

BLICKWINKEL

Der Blickwinkel beobachtet die aktuellen Bewegungen auf dem ophthalmologischen Arzneimittelmarkt und fokussiert auf den Indikationsbereich der nAMD und retinale Erkrankungen, auf Entscheidungen der europäischen Arzneimittelagentur und Informationen pharmazeutischer Hersteller.

Übersicht (Inhaltsverzeichnis)

Übersicht (Inhaltsverzeichnis).....	2
Arzneimittel in der Ophthalmologie Ein Update der Pipeline	3
Arzneimittel in der Ophthalmologie Aktuelle klinische Studien	5
Myopie.....	5
Geografische Atrophie (GA).....	6
Neovaskuläre altersabhängige Makuladegeneration (nAMD).....	7
Uveales Melanom	7
Pädiatrische Behandlungsoptionen in der Ophthalmologie:	8
Arzneimittel in der Ophthalmologie Aktuelle Lieferengpässe.....	9
Brennpunkte Ophthalmologie	12
Lytenava™ Eine <i>in label</i> Bevacizumab-Formulierung für nAMD-Patienten	12
Atropin Kontroverse Studienlage bei der Behandlung von Myopie-Patienten	12
Eylea® Zulassungserweiterung zur Behandlung der ROP	13
Ixo-vec ADVM-022 <i>fast track</i> und PRIME-Verfahren	13
Kimmtrak™ Deutlicher Zusatznutzen beim metastasierten uvealen Melanom	14
Syfovre™ Ablehnung durch EMA.....	15
Vabysmo® FDA genehmigt Indikationserweiterung.....	15
Rundumblick aus der ophthalmologischen Nachrichtenwelt	16
Wirkstoff-Steckbriefe VEGF-Hemmer zur Behandlung der Makuladegeneration.....	18
Avastin® <i>off label</i> -Einsatz bei AMD	18
Beovu® Ein Antikörperperfragment	19
Eylea® Neuartiger Hemmmechanismus	19
Lucentis® Breites Indikationsspektrum	20
Vabysmo® Ein doppelter Wirkmechanismus.....	20
Schlaglicht Eylea® 114,3 mg/ml – ein Hochdosis-Präparat.....	21
Schlaglicht Biosimilars	24
Schlaglicht Trockene AMD.....	28
Abbildungsverzeichnis.....	33
Tabellenverzeichnis	33
Quellenverzeichnis	34

Arzneimittel in der Ophthalmologie | Ein Update der Pipeline

Tabelle 1: Übersicht zu Entscheidungen der EMA bzw. der EU-Kommission zu ophthalmologischen Arzneimitteln 2023/24.

Hersteller	Handelsname	Applikation	Wirkstoff				Indikation	Bewertung	
			Name	Art	Klasse	Target		EMA	EC
Gensight Biologics	Lumevoq®	intravitreal	Lenadogene nolparvovec	Gentherapie	Gen in AAV-Vektor	ND4	LHON	Rückzug des Antrages (04/2023)	/
Roche	Susvimo™ Port Delivery System	Pars Plana Implantat	Ranibizumab	MAK	VEGF-Hemmer	VEGF	nAMD	Rückzug des Antrages (05/2023)	/
Viatrix / Biocon Biologics	Yesafili®	intravitreal	Aflibercept (Biosimilar)	MAK	VEGF-Hemmer	VEGF	nAMD DMÖ B/CRVO mCNV	Befürwortung (07/2023)	Zulassung (09/2023)
Santen Pharmaceutical	Catiolanze®	topisch	Latanoprost	Small molecule	Prostaglandin-F2α-Analagon	FP-R Agonist	IOP-Erhöhung bei Offenwinkelglaukom pädiatr. Glaukom ab 4 Jahren	Befürwortung (09/2023)	Zulassung (11/2023)

AAV: Adeno-assoziiertes Virus **B/CRVO:** verzweigter/zentraler Netzhautvenenverschluss **DMÖ:** Diabetisches Makulaödem **EC:** Europäische Kommission
EMA: Europäische Arzneimittelagentur **FP-R:** Prostaglandin F-Rezeptor **GA:** geographische Atrophie **IOP:** Augeninnendruck **LHON:** Leber'sche hereditäre Optikus-neuropathie **MAK:** monoklonaler Antikörper **mCNV:** myope choroidale Neovaskularisation **nAMD:** neovaskuläre altersabhängige Makuladegeneration
ND4: NADH-Dehydrogenase 4 **VEGF:** vaskuläre endotheliale Wachstumsfaktor

Fortsetzung

Hersteller	Handelsname	Applikation	Wirkstoff				Indikation	Bewertung	
			Name	Art	Klasse	Target		EMA	EC
Bayer / Regeneron	Eylea® 114,3 mg/ml	intravitreal	Aflibercept	MAK	VEGF-Hemmer	VEGF	nAMD DMÖ	Befürwortung (10/2023)	Zulassung (01/2024)
Apellis Pharmaceuticals	Syfovre™	intravitreal	Pegcetacoplan	Oligopeptid (pegyliert)	Komplement- Hemmer	Komplement- faktor C3	GA	Ablehnung (01/024)	Ausstehend
Outlook Therapeutics	Lytenava™	intravitreal	Bevacizumab	MAK	VEGF-Hemmer	VEGF	nAMD	Befürwortung (03/2024)	Ausstehend
Astellas Pharma	Izervay™	intravitreal	Avacincaptad pegol	RNA-Apta- mer (pegyliert)	Komplement- Hemmer	Komplement- faktor C5	GA	Ausstehend	Ausstehend

AAV: Adeno-assoziiertes Virus **B/CRVO:** verzweigter/zentraler Netzhautvenenverschluss **DMÖ:** Diabetisches Makulaödem **EC:** Europäische Kommission
EMA: Europäische Arzneimittelagentur **FP-R:** Prostaglandin F-Rezeptor **GA:** geographische Atrophie **IOP:** Augeninnendruck **LHON:** Leber'sche hereditäre Optikus-
neuropathie **MAK:** monoklonaler Antikörper **mCNV:** myope choroidale Neovaskularisation **nAMD:** neovaskuläre altersabhängige Makuladegeneration
ND4: NADH-Dehydrogenase 4 **VEGF:** vaskuläre endotheliale Wachstumsfaktor

Arzneimittel in der Ophthalmologie | Aktuelle klinische Studien

Hier möchten wir Ihnen eine kurze Übersicht über aktuelle laufende klinische Studien geben. Dabei ist der Fokus auf klinische Studien in den ausgewählten Themenbereichen des Blickwinkels 2024 gelegt. Hierbei können jedoch nicht alle laufenden Studien abgebildet werden, weswegen kein Anspruch auf Vollständigkeit besteht.

Myopie

Eine randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Dosisfindungsstudie von 0,05 %, 0,025 %, 0,01 % und 0,005 % Atropin-Augentropfen zur Hemmung der Myopieprogression bei Kindern in einer europäischen Population

Klinische Phase	Dosisfindung
Sponsor	Pharma Stulln GmbH
EudraCT-Nummer	2021-004884-29
Status	Rekrutierung beendet
Beginn	16.03.2022
Voraussichtliches Ende	n.a.

Eine randomisierte, doppelkontrollierte Studie über unterschiedlich konzentrierte Atropin-Augentropfen (0,05 %, 0,025 %, 0,01 % und 0,005 %) im Vergleich zu Augentropfen ohne wirksame Inhaltsstoffe (Placebo) bei europäischen Kindern, die an fortschreitender Kurzsichtigkeit leiden.

China-CHAMP: Study of the Efficacy and Safety of Two Low-Concentration Atropine Sulfate Eye Drops

Klinische Phase	3
Sponsor	Zhaoke Ophthalmology Pharmaceutical Ltd.
<i>Clinical Trial Identifier</i>	NCT06209320
Status	Rekrutierung beendet
Beginn	15.03.2022
Voraussichtliches Ende	08/2024

Eine randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte, multizentrische klinische Phase 3-Studie zur Wirksamkeit und Sicherheit von zwei niedrig konzentrierten Atropinsulfat-Augentropfen bei der Verlangsamung des Fortschreitens der Myopie bei Kindern. Das Ziel ist die Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit von Atropinsulfat-Augentropfen bei der Verlangsamung des Fortschreitens der Myopie bei Kindern über einen Zeitraum von 12 Monaten.

Geografische Atrophie (GA)**SIGLEC: A Multiple Dose Study of AVD-104 for Geographic Atrophy (GA) Secondary to Age-Related Macular Degeneration (AMD)**

Klinische Phase	2
Sponsor	Aviceda Therapeutics, Inc.
<i>Clinical Trial Identifier</i>	NCT05839041
Status	Rekrutierung laufend
Beginn	02.05.2023
Voraussichtliches Ende	06/2025

Untersucht wird die Pharmakologie, Sicherheit und Wirksamkeit von Einzel- bzw. Mehrfachdosis von intravitrealem AVD-104 bei Patienten mit geografischer Atrophie. Die Studie wird eine multizentrische, offene Sicherheits- und Dosissteigerungsstudie beinhalten. Pharmakokinetische und pharmakodynamische Analysen werden mittels Kammerwasser- und Blutproben durchgeführt. Es soll eine multizentrische, doppelt maskierte, randomisierte Studie folgen, um die Wirksamkeit von AVD-104 bei geografischer Atrophie zu bewerten. Die Teilnehmer werden randomisiert einer hochdosierten AVD-104-, niedrigdosierten AVD-104- oder Avacincaptad pegol (aktive Vergleichssubstanz) zugeteilt.

A Masked, Placebo-Controlled Study to Assess Iptacopan in Age-Related Macular Degeneration

Klinische Phase	2
Sponsor	Novartis Pharmaceuticals
<i>Clinical Trial Identifier</i>	NCT05230537
Status	Rekrutierung laufend
Beginn	17.02.2022
Voraussichtliches Ende	26.11.2026

Es handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, doppelt verblindete, placebokontrollierte *proof of concept*-Studie zur Bewertung der Sicherheit und Wirksamkeit von Iptacopan (LNP023; Komplementfaktor B-Inhibitor) bei früher bis mittlerer AMD. Iptacopan soll das Fortschreiten der AMD bzw. den Übergang zur neovaskulären AMD verhindern. Alle Teilnehmer müssen eine frühe bis mittlere AMD auf einem Auge haben, mit mindestens einem (Hoch-)Risikomerkmal der optischen Kohärenztomographie (Studienauge) und neovaskulärer AMD auf dem anderen Auge.

Neovaskuläre altersabhängige Makuladegeneration (nAMD)**ODYSSEY: A Phase 2b Study of Suprachoroidally Administered CLS-AX in Participants With Neovascular Age-Related Macular Degeneration**

Klinische Phase	2
Sponsor	Clearside Biomedical, Inc.
<i>Clinical Trial Identifier</i>	NCT05891548
Status	Rekrutierung beendet
Beginn	31.05.2023
Voraussichtliches Ende	07/2024

ODYSSEY ist eine Phase 2b, randomisierte, doppelblinde, aktiv kontrollierte, multizentrische Parallelgruppenstudie zur Bewertung der Sicherheit und Wirksamkeit von suprachoroidal verabreichtem CLS-AX (Dosis: 1,0 mg). Dabei werden die Teilnehmer über 36 Wochen mit einem flexiblen Dosierungsschema bei nAMD-Patienten, die zuvor mit einer intravitrealen Anti-VEGF-Standardtherapie behandelt wurde. Die aktive Kontrolle besteht aus intravitrealen Aflibercept-Injektionen (Dosis: 2 mg).

Uveales Melanom**A phase I/II, Multi-Center, Open Label Study of DYP688 in Patients with Metastatic Uveal Melanoma (MUM) and other GNAQ/11 Mutant Melanomas**

Klinische Phase	1/2
Sponsor	Novartis Pharma AG
<i>Clinical Trial Identifier / EudraCT-Nummer</i>	NCT05415072 / 2021-003380-95
Status	Rekrutierung laufend
Beginn	04.07.2022
Voraussichtliches Ende	13.03.2026

Dies ist eine *first in human* Phase 1 und 2 Studie zu DYP688 als Einzelwirkstoff. Die Studie ist offen und multizentrisch angelegt. Die Phase 1-Studie erfolgt zur Dosissteigerung bei Patienten mit metastasiertem uvealem Melanom und anderen Melanomen, die GNAQ/11-Mutationen aufweisen. Der Phase 2-Teil wird an zwei Gruppen von Patienten mit metastasiertem uvealem Melanom durchgeführt, einer zuvor mit Tebentafusp (BiTe-Antikörper) behandelten Gruppe und einer Kontrollgruppe.

