



1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Eylea® 114,3 mg/ml Injektionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 ml Injektionslösung enthält 114,3 mg Afibercept*.

Jede Durchstechflasche enthält 30,1 mg Afibercept in 0,263 ml Lösung. Diese Menge reicht aus, um eine Einzeldosis von 0,07 ml, in denen 8 mg Afibercept enthalten sind, anzuwenden.

* Afibercept ist ein Fusionsprotein aus Fragmenten der extrazellulären Domänen der humanen VEGF-Rezeptoren (vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor) 1 und 2 und dem Fc-Fragment des humanen IgG1, hergestellt in Ovarialzellen chinesischer Hamster (CHO) vom Typ K1 mit Hilfe rekombinanter DNA-Technologie.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung (Injektionszubereitung)
Klare bis leicht opaleszente, farblose bis blassgelbe, isoosmotische Lösung mit einem pH-Wert von 5,8.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Eylea wird angewendet bei Erwachsenen zur Behandlung

- der neovaskulären (feuchten) altersabhängigen Makuladegeneration (nAMD) (siehe Abschnitt 5.1)
- einer Visusbeeinträchtigung aufgrund eines diabetischen Makulaödems (DMÖ) (siehe Abschnitt 5.1).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Eylea darf nur von einem qualifizierten Arzt mit Erfahrung in der Durchführung intravitrealer Injektionen appliziert werden.

Dosierung

Die empfohlene Dosis beträgt 8 mg Afibercept, entsprechend 0,07 ml Lösung. Für die Anwendungsgebiete nAMD und DMÖ ist die Dosierung gleich. Die 8-mg-Dosierung erfordert die Anwendung der Eylea 114,3 mg/ml Durchstechflasche.

Die Behandlung mit Eylea wird mit 3 aufeinanderfolgenden monatlichen Injektionen initiiert. Danach kann der Arzt basierend auf dem funktionellen und/oder morphologischen Befund das Injektionsintervall auf bis zu 4 Monate verlängern. Anschließend können unter Aufrechterhaltung eines stabilen funktionellen und/oder morphologischen Befundes die Behandlungsintervalle, wie z. B. mit einem „Treat and Extend“-Dosierungsschema, weiter auf bis zu 5 Monate verlängert werden (siehe Abschnitt 5.1).

Wenn sich der funktionelle und/oder morphologische Befund verschlechtert, sollte das Behandlungsintervall nach Ermessen des Arztes entsprechend verkürzt werden. Das kürzeste Intervall zwischen 2 Injektionen beträgt in der Erhaltungsphase 2 Monate.

Monatliche Injektionen von Eylea 8 mg für mehr als 3 aufeinanderfolgende Injektionen wurden nicht untersucht.

Die Häufigkeit der Kontrolluntersuchungen sollte sich nach dem Zustand des Patienten und nach dem Ermessen des Arztes richten. Für Fälle, in denen eine Behandlung ausgesetzt werden sollte, siehe Abschnitt 4.4.

Spezielle Patientengruppen

Patienten mit Nieren- oder Leberfunktionsstörung

Bei Patienten mit Nieren- oder Leberfunktionsstörung wurden keine speziellen Studien durchgeführt.

Verfügbare Daten weisen nicht darauf hin, dass bei diesen Patienten eine Anpassung der Eylea-Dosis erforderlich ist (siehe Abschnitt 5.2).

Ältere Patienten

Verfügbare Daten weisen nicht darauf hin, dass bei diesen Patienten eine Anpassung der Eylea-Dosis erforderlich ist.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Eylea 114,3 mg/ml bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren ist nicht erwiesen. Es gibt in den Anwendungsgebieten nAMD und DMÖ keinen relevanten Nutzen von Eylea 114,3 mg/ml bei Kindern und Jugendlichen.

Art der Anwendung

Eylea ist nur als intravitreale Injektion anzuwenden.

Intravitreale Injektionen sind entsprechend medizinischer Standards und geltenden Richtlinien nur von einem qualifizierten Arzt mit Erfahrung in der Durchführung intravitrealer Injektionen durchzuführen. Generell müssen eine adäquate Anästhesie und Asepsis, einschließlich des Einsatzes eines topischen Breitbandmikrobizids (z. B. Povidon-Iod, das auf die periokulare Haut, das Augenlid und die Augenoberfläche aufgetragen wird) gewährleistet werden. Die chirurgische Händedesinfektion, sterile Handschuhe, ein steriles Abdecktuch und ein steriler Lidsperrerr (oder ein vergleichbares Instrument) werden empfohlen.

Die Injektionskanüle wird 3,5 bis 4,0 mm posterior zum Limbus in den Glaskörper eingebracht, dabei sollte der horizontale Meridian vermieden und in Richtung Bulbusmitte gezielt werden. Danach wird das Injektionsvolumen von 0,07 ml injiziert. Nachfolgende Injektionen sollten nicht an derselben skleralen Einstichstelle erfolgen.

Unmittelbar nach der intravitrealen Injektion sollten Patienten auf einen Anstieg des Augeninnendrucks kontrolliert werden. Eine angemessene Überwachung kann in einer Überprüfung der Perfusion des Sehnervenkopfes oder einer Tonometrie bestehen. Für den Bedarfsfall sollte steriles Besteck zur Durchführung einer Parazentese zur Verfügung stehen.

Nach einer intravitrealen Injektion sollten Patienten instruiert werden, unverzüglich alle Symptome zu melden, die auf eine Endophthalmitis hinweisen (z. B. Augenschmerzen, Augenrötung, Photophobie, verschwommenes Sehen).

Jede Durchstechflasche sollte nur zur Behandlung eines einzigen Auges verwendet werden.

Nach der Injektion ist nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

Zur Handhabung des Arzneimittels vor Anwendung, siehe Abschnitt 6.6.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- Okulare oder periokulare Infektion.
- Bestehende schwere intraokulare Entzündung.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Rückverfolgbarkeit

Um die Rückverfolgbarkeit biologischer Arzneimittel zu verbessern, müssen die Bezeichnung des Arzneimittels und die Chargenbezeichnung des angewendeten Arzneimittels eindeutig dokumentiert werden.

Durch die intravitreale Injektion bedingte Reaktionen

Intravitreale Injektionen, einschließlich solcher mit Eylea, wurden mit Endophthalmitis, intraokularer Entzündung, Netzhautablösung, Einriss der Netzhaut und traumatischer Katarakt in Verbindung gebracht (siehe Abschnitt 4.8). Bei der Anwendung von Eylea sind immer angemessene aseptische Injektionsmethoden anzuwenden. Die Patienten sollten instruiert werden, unverzüglich alle Symptome zu melden, die auf eine Endophthalmitis oder auf eines der oben aufgeführten Ereignisse hinweisen, und sollten angemessen behandelt werden.

Erhöhter Augeninnendruck

Ein vorübergehendes Ansteigen des Augeninnendrucks wurde innerhalb von 60 Minuten nach einer intravitrealen Injektion, einschließlich derer mit Eylea, beobachtet (siehe Abschnitt 4.8). Daher müssen sowohl der Augeninnendruck als auch die Perfusion des Sehnervenkopfes überwacht und bei Bedarf angemessen behandelt werden. Besondere Vorsicht ist bei Patienten mit einem schlecht eingestellten Glaukom geboten (Eylea darf nicht injiziert werden, solange der Augeninnendruck bei ≥ 30 mmHg liegt).

Immunogenität

Da Afibercept ein therapeutisches Protein ist, besteht die Möglichkeit einer Immunogenität (siehe Abschnitt 5.1). Patienten sollten dazu angehalten werden, alle Anzeichen oder Symptome einer intraokularen Entzündung, z. B. Schmerzen, Photophobie oder Rötung, zu berichten, da diese klinische Anzeichen einer Überempfindlichkeit sein könnten.

Systemische Effekte

Systemische Nebenwirkungen inklusive nicht-okularer Hämorrhagien und arterieller thromboembolischer Ereignisse wurden nach intravitrealer Injektion von VEGF-Hemmern berichtet. Es besteht ein theoretisches Risiko, dass diese in Zusammenhang mit der

Eylea® 114,3 mg/ml Injektionslösung

VEGF-Hemmung stehen können (siehe Abschnitt 4.8).

Es gibt begrenzte Daten zur Sicherheit bei der Behandlung von Patienten mit nAMD und DMÖ, die innerhalb der letzten 6 Monate einen Schlaganfall, transitorische ischämische Attacken oder einen Myokardinfarkt in der Vorgeschichte hatten. Die Behandlung entsprechender Patienten sollte mit Umsicht erfolgen.

Bilaterale Behandlung

Die Sicherheit und Wirksamkeit einer bilateralen Behandlung mit Eylea 114,3 mg/ml je Auge wurde nicht untersucht (siehe Abschnitt 5.1). Falls beide Augen gleichzeitig behandelt werden, kann die systemische Exposition und damit das Risiko systemischer Nebenwirkungen erhöht sein.

Gleichzeitige Anwendung anderer Anti-VEGF-Arzneimittel

Es liegen begrenzte Erfahrungen zur gleichzeitigen Anwendung von Eylea mit anderen Anti-VEGF Arzneimitteln (systemisch oder okular) vor.

Aussetzen der Behandlung

In folgenden Fällen sollte die Behandlung ausgesetzt werden:

- bei Verminderung der bestmöglich korrigierten Sehschärfe (BCVA) von ≥ 30 Buchstaben im Vergleich zur zuletzt gemessenen Sehschärfe
- bei rheumatogener Netzhautablösung oder Makulaforamina Stadium 3 oder 4
- bei einem Einriss der Retina
- bei subretinaler Blutung, bei der das Zentrum der Fovea betroffen ist oder die Größe der Blutung $\geq 50\%$ der gesamten Läsion ausmacht
- bei einem durchgeführten oder geplanten intraokularen Eingriff innerhalb der vergangenen oder kommenden 28 Tage.

