยทั้งหมดในการศึกษา 496 คน (ได้รับยา 336 ราย และกลุ่มเปรียบเทียบ 160 ราย) ส่วนใหญ่เป็นผู้ป่วยเบาหวานประเภทที่ 2 มีผู้ป่วยที่เป็นเบาหวานประเภทที่ 1 จำนวน 28 คนอยู่ในกลุ่มที่ได้รับยา ranibizumab

#### การศึกษา D2301 (RESTORE)

ในการศึกษา D2301 (RESTORE) มีผู้ป่วยที่มีความบกพร่องของการมองเห็นเนื่องจากการบวมของจุดรับภาพ จำนวน 345 ราย เข้าร่วมในการวิจัยแบบสุ่ม โดยผู้ป่วยได้รับยาเริ่มต้นด้วย ranibizumab 0.5 มก. ฉีดเข้าภายใน vitreous อย่างเดียว และทำ sham ด้วยการยิงเลเซอร์ที่จอประสาทตา (116 ราย) หรือได้รับยา ranibizumab 0.5 มก. ร่วมกับการยิงเลเซอร์ที่จอประสาทตา (118 ราย) หรือได้รับการฉีด sham\*\* และรักษาด้วยการยิงเลเซอร์ที่จอประสาทตา (111 ราย) การรักษาด้วยการฉีดยา ranibizumab เข้าภายใน vitreous ทำทุกเดือน เดือนละ 1 ครั้ง ติดต่อกันจนกระทั่งความชัดเจนในการมองเห็นคงที่อย่างน้อยจากการประเมินทุกเดือนต่อเนื่องกัน 3 เดือน การเริ่มรักษาใหม่เมื่อค่าการมองเห็นที่ชัดเจน

(BCVA) ลดลงเนื่องจากการดำเนินของโรค DME การยิงเลเซอร์ที่จอประสาทตาทำได้ในวันเดียวกัน โดยทำก่อนอย่างน้อย 30 นาทีก่อนจะเริ่มฉีด ranibizumab และเมื่อจำเป็นขึ้นอยู่กับเกณฑ์ Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS)

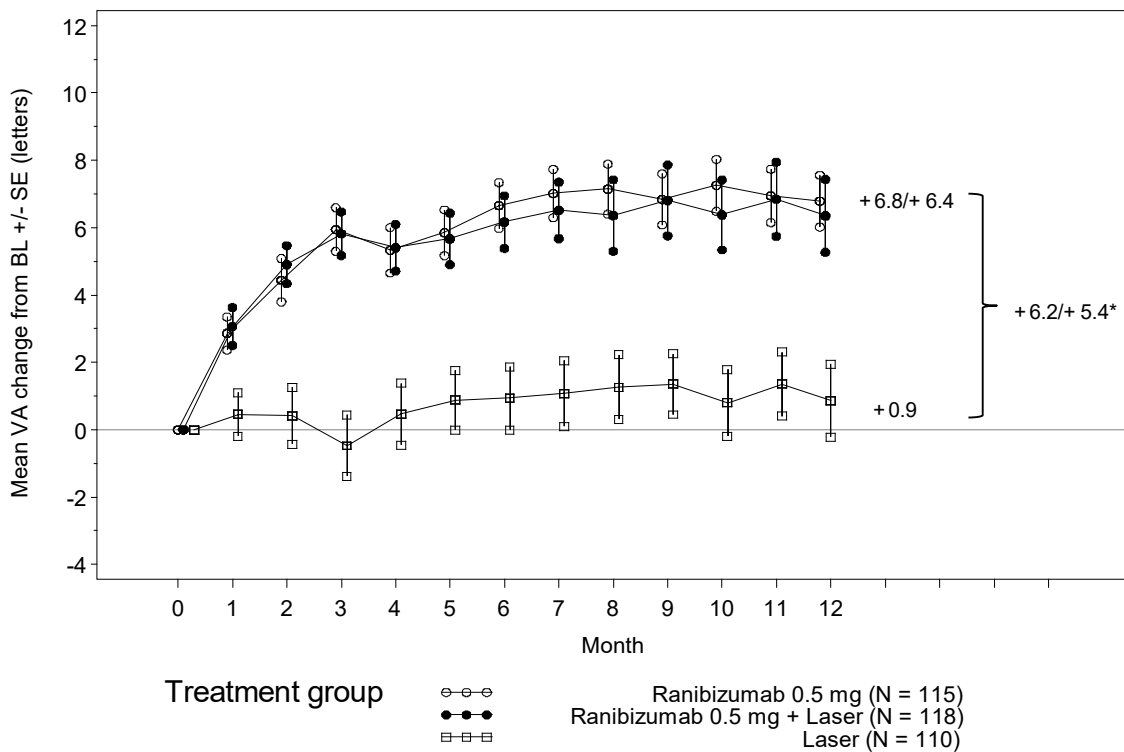
ผลการศึกษารูปไว้ในตารางที่ 4 และรูปที่ 2

ตารางที่ 4 ผลการรักษาในเดือนที่ 12 จากการศึกษา D2301 (RESTORE)

การวัดผลการรักษา	Ranibizumab 0.5 มก. (115 ราย)	Ranibizumab 0.5 มก. + เลเซอร์ (118 ราย)	เลเซอร์ (110 ราย)
ค่าการเปลี่ยนแปลงเฉลี่ย BCVA จากเดือนที่ 1 ถึงเดือนที่ 12 เทียบกับตอนเริ่มต้น (ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน) <sup>b</sup>	+6.1 (6.43)	+5.9 (7.92)	+0.8 (8.56)
ค่าการเปลี่ยนแปลงเฉลี่ย BCVA ณ เดือนที่ 12 เทียบกับตอนเริ่มต้น (ตัวอักษร) (ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน) <sup>b</sup>	+6.8 (8.25) <sup>b</sup>	+6.4 (11.77) <sup>c</sup>	+0.9 (11.44)
มี BCVA $\geq 10$ ตัวอักษร (% ของผู้ป่วย) ณ เดือนที่ 12	37.4 <sup>d</sup>	43.2 <sup>b</sup>	15.5
มี BCVA $\geq 15$ ตัวอักษร (% ของผู้ป่วย) ณ เดือนที่ 12	22.6 <sup>e</sup>	22.9 <sup>f</sup>	8.2

<sup>b</sup> p<0.0001, <sup>c</sup> p=0.0004, <sup>d</sup> p=0.0001, <sup>e</sup> p=0.0032, <sup>f</sup> p=0.0021

รูปที่ 2 ค่าเฉลี่ยการเปลี่ยนแปลง BCVA จากตอนเริ่มต้น ในการศึกษา D2301 (RESTORE)



BL=baseline; SE=standard error of mean

การศึกษา D2301E1 (RESTORE Extension)

การศึกษา D2301E1 (RESTORE Extension) เป็นการศึกษาแบบเปิด ศึกษาวิจัยร่วมหลายสถาบัน ขยายการศึกษาเป็นเวลา 24 เดือน ผู้ป่วย 240 รายที่ได้รับการรักษาหลักครบ 12 เดือน จะเข้าสู่การศึกษาที่ขยายเวลารักษาและจะได้รับการรักษาด้วย ranibizumab 0.5 มก. ทั้งนี้ที่มีอาการในตาข้างเดียวกับที่เลือกใช้ในการศึกษาในการศึกษาหลัก ให้การรักษาทุกเดือน ขึ้นกับการมองเห็นที่ชัดเจนลดลงอันเนื่องมาจากเนื่องจากมีจุดรับภาพบวมจากโรคเบาหวาน (DME) จนกว่าจะมีการมองเห็นที่ชัดเจนคงที่ นอกจากนี้ยังมีการรักษาด้วยเลเซอร์ หากผู้ทำการวิจัยคิดว่าจำเป็น และขึ้นกับข้อเสนอ ETDRS

โดยเฉลี่ย มีการฉีดยา ranibizumab 6.4 ครั้งต่อผู้ป่วย 1 ราย ในช่วงเวลาที่ขยายการศึกษา 24 เดือน ในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วย ranibizumab ในการศึกษาหลัก จากผู้ป่วยจำนวน 74 ราย จากการศึกษาหลักที่รักษาด้วยเลเซอร์ ผู้ป่วย 59 ราย (79%) ได้รับ ranibizumab ในขนาดหนึ่งระหว่างช่วงที่ขยายการศึกษา โดยเฉลี่ยผู้ป่วย 59 รายเหล่านี้ ได้รับการฉีดยา ranibizumab 8.1 ครั้ง ในช่วง 24 เดือนของการขยายการศึกษา สัดส่วนของผู้ป่วยที่ไม่ต้องการการรักษาด้วย ranibizumab ในช่วงการขยายการศึกษานั้น เป็นดังนี้ 19%, 25% และ 20% ในผู้ป่วยที่ได้รับ ranibizumab มาก่อน, ได้รับ ranibizumab และเลเซอร์มาก่อน และกลุ่มที่ได้รับเลเซอร์มาก่อนตามลำดับ

ผลการศึกษารูปไว้ในตารางที่ 5

ตารางที่ 5 ผลการรักษาในเดือนที่ 36 จากการศึกษา D2301E1 (RESTORE Extension)

การวัดผลการรักษา	Ranibizumab 0.5 มก. (83 ราย)	Ranibizumab 0.5 มก. + เลเซอร์ (83 ราย)	เลเซอร์ (74 ราย*)
ค่าการเปลี่ยนแปลงเฉลี่ย BCVA เทียบจากการศึกษาหลัก ณ 36 เดือน (ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน)	+8.0 (10.09)	+6.7 ( 9.59)	+6.0 ( 9.35)
มี BCVA $\geq$ 10 ตัวอักษร เทียบจากการศึกษาหลัก หรือ BCVA $\geq$ 84 (%) ณ เดือนที่ 36	39 (47.0)	37 (44.6)	31 (41.9)
มี BCVA $\geq$ 15 ตัวอักษร เทียบจากการศึกษาหลัก หรือ BCVA $\geq$ 84 (%) ณ เดือนที่ 36	23 (27.7)	25 (30.1)	16 (21.6)

\*จากผู้ป่วย 74 ราย ที่ได้รับการรักษาด้วยเลเซอร์มาก่อน 59 ราย (79%) ได้รับ ranibizumab ในช่วงขยายการศึกษา

คะแนน VFQ-25 ในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วย ranibizumab ทั้งนี้ที่มีอาการมาก่อนในช่วงการศึกษาหลัก มีค่าคงที่ระหว่างช่วงขยายการศึกษา กลุ่มควบคุมเหล่านั้นที่รักษาด้วยเลเซอร์ในช่วงการศึกษาหลัก จากนั้นเปลี่ยนเป็นการรักษาโดยให้ ranibizumab ทั้งนี้ที่มีอาการในช่วงขยายการศึกษา แสดงให้เห็นว่าคะแนน VFQ-25 มีการพัฒนาขึ้น

ข้อมูลด้านความปลอดภัยระยะยาวของ ranibizumab ในช่วงขยายการศึกษา 24 เดือน พบว่าสอดคล้องกับข้อมูลด้านความปลอดภัยที่ทราบของยาลูเซนติส

การศึกษา D2201 (RESOLVE)

ในการศึกษา D2201 (RESOLVE) มีผู้ป่วยจำนวน 151 รายที่มีการมองเห็นบกพร่องจากความผิดปกติที่กึ่งกลางของจุดรับภาพ เข้าร่วมการวิจัยโดยได้รับการรักษาด้วย ranibizumab (6 มก./มล. จำนวน 51 ราย และ 10 มก./มล. จำนวน 51 ราย) หรือได้รับการทำ sham (จำนวน 49 ราย) ฉีดเข้าภายใน vitreous เดือนละครั้ง ทุกๆ เดือน จนถึงเกณฑ์ที่ต้องหยุดการรักษา ขนาดยาเริ่มต้นของ



