▼Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Baiama 40 mg/ml Injektionslösung in einer Durchstechflasche

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 ml Injektionslösung enthält 40 mg Aflibercept*.

Eine Durchstechflasche enthält ein entnehmbares Volumen von mindestens 0,1 ml, entsprechend mindestens 4 mg Aflibercept. Diese Menge reicht aus, um eine Einzeldosis von 0,05 ml, in denen 2 mg Aflibercept enthalten sind, anzuwenden.

*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.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

Jeder ml Injektionslösung enthält 0,3 mg Polysorbat 20 (E 432).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung (Injektionszubereitung)

Klare, farblose bis blassgelbe und isoosmotische Lösung.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Baiama wird angewendet bei Erwachsenen zur Behandlung
- der neovaskulären (feuchten) altersabhängigen Makuladegeneration (AMD) (siehe Abschnitt 5.1),
- einer Visusbeeinträchtigung aufgrund eines Makulaödems infolge eines retinalen Venenverschlusses (RVV) (Venenastverschluss [VAV] oder Zentralvenenverschluss [ZVV]) (siehe Abschnitt 5.1),
- einer Visusbeeinträchtigung aufgrund eines diabetischen Makulaödems (DMÖ) (siehe Abschnitt 5.1),
- einer Visusbeeinträchtigung aufgrund einer myopen choroidalen Neovaskularisation (mCNV) (siehe Abschnitt 5.1).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Baiama ist nur als intravitreale Injektion anzuwenden.

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

Dosierung

Feuchte AMD

Die empfohlene Dosis für Baiama beträgt 2 mg Aflibercept, entsprechend 0,05 ml.

Die Behandlung mit Baiama wird mit drei aufeinanderfolgenden monatlichen Injektionen initiiert. Das Behandlungsintervall wird danach auf zwei Monate verlängert.
Der Arzt kann basierend auf dem funktionellen und/oder morphologischen Befund das 2-monatige Behandlungsintervall aufrecht erhalten oder entsprechend einem "Treat and Extend" Dosierungsschema weiter verlängern. Dabei werden die Injektionsintervalle in 2- oder 4-wöchigen Schritten verlängert, um einen stabilen funktionellen und/oder morphologischen Befund aufrecht zu erhalten.

Wenn sich der funktionelle und/oder morphologische Befund verschlechtert, sollte das Behandlungsintervall entsprechend verkürzt werden.

Eine Verlaufskontrolle zwischen den einzelnen Injektionen ist nicht notwendig. Nach Ermessen des Arztes kann das Kontrollintervall häufiger sein als das Injektionsintervall.

Behandlungsintervalle von mehr als 4 Monaten oder weniger als 4 Wochen zwischen den Injektionen wurden nicht untersucht (siehe Abschnitt 5.1).

Makulaödem infolge eines RVV (VAV oder ZVV)

Die empfohlene Dosis für Baiama beträgt 2 mg Aflibercept, entsprechend 0,05 ml.

Nach der Initialinjektion wird die Behandlung monatlich fortgeführt. Der Abstand zwischen zwei Dosierungen sollte nicht kürzer als ein Monat sein.

Wenn der funktionelle und morphologische Befund darauf hinweisen, dass der Patient nicht von einer weiteren Behandlung profitiert, sollte die Behandlung mit Baiama beendet werden.

Die monatliche Behandlung wird fortgeführt bis der maximale Visus erreicht ist und/oder keine Anzeichen von Krankheitsaktivität mehr zu erkennen sind. Drei oder mehr aufeinanderfolgende monatliche Injektionen können notwendig sein.

Unter Aufrechterhaltung des funktionellen und/oder morphologischen Befundes kann das Behandlungsintervall entsprechend einem "Treat and Extend"-Schema schrittweise verlängert werden, allerdings liegen zu wenige Daten vor, um auf die Länge dieser Intervalle schließen zu können. Wenn sich der funktionelle und/oder morphologische Befund verschlechtert, sollte das Behandlungsintervall entsprechend verkürzt werden.

Die Kontroll- und Behandlungstermine sollten durch den behandelnden Arzt basierend auf dem individuellen Ansprechen des Patienten festgesetzt werden.

Die Kontrolle der Krankheitsaktivität kann eine klinische Untersuchung, eine funktionelle Untersuchung oder bildgebende Verfahren (z. B. eine optische Kohärenztomographie oder eine Fluoreszenzangiographie) beinhalten.

Diabetisches Makulaödem

Die empfohlene Dosis für Baiama beträgt 2 mg Aflibercept, entsprechend 0,05 ml.

Die Behandlung mit Baiama wird mit fünf aufeinanderfolgenden monatlichen Injektionen initiiert, gefolgt von einer Injektion alle zwei Monate.

Der Arzt kann basierend auf dem funktionellen und/oder morphologischen Befund das 2-monatige Behandlungsintervall aufrecht erhalten oder entsprechend einem "Treat and Extend" Dosierungsschema individuell festlegen. Dabei werden die Behandlungsintervalle in der Regel in 2-wöchigen Schritten verlängert, um einen stabilen funktionellen und/oder morphologischen Befund aufrecht zu erhalten. Für Behandlungsintervalle von mehr als 4 Monaten liegen begrenzte Daten vor. Wenn sich der funktionelle und/oder morphologische Befund verschlechtert, sollte das Behandlungsintervall entsprechend verkürzt werden.
Behandlungsintervalle von weniger als 4 Wochen wurden nicht untersucht (siehe Abschnitt 5.1).

Das Kontrollintervall sollte durch den behandelnden Arzt festgesetzt werden.