Einriss des retinalen Pigmentepithels

Zu den Risikofaktoren, die nach einer Anti-VEGF-Therapie bei nAMD zur Entwicklung eines retinalen Pigmentepithelrisses führen können, gehören großflächige und/oder hohe Abhebungen des retinalen Pigmentepithels. Zu Beginn einer Therapie mit Aflibercept ist Vorsicht bei Patienten geboten, die diese Risikofaktoren für das Auftreten von retinalen Pigmentepithelrissen aufweisen.

Frauen im gebärfähigen Alter

Frauen im gebärfähigen Alter müssen während der Behandlung und für mindestens 4 Monate nach der letzten intravitrealen Injektion von Eylea 114,3 mg/ml eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden (siehe Abschnitt 4.6).

Personengruppen mit begrenzten Daten

Es gibt nur begrenzte Erfahrungen mit Eylea bei der Behandlung von Diabetikern mit einem HbA1c über 12 % oder mit proliferativer diabetischer Retinopathie.

Eylea wurde nicht untersucht bei Patienten mit aktiven systemischen Infektionen oder bei Patienten, die gleichzeitig andere Augenerkrankungen wie eine Netzhautablösung oder ein Makulaforamen hatten. Es gibt ebenfalls keine Erfahrungen bei der Behandlung mit Eylea bei Diabetikern mit nicht eingestelltem Bluthochdruck. Der Arzt sollte

diese fehlenden Informationen bei der Behandlung entsprechender Patienten berücksichtigen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter

Frauen im gebärfähigen Alter müssen während der Behandlung und für mindestens 4 Monate nach der letzten intravitrealen Injektion von Eylea 114,3 mg/ml eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden.

Schwangerschaft

Es liegen begrenzte Daten zur Anwendung von Aflibercept bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3).

Eylea 114,3 mg/ml sollte während der Schwangerschaft nicht angewendet werden, es sei denn, der erwartete Nutzen überwiegt das potenzielle Risiko für den Fetus.

Stillzeit

Sehr begrenzte Daten beim Menschen weisen darauf hin, dass Aflibercept in geringen Mengen in die Muttermilch übergehen kann. Aflibercept ist ein großes Proteinmolekül und es ist zu erwarten, dass die Menge an Arzneimittel, die vom Säugling aufgenommen wird, gering ist. Die Auswirkungen von Aflibercept auf gestillte Neugeborene/Kinder sind nicht bekannt.

Als Vorsichtsmaßnahme wird das Stillen während der Anwendung von Eylea 114,3 mg/ml nicht empfohlen.

Fertilität

Es liegen keine Daten zur Fertilität beim Menschen vor. Ergebnisse aus tierexperimentellen Studien mit hohen systemischen Expositionen weisen darauf hin, dass Aflibercept die männliche und weibliche Fertilität beeinträchtigen kann (siehe Abschnitt 5.3).

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Die Injektion von Eylea hat aufgrund möglicher, vorübergehender Sehstörungen im Zusammenhang mit der Injektion oder der Augenuntersuchung einen geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Patienten sollten kein Fahrzeug führen oder Maschinen bedienen, bis sich ihr Sehvermögen wieder ausreichend erholt hat.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Schwerwiegende Nebenwirkungen waren Katarakt (8,2 %), Einblutung in die Retina (3,6 %), erhöhter Augeninnendruck (2,8 %), Glaskörperblutung (1,2 %), subkapsuläre Katarakt (0,9 %), Kernkatarakt (0,6 %), Netzhautablösung (0,6 %) und Netzhauteinriss (0,5 %).

Die am häufigsten beobachteten Nebenwirkungen der mit Eylea 114,3 mg/ml behandelten Patienten waren Katarakt (8,2 %), verminderte Sehschärfe (4,4 %), Glaskörpertrübungen (4,0 %), Bindehautblutung (3,8 %), Glaskörperabhebung (3,7 %), Einblutung in die Retina (3,6 %), erhöhter Augeninnendruck (2,8 %) und Augenschmerzen (2,0 %).

Das in den 3 klinischen Studien beobachtete Sicherheitsprofil war bei Patienten, die mit Eylea 114,3 mg/ml (N = 1 217) und Eylea 40 mg/ml (N = 556) behandelt wurden, sowie bei Patienten mit nAMD und DMÖ ähnlich.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Insgesamt 1 217 Patienten, die mit Eylea 114,3 mg/ml behandelt wurden, bildeten die Sicherheitspopulation in 3 klinischen Phase-II/III-Studien (CANDELA, PULSAR, PHOTON).

Die unten aufgeführten Sicherheitsdaten schließen alle Nebenwirkungen ein, die aller Wahrscheinlichkeit nach auf den Injektionsvorgang oder das Arzneimittel zurückzuführen sind und berichtet wurden.

Die Nebenwirkungen werden entsprechend der Systemorganklasse und der Häufigkeit gemäß folgender Konvention aufgelistet: Sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1 000$, $< 1/100$), selten ($\geq 1/10 000$, $< 1/1 000$).

Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Siehe Tabelle 1 auf Seite 3

Die folgenden Nebenwirkungen von Eylea 40 mg/ml sind auch bei Eylea 114,3 mg/ml zu erwarten, wurden in den klinischen Studien zu Eylea 114,3 mg/ml jedoch nicht berichtet: abnorme Empfindung im Auge, Hornhautepitheldefekt, Schwebeteilchen in der Vorderkammer, Endophthalmitis, Erblindung, traumatische Katarakt, Hypopyon, schwere anaphylaktische/anaphylaktoide Reaktionen.

Beschreibung ausgesuchter Nebenwirkungen

Produktklassenbezogene Nebenwirkungen

Arterielle thromboembolische Ereignisse (ATE) sind Nebenwirkungen, die möglicherweise mit der systemischen VEGF-Hemmung in Verbindung stehen. Es besteht ein theoretisches Risiko von ATE inklusive Schlaganfall und Myokardinfarkt nach intravitrealer Anwendung von VEGF-Hemmern. Eine geringe Inzidenzrate von ATE wurde in klinischen Studien mit Aflibercept bei Patienten mit nAMD und DMÖ beobachtet. Indikationsübergreifend wurde kein nennenswerter Unterschied zwischen den mit Eylea 114,3 mg/ml behandelten Gruppen und den mit Eylea 40 mg/ml behandelten Vergleichsgruppen beobachtet.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizin-



Tabelle 1: Alle während der Behandlung mit Eylea 114,3 mg/ml aufgetretenen Nebenwirkungen, über die bei Patienten mit nAMD oder DMÖ in Phase-II/III-Studien berichtet wurde

Systemorganklasse	Häufig	Gelegentlich	Selten
Erkrankungen des Immunsystems	Überempfindlichkeit*		
Augenerkrankungen	Katarakt, Anstieg des Augeninnendrucks, Glaskörpertrübung, Glaskörperabhebung, Glaskörperblutung, Einblutung in die Retina, Verminderte Sehschärfe, Augenschmerzen, Bindehautblutung, Keratitis punctata, Hornhautabrasion	Netzhautablösung, Netzhautereinriss, Einriss des retinalen Pigmentepithels, Abhebung des retinalen Pigmentepithels, Uveitis, Iritis, Iridozyklitis, Vitritis, Kortikale Katarakt, Kernkatarakt, Subkapsuläre Katarakt, Hornhauterosion, Verschwommenes Sehen, Schmerzen an der Injektionsstelle, Fremdkörpergefühl im Auge, Erhöhter Tränenfluss, Blutung an der Injektionsstelle, Bindehauthyperämie, Augenlidödem, Okulare Hyperämie, Reizung an der Injektionsstelle	Hornhautödem, Linsentrübungen, Netzhautdegeneration, Reizung des Augenlids

* Berichte von Überempfindlichkeit einschließlich Hautausschlag, Pruritus, Urtikaria.

produkte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: <http://www.bfarm.de>, anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Bei einer Überdosierung mit einem größeren Injektionsvolumen als üblich kann es zu einem Anstieg des Augeninnendrucks kommen. Daher sollte im Fall einer Überdosierung der Augeninnendruck überwacht werden und, falls dies vom behandelnden Arzt als notwendig erachtet wird, sollten geeignete Maßnahmen eingeleitet werden (siehe Abschnitte 4.4 und 6.6).

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Ophthalmika / Antineovaskuläre Mittel, ATC-Code: S01LA05

Aflibercept ist ein rekombinantes Fusionsprotein, bei dem Fragmente der extrazellulären Domänen der humanen VEGF-Rezeptoren 1 und 2 mit dem Fc-Fragment des humanen IgG1 fusioniert wurden.

Aflibercept wird in Ovarialzellen chinesischer Hamster (CHO) vom Typ K1 mit Hilfe rekombinanter DNA-Technologie hergestellt.

Wirkmechanismus

Der vaskuläre endotheliale Wachstumsfaktor A (VEGF-A) und der Plazenta-Wachstumsfaktor (PlGF) gehören zur VEGF-Familie der angiogenen Faktoren, die an den Endothelzellen als starke mitogene und chemotaktische Faktoren und als vaskuläre Permeabilitätsfaktoren wirken können. VEGF bindet an die beiden Rezeptor-Tyrosinkinasen VEGFR-1 und VEGFR-2, die sich an der Oberfläche von Endothelzellen befinden. PlGF bindet nur an VEGFR-1, welcher auch

auf der Oberfläche von Leukozyten zu finden ist. Eine zu starke Aktivierung dieser Rezeptoren durch VEGF-A kann zu pathologischer Neovaskularisation und erhöhter vaskulärer Permeabilität führen. PlGF kann unabhängig davon den VEGFR-1 aktivieren, um eine Entzündungsreaktion in der Netzhaut zu fördern. Weiter ist bekannt, dass PlGF bei pathologischen Zuständen wie nAMD, diabetischer Retinopathie (DR), DMÖ und retinalem Venenverschluss (RVV) erhöht ist.