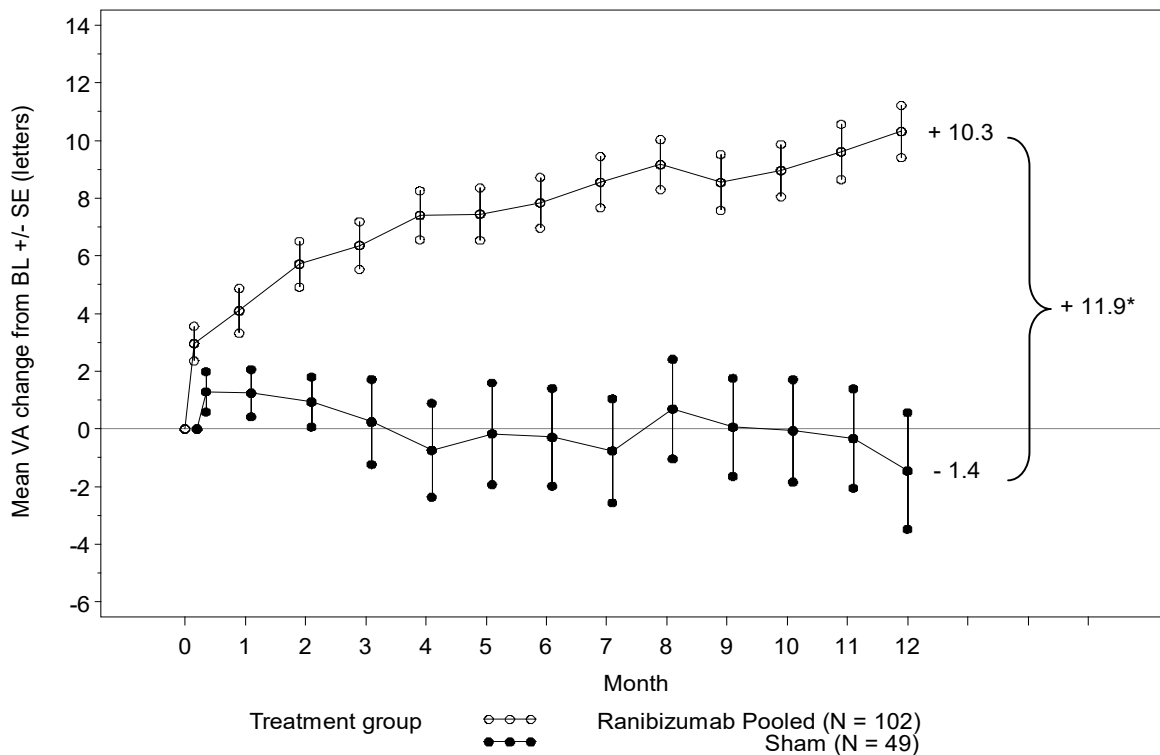
ranibizumab (0.3 มก. หรือ 0.5 มก.) สามารถเพิ่มขนาดยาเริ่มต้นของ ranibizumab เป็น 2 เท่าได้ในระหว่างการศึกษาระยะเวลาใดๆ หลังจากฉีดครั้งแรกแล้วหากผู้ทำการวิจัยประเมินแล้วว่าการตอบสนองต่อการรักษายังไม่เพียงพอ การรักษาด้วยการยิงเลเซอร์ที่จอประสาทตาเพื่อให้การช่วยเหลือสามารถทำได้ในระหว่างการศึกษาระยะเวลา 3 ในทั้งสองกลุ่ม

การศึกษาประกอบด้วย 2 ส่วนคือ ส่วนที่เป็น exploratory part มีผู้ป่วยจำนวน 42 ราย โดยทำการวิเคราะห์ข้อมูลเป็นเวลา 6 เดือน และส่วนที่เป็น confirmatory part มีผู้ป่วยจำนวน 109 ราย โดยทำการวิเคราะห์ข้อมูลเป็นเวลา 12 เดือน

ผลการศึกษาจากส่วนที่เป็น confirmatory part (2 ใน 3 ของผู้ป่วย) สรุปไว้ในตารางที่ 6 และรูปที่ 3 ตารางที่ 6 ผลการรักษาในเดือนที่ 12 ในการศึกษา D2201 (RESOLVE) (จากกลุ่มประชากรที่เข้าร่วมการศึกษาทั้งหมด)

การวัดผลการรักษา	ผลโดยรวมของ Ranibizumab (102 ราย)	Sham (49 ราย)
ค่าการเปลี่ยนแปลงเฉลี่ย BCVA จากเดือนที่ 1 ถึงเดือนที่ 12 เทียบกับตอนเริ่มต้น (ตัวอักษร) (ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน) <sup>b</sup>	+7.8 (7.72)	-0.1 (9.77)
ค่าการเปลี่ยนแปลงเฉลี่ย BCVA ณ เดือนที่ 12 เทียบกับตอนเริ่มต้น (ตัวอักษร) (ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน) <sup>b</sup>	+10.3 (9.14)	-1.4 (14.16)
มี BCVA $\geq$ 10 ตัวอักษร (% ของผู้ป่วย) ณ เดือนที่ 12 <sup>b</sup>	60.8	18.4
มี BCVA $\geq$ 15 ตัวอักษร (% ของผู้ป่วย) ณ เดือนที่ 12 <sup>s</sup>	32.4	10.2
<sup>b</sup> p<0.0001, <sup>s</sup> p=0.0043		

รูปที่ 3 ค่าเฉลี่ยการเปลี่ยนแปลงของความชัดเจนในการมองเห็นจากตอนเริ่มต้นเมื่อเวลาผ่านไปในการศึกษา D2201 (RESOLVE) (จากกลุ่มประชากรทั้งหมด)



BL= baseline; SE= standard error of mean

ผู้ป่วยที่รักษาด้วย ranibizumab พบว่ามีความหนาของจุดศูนย์กลางเรตินาลดลงอย่างต่อเนื่อง ณ เดือนที่ 12 โดยค่าเฉลี่ยการเปลี่ยนแปลงความหนาของจุดศูนย์กลางเรตินา (CRT) จากตอนเริ่มต้นมีค่า -194 ไมโครเมตร ในกลุ่ม ranibizumab เทียบกับ -48 ไมโครเมตรในกลุ่มควบคุมที่ทำ sham

โดยรวมแล้วข้อมูลความปลอดภัยที่พบเกี่ยวกับตาและไม่เกี่ยวกับตาในผู้ป่วย DME ทั้งจากการศึกษา D2201 และ D2301 พบข้อมูลเปรียบได้กับความปลอดภัยที่พบมาก่อนในผู้ป่วย wet AMD

#### การศึกษา D2304 (RETAIN)

ในการศึกษา D2304 (RETAIN) phase IIIb ผู้ป่วย 372 รายที่มีการมองเห็นบกพร่องเนื่องจากมีจุดรับภาพวมจากโรคเบาหวาน (DME) ถูกสุ่มให้ได้รับการฉีดยาเข้าไปที่น้ำวุ้นลูกตา (intravitreal injection) ดังนี้

- ranibizumab 0.5 มก. ร่วมกับ laser photocoagulation ในการรักษาแบบ รักษาและขยายการรักษา (treat-and-extend; TE) (121 ราย)
- ranibizumab 0.5 มก. อย่างเดียว ในการรักษา TE (128 ราย) หรือ
- ranibizumab 0.5 มก. อย่างเดียว ในการรักษาแบบทันทีที่มีอาการ (PRN) (123 ราย)

ในทุกกลุ่ม เริ่มการรักษาด้วย ranibizumab ทุกๆ เดือน โดยฉีดยาเข้าไปที่น้ำวุ้นลูกตา (intravitreal injection) และต่อเนื่องจนกว่าการประเมิน BCVA จะคงที่อย่างน้อย 3 เดือนติดต่อกัน ให้การรักษาด้วย laser photocoagulation ที่ค่าเริ่มต้นในวันเดียวกับที่ได้รับการฉีดยา ranibizumab ครั้งแรก และจากนั้นขึ้นกับเกณฑ์ ETDRS ในการรักษาแบบ TE จะให้ ranibizumab เลย ที่การรักษาที่

กำหนดในช่วง 2-3 เดือน ในการรักษาแบบ PRN มีการประเมินค่า BVCA ทุกเดือน และให้ ranibizumab ในครั้งนั้น เมื่อจำเป็น ในทุกกลุ่ม การให้การรักษแต่ละเดือนจะเริ่มใหม่ ขึ้นกับ BVCA ที่ลดลง อันเนื่องมาจากการดำเนินของโรค DME และรักษาต่อเนื่องจนกว่า BVCA คงที่อีกครั้ง ระยะเวลาการศึกษาเป็นเวลา 24 เดือน

ในการศึกษา RETAIN จำนวนกำหนดการการรักษาแบบ TE มีน้อยกว่าของแบบ PRN ที่ต้องการต่อเดือน 40 % ทั้ง 2 แบบการรักษา มีจำนวนผู้ป่วยที่สามารถรักษาระดับ BVCA ด้วยความถี่ในการรักษา มากกว่าหรือเท่ากับ 2 เดือน เป็นจำนวนมากกว่า 70%

ผลการศึกษารูปไว้ในตารางที่ 7

ตารางที่ 7 ผลการรักษาจากการศึกษา D2304 (RETAIN)

การวัดผลการรักษา เทียบกับตอนเริ่มต้น	TE Ranibizumab 0.5 มก. + เลเซอร์ (117 ราย)	TE Ranibizumab 0.5 มก. (125 ราย)	PRN Ranibizumab 0.5 mg (117 ราย)
ค่าการเปลี่ยนแปลงเฉลี่ย BCVA จากเดือน ที่ 1 ถึงเดือนที่ 12 (ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน)	+5.9 (5.5) <sup>b</sup>	+6.1 (5.7) <sup>b</sup>	+6.2 (6.0)
ค่าการเปลี่ยนแปลงเฉลี่ย BCVA ณ เดือนที่ 1 ถึงเดือนที่ 24 (ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน)	+6.8 (6.0)	+6.6 (7.1)	+7.0 (6.4)
ค่าการเปลี่ยนแปลงเฉลี่ย BCVA ณ เดือนที่ 24 (ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน)	+8.3 (8.1)	+6.5 (10.9)	+8.1 (8.5)
มี BCVA $\geq$ 10 ตัวอักษร หรือ BVCA $\geq$ 84 (% ของผู้ป่วย) ณ เดือนที่ 24	43.6	40.8	45.3
มี BCVA $\geq$ 15 ตัวอักษร หรือ BVCA $\geq$ 84 (% ของผู้ป่วย) ณ เดือนที่ 24	25.6	28.0	30.8

<sup>b</sup> p<0.0001

ในการศึกษาการมองเห็นบกพร่องเนื่องจากมีจุดรับภาพวมจากโรคเบาหวาน (DME) ในทุกกลุ่ม การรักษา มีการพัฒนาของค่า BVCA ประกอบกับ การลดลงของค่าเฉลี่ย CRT

ไม่มีความแตกต่างของผลของค่า BVCA และ CRT ของผู้ป่วยในการศึกษา RETAIN ที่ได้รับหรือไม่ได้รับ thiazolidinediones ร่วมด้วย

#### การศึกษา D2303 (REVEAL)

การศึกษา D2303 (REVEAL) เป็นการศึกษาระยะ IIIb แบบสุ่ม ปกปิดสองทาง เวลา 12 เดือนซึ่งทำในกลุ่มผู้ป่วยเอเชีย การออกแบบการศึกษาและเกณฑ์ในการคัดเลือกและคัดออกเหมือนกับการศึกษาหลัก 12 เดือน RESTORE 12 month core study ผู้ป่วยที่มีการมองเห็นบกพร่องเนื่องจากจอประสาทตาบวมจำนวน 390 รายถูกสุ่มเพื่อรับ ranibizumab แบบฉีดขนาด 0.5 มก. เป็นการรักษาเดียว และการทำ sham laser photocoagulation (133 ราย), ranibizumab แบบฉีดขนาด 0.5 มก. และการทำ laser photocoagulation (129 ราย), หรือ sham injection และการยิงเลเซอร์ที่จอประสาทตา (128 ราย) ค่าเฉลี่ยการเปลี่ยนแปลงความชัดเจนในการมองเห็น ณ เดือนที่ 12 เทียบกับตอนเริ่มต้นคือ +6.6