Wenn der funktionelle und morphologische Befund darauf hinweisen, dass der Patient nicht von einer weiteren Behandlung profitiert, sollte die Behandlung mit Baiama beendet werden.

Myope choroidale Neovaskularisation

Die empfohlene Dosis für Baiama beträgt 2 mg Aflibercept als einmalige Injektion, entsprechend 0,05 ml.

Wenn der funktionelle und/oder morphologische Befund darauf hinweisen, dass die Erkrankung weiterhin besteht, können weitere Injektionen erfolgen. Ein wiederholtes Auftreten sollte als erneute Manifestation der Krankheit behandelt werden.

Das Kontrollintervall sollte durch den behandelnden Arzt festgesetzt werden.

Der Abstand zwischen zwei Injektionen sollte nicht kürzer als ein Monat sein.

<u>Spezielle Patientengruppen</u>

Patienten mit Leber- und/oder Nierenfunktionsstörung
Bei Patienten mit Leber- und/oder Nierenfunktionsstörung wurden keine speziellen Studien mit Aflibercept durchgeführt.

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

Ältere Patienten
Es sind keine speziellen Vorkehrungen erforderlich. Es gibt begrenzte Erfahrungen bei Patienten mit DMÖ, die älter als 75 Jahre sind.

Kinder und Jugendliche
Die Sicherheit und Wirksamkeit von Baiama sind bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren nicht erwiesen. Es gibt in den Anwendungsgebieten feuchte AMD, ZVV, VAV, DMÖ und mCNV keinen relevanten Nutzen von Aflibercept bei Kindern und Jugendlichen.

Art der Anwendung

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 Lidsperrer (oder ein vergleichbares Instrument) werden empfohlen.

Die Injektionskanüle wird 3,5-4,0 mm posterior zum Limbus in den Glaskörper eingebracht, dabei sollte der horizontale Meridian vermieden und in Richtung Bulbusmitte gezielt werden. Danach sollte das Injektionsvolumen von 0,05 ml injiziert werden; 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. Die Entnahme von mehr als einer Dosis aus der Durchstechflasche kann das Risiko einer Kontamination und nachfolgender Infektion erhöhen.

Die Durchstechflasche enthält mehr als die empfohlene Dosis von 2 mg Aflibercept (entsprechend 0,05 ml Injektionslösung). Das entnehmbare Volumen der Durchstechflasche ist die Menge, die aus der Durchstechflasche entnommen werden kann und nicht vollständig genutzt werden darf. Für die Baiama Durchstechflasche beträgt das entnehmbare Volumen mindestens 0,1 ml. **Die überschüssige Menge muss vor der Injektion der empfohlenen Dosis verworfen werden** (siehe Abschnitt 6.6).

Injektion des gesamten Volumens der Durchstechflasche könnte in einer Überdosierung resultieren. Um alle Luftbläschen und überschüssiges Arzneimittel zu entfernen, den Spritzenkolben langsam soweit eindrücken, bis der ebene Rand des Kolbens auf derselben Höhe ist wie die 0,05 ml Linie der Spritze (entsprechend 0,05 ml, d.h. 2 mg Aflibercept) (siehe Abschnitt 4.9 und 6.6).

Nicht verwendetes Produkt ist nach der Injektion zu verwerfen.

Zur Handhabung des Arzneimittels vor Verabreichung, siehe Abschnitt 6.6.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
Bestehende oder vermutete 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 Aflibercept, können zu einer Endophthalmitis, intraokularer Entzündung, rhegmatogener Netzhautablösung, Einriss der Netzhaut oder iatrogener traumatischer Katarakt führen (siehe Abschnitt 4.8). Bei der Anwendung von Aflibercept sind immer angemessene aseptische Injektionsmethoden anzuwenden. Des Weiteren sollten die Patienten innerhalb der ersten Woche nach der Injektion überwacht werden, um im Falle einer Infektion eine frühzeitige Behandlung zu ermöglichen. Die Patienten sollten instruiert werden, unverzüglich alle Symptome zu melden, die auf eine Endophthalmitis oder auf eines der oben aufgeführten Ereignisse hinweisen.

Die Durchstechflasche enthält mehr als die empfohlene Dosis von 2 mg Aflibercept (entsprechend 0,05 ml). Die überschüssige Menge muss vor der Anwendung verworfen werden (siehe Abschnitt 4.2 und 6.6).
Ein Ansteigen des Augeninnendrucks wurde innerhalb von 60 Minuten nach intravitrealen Injektionen, einschließlich derer mit Aflibercept, beobachtet (siehe Abschnitt 4.8). Besondere Vorsicht ist bei Patienten mit einem schlecht eingestellten Glaukom geboten (Baiama darf nicht injiziert werden, solange der Augeninnendruck bei ≥ 30 mmHg liegt). In allen Fällen müssen daher sowohl der Augeninnendruck als auch die Perfusion des Sehnervenkopfes überwacht und bei Bedarf angemessen behandelt werden.

Immunogenität
Da Baiama ein therapeutisches Protein ist, besteht die Möglichkeit einer Immunogenität (siehe Abschnitt 4.8). Patienten sollen 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 VEGF-Hemmung stehen können. Es gibt begrenzte Daten zur Sicherheit bei der Behandlung von Patienten mit ZVV, VAV, DMÖ oder mCNV, die innerhalb der letzten 6 Monate einen Schlaganfall oder transitorische ischämische Attacken oder einen Myokardinfarkt in der Vorgeschichte hatten. Die Behandlung entsprechender Patienten sollte mit Umsicht erfolgen.