Pharmakodynamische Wirkungen

Aflibercept wirkt als löslicher Köderrezeptor, der VEGF-A und PlGF mit höherer Affinität als deren natürliche Rezeptoren bindet und so die Bindung und Aktivierung dieser artverwandten VEGF-Rezeptoren hemmt. In tierexperimentellen Studien kann Aflibercept die pathologische Neovaskularisation und die vaskuläre Leckage bei einer Reihe verschiedener Modelle von Augenerkrankungen verhindern.

nAMD

Die nAMD zeichnet sich durch eine pathologische choroidale Neovaskularisation (CNV) aus. Das Austreten von Blut und Flüssigkeit aus der CNV kann zu einem Netzhautödem und/oder sub-/intraretinalen Blutungen und damit zum Verlust der Sehschärfe führen.

Die pharmakodynamischen Wirkungen von Aflibercept 114,3 mg/ml, angewendet alle 12 (8Q12) und alle 16 (8Q16) Wochen, werden im Vergleich zu Aflibercept 40 mg/ml, angewendet alle 8 Wochen (2Q8), für das Anwendungsgebiet nAMD beschrieben. Diese Wirkungen werden als Veränderung der CNV-Größe in Woche 12 im Vergleich zum Ausgangswert, als Veränderung der gesamten Läsionsfläche in Woche 48, 60 und 96 im Vergleich zum Ausgangswert und als Veränderung der zentralen Netzhautdicke

(CRT) im Vergleich zum Ausgangswert dargestellt.

In der gepoolten Gruppe der mit 8Q12 oder 8Q16 behandelten Patienten betrug die Reduktion der CNV-Größe (LS-Mittelwert, basierend auf einem gemischten Modell für wiederholte Messungen [MMRM; *mixed model repeated measures*]) in Woche 12–1,63 mm² im Vergleich zu –1,17 mm² bei den mit 2Q8 behandelten Patienten.

Siehe Tabelle 2 und Abbildung 1 auf Seite 4

DMÖ

Das diabetische Makulaödem zeichnet sich durch eine erhöhte Gefäßpermeabilität und Schädigung der Netzhautkapillaren aus, was zu einem Verlust der Sehschärfe führen kann.

Die pharmakodynamischen Wirkungen von Aflibercept 114,3 mg/ml, angewendet alle 12 (8Q12) und alle 16 (8Q16) Wochen, werden im Vergleich zu Aflibercept 40 mg/ml, angewendet alle 8 Wochen (2Q8), für das Anwendungsgebiet DMÖ beschrieben. Diese Wirkungen werden als Veränderung der Leckage-Fläche in Woche 48, 60 und 96 im Vergleich zum Ausgangswert dargestellt.

Siehe Tabelle 3 und Abbildung 2 auf Seite 5

Immunogenität

Nach einer bis zu 96-wöchigen Behandlung mit Eylea 114,3 mg/ml wurden bei 2,5 % bis 4,4 % der Patienten, die wegen DMÖ und nAMD behandelt wurden, therapiebedingte Antikörper gegen Eylea 114,3 mg/ml nachgewiesen. Es wurden keine Hinweise auf einen Einfluss von Anti-Drug-Antikörpern auf die Pharmakokinetik, Wirksamkeit oder Sicherheit beobachtet.

Eylea® 114,3 mg/ml Injektionslösung

Tabelle 2: Pharmakodynamische Parameter (vollständiges Analyseset) in der PULSAR-Studie

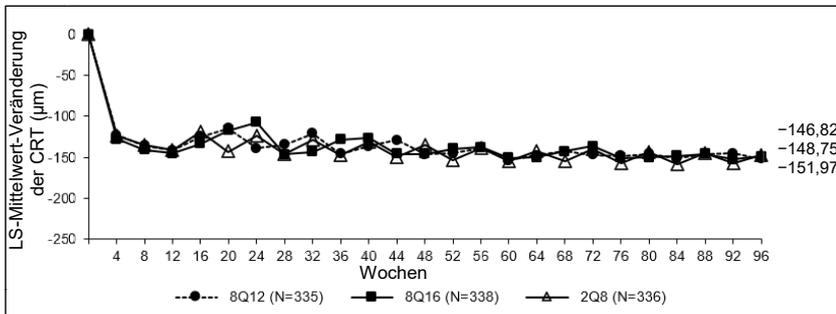
Wirksamkeitsendpunkte	Woche	Eylea 8Q12 (N = 335)	Eylea 8Q16 (N = 338)	Eylea 2Q8 (N = 336)
Veränderung der gesamten Läsionsfläche im Vergleich zum Ausgangswert [mm²]				
LS-Mittelwert ^A	12	-0,55		-0,30
Arithmetisches Mittel (SD), beobachtet		-0,4 (2,9)	-0,2 (3,1)	0,1 (3,6)
LS-Mittelwert (SE) ^A	48	-0,46 (0,19)		0,09 (0,22)
Differenz der LS-Mittelwerte (95 % KI) ^{A,B}		-0,55 (-1,04; -0,06)	-0,44 (-0,94; -0,06)	
Arithmetisches Mittel (SD), beobachtet		-0,5 (2,8)	-0,4 (3,2)	-0,3 (3,2)
LS-Mittelwert (SE) ^A	60	-0,48 (0,20)		-0,24 (0,20)
Differenz der LS-Mittelwerte (95 % KI) ^{A,B}		-0,24 (-0,72; 0,24)	-0,29 (-0,79; 0,20)	
Arithmetisches Mittel (SD), beobachtet		-0,3 (3,3)	-0,3 (3,2)	-0,2 (3,4)
LS-Mittelwert (SE) ^A	96	-0,43 (0,20)		-0,18 (0,20)
Differenz der LS-Mittelwerte (95 % KI) ^{A,B}		-0,25 (-0,72; 0,21)	-0,24 (-0,71; 0,22)	

^A LS-Mittelwert, KI und p-Wert basierend auf einem MMRM mit der Messung des Ausgangswerts der bestkorrigierten Sehschärfe (BCVA) als Kovariate, der Behandlungsgruppe als Faktor, der Visite und den bei der Randomisierung verwendeten Stratifizierungsvariablen (geographische Region, Kategorie BCVA-Ausgangswert) als feste Faktoren sowie Termen für die Interaktion zwischen BCVA-Ausgangswert und Visite und für die Interaktion zwischen Behandlung und Visite.

^B Die absolute Differenz ist die Eylea 8Q12- bzw. 8Q16-Gruppe minus die 2Q8-Gruppe.

KI: Konfidenzintervall
 LS: Kleinste Quadrate
 SD: Standardabweichung
 SE: Standardfehler

Abbildung 1: LS-Mittelwert-Veränderung der zentralen Netzhautdicke (CRT) vom Ausgangswert bis Woche 96 (vollständiges Analyseset) in der PULSAR-Studie



Klinische Wirksamkeit und Sicherheit
nAMD

Studienziele

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Eylea 114,3 mg/ml wurden in einer randomisierten, multizentrischen, doppelmaskierten, aktiv kontrollierten Studie (PULSAR) bei Patienten mit therapienaiver nAMD untersucht.

Das primäre Ziel war die Untersuchung der Nicht-Unterlegenheit der Veränderung der bestkorrigierten Sehschärfe (BCVA) bei Patienten mit nAMD, die mit Eylea 114,3 mg/ml in Intervallen von 12 (8Q12) oder 16 (8Q16) Wochen im Vergleich zu Eylea 40 mg/ml alle 8 Wochen behandelt wurden. Sekundäre Ziele waren die Untersuchung der Wirkung von Eylea 114,3 mg/ml auf morphologische und andere funktionelle Parameter im Vergleich zu Eylea 40 mg/ml sowie

die Bewertung der Sicherheit, Immunogenität und Pharmakokinetik von Aflibercept.

Der primäre Wirksamkeitsendpunkt war die Veränderung der BCVA in Woche 48 im Vergleich zum Ausgangswert, gemessen anhand des Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS) Buchstaben-Scores. Die wichtigsten sekundären Endpunkte waren die Veränderung der BCVA in Woche 60 im Vergleich zum Ausgangswert und der Anteil der Patienten ohne intraretinale Flüssigkeit (IRF) und ohne subretinale Flüssigkeit (SRF) im zentralen Teilfeld in Woche 16.

Weitere sekundäre Endpunkte waren unter anderem der Anteil der Patienten, die in Woche 48 mindestens 15 Buchstaben der BCVA im Vergleich zum Ausgangswert gewonnen haben, der Anteil der Patienten, die in Woche 48 einen ETDRS-Buchstaben-Score von mindestens 69 (ungefähres Snel-

len Äquivalent 20/40) erreichten und die Veränderung des Gesamtscores des National Eye Institute Visual Functioning Questionnaire-25 (NEI-VFQ-25) in Woche 48 im Vergleich zum Ausgangswert.