ตัวอักษรในกลุ่มที่ได้รับ ranibizumab แบบการรักษาเดี่ยว, +6.4 ตัวอักษรในกลุ่มที่ได้รับ ranibizumab ร่วมกับการทำเลเซอร์ และ +1.8 ตัวอักษรในกลุ่มที่ทำเลเซอร์ โดยรวม ผลด้านประสิทธิผลและความปลอดภัยของการศึกษา REVEAL ในผู้ป่วยเอเชียที่เป็น DME สอดคล้องกับในการศึกษา RESTORE ซึ่งศึกษาในผู้ป่วยคอเคเซียนที่เป็น DME

### **การรักษาเบาหวานขึ้นจอตาระยะที่ยังไม่มีหลอดเลือดฝอยงอกใหม่ (NPDR) ในระดับรุนแรงปานกลาง ถึงรุนแรง และระยะที่มีหลอดเลือดฝอยงอกใหม่ (PDR)**

ความปลอดภัยและประสิทธิผลทางคลินิกของลูเซนติสในผู้ป่วย NPDR ในระดับรุนแรงปานกลาง ถึงรุนแรง และ PDR ได้รับการประเมินจาก 4 การศึกษา โดยประเมินระหว่างการรักษาด้วย ranibizumab 0.5 มก. ฉีดเข้าภายใน vitreous เปรียบเทียบกับการรักษามาตรฐานไม่ว่าจะโดยการให้เลเซอร์หรือ panretinal photocoagulation (PRP) โดยประเมินการเปลี่ยนแปลงระดับความรุนแรงของเบาหวานขึ้นจอตาจาก fundus photographs โดยใช้เกณฑ์ ETDRS Diabetic Retinopathy Severity Score (DRSS) *Protocol 5*

Protocol 5 เป็นการศึกษาในระยะที่ 3 (Phase 3 study) เพื่อประเมินความไม่ด้อยกว่า ศึกษาวิจัยร่วมกันหลายสถาบัน ออกแบบการศึกษาแบบสุ่ม มีกลุ่มควบคุมโดยยาที่มีฤทธิ์ ประเมินแบบคู่ขนาน มีผู้ป่วยด้วยภาวะ PDR เข้าร่วมการศึกษาจำนวน 305 ราย (ศึกษาดวงตาทั้งหมด 394 ดวง) ทั้งที่มีหรือไม่มี DME ร่วมด้วยตั้งแต่แรก โดยเปรียบเทียบ ranibizumab 0.5 มก. ให้โดยฉีดเข้าภายใน vitreous กับการรักษามาตรฐานด้วย PRP มีการสุ่มฉีด ranibizumab 0.5 มก. ในดวงตาทั้งหมด 191 ดวง (48.5%) และมีการสุ่มรักษาดวงตาด้วย PRP จำนวน 203 ดวง (51.5%) มีดวงตาจำนวนทั้งหมด 88 ดวง (22.3%) ซึ่งมีภาวะ DME ร่วมด้วยตั้งแต่แรก: พบในกลุ่มที่ได้รับ ranibizumab 42 ดวง (22.0%) และกลุ่มที่ได้รับ PRP 46 ดวง (22.7%) ตามลำดับ ดวงตาทั้งหมดอีก 306 ดวง (77.7%) ไม่มีภาวะ DME ร่วมด้วยตั้งแต่แรก: พบในกลุ่มที่ได้รับ ranibizumab 149 ดวง (78.0%) และกลุ่มที่ได้รับ PRP 157 ดวง (77.3%) ตามลำดับ

จากการศึกษาพบว่า 41.8% ของดวงตากลุ่มที่ได้รับ ranibizumab (n=189) มีอาการดีขึ้นอย่างน้อย 2 ระดับในเดือนที่ 12 โดยดูจากค่าคะแนน DRSS เปรียบเทียบกับกลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วย PRP (n=199) ซึ่งอาการดีขึ้น 14.6% ค่าความแตกต่างโดยประมาณระหว่าง ranibizumab และการให้เลเซอร์ มีค่า 27.4% (ความเชื่อมั่นที่ 95% [18.9, 35.9])

### ***การศึกษา D2301 (RESTORE), การศึกษา D2303 (REVEAL) และการศึกษา D2305 (REFINE)***

การศึกษา D2301 (RESTORE), การศึกษา D2303 (REVEAL) และการศึกษา D2305 (REFINE) เป็นการศึกษาในระยะที่ 3 (Phase 3) ซึ่งออกแบบการศึกษาเหมือนกัน เป็นการศึกษาแบบสุ่ม ปกปิดสองทาง มีกลุ่มควบคุมโดยยาที่มีฤทธิ์ ทำในผู้ป่วยที่การมองเห็นบกพร่องเนื่องจากมีจุดรับภาพวมจากโรคเบาหวาน (DME) ซึ่งประกอบด้วยผู้ป่วยจำนวน 875 รายที่ได้รับการรักษาด้วย ranibizumab 0.5 มก. ทันทีที่มีอาการ หรือได้รับการรักษาด้วยเลเซอร์

การวิเคราะห์เชิงปริมาณของการศึกษาเหล่านี้พบว่าจากผู้ป่วยจำนวน 315 ราย ซึ่งเป็นกลุ่มย่อยของผู้ป่วยที่มีภาวะ NPDR ในระดับรุนแรงปานกลางถึงรุนแรง และ PDR ตั้งแต่แรก 48.4% ของกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับ ranibizumab (n=192) มีคะแนน DRSS ดีขึ้น 2 ระดับในเดือนที่ 12 เปรียบเทียบ 14.6% ของกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยเลเซอร์ (n=123) ค่าความแตกต่างโดยประมาณระหว่าง ranibizumab และเลเซอร์เป็น 29.9% (ความเชื่อมั่นที่ 95% [20.0, 39.7]) (ดู ตารางที่ 8)

**ตารางที่ 8**

คะแนน DRSS ที่ดีขึ้นหรือแย่ลงอย่างน้อย 2 หรือ 3 ระดับเมื่อเวลาผ่านไป 1 ปีจาก Protocol S และการศึกษาทั้งหมดของโนวาร์ตีส (วิธี LOCF)

ประเภทการเปลี่ยนแปลงจากตอนเริ่มต้น	Protocol S			การศึกษาทั้งหมดของโนวาร์ตีส <sup>1</sup>		
	Ranibizumab 0.5 มก. (N=189)	PRP (N=199)	สัดส่วนความแตกต่าง (%), CI	Ranibizumab 0.5 มก. (N=192)	เลเซอร์ (N=123)	สัดส่วนความแตกต่าง (%), CI
จำนวนผู้ป่วย (n) ที่อาการดีขึ้นอย่างน้อย 2 ระดับ (%)	79 (41.8)	29 (14.6)	27.4 (18.9, 35.9)	93 (48.4)	18 (14.6)	29.9 (20.0, 39.7)
จำนวนผู้ป่วย (n) ที่อาการดีขึ้นอย่างน้อย 3 ระดับ (%)	54 (28.6)	6 (3.0)	25.7 (18.9, 32.6)	42 (21.9)	8 (6.5)	13.4 (5.8, 21.0)
จำนวนผู้ป่วย (n) ที่อาการแย่ลงอย่างน้อย 2 ระดับ (%)	3 (1.6)	23 (11.6)	-9.9 (-14.7, -5.2)	4 (2.1)	10 (8.1)	-6.0 (-11.3, -0.8)
จำนวนผู้ป่วย (n) ที่อาการแย่ลงอย่างน้อย 3 ระดับ (%)	1 (0.5)	8 (4.0)	-3.4 (-6.3, -0.5)	2 (1.0)	6 (4.9)	-3.7 (-7.7, -0.3)

DRSS = คะแนนความรุนแรงของเบาหวานขึ้นจอตา, n = จำนวนผู้ป่วยที่เข้าเกณฑ์ประเมินเมื่อมาพบแพทย์, N = จำนวนดวงตาทั้งหมดในการศึกษา

<sup>1</sup>ประชากรผู้ป่วยทั้งหมดประกอบด้วยผู้ป่วย NPDR อาการรุนแรงระดับปานกลาง หรืออาการแย่ลงตั้งแต่แรกในการวิเคราะห์เต็มรูปแบบ (Full analysis) ในกลุ่มรักษาจำเพาะ

สัดส่วนความแตกต่างขึ้นกับการวิเคราะห์การแบ่งกลุ่มผู้ป่วยโดยใช้ CMH weights ปัจจัยที่ใช้ในการแบ่งกลุ่มผู้ป่วยสำหรับ Protocol S ประกอบด้วยจำนวนดวงตาที่ศึกษาและสภาวะ DME ในตอนเริ่มต้น, ปัจจัยที่ใช้ในการแบ่งกลุ่มผู้ป่วยสำหรับการศึกษาทั้งหมดของโนวาร์ตีสประกอบด้วยหมายเลขการศึกษา

ณ ปีแรก ในกลุ่มที่รักษาด้วย ranibizumab จาก Protocol S พบว่าคะแนน DRSS ที่ดีขึ้นอย่างน้อย 2 ระดับ มีความสอดคล้องกับดวงตาที่ไม่มี DME ร่วมด้วยตั้งแต่แรก (39.9%) และที่มี DME ร่วมด้วยตั้งแต่แรก (48.8%)

การวิเคราะห์ข้อมูลจากการศึกษา 2 ปีของ Protocol S พบว่าดวงตา 80 ดวง (42.3%) ในกลุ่มที่ได้รับ ranibizumab มีคะแนน DRSS ดีขึ้นจากตอนแรกอย่างน้อย 2 ระดับ เมื่อเปรียบเทียบกับ 46 ดวง (23.1%) ในกลุ่มที่รักษาด้วย PRP ในกลุ่มที่รักษาด้วย ranibizumab พบว่าดวงตาที่มีภาวะ DME ร่วมด้วยตั้งแต่แรก 24 ดวง (58.5%) มีค่า ETDRS ดีขึ้นจากตอนแรกอย่างน้อย 2 ระดับ และ 56 ดวง (37.8%) ในกลุ่มที่ไม่มีภาวะ DME ร่วมด้วยตั้งแต่แรก

## การรักษาการมองเห็นบกพร่องเนื่องจากมีจุดรับภาพบวมจากเส้นเลือดดำที่จอตาอุดตัน (macular edema secondary to RVO)

การศึกษา FVF4165g (BRAVO) และการศึกษา FVF4166g CRUISE

ทำการประเมินความปลอดภัยและประสิทธิผลของลูเซนติสในผู้ป่วยที่มีการมองเห็นบกพร่องเนื่องจากมีจุดรับภาพบวมจากเส้นเลือดดำที่จอตาอุดตัน ในการศึกษาแบบสุ่ม ปกปิดสองทาง และมีกลุ่มเปรียบเทียบ ได้แก่ การศึกษา BRAVO และ CRUISE มีผู้ป่วยเข้าร่วมการศึกษา ที่มีการอุดตันที่เกิดบริเวณแขนงเส้นเลือดดำหรือ BRVO (จำนวน 397 ราย) และเส้นเลือดดำใหญ่ในจอตาหรือ CRVO (จำนวน 392 ราย) ตามลำดับ ในทั้งสองการศึกษา ผู้ป่วยได้รับ ranibizumab 0.3 มก. หรือ 0.5 มก. ฉีดเข้าภายใน vitreous หรือได้รับ sham\*\* หลังจากนั้น 6 เดือนผู้ป่วยในกลุ่มที่ได้รับ sham (กลุ่มเปรียบเทียบ) เปลี่ยนมาได้รับ ranibizumab 0.5 มก. สำหรับการศึกษา BRAVO การยิงเลเซอร์ที่จอประสาทตาเพื่อช่วยเหลือนสามารถทำได้ในทุกกลุ่มหลังเดือนที่ 3