Weitere Angaben
Wie bei anderen intravitrealen anti-VEGF-Behandlungen einer AMD, eines ZVV, eines VAV, eines DMÖ und einer mCNV gilt auch Folgendes:

- Die Sicherheit und Wirksamkeit einer gleichzeitigen Behandlung beider Augen mit Aflibercept wurde nicht systematisch untersucht (siehe Abschnitt 5.1). Falls beide Augen gleichzeitig behandelt werden, kann die systemische Exposition und damit das Risiko systemischer unerwünschter Ereignisse erhöht sein.
- Gleichzeitige Behandlung mit anderen anti-VEGF (vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor) Arzneimitteln
  Bisher liegen keine Erfahrungen zur gleichzeitigen Behandlung von Aflibercept mit anderen anti-VEGF Arzneimitteln (systemisch oder okular) vor.
- Zu den Risikofaktoren, die nach einer anti-VEGF-Therapie bei feuchter AMD zur Entwicklung eines retinalen Pigmentepitheleinrisses führen können, gehören großflächige und/oder hohe Abhebungen des retinalen Pigmentepithels. Zu Beginn einer Aflibercept-Therapie ist Vorsicht

bei Patienten geboten, die diese Risikofaktoren für das Auftreten von retinalen Pigmentepitheleinrissen aufweisen.

- Bei Patienten mit rhegmatogener Netzhautablösung oder Makulalöchern Grad 3 oder 4 sollte die Behandlung ausgesetzt werden.
- Im Falle eines Einrisses der Retina sollte die Behandlung unterbrochen und erst wieder aufgenommen werden, wenn der Riss adäquat verheilt ist.
- In folgenden Fällen sollte die Behandlung ausgesetzt und nicht vor dem nächsten geplanten Termin fortgesetzt werden:
  - bei Verminderung der bestmöglich korrigierten Sehschärfe (BCVA) von ≥ 30 Buchstaben im Vergleich zur zuletzt gemessenen Sehschärfe;
  - bei subretinaler Blutung, bei der das Zentrum der Fovea betroffen ist oder die Größe der Blutung ≥ 50 % der gesamten Läsion ausmacht.
- Die Behandlung sollte 28 Tage vor oder nach einem durchgeführten oder geplanten intraokularen Eingriff ausgesetzt werden.
- Aflibercept sollte während der Schwangerschaft nicht verabreicht werden, es sei denn der mögliche Nutzen überwiegt das potenzielle Risiko für den Fetus (siehe Abschnitt 4.6).
- Frauen im gebärfähigen Alter müssen während der Behandlung und für mindestens 3 Monate nach der letzten intravitrealen Injektion von Aflibercept eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden (siehe Abschnitt 4.6).
- Es gibt begrenzte Erfahrung bei der Behandlung von Patienten mit ischämischem ZVV und VAV. Bei Patienten mit den klinischen Anzeichen eines irreversiblen, ischämischen Visusverlustes ist die Behandlung nicht empfohlen.

Personengruppen mit begrenzten Daten
Es gibt nur begrenzte Erfahrungen bei der Behandlung von Personen mit einem aufgrund eines Typ I-Diabetes verursachten DMÖ oder bei Diabetikern mit einem HbA1c über 12 % oder mit proliferativer diabetischer Retinopathie.
Aflibercept wurde nicht untersucht bei Patienten mit aktiven systemischen Infektionen oder bei Patienten, die gleichzeitig andere Augenerkrankungen wie eine Netzhautablösung oder ein Makulaloch hatten. Es gibt ebenfalls keine Erfahrungen bei der Behandlung mit Aflibercept bei Diabetikern mit nicht eingestelltem Bluthochdruck. Der Arzt sollte das Fehlen dieser Informationen bei der Behandlung entsprechender Patienten berücksichtigen.

Es gibt keine Erfahrungen zur Behandlung einer mCNV mit Aflibercept bei nicht-asiatischen Patienten, bei Patienten mit vorbehandelter mCNV und bei Patienten mit extrafovealen Läsionen.

Information über sonstige Bestandteile
Dieses Arzneimittel enthält 0,015 mg Polysorbat 20 pro angewendete Dosis von 0,05 ml, entsprechend 0,3 mg/ml. Polysorbate können allergische Reaktionen hervorrufen.
Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Dosiereinheit, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt.

Eine kombinierte Anwendung einer photodynamischen Therapie (PDT) mit Verteporfin und Aflibercept wurde nicht untersucht, daher liegt hierzu kein Sicherheitsprofil vor.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter
Frauen im gebärfähigen Alter müssen während der Behandlung und für mindestens 3 Monate nach der letzten intravitrealen Injektion von Aflibercept eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden (siehe Abschnitt 4.4).

Schwangerschaft
Bisher liegen keine Erfahrungen mit der Anwendung von Aflibercept bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Embryo- und Fetotoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3).

Auch wenn die systemische Exposition nach einer okularen Anwendung sehr gering ist, sollte Aflibercept 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 Aflibercept nicht empfohlen.

Fertilität
Ergebnisse aus tierexperimentellen Studien mit hohen systemischen Expositionen weisen darauf hin, dass Aflibercept die männliche und weibliche Fertilität beeinträchtigen kann (siehe Abschnitt 5.3). Diese Auswirkungen sind nach einer okularen Anwendung und der daraus resultierenden geringen systemischen Exposition nicht zu erwarten.