In der PULSAR-Studie wurden insgesamt 1 009 Patienten behandelt. Die Patienten wurden im Verhältnis 1:1:1 einer von 3 parallelen Behandlungsgruppen zugeordnet:

1. Anwendung von Eylea 114,3 mg/ml alle 12 Wochen (8Q12)
2. Anwendung von Eylea 114,3 mg/ml alle 16 Wochen (8Q16)
3. Anwendung von Eylea 40 mg/ml alle 8 Wochen (2Q8)

Alle Patienten erhielten 3 initiale Injektionen der ihnen zugewiesenen Dosis in 4-wöchigen Intervallen. Das Intervall der 8Q12- und der 8Q16-Gruppen war gemäß Studienprotokoll zu verkürzen, wenn beide der folgenden Kriterien erfüllt waren:

1. Verlust von > 5 Buchstaben der BCVA ab Woche 12 und
2. Zunahme der CRT um > 25 µm ab Woche 12 oder neue foveale Blutung oder neue foveale Neovaskularisation.

Unabhängig davon, ob die Intervalle der Patienten in Jahr 1 beibehalten oder verkürzt wurden, waren gemäß Studienprotokoll alle Patienten der 8Q12- und der 8Q16-Gruppen für eine Intervallverlängerung (in 4-wöchigen Schritten) ab Woche 52 geeignet, wenn die folgenden Kriterien erfüllt waren:

1. Verlust von < 5 Buchstaben der BCVA ab Woche 12 und
2. keine Flüssigkeit im zentralen Teilfeld in der optischen Kohärenztomographie (OCT) und
3. keine neu aufgetretene foveale Blutung oder foveale Neovaskularisation.

Bei Patienten, welche die Kriterien für eine Intervallverkürzung oder -verlängerung nicht erfüllten, wurde das Dosierungsintervall beibehalten. Der Mindestabstand zwischen den Injektionen betrug in allen Gruppen 8 Wochen.

Patienten mit bilateraler Erkrankung konnten für das andere Auge eine Behandlung mit Eylea 40 mg/ml oder einem anderen Anti-VEGF-Arzneimittel erhalten.

Patientenmerkmale bei Studienbeginn

Die Patienten waren 50 bis 96 Jahre alt, wobei der Mittelwert 74,5 Jahre betrug. Ungefähr 92 % (309/335) und 87 % (295/338) der Patienten, die in die 8Q12- bzw. 8Q16-Gruppen randomisiert wurden, waren 65 Jahre oder älter, und ungefähr 51 % (172/335) und 51 % (171/338) waren 75 Jahre oder älter.

Ergebnisse

Patienten in den 8Q12-, 8Q16- und 2Q8-Gruppen, die Woche 48 abschlossen, erhielten im Median (Mittelwert) 6,0 (6,1), 5,0 (5,2) bzw. 7,0 (6,9) Injektionen.

In Woche 48 behielten 79,4 % der Patienten in der 8Q12-Gruppe die Q12-Intervalle bei, während 76,6 % der Patienten in der 8Q16-Gruppe die Q16-Intervalle beibehielten. Patienten in den 8Q12-, 8Q16- und 2Q8-Gruppen, die Woche 60 abschlossen, erhielten im Median (Mittelwert) 7,0 (7,1), 6,0 (6,2) bzw. 9,0 (8,8) Injektionen.



Eylea® 114,3 mg/ml Injektionslösung

In Woche 60 wurde das Behandlungsintervall bei 43,1 % der Patienten in der 8Q12-Gruppe auf 16 Wochen verlängert, und bei 38,5 % der Patienten in der 8Q16-Gruppe wurde das Behandlungsintervall auf 20 Wochen verlängert.

Patienten in den 8Q12-, 8Q16- und 2Q8-Gruppen, die Woche 96 abschlossen, erhielten im Median (Mittelwert) 9,0 (9,7), 8,0 (8,2) bzw. 13,0 (12,8) Injektionen.

In Woche 96 hatten in den gepoolten 8Q12- und 8Q16-Gruppen 71,0 % der Patienten ein Behandlungsintervall von ≥ 16 Wochen, 46,8 % der Patienten ein Behandlungsintervall von ≥ 20 Wochen und 27,8 % der Patienten ein Behandlungsintervall von 24 Wochen erreicht, wobei der funktionelle und anatomische Befund erhalten blieben.

Die Behandlung mit 8Q12 und 8Q16 war der Behandlung mit 2Q8 in Bezug auf den primären Wirksamkeitsendpunkt „mittlere Veränderung der BCVA in Woche 48“ und den wichtigsten sekundären Wirksamkeitsendpunkt „mittlere Veränderung der BCVA in Woche 60“ nicht unterlegen und klinisch gleichwertig. Der Behandlungseffekt von Eylea 114,3 mg/ml auf die mittlere Veränderung der BCVA blieb bis Woche 96 erhalten.

Darüber hinaus war die Behandlung mit Eylea (gepoolte 8Q12- und 8Q16-Gruppen) der Behandlung mit 2Q8 in Bezug auf den wichtigen sekundären Wirksamkeitsendpunkt „Anteil der Patienten ohne intraretinale Flüssigkeit (IRF) und ohne subretinale Flüssigkeit (SRF) im zentralen Teilfeld in Woche 16“ überlegen (siehe Tabelle 4).

Siehe Tabelle 4 auf Seite 5 bis 7 und Abbildungen 3 und 4 auf Seite 7

Aflibercept zeigte in allen Dosierungen (8Q12, 8Q16, 2Q8) einen relevanten Anstieg im Vergleich zum Ausgangswert hinsichtlich des vorselektierten sekundären Wirksamkeitsendpunkts National Eye Institute Visual Function Questionnaire (NEI VFQ-25).

Es wurden keine klinisch relevanten Unterschiede zwischen den 8Q12-, 8Q16- und 2Q8-Gruppen bei den Veränderungen im Gesamtscore des NEI VFQ-25 in Woche 48 und Woche 96 im Vergleich zum Ausgangswert festgestellt.

Die Ergebnisse zur Wirksamkeit in den auswertbaren Subgruppen für Alter, Geschlecht, geographische Region, ethnische Herkunft, BCVA-Ausgangswert und Läsionstyp entsprachen den Ergebnissen in der Gesamtpopulation. Die Wirksamkeit wurde im Allgemeinen bis Woche 96 aufrechterhalten.

DMÖ

Studienziele

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Eylea 114,3 mg/ml wurden in einer randomisierten, multizentrischen, doppelmaskierten, aktiv kontrollierten Studie (PHOTON) bei Patienten mit DMÖ untersucht.

Das primäre Ziel war die Untersuchung der Nicht-Unterlegenheit der Veränderung der BCVA bei Patienten, die mit Eylea 114,3 mg/ml in Intervallen von 12 (8Q12) oder 16 (8Q16) Wochen im Vergleich zu Eylea 40 mg/ml alle 8 Wochen behandelt wurden. Sekundäre Ziele waren die Untersuchung der Wirkung von Eylea 114,3 mg/ml auf mor-

Tabelle 3: Pharmakodynamische Parameter (vollständiges Analyseset) in der PHOTON-Studie

Wirksamkeitsendpunkte	Woche	Eylea 8Q12 (N = 328)	Eylea 8Q16 (N = 163)	Eylea 2Q8 (N = 167)
Veränderung der Leckage-Fläche^A im Vergleich zum Ausgangswert [mm²]				
Arithmetisches Mittel (SD), beobachtet	48	-13,9 (13,91)	-9,4 (11,50)	-9,2 (12,11)
	60	-13,9 (13,54)	-12,0 (13,26)	-14,4 (12,89)
	96	-12,8 (10,98)	-9,4 (10,61)	-11,9 (11,26)

^A basierend auf Fluoreszenzangiographie-Messungen
SD: Standardabweichung

Abbildung 2: LS-Mittelwert-Veränderung der zentralen Netzhautdicke (CRT) vom Ausgangswert bis Woche 96 (vollständiges Analyseset) in der PHOTON-Studie

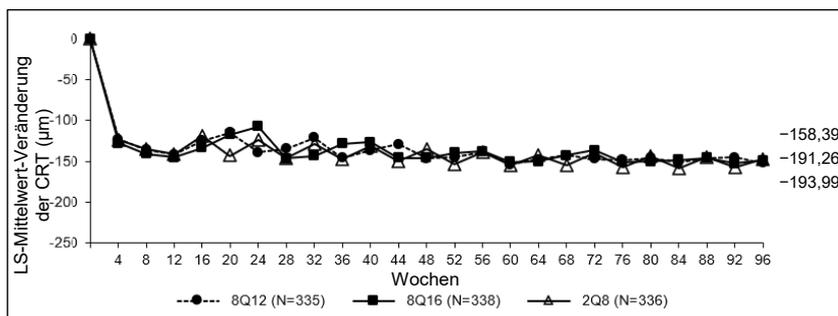


Tabelle 4: Wirksamkeitsendpunkte der PULSAR-Studie

Wirksamkeitsendpunkte	Woche	Eylea 8Q12 (N = 335)	Eylea 8Q16 (N = 338)	Eylea 2Q8 (N = 336)
Veränderung der BCVA, ermittelt durch ETDRS-Buchstaben-Score im Vergleich zum Ausgangswert^D				
Arithmetisches Mittel (SD), beobachtet	48	6,7 (12,6)	6,2 (11,7)	7,6 (12,2)
LS-Mittelwert (SE) ^A		6,06 (0,77)	5,89 (0,72)	7,03 (0,74)
Differenz der LS-Mittelwerte (95 % KI) ^{A,B}		-0,97 (-2,87; 0,92)	-1,14 (-2,97; 0,69)	
p-Wert (einseitiger Nicht-Unterlegenheitstest mit einer Grenze von 4 Buchstaben) ^{A,B}		0,0009	0,0011	
Arithmetisches Mittel (SD), beobachtet	60	6,6 (13,6)	6,6 (11,7)	7,8 (12,6)
LS-Mittelwert (SE) ^A		6,37 (0,74)	6,31 (0,66)	7,23 (0,68)
Differenz der LS-Mittelwerte (95 % KI) ^{A,B}		-0,86 (-2,57; 0,84)	-0,92 (-2,51; 0,66)	
p-Wert (einseitiger Nicht-Unterlegenheitstest mit einer Grenze von 4 Buchstaben) ^{A,B}		0,0002	< 0,0001	
Arithmetisches Mittel (SD), beobachtet	96	5,9 (14,2)	5,6 (13,7)	7,4 (13,8)
LS-Mittelwert (SE) ^A		5,59 (0,77)	5,52 (0,75)	6,60 (0,73)
Differenz der LS-Mittelwerte (95 % KI) ^{A,B}		-1,01 (-2,82; 0,80)	-1,08 (-2,87; 0,71)	
Patienten ohne IRF und ohne SRF im zentralen Teilfeld^D				
Anteil (LOCF)	16	63,3 %		51,6 %
Adjustierte Differenz des Anteils (95 % KI) ^{B,C}		11,7 % (5,3%; 18,2%)		
p-Wert (einseitiger Überlegenheitstest) ^{B,C}		0,0002		

