

# Neue Arzneimittel

Information der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)



## Eylea® (Aflibercept)

### Indikation

Eylea® wird angewendet bei Erwachsenen zur Behandlung der neovaskulären (feuchten) altersabhängigen Makuladegeneration (AMD).

### Bewertung

**Eylea® (Aflibercept) wurde basierend auf zwei identisch aufgebauten, parallel durchgeführten Phase-III-Studien zugelassen. Darin wurde die Nicht-unterlegenheit gegenüber Ranibizumab (0,5 mg monatlich) geprüft. Aflibercept wurde in drei unterschiedlichen Dosierungsschemata eingesetzt: durchgehend 0,5 mg bzw. 2 mg monatlich (0,5 mg/Monat bzw. 2 mg/Monat) sowie 2 mg jeden zweiten Monat nach drei initialen monatlichen Gaben von 2 mg (2 mg/2 Monate). Aflibercept zeigte sich bezüglich Wirksamkeit und Sicherheit gegenüber Ranibizumab nicht unterlegen. Auch die Dosierungsschemata von Aflibercept zeigten untereinander keine signifikanten Unterschiede. Die aktuelle Empfehlung des Herstellers lautet, im ersten Jahr das 2 mg/2 Monate-Schema anzuwenden und im zweiten Jahr die Intervalle an den funktionellen und morphologischen Erkrankungsverlauf anzupassen und gegebenenfalls auf zwölf Wochen zu verlängern. Der mögliche Vorteil einer selteneren Behandlungsfrequenz von Aflibercept kann aus der Studie nicht abgeleitet werden, da Ranibizumab protokollbedingt häufiger verabreicht wurde, als dies nach derzeitiger Studienlage erforderlich ist, und auch häufiger, als es vom Hersteller empfohlen wird.**

### Pharmakologie und klinische Studien

Aflibercept ist ein rekombinantes Fusionsprotein, welches als spezifischer Inhibitor des „vascular endothelial growth factor-A“ (VEGF-A) fungiert. Außerdem bindet Aflibercept den Plazenta-Wachstumsfaktor (PlGF), welcher bei retinaler Neovaskularisation synergistisch zu VEGF-A wirken kann.

Eylea® wird nur intravitreal injiziert.

Die zwei zulassungsrelevanten Studien VIEW-1 (USA, Canada) und VIEW-2 (Asien, Europa, Lateinamerika) weisen ein identisches Studiendesign auf, so dass sie als eine Studie betrachtet werden können. Die Patienten wurden zwischen den drei Aflibercept-Dosierungsschemata und dem Ranibizumab-Kontrollarm im Verhältnis 1:1:1:1 randomisiert. Insgesamt wurden 2412 Patienten  $\geq$  50 Jahre eingeschlossen.

Die Studien waren als Nichtunterlegenheitsstudien konzipiert. Primärer Endpunkt bei Woche 52 war der Erhalt der Sehfähigkeit, ausgedrückt als Verlust von  $<$  15 EDTRS-Buchstaben (Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Lesetafel) im Vergleich zum Ausgangswert. Nach diesem ersten Jahr wurden die Patienten ein zweites Jahr weiterbehandelt, allerdings sollten die Injektionsabstände nun an den funktionellen und morphologischen AMD-Verlauf angepasst werden, mit der Möglichkeit, bei gleichbleibender Dosisstärke die Injektionsintervalle zwischen vier und zwölf Wochen zu variieren.

In Woche 52 zeigte sich für alle Aflibercept-Schemata eine Nichtunterlegenheit gegenüber Ranibizumab. Der Anteil der Patienten, die unter Aflibercept ihre Sehschärfe im Rahmen der Studienbedingungen beibehielten, lag zwischen 95,1 und 96,3 %. In VIEW-1 zeigte sich eine Überlegenheit von Aflibercept 2 mg/Monat gegenüber Ranibizumab bezüglich Änderung des Buchstabenscores der bestkorrigierten Sehschärfe (BCVA), was sich allerdings in VIEW-2 nicht zeigte.

Insgesamt betrug in allen Gruppen die mittlere Visusverbesserung am Ende des ersten Jahres acht bis neun Buchstaben. Bei etwa 30 % der Patienten zeigte sich

Arzneimittelkommission  
der deutschen Ärzteschaft  
Herbert-Lewin-Platz 1  
10623 Berlin

Postfach 12 08 64  
10598 Berlin

Telefon 030 400456-500  
Telefax 030 400456-555

sekretariat@akdae.de  
www.akdae.de

ein Gewinn von mindestens drei Zeilen. Auch die Verringerung der Fläche der choroidalen Neovaskularisation um 3–5 mm<sup>2</sup> war in allen Gruppen gleich.

Die gepoolte Analyse von VIEW-1 und -2 für das zweite Jahr ergab einen Erhalt der Sehschärfe bei 91,5–92,4 % der Patienten unter Aflibercept und bei 91,6 % unter Ranibizumab. 62,7 % der Aflibercept-Patienten benötigten Injektionen in acht- bis zwölfwöchigem Abstand. Die Behandlungshäufigkeit im zweiten Jahr betrug in allen vier Gruppen im Mittel etwa vier Injektionen.