Pädiatrische Behandlungsoptionen in der Ophthalmologie:**CLOSE-3: A Phase 3, Multicenter, Randomized, Evaluator-Blinded Clinical Trial to Assess the Safety and Efficacy of Clobetasol Propionate Ophthalmic Nanoemulsion, 0.05% Compared to Prednisolone Acetate, 1 % in the Treatment of Inflammation after Cataract Surgery in Pediatric Population 0 to 3 Years of Age**

Klinische Phase	3
Sponsor	Laboratorios Salvat, S.A.
EudraCT-Nummer	2022-000624-37
Krankheitsbild	Katarakt
Status	Aktiv
Beginn	n.a.
Voraussichtliches Ende	n.a.

Eine multizentrische, randomisierte, verblindete klinische Phase 3-Studie zur Bewertung der Sicherheit und Wirksamkeit einer Nanoemulsion von Clobetasolpropionat (0,05 %) im Vergleich zu Prednisolonacetat (1 %) bei der Behandlung von Entzündungen nach Kataraktoperationen bei Kindern im Alter von 0 bis 3 Jahren.

A Multicentre Study to Evaluate the Safety and Efficacy of the Eye Implant ILUVIEN® in Children with Non-Infectious Uveitis Affecting the Posterior Segment of the Eye

Klinische Phase	3(b)
Sponsor	Alimera Sciences Europe Limited
EudraCT-Nummer	2022-001622-29
Krankheitsbild	Uveitis
Status	Aktiv
Beginn	n.a.
Voraussichtliches Ende	n.a.

Eine nicht randomisierte, offene, unkontrollierte, multizentrische Phase 3b-Studie zur Bewertung der Sicherheit und Wirksamkeit eines intravitrealen Implantats mit Fluocinolonacetonid (190 mg, ILUVIEN®) bei Kindern im Alter von 6 bis weniger als 18 Jahren mit wiederkehrender, nichtinfektiöser Uveitis im posterioren Augensegment.

Arzneimittel in der Ophthalmologie | Aktuelle Lieferengpässe

Nach den Vorgaben des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) muss grundsätzlich zwischen Lieferengpässen und Versorgungsempässen unterschieden werden. Dabei ist ein Lieferengpass eine über zwei Wochen hinausgehende Unterbrechung einer Auslieferung im üblichen Umfang bzw. eine Nachfrage, der nicht nachgekommen werden kann.¹ Wenn auf alternative Arzneimittel bzw. Wirkstoffe ausgewichen werden kann, muss es aufgrund eines Lieferengpasses nicht zum Versorgungsempass kommen. Wenn dagegen für einen Wirkstoff nur wenige Hersteller auf dem Markt sind, erhöht sich aber das Risiko eines Versorgungsempasses.¹ Häufig sind Probleme in den Produktionsanlage Auslöser für einen Lieferengpass (beispielsweise Qualitätsprobleme nach Rohstoffwechsel).

Es gilt die Selbstverpflichtung: Der pharmazeutische Unternehmer ist verpflichtet, Lieferengpässe zu Arzneimittel, die einen versorgungskritischen Wirkstoff, einen verschreibungspflichtigen Wirkstoff (Marktanteil von $\geq 25\%$) oder nach §52b Absatz 3a AMG der Meldeverpflichtung an Krankenhäuser unterliegen, gegenüber dem BfArM zu anzuzeigen.

Eine Übersicht aktueller Lieferengpässe im Zusammenhang mit ophthalmologischen Arzneimitteln (gemäß: [BfArM Lieferengpassmeldungen](#)) ist im Folgenden gegeben.

Actilyse® Cathflo® 2 mg Pulver zur Herstellung einer Injektions-/Infusionslösung

Zulassungsinhaber:	Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co.KG
PZN:	10552203
Grund:	Probleme in der Herstellung
Beginn des Lieferengpasses:	15.06.2022
Voraussichtliches Ende des Lieferengpasses	31.12.2024

Weitere Erläuterungen: Befristete Einstellung der Produktion von Actilyse® Cathflo®, um den Wirkstoff in der Zwischenzeit für die anderen (Dosierungs-)Stärken und Indikationen von Actilyse® zu verwenden. Es ist geplant, die Produktion in der zweiten Jahreshälfte 2024 wieder aufzunehmen.

Zusatzlieferung von Alteplase 50 mg: Reimport (03/2024)

Im Rahmen der laufenden Bemühungen, den derzeitigen Lieferengpass für Actilyse® in der Europäischen Union abzumildern, wurde vom BfArM eine begrenzte und vorübergehende Lieferung von Alteplase 50 mg (Durchstechflasche) an Krankenhäuser in Deutschland genehmigt. Die Ware war ursprünglich für die Verwendung in den USA und Kanada bestimmt und zugelassen. Alteplase 50 mg wird kostenlos abgegeben und ist nicht für kommerzielle Zwecke bestimmt.

Weiterführende Informationen: [Erteilung der Gestattung einer nach §4 und Absatz 5 Medizinischer Bedarf Versorgungssicherstellungsverordnung \(MedBVSU\)](#)

Dexa-Gentamicin

Zulassungsinhaber:	URSAPHARM Arzneimittel GmbH
PZN:	03083251
Grund:	Produktionsproblem
Beginn des Lieferengpasses:	20.02.2024
Voraussichtliches Ende des Lieferengpasses	20.04.2024

Dexagent® Ophtal® Augensalbe & Dexa-Gentamicin

Zulassungsinhaber:	Dr. Gerhard Mann chem.-pharm. Fabrik GmbH
PZN:	02192162 02747789
Grund:	Produktionsproblem
Beginn des Lieferengpasses:	20.10.2023
Voraussichtliches Ende des Lieferengpasses	31.08.2024 31.08.2024

Miochol® E Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Instillationslösung

Zulassungsinhaber:	Dr. Gerhard Mann chem.-pharm. Fabrik GmbH
PZN:	01084648
Grund:	Produktionsproblem
Beginn des Lieferengpasses:	09.05.2023
Voraussichtliches Ende des Lieferengpasses	31.03.2024

Mydriaticum Stulln® & Mydriaticum Stulln® DU Augentropfen

Zulassungsinhaber:	Pharma Stulln GmbH
PZN:	01875775 05520023 / 05520129 / 09124212
Grund:	Probleme in der Herstellung
Beginn des Lieferengpasses:	01.09.2023
Voraussichtliches Ende des Lieferengpasses	18.03.2024 29.04.2024

Oxytetracyclin-Prednisolon Augensalbe JENAPHARM®

Zulassungsinhaber:	Mibe GmbH Arzneimittel
PZN:	03524525
Grund:	Produktionsproblem
Beginn des Lieferengpasses:	22.02.2024
Voraussichtliches Ende des Lieferengpasses	29.03.2024

Predni-Ophtal® Gel

Zulassungsinhaber:	Dr. Gerhard Mann chem.-pharm. Fabrik GmbH
PZN:	00602762
Grund:	Produktionsproblem
Beginn des Lieferengpasses:	22.11.2023
Voraussichtliches Ende des Lieferengpasses	17.04.2024

Predni-POS® 0,5 % & 1 % Augentropfensuspension

Zulassungsinhaber:	URSAPHARM Arzneimittel GmbH	
PZN:	08774669	00165209
Grund:	Produktionsproblem	
Beginn des Lieferengpasses:	12.05.2023	01.01.2023
Voraussichtliches Ende des Lieferengpasses	01.04.2024	01.04.2024

Prednifluid® 10 mg/ml Augentropfensuspension

Zulassungsinhaber:	Mibe GmbH Arzneimittel
PZN:	10775794
Grund:	Produktionsproblem
Beginn des Lieferengpasses:	20.05.2023
Voraussichtliches Ende des Lieferengpasses	30.06.2023

Brennpunkte | Ophthalmologie

Lytenava™ | Eine *in label* Bevacizumab-Formulierung für nAMD-Patienten

Bei Lytenava™ (ONS-5010, Bevacizumab-vikg; Outlook Therapeutics, Inc.) handelt es sich um die erste Bevacizumab-Formulierung, die speziell für ophthalmologische Anwendungen konzipiert wurde. Bisher wird Bevacizumab nur *off label* zur Behandlung der neovaskulären AMD angewendet. Die EMA hat am 22.03.2024 die positive Bewertung von Lytenava™ vergeben. Eine Erteilung der Marktzulassung durch die Europäische Kommission wird innerhalb der darauffolgenden 67 Tage erwartet.

Im Gegensatz zur EMA, wurde der Antrag aufgrund substanzieller Lücken im Studiendesign durch die FDA abgelehnt. Outlook Therapeutics hat deswegen den Dialog mit der FDA gesucht und entsprechende Schritte eingeleitet, um Lytenava™ auch auf dem U. S.-amerikanischen Markt zuzulassen. Als Zeitplan gibt das Pharmaunternehmen – nach Erhebung weiterer klinischer Daten – eine Wiedereinreichung des Antrags bei der FDA für Ende 2024 an.

Pressemitteilung: [Positive Bewertung von Lytenava durch die EMA](#)

Klinische Studien:

- [Lytenava von Outlook Therapeutics, Inc.](#)
- [Outlook Therapeutics -Sicherheitsstudie NORSE SEVEN](#)
- [Henlius Biotech - HLX04-O Phase 3](#)

Atropin | Kontroverse Studienlage bei der Behandlung von Myopie-Patienten

Bei der Myopie werden Objekte in der Ferne als unscharf wahrgenommen, da – anatomisch bedingt – der Brennpunkt vor der Netzhaut liegt. Bis heute gibt es keine zugelassene Therapieoption bei dieser Symptomatik. Jedoch nimmt die Prävalenz (=Anteil der Patienten) der Myopie gerade in Industrieländern deutlich zu.

Vor allem niedrigdosiertes Atropin (auch: Hyoscyamin; ein Tropan-Alkaloid, das in einigen Nachtschattengewächsen gefunden wurde) wird zur Behandlung der Myopie bei Kindern eingesetzt, diese Therapie erfolgt jedoch *off label*.² In jüngerer Vergangenheit wurden mehrere Studien zur Anwendung von Atropin-Augentropfen (ATR) zur Behandlung der Myopie bei Kindern veröffentlicht. Jedoch kamen diese Studien teilweise zu kontroversen Ergebnissen. Die Ergebnisse der CHAMP (*Childhood atropine for myopia progression*)-Studie legen nahe, dass eine Behandlung mit 0,01 % Atropin-ATR das Fortschreiten bzw. die Verschlechterung der Kurzsichtigkeit senkte. Basierend auf diesen Ergebnissen stellen die ATR eine klinisch-nachgewiesene Myopietherapie für Kinder dar. Konträr dazu zeigte die MTS1 (*Low-dose atropine for treatment of myopia*)-Studie jedoch, dass die Behandlung mit 0,01 %-igen Atropin-ATR bei Kindern nicht besser als das verwendete Placebo war. Andere Konzentrationen wurden in dieser Studie der *Pediatric Eye Disease Investigator Group* (PEDIG) nicht getestet. Die MTS1-Studie erlaubt deswegen nicht den Schluss, dass höhere Atropinkonzentrationen eine wirksame Therapieoption darstellen. ATR mit einem höheren Atropingehalt wurde dagegen in der LAMP2 (*Effect of low-concentration atropine eyedrops vs. placebo on myopia incidence in children*)-Studie betrachtet. In dieser chinesischen Studie wurden zwei unterschiedlich

konzentrierte Atropinformulierungen hinsichtlich ihrer Effizienz zur Verzögerung des Auftretens von Myopie bei Kindern über einen Zeitraum von insgesamt zwei Jahren verglichen. Die höher dosierten ATR (0,05 % Atropin) waren in dieser Studie überlegen. Jedoch weist diese Studie einige Schwächen auf. Dazu gehört u. a. die fehlende Generalisierbarkeit der Ergebnisse aufgrund der ethnischen Homogenität der Teilnehmer. Aber auch eine unerwartet hohe *drop out*-Rate wurde im Studienzeitraum beobachtet, die die *Power* der Studie beeinträchtigt.