Fortsetzung der Tabelle auf Seite 6



Eylea® 114,3 mg/ml Injektionslösung

Fortsetzung der Tabelle

Wirksamkeitsendpunkte	Woche	Eylea 8Q12 (N = 335)	Eylea 8Q16 (N = 338)	Eylea 2Q8 (N = 336)
Patienten ohne IRF und ohne SRF im zentralen Teilfeld^D				
Anteil (LOCF)	48	71,1 %	66,8 %	59,4 %
Adjustierte Differenz des Anteils (95 % KI) ^{B,C}		11,7 % (4,5 %; 18,9 %)	7,5 % (0,1 %; 14,8 %)	
Anteil (LOCF)	60	74,6 %	72,2 %	74,6 %
Adjustierte Differenz des Anteils (95 % KI) ^{B,C}		0,0 % (-6,6 %; 6,7 %)	-2,2 % (-8,9 %; 4,4 %)	
Anteil (LOCF)	96	69,6 %	63,6 %	66,5 %
Adjustierte Differenz des Anteils (95 % KI) ^{B,C}		3,0 % (-4,1 %; 10,1 %)	-3,0 % (-10,2 %; 4,2 %)	
Patienten, die einen ETDRS-Buchstaben-Score von mindestens 69 (ungefähres Snellen Äquivalent 20/40) erreichten^D				
Anteil (LOCF)	48	56,9 %	54,3 %	57,9 %
Adjustierte Differenz des Anteils (95 % KI) ^{B,C}		-0,2 % (-6,6 %; 6,2 %)	-2,2 % (-8,4 %; 4,0 %)	
Anteil (LOCF)	60	56,3 %	54,6 %	58,2 %
Adjustierte Differenz des Anteils (95 % KI) ^{B,C}		-1,1 % (-7,5 %; 5,3 %)	-2,3 % (-8,7 %; 4,1 %)	
Anteil (LOCF)	96	53,3 %	53,1 %	56,7 %
Adjustierte Differenz des Anteils (95 % KI) ^{B,C}		-2,7 % (-9,4 %; 4,0 %)	-2,4 % (-9,1 %; 4,2 %)	
Patienten mit einem Gewinn von mindestens 15 Buchstaben der BCVA im Vergleich zum Ausgangswert^D				
Anteil (LOCF)	48	20,7 %	21,7 %	22,1 %
Adjustierte Differenz des Anteils (95 % KI) ^{B,C}		-1,7 % (-7,8 %; 4,3 %)	-0,9 % (-7,0 %; 5,1 %)	
Anteil (LOCF)	60	23,7 %	23,1 %	23,3 %
Adjustierte Differenz des Anteils (95 % KI) ^{B,C}		0,1 % (-6,2 %; 6,3 %)	-0,7 % (-6,9 %; 5,5 %)	
Anteil (LOCF)	96	22,2 %	22,8 %	24,2 %
Adjustierte Differenz des Anteils (95 % KI) ^{B,C}		-2,4 % (-8,4 %; 3,6 %)	-2,0 % (-8,0 %; 4,1 %)	
Letzte vorgesehene Behandlungsintervalle				
Patienten mit ≥ Q12 Behandlungsintervall^E				
Anteil (gepoolte 8Q12- und 8Q16-Gruppen)	96	87,8 %		n/a
Anteil		86,6 %	89,0 %	n/a
Patienten mit ≥ Q16 Behandlungsintervall^E				
Anteil (gepoolte 8Q12- und 8Q16-Gruppen)	96	71,0 %		n/a
Anteil		63,6 %	78,4 %	n/a
Patienten mit ≥ Q20 Behandlungsintervall^E				
Anteil (gepoolte 8Q12- und 8Q16-Gruppen)	96	46,8 %		n/a
Anteil		40,5 %	53,1 %	n/a
Patienten mit Q24 Behandlungsintervall^E				
Anteil (gepoolte 8Q12- und 8Q16-Gruppen)	96	27,8 %		n/a
Anteil		24,7 %	30,8 %	n/a

^A LS-Mittelwert, KI und p-Wert basierend auf einem MMRM mit der Messung des Ausgangswerts der bestkorrigierten Sehschärfe (BCVA) als Kovariate, der Behandlungsgruppe als Faktor, der Visite und den bei der Randomisierung verwendeten Stratifizierungsvariablen (geographische Region, Kategorie BCVA-Ausgangswert) als feste Faktoren sowie Termen für die Interaktion zwischen BCVA-Ausgangswert und Visite und für die Interaktion zwischen Behandlung und Visite.

^B Die absolute Differenz ist die Eylea 8Q12- bzw. 8Q16-Gruppe minus die 2Q8-Gruppe.

^C Mantel-Haenszel gewichteter Behandlungsunterschied mit Stratifizierungsvariablen (geographische Region, Kategorie BCVA-Ausgangswert), die für die Randomisierung verwendet wurden; Berechnung des KI approximativ mit der Normalverteilung.

phologische und andere funktionelle Parameter im Vergleich zu Eylea 40 mg/ml sowie die Bewertung der Sicherheit, Immunogenität und Pharmakokinetik von Aflibercept.

Der primäre Wirksamkeitsendpunkt war die Veränderung der BCVA in Woche 48 im Vergleich zum Ausgangswert, gemessen anhand des Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS) Buchstaben-Scores. Ein wichtiger sekundärer Endpunkt war die Veränderung der BCVA in Woche 60 im Vergleich zum Ausgangswert.

Weitere sekundäre Endpunkte waren unter anderen der Anteil der Patienten, die in Woche 48 mindestens 15 Buchstaben der BCVA im Vergleich zum Ausgangswert gewonnen haben, der Anteil der Patienten, die in Woche 48 einen ETDRS-Buchstaben-Score von mindestens 69 (ungefähres Snellen Äquivalent 20/40) erreichten und die Veränderung des Gesamtscores des National Eye Institute Visual Functioning Questionnaire-25 (NEI-VFQ-25) in Woche 48 im Vergleich zum Ausgangswert.

In der PHOTON-Studie wurden insgesamt 658 Patienten behandelt. Die Patienten wurden im Verhältnis 2:1:1 einer von 3 parallelen Behandlungsgruppen zugeordnet:

1. Anwendung von Eylea 114,3 mg/ml alle 12 Wochen (8Q12)
2. Anwendung von Eylea 114,3 mg/ml alle 16 Wochen (8Q16)
3. Anwendung von Eylea 40 mg/ml alle 8 Wochen (2Q8)

Alle Patienten in den 8Q12- und 8Q16-Gruppen erhielten 3 initiale Injektionen und alle Patienten in der 2Q8-Gruppe erhielten 5 initiale Injektionen in 4-wöchigen Intervallen. Das Intervall der 8Q12- und der 8Q16-Gruppen war gemäß Studienprotokoll zu verkürzen, wenn beide der folgenden Kriterien erfüllt waren:

1. Verlust von > 10 Buchstaben der BCVA ab Woche 12 in Verbindung mit anhaltendem oder sich verschlechterndem DMÖ und
2. Zunahme der CRT um > 50 µm ab Woche 12.

Unabhängig davon, ob die Intervalle der Patienten in Jahr 1 beibehalten oder verkürzt wurden, waren gemäß Studienprotokoll alle Patienten der 8Q12- und der 8Q16-Gruppen für eine Intervallverlängerung (in 4-wöchigen Schritten) ab Woche 52 geeignet, wenn die folgenden Kriterien erfüllt waren:

1. Verlust von < 5 Buchstaben der BCVA ab Woche 12 und
2. CRT < 300 µm mit SD-OCT gemessen (oder < 320 µm bei Messung einschließlich RPE).

Bei Patienten, welche die Kriterien für eine Intervallverkürzung oder -verlängerung nicht erfüllten, wurde das Dosierungsintervall beibehalten. Der Mindestabstand zwischen den Injektionen betrug in allen Gruppen 8 Wochen.

Patienten mit bilateraler Erkrankung konnten für das andere Auge eine Behandlung mit Eylea 40 mg/ml erhalten.

Patientenmerkmale bei Studienbeginn

Die Patienten waren 24 bis 90 Jahre alt, wobei der Mittelwert 62,3 Jahre betrug.