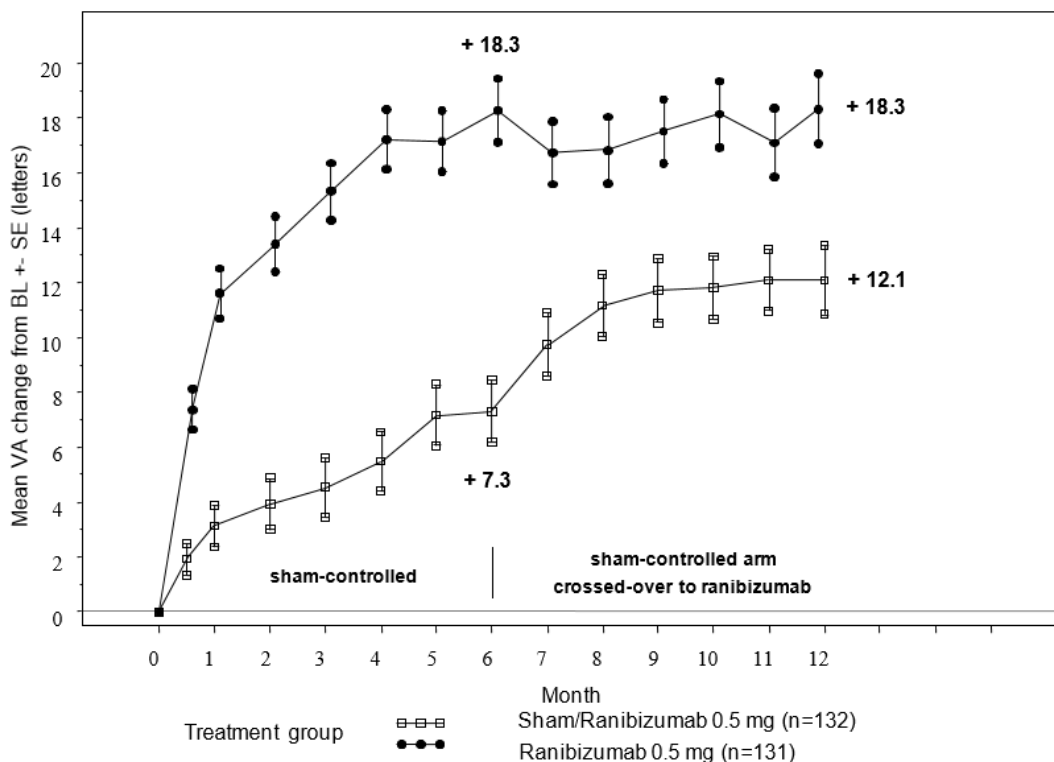
ผลการศึกษาของ BRAVO และ CRUISE สรุปในตารางที่ 9 และ 10 และรูปที่ 4 และ 5

ตารางที่ 9 ผลการรักษาในเดือนที่ 6 และ 12 (BRAVO)

	Sham/ลูเซนติส 0.5 มก. (132 ราย)	ลูเซนติส 0.5 มก. (131 ราย)
ค่าเฉลี่ยการเปลี่ยนแปลงความชัดเจนในการมองเห็นจากตอนเริ่มต้น ณ เดือนที่ 6 <sup>b</sup> (ตัวอักษร) (จุดยุติปฐมภูมิ)	+7.3	+18.3
ค่าเฉลี่ยการเปลี่ยนแปลงความชัดเจนในการมองเห็นจากตอนเริ่มต้น ณ เดือนที่ 12 (ตัวอักษร)	+12.1	+18.3
สัดส่วนของผู้ป่วยที่มี BCVA $\geq$ 15 ตัวอักษรจากตอนเริ่มต้น ณ เดือนที่ 6 <sup>b</sup>	28.8 %	61.1 %
สัดส่วนของผู้ป่วยที่มี BCVA $\geq$ 15 ตัวอักษรจากตอนเริ่มต้น ณ เดือนที่ 12	43.9 %	60.3 %
สัดส่วนของผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยเลเซอร์มากกว่า 12 เดือน	61.4 %	34.4 %

<sup>b</sup>: p<0.0001

รูปที่ 4 ค่าเฉลี่ยการเปลี่ยนแปลงความชัดเจนในการมองเห็นจากตอนเริ่มต้นเมื่อเวลาผ่านไปจนถึงเดือนที่ 6 และเดือนที่ 12 (BRAVO)



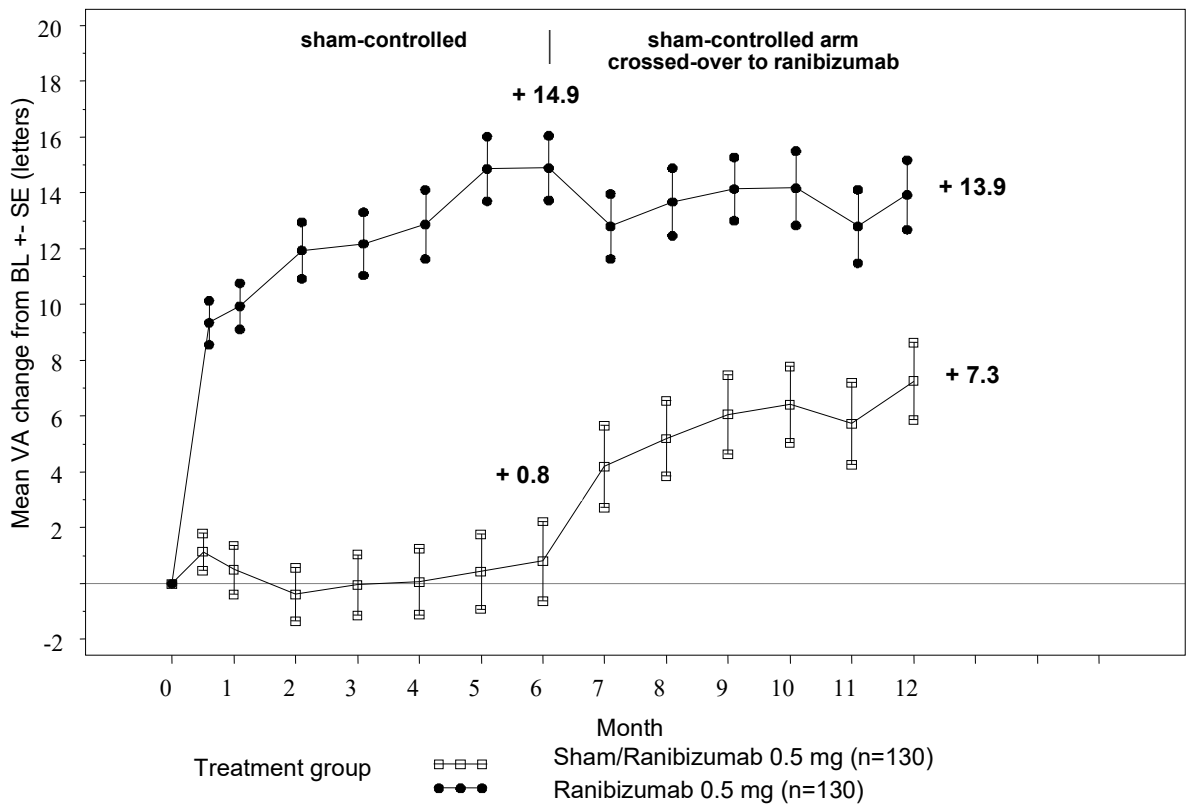
BL= baseline; SE= standard error of mean

ตารางที่ 10 ผลการรักษาในเดือนที่ 6 และ 12 (CRUISE)

	Sham/ลูเซนติส 0.5 mg (130 ราย)	ลูเซนติส 0.5 mg (130 ราย)
ค่าเฉลี่ยการเปลี่ยนแปลงความชัดเจนในการมองเห็นจากตอนเริ่มต้น ณ เดือนที่ 6 <sup>b</sup> (ตัวอักษร)	+0.8	+14.9
ค่าเฉลี่ยการเปลี่ยนแปลงความชัดเจนในการมองเห็นจากตอนเริ่มต้น ณ เดือนที่ 12 (ตัวอักษร)	+7.3	+13.9
สัดส่วนของผู้ป่วยที่มี BCVA $\geq$ 15 ตัวอักษรจากตอนเริ่มต้น ณ เดือนที่ 6 <sup>b</sup>	16.9 %	47.7 %
สัดส่วนของผู้ป่วยที่มี BCVA $\geq$ 15 ตัวอักษรจากตอนเริ่มต้น ณ เดือนที่ 12	33.1 %	50.8 %

<sup>b</sup>: p<0.0001

รูปที่ 5 ค่าเฉลี่ยการเปลี่ยนแปลงความชัดเจนในการมองเห็นจากตอนเริ่มต้นเมื่อเวลาผ่านไปจนถึงเดือนที่ 6 และเดือนที่ 12 (CRUISE)



BL= baseline; SE= standard error of mean

จากการศึกษาทั้งสองนี้พบว่า การมองเห็นที่ดีขึ้นสัมพันธ์กับการลดลงอย่างต่อเนื่องของการบวมของจุดรับภาพ จากการวัดความหนาของจุดศูนย์กลางเรตินา

ความชัดเจนในการมองเห็นที่ดีขึ้นพบในกลุ่มที่ได้รับ ranibizumab ณ เดือนที่ 6 และ 12 โดยสอดคล้องกับรายงานของผู้ป่วยที่วัดโดยประเมินจากคะแนน VFQ-25 (National Eye Institute Visual Function Questionnaire) จากกิจกรรมระยะใกล้และไกล ซึ่งเป็นจุดยุติด้านประสิทธิภาพสุดท้ายที่กำหนดไว้ก่อนแล้ว ทั้งนี้ความแตกต่างระหว่างกลุ่ม ranibizumab 0.5 มก. และ กลุ่มเปรียบเทียบ ประเมิน ณ เดือนที่ 6 มีค่า p-values 0.02 ถึง 0.0002

การศึกษา E2401(CRYSTAL) และการศึกษา E2402 (BRIGHTER)

การศึกษาคความปลอดภัยและประสิทธิผลทางคลินิกระยะยาว (24 เดือน) ของลูเซนทิสในผู้ป่วยที่มีการมองเห็นบกพร่องเนื่องจากมีจุดรับภาพบวมจากเส้นเลือดดำที่จอตาอุดตันได้ถูกประเมินในการศึกษา BRIGHTER และ CRYSTAL ซึ่งมีการคัดกรองผู้ป่วยที่มีการอุดตันบริเวณแขนงเส้นเลือดดำ (BRVO) (455 ราย) และ เส้นเลือดดำใหญ่ในจอตา (CRVO) (357 ราย) ตามลำดับ ในการศึกษาทั้งสอง ผู้ป่วยจะได้รับ ranibizumab ขนาด 0.5 มก. ทันทีที่มีอาการ (prn) ซึ่งรูปแบบการให้ยาจะเป็นไปตามเกณฑ์ความเสถียรของแต่ละราย การศึกษา BRIGHTER เป็นการศึกษาชนิด 3 แขนแบบสุ่มที่มีการควบคุมโดยเปรียบเทียบระหว่างการให้ยา ranibizumab ขนาด 0.5 มก. แบบการรักษาเดี่ยวหรือร่วมกับการทำเลเซอร์ กับการทำเลเซอร์เพียงอย่างเดียว หลังจากนั้น 6 เดือน ผู้ป่วยในกลุ่มที่ทำเลเซอร์เพียงอย่างเดียวจะได้รับยา



ranibizumab ขนาด 0.5 มก. ส่วนการศึกษา CRYSTAL เป็นการศึกษาแบบแขนเดี่ยวโดยให้ยา ranibizumab ขนาด 0.5 มก. เป็นการรักษาเดี่ยว

ผลการศึกษาของ BRIGHTER และ CRYSTAL สรุปในตารางที่ 11 และรูปที่ 6 และ 7

ตารางที่ 11 ผลการรักษาในเดือนที่ 6 (BRIGHTER) และ 24 (BRIGHTER และ CRYSTAL)