Die kontroverse Datenlage zeigt, wie wichtig es ist die Entwicklung neuer Therapieansätze bzw. die Optimierung bestehender Optionen voranzubringen. Nur mit einer gut verstandenen und belegten klinischen Grundlage kann der anstehenden Myopiewelle entgegengetreten werden. Die Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft empfiehlt neben der Verwendung von niedrig-konzentrierten Atropin-ATR zur Prävention der Myopie sich viel im Freien aufzuhalten (Tageslichtexposition), das Verwenden von geeigneten Sehhilfen (Kontaktlinsen bzw. multifokale Brillengläser), sowie einen ausreichenden Mindestabstand beim Lesen und ausreichende Pausen, um die Anstrengung der Augen zu verringern.²

Studienergebnisse:

- [CHAMP-Studie: Veröffentlichte Studienergebnisse](#)
- [LAMP2-Studie: Veröffentlichte Studienergebnisse](#)
- [MTS1-Studie: Veröffentlichte Studienergebnisse](#)

Eylea® | Zulassungserweiterung zur Behandlung der ROP

Bereits 11/2022 erteilte der Ausschuss für Humanarzneimittel (*Committee for Medicinal Products for Human Use*, CHMP) der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA) die Befürwortung zur Erweiterung der Indikation von Eylea® (2 mg Aflibercept) zur Behandlung der Frühgeborenen-Rethinopathie (*retinopathy of prematurity*; ROP). Die Entscheidung basiert auf den Ergebnissen der klinischen Studie FIREFLY bei der Aflibercept (Dosis: 0,4 mg) erfolgreich zur ROP-Behandlung eingesetzt wurde. In Japan erfolgte die pädiatrische Zulassung bereits 09/2022. In Kombination mit dem pädiatrischen Dosiergerät PICLEO sollen damit Frühgeborene mit ROP in Zone I (Stadium 1+, 2+, 3 oder 3+), Zone II (Stadium 2+ oder 3+) oder einer AP-ROP (aggressive posteriore ROP) behandelt werden. Damit stellt die ROP die fünfte Indikation für Aflibercept dar, sowie generell den ersten Einsatz dieses Wirkstoffs in einer pädiatrischen Patientengruppe.

Die pädiatrische Zulassung von Eylea® hat zudem Auswirkungen auf die Entwicklung von sog. Biosimilars (Nachahmerprodukten bei Biologika), da Bayer eine Verlängerung der Patentlaufzeit für das europäische Patent von Aflibercept, um sechs Monate beantragt. Der Markteintritt von Aflibercept-Biosimilars verschiebt sich somit weiter nach hinten.

Pressemitteilung: [Bayer Vital AG - ROP Behandlung mit Eylea](#)

Ixo-vec | ADVM-022 fast track und PRIME-Verfahren

Adverum Biotechnologies entwickelt aktuell mit dem Wirkstoff Ixoberogene Soroparvovec (Ixo-vec, auch als ADVM-022 bezeichnet) eine mögliche Gentherapie, zur Behandlung der neovasculären altersabhängigen Makuladegeneration (nAMD). Ixo-vec nutzt dabei das von Adverum Biotechnologies entwickelte AAV.7m8-Vektorkapsid, welches eine Gensequenz für das Protein

Aflibercept enthält. Laut Adverum Biotechnologies soll Ixo-vec einmalig per intravitrealer Injektion verabreicht werden. Damit unterscheidet sich dieser Ansatz deutlich von den bisherigen Anwendungen der Gentherapie in der Ophthalmologie, da diese meist chirurgisch subretinal appliziert werden müssen. Der Einsatz von Ixo-vec soll eine langfristige Wirksamkeit bei nAMD-Patienten bewirken, die Therapietreue erhöhen und die Behandlungsergebnisse verbessern.

Da der Bedarf an wirksamen nAMD-Behandlungen bzw. neuen Behandlungsmöglichkeiten seit längerem ansteigt, haben sowohl die U. S.-amerikanische FDA (*Food and Drug Agency*) als auch die EMA spezielle Zulassungsverfahren entwickelt, um neuartige Therapien schneller auf dem Markt verfügbar zu machen. Dies gilt auch für Adverum Biotechnologies Ixo-vec. Die FDA behandelt die Zulassung von Ixo-vec im *fast track*-Verfahren und die EMA gewährte den PRIME-Status. Damit machen beide Zulassungsbehörden deutlich, welche Bedeutung die erfolgreiche Zulassung von Ixo-vec für die Zukunft der nAMD-Behandlung haben könnte. Wie sich die Behandlung mit Ixo-Vec im realen Praxisalltag darstellt, lässt sich damit jedoch noch nicht abschätzen.

Pressemitteilung: [Adverum Biotechnologies – PRIME & Fast track-Verfahren für Ixo-vec](#)

Kimmtrak™ | Deutlicher Zusatznutzen beim metastasierten uvealen Melanom

Kimmtrak™ enthält den Anti-Tumorwirkstoff Tebentafusp, einen sog. BiTe Antikörper. Diese Antikörper sind charakteristisch für eine T-Zellen vermittelnde Wirkung am Tumorantigen. Eingesetzt wird Tebentafusp bei einem inoperablen und metastasierten Melanom der Uvea (MUM). Zugelassen wurde Tebentafusp 2022 zur MUM-Therapie. In seiner malignen Form streut das MUM primär in die Leber und von dort aus schnell in den gesamten Körper. Voraussetzung für die erfolgreiche Therapie mit Tebentafusp ist die Genotypisierung des Tumors auf den HLA-A*02:01-Genotyp.

Für Tebentafusp wurde nun ein Zusatznutzen durch das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) festgestellt. Dem IQWiG wurde eine offene, randomisierte, kontrollierte Phase 3-Studie (NCT03070392) als Grundlage der Bewertung vorgelegt. Die Patienten wurden entweder mit Tebentafusp oder einer Standardtherapie (u. a. Pembrolizumab, Ipilimumab oder Dacarbazin) behandelt. Die Anwendung von Tebentafusp beim MUM zeigte besonders in Bezug auf das Gesamtüberleben der Patienten einen deutlichen Vorteil gegenüber bestehender Therapieoptionen. Tebentafusp erhöhte die Gesamtüberlebenszeit deutlich. Die Teilnehmer der vorgelegten Studie wiesen eine durchschnittliche Überlebenszeit von knapp 22 Monaten auf. Die mittels Standardtherapie-behandelten Patienten hatten dagegen eine durchschnittliche Überlebenszeit von nur 16 Monaten. Die längere Überlebenszeit wurde mit der Aussprache des Zusatznutzens durch das IQWiG anerkannt.

NCT03070392: Hassel JC et al. Three-year overall survival with tebentafusp in metastatic uveal melanoma. *NEJM*. 2023 **389**:2256-2266. doi:10.1056/NEJMoa2304753

IQWiG-Beurteilung: [Tebentafusp bei uvealem Melanom: Zusatznutzen](#)

Syfovre™ | Ablehnung durch EMA

Mit Syfovre™ (Pegcetacoplan) wurde 02/2023 ein Wirkstoffkandidat in den USA zugelassen, der erstmals für die trockene AMD bzw. die geografische Atrophie (GA) entwickelt wurde. Die GA ist eine fortgeschrittene Form der AMD und führt zu einem progressiven und irreversiblen bilateralen Verlust der Sehfunktion durch das Auftreten von atrophischen Läsionen in der Netzhaut.³ Da für die GA aktuell keine Therapieempfehlung durch die Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft (DOG) besteht, sind neue Wirkstoffe in diesem Zusammenhang von großem Interesse, gerade bei Betrachtung der Patientenpopulation: 85-90 % der AMD-Patienten leiden unter der trockenen AMD.^{4,5} Diese lässt sich jedoch mit aktuellen AMD-Behandlungen nicht korrigieren, da diese Methoden auf die feuchte AMD-Form abzielen. Pegcetacoplan liegt deswegen ein neuer Wirkmechanismus zugrunde. Es hemmt spezifisch die Aktivierung des C3-Komplementfaktors und blockiert so die Komplementantwort im Auge. Damit kann Syfovre™ den Sehkraftverlust erstmals verlangsamen, jedoch nicht vollständig aufhalten.

Die europäische Zulassung wurde beantragt, aber bereits 12/2023 gab Apellis Pharmaceuticals bekannt, dass eine Ablehnung durch die EMA wahrscheinlich ist. **01/2024 wurde dann die Ablehnung für Syfovre™** durch die EMA bekannt gegeben und eine Ablehnung durch die Europäische Kommission wird erwartet. Apellis Pharmaceuticals erklärte daraufhin eine Re-Evaluierung des Zulassungsantrags zu beantragen.

Pressemitteilung: [Apellis Pharmaceutical - Ablehnung von Syfovre durch die EMA](#)

Vabysmo® | FDA genehmigt Indikationserweiterung

Für Vabysmo® (Wirkstoff: Faricimab; Genentech Inc.) wurde 10/2023 das Indikationsgebiet durch die FDA im U.S.-amerikanischen Raum erweitert. Damit kann der Wirkstoff Faricimab dort nun zusätzlich zur Behandlung der neovaskulären AMD und dem diabetischen Makulaödem (DMÖ) nun auch bei retinalen Venenverschlüssen eingesetzt werden. Die beiden klinischen Studien BALATON und COMINO untermauerten in diesem Zusammenhang die Wirksamkeit und Sicherheit des bispezifischen Antikörpers im Vergleich gegenüber dem Wirkstoff Aflibercept.

In Deutschland wurde Vabysmo® 09/2022 zur Behandlung der nAMD und DMÖ zugelassen. Der Antrag zur Indikationserweiterung in Europa liegt der EMA seit 11/2023 vor. Die Entscheidung ist jedoch noch ausstehend.

Pressemitteilung: [FDA approves vabysmo for the treatment of RVO](#)

Hornhauttransplantationen: Spendermangel erfordert neuartige Ansätze

Die Hornhaut dient als Schutzbarriere des Auges, deren Schädigung (beispielsweise durch Verletzungen) schwerwiegende Auswirkungen bis hin zur Erblindungen nach sich ziehen kann. Um diese zu vermeiden, werden allein in Deutschland ca. 9.000 Hornhauttransplantationen (sog. Keratoplastiken) pro Jahr durchgeführt.⁶ Jedoch besteht ein weltweiter Mangel an geeigneten Hornhautspendern. Um dem akuten Spendermangel entgegenzuwirken, wurden bereits unterschiedliche Forschungsvorhaben gestartet, beispielsweise die sog. Biocornea. Dabei handelt es sich um Xenotransplantate (=Gewebetransplantate zwischen Individuen verschiedener Spezies). Bei der sog. Fischschuppentechnik werden modifizierte Schuppen von Fischen der Gattung Tilapia (afrikanische Buntbarsche) implantiert. Problematisch bei diesem Ansatz ist jedoch, dass eine Abstoßungsreaktion nicht auszuschließen ist. Um diese immunologische Nebenwirkung zu umgehen, wird aktuell an humanen Transplantaten geforscht. Im Rahmen des Projekts BlindZero der Arbeitsgruppe um Jun.-Prof. Dr. Daniela Duarte Campos der Universität Heidelberg daran gearbeitet, mittels 3D-Druckern humane Transplantate zu generieren. Das Projekt hat bereits Aufsehen erregt und wird durch das Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) gefördert (Titel: „*In vivo*-Bioprinting-Keratoplastik mit biokompatibler, natürlicher Bionik, die unter sichtbarem Licht vernetzt“). Ziel des Forschungsvorhabens ist es, mittels biokompatibler 3D-Drucktechniken und sog. Biotinte (=Mischung aus vernetzbarem Polymer und Lebendzellen) direkt auf der verletzten Cornea eine neue Hornhaut – Schicht für Schicht – aufzubauen. Dabei wird die Polymerlösung lichtinduziert quervernetzt, wodurch sich ein Hydrogel ausbildet, dessen biophysikalische Eigenschaften kontrolliert, gesteuert und angepasst werden können. Die Forscher wollen damit biokompatible, humane Cornea-Transplantate generieren, die ohne zeitaufwändige Zellkulturen generiert werden können, um den Spendermangel schnell umgehen zu können.

Projektübersicht: [Projekt: BlindZero](#)

Neuartige Augentropfen bei feuchter AMD

Die Behandlung der neovaskulären altersabhängigen Makuladegeneration (AMD) erfolgt heute mit wiederholten Injektionen von VEGF-Inhibitoren in das betroffene Auge. Damit soll das Einwachsen neuer Blutgefäße in die Makula unterdrückt werden. Ein neu entwickelter Wirkstoff könnte hier eine neue Therapieoption schaffen, um die regelmäßigen Injektionen zu vermeiden. Dabei handelt es sich um einen Inhibitor des *End Binding 3* (EB3)-Proteins. In ersten Tiermodellen konnte gezeigt werden, dass der EB3-Inhibitor (EBIN) epigenetische Veränderungen beeinflusst, die als Reaktion auf Zellstress entstehen. Zellstress wird unter anderem durch oxidative Schäden ausgelöst, die wiederum in Verbindung mit der Drusenbildung stehen. Damit könnte EBIN den Regenerationsprozess im Auge fördern und der Makuladegeneration entgegenwirken. EBIN lässt sich zu dem als Augentropfenformulierung verabreichen. Im Tiermodell konnte gezeigt werden, dass eine zweimalige tägliche Behandlung die Augenschäden innerhalb von zwei bis drei Wochen reduzierte. Ein Nachweis der Wirkung im humanen Testsystem ist jedoch noch ausstehend.