Fortsetzung der Tabelle auf Seite 7



Fortsetzung der Tabelle

- D Vollständiges Analyseset
 - E Sicherheitsanalyseset; Patienten, die zum jeweiligen Zeitpunkt als abgeschlossen betrachtet werden
 - KI: Konfidenzintervall
 - LOCF: Last Observation Carried Forward
 - LS: Kleinste Quadrate
 - SD: Standardabweichung
 - SE: Standardfehler
- Behandlungsintervalle wurden in einer vorab festgelegten explorativen Weise analysiert.

Abbildung 3: LS-Mittelwert-Veränderung der BCVA ermittelt durch ETDRS-Buchstaben-Score vom Ausgangswert bis Woche 96 (vollständiges Analyseset) in der PULSAR-Studie

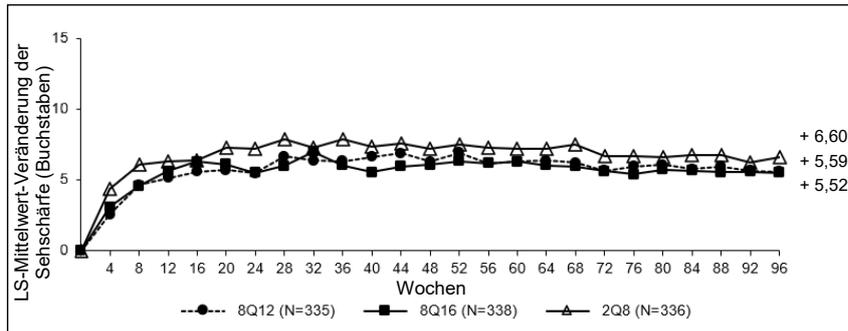
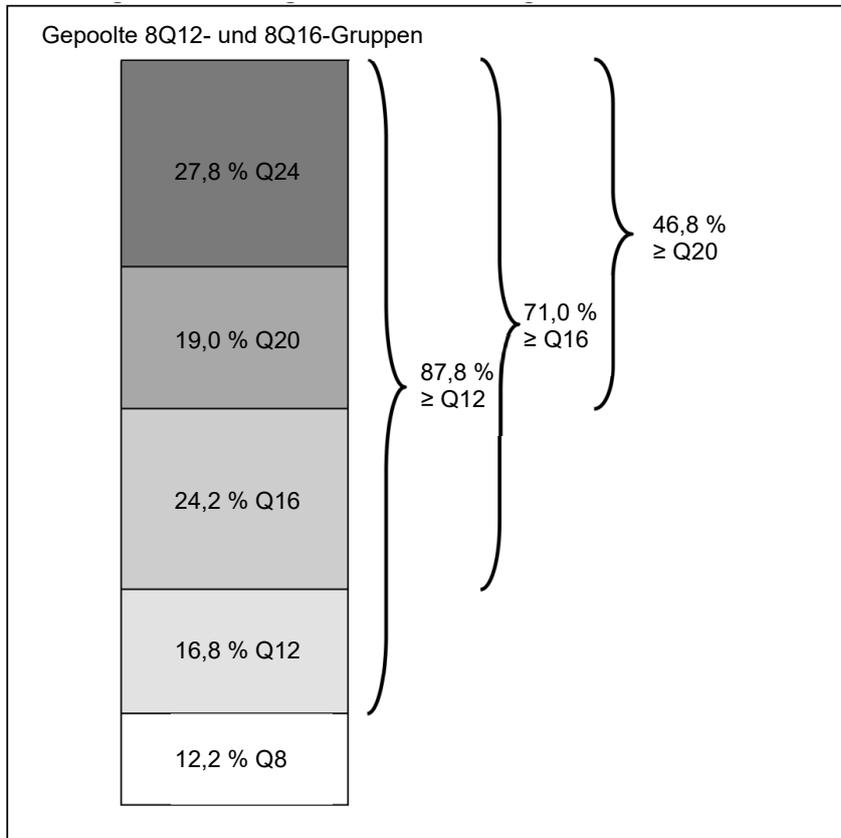


Abbildung 4: Letztes vorgesehene Behandlungsintervall in Woche 96



Ungefähr 44 % (143/328) und 44 % (71/163) der Patienten, die in die 8Q12- bzw. 8Q16-Gruppen randomisiert wurden, waren 65 Jahre oder älter, und ungefähr 11 % (36/328) und 14 % (14/163) waren 75 Jahre oder älter. Der Anteil der Patienten mit vorbehandeltem DMÖ war zwischen den Behandlungsgrup-

pen ausgeglichen (43,6 % in der 8Q12-, 43,6 % in der 8Q16- und 44,3 % in der 2Q8-Gruppe).

Ergebnisse

Patienten in den 8Q12-, 8Q16- und 2Q8-Gruppen, die Woche 48 abschlossen, er-

hielten im Median (Mittelwert) 6,0 (6,0), 5,0 (5,0) bzw. 8,0 (7,9) Injektionen. In Woche 48 behielten 91,0 % der Patienten in der 8Q12-Gruppe die Q12-Intervalle bei, während 89,1 % der Patienten in der 8Q16-Gruppe die Q16-Intervalle beibehielten. Patienten in den 8Q12-, 8Q16- und 2Q8-Gruppen, die Woche 60 abschlossen, erhielten im Median (Mittelwert) 7,0 (7,0), 6,0 (6,0) bzw. 10,0 (9,8) Injektionen. In Woche 60 wurde das Behandlungsintervall bei 42,6 % der Patienten in der 8Q12-Gruppe auf 16 Wochen verlängert, und bei 34,2 % der Patienten in der 8Q16-Gruppe wurde das Behandlungsintervall auf 20 Wochen verlängert. Patienten in den 8Q12-, 8Q16- und 2Q8-Gruppen, die Woche 96 abschlossen, erhielten im Median (Mittelwert) 9,0 (9,5), 8,0 (7,8) bzw. 14,0 (13,8) Injektionen. In Woche 96 hatten in den gepoolten 8Q12- und 8Q16-Gruppen 72,4 % der Patienten ein Behandlungsintervall von ≥ 16 Wochen, 44,3 % der Patienten ein Behandlungsintervall von ≥ 20 Wochen und 26,8 % der Patienten ein Behandlungsintervall von 24 Wochen erreicht, wobei der funktionelle und anatomische Befund erhalten blieben.

Die Behandlung mit Eylea (sowohl in der 8Q12- als auch der 8Q16-Gruppe) war der Behandlung mit 2Q8 in Bezug auf den primären Wirksamkeitsendpunkt „mittlere Veränderung der BCVA in Woche 48“ und den wichtigen sekundären Wirksamkeitsendpunkt „mittlere Veränderung der BCVA in Woche 60“ nicht unterlegen und klinisch gleichwertig. Der Behandlungseffekt von Eylea 114,3 mg/ml auf die mittlere Veränderung der BCVA blieb bis Woche 96 erhalten.

Siehe Tabelle 5 auf Seite 8 und Abbildungen 5 und 6 auf Seite 9

Eylea zeigte in allen Dosierungen (8Q12, 8Q16, 2Q8) einen relevanten Anstieg im Vergleich zum Ausgangswert hinsichtlich des vorsezifizierten sekundären Wirksamkeitsendpunkts National Eye Institute Visual Function Questionnaire (NEI VFQ-25).

Es wurden keine klinisch relevanten Unterschiede zwischen den 8Q12-, 8Q16- und 2Q8-Gruppen bei den Veränderungen im Gesamtscore des NEI VFQ-25 in Woche 48 und Woche 96 im Vergleich zum Ausgangswert festgestellt.

Die Ergebnisse zur Wirksamkeit in den auswertbaren Subgruppen für Alter, Geschlecht, geographische Region, ethnische Herkunft, BCVA-Ausgangswert, CRT-Ausgangswert und vorherige DMÖ-Behandlung entsprachen den Ergebnissen in der Gesamtpopulation.

Die Wirksamkeit wurde im Allgemeinen bis Woche 96 aufrechterhalten.

Die Behandlungseffekte in der Subgruppe vorbehandelter Patienten waren denen ähnlich, die bei therapienaiven Patienten beobachtet wurden.

Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Aflibercept eine Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in allen pädiatrischen Altersklassen bei der nAMD und beim DMÖ gewährt (sie-