	BRIGHTER			CRYSTAL
	ลูเซนติส 0.5 มก. (180 ราย)	ลูเซนติส 0.5 มก. ร่วมกับการ ทำเลเซอร์ (178 ราย)	การทำ เลเซอร์* (90 ราย)	ลูเซนติส 0.5 มก. (356 ราย)
ค่าเฉลี่ยการเปลี่ยนแปลงความชัดเจนในการมองเห็นจากตอนเริ่มต้น ณ เดือนที่ 6 <sup>b</sup> (ตัวอักษร) (ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน)	+14.8 (10.7)	+14.8 (11.13)	+6.0 (14.27)	+12.0 (13.95)
ค่าเฉลี่ยการเปลี่ยนแปลงความชัดเจนในการมองเห็นจากตอนเริ่มต้น ณ เดือนที่ 24 <sup>b</sup> (ตัวอักษร) (ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน)	+15.5 (13.91)	+17.3 (12.61)	+11.6 (16.09)	+12.1 (18.60)
สัดส่วนของผู้ป่วยที่มี BCVA $\geq$ 15 ตัวอักษรจากตอนเริ่มต้น ณ เดือนที่ 24	52.8 %	59.6%	43.3%	49.2 %
ค่าเฉลี่ยจำนวนครั้งของการฉีด (ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน) (เดือนที่ 0-23)	11.4 (5.81)	11.3 (6.02)	NA	13.1 (6.39)

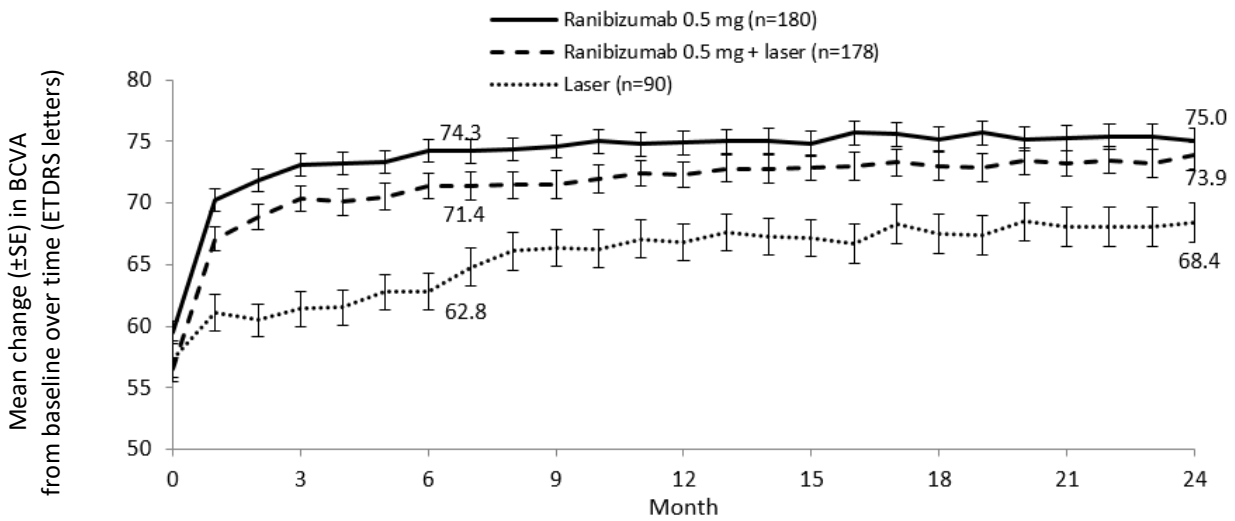
\*เริ่มต้นการรักษาด้วย ranibizumab 0.5 มก. ณ เดือนที่ 6 (ผู้ป่วย 24 รายรักษาด้วยเลเซอร์เท่านั้น)

<sup>b</sup>:  $p < 0.0001$  สำหรับการเปรียบเทียบในการศึกษา BRIGHTER ณ เดือนที่ 6: ลูเซนติส 0.5 มก. กับการทำเลเซอร์และลูเซนติส 0.5 มก.+เลเซอร์ กับการทำเลเซอร์

<sup>b</sup>:  $p < 0.0001$  สำหรับสมมติฐานหลักในการศึกษา CRYSTAL ซึ่งค่าเฉลี่ย ณ เดือนที่ 24 จากจุดเริ่มต้นเป็นศูนย์

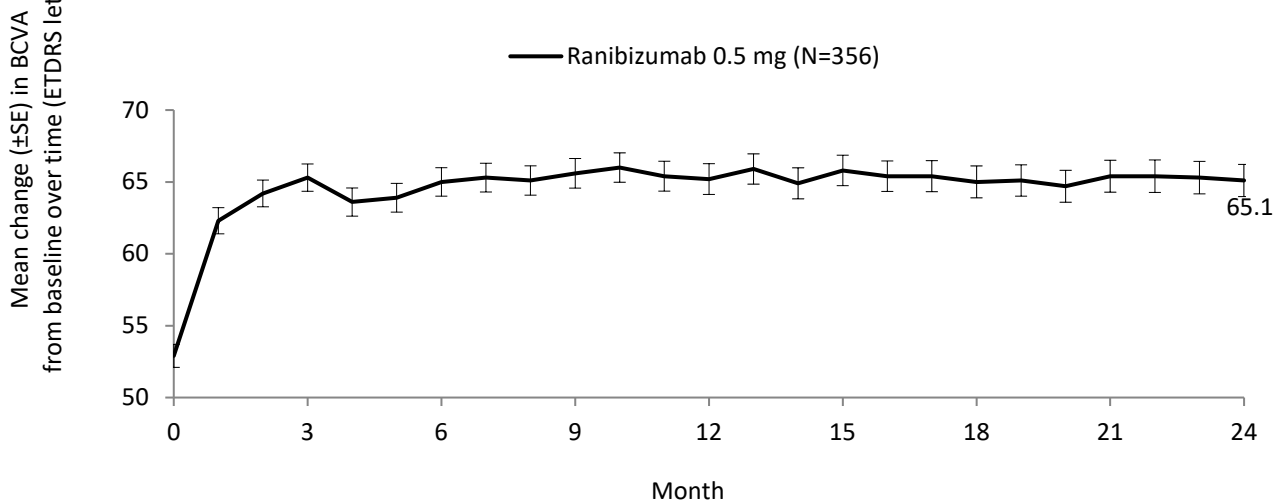
รูปที่ 6

ค่าเฉลี่ยการเปลี่ยนแปลงความชัดเจนในการมองเห็นจากตอนเริ่มต้นจนถึงเดือนที่ 24  
ในการศึกษา BRIGHTER



รูปที่ 7

ค่าเฉลี่ยการเปลี่ยนแปลงความชัดเจนในการมองเห็นจากตอนเริ่มต้นจนถึงเดือนที่ 24 ใน  
การศึกษา CRYSTAL



ในการศึกษา BRIGHTER การให้ ranibizumab ร่วมกับการทำเลเซอร์ไม่ปรากฏผลที่เหนือกว่าการรักษาด้วย ranibizumab เดี่ยวๆ จากจุดเริ่มต้นถึงเดือนที่ 24 โดยประเมินจากค่าเฉลี่ยการเปลี่ยนแปลงความชัดเจนในการมองเห็น ไม่พบความแตกต่างของจำนวนครั้งที่ฉีด ranibizumab ระหว่างผู้ป่วย 2 กลุ่ม

ในการศึกษาทั้งสองการศึกษา พบว่าความหนาของจุดศูนย์กลางเรตินาลดลงอย่างรวดเร็วและมีนัยสำคัญจากจุดเริ่มต้น ณ เดือนที่ 1 โดยผลดังกล่าวยังคงอยู่จนถึงเดือนที่ 24 ประโยชน์ของการรักษาด้วย ranibizumab มีความคล้ายคลึงกันโดยไม่คำนึงถึงภาวะเรตินาขาดเลือด ในการศึกษา BRIGHTER ผู้ป่วยที่มีภาวะเรตินาขาดเลือด (87 ราย) หรือไม่มี (35 ราย) และได้รับการรักษาด้วย ranibizumab เดี่ยวมีการเปลี่ยนแปลงจากจุดเริ่มต้นได้แก่ +15.4 และ +12.9 ตัวอักษรตามลำดับ ณ เดือนที่ 24 ส่วนในการศึกษา CRYSTAL ผู้ป่วยที่มีภาวะเรตินาขาดเลือด (107 ราย) หรือไม่มี (109 ราย)

ได้รับการรักษาด้วย ranibizumab เดียวมีการเปลี่ยนแปลงจากจุดเริ่มต้นได้แก่ +11.1 และ +12.9 ตัวอักษรตามลำดับ

ประโยชน์ในแง่ของการพัฒนาการมองเห็นพบได้ในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วย ranibizumab ขนาด 0.5 มก. แบบเดี่ยวโดยไม่คำนึงถึงระยะของโรคทั้งในการศึกษา BRIGHTER และ CRYSTAL ในผู้ป่วยที่มีระยะโรคน้อยกว่า 3 เดือนพบว่าความชัดเจนในการมองเห็นเพิ่มขึ้นเป็น 13.3 และ 10.0 ตัวอักษร ณ เดือนที่ 1; และ 17.7 และ 13.2 ตัวอักษร ณ เดือนที่ 24 ในการศึกษา BRIGHTER และ CRYSTAL ตามลำดับ ดังนั้นจึงควรพิจารณาให้การรักษาตั้งแต่ระยะแรกที่วินิจฉัยโรคได้ ข้อมูลความปลอดภัยระยะยาวของ ranibizumab ของการศึกษาระยะเวลา 24 เดือน สอดคล้องกับข้อมูลความปลอดภัยของลูเซนติส

### การรักษาผู้ป่วยที่มีการมองเห็นบกพร่องเนื่องจากภาวะการสร้างเส้นเลือดใหม่ในชั้น choroid ของลูกตา การศึกษา G2301 (MINERVA)

ทำการประเมินความปลอดภัยและประสิทธิผลของยาลูเซนติสในผู้ป่วยที่มีการมองเห็นบกพร่องเนื่องจากภาวะการสร้างเส้นเลือดใหม่ในชั้น choroid ของลูกตาที่เกิดจากสาเหตุอื่นนอกเหนือจากจุดรับภาพเสื่อมตามอายุ (nAMD) และภาวะ pathologic myopia (PM) ในการศึกษาแบบสุ่ม ปกปิดสองทาง มีกลุ่มเปรียบเทียบที่ได้รับ sham ได้แก่ การศึกษา G2301 (MINERVA) เนื่องจากมีสาเหตุที่เกี่ยวข้องหลายสาเหตุจึงจัดกลุ่มในการวิเคราะห์เป็น 5 กลุ่มย่อย (angioid streaks, post-inflammatory retinopathy, central serous chorioretinopathy, idiopathic chorioretinopathy และสาเหตุอื่น) ในการศึกษาผู้ป่วยจำนวน 178 รายถูกสุ่มด้วยอัตรา 2:1 เพื่อรับยาดังนี้

- ranibizumab 0.5 มก. ณ จุดเริ่มต้น ตามด้วยขนาดยาเฉพาะรายตามภาวะของโรค
- การทำ sham ณ จุดเริ่มต้น ตามด้วยการรักษาเฉพาะรายตามภาวะของโรค

เดือนที่ 2 ผู้ป่วยทุกรายจะได้รับการรักษาแบบเปิดด้วย ranibizumab ตามความจำเป็น โดยจุดยุติด้านประสิทธิผลปฐมภูมิ ได้แก่การประเมินความชัดเจนในการมองเห็น (BCVA, Best Corrected Visual Acuity) ที่เปลี่ยนแปลงจากจุดเริ่มต้นถึงเดือนที่ 2

