

Neue Arzneimittel

Information der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)



Jetrea® (Ocriplasmin)

Indikation

Jetrea® wird angewendet bei Erwachsenen zur Behandlung der vitreomakulären Traktion (VMT), auch im Zusammenhang mit einem Makulaloch $\leq 400 \mu\text{m}$ Durchmesser.

Bewertung

Jetrea® (Ocriplasmin) wurde basierend auf zwei identisch aufgebauten und gemeinsam publizierten randomisierten, maskierten, placebokontrollierten Phase-III-Studien (TG-MV-006 (06) und TG-MV-007 (07)) zugelassen. In diesen wurde einmalig 125 μg Ocriplasmin oder Placebo in ein betroffenes Auge intravitreal injiziert.

In die Studien wurden insgesamt 562 Patienten (464 mit Ocriplasmin und 188 mit Placebo behandelte Augen) eingeschlossen mit einem medianen Alter von 71 bzw. 73 Jahren und einem Anteil weiblicher Patienten von 63,5 % bzw. 68,1 % (Studie 06 bzw. Studie 07). Primärer Endpunkt war die Lösung der VMT ohne anatomischen Defekt an Tag 28 nach der Injektion. Diesen Endpunkt erreichten in Studie 06 27,9 % der Ocriplasmin- vs. 13,1 % der Placebo-Patienten ($p = 0,003$) und in Studie 07 25,2 % der Ocriplasmin- vs. 6,2 % der Placebo-Patienten ($p < 0,001$). Die Rate der Vitrektomien war unter Ocriplasmin tendenziell geringer und die Visusverbesserung numerisch stärker als unter Placebo. Nur bei gemeinsamer Auswertung der Studien erreichten die Unterschiede dieser sekundären Endpunkte statistische Signifikanz. Das Ausmaß der Visusverbesserung ist relativ gering und lässt sich darauf zurückführen, dass Patienten in sehr frühem Krankheitsstadium eingeschlossen wurden. Bezüglich der Sicherheit ist festzuhalten, dass in der Ocriplasmin-Gruppe mehr Medikamenten-assoziierte Nebenwirkungen auftraten (40,0 % vs. 21,4 % in der Placebo-Gruppe). Die Studienpopulationen unterschieden sich bezüglich klinischer Merkmale, was möglicherweise zur Inkongruenz mancher Ergebnisse beigetragen hat. Der gewählte primäre Endpunkt ist ein nicht-validierter Surrogat-Endpunkt mit unklarer klinischer Relevanz. Ferner wurde im Verlauf eine Korrektur der Ergebnisse notwendig, da sich die Notwendigkeit einer Reklassifizierung von Patientenergebnissen ergab. Diese offenen methodischen Fragen lassen bisher keine abschließende Bewertung des therapeutischen Stellenwertes von Ocriplasmin zu.

Pharmakologie und klinische Studien

Ocriplasmin ist ein rekombinantes Protein, welches eine trunkierte Version des humanen Plasmins darstellt und dessen Proteaseaktivität beibehält. Es zeigt Aktivität gegen wichtige Substrate des Glaskörpers und des vitreoretinalen Übergangs, wie Kollagen, Fibronectin und Laminin.

Jetrea® wird nur intravitreal injiziert. Es ist indiziert wenn die VMT mit strukturellen Veränderungen der Netzhaut selbst einhergeht und mit visuellen Symptomen korreliert.

Die zwei für die Zulassung relevanten Studien weisen ein identisches Studiendesign auf, außer was die Randomisierung in die Therapiegruppen betrifft, diese war 2:1 in Studie 06 und 3:1 in Studie 07 (Ocriplasmin:Placebo).

Neben den bereits erwähnten Endpunkten bestanden weitere sechs sekundäre Endpunkte. Die Ergebnisse seien hier tabellarisch zusammengefasst.