Publikation: [Lee Q et al. End binding-3 inhibitor activates regenerative program in age-related macular degeneration. Cell Rep Med. 2023 4:101233.](#)

Neuartige Freisetzungssysteme & Glaskörperersatzstoffe

In einer 2023 veröffentlichten Studie zum Einsatz von Hydrogelen im Menschen, konnte gezeigt werden, dass Hydrogele auf Hyaluronsäurebasis biokompatible Glaskörperersatzstoffe darstellen. Dabei wurden insgesamt 21 Augen untersucht, die im Zug einer 23G-Pars-plana-Vitrektomie einen Glaskörperersatz erhielten. Dabei konnten verschiedene Glaskörperersatzmaterialien untersucht werden (u. a. Hyaluronsäure und Silikonöl). Verglichen wurden die unterschiedlichen Ersatzstoffe anhand von Messgrößen wie dem Augeninnendruck und der Strukturintegrität des Auges. Besonders herausragend war dabei, dass die Hydrogele auf Basis von Hyaluronsäure in der Lage waren, den Augeninnendruck bei Phthisis Bulbi-Patienten für etwa drei Monate zu erhöhen und zu stabilisieren (im Vergleich zu beispielsweise Silikonölbasierten Glaskörperersatzstoffen). Die Vorteile von Hyaluronsäure-basierten Hydrogelen liegen zudem in ihren physikochemischen Eigenschaften wie ihrer hohen Hydrophilie. Dadurch sind sie besonders kompatibel mit biologischen Systemen, aber auch mit unterschiedlichen Wirkstoffklassen aus dem Bereich der Biologika. Dies kann dazu genutzt werden, die Kinetik der Wirkstofffreisetzung zu modulieren. Damit können nachhaltige und langwirksame Depot-systeme geschaffen werden. Dies ist besonders für Wirkstoffe von Vorteil, die nur eine geringe Halbwertszeit bzw. hohe Abbauraten aufweisen. Im Hydrogel liegen diese Stoffe geschützt vor und können über physikalische Prozesse wie Diffusion oder biochemisch-kontrollierte über enzymatischen Abbau des Hydrogels langsam, aber kontinuierlich in das Gewebe abgegeben werden. Damit können sie grundlegend auch zukünftig für Antikörper-basierte Therapien (beispielsweise bei VEGF-Inhibitoren bei Makuladegenerationen) eingesetzt werden, um die Therapietreue des Patienten und den allgemeinen Therapieablauf zu verbessern.

Publikation: [Schulz A et al. Safety and performance assessment of hyaluronic acid-based vitreous substitutes in patients with phthisis bulbi. Acta Ophthalmol. 2023. 101:687-695.](#)

Wirkstoff-Steckbriefe | VEGF-Hemmer zur Behandlung der Makuladegeneration

Die altersabhängige Makuladegeneration (AMD) ist die Hauptursache für die Minderung bzw. den Verlust der Sehkraft in Europa. Die Prävalenz der AMD wird bei Personen über 60 Jahren auf über 25 % (mittleres AMD-Stadium) bzw. 2,4 % (spätes AMD-Stadium) geschätzt.⁷ Vor allem bei älteren Bevölkerungsgruppen ist ein deutlicher Anstieg zu beobachten, der sich weiter fortsetzen wird. Es wird erwartet, dass die Fallzahlen der späten AMD auf bis zu 700.000 Patienten im Jahr 2050 ansteigen werden.⁷

Die AMD beginnt als langsam voranschreitende trockene AMD. Hier kommt es aufgrund von Ablagerungen und Sauerstoffmangel zu Gewebeschädigungen der Makula. In diesem Stadium ist die AMD eher unauffällig. Um die Versorgung der Makula weiterhin zu gewährleisten, werden neue Blutgefäße gebildet, die in die Makula einwachsen (neovaskuläre AMD, nAMD). In diesem Stadium der AMD sind deutliche Sehstörungen bemerkbar, da es zu einem Flüssigkeitsaustritt aus den neugebildeten Gefäßen kommt (feuchte AMD). Unbehandelt für die nAMD zu einem Verlust der Sehkraft.

Im Gegensatz zur trockenen AMD schreitet die feuchte AMD schnell voran, lässt sich aber mit Medikamenten behandeln. Mechanistisch werden hierzu Botenstoffe gehemmt, die die Neubildung der Gefäße stimulieren (sog. Angiogenesehemmer).

Basierend auf der Relevanz der nAMD für die ophthalmologische Praxis möchten wir Ihnen hier einen Überblick über die Wirkstoffe geben, die zur Behandlung der nAMD aktuell zur Verfügung stehen.

Avastin® | off label-Einsatz bei AMD

Tabelle 2: Steckbrief - Avastin® (Bevacizumab).

Avastin® (Wirkstoff: Bevacizumab)

Im Januar 2005 wurde Avastin (Roche) durch die EU-Kommission zur Behandlung von metastasierten Kolon- bzw. Rektumkarzinomen zugelassen und weitere Indikationserweiterungen folgten.^{8,9} *Off label* hat sich Avastin durch seine Angiogenese-hemmende Wirkung auch in der Ophthalmologie zur Behandlung der neovaskulären AMD durchgesetzt.

Antikörper	Struktur	Monoklonal, humanisiert
	Größe	Volllänge
	Spezifität	Monospezifisch
	Zielstruktur	Vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor (VEGF)
Behandlung¹⁰	Formulierung	25 mg/ml
	Dosis	1,25 mg (0,05 ml)
	Applikation	IVOM
	Intervall	monatlich
Anwendung	Indikation	<i>off label</i>
	Häufige Nebenwirkungen	<i>off label</i>

Beovu® | Ein Antikörperfragment

Tabelle 3: Steckbrief - Beovu® (Brolucizumab).

Beovu® (Wirkstoff: Brolucizumab)

Beovu® ist ein von Novartis entwickeltes Arzneimittel zur Behandlung von Makuladegenerationen. Basierend auf den Zulassungsstudien KESTREL und KITE wurde Beovu® 10/2019 durch die FDA und kurz darauf 12/2019 durch die EU-Kommission zugelassen wurde. Seit 03/2020 ist Beovu® auf dem europäischen Markt erhältlich.

Antikörper	Struktur	Monoklonal, humanisiert
	Größe	Fragment der variablen Region (scFv)
	Spezifität	Monospezifisch
	Zielstruktur	Vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor A (VEGF-A)
Behandlung¹¹	Formulierung	120 mg/ml
	Dosis	6 mg (0,05 ml)
	Applikation	IVOM
	Intervall	Initial: monatlich für drei Monate Erhaltung: alle 8 bis 12 Wochen
Anwendung	Indikation	AMD, DMÖ
	Häufige Nebenwirkungen	Verminderte Sehschärfe, Katarakt, Bindehautblutung, Mouches volantes

Eylea® | Neuartiger Hemmmechanismus

Tabelle 4: Steckbrief - Eylea® (Aflibercept).

Eylea® (Wirkstoff: Aflibercept)

Mit der Zulassung von Eylea® wurde zum ersten Mal ein Wirkstoff der Firma Bayer für die Ophthalmologie zugelassen. Die europäische Zulassung zur Behandlung der nAMD 11/2012 basiert dabei auf den Ergebnissen der Studien VIEW I und VIEW II.³⁴ Die Indikationsgebiete für Eylea® wurden in daraufhin bis 2015 stetig erweitert.

Antikörper	Struktur	Fusionsprotein
	Größe	VEGF-R1/2 Bindungsdomäne & Fc-Fragment
	Spezifität	n.d. (kein Paratop)
	Zielstruktur	Vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor A (VEGF-A) Plazenta-Wachstumsfaktor (PlGF)
Behandlung¹²	Formulierung	40 mg/ml
	Dosis	2 mg (0,05 ml)
	Applikation	IVOM
	Intervall	Initial: monatlich für drei Monate Erhaltung: <i>treat & extend</i>
Anwendung	Indikation	AMD, DMÖ, RVV, CNV
	Häufige Nebenwirkungen	Verminderte Sehschärfe, Einblutung in die Retina, Bindehautblutung, Augenschmerzen

Lucentis® | Breites Indikationsspektrum

Tabelle 5: Steckbrief - Lucentis® (Ranibizumab).

Lucentis® (Wirkstoff: Ranibizumab)		
Durch die Studien MARINA und ANCHOR erhielt Novartis 01/2007 die europäische Zulassungserlaubnis für Lucentis®. Bereits 2006 stimmte die FDA der Zulassung von Lucentis® zu. Für Lucentis® wurden nach der Zulassung die Indikationsgebiete mit erweitert. Bis heute ist es als einziger Wirkstoff zur Behandlung der Frühgeborenen Retinopathie zugelassen.		
Antikörper	Struktur	Monoklonal, humanisiert
	Größe	Fragment der Antigen-Bindungsstelle (Fab)
	Spezifität	Monospezifisch
	Zielstruktur	Vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor A (VEGF-A)
Behandlung ¹³	Formulierung	10 mg/ml
	Dosis	0,5 mg (0,05 ml)
	Applikation	IVOM
	Intervall	Initial: monatlich für drei Monate Erhaltung: alle vier Wochen
Anwendung	Indikation	AMD, DMÖ, PDR, RVV, CNV
	Häufige Nebenwirkungen	Erhöhter Augeninnendruck, okuläre Hyperämie, Kopfschmerzen, Vitritis, Glaskörperablösung, Sehstörungen, Augenschmerzen, Einblutungen, Augenschwimmer

Vabysmo® | Ein doppelter Wirkmechanismus

Tabelle 6: Steckbrief - Vabysmo® (Faricimab).

Vabysmo® (Wirkstoff: Faricimab)		
Das Pharmaunternehmen Roche führte 10/2022 ihren Wirkstoff Faricimab auf dem europäischen Markt ein. Die Studien TENAYA/LUCERNE und YOSEMITE/RHINE wurde die Zulassung zunächst für die Behandlung der nAMD bzw. DMÖ ausgestellt. Kürzlich wurde das Indikationsgebiet um die Behandlung des RVV durch die FDA erweitert.		
Antikörper	Struktur	Monoklonal, humanisiert
	Größe	Volllänge
	Spezifität	Bispezifisch
	Zielstruktur	Vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor A (VEGF-A) Angiopoietin (Ang-2)
Behandlung ¹⁴	Formulierung	120 mg/ml
	Dosis	6 mg (0,05 ml)
	Applikation	IVOM
	Intervall	Initial: monatlich für vier Monate Erhaltung: alle vier Wochen
Anwendung	Indikation	AMD, DMÖ, RVV (aktuell nur: USA)
	Häufige Nebenwirkungen	Katarakt, Bindehautblutung, Einriss des retinalen Pigmentepithels, erhöhter intraokularer Druck, Augenschmerzen, Mouches volantes, verstärkte Tränensekretion

Schlaglicht | Eylea® 114,3 mg/ml – ein Hochdosis-Präparat

Die Behandlung der neovaskulären altersabhängigen Makuladegeneration (nAMD) wird durch den hohen Zeitaufwand und die regelmäßigen (meist vier-wöchigen) IVOM-Applikationen erschwert. Dabei ist die Belastung nicht nur auf die Patienten bezogen. Auch die behandelnden Ärzte und ihre Teams haben durch die regelmäßigen Termine erheblichen Mehraufwand bei dieser Therapieform. Behandlungen der feuchten AMD im *treat and extend*-Schema sind zwar möglich und tragen prinzipiell zu einer Entlastung bei, jedoch sind diese Schemata Patienten- und Wirkstoffindividuell und bedürfen einer regelmäßigen Verlaufskontrolle der Symptomatik.¹⁵ Um dem Bedarf an verlässlichen, verlängerten Behandlungsintervallen entgegenzukommen, arbeitete das pharmazeutische Unternehmen Bayer Vital an seinem Hochdosis-Präparat zu Aflibercept (BAY86-5321): Eylea® 114,3mg/ml (8 mg Aflibercept; **Abbildung 1**).



Abbildung 1: Eylea® 114,3mg/ml der Bayer AG.¹⁶

Dabei unterscheidet sich Eylea® 114,3 mg/ml jedoch vom bisherigen Eylea® aufgrund der Neuformulierung des Wirkstoffs in seiner Applikationsdosierung. Im Gegensatz zu Eylea® müssen bei Eylea® 114,3 mg/ml 0,07 ml Wirkstofflösung aufgezogen werden, um 8 mg Aflibercept pro IVOM zu applizieren. Bei Eylea® sind es dagegen 0,05 ml für 2 mg Aflibercept.