ผลการรักษาจาก MINERVA สรุปในตารางที่ 12 และ 13 และรูปที่ 8

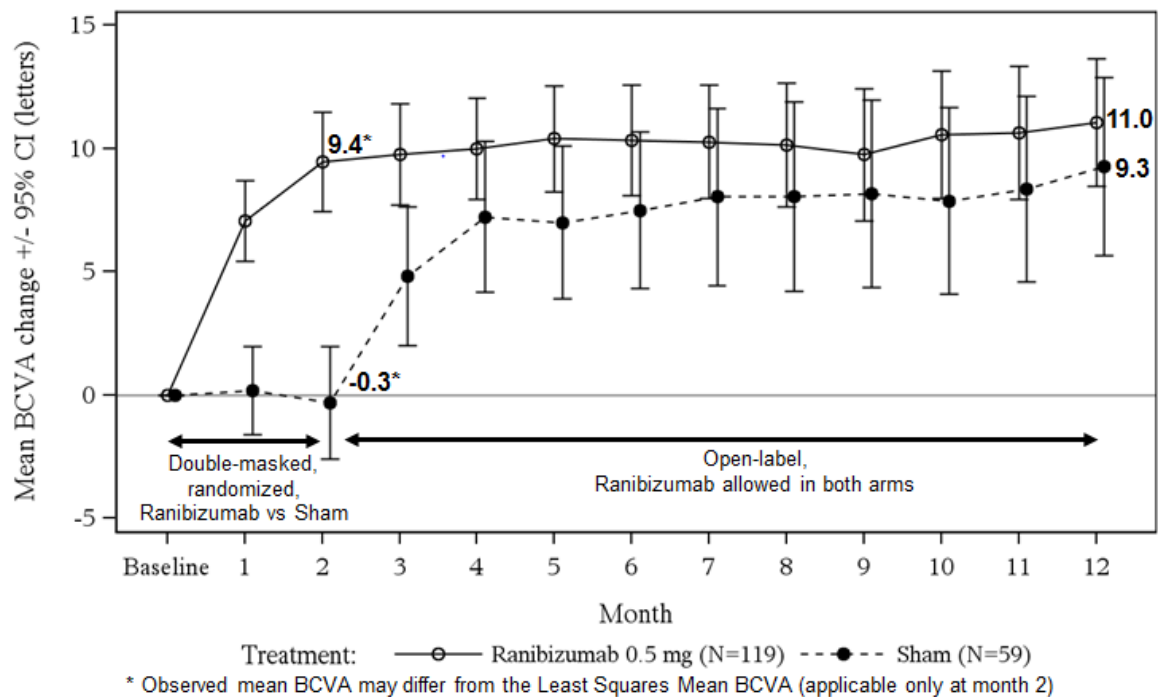
### ตารางที่ 12 ผลการรักษา ณ เดือนที่ 2 (MINERVA)

	Ranibizumab 0.5 mg (n=119)	Sham (n=59)
ค่าเฉลี่ยการเปลี่ยนแปลงความชัดเจนในการมองเห็นจากค่าเริ่มต้น ถึง เดือนที่ 2 (ตัวอักษร) (Least Squares Mean) <sup>a</sup>	+9.5	-0.4
สัดส่วนของผู้ป่วยที่ได้การมองเห็น $\geq 10$ ตัวอักษรจากค่าเริ่มต้น หรือ ถึง 84 ตัวอักษร ณ เดือนที่ 2	42.4%	14.0%
สัดส่วนของผู้ป่วยที่ไม่สูญเสียการมองเห็น $>10$ ตัวอักษร จากค่าเริ่มต้นจนถึงเดือนที่ 2	99.2%	91.2%
การลดลงของความหนาของ central subfield (CSFT) จากค่าเริ่มต้นจนถึงเดือนที่ 2 (Least Squares Mean) <sup>a</sup>	77 $\mu\text{m}$	-9.8 $\mu\text{m}$

CSFT=central subfield thickness

<sup>a</sup>: p<0.001 เทียบกับกลุ่มควบคุม sham

รูปที่ 8 ค่าเฉลี่ยการเปลี่ยนแปลงความชัดเจนในการมองเห็นจากค่าเริ่มต้น ถึง เดือนที่ 2 (MINERVA)



เมื่อเปรียบเทียบกลุ่ม ranibizumab กับกลุ่มควบคุม sham ณ เดือนที่ 2 พบว่าผลการรักษาโดยรวมคงที่ ทั้งสองกลุ่ม รวมถึงกลุ่มย่อยตามสาเหตุต่างๆ

ตารางที่ 13 ผลการรักษาโดยรวมและผลการรักษาในกลุ่มย่อยตามสาเหตุต่างๆ สำหรับตัวแปรปฐมภูมิ ณ เดือนที่ 2 (MINERVA)

ผลการรักษาโดยรวม และตามสาเหตุต่างๆ	ผลการรักษาที่เหนือกว่ากลุ่ม sham (letters)	จำนวนผู้ป่วย (n) (กลุ่มการรักษา + กลุ่ม sham)
โดยรวม	9.9	175*
Angioid streaks	14.6	27
Post-inflammatory retinochoroidopathy	6.5	27
Central serous chorioretinopathy	5.0	23
Idiopathic chorioretinopathy	11.4	62
Miscellaneous etiologies <sup>a</sup>	10.6	36

<sup>a</sup> สาเหตุอื่นที่ทำให้เกิด CNV ที่ไม่อยู่ภายใต้สาเหตุกลุ่มย่อยข้างต้น

\* จำนวนผู้ป่วยที่มีข้อมูลสำหรับการวิเคราะห์

จำนวนเฉลี่ยของการฉีด ranibizumab ในลูกตาที่ทำการศึกษาตลอด 12 เดือนคือ 5.8 ครั้งในกลุ่ม ranibizumab เทียบกับ 5.4 ครั้งในกลุ่ม sham + ranibizumab ผู้ป่วยในกลุ่ม sham 7 รายใน 59 ราย ไม่ได้ได้รับการรักษาด้วย ranibizumab ในลูกตาที่ทำการศึกษาในช่วงระยะเวลา 12 เดือน

มีแนวโน้มประโยชน์ที่รายงานในผู้ป่วยวัดจาก NEI VFQ-25 composite score ตั้งแต่จุดเริ่มต้นถึงเดือนที่ 2 ในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วย ranibizumab เทียบกับกลุ่มควบคุม sham โดยแนวโน้มยังคงอยู่ตลอดจนถึงเดือนที่ 12

### **กลุ่มผู้ป่วยเด็กและวัยรุ่น**

ผู้ป่วยวัยรุ่น 5 รายอายุ 12-17 ปีที่มีภาวะการสร้างเส้นเลือดใหม่ในชั้น choroid ของลูกตาได้รับยา ranibizumab 0.5 มก. แบบเปิดที่จุดเริ่มต้นตามด้วยการปรับขนาดยารายบุคคลตามภาวะโรค (เช่น การบกพร่องของความชัดเจนในการมองเห็น, ปริมาณน้ำใน/ใต้จอตา, มีภาวะเลือดออก หรือการรั่ว) ค่าความเปลี่ยนแปลงของความชัดเจนในการมองเห็น (BCVA) จากจุดเริ่มต้นถึงเดือนที่ 12 ดีขึ้นในผู้ป่วยทั้งห้าราย จาก +5 ถึง +38 ตัวอักษร (เฉลี่ย 16.6 ตัวอักษร) การมองเห็นที่ดีขึ้นสัมพันธ์กับความหนาของ central subfield ที่คงที่หรือลดลงในระยะ 12 เดือน จำนวนครั้งของการฉีดยา ranibizumab ในลูกตาที่ทำการรักษาในช่วง 12 เดือน ได้แก่ 3 ครั้ง (ดูหัวข้อ *ขนาดและวิธีการให้ยา, ผู้ป่วยเด็กและวัยรุ่น*)

การรักษาผู้ป่วยที่มีการมองเห็นบกพร่องเนื่องจากภาวะการสร้างเส้นเลือดใหม่ในชั้น choroid ของลูกตาที่เป็นผลจากภาวะ pathologic myopia (PM)

#### *การศึกษา F2301 (RADIANCE)*

ทำการประเมินความปลอดภัยและประสิทธิผลของลูเซนติสในผู้ป่วยที่มีการมองเห็นบกพร่องเนื่องจากภาวะการสร้างเส้นเลือดใหม่ในชั้น choroid ของลูกตาที่เป็นผลจากภาวะ pathologic myopia (PM) ในการศึกษาแบบสุ่ม ปกปิดสองทาง และมีกลุ่มเปรียบเทียบ ได้แก่ การศึกษา F2301 (RADIANCE) ที่ออกแบบเพื่อประเมินขนาดการรักษาที่แตกต่างกัน 2 รูปแบบ โดยผู้ป่วยได้รับ ranibizumab 0.5 มก. ฉีดเข้าภายใน vitreous เปรียบเทียบกับกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับ verteporfin PDT (vPDT, Visudyne photodynamic therapy)

ผู้ป่วยจำนวน 277 รายได้รับการสุ่มให้ได้รับยา ดังนี้

- กลุ่มที่ 1 (ได้รับยา ranibizumab 0.5 มก. โดยขนาดยาพิจารณาตามเกณฑ์ของ BCVA ไม่เปลี่ยนแปลง เปรียบเทียบกับการประเมิน 2 เดือนก่อนหน้า)
- กลุ่มที่ 2 (ได้รับยา ranibizumab 0.5 มก. โดยขนาดยาพิจารณาตามเกณฑ์การดำเนินของโรค กำหนดจากความบกพร่องในการมองเห็นที่เนื่องมาจากของเหลวภายในจอประสาทตา หรือการรั่วซึมเนื่องจากรอยโรค จากการประเมินด้วย OCT และ/หรือ FA)
- กลุ่มที่ 3 (ได้รับ vPDT ผู้ป่วยได้รับอนุญาตให้ได้รับการรักษาด้วยยา ranibizumab ในเดือนที่ 3)

จากการศึกษา 12 เดือน มีผู้ป่วยได้รับยาเฉลี่ย 4.6 เข็ม (ช่วงที่ 1-11) ในกลุ่มที่ 1 และ 3.5 เข็ม (ช่วงที่ 1-12) ในกลุ่มที่ 2 ในกลุ่มที่ 2 (ผู้ป่วยได้รับการรักษาในขนาดที่แนะนำ ขึ้นกับลักษณะของโรค ดูในหัวข้อ *ขนาดและวิธีการให้ยา*) ผู้ป่วย 50.9% ต้องการได้รับการฉีดยา 1-2 ครั้ง 34.5% ต้องการการฉีดยา 3-5 ครั้ง และ 14.7% ต้องการ 6-12 ครั้ง ในระยะเวลา 12 เดือนของการศึกษา ซึ่ง 62.9% ของผู้ป่วยไม่จำเป็นต้องได้รับการฉีดยาใน 6 เดือนหลังของการศึกษา

ผลการศึกษาของ (RADIANCE) สรุปในตารางที่ 14 และรูปที่ 9

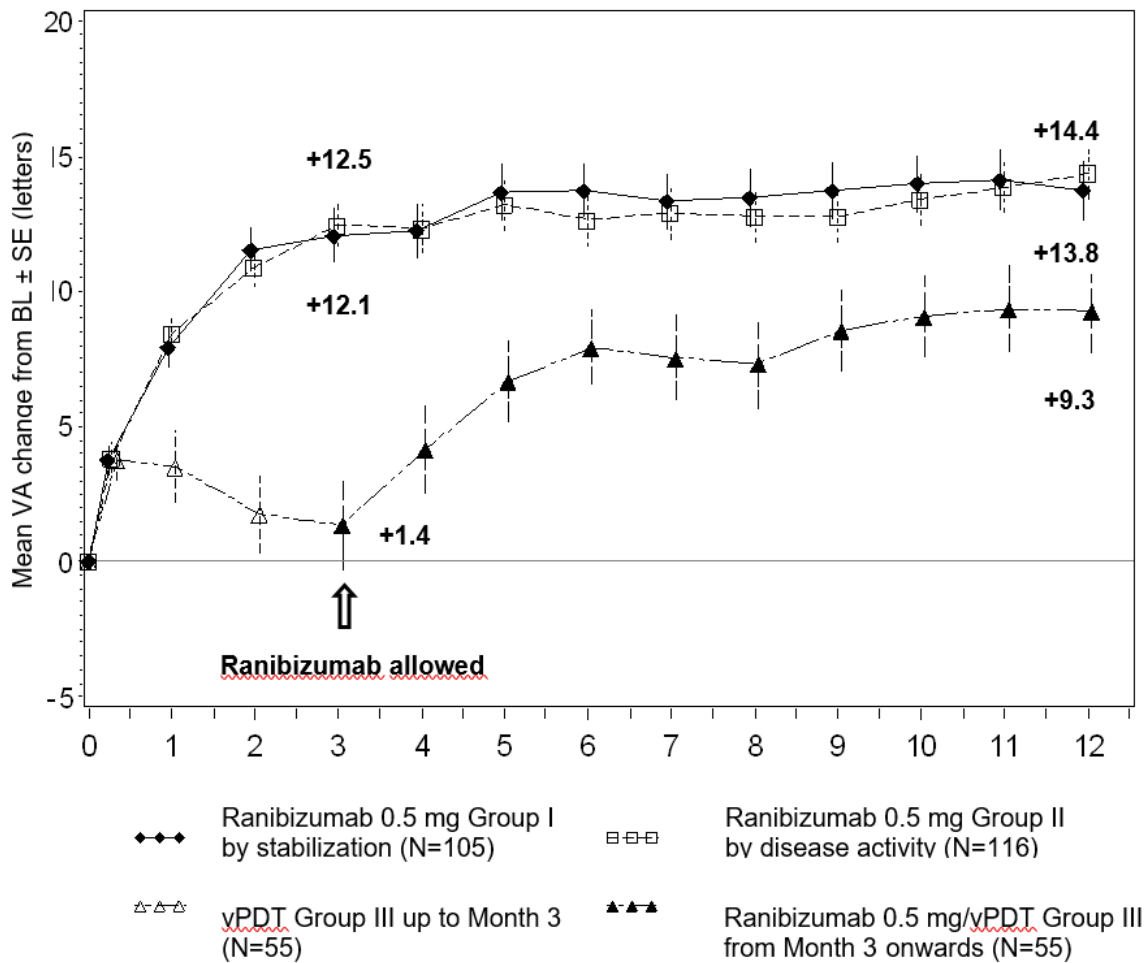
ตารางที่ 14 ผลการรักษา ณ เดือนที่ 3 และเดือนที่ 12 (RADIANCE)