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

	Studie 06		Studie 07	
	Placebo	Ocriplasmin	Placebo	Ocriplasmin
Primärer Endpunkt				
Lösung der VMT ohne anatomischen Defekt an Tag 28	13,1 %	27,9 %	6,2 %	25,3 %
Sekundäre Endpunkte				
Komplette hintere Glaskörpergrenzmembranabhebung an Tag 28	6,5 %	16,4 %	0	10,6 %
Notwendigkeit einer Vitrektomie	29,0 %	20,5 %	23,5 %	15,1 %
Schluss von durchgreifendem Makulaforamen ohne Vitrektomie	15,6 %	45,6 %	20,0 %	34,7 %
Verbesserung von ≥ 2 Zeilen in der BCVA ¹ mittels EDTRS-Buchstaben ²	16,8 %	30,1 %	17,5 %	26,1 %
Verbesserung von ≥ 3 in der BCVA mittels EDTRS-Buchstaben	8,4 %	12,8 %	3,8 %	11,8 %
Verbesserung der BCVA mittels EDTRS-Buchstaben seit Initialuntersuchung	2,8	3,5	2,1	3,6
Verbesserung der gesundheitsbedingten Lebensqualität seit Initialuntersuchung (Fragebogen VFQ-25)	1,2	3,5	-0,1	3,3

Die Unterschiede in den Ergebnissen der sekundären Endpunkte waren statistisch signifikant, jedoch nur bei gemeinsamer Auswertung beider Studien.

Die Änderung der BCVA im Vergleich zu der Initialuntersuchung sollte vorsichtig interpretiert werden, da die Sehschärfe der Patienten in beiden Studien bereits initial eher gut war.

In Subgruppenanalysen zeigte sich, dass Patienten mit einer epiretinalen Membran in der Ocriplasmin-Gruppe nur grenzwertig besser als in der Placebo-Gruppe abschnitten. Patienten mit kleineren Makulalöchern, durchgreifendem Makulaforamen oder schlechterem initialem Visus könnten am meisten von Ocriplasmin profitieren.

Unerwünschte Arzneimittelwirkungen

Sehr häufig ($\geq 1/10$): „Fliegende Mücken“, Augenschmerzen, Bindehautblutung.

Häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$): Verminderte Sehschärfe, Verschlechterung des Sehens, verschwommenes Sehen, Netzhautblutung, Glaskörperblutung, Netzhautabrisse, Netzhautablösung, intraokularer Druck erhöht, Makulaloch, Makuladegeneration, Netzhautdegeneration, Makulaödem, Ödem der Retina, Pigmentepithelerkrankung der Retina, Metamorphopsie, Glaskörperadhäsionen, Bindehautödem, Augenlidödem, Vitritis, Zellen in der vorderen Augenkammer, Vorderkammerflackern, Iritis, Photopsie, Bindehauthyperämie, okuläre Hyperämie, Glaskörperablösung, Retinogramm anomal, Augenreizung, trockenes Auge, Fremdkörpergefühl im Auge, Augenjucken, Augenbeschwerden, Photophobie, Chromatopsie.

Gelegentlich ($\geq 1/1000$, $< 1/100$): Vorübergehende Blindheit, Subluxation der Linse, Skotom, Gesichtsfelddefekt, Diplopie, Hyphäma, Miosis, Pupillen ungleich, Hornhautabschürfung, Entzündung der vorderen Augenkammer, Augenentzündung, Bindehautreizung.

¹ BCVA: bestkorrigierte Sehschärfe

² EDTRS: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Lesetafel

Interaktionen, Kontraindikationen, Warnhinweise

Interaktionen: Es wurden keine formalen Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt. Ocriplasmin ist ein proteolytisches Enzym mit Serinprotease-Aktivität, das auch nach der intravitrealen Injektion noch einige Tage im Auge präsent sein kann. Die Verabreichung anderer Arzneimittel in dasselbe Auge mit geringem zeitlichem Abstand kann die Aktivität beider Arzneimittel beeinflussen und wird daher nicht empfohlen.

Kontraindikationen: Bestehende oder vermutete okuläre oder periokuläre **Infektion. Überempfindlichkeit** gegen den Wirkstoff Ocriplasmin oder einen der sonstigen Bestandteile.