Der Anteil der Patienten ohne intraretinales zystisches Ödem und/oder subretinale Flüssigkeit in der optischen Kohärenztomografie war numerisch besser in den höher dosierten Aflibercept-Armen (72 % bzw. 68 % bei 2 mg/Monat bzw. 2 mg/2 Monate) als im Ranibizumab-Arm (62 %). Eine statistische Prüfung hierzu fehlt jedoch.

Aus der VIEW-Studie geht nicht eindeutig hervor, welches das günstigste Aflibercept-Schema für die Patienten ist, wobei das Dosierungsschema 2 mg/2 Monate den Vorteil der selteneren Injektionen hätte. Gegenüber Ranibizumab kann jedoch ein solcher Vorteil nicht konstatiert werden, da Ranibizumab protokollbedingt häufiger als im klinischen Alltag üblich verabreicht wurde. Gemäß aktueller Fachinformation soll Ranibizumab monatlich bis zum Erreichen des maximalen Visus gegeben werden<sup>1</sup>. Dieser gilt als erreicht, wenn der Visus des Patienten unter Behandlung mit Ranibizumab bei drei aufeinanderfolgenden monatlichen Kontrollen stabil bleibt. Eine Wiederaufnahme der monatlichen Gaben erfolgt bei Visusverschlechterung. Diese Behandlungsrealität wird von den aktuellen Vergleichsstudien Ranibizumab vs. Bevacizumab mit befundgesteuerter Behandlungshäufigkeit unterstützt<sup>2</sup>. Darin waren im Mittel etwa sieben Injektionen während des ersten Jahres erforderlich, was in etwa dem Aflibercept-Behandlungsschema 2 mg/2 Monate nach drei initialen Monatsinjektionen entspricht.

## Unerwünschte Arzneimittelwirkungen

**Sehr häufig** (≥ 1/10): Bindehautblutung, Augenschmerzen.

**Häufig** (≥ 1/100, < 1/10): Netzhautablösung, Einriss des retinalen Pigmentepithels, Abhebung des retinalen Pigmentepithels, Netzhautdegeneration, Katarakt, Kernkatarakt, subkapsulärer Katarakt, Hornhautabrasion, Anstieg des Augeninnendrucks, verschwommenes Sehen, Glaskörperschlieren, Hornhautödem, Glaskörperabhebung, Schmerzen an der Injektionsstelle, Fremdkörpergefühl im Auge, erhöhte Tränensekretion, Augenlidödem, Blutungen an der Injektionsstelle, Bindehauthyperämie, okuläre Hyperämie.

**Gelegentlich** (≥ 1/1000, < 1/100): Überempfindlichkeit (einschließlich allergischer Reaktionen), Endophthalmitis, Einriss der Retina, Glaskörperblutung, Rindenkatarakt, Linsentrübungen, Hornhautepitheldefekt, Hornhauterosion, Reizung an der Injektionsstelle, abnorme Empfindung im Auge, Reizung des Augenlids, Vitritis, Uveitis, Iritis, Iridocyclitis, Schwebeteilchen in der Vorderkammer.

**Selten** (≥ 1/10.000, < 1/1000): Hypopyon.

<sup>1</sup> Novartis Pharma GmbH: Fachinformation „Lucentis®“. Stand: Juli 2012.

<sup>2</sup> IVAN Study Investigators, Chakravarthy U, Harding SP et al.: Ranibizumab versus bevacizumab to treat neovascular age-related macular degeneration: one-year findings from the IVAN randomized trial. *Ophthalmology* 2012; 119:1399-1411.

CATT Research Group, Martin DF, Maguire MG et al.: Ranibizumab and bevacizumab for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med* 2011; 364:1897-1908.

Krebs I, Schmetterer L, Boltz A et al. for the MANTA Research Group: A randomised double-masked trial comparing the visual outcome after treatment with ranibizumab or bevacizumab in patients with neovascular age-related macular degeneration. *Br J Ophthalmol* 2013; 97: 266-271.

## Interaktionen, Kontraindikationen, Warnhinweise

**Interaktionen:** Wechselwirkungen wurden in Studien nicht untersucht.

**Kontraindikationen:** Bestehende oder vermutete okuläre oder periokuläre **Infektion**. Schwere intraokuläre Entzündung. **Überempfindlichkeit** gegen den Wirkstoff Aflibercept oder einen der sonstigen Bestandteile.