Aflibercept: Zwei Formulierungen, ein bekannter Wirkmechanismus

Ähnlich dem bisherigen Eylea® (Aflibercept 2 mg) enthält Eylea® 114,3 mg/ml den Wirkstoff Aflibercept, welches in Ovarialzellen chinesischer Hamster (CHO) durch den Einsatz rekombinanter DNA-Technologie hergestellt wird. Aflibercept ist ein rekombinantes Fusionsprotein, das den extrazellulären Domänen der humanen VEGF (vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor)-Rezeptoren 1 und 2 mit dem Fc-Fragment des humanen IgG1 fusioniert enthält. Aflibercept ist in der Lage ungebundenes VEGF und den Plazenta-Wachstumsfaktor (PlGF) zu binden, der ebenfalls zur VEGF-Familie gehört. Damit verhindert Aflibercept, dass diese Botenstoffe an ihre Zielrezeptoren (VEGF-Rezeptor) auf der Zelloberfläche binden und ihre Wirkung auslösen. Zu den Wirkungen der VEGF-Familie zählt u. a. die Stimulation der Gefäßneubildung (Neovaskularisation). Durch eben diese pathologische Gefäßbildung zeichnet sich die nAMD aus. Dazu tritt aus den neugebildeten Gefäßen Flüssigkeit aus, die zu einem Netzhautödem und/oder Einblutung (und damit zum Verlust der Sehkraft) führen kann. Als VEGF-Hemmer trägt Aflibercept dazu bei, die angesammelte Flüssigkeit in der Netzhaut zu reduzieren. Somit wird eine Aufrechterhaltung, wenn nicht sogar Verbesserung, des Sehvermögens bei nAMD-Patienten ermöglicht.

Indikationsgebiete & Zulassungsstudien

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Eylea® 114,3 mg/ml wurden in randomisierten, multizentrischen, doppelmaskierten, aktiv kontrollierten Studien bei Patienten mit therapienaiver nAMD (PULSAR) und DMÖ (diabetisches Makulaödem) untersucht (PHOTON). Die Studienergebnisse wurden kürzlich in der Fachzeitschrift *The Lancet* veröffentlicht.

PHOTON: Brown DM et al. Intravitreal aflibercept 8 mg in diabetic macular oedema (PHOTON): 48-week results from a randomised, double-masked, non-inferiority, phase 2/3 trial. *Lancet* (2024) 7:S0140-6736(23)02577-1. doi: 10.1016/S0140-6736(23)02577-1.

PULSAR: Lanzetta P et al. Intravitreal aflibercept 8 mg in neovascular age-related macular degeneration (PULSAR): 48-week results from a randomised, double-masked, non-inferiority, phase 3 trial. *Lancet* (2024) 7:S0140-6736(24)00063-1. doi: 10.1016/S0140-6736(24)00063-1.

Das Ziel beider Studien war die Untersuchung der Nicht-Unterlegenheit gegenüber Eylea® (Aflibercept 2 mg). Das Behandlungsschema war in beiden Studien identisch: Eylea® 114,3 mg/ml entweder alle 12 (8Q12) oder 16 (8Q16) Wochen gegenüber Eylea® alle acht Wochen (2Q8). Für beide Studien konnte unter Beibehaltung eines ähnlichen Sicherheitsprofils der primäre Endpunkt im Nicht-Unterlegenheitsdesign erreicht werden. Bei vergleichbarer bestkorrigierter Sehschärfe war ein Dosierungsintervall von mindestens 12 Wochen bei ca. 80 % der nAMD und etwa 90 % der DMÖ-Patienten bis Woche 48 möglich. Die Behandlung der nAMD bzw. des DMÖ mit 8Q12 und 8Q16 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. Basierend auf PHOTON und PULSAR sind die Indikationsgebiete der neuen Afliberceptformulierung Eylea® 114,3 mg/ml die nAMD und das DMÖ. Damit ist das Indikationsgebiet von Eylea® 114,3 mg/ml aktuell noch limitiert. Im Gegensatz dazu kann Eylea® aktuell bei der Behandlung der nAMD, des DMÖ, eines Makulaödems nach retinalem Venenverschluss (RVV), myopen choroidalen Neovaskularisation (mCNV) und der ROP angewendet werden.

Sicherheits- und Nebenwirkungsprofil

Das Sicherheitsprofil ist vergleichbar zwischen Eylea® und Eylea® 114,3 mg/ml. Auch die Nebenwirkungen, die bei einer intravitrealen Behandlung mit beiden Afliberceptformulierungen auftreten können, sind vergleichbar, jedoch wurden folgende Nebenwirkungen bei Eylea® 114,3 mg/ml berichtet, die für Eylea® bekannt sind. Insgesamt 1217 Patienten, die mit Eylea® 114,3 mg/ml behandelt wurden, bildeten die Sicherheitspopulation in den klinischen Studien. Die Sicherheitsdaten schließen alle Nebenwirkungen ein, die in den klinischen Studien berichtet wurden (**Tabelle 7**).

Wider Erwarten wurden für Eylea® 114,3 mg/ml jedoch nicht alle Nebenwirkungen gemeldet, die für Eylea® 40 mg/ml bekannt sind. Nach intravitrealer Applikation sollte deswegen besonders auf folgende Symptome geachtet werden, um frühzeitig Gegenmaßnahmen bei unerwarteten Arzneimittelreaktionen ergreifen zu können: Augenschmerzen, Augenrötung, Empfindlichkeit gegenüber Licht, verschwommenes Sehen und Veränderung des Farbsehens, sowie das Auftreten von Lichtblitzen oder schwebenden Punkten über einem Teil des Sichtfeldes.

Tabelle 7: In den Studien PHOTON/PULSAR aufgetretene Nebenwirkungen bei nAMD-/DMÖ-Patienten bei Eylea® 114,3 mg/ml (Auszug aus der Fachinformation).¹⁷

Häufig ≥1 % bis <10 %	Gelegentlich ≥0,1 % bis <1 %	Selten ≥0,01 % bis <0,1 %
- Katarakt	- Netzhautablösung/-einriss	- Erblindung
- Anstieg des Augeninnendrucks	- Einriss/Abhebung des retinalen Pigmentepithels	- Uveitis
- Glaskörpertrübung	-- Iritis	- Augenlidöde
- Glaskörperabhebung	- Iridozyklitis	- Reizung an der Injektionsstelle
- Einblutung in die Retina	- Vitritis	- Hornhautödem
- verminderte Sehschärfe	- kortikale Katarakt	
- Augenschmerzen	- Kernkatarakt	
- Keratitis punctata	- subkapsuläre Katarakt	
	- Hornhauterosion/-abrasion	
	- verschwommenes Sehen	
	- Schmerzen an der Injektionsstelle	
	- Fremdkörpergefühl im Auge	
	- erhöhter Tränenfluss,	
	- Blutung an der Injektionsstelle	
	- Bindehauthyperämie	

Internationale Zulassungsentscheidungen zu Eylea® 114,3 mg/ml

Die U.S. amerikanische *Food and Drug Administration* (FDA) hatte Eylea® 114,3 mg/ml bereits 08/2023 zugelassen. Kurz darauf erhielt Eylea® 114,3 mg/ml eine positive Bewertung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur (EMA), auf deren Grundlage die EU-Kommission am 08.01.2024 die europäische Zulassung für Eylea® 114,3 mg/ml.¹⁵ Kurz nach der europäischen Zulassung erhielt Eylea® 114,3 mg/ml auch in Japan die offizielle Erlaubnis zur Behandlung der nAMD und DMÖ.¹⁸ Ebenfalls zum Jahresstart 2024 wurde die Zulassung für das neue Eylea® 114,3 mg/ml-Präparat in China beantragt. Hierbei wurden jedoch nur die Ergebnisse der PULSAR-Studie vorgelegt und somit nur ein Antrag für die nAMD-Indikation gestellt.

Zusammenfassung

Mit dem höher dosierten Eylea® 114,3 mg/ml soll mit weniger Injektionen eine zu Eylea® (Aflibercept 2 mg) vergleichbare Wirksamkeit erzielt werden. Eylea® 114,3 mg/ml ist aktuell das einzige zugelassene Medikament, das bei den Netzhauterkrankungen nAMD und DMÖ für verlängerte Behandlungsintervalle abhängig von der Sehkraft des Patienten zugelassen ist.¹⁵ Ähnlich wie Eylea® (Aflibercept 2 mg) erfolgt bei Eylea® 114,3 mg/ml (Aflibercept 8 mg) die Therapie zuerst mit drei monatlich aufeinander folgenden IVOM-Applikationen.^{12,18} Bei Eylea® 114,3 mg/ml wird eine nachfolgende Therapie in Abständen von acht bis 16 Wochen angewendet.¹⁸ Welche Wirkung die neue Afliberceptformulierung unter den Bedingungen des Praxisalltags hat, wird sich aber erst noch zeigen.

Weiterführende Informationen:

- Produktinformation: [Eylea® | Bayer Vital GmbH Deutschland](#)
- Fachinformation: [Eylea® 114,3 mg/ml Injektionslösung](#)
- Studienergebnisse: [PULSAR \(nAMD\)](#)
- Studienergebnisse: [PHOTON \(DMÖ\)](#)

Schlaglicht | Biosimilars

Biosimilars sind eine Gruppe von Arzneimitteln im Bereich der Biologika (auch Biopharmazeutika), die vor allem über ihren Herstellprozess definiert werden. Gemäß Anhang I der Richtlinie 2001/83/EG enthalten diese Produkte einen biologischen Stoff, der aus einer biologischen Quelle hergestellt oder daraus gewonnen wird und der zu seiner Charakterisierung und Bestimmung seiner Qualität eine Kombination aus physikalisch-chemisch-biologischen Tests sowie dem Produktionsprozess und seiner Kontrolle erfordert.¹⁹ Damit handelt es sich um Substanzen, die biotechnologisch mittels gentechnisch veränderter Organismen hergestellt werden. Meist handelt es sich dabei um glykosylierte Proteine wie rekombinante Proteine und monoklonale Antikörper, aber auch Arzneimittel aus menschlichem Blut bzw. Plasma.^{19,20} Häufig werden Biologika verwendet, um entweder körpereigene Proteine zu ersetzen (z. B. Einsatz von biotechnologisch hergestelltem Insulin bei Diabetes mellitus) oder gezielt spezifische Strukturen zu erkennen (z. B. Antikörpertherapien). Da es sich bei Biologika um Substanzen handelt, die den körpereigenen Proteinen sehr ähneln (da sie aus den gleichen „Bausteinen“ bestehen) sind Immunreaktionen eher unwahrscheinlich. Dadurch zeichnen sich Biologika durch ein positives Nutzen/Risiko-Verhältnis aus. Jedoch ist die Herstellung von Biologika technologisch sehr aufwendig und kostenintensiv. Im Gegensatz zu niedermolekularen Arzneistoffen, die mittels organisch-chemischer Synthesetechniken hergestellt werden, hat der Herstellungsprozess bei Biologika einen erheblichen Einfluss auf das Endprodukt. Unterschiedliche Faktoren wie die gewählte Zelllinie und die Zusammensetzung des Nährmediums können die Struktur des Proteins verändern. Selbst bei den Chargen eines einzelnen Herstellers können minimale Veränderungen in der Proteinstruktur vorliegen (*inter batch*-Variabilität).

Ein Biosimilar „ähnelte“ einem bereits zugelassenen biologischen Wirkstoff („Referenzarzneimittel“). Der Wirkstoff eines biosimilaren Arzneimittels ist somit ein bekannter biopharmazeutischer Wirkstoff. Die Grundannahme ist dabei, dass ein biosimilares Arzneimittel und sein Referenzarzneimittel das gleiche Sicherheits- und Wirksamkeitsprofil aufweisen und zur Behandlung derselben Erkrankungen eingesetzt werden. In der Praxis hängt der Erfolg einer Biosimilar-Entwicklung jedoch von der Fähigkeit ab, das (Referenz-)Produkt zu charakterisieren und damit die Ähnlichkeit der betreffenden Produkte nachzuweisen.¹⁹ Wie bereits erwähnt, ist die Herstellung solcher therapeutischen Proteine sehr anspruchsvoll und selbst einzelne Hersteller unterliegen *inter batch*-Variationen. Eine bekannte Variation ist beispielsweise das Glykosylierungsmuster („angeheftete Zuckerketten“ am Protein). Ein Biosimilar weist somit beispielsweise die gleiche Aminosäuresequenz (=Proteinanteil) auf, kann sich aber aufgrund einer abweichenden Herstellung (z. B. Verwendung unterschiedlicher Zelllinie) im jeweiligen Glykosylierungsmuster (z. B. andere Reihenfolge der Zuckerbausteine) vom Referenzpräparat unterscheiden. Um Biosimilars herstellen zu können, wird somit ein hohes technisches Know-How benötigt, da meist aufwändige Prozessoptimierungen durchgeführt werden müssen, um alle Details (u. a. Zelllinie, Nährmedium und Inkubationszeiten) eines Herstellungsprozesses abzudecken.

Biosimilars sind von den Generika („Nachahmerpräparat“) abzugrenzen. Generika sind Arzneimittel, die den identischen Wirkstoff wie ein bereits erhältliches Präparat („Original“) enthalten und deshalb genauso wirken. Generische Wirkstoffe sind somit vollständig identisch mit den Originalwirkstoffen. Ähnlich zu den Biosimilars, dürfen Generika erst dann auf den Markt gebracht werden, wenn das Patent für das Originalpräparat abgelaufen ist, da während des Patentschutzes keine Generika mit identischen Wirkstoffen angeboten werden dürfen.²¹

Da Biosimilars den jeweiligen Originalen nur ähneln, gelten für diese Wirkstoffe andere Zulassungsvoraussetzungen. Im Gegensatz zu den Zulassungen der Originalpräparate, steht bei Biosimilars der Nachweis der Ähnlichkeit im Fokus, basierend auf der biochemischen Charakterisierung des Originalpräparats (beispielsweise Struktur, aber auch Pharmakodynamik und -kinetik; **Abbildung 2**). In einer klinischen Studie muss dennoch gezeigt werden, dass Unterschiede zwischen dem Referenzprodukt und dem Biosimilar nicht klinisch signifikant sind.

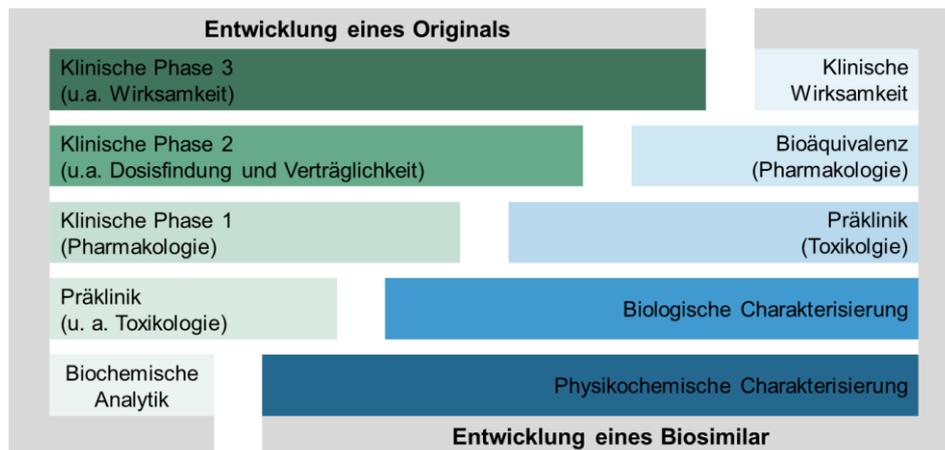


Abbildung 2: Gegenüberstellung der Entwicklungsprozesse von (Original-)Biologika und Biosimilars. Die Bedeutung der Teilschritte für die Zulassung ist farblich kodiert: hell hinterlegt – geringe Bedeutung; dunkel hinterlegt – hohe Bedeutung.

Trotz des erheblichen technischen Aufwands wächst der Biosimilar-Markt – seit der Zulassung des ersten Biosimilars in Europa 2006 – stetig weiter.²² Mittlerweile sind allein in Europa rund die Hälfte aller neuen Zulassungen Biosimilars.²³ Im Wesentlichen kann hierfür die niedrigere Hürde im Bereich der klinischen Untersuchung verantwortlich gemacht werden. Die klinische Phase ist in ihrem Umfang geringer als bei den Originalpräparaten, wodurch die Entwicklungskosten deutlich niedriger ausfallen. Dies schlägt sich auch im finanziellen Aspekt der Biosimilarverordnung nieder. Aufgrund der niedrigeren Entwicklungskosten werden – ähnlich der Vermarktung von Generika – günstigere Verkaufspreise erwartet. Gerade unter dem Aspekt der Wirtschaftlichkeit (der auch für Arztpraxen gilt), ist das Einsparpotenzial bei der Verordnung von Biosimilars von breitem Interesse. Jedoch sei hier darauf hingewiesen, dass die Rabattverträge der Präparate der einzelnen Krankenkassen zu beachten sind. Sofern ein solcher Vertrag besteht, gelten die entsprechenden Wirkstoffverordnungen als wirtschaftlich (AM-LR § 40a Hinweise für die ärztliche Verordnung zur Umstellung von biotechnologisch hergestellten biologischen Arzneimitteln nach § 129 Absatz 1a Satz 3 SGB V).

Ab dem 15. März 2024 tritt der G-BA Beschluss zum „Austausch von biotechnologisch hergestellten biologischen Fertigarzneimitteln durch Apotheken bei parenteralen Zubereitungen zur unmittelbaren ärztlichen Anwendung“ in Kraft. Mit diesem Beschluss wird die Möglichkeit des Austauschs von Originalen mit Biosimilars geregelt. Apotheken sind damit zur „Ersetzung durch ein preisgünstiges Arzneimittel verpflichtet, wenn es sich um eine parenterale Zubereitung aus Fertigarzneimitteln zur unmittelbaren ärztlichen Anwendung bei Patientinnen und Patienten handelt. Das zu verarbeitende Fertigarzneimittel muss mindestens für die

Applikationsarten des verordneten Fertigarzneimittels sowie mindestens für die Anwendungsgebiete des verordneten Fertigarzneimittels zugelassen sein. Die Pflicht zur Ersetzung des verordneten Fertigarzneimittels gilt nicht, soweit der behandelnde Arzt oder die behandelnde Ärztin die Ersetzung des Fertigarzneimittels ausgeschlossen hat.“ [Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: § 40b (neu) – Austausch von biotechnologisch hergestellten biologischen Fertigarzneimitteln durch Apotheken bei parenteralen Zubereitungen zur unmittelbaren ärztlichen Anwendung]. Entsprechend der *aut idem*-Regelung bei generischen Präparaten erfolgt hier der Ausschluss des Austausches, da aus medizinischen und therapeutischen Gründen von einer Umstellung auf ein Biosimilar abgesehen werden darf (AM-LR § 40a (neu) Absatz 2). Die geltenden Rabattverträge der einzelnen Präparate sind dabei stets zu beachten.

Jedoch schützt der Patentschutz das Originalpräparat vor einem Markteintritt eines Biosimilars. Deswegen folgen auf den Patentablauf eines Arzneimittels meist zahlreiche Nachahmerprodukte. Im Bereich der ophthalmologischen Biologika zeigt sich das aktuell am Beispiel von Lucentis® (Wirkstoff: Ranibizumab), dessen Patentschutz 2022 auslief. Mittlerweile sind drei Ranibizumab-Biosimilars in Europa zugelassen: Byooviz™, Ranivisio® und Ximluci®. Im Gegensatz zu Ranibizumab, werden Biosimilars von Aflibercept frühestens 2025 in Europa zur Verfügung stehen, da mit der pädiatrischen Indikationserweiterung von Eylea® (Frühgeborenen-Retinopathie, ROP) der Patentschutz um weitere sechs Monate verlängert werden konnte.²⁴ Dennoch ist die Biosimilar-Pipeline für die Ophthalmologie aktuell mit einigen Anwärtern für Aflibercept und Ranibizumab gefüllt (**Tabelle 8**).

Tabelle 8: Übersicht über die aktuelle Biosimilar-Pipeline in der Ophthalmologie.

Original	Biosimilar	Pharmazeutisches Unternehmen	Europäische Zulassung	Laufende klinische Studie
	Yesafili	Biocon	Zugelassen [#]	/
Aflibercept	ABP938	Amgen		NCT04270747
	SB15	Samsung Bioepis Co. Ltd.		NCT04450329
	CT-P42	Celltrion		NCT04739306
	FYB203	Formycon AG/Bioeq		NCT04522167
	ALT-L9	Altos Biologics		NCT04058535
	AVT06	Alvotech	Ausstehend	NCT05155293
	MYL-1701P	Momenta Pharmaceuticals, Mylan		NCT03610646
	SOK583A19	Sandoz		NCT04864834
	SCD411	Sam Chun Dang Pharm. Co. Ltd.		NCT04480463
	Ranibizumab	Byooviz	Samsung Bioepis Co. Ltd.	
Ranivisio		Ratiopharm	Zugelassen	/
Rimmyrah		Qilu Pharma Spain		
Ximluci		STADA		
LUBT010		Lupin Ltd.		NCT04690556
	CKD-701	Chong Kun Dang Pharmaceutical	Ausstehend	NCT04857177

[#]erst nach Ablauf des Patentschutzes von Aflibercept erhältlich (voraussichtlich: Ende 2025)

Ab wann und ob sich die Biosimilars auf dem Markt gegenüber den Originalen durchsetzen können, ist aktuell nicht absehbar. Mögliche Nebenwirkungen von Biosimilars aufgrund der Abweichungen zum Originalpräparat werden wohl erst während der Anwendung im Praxisalltag auftauchen. Gerade bei Biosimilars ist somit eine intensive Pharmakovigilanz notwendig. Es bleibt in der Verantwortung des Arztes, den Einsatz eines neuartigen Biosimilars gegenüber einem etablierten Original abzuwägen.

Exkurs: Praktische Handhabung von Biologika²⁵

Biologika sind aufgrund ihrer Größe und komplexen molekularen Faltung empfindlich gegenüber äußeren Einflüssen. Es ist daher angeraten beim Umgang mit diesen Wirkstoffen besondere Vorsicht walten zu lassen. Zu den kritischen Aspekten, die sich auf die Stabilität von Biologika auswirken können, gehören vor allem die Lagerung und der Transport der pharmazeutischen Präparate, sobald diese nicht mehr in einer kontrollierten Umgebung aufbewahrt werden. Wir wollen Ihnen hier drei Aspekte aufzeigen, die im Praxisalltag die Stabilität von Biologika beeinflussen können.

Temperaturkontrolle: Üblicherweise müssen Biologika bis zur Verabreichung des Arzneimittels bei einer Temperatur zwischen 2° und 8° C gelagert werden. Biologika sollten keinen Gefrier-Tau-Zyklen ausgesetzt werden. Der Übergang vom gefrorenen in den flüssigen Aggregatzustand (und umgekehrt) kann zu einer Entfaltung und damit einem Funktionsverlust des pharmazeutischen Proteins führen. Hierbei geht gerade von Haushaltsüblichen Kühlschränken eine besondere Gefahr aus, da diese über einen zyklischen Wärmeaustausch funktionieren, dabei können jedoch Temperaturunterschiede im Kühlschrankinnenraum entstehen. Gerade zu Beginn der Kühlzyklen kann die Temperatur lokal den Gefrierpunkt unterschreiten, wodurch Arzneimittel – unbemerkt – Gefrier-Tau-Zyklen unterliegen können. Es wird angeraten, spezielle Arzneimittelkühlschränke für die Lagerung von Arzneimitteln zu verwenden, um diese Problematik auszuschließen. Unabhängig vom Kühlprozess sollte die Temperatur kontinuierlich mit einem geeigneten Thermometer überwacht werden.

Vermeidung von Erschütterungen: Das Schütteln von Arzneimitteln wie Biologika sollte in jeder Darreichungsform vermieden werden. Durch die physikalische Bewegung kann Luft in beispielsweise die Wirkstofflösung eingebracht werden, die eine Grenzflächen ausbildet (in Form von Luftblasen). An der Luft-Flüssigkeits-Grenzfläche können Biologika adsorbieren und aggregieren, wodurch es zur Partikelbildung in der Wirkstofflösung kommen kann. Aus ähnlichen Gründen sollte darauf geachtet werden, dass Schaumbildung vermieden wird.

Schutz vor Licht: Die Lagerung von Biologika sollte unter Lichtausschluss erfolgen. Direkte Sonneneinstrahlung ist zu vermeiden, da es durch die Lichteinstrahlung zu Schäden an der molekularen Struktur des Antikörpers kommen kann (z. B. chemische Modifikationen).

Generell ist es ratsam, Biologika einer visuellen Überprüfung vor der Applikation am Patienten zu unterziehen. Dabei sollte vor allem auf eine mögliche Trübung der Wirkstofflösung oder das Vorhandensein von schwebenden Partikeln kontrolliert werden. Sollten Veränderungen auffällig sein, sollte Rücksprache mit dem jeweiligen Hersteller gehalten werden, um festzustellen, ob das Arzneimittel sicher ist oder entsorgt werden sollte.

Schlaglicht | Trockene AMD

Die altersabhängige Makuladegeneration (AMD) ist das weltweit führende Krankheitsbild, das zu Erblindung führt. Bei der (feuchten bzw.) neovaskulären AMD handelt es sich um ein gut erforschtes Krankheitsbild, dessen pathophysiologische Ursachen weitestgehend verstanden sind. Basierend auf diesem Wissen sind mehrere Antikörper-basierte Therapieoptionen verfügbar (beispielsweise Aflibercept, Ranibizumab und Faricimab). Dabei ist die feuchte AMD das Spätstadium der AMD. Meist geht eine langsam voranschreitende trockene AMD voraus. Zwischen der trockenen und feuchten AMD bestehen deutliche Unterschiede, der in der Praxis relevanteste ist jedoch, dass es für die trockene AMD aktuell keine zugelassenen Wirkstoffe gibt. Wohingegen die feuchte AMD mit vaskulärem endotheliale Wachstumsfaktor (VEGF)-Hemmern behandelt werden kann, besteht für die trockene AMD keine Therapieempfehlung durch die Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft (DOG).²⁶ Da 85 % aller AMD-Fälle in die Kategorie der trockenen AMD fallen, kann mit neuartigen Wirkstoffen ein großer Anteil an AMD-Patienten behandelt werden.²⁷ Auf diesem Hintergrund, soll im Weiteren die Entstehung der trockenen AMD und die aktuelle Wirkstoffpipeline vorgestellt und diskutiert werden.

Pathophysiologie der AMD

Die Makula besteht aus mehreren Schichten spezialisierter Zellen, wobei die Bruch'sche Membran die Photorezeptoren und das retinale Pigmentepithel von der Aderhaut trennt. Das Blutnetzwerk der Aderhaut versorgt die Makula mit Nährstoffen und Sauerstoff. Im gesunden Zustand sind die Blutgefäße nur unterhalb der Bruch'schen Membran lokalisiert und wachsen nicht in die Retina hinein. Mit der Zeit (=Alter) sammeln sich Ablagerungen aus der Zellschicht des Pigmentepithels und der umliegenden Gewebe in der Bruch'schen Membran an und induzieren die Bildung sog. Drusen. Die frühe trockene AMD ist durch das Vorhandensein vieler kleiner Drusen bzw. weniger großer Drusen gekennzeichnet, die zu atrophischen Läsionen in der Netzhaut (=geografische Atrophie, GA) führen.²⁸ Dieser Vorgang ist jedoch schleichend, führt aber zu einem irreversiblen Verlust der Sehfunktion. Die angesammelten Drusen verursachen Entzündungsreaktionen. Dabei werden proinflammatorische Zytokine freigesetzt, die das Wachstum neuer Blutgefäße (Angiogenese) auslösen. Besonders die VEGF-Freisetzung stimuliert die Angiogenese. Die neu gebildeten Blutgefäße, die in die Bruch'sche Membran einwachsen, sind ungewöhnlich undicht, wodurch Flüssigkeit in die Schichten der Makula eindringt, die die Ordnung der Photorezeptoren zerstört. Unbehandelt führt dieser Zustand zu einem dauerhaften Sehkraftverlust.

Basierend auf diesem Wissen sind mehrere Antikörper-basierte VEGF-Hemmer verfügbar, die die Neovaskularisation der Makula verhindern. Diese VEGF-Hemmer sind jedoch nur bei der neovaskulären AMD-Form wirksam, da sie gegen die Botenstoffe gerichtet sind, die die Gefäßbildung stimulieren. Für die trockene AMD/GA können diese Wirkstoffe nicht verwendet werden. Aktuell sind unterschiedliche Ansätze zur Behandlung der GA in der klinischen Entwicklung. Besonders hervorzuheben ist dabei die mögliche Inhibition der Entzündungsreaktion, die durch die Drusen ausgelöst wird. Dabei wird in die sog. Komplement-Kaskade des Immunsystems eingegriffen. Eine Reihe von Komplementproteinen sind inaktive Proteasen, die durch proteolytische Spaltung aktiviert werden (sog. Zymogene). In einer proteolytischen Kaskade spaltet ein aktives Komplementenzym, ein weiteres Zymogen des Komplementsystems, wodurch dieses in seine aktive Form überführt wird. Dies wiederum spaltet und aktiviert das nächste Zymogen in der Kaskade. Es gibt drei verschiedene Wege im

Komplementsystem (klassischer Weg, Lektinweg, alternativer Weg), welche über unterschiedliche Ereignisse initiiert werden und über unterschiedliche Reaktionen die sog. C3-Konvertase aktivieren (=frühe Ereignisse der Komplementaktivierung). Die C3-Konvertase aktiviert nachfolgend die sog. C5-Konvertase (=späte Ereignisse der Komplementaktivierung, **Abbildung 3**). Am Ende der Komplement-Kaskade wird ein Membranangriffskomplex gebildet, der in den Zellmembranen von beispielsweise Pathogenen eine Pore erzeugt, die zu deren Tod führen kann. Die in den Drusen enthaltenen proinflammatorischen Botenstoffe, die auch Komplementkomponenten sind, wurden bereits als Zielstruktur der AMD identifiziert.²⁹

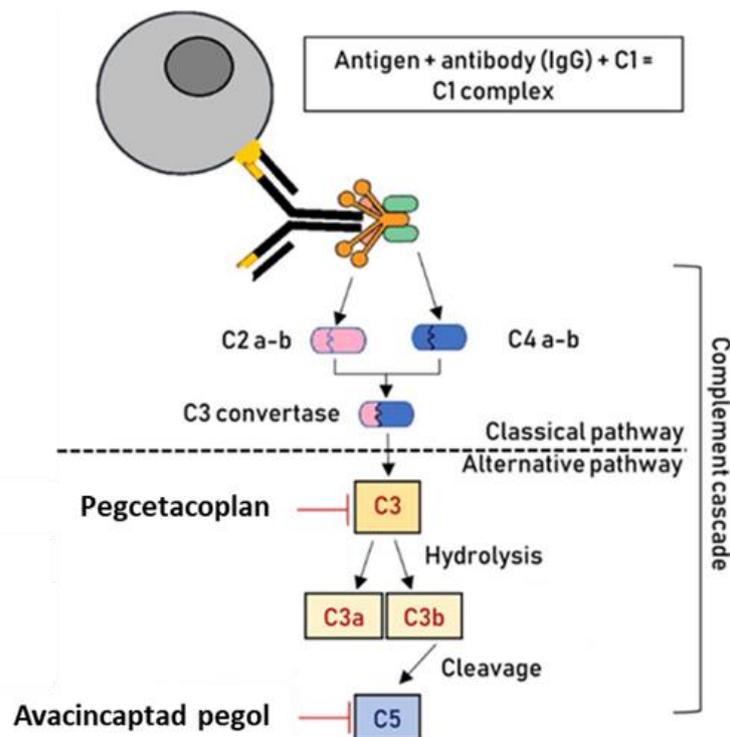


Abbildung 3: Grafische Darstellung der Komplementkaskade und Visualisierung der Angriffspunkte der Wirkstoffe Pegcetacoplan (Syfovre) und Avacincaptad pegol (Izervay, früher Zimura) verschiedener Wirkstoffe. Die gezeigten Therapien wirken alle herunterregulierend auf den jeweiligen Schritt und wirken sich negativ auf den nachgeschalteten Weg aus. Verändert nach: De Guimaraes TAC et al.³⁰

Aktuelle Arzneimittelpipeline für die Behandlung der geografischen Atrophie

Die Zulassung von neuen Wirkstoffen zur Behandlung der GA hat das Potenzial einen großen Patientenmarkt zu eröffnen. Mit Syfovre und Izervay stehen hierfür zwei vielversprechende Kandidaten in der europäischen Zulassungspipeline. In den USA wurden die beiden Wirkstoffe bereits 2023 durch die *Food and Drug Agency* (FDA) erstmalig zur *in label*-Behandlung der GA zugelassen. Dabei handelt es sich um das Pegcetacoplan (Zulassung: 02/2023, Handelsname: Syfovre) und das Avacincaptad pegol (Zulassung: 08/2023, Handelsname: Izervay). Pegcetacoplan war bereits für die Behandlung der paroxysmalen nächtlichen Hämoglobinurie (Handelsname Aspaveli/Empaveli) 2017 in den USA und Europa zugelassen und ist als Syfovre das erste zugelassene Arzneimittel zur Behandlung der GA. Im Gegensatz zu Antikörper-basierenden VEGF-Inhibitoren wie beispielsweise Bevacizumab und Faricimab, die sich

gegen den Wachstumsfaktor VEGF richten und diesen abfangen, greifen Syfovre und Izervay in den immunologischen Signalweg der Komplementantwort ein und inhibieren die Immunantwort bei GA-Patienten (**Abbildung 3**). Bei Pegcetacoplan und Avacincaptad pegol handelt es sich nicht um Antikörper, Antikörperfragmente oder Antikörperbasierte Moleküle. Pegcetacoplan (oder APL-2) ist ein Peptid-basierter Pharmakophor, der spezifisch die Aktivierung des C3-Komplementfaktors verhindert. Die FDA hat Pegcetacoplan den Fast-Track-Status erteilt und die beiden multizentrischen Phase 3-Studien DERBY (NCT03525600) und OAKS (NCT0355613) sind mittlerweile abgeschlossen. In beiden Studien konnte gezeigt werden, dass Pegcetacoplan die Progression der GA im Vergleich zu den Kontrollgruppen verlangsamt. Avacincaptad pegol (ehemals Zimura) ist ein Ribonukleinsäure-Aptamer, das zu einem späteren Zeitpunkt der Komplementantwort eingreift. Für beide Wirkstoffe gilt jedoch, dass sie das Voranschreiten der GA bei AMD-Patienten nur verlangsamen. Eine Wiederherstellung des ursprünglichen Zustands vor Einsetzen der AMD ist jedoch auch mit diesen Wirkstoffen nicht möglich. Nach dem Absetzen der Wirkstoffe, schreitet die GA weiter voran. Dabei ist die Geschwindigkeit des Voranschreitens vergleichbar mit Patienten, die nicht mit Pegcetacoplan bzw. Avacincaptad pegol behandelt wurden. Zusammenfassend sind die Eigenschaften der beiden Arzneimittel Syfovre und Izervay in der nachfolgenden Tabelle gegenübergestellt (**Tabelle 9**). Dabei verhindert es die Aktivierung des C5- Komplementfaktors und die Bildung des Membranangriffskomplex. Auch Avacincaptad pegol führte zu einer Verringerung der mittleren GA-Progressionsrate und im Allgemeinen gut vertragen.

Tabelle 9: Übersicht über die in den USA zugelassenen Wirkstoffe (Stand: 12/2023) für die Behandlung der GA.

	Syfovre™ ³¹	Izervay ³²
INN	Pegcetacoplan	Avacincaptad pegol
Hersteller	Apellis Pharmaceuticals	Astellas Pharma
Zulassung: FDA	Zulassung: 02/2023	Zulassung: 08/2023
Zulassungsstudien	DERBY, OAKS	GATHER1, GATHER2
Bewertung der EMA	negativ	ausstehend
Weitere Zulassungen	paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie	Keine Zulassung für andere Indikationen vorhanden
Wirkmechanismus	Komplement C3-Inhibitor	Komplement C5-Inhibitor
Konzentration	150 mg/ml	20 mg/ml
Einzeldosis	0,1 ml	0,1 ml
IVOM-Applikation	alle 25-60 Tage	alle 28 ± 7 Tage

Die europäische Zulassung wurde für beide Wirkstoffe beantragt, aber bereits 12/2023 gab Apellis Pharmaceuticals bekannt, dass eine Ablehnung von Syfovre durch die EMA wahrscheinlich ist.³³ 01/2024 wurde dann die negative Beurteilung für Syfovre™ durch die EMA bekannt gegeben. Eine Ablehnung durch die Europäische Kommission wird damit erwartet. Apellis Pharmaceuticals erklärte eine Re-Evaluierung des Zulassungsantrags zu beantragen. Eine entsprechende Entscheidung für Izervay ist noch ausstehend. Einen ähnlichen Ansatz verfolgt Alexion, AstraZeneca Rare Diseases. Alexion unterhält aktuell eine klinische Studie

der Phase 2 mit dem Wirkstoff Danicopan (EudraCT-Nr.: 2021-001198-22), einem Inhibitor des Komplementfaktors D.

Neben medikamentösen Therapieoptionen zur Behandlung der GA sind aktuell noch zwei Ansätze in der klinischen Entwicklung: Stammzell- und Gentherapie. Der Bereich der Stammzelltherapie umfasst jegliche medizinischen Behandlungsmethoden jeglicher Indikation, die entweder embryonale (pluripotente) oder adulte (multipotente) Stammzellen verwendet. Die Zielstellung ist dabei, dass die Stammzellen an einem spezifischen Ort im Patienten zu spezifischen Geweben zu differenzieren und das lokale Gewebe zu ersetzen bzw. zu unterstützen. In den letzten Jahren wurden bereits erste klinische Studien der Phase 1 für einen möglichen Einsatz von Stammzellen zur Therapie der trockenen AMD:

NCT02590692 (Regenerative Patch Technologies, LLC): *Study of Subretinal Implantation of Human Embryonic Stem Cell-Derived RPE Cells in Advanced Dry AMD* (<https://doi.org/10.1167/tvst.10.10.13>)

NCT03178149 (Astellas Institute for Regenerative Medicine): *A Study of the Safety and Tolerability of ASP7317 in Senior Adults Who Are Losing Their Clear, Sharp Central Vision Due to Geographic Atrophy Secondary to Dry Age-related Macular Degeneration*

Bei der Gentherapie werden codierende DNA-Sequenzen über beispielsweise virale Vektoren in humane Gewebe eingebracht, um Gendefekte zu korrigieren. Ein Gendefekt (beispielsweise hervorgerufen durch Mutationen) führt auf Proteinebene zu funktionslosen Proteinen bzw. Proteinen mit einer abgeänderten Funktion. Dies führt zu Änderungen in den streng regulierten Stoffwechselkreisläufen und kann drastische Auswirkungen auf den Gesamtorganismus haben. Das Einbringen von funktionalen, kodierenden Genabschnitten kann diese Effekte umkehren, indem funktionslose Moleküle ersetzt werden oder abgeänderte Funktionen neu reguliert werden. Zwei klinische Studien sind dabei in der Indikation der GA zu nennen:

NCT06087458 (Perceive Biotherapeutics, Inc.): *VOY-101 in Advanced Non-Neovascular Age-Related Macular Degeneration*

NCT06018558 (Ocugen): *Study to Assess the Safety and Efficacy of OCU410 for Geographic Atrophy (ArMaDa)*

VOY-101 kodiert dabei für den Komplementfaktor H. Eine Mutation im entsprechenden Gen ist bei der AMD auffällig oft zu finden. Damit greift auch VOY-101 in die Komplementantwort des Auges ein. OCU410 geht einen anderen Weg: es codiert für den *retinoic acid receptor-related orphan receptor α* (ROR α). Diesem Rezeptor werden vielfältige Wirkungen zugeschrieben. Besonders hervorzuheben ist aber ROR α s anti-inflammatorische Wirkung. Trotz dieses Wissens ist der exakte Wirkmechanismus noch nicht vollständig geklärt. Sowohl die Stammzelltherapie als auch die Gentherapie sind jedoch noch weit von einer praktischen Anwendung im Klinikalltag bei AMD-Patienten entfernt. Die weiteren Anstrengungen der forschenden Unternehmen sind dabei mit hohem Interesse zu verfolgen.

Überblick: [Alexion, AstraZeneca Rare Diseases - Danicopan \(VOYDEYA\)](#)

Ausblick: Klinische Studien zur Genterapie bei neovaskulärer AMD

Interessanterweise sind gerade im Bereich der Genterapie ähnliche Entwicklungen bei der Behandlung der nAMD zu beobachten. Hierbei stehen VEGF-Hemmer im Fokus der Forschung:

NCT05984927 (Neuracle Genetics, Inc): A Phase 1/2a Open-label Study to Evaluate Safety, Tolerability and Preliminary Efficacy of NG101 AAV Gene Therapy in Subjects With Wet Age-Related Macular Degeneration.

NCT05536973 (Adverum Biotechnologies, Inc.): Safety and Efficacy of ADV-022 in Treatment-Experienced Patients With Neovascular Age-related Macular Degeneration.

NCT04704921 bzw. **NCT05407636** (Abbvie): Aktive Phase 3 Studien, die die subretinale Anwendung von ABBV-RGX-314 bei Patienten mit nAMD untersuchen. Getestet wird dabei gegen bekannte VEGF-Hemmer (ATMOSPHERE: Ranibizumab bzw. ASCENT: Aflibercept).

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Eylea® 114,3mg/ml der Bayer AG.....	21
Abbildung 2: Gegenüberstellung der Entwicklungsprozesse von (Original-)Biologika und Biosimilars.....	25
Abbildung 3: Grafische Darstellung der Komplementkaskade und Visualisierung der Angriffspunkte der Wirkstoffe Pegcetacoplan (Syfovre) und Avacincaptad pegol (Izervay, früher Zimura) verschiedener Wirkstoffe.....	29

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Übersicht zu Entscheidungen der EMA bzw. der EU-Kommission zu ophthalmologischen Arzneimitteln 2023/24.....	3
Tabelle 2: Steckbrief - Avastin® (Bevacizumab).....	18
Tabelle 3: Steckbrief - Beovu® (Brolucizumab).....	19
Tabelle 4: Steckbrief - Eylea® (Aflibercept).....	19
Tabelle 5: Steckbrief - Lucentis® (Ranibizumab).....	20
Tabelle 6: Steckbrief - Vabysmo® (Faricimab).....	20
Tabelle 7: In den Studien PHOTON/PULSAR aufgetretene Nebenwirkungen bei nAMD-/DMÖ-Patienten bei Eylea® 114,3 mg/ml (Auszug aus der Fachinformation).....	23
Tabelle 8: Übersicht über die aktuelle Biosimilar-Pipeline in der Ophthalmologie.....	26
Tabelle 9: Übersicht über die in den USA zugelassenen Wirkstoffe (Stand: 12/2023) für die Behandlung der GA.....	30

Quellenverzeichnis

- [1] https://www.bfarm.de/DE/Arzneimittel/Arzneimittelinformationen/Lieferengpaesse/_node.html [aufgerufen am: 06.03.2024]
- [2] Stellungnahme des Berufsverbandes der Augenärzte Deutschlands, der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft: Empfehlungen bei progredienter Myopie im Kindes- und Jugendalter (Stand Dezember 2018)
- [3] Fleckenstein M et al. The Progression of Geographic Atrophy Secondary to Age-Related Macular Degeneration. *Ophthalmology* 2018. **125**:369-390. doi:10.1016/j.ophtha.2017.08.038.
- [4] Leitlinie Nr. 21 „Altersabhängige Makuladegeneration AMD“ Berufsverband der Augenärzte Deutschlands e.V. und Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft e.V. Stand: 10/2015
- [5] Schultz NM et al. Global burden of dry age-related macular degeneration: a targeted literature review. *Clin Ther.* (2021) **43**:1792-1818. doi: 10.1016/j.clinthera.2021.08.011.
- [6] Bundesverband der Augenärzte Deutschlands. Hornhauttransplantation (Keratoplastik). www.augeninfo.de/offen/index.php?themenseite=Hornhauttransplantation-Keratoplastik
- [7] Li JQ et al. Prevalence and incidence of age-related macular degeneration in Europa: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Ophthalmol.* 2020. **104**:1077-1084. doi: 10.1136/bjophthalmol-2019-314422.
- [8] https://www.ema.europa.eu/de/documents/overview/avastin-epar-summary-public_de.pdf [Stand: 06.03.2024]
- [9] CATT Research Group. Ranibizumab and bevacizumab for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med.* 2011. **364**:1897-908. doi:10.1056/NEJMoa1102673.
- [10] Fachinformation Avastin® 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: 12/2022
- [11] Fachinformation Beovu® 120 mg/ml Injektionslösung. Stand: 07/2023
- [12] Fachinformation Eylea® 114,3 mg/ml Injektionslösung. Stand: 01/2024
- [13] Fachinformation Lucentis® 10 mg/ml Injektionslösung. Stand: 02/2023
- [14] Fachinformation Vabysmo® 120 mg/ml Injektionslösung: Stand: 09/2022
- [15] Skelly A et al. Treat and extend treatment interval patterns with anti-VEGF therapy in nAMD patients. *Vision (Basel).* 2019. **3**:41. doi:10.3390/vision3030041
- [16] <https://produktinformation.bayer.de/eylea> [aufgerufen am: 14.03.2024]
- [17] Fachinformation Eylea® 114,3 mg/ml Injektionslösung in einer Durchstechflasche (Bayer) Stand: Januar 2024
- [18] <https://www.bayer.com/media/en-us/new-eylea-8-mg-approved-in-japan/> [aufgerufen am: 14.03.2024]
- [19] <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory-overview/marketing-authorisation/biosimilar-medicines-marketing-authorisation> [aufgerufen am: 15.03.2024]
- [20] https://www.bfarm.de/DE/Arzneimittel/Zulassung/Zulassungsarten/Zulassung-von-Biosimilars/_node.html [aufgerufen am: 15.03.2024]
- [21] <https://www.progenerika.de/generika/bedeutung-generika/was-sind-generika/> [aufgerufen am: 15.03.2024]
- [22] Mascarenhas-Melo F et al. An overview of biosimilars – development, quality, regulatory issues, and management in healthcare. *Pharmaceuticals* (2024) **17**:235. doi:10.3390/ph17020235.

- [23] Millán-Martín S et al. Comparability study for the determination of post-translational modifications of biotherapeutic drug products and biosimilars by automated peptide mapping analysis. Available online: <https://assets.thermofisher.com/TFS-Assets/CMD/Application-Notes/an-21850-lc-ms-comparability-biosimilars-an2-1850-en.pdf> (accessed on 7 February 2024).
- [24] <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/eylea> [aufgerufen am: 15.03.2024]
- [25] Laptos T and Omersel J. The importance of handling high-value biologicals: Physico-chemical instability and immunogenicity of monoclonal antibodies. *Exp Ther Med*. 2018. **15**:3161-3168. doi:10.3892/etm.2018.5821.
- [26] Leitlinie Nr. 21 „Altersabhängige Makuladegeneration AMD“ Berufsverband der Augenärzte Deutschlands e.V. und Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft e.V. Stand: 10/2015
- [27] Gwairi OA et al. (2023) Cellular and molecular pathology of age-related macular degeneration: potential role for proteoglycans. *J Ophthalmol* **2016**:2913612. doi:10.1155/2016/2913612.
- [28] Fleckenstein M et al. The progression of geographic atrophy secondary to age-related macular degeneration. *Ophthalmology*. 2018 **125**:369-390. doi:10.1016/j.ophtha.2017.08.038.
- [29] Gehrs KM et al.. Complement, age-related macular degeneration and a vision of the future. *Arch Ophthalmol*. 2010. **128**:349–358. 10.1001/archophthalmol.2010.18
- [30] De Guimaraes, TAC et al. (2021) Treatments for dry age-related macular degeneration: avenues, clinical trials and future directions. *Br J Ophthalmol* **106**:297-304. doi:10.1136/bjophthalmol-2020-318452.
- [31] *Prescribing information Syfovre*. Stand: 02/2023
- [32] *Prescribing information Izervay*. Stand: 08/2023
- [33] <https://investors.apellis.com/news-releases/news-release-details/apellis-provides-update-ongoing-regulatory-review-pegcetacoplan> [aufgerufen am: 15.12.2023]
- [34] Heier JS et al. Intravitreal aflibercept (VEGF trap-eye) in wet age-related macular degeneration. *Ophthalmology*. 2012. **119**:2537-48. doi:10.1016/j.ophtha.2012.09.006.

Nutzungs- und Haftungsbedingungen

Unsere konsiliarischen Informationen und Einschätzungen sind nur zum Zwecke der individuellen Information für den anfragenden Arzt bestimmt. Eine direkte Weitergabe und Vervielfältigung des Dokumentes sowie von Teilen daraus darf nur im Einzelfall an Dritte und nur mit Einverständnis des Verfassers erfolgen.

Die Stellungnahme wurde mit Sorgfalt verfasst, sodass die Hinweise bezüglich Indikation, Dosierung und unerwünschten Wirkungen dem aktuellen Stand der Wissenschaft entspricht. Das entbindet den Nutzer aber nicht von der Verpflichtung, die Fachinformationen und Leitlinien zu den entsprechenden Präparaten oder Krankheitsbildern zu überprüfen. Die Therapieentscheidung liegt ausschließlich beim behandelnden Arzt.

Fragen gerne an:

Dr. Philipp Wolf

Biochemiker | Medical Advisor

Gebhardtstraße 28

90762 Fürth

T 0911/723 01-2275

philipp.wolf@a-b-f.de

Fürth, April 2024