Warnhinweise:

- Da die Sicherheit und Wirksamkeit einer gleichzeitigen Anwendung von Ocriplasmin an beiden Augen bisher nicht untersucht wurde, wird die gleichzeitige Anwendung an beiden Augen nicht empfohlen.
- Eine wiederholte Anwendung von Ocriplasmin am selben Auge wurde nicht ausreichend untersucht und wird daher nicht empfohlen.
- Es liegen keine klinischen Daten zur gleichzeitigen Anwendung von Ocriplasmin und VEGF-Hemmern vor.
- Ocriplasmin wurde nicht untersucht bei Patienten mit großen Makulalöchern (Durchmesser > 400 µm), bei starker Myopie (sphärische Korrektur > 8 Dioptrien oder axiale Länge > 28 mm), Aphakie, zurückliegender rhegmatogener Netzhautablösung, instabilen Zonulafasern, kürzlich durchgeführter Augenoperation bzw. intraokularer Injektion (u. a. Laserbehandlung), proliferativer diabetischer Retinopathie, ischämischen Retinopathien, retinalem Venenverschluss, exsudativer altersbedingter Makuladegeneration (AMD) und Glaskörperblutung. Bei diesen Patienten wird die Behandlung nicht empfohlen.
- Das Auftreten einer Linsenluxation oder einer Phakodonesis kann nicht ausgeschlossen werden.
- Es gibt nur begrenzte Erfahrungen bei Patienten mit nichtproliferativer diabetischer Retinopathie, zurückliegender Uveitis (einschließlich akuter schwerer Entzündung) oder signifikantem Augentrauma. Diese Patienten sollten daher mit Vorsicht behandelt werden.
- Bei Patienten mit einer epiretinalen Membran (ERM) oder einem VMA-Durchmesser > 1500 µm ist die Wirkung von Ocriplasmin (insbesondere hinsichtlich der Auflösung vitreomakulärer Adhäsion und der Glaskörperablösung) herabgesetzt.
- Aufgrund eines potentiellen Anstiegs der Traktionskräfte besteht ein Risiko des Auftretens neuer oder der Vergrößerung existierender Makulalöcher.
- Während der ersten Woche nach der Injektion besteht ein Risiko eines signifikanten, aber vorübergehenden Verlustes der Sehschärfe. Die Patienten sollten entsprechend überwacht 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

Jetrea® (Ocriplasmin)	
Ethnische Gruppen	Die Erfahrungen mit anderen Gruppen als Kaukasiern sind begrenzt.
Ältere Patienten	Dosisanpassung nicht erforderlich.
Kinder und Jugendliche	Die Sicherheit und Wirksamkeit von Ocriplasmin bei Kindern und Jugendlichen sind nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.
Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion	Es wurden keine formalen Studien mit Ocriplasmin bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung durchgeführt. Eine Dosisanpassung oder spezielle Vorsichtsmaßnahmen sind für diese Patientengruppe nicht vorgesehen.
Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion	Es wurden keine formalen Studien mit Ocriplasmin bei Patienten mit Leberfunktionsstörung durchgeführt. Eine Dosisanpassung oder spezielle Vorsichtsmaßnahmen sind für diese Patientengruppe nicht vorgesehen.
Anwendung bei Schwangeren	Es liegen keine Daten zur Anwendung von Ocriplasmin bei Schwangeren vor. Ocriplasmin sollte während der Schwangerschaft nur angewendet werden, wenn der klinische Nutzen die potentiellen Risiken übersteigt.
Anwendung bei Stillenden	Es ist nicht bekannt, ob Ocriplasmin in die Muttermilch übergeht. Ocriplasmin sollte während der Stillzeit nur angewendet werden, wenn der klinische Nutzen die potentiellen Risiken übersteigt.

Dosierung und Kosten

Jetrea® (Ocriplasmin)		
Darreichungsform	Dosis pro Injektion ¹	Kosten pro Injektion [€] ²
Konzentrat zur Herstellung einer intravitrealen Injektionslösung	1 x 0,125 mg	3829,84

Stand Lauertaxe: 15.07.2013

¹Dosierung gemäß Produktinformation; ²Kostenberechnung nach Apothekenabgabepreis anhand des kostengünstigsten Präparates einschließlich Import (hier nur ein Präparat); Kosten für Verdünnungsmittel und Injektionsmaterial sind nicht enthalten.

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) [Jetrea®](#) erschienen am 18.04.2013.