	กลุ่มที่ 1	กลุ่มที่ 2	กลุ่มที่ 3
	Ranibizumab	Ranibizumab	vPDT*
	0.5 mg	0.5 mg	
	`visual acuity` stability`	`disease` activity`	
	(n=105)	(n=116)	(n=55)
<b>เดือนที่ 3</b>			
ค่าเฉลี่ยการเปลี่ยนแปลงความชัดเจนในการมองเห็นจากเดือนที่ 1 ถึง เดือนที่ 3 เปรียบเทียบกับค่าเริ่มต้น <sup>a</sup> (ตัวอักษร)	+10.5	+10.6	+2.2
สัดส่วนของผู้ป่วย			
ที่มี BCVA $\geq$ 10 ตัวอักษร หรือถึง $\geq$ 84 ตัวอักษร	61.9 %	65.5 %	27.3 %
ที่มี BCVA $\geq$ 15 ตัวอักษร หรือถึง $\geq$ 84 ตัวอักษร	38.1 %	43.1 %	14.5 %
<b>เดือนที่ 12</b>			
จำนวนครั้งการฉีดถึงเดือนที่ 12:			
ค่าเฉลี่ย	4.6	3.5	N/A
ค่ามัธยฐาน	4.0	2.0	N/A
ค่าเฉลี่ยการเปลี่ยนแปลงความชัดเจนในการมองเห็นจากเดือนที่ 1 ถึง เดือนที่ 12 เปรียบเทียบกับค่าเริ่มต้น (ตัวอักษร)	+12.8	+12.5	N/A
สัดส่วนของผู้ป่วย			
ที่มี BCVA $\geq$ 10 ตัวอักษร หรือถึง $\geq$ 84 ตัวอักษร	69.5 %	69.0 %	N/A
ที่มี BCVA $\geq$ 15 ตัวอักษร หรือถึง $\geq$ 84 ตัวอักษร	53.3 %	51.7 %	N/A

\* ควบคุมการเปรียบเทียบจนถึงเดือนที่ 3 ผู้ป่วยที่ถูกสุ่มให้ได้รับ vPDT ได้รับอนุญาตให้ได้รับการรักษาด้วย ranibizumab อย่างเช่นในเดือนที่ 3 (ในกลุ่มที่ 3 ผู้ป่วย 38 รายได้รับยา ranibizumab ตั้งแต่เดือนที่ 3 เป็นต้นไป)

<sup>a</sup>: p<0.00001 เทียบกับกลุ่มควบคุม vPDT

รูปที่ 9 ค่าเฉลี่ยการเปลี่ยนแปลงความชัดเจนในการมองเห็นจากตอนเริ่มต้นเมื่อเวลาผ่านไปจนถึงเดือนที่ 12 (RADIANCE)



BL = baseline; SE = standard error of the mean.

ผู้ป่วยที่ถูกสุ่มให้ได้รับ vPDT ได้รับอนุญาตให้ได้รับการรักษาด้วย ranibizumab ตั้งแต่เดือนที่ 3 เป็นต้นไป

การมองเห็นที่พัฒนาขึ้น เป็นผลร่วมจากการที่ความหนาของ central retina ลดลงด้วยจากการประเมินด้วย VFQ-25 พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับ ranibizumab ได้รับประโยชน์เหนือกว่ากลุ่มที่ได้รับ vPDT (p-value < 0.05) โดยคะแนนรวมและการประเมินปลีกย่อยต่างๆ ดีขึ้น (การมองเห็นทั่วไป กิจกรรมระยะใกล้ สุขภาพจิตและการพึ่งตนเอง)

### การรักษา ROP ในทารกคลอดก่อนกำหนด

#### การศึกษา H2301 (RAINBOW)

ได้มีการศึกษาเพื่อประเมินประสิทธิภาพและความปลอดภัยของการใช้ลูเซนติส 0.2 มก. เพื่อรักษา ROP ในทารกคลอดก่อนกำหนด เป็นการศึกษาแบบเปิด ชนิดสุ่ม ระยะเวลา 6 เดือน ศึกษาแบบคู่ขนานกัน 3 แขน (superiority study H2301 (RAINBOW)) การศึกษาได้รับการออกแบบมาเพื่อประเมิน ranibizumab 0.2 มก. และ 0.1 มก. เมื่อให้โดยการฉีดเข้าภายใน vitreous เปรียบเทียบกับการรักษาด้วยเลเซอร์ ผู้ที่เข้าร่วมการศึกษาจะต้องตรวจพบสิ่งต่อไปนี้หนึ่งอย่างในจอตาของตาแต่ละข้าง

- Zone I, ชั้น 1+,2+,3+ หรือ 3+ โโรค, หรือ
- Zone II, ชั้น 3+ โโรค, หรือ
- Aggressive posterior (AP)-ROP

จากการศึกษานี้ ผู้ป่วยจำนวน 225 ราย จะได้รับการสุ่มในอัตราส่วน 1:1:1 ให้ได้รับ ranibizumab เพื่อฉีดเข้าภายใน vitreous ปริมาณ 0.2 มก. (n=74) หรือ 0.1 มก. (n=77) หรือได้รับการรักษาด้วยเลเซอร์ (n=74) ผลสำเร็จของการรักษาวัดโดยการปราศจาก active ROP และไม่มีผลกระทบในเชิงโครงสร้างอันไม่พึงประสงค์ที่ตาทั้ง 2 ข้าง เป็นเวลา 24 สัปดาห์ภายหลังให้การรักษารั้งแรก ซึ่งพบผลสูงสุดในกลุ่มที่ได้รับ ranibizumab 0.2 มก. (ร้อยละ 80) เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มที่ได้รับเลเซอร์ (ร้อยละ 66.2) ผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วย ranibizumab 0.2 มก. ส่วนมาก (ร้อยละ 78.1) ไม่ต้องให้การรักษาด้วย ranibizumab ซ้ำอีก ความแตกต่างระหว่าง ranibizumab 0.2 มก. และเลเซอร์มีความสัมพันธ์ทางคลินิกโดยมีค่า odds ratio (OR) คือ 2.19 (95% confidence interval (CI) [0.9932, 4.8235]) จุดจุดตีปฐมภูมิไม่บรรลุนัยสำคัญทางสถิติ (ดูตาราง 15)

ตาราง 15 ผลการรักษา ณ สัปดาห์ที่ 24 (RAINBOW)

การรักษา	ผลสำเร็จของการรักษา					
	n/M (%)	95% CI	การเปรียบเทียบ	Odds ratio (OR) <sup>a</sup>	95% CI	p-value <sup>b</sup>
Ranibizumab 0.2 มก. (N=74)	56/70 (80.0)	(0.6873, 0.8861)	Ranibizumab 0.2 มก. กับเลเซอร์	2.19	(0.9932, 4.8235)	0.0254
การรักษาด้วยเลเซอร์ (N=74)	45/68 (66.2)	(0.5368, 0.7721)				

CI= confidence interval, M= จำนวนผู้ป่วยทั้งหมดที่มี non-missing value ณ ผลทางประสิทธิภาพเริ่มต้น (รวมถึง imputed values), n= จำนวนผู้ป่วยที่ปราศจาก active ROP และไม่มีผลกระทบในเชิงโครงสร้างอันไม่พึงประสงค์ที่ตาทั้ง 2 ข้าง เป็นเวลา 24 สัปดาห์ภายหลังให้การรักษารั้งแรก (รวมถึง imputed values).  
 ถ้าผู้ป่วยเสียชีวิตหรือเปลี่ยนการรักษา ก่อนหรือ ณ สัปดาห์ที่ 24 ผู้ป่วยจะถูกพิจารณาว่ามี active ROP และมีผลกระทบในเชิงโครงสร้างอันไม่พึงประสงค์ ณ สัปดาห์ที่ 24  
<sup>a</sup> odds ratio คำนวณโดยใช้ Cochran-Mantel-Haenszel test โดยมี ROP Zone ที่ baseline (Zone I และ II; per CRF) เป็น stratum factor.  
<sup>b</sup> p-value for pairwise comparison เป็นชนิด one-sided สำหรับจุดตีปฐมภูมิ ค่า pre-specified significance level สำหรับ one sided p-value คือ 0.025

ผู้ป่วยในกลุ่มที่ได้รับ ranibizumab 0.2 มก. ซึ่งต้องเปลี่ยนไปรับการรักษาอีกแบบหนึ่งอันเนื่องมาจากการไม่ตอบสนองมีจำนวนน้อยกว่าเมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มที่ได้รับเลเซอร์ (ร้อยละ 14.9 กับ 24.3) มีรายงานผลกระทบในเชิงโครงสร้างอันไม่พึงประสงค์ในกลุ่มที่ได้รับ ranibizumab 0.2 มก. น้อยกว่า (1 ราย, ร้อยละ 1.4) เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มที่ได้รับเลเซอร์ (7 ราย, ร้อยละ 10.1) นอกจากนี้ร้อยละ 75 ของผู้ป่วยที่ได้รับ ranibizumab มีอาการของ plus disease ตีขึ้นภายใน 8 วัน เปรียบเทียบกับ 22.5 วันในผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับการรักษาเลเซอร์

*การศึกษ H2301E1 (RAINBOW extension)*

จากการประเมินประสิทธิภาพและความปลอดภัยจากการใช้ ranibizumab 0.2 มก. ในการรักษา ROP ในทารกที่คลอดก่อนกำหนดจากการศึกษา H2301E1 (RAINBOW extension), การขยายการศึกษา H2301 (RAINBOW), โดยติดตามดูผู้ป่วยจนอายุครบ 5 ปี

จุดประสงค์ปฐมภูมิคือเพื่อประเมินความชัดเจนในการมองเห็นของผู้ป่วยเมื่ออายุครบ 5 ปี โดยประเมินความชัดเจนในการมองเห็นจากการใช้ Early Treatment Diabetic Retinopathy Study



(ETDRS) ร่วมกับ Lea symbols optotypes ในตาข้างที่มองเห็นได้ดีกว่า (คือ ตาข้างที่คะแนน ETDRS สูงกว่า)

คะแนน ETDRS ของผู้ป่วยที่อายุครบ 5 ปี ในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับ ranibizumab 0.2 มก. มีค่าเป็น 83.3% (45/54) และในกลุ่มที่ได้รับ laser มีค่าเป็น 76.6% (36/47) ตามลำดับ ค่าเฉลี่ย least-square (LS) (SE) ในกลุ่มที่ได้รับ ranibizumab 0.2 มก. (66.8 [1.95]) มีตัวเลขสูงกว่าในกลุ่มที่ได้รับ laser (62.1 [2.18]) โดยมีค่าความแตกต่างของค่าเฉลี่ย LS ของคะแนน ETDRS เป็น 4.7 (95% CI:-1.1, 10.5)