Tabelle 5: Wirksamkeitsendpunkte der PHOTON-Studie

Wirksamkeitsendpunkte	Woche	Eylea 8Q12 (N = 328)	Eylea 8Q16 (N = 163)	Eylea 2Q8 (N = 167)
Veränderung der BCVA, ermittelt durch ETDRS-Buchstaben-Score im Vergleich zum Ausgangswert ^D				
Arithmetisches Mittel (SD), beobachtet	48	8,77 (8,95)	7,86 (8,38)	9,21 (8,99)
LS-Mittelwert (SE) ^A		8,10 (0,61)	7,23 (0,71)	8,67 (0,73)
Differenz der LS-Mittelwerte (95 % KI) ^{A,B}		-0,57 (-2,26; 1,13)	-1,44 (-3,27; 0,39)	
p-Wert (einseitiger Nicht-Unterlegenheitstest mit einer Grenze von 4 Buchstaben) ^{A,B}		< 0,0001	0,0031	
Arithmetisches Mittel (SD), beobachtet	60	9,05 (9,27)	7,96 (9,14)	9,62 (9,58)
LS-Mittelwert (SE) ^A		8,52 (0,63)	7,64 (0,75)	9,40 (0,77)
Differenz der LS-Mittelwerte (95 % KI) ^{A,B}		-0,88 (-2,67; 0,91)	-1,76 (-3,71; 0,19)	
p-Wert (einseitiger Nicht-Unterlegenheitstest mit einer Grenze von 4 Buchstaben) ^{A,B}		0,0003	0,0122	
Arithmetisches Mittel (SD), beobachtet	96	8,82 (9,93)	7,50 (9,86)	8,41 (11,10)
LS-Mittelwert (SE) ^A		8,15 (0,63)	6,59 (0,77)	7,70 (0,89)
Differenz der LS-Mittelwerte (95 % KI) ^{A,B}		-0,45 (-1,55; 2,45)	-1,11 (-3,27; 1,05)	
Patienten, die einen ETDRS-Buchstaben-Score von mindestens 69 (ungefähres Snellen Äquivalent 20/40) erreichten ^D				
Anteil (LOCF)	48	65,3 %	62,6 %	63,0 %
Adjustierte Differenz des Anteils (95 % KI) ^{B,C}		2,45 % (-6,47 %; 11,36 %)	-0,67 % (-11,16 %; 9,82 %)	
Anteil (LOCF)	60	64,7 %	62,0 %	60,6 %
Adjustierte Differenz des Anteils (95 % KI) ^{B,C}		4,34 % (-4,72 %; 13,40 %)	1,63 % (-8,91 %; 12,17 %)	
Anteil (LOCF)	96	66,9 %	61,3 %	63,0 %
Adjustierte Differenz des Anteils (95 % KI) ^{B,C}		4,01 % (-4,99 %; 13,01 %)	-1,51 % (-11,91 %; 8,89 %)	
Patienten mit einem Gewinn von mindestens 15 Buchstaben der BCVA im Vergleich zum Ausgangswert ^D				
Anteil (LOCF)	48	18,7 %	16,6 %	23,0 %
Adjustierte Differenz des Anteils (95 % KI) ^{B,C}		-4,64 % (-12,30 %; 3,02 %)	-7,14 % (-15,45 %; 1,17 %)	
Anteil (LOCF)	60	21,5 %	16,0 %	26,1 %
Adjustierte Differenz des Anteils (95 % KI) ^{B,C}		-5,01 % (-13,04 %; 3,02 %)	-10,78 % (-19,27 %; -2,29 %)	
Anteil (LOCF)	96	24,5 %	19,6 %	26,1 %
Adjustierte Differenz des Anteils (95 % KI) ^{B,C}		-1,88 % (-10,03 %; 6,28 %)	-7,07 % (-15,94 %; 1,80 %)	
Letzte vorgesehene Behandlungsintervalle				
Patienten mit ≥ Q12 Behandlungsintervall ^E				
Anteil (gepoolte 8Q12- und 8Q16-Gruppen)	96	92,9 %		n/a
Anteil		91,8 %	95,0 %	n/a
Patienten mit ≥ Q16 Behandlungsintervall ^E				
Anteil (gepoolte 8Q12- und 8Q16-Gruppen)	96	72,4 %		n/a
Anteil		64,1 %	87,8 %	n/a
Patienten mit ≥ Q20 Behandlungsintervall ^E				
Anteil (gepoolte 8Q12- und 8Q16-Gruppen)	96	44,3 %		n/a
Anteil		43,0 %	46,8 %	n/a
Patienten mit Q24 Behandlungsintervall ^E				
Anteil (gepoolte 8Q12- und 8Q16-Gruppen)	96	26,8 %		n/a
Anteil		23,8 %	32,4 %	n/a

^A LS-Mittelwert, KI und p-Wert basierend auf einem MMRM mit der Messung des Ausgangswerts der bestkorrigierten Sehschärfe (BCVA) als Kovariate, der Behandlungsgruppe als Faktor, der Visite und den bei der Randomisierung verwendeten Stratifizierungsvariablen (geographische Region, Kategorie BCVA-Ausgangswert) als feste Faktoren sowie Termen für die Interaktion zwischen BCVA-Ausgangswert und Visite und für die Interaktion zwischen Behandlung und Visite.

^B Die absolute Differenz ist die Eylea 8Q12- bzw. 8Q16-Gruppe minus die 2Q8-Gruppe.

^C Mantel-Haenszel gewichteter Behandlungsunterschied mit Stratifizierungsvariablen (geographische Region, Kategorie BCVA-Ausgangswert), die bei der Randomisierung verwendet wurden; Berechnung des KI approximativ mit der Normalverteilung.



Fortsetzung der Tabelle

- D Vollständiges Analyseset
 - E Sicherheitsanalyseset; Patienten, die zum jeweiligen Zeitpunkt als abgeschlossen betrachtet werden
 - KI: Konfidenzintervall
 - LOCF: Last Observation Carried Forward
 - LS: Kleinste Quadrate
 - SD: Standardabweichung
 - SE: Standardfehler
- Behandlungsintervalle wurden in einer vorab festgelegten explorativen Weise analysiert.

Abbildung 5: LS-Mittelwert-Veränderung der BCVA ermittelt durch ETDRS-Buchstaben-Score vom Ausgangswert bis Woche 96 (vollständiges Analyseset) in der PHOTON-Studie

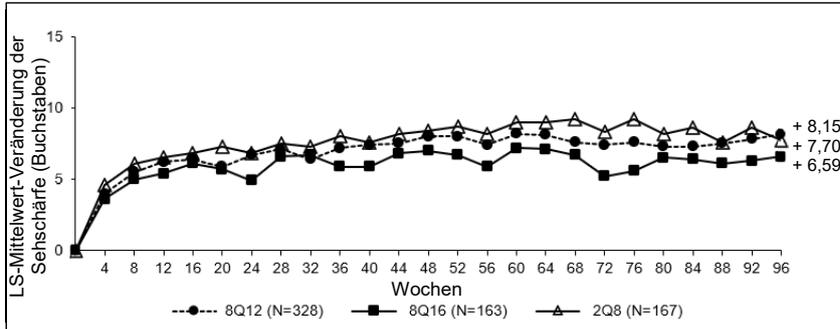
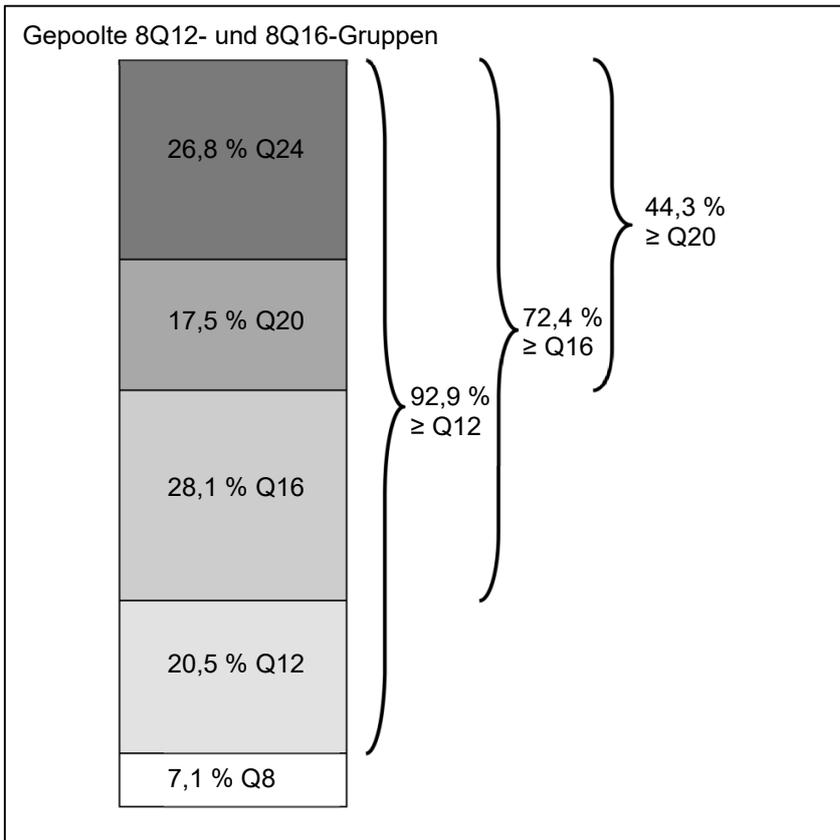


Abbildung 6: Letztes vorgesehene Behandlungsintervall in Woche 96



he Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption/Verteilung

Aflibercept unterliegt nach intravitrealer Anwendung einer langsamen systemischen Resorption aus dem Auge und wird im

systemischen Kreislauf überwiegend als inaktiver, stabiler Komplex mit VEGF beobachtet; allerdings ist nur „freies Aflibercept“ in der Lage, endogenes VEGF zu binden.

Nach unilateraler intravitrealer Anwendung von 8 mg Aflibercept betrug die mittlere (SD) C_{max} von freiem Aflibercept im Plasma 0,25 (0,21) mg/l und die mediane Zeit bis zur maximalen Konzentration 1 Tag für die kom-

binierete nAMD- und DMÖ-Population. Die Anreicherung von freiem Aflibercept im Plasma nach 3 initialen monatlichen Injektionen war minimal. Danach wurde keine weitere Anreicherung beobachtet. Diese Daten werden zusätzlich durch populationspharmakokinetische Analysen gestützt.

Elimination

Aflibercept ist ein proteinbasiertes Therapeutikum. Es wurden keine Studien zur Verstoffwechslung durchgeführt.

Es ist davon auszugehen, dass Aflibercept sowohl über die Bindung an freiem endogenen VEGF („target-mediated drug disposition“) als auch durch proteolytische Verstoffwechslung eliminiert wird. Die mediane Zeit bis zum Erreichen der letzten messbaren Konzentration von freiem Aflibercept im Plasma betrug 3 Wochen bei intravitreal angewendetem Aflibercept 8 mg.