**Warnhinweise:**

- Bei intravitrealen Injektionen besteht die Gefahr einer **Endophthalmitis**.
- Bei intravitrealen Injektionen kann es zu einem **Anstieg des Augeninnendrucks** kommen. Aflibercept darf nicht bei Augeninnendrücken von  $\geq 30$  mmHg injiziert werden. Der Augeninnendruck und die Perfusion des Sehnervenkopfes müssen überwacht werden.
- Aflibercept besitzt als Protein immunogenes Potential. Treten nach wiederholten Injektionen Symptome einer intraokularen Entzündung wie Schmerzen, Photophobie oder Rötung auf, können dies klinische Anzeichen einer immunologischen **Überempfindlichkeitsreaktion** sein.
- Es werden auch **systemische Nebenwirkungen**, wie nicht-okuläre Blutungen und arterielle thromboembolische Ereignisse nach intravitrealer Injektion von VEGF-Hemmern berichtet.
- Die Sicherheit und Wirksamkeit einer gleichzeitigen **Behandlung beider Augen** wurde nicht systematisch untersucht.
- Patienten mit vorbestehenden großflächigen und/oder hohen Abhebungen des retinalen Pigmentepithels haben ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung von **retinalen Pigmentepitheleinrissen**.
- Bei Patienten mit **rhegmatogener Netzhautablösung** oder **Makulalöchern Grad 3 oder 4** sollte die Behandlung ausgesetzt werden.
- Im Falle eines **Einrisses der Retina** sollte die Behandlung unterbrochen und erst wieder aufgenommen werden, wenn der Riss adäquat verheilt ist.
- In folgenden Fällen sollte die Behandlung ausgesetzt und nicht vor dem nächsten geplanten Termin fortgesetzt werden:
  - bei **Verminderung der bestmöglich korrigierten Sehschärfe (BCVA)** von  $\geq 30$  Buchstaben im Vergleich zur zuletzt gemessenen Sehschärfe;
  - bei **subretinaler Blutung**, bei der das Zentrum der Fovea betroffen ist oder die Größe der Blutung  $\geq 50$  % der gesamten betroffenen Läsion ausmacht.
- Die Behandlung sollte **28 Tage** vor oder nach einem durchgeführten oder geplanten intraokularen Eingriff **ausgesetzt** werden.

Arzneimittelkommission  
der deutschen Ärzteschaft  
Herbert-Lewin-Platz 1  
10623 Berlin

Postfach 12 08 64  
10598 Berlin

Telefon 030 400456-500  
Telefax 030 400456-555

sekretariat@akdae.de  
www.akdae.de

## Anwendung bei besonderen Patientengruppen



Eylea® (Aflibercept)	
<b>Ältere Patienten</b>	Es sind keine speziellen Vorkehrungen erforderlich.
<b>Kinder und Jugendliche</b>	Die Sicherheit und Wirksamkeit von Eylea® bei Kindern und Jugendlichen sind nicht erwiesen. In der Indikation AMD findet Eylea® in diesen Altersgruppen keine relevante Anwendung.
<b>Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion</b>	Es wurden keine speziellen Studien bei diesen Patienten durchgeführt. Verfügbare Daten weisen nicht darauf hin, dass eine Dosisanpassung erforderlich ist.
<b>Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion</b>	Es wurden keine speziellen Studien bei diesen Patienten durchgeführt. Verfügbare Daten weisen nicht darauf hin, dass eine Dosisanpassung erforderlich ist.
<b>Anwendung bei Schwangeren</b>	Keine Erfahrungen zur Anwendung bei Schwangeren. Embryo- und Fetotoxizität bei hoher systemischer Exposition.
<b>Anwendung bei Stillenden</b>	Stillen wird während der Behandlung nicht empfohlen, da unbekannt ist, ob Aflibercept in die Muttermilch übergeht. Es muss entschieden werden, ob auf die Behandlung mit Eylea® verzichtet werden soll, oder ob das Stillen zu unterbrechen ist.

## Dosierung und Kosten

Eylea® (Aflibercept)			
Darreichungsform	Dosis <sup>1</sup>	Kosten pro Injektion [€] <sup>2</sup>	Kosten pro Jahr [€] <sup>2,3</sup>
intravitreale Injektionslösung in Fertigspritze	Monat 1–3: 1 x 1 Injektion (2 mg) pro Monat anschließend: 1 x 1 Injektion (2 mg) alle 2 Monate	1136,03	9088,24

Stand Lauertaxe: 15.02.2013

<sup>1</sup>Dosierung gemäß Produktinformation; Behandlungsintervall kann ab dem zweiten Behandlungsjahr basierend auf dem funktionellen und morphologischen Verlauf verlängert werden; <sup>2</sup>Kostenberechnung nach Apothekenabgabepreis anhand des kostengünstigsten Präparates einschließlich Import (hier nur ein Präparat); Kosten für Begleitmedikation und Material sind nicht enthalten; <sup>3</sup>Kosten für das erste Behandlungsjahr.

Weitere Informationen (u. a. zu unerwünschten Arzneimittelwirkungen, Risiken) in der Fachinformation.

Aktuelle Informationen über neu zugelassene Arzneimittel in der Europäischen Union; erstellt auf der Basis des Europäischen Öffentlichen Beurteilungsberichts (EPAR) [Eylea®](#) erschienen am 05.12.2012.

Arzneimittelkommission  
der deutschen Ärzteschaft  
Herbert-Lewin-Platz 1  
10623 Berlin

Postfach 12 08 64  
10598 Berlin

Telefon 030 400456-500  
Telefax 030 400456-555

sekretariat@akdae.de  
www.akdae.de