ในกลุ่มที่ได้รับ ranibizumab 0.2 มก. ผู้ป่วยที่มีคะแนน ETDRS  $\geq$  71 ตัวอักษร (ผู้ป่วย 20 ราย, 32.8%) มีสัดส่วนมากกว่าในกลุ่มที่ได้รับ laser (ผู้ป่วย 11 ราย, 20.4%)

**ตาราง 16 ผลการประเมินความชัดเจนในการมองเห็น (Visual acuity) ของตาข้างที่มองเห็นดีกว่า เมื่อผู้ป่วยอายุครบ 5 ปี**

ประเภทการมองเห็น	Ranibizumab 0.2 มก. N=61 n (%)	Laser N=54 n (%)
$\geq 1$ ถึง $\leq 34$ ตัวอักษร	1 (1.6)	2 (3.7)
$\geq 35$ ถึง $\leq 70$ ตัวอักษร	24 (39.3)	23 (42.6)
$\geq 71$ ตัวอักษร	20 (32.8)	11 (20.4)

<sup>1</sup> ตาข้างที่มองเห็นดีกว่า คือตาข้างที่มีคะแนน ETDRS letter สูงกว่า เมื่อผู้ป่วยอายุครบ 5 ปี หากตาทั้งสองข้างมีคะแนน ETDRS เท่ากัน ให้ถือว่าตาข้างขวาเป็นตาข้างที่มองเห็นดีกว่า

**ข้อมูลด้านความปลอดภัยจากการศึกษาที่ไม่ใช่คลินิก**

การฉีด ranibizumab เข้าภายใน vitreous กับตาทั้งสองข้างของลิง cynomolgus ในขนาดยาที่อยู่ระหว่าง 0.25 มก. ต่อตา 1 ข้าง และ 2.0 มก. ต่อตา 1 ข้าง ทุก 2 สัปดาห์ เป็นเวลา 26 สัปดาห์ ทำให้เกิดผลต่อลูกตาแบบที่ขึ้นกับขนาดยา

ภายในลูกตา มีแถบแดงที่พื้นที่ส่วนหน้าเพิ่มขึ้นซึ่งเป็นสัดส่วนกับขนาดยาที่ได้รับ และมีเซลล์มากที่สุด 2 วันหลังจากฉีดยา ความรุนแรงของการอักเสบโดยปกติจะลดลงในการฉีดยาครั้งต่อไป หรือระหว่างที่ฟื้นตัว ในส่วนพื้นที่ด้านหลัง พบว่ามีการแทรกซึมและลอยอยู่ของ vitreal cell ซึ่งมีแนวโน้มว่าจะขึ้นกับขนาดของยา และโดยปกติจะเกิดขึ้นจนสิ้นสุดการรักษา ในการศึกษาเป็นระยะเวลา 26 สัปดาห์ ความรุนแรงของการอักเสบของ vitreous เพิ่มขึ้นเมื่อจำนวนครั้งของการฉีดยาเพิ่ม อย่างไรก็ตาม มีหลักฐานของการกลับคืนมาปกติได้หลังจากที่มีการฟื้นตัว ธรรมชาติและช่วงเวลาของการเกิดการอักเสบในพื้นที่ส่วนหลังชี้แนะว่าเป็นการตอบสนองทางระบบภูมิคุ้มกันของร่างกายโดยการสร้างแอนติบอดีซึ่งอาจไม่สัมพันธ์ในทางคลินิก พบการเกิดต่อกระจกในสัตว์บางตัวหลังจากเกิดการอักเสบอย่างมากเป็นระยะเวลาสั้นชี้แนะว่าการเปลี่ยนแปลงของเลนส์มีสาเหตุมาจากการอักเสบที่รุนแรง พบการเพิ่มขึ้นชั่วคราวของความดันภายในลูกตาหลังจากฉีดยาซึ่งไม่ขึ้นกับขนาดของยา

การเปลี่ยนแปลงในระดับจุลภาคของลูกตาสัมพันธ์กับการอักเสบและไม่บ่งชี้ถึงกระบวนการของการเสื่อม การเปลี่ยนแปลงของการอักเสบที่เกิดจาก granuloma เกิดขึ้นที่ optic disc ในบางตา การเปลี่ยนแปลงในพื้นที่ในส่วนหลังเหล่านี้ลดลง และในบางกรณีหายไปได้ระหว่างระยะฟื้นตัว

หลังจากฉีดยาเข้าภายใน vitreous ไม่พบการเกิดพิษต่อระบบของร่างกาย พบแอนติบอดีต่อ ranibizumab ในซีรัมและใน vitreous ในกลุ่มย่อยของสัตว์ที่ได้รับยา

ไม่มีข้อมูลการก่อมะเร็งและการก่อการกลายพันธุ์

## ข้อมูลทางเภสัชกรรม

### ความเข้ากันไม่ได้

ยังไม่มีข้อมูลการศึกษาการเข้ากันไม่ได้ จึงต้องไม่นำยาไปผสมกับผลิตภัณฑ์ทางการแพทย์อื่นๆ

### การเก็บรักษา

โพรตูดุที่กล่องยา

เก็บในตู้เย็น (2 ถึง 8 องศาเซลเซียส)

ห้ามแช่แข็ง

เก็บขวดยาไว้ในกล่องยา เพื่อป้องกันแสง

ขวดยาที่ยังไม่ได้เปิดใช้ สามารถเก็บที่อุณหภูมิห้อง (25 องศาเซลเซียส) ได้นาน 24 ชม.

ไม่ใช่ยาลูเซนติสหลังวันสิ้นอายุ (EXP) ที่ระบุบนฉลาก

เก็บยาให้พ้นมือและสายตาของเด็ก

### คำแนะนำในการใช้และการจัดการ

#### ชนิดไวแอล (ผู้ใหญ่และทารกคลอดก่อนกำหนด)

ขวดยาสำหรับใช้เพียงครั้งเดียวเท่านั้น (โพรตูดุหัวข้อ *ขนาดและวิธีการให้ยา*) ภายหลังจากฉีด ให้ทิ้งผลิตภัณฑ์ที่ไม่ได้ใช้

ขวดไวแอลเป็นขวดปราศจากเชื้อ ห้ามใช้ขวดยาหากบรรจุภัณฑ์เสียหาย หากบรรจุภัณฑ์ไม่อยู่ในสภาพปิดผนึกสมบูรณ์จะไม่สามารถรับรองการปราศจากเชื้อของยาได้ ห้ามใช้ยาหากสีของยามีการเปลี่ยนแปลง ชุ่น หรือมีอนุภาคสิ่งแปลกปลอม

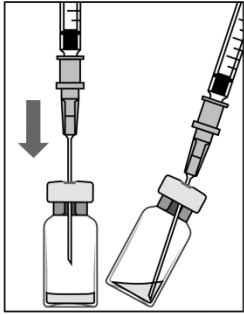
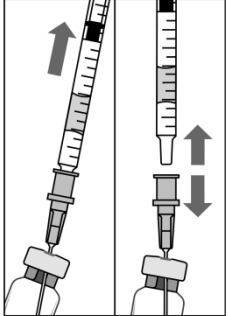
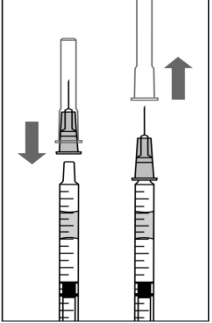
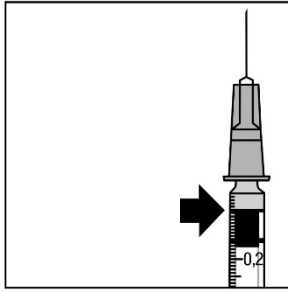
อุปกรณ์สำหรับฉีดยาชนิดใช้เพียงครั้งเดียวต่อไปนี้ ใช้สำหรับการเตรียมยาและฉีดเข้าภายใน vitreous

- เข็มที่มีไส้กรองขนาด 5 ไมครอน (18G)
- กระบอกฉีดยาขนาด 1 มล.
- เข็มสำหรับฉีด (30G x 1/2 นิ้ว)

กล่องยาลูเซนติสที่บรรจุเฉพาะขวดไวแอลจะไม่มีอุปกรณ์สำหรับฉีดยาเหล่านี้

กล่องยาลูเซนติสที่บรรจุขวดไวแอลและเข็มที่มีไส้กรองจะไม่มีกระบอกฉีดยาขนาด 1 มล. และเข็มสำหรับฉีดบรรจุมาด้วย

โปรดปฏิบัติตามคำแนะนำต่อไปนี้ ในการเตรียมยาลูเซนติสเพื่อฉีดเข้าภายใน vitreous

<p>A.</p> 	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. ก่อนดูดน้ำยาออกจากขวด ให้นำฝาครอบขวดออกและทำความสะอาดฝาที่ปิดด้านบนของขวด (เช่น เช็ดด้วยแอลกอฮอล์ 70%)</li> <li>2. ประกอบเข็มที่มีไส้กรองขนาด 5 ไมครอน (18G) กับกระบอกฉีดยาขนาด 1 มล. ด้วยเทคนิคปราศจากเชื้อ แหงเข็มที่ตรงกลางของจุกยาง จนปลายเข็มแตะที่ก้นขวดไวแอล</li> <li>3. ดูดน้ำยาออกจากขวดไวแอล ให้ขวดอยู่ในตำแหน่งที่ตั้งตรง และเอียงเล็กน้อยเพื่อดูดน้ำยาให้หมดได้ง่ายขึ้น</li> </ol>
<p>B.</p> 	<ol style="list-style-type: none"> <li>4. เมื่อดูดน้ำยาจากขวดหมดแล้ว ให้ดึงลูกสูบไปข้างหลังจนแน่ใจว่าไม่มีน้ำยาเหลืออยู่ในเข็มที่มีไส้กรอง</li> <li>5. ดึงกระบอกฉีดยาออกจากเข็มที่มีไส้กรอง ทั้งเข็มที่มีไส้กรองและไม่นำมาใช้ในการฉีดเข้าลูกตา</li> </ol>
<p>C.</p> 	<ol style="list-style-type: none"> <li>6. ประกอบเข็มสำหรับฉีดเข้าลูกตา (30G x 1/2 นิ้ว) กับกระบอกฉีดยาให้แน่น ด้วยเทคนิคปราศจากเชื้อ</li> <li>7. ถอดฝาเข็มออกอย่างระมัดระวัง โดยไม่ทำให้เข็มหลุดจากกระบอกฉีดยา</li> </ol> <p><u>หมายเหตุ</u> จับที่บริเวณสี่เหลี่ยมของเข็มฉีดยา ในขณะที่ถอดฝาเข็ม</p>
<p>D.</p> 	<ol style="list-style-type: none"> <li>8. ไล่อากาศออกจากกระบอกฉีดยาอย่างระมัดระวังและปรับขนาดยาไปที่ระดับอันเหมาะสมขนาดยาสำหรับผู้ใหญ่คือ 0.05 มล. ขนาดยาสำหรับทารกตลอดก่อนกำหนดคือ 0.02 มล. กระบอกฉีดยาจะพร้อมสำหรับการฉีด</li> </ol> <p><u>หมายเหตุ</u> ไม่เขັดเข็มฉีดยา และไม่ดึงลูกสูบ</p> <p>หลังจากฉีดยาแล้ว ห้ามถอดหัวเข็มออกจากกระบอกฉีดยา ให้ทิ้งทั้งเข็มและกระบอกฉีดยาในที่ๆ เหมาะสม</p>

ผู้ผลิต:  
 คู่มือที่กล่อง  
 ข้อมูล ณ เดือน: พฤษภาคม 2566

บริษัท โนวาร์ตีส (ประเทศไทย) จำกัด  
เลขที่ 689 อาคารภิรัช ทาวน์เวอร์แอดเอ็มควอเทียร์ ชั้น 25  
ถนนสุขุมวิท แขวงคลองตันเหนือ เขตวัฒนา กรุงเทพฯ 10110  
หมายเลขโทรศัพท์ 02 080 0999