Nieren- oder Leberfunktionsstörung

Es wurden keine speziellen Studien bei Patienten mit Nieren- oder Leberfunktionsstörungen mit Eylea 114,3 mg/ml durchgeführt.

Die systemische Exposition gegenüber Aflibercept war bei Patienten mit leichter bis schwerer Nierenfunktionsstörung ähnlich wie bei Patienten mit normaler Nierenfunktion. Begrenzt verfügbare Daten bei Patienten mit leichter Leberfunktionsstörung weisen nicht auf einen Einfluss auf die systemische Exposition gegenüber Aflibercept im Vergleich zu Patienten mit normaler Leberfunktion hin.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Erosionen und Geschwürbildungen des respiratorischen Flimmerepithels der Nasenmuscheln wurden bei Affen beobachtet, die intravitreal mit Aflibercept behandelt wurden und einer systemischen Exposition ausgesetzt waren, die weit über der maximalen humanen Exposition lag. Die systemische Exposition gegenüber freiem Aflibercept, basierend auf C_{max} und AUC, war im Vergleich zu den entsprechenden Werten bei erwachsenen Patienten nach einer intravitreal angewendeten Dosis von 8 mg ungefähr 26- und 33-mal höher. Beim No Observed Adverse Effect Level (NOAEL) von 0,5 mg/Auge war die systemische Exposition, basierend auf C_{max} und AUC, bei Affen im Vergleich zu den entsprechenden Werten bei erwachsenen Patienten um das 3,2- und 3,8-Fache erhöht.

Es wurden keine Studien zum mutagenen oder kanzerogenen Potenzial von Aflibercept durchgeführt.

Es wurde ein Effekt von Aflibercept auf die intrauterine Entwicklung in Studien zur embryonalen und fetalen Entwicklung bei träch-

Eylea® 114,3 mg/ml Injektionslösung

tigen Kaninchen, denen Aflibercept sowohl intravenös (3 bis 60 mg/kg) als auch subkutan (0,1 bis 1 mg/kg) angewendet wurde, gezeigt. Der mütterliche NOAEL war bei Dosen von 3 mg/kg bzw. 1 mg/kg. Ein entwicklungsbezogener NOAEL wurde nicht identifiziert. Bei der 0,1 mg/kg Dosis war die systemische Exposition gegenüber freiem Aflibercept ungefähr das 1,0- und 1,0-Fache, basierend auf C_{max} und kumulativer AUC, im Vergleich zu den entsprechenden Werten bei erwachsenen Patienten nach einer intravitreal angewendeten Dosis von 8 mg.

Wirkungen auf die männliche und weibliche Fertilität wurden im Rahmen einer 6-monatigen Studie bei Affen, die Aflibercept intravenös in Dosen von 3 bis 30 mg/kg angewendet bekamen, untersucht. Bei allen Dosierungen wurden ausbleibende oder unregelmäßig auftretende Regelblutungen, die aufgrund der Änderungen der Spiegel weiblicher Fortpflanzungshormone auftraten, und Veränderungen der Morphologie und Motilität der Spermien beobachtet. Basierend auf C_{max} und AUC des freien Aflibercept bei 3 mg/kg intravenös angewendeter Dosis waren die systemischen Expositionen ungefähr um das 377- bzw. 104-Fache höher als die Expositionen beim Menschen nach einer intravitreal angewendeten Dosis von 8 mg. Alle Änderungen waren reversibel.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

- Saccharose
- Argininhydrochlorid
- Histidinhydrochlorid-Monohydrat
- Histidin
- Polysorbat 20
- Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Arzneimittel nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2 °C–8 °C). Nicht einfrieren.

Die Durchstechflasche im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Die ungeöffnete Durchstechflasche darf außerhalb des Kühlschranks bis zu 24 Stunden unter 25 °C aufbewahrt werden.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Durchstechflasche (Typ I Glas) mit einem grauen Gummistopfen (Chlorbutyl), versiegelt mit einer Aluminiumschutzkappe mit weißem Deckel, und einer 18 G, 5 Mikrometer-Filternadel.

Jede Durchstechflasche enthält 0,263 ml Lösung.
Packungsgröße: 1 Durchstechflasche und 1 Filternadel.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Die Durchstechflasche ist nur für den einmaligen Gebrauch in einem Auge bestimmt. Die Entnahme von mehr als einer Dosis aus einer einzelnen Durchstechflasche kann das Risiko einer Kontamination und nachfolgender Infektion erhöhen.

Nicht verwenden, wenn die Verpackung oder ihre Bestandteile abgelaufen oder beschädigt sind oder manipuliert wurden.

Das Etikett der Durchstechflasche überprüfen, um sicherzustellen, dass die für die Anwendung von Eylea vorgesehene Wirkstärke verwendet wird. Die 8-mg-Dosierung erfordert die Anwendung der Eylea 114,3 mg/ml Durchstechflasche.

18 G, 5 Mikrometer-Filternadel:

- BD stumpfe Filter-(Füll-)nadel, nicht zur Injektion in die Haut.
- Die BD stumpfe Filter-(Füll-)nadel nicht autoklavieren.
- Die Filternadel ist nicht pyrogen. Bei Beschädigung von Einzelverpackungen nicht verwenden.
- Verwendete BD stumpfe Filter-(Füll-)nadel in einem geprüften Sicherheitsbehälter entsorgen.
- Vorsicht: Erneute Verwendung der Filternadel kann zu Infektionen oder anderen Erkrankungen/Verletzungen führen.

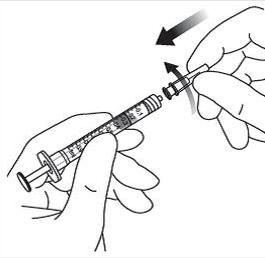
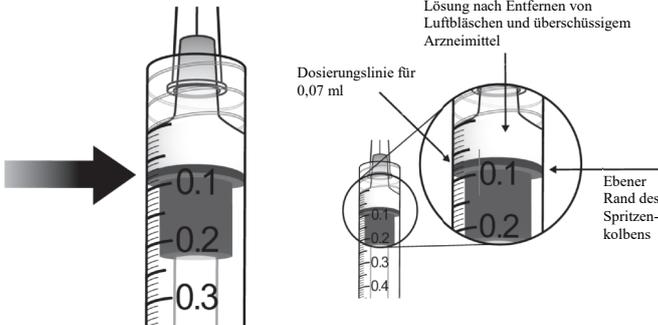
Die intravitreale Injektion sollte mit einer 30 G × 1/2 Zoll Injektionsnadel durchgeführt werden (nicht enthalten). Die Verwendung einer kleineren Nadel (höhere Gauge-Werte) als der empfohlenen 30 G × 1/2 Zoll Injektionsnadel kann zu einem erhöhten Kraftaufwand bei der Injektion führen.

1.	Vor der Anwendung ist die Injektionslösung visuell zu überprüfen. Die Durchstechflasche nicht verwenden, wenn Schwebstoffe, Trübung oder eine Verfärbung sichtbar sind.	
2.	Die Kunststoffkappe entfernen und den Gummistopfen der Durchstechflasche von außen desinfizieren.	
3.	Unter sterilen Bedingungen die Schritte 3–10 durchführen. Die Filternadel, die dem Umkarton beiliegt, an einer mit einem Luer-Lock-Adapter ausgestatteten sterilen 1-ml-Spritze befestigen.	
4.	Die Filternadel durch die Mitte des Durchstechflaschen-Stopfens stechen, bis die Nadel vollständig in die Durchstechflasche eingeführt ist und die Spitze den Boden oder die Unterkante der Durchstechflasche berührt.	
5.	Den gesamten Inhalt der Eylea-Durchstechflasche in die Spritze aufnehmen, indem die Durchstechflasche aufrecht in einer leicht geneigten Position gehalten wird, um das vollständige Entleeren zu erleichtern. Um das Aufziehen von Luft zu verhindern, sollte darauf geachtet werden, dass die abgeschrägte Kante der Filternadel in die Lösung eintaucht. Um dies auch während der Entnahme zu gewährleisten, ist die Durchstechflasche schräg zu halten.	
6.	Bitte beachten, dass der Spritzenkolben beim Entleeren der Durchstechflasche ausreichend zurückgezogen wird, damit die Filternadel vollständig entleert wird. Überschüssiges Produkt ist nach der Injektion zu verwerfen.	
7.	Die Filternadel entfernen und diese vorschriftsmäßig entsorgen. Hinweis: Die Filternadel darf nicht für die intravitreale Injektion verwendet werden.	

Fortsetzung der Tabelle auf Seite 11



Fortsetzung der Tabelle

8.	Die 30 G × 1/2 Zoll Injektionsnadel fest auf die Luer-Lock-Spitze der Spritze schrauben.	
9.	Die Spritze mit der Nadel nach oben halten und auf Bläschen hin prüfen. Wenn Bläschen zu sehen sind, leicht mit dem Finger gegen die Spritze klopfen, bis die Bläschen nach oben steigen.	
10.	Um alle Bläschen und überschüssiges Arzneimittel zu entfernen, den Spritzenkolben langsam soweit eindrücken, bis der ebene Rand des Kolbens auf derselben Höhe ist wie die 0,07 ml-Linie der Spritze.	

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Bayer AG
51368 Leverkusen
Deutschland

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/12/797/003

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
22. November 2012
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:
13. Juli 2017

10. STAND DER INFORMATION

Mai 2024

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

KONTAKTADRESSE IN DEUTSCHLAND

Bayer Vital GmbH
51368 Leverkusen
Tel.: +49 (0)214-30 513 48
Fax: +49 (0)214-2605 516 03
E-Mail: medical-information@bayer.com

VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Rote Liste Service GmbH

www.fachinfo.de

Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt