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

Die Injektion von Aflibercept hat durch mögliche, vorübergehende Sehstörungen aufgrund der Injektion oder der Augenuntersuchung geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Patienten sollen solange kein Fahrzeug führen oder Maschinen bedienen, bis sich ihr Sehvermögen wieder ausreichend erholt hat.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

In den acht Phase III-Studien stellten insgesamt 3.102 Patienten die Sicherheitspopulation dar. Von diesen erhielten 2.501 Patienten die empfohlene Dosis von 2 mg.

Schwerwiegende okulare Nebenwirkungen im Studienauge, die mit dem Injektionsverfahren in Zusammenhang standen, traten bei weniger als 1 von 1.900 intravitrealen Injektionen mit Aflibercept auf. Diese beinhalteten Erblindung, Endophthalmitis, Netzhautablösung, traumatische Katarakt, Katarakt, Glaskörperblutung, Glaskörperabhebung und erhöhten Augeninnendruck (siehe Abschnitt 4.4.).

Die am häufigsten beobachteten Nebenwirkungen (bei mindestens 5 % der mit Aflibercept behandelten Patienten) waren Bindehautblutung (25 %), Einblutung in die Retina (11 %), verminderte Sehschärfe (11 %), Augenschmerzen (10 %), Katarakt (8 %), erhöhter Augeninnendruck (8 %), Glaskörperabhebung (7 %) und Glaskörpertrübungen (7 %).

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die unten aufgeführten Sicherheitsdaten schließen alle Nebenwirkungen ein, die in den acht Phase III-Studien in den Indikationen feuchte AMD, ZVV, VAV, DMÖ und mCNV auftraten und aller Wahrscheinlichkeit nach auf das Injektionsverfahren oder das Arzneimittel zurückzuführen sind.

Die Nebenwirkungen werden entsprechend der Systemorganklasse und der Häufigkeit gemäß folgender Konvention aufgelistet:

Sehr häufig (≥ 1/10), häufig (≥ 1/100, < 1/10), gelegentlich (≥ 1/1 000, < 1/100), selten (≥ 1/10 000, < 1/1 000), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Tabelle 1: Alle während der Behandlung aufgetretenen Arzneimittelnebenwirkungen, über die bei Patienten in Phase III Studien berichtet wurde (gepoolte Daten der Phase III Studien in den Indikationen feuchte AMD, ZVV, VAV, DMÖ und mCNV) oder aus Beobachtungen der Anwendung nach Markteinführung.

Systemorgan-klasse	**Häufigkeit**	**Nebenwirkung**
Erkrankungen des Immunsystems	Gelegentlich	Überempfindlichkeit***
Augen-erkrankungen	Sehr häufig	verminderte Sehschärfe, Einblutung in die Retina, Bindehautblutung, Augenschmerzen
	Häufig	Einriss des retinalen Pigmentepithels*, Abhebung des retinalen Pigmentepithels, Netzhautdegeneration, Glaskörperblutung, Katarakt, kortikale Katarakt, Kernkatarakt, subkapsuläre Katarakt, Hornhauterosion, Hornhautabrasion, Anstieg des Augeninnendrucks, verschwommenes Sehen, Glaskörpertrübungen, Glaskörperabhebung, Schmerzen an der Injektionsstelle, Fremdkörpergefühl im Auge, erhöhter Tränenfluss, Augenlidödem, Blutung an der Injektionsstelle, Keratitis punctata, Bindehauthyperämie, okulare Hyperämie
	Gelegentlich	Endophthalmitis**, Netzhautablösung, Netzhauteinriss, Iritis, Uveitis, Iridocyclitis, Linsentrübungen, Hornhautepitheldefekt, Reizung an der Injektionsstelle, abnorme Empfindung im Auge, Reizung des Augenlids, Schwebeteilchen in der Vorderkammer, Hornhautödem
	Selten	Erblindung, traumatische Katarakt, Vitritis, Hypopyon, retinale Vaskulitis
	Nicht bekannt	Skleritis****, retinale okklusive Vaskulitis****

* Zustände, von denen bekannt ist, dass sie mit einer feuchten AMD einhergehen. Nur in Studien zu feuchter AMD beobachtet.

** Kulturpositive und kulturnegative Endophthalmitis

*** Aus Beobachtungen der Anwendung nach Markteinführung Berichte von Überempfindlichkeit einschließlich Hautausschlag, Pruritus, Urtikaria und in Einzelfällen schwere anaphylaktische/anaphylaktoide Reaktionen.

**** Aus Berichten nach Markteinführung

Beschreibung einiger ausgesuchter Nebenwirkungen

Die Phase-III-Studien zur feuchten AMD zeigten eine erhöhte Inzidenz von Bindehautblutungen bei Patienten, die antithrombotische Arzneimittel erhielten. Diese erhöhte Inzidenz war zwischen den Patienten, die mit Ranibizumab und Aflibercept behandelt wurden, vergleichbar.

Arterielle thromboembolische Ereignisse (ATE) sind Nebenwirkungen, die möglicherweise mit der systemischen VEGF-Hemmung in Verbindung stehen. Es besteht ein theoretisches Risiko arterieller thromboembolischer Ereignisse inklusive Schlaganfall und Myokardinfarkt nach intravitrealer Anwendung von VEGF-Hemmern.

Eine geringe Inzidenzrate arterieller thromboembolischer Ereignisse wurde in klinischen Studien mit Aflibercept bei Patienten mit feuchter AMD, DMÖ, RVV und mCNV beobachtet.

Indikationsübergreifend wurde kein nennenswerter Unterschied zwischen Gruppen, die mit Aflibercept und den jeweiligen Vergleichsgruppen behandelt wurden, beobachtet.

Wie bei allen therapeutischen Proteinen besteht auch bei Baiama ein Potential für Immunreaktionen.

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 über die nachstehend aufgeführten nationalen Meldesysteme anzuzeigen.

Deutschland
Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
Abt. Pharmakovigilanz
Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3
D-53175 Bonn
Website: http://www.bfarm.de

Österreich
Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen
Traisengasse 5
1200 WIEN
ÖSTERREICH
Fax: + 43 (0) 50 555 36207
Website: http://www.basg.gv.at/

4.9 Überdosierung

In klinischen Studien wurden monatliche Dosen von bis zu 4 mg angewendet und in Einzelfällen kam es zu Überdosierungen mit 8 mg.

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 Abschnitt 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.

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.

Baiama ist ein biologisch / biotechnologisch hergestelltes Arzneimittel, das im Wesentlichen einem bereits zugelassenen Arzneimittel gleicht. Ausführliche Informationen sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur https://www.ema.europa.eu verfügbar.

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, welches 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. Bei diesen Prozessen kann es zwischen PlGF und VEGF-A zu Synergieeffekten kommen. Weiter ist bekannt, dass PlGF die Leukozyteninfiltration und vaskuläre Entzündungen fördert.

Pharmakodynamische Wirkungen

Feuchte AMD

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

Bei mit Aflibercept behandelten Patienten (initial 3 Injektionen im monatlichen Abstand, gefolgt von einer Injektion alle 2 Monate) verringerte sich die zentrale Netzhautdicke [CRT] schon kurz nach Behandlungsbeginn und die mittlere CNV-Läsionsgröße verringerte sich, was sich mit den Ergebnissen von 0,5 mg Ranibizumab monatlich deckt.

In der VIEW1-Studie wurde bei beiden Studiengruppen eine mittlere Abnahme der CRT mit Hilfe der optischen Kohärenztomografie (OCT) gemessen (in Woche 52: -130 Mikrometer bei 2 mg Aflibercept alle zwei Monate bzw. -129 Mikrometer bei 0,5 mg Ranibizumab monatlich). Bei beiden Studiengruppen der VIEW2-Studie wurden in Woche 52 ebenfalls eine mittlere Abnahme der CRT mit Hilfe der OCT gemessen (-149 Mikrometer bei 2 mg Aflibercept alle zwei Monate bzw. -139 Mikrometer bei 0,5 mg Ranibizumab monatlich). Die Reduktion der CNV-Größe und die Abnahme der CRT wurden im zweiten Jahr der Studien weitgehend beibehalten.

Die ALTAIR-Studie wurde bei japanischen Patienten mit therapienaiver feuchter AMD durchgeführt und zeigte ähnliche Ergebnisse wie die VIEW-Studien mit 3 initialen monatlichen Injektionen von 2 mg Aflibercept, gefolgt von einer Injektion alle 2 Monate. Anschließend wurde die Behandlung entsprechend einem „Treat and Extend"-Schema mit variablen Behandlungsintervallen (2-wöchige oder 4-wöchige Anpassungsschritte) bis zu einem maximalen 16 Wochen Intervall nach vorspezifizierten Kriterien fortgesetzt. In Woche 52 wurde eine mittlere Abnahme der CRT mit Hilfe der OCT von -134,4 und -126,1 Mikrometer für die Gruppe mit 2-wöchigen bzw. 4-wöchigen Anpassungsschritten gemessen. Der Anteil der Patienten ohne Flüssigkeit, im OCT gemessen, betrug 68,3 % bzw. 69,1 % in Woche 52 in der Gruppe mit 2-wöchigen bzw. 4-wöchigen Anpassungsschritten. Die Reduktion der CRT wurde in beiden Behandlungsarmen im zweiten Jahr der ALTAIR-Studie im Allgemeinen aufrecht erhalten.

In der ARIES-Studie wurde die Nicht-Unterlegenheit eines 2 mg Aflibercept „Treat and Extend" Dosierungsschemas untersucht, das unmittelbar nach der Anwendung von drei initialen Injektionen im monatlichen Abstand und einer weiteren Injektion nach 2 Monaten initiiert wurde, und mit einem „Treat and Extend" Dosierungsschema verglichen, das nach einjähriger Behandlung initiiert wurde. Bei Patienten, die im Verlauf der Studie mindestens einmal eine häufigere als die Q8-Dosierung benötigten, blieb die CRT weiterhin höher. Jedoch war die mittlere Abnahme der CRT vom Ausgangswert bis Woche 104 -160,4 Mikrometer, vergleichbar mit den Patienten, die mit Q8 oder weniger häufigen Intervallen behandelt wurden.

Makulaödem infolge eines ZVV und eines VAV

Beim ZVV und VAV tritt eine Ischämie der Netzhaut auf, welche zur Freisetzung von VEGF führt, dies wiederum bedingt eine Destabilisierung der tight junctions und fördert die Proliferation von Endothelzellen. Eine Hochregulierung von VEGF ist mit dem Zusammenbruch der Blut-Netzhaut-Schranke, erhöhter vaskulärer Permeabilität, einem retinalen Ödem und Neovaskularisation assoziiert.

In Patienten, die mit 6 aufeinander folgenden monatlichen Injektionen von 2 mg Aflibercept behandelt wurden, wurde eine beständige, schnelle und deutliche morphologische Verbesserung (ermittelt durch Verbesserung der mittleren CRT) beobachtet. In Woche 24 war die Reduktion der CRT statistisch der jeweiligen Kontrollgruppe in allen drei Studien überlegen (COPERNICUS bei ZVV: -457 vs. -145 Mikrometer; GALILEO bei ZVV: -449 vs. -169 Mikrometer; VIBRANT bei VAV: -280 vs. -128 Mikrometer).
Die Abnahme der CRT im Vergleich zum Ausgangswert wurde bis zum Ende jeder Studie (Woche 100 in COPERNICUS, Woche 76 in GALILEO und Woche 52 in VIBRANT) aufrechterhalten.

Diabetisches Makulaödem

Das diabetische Makulaödem entsteht infolge einer diabetischen Retinopathie und zeichnet sich durch eine erhöhte Gefäßpermeabilität und Schädigung der Netzhautkapillaren aus, was zu einem Verlust der Sehschärfe führen kann. Mit Aflibercept behandelte Patienten, die in der Mehrzahl als Typ II-Diabetiker eingestuft wurden, wurde ein schnelles und deutliches Ansprechen der Netzhautmorphologie (CRT, DRSS-Auswertung) beobachtet.

In den Studien VIVID^{DME} und VISTA^{DME} wurden bei mit Aflibercept behandelten Patienten statistisch signifikant größere mittlere Abnahmen der CRT vom Ausgangswert beobachtet als bei Patienten der Laserkontrolle. Diese betrugen in Woche 52 -192,4 bzw. -183,1 Mikrometer in den Aflibercept 2Q8-Gruppen und -66,2 bzw. -73,3 Mikrometer in den Kontrollgruppen. Die Abnahmen der Netzhautdicke wurden in Woche 100 mit -195,8 bzw. -191,1 Mikrometer in den Aflibercept 2Q8-Gruppen und -85,7 bzw. -83,9 Mikrometer in den Kontrollgruppen aufrechterhalten.
Als Indikator für den Effekt auf die zugrundeliegende diabetische Retinopathie wurde eine Verbesserung um ≥ 2 Stufen im DRSS in VIVID^{DME} und VISTA^{DME} in vorspezifizierter Art und Weise ausgewertet. Der Wert auf der DRSS-Skala konnte bei 73,7 % der Patienten in VIVID^{DME} und 98,3 % der Patienten in VISTA^{DME} eingestuft werden. In Woche 52 verzeichneten 27,7 % bzw. 29,1 % in den Aflibercept 2Q8-Gruppen und 7,5 % bzw. 14,3 % in den Kontrollgruppen eine Verbesserung um ≥ 2 Stufen im DRSS. In Woche 100 waren die entsprechenden Anteile 32,6 % bzw. 37,1 % in den Aflibercept 2Q8-Gruppen und 8,2 % bzw. 15,6 % in den Kontrollgruppen.

In der VIOLET-Studie wurden drei verschiedene Dosierungsschemata von Aflibercept 2 mg zur Behandlung des diabetischen Makulaödems nach einer mindestens einjährigen Behandlung mit kontinuierlichen Intervallen verglichen. Dabei wurde die Behandlung mit 5 aufeinanderfolgenden monatlichen Dosen initiiert, gefolgt von einer Dosis alle 2 Monate. In Woche 52 und Woche 100 der Studie, d.h. im zweiten und dritten Behandlungsjahr, waren die mittleren Veränderungen der CRT für das „Treat and Extend“ (2T&E)-, *pro re nata* (2PRN)- bzw. 2Q8 Dosierungsschema mit -2,1, 2,2 und -18,8 Mikrometer in Woche 52 und 2,3, -13,9 und -15,5 Mikrometer in Woche 100 klinisch ähnlich.

Myope choroidale Neovaskularisation

Myope choroidale Neovaskularisation (mCNV) ist eine häufige Ursache für Sehverschlechterung bei Erwachsenen mit pathologischer Myopie. Sie entwickelt sich im Rahmen von Wundheilungsreaktionen infolge von Rissen der Bruch`schen Membran und stellt das schwerwiegendste das Sehvermögen bedrohende Ereignis im Rahmen der pathologischen Myopie dar.

Bei mit Aflibercept behandelten Patienten der MYRROR Studie (initial eine Injektion, zusätzliche Injektionen bei anhaltender Erkrankung oder Wiederauftreten) nahm die CRT schon kurz nach

Behandlungsbeginn ab. Dieser Effekt zeigte sich in Woche 24 zugunsten von Aflibercept (-79 Mikrometer in der Aflibercept-Gruppe und -4 Mikrometer in der Kontrollgruppe). Bis Woche 48 konnte der Effekt von Aflibercept aufrechterhalten werden. Zusätzlich verringerte sich die mittlere CNV Läsionsgröße.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Feuchte AMD

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Aflibercept wurde in zwei randomisierten, multizentrischen, doppelmaskierten, aktiv kontrollierten Studien bei Patienten mit feuchter AMD (VIEW1 und VIEW2) untersucht, wobei insgesamt 2.412 Patienten behandelt und der Wirksamkeit entsprechend ausgewertet wurden (1.817 bei Aflibercept). Das Alter der Patienten reichte von 49 bis 99 Jahren, mit einem durchschnittlichen Alter von 76 Jahren. In diesen klinischen Studien waren ungefähr 89 % (1.616/1.817) der Patienten, die in eine der Aflibercept-Behandlungsgruppen randomisiert wurden, 65 Jahre oder älter und ungefähr 63 % (1.139/1.817) waren 75 Jahre oder älter. In jeder Studie wurden die Patienten randomisiert in einem 1:1:1:1 Verhältnis einem von 4 Dosierungsschemata zugeordnet:

1) Anwendung von 2 mg Aflibercept alle 8 Wochen, nach initial 3 Injektionen im monatlichen Abstand (Aflibercept 2Q8);
2) Anwendung von 2 mg Aflibercept alle 4 Wochen (Aflibercept 2Q4);
3) Anwendung von 0,5 mg Aflibercept alle 4 Wochen (Aflibercept 0,5Q4); und
4) Anwendung von 0,5 mg Ranibizumab alle 4 Wochen (Ranibizumab 0,5Q4).

Im zweiten Studienjahr wurde bei den Patienten weiter die bei Studienbeginn randomisiert zugeteilte Dosis angewendet, allerdings basierend auf einem veränderten Dosierungsschema unter Berücksichtigung der funktionellen und morphologischen Wiederbehandlungskriterien und ein durch ein Protokoll definiertes maximales Dosierungsintervall von 12 Wochen.

In beiden Studien entsprach der primäre Wirksamkeitsendpunkt dem Anteil Patienten des Per-Protokoll-Sets, deren Sehvermögen erhalten blieb, d.h. der Visusverlust von weniger als 15 Buchstaben in Woche 52 im Vergleich zum Ausgangswert.

In der VIEW1-Studie blieb in Woche 52 bei 95,1 % der Patienten der Aflibercept 2Q8-Gruppe das Sehvermögen im Vergleich zu 94,4 % der Patienten der Ranibizumab 0,5Q4-Gruppe erhalten. In der VIEW2-Studie blieb in Woche 52 bei 95,6 % der Patienten der Aflibercept 2Q8-Behandlungsgruppe das Sehvermögen im Vergleich zu 94,4 % der Patienten der Ranibizumab 0,5Q4-Gruppe erhalten. In beiden Studien war Aflibercept der gegenüber der Ranibizumab 0,5Q4-Gruppe nicht unterlegen und klinisch äquivalent.

Ausführliche Ergebnisse der kombinierten Analyse beider Studien sind in nachfolgender Tabelle 2 und Abbildung 1 zu finden.

Tabelle 2: Wirksamkeitsendpunkte in Woche 52 (Primäre Analyse) und Woche 96; kombinierte Daten der VIEW1 und VIEW2 Studien[B)]

Wirksamkeitsendpunkt	**Aflibercept 2Q8[E)]** (2 mg Aflibercept alle 8 Wochen, nach initial 3 Injektionen im monatlichen Abstand) **(N = 607)**		**Ranibizumab 0,5Q4** (0,5 mg Ranibizumab alle 4 Wochen) **(N = 595)**	
	Woche 52	Woche 96	Woche 52	Woche 96
Mittlere Anzahl an Injektionen seit Studienstart	7,6	11,2	12,3	16,5
Mittlere Anzahl an Injektionen (von Woche 52 bis 96)		4,2		4,7
Anteil der Patienten mit einem Verlust von < 15 Buchstaben im Vergleich zum Ausgangswert (PPS[A)])	95,33 %[B)]	92,42 %	94,42 %[B)]	91,60 %
Differenz[C)] (95 % KI)[D)]	0,9 % (-1,7; 3,5)[F)]	0,8 % (-2,3; 3,8)[F)]		
Mittlere Veränderung der BCVA, ermittelt durch ETDRS[A)] Buchstabenergebnisse im Vergleich zum Ausgangswert	8,40	7,62	8,74	7,89
Differenz entsprechend LS[A)] Änderung des Mittelwertes (ETDRS-Buchstaben)[C)] (95 % KI)[D)]	-0,32 (-1,87, 1,23)	-0,25 (-1,98, 1,49)		
Anteil Patienten mit einem Gewinn von ≥ 15 Buchstaben im Vergleich zum Ausgangswert	30,97 %	33,44 %	32,44 %	31,60 %
Differenz[C)] (95 % KI)[D)]	-1,5 % (-6,8, 3,8)	1,8 % (-3,5, 7,1)		

[A)] BCVA: Best Corrected Visual Acuity (Bestkorrigierte Sehschärfe)
ETDRS: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study
LS: Kleinstquadrat-Mittelwerte berechnet aus ANCOVA
PPS: Per Protokoll Set

[B)] Full-Analysis-Set (FAS), Last Observation Carried Forward (LOCF) für alle Analysen außer Anteil der Patienten mit intakter Sehschärfe in Woche 52, was dem PPS entspricht

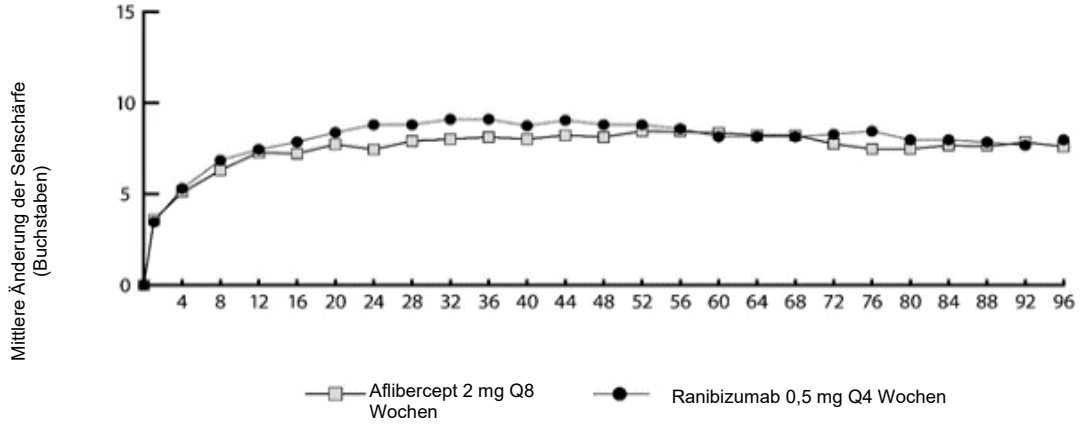
[C)] Die Differenz ist der Wert aus der Aflibercept-Gruppe minus dem Wert aus der Ranibizumab-Gruppe. Ein positiver Wert favorisiert Aflibercept.

[D)] Konfidenzintervall (KI) approximativ mit der Normalverteilung berechnet

[E)] Nach initial 3 Injektionen im monatlichen Abstand

[F)] Ein Konfidenzintervall, das komplett oberhalb -10 % liegt, weist auf eine Nicht-Unterlegenheit von Aflibercept bezüglich Ranibizumab hin

Abbildung 1. Mittlere Änderung der Sehschärfe zwischen Ausgangswert und Woche 96 für die kombinierten Daten der Studien View1 und View2



In einer Analyse der kombinierten Daten von VI Wochen W2 zeigte Aflibercept im Vergleich zum Ausgangswert klinisch relevante Änderungen beim vorbestimmten sekundären Wirksamkeitsendpunkt National Eye Institute Visual Function Questionnaire (NEI VFQ-25) ohne klinisch bedeutsame Unterschiede zu Ranibizumab. Das Ausmaß dieser Änderungen war mit denen veröffentlichter Studien vergleichbar und entsprach einer Verbesserung von 15 Buchstaben der bestkorrigierten Sehschärfe (BCVA).

Im zweiten Studienjahr konnte die Wirksamkeit bis zur Abschlussuntersuchung in Woche 96 aufrechterhalten werden. 2-4 % der Patienten erhielten alle Injektionen in monatlichem Abstand, ein Drittel der Patienten benötigte zumindest eine Injektion in monatlichem Abstand.

Eine Abnahme der mittleren CNV-Fläche war in beiden Studien bei allen Dosierungsgruppen erkennbar.

Die Ergebnisse zur Wirksamkeit bei allen auswertbaren Untergruppen (z. B. Alter, Geschlecht, Rasse, Ausgangswert Sehschärfe, Läsionstyp, Läsionsgröße) jeder Studie und der Gesamtanalyse stimmten mit den Ergebnissen aus der Gesamtpopulation überein.

ALTAIR war eine 96-wöchige multizentrische, randomisierte, offene Studie bei 247 japanischen Patienten mit therapienaiver feuchter AMD, welche die Wirksamkeit und Sicherheit von Aflibercept mit zwei verschiedenen Intervallen (2 Wochen und 4 Wochen) eines „Treat and Extend“ Dosierungsschemas untersucht.

Alle Patienten erhielten drei aufeinander folgende monatliche Injektionen von 2 mg Aflibercept, gefolgt von einer Injektion alle 2 Monate. In Woche 16 wurden die Patienten 1:1 in zwei Behandlungsgruppen randomisiert: 1) Aflibercept „Treat and Extend“ mit 2-wöchigen Anpassungsschritten und 2) Aflibercept „Treat and Extend“ mit 4-wöchigen Anpassungsschritten. Die Verlängerung oder Verkürzung des Behandlungsintervalls wurde basierend auf visuellen und/oder anatomischen, durch ein Protokoll definierte Kriterien entschieden, wobei das maximale Behandlungsintervall 16 Wochen für beide Gruppen betrug.

Der primäre Wirksamkeitsendpunkt war die mittlere Veränderung der BCVA in Woche 52 im Vergleich zum Ausgangswert. Die sekundären Wirksamkeitsendpunkte waren der Anteil der Patienten, die ≥ 15 Buchstaben nicht verloren haben, und der Anteil der Patienten, die mindestens 15 Buchstaben der BCVA im Vergleich zum Ausgangswert bis zur Woche 52 gewonnen haben.

In Woche 52 gewannen die Patienten im Behandlungsarm mit 2-wöchigen Anpassungsschritten durchschnittlich 9,0 Buchstaben im Vergleich zum Ausgangswert gegenüber 8,4 Buchstaben in der Gruppe mit 4-wöchigen Anpassungsschritten [LS Mittelwertdifferenz in Buchstaben (95 % KI): -0,4 (-3,8, 3,0), ANCOVA]. Der Anteil der Patienten, die nicht ≥ 15 Buchstaben in den beiden Behandlungsarmen verloren haben, war ähnlich (96,7 % in der Gruppe mit 2-wöchigen und

95,9 % in der Gruppe mit 4-wöchigen Anpassungsschritten). Der Anteil der Patienten, die in Woche 52 ≥ 15 Buchstaben gewonnen haben, betrug 32,5 % in der Gruppe mit 2-wöchigen Anpassungsschritten und 30,9 % in der Gruppe mit 4-wöchigen Anpassungsschritten. Der Anteil der Patienten, bei denen sich das Behandlungsintervall auf 12 Wochen oder darüber hinaus verlängerte, lag bei 42,3 % in der Gruppe mit 2-wöchigen Anpassungsschritten und 49,6 % in der Gruppe mit 4-wöchigen Anpassungsschritten. Darüber hinaus wurden in der Gruppe mit 4-wöchigen Anpassungsschritten bei 40,7 % der Patienten die Intervalle auf 16 Wochen ausgedehnt. Beim letzten Besuch bis Woche 52 hatten 56,8 % und 57,8 % der Patienten in der Gruppe mit 2-wöchigen bzw. 4-wöchigen Anpassungsschritten ihre nächste Injektion im 12 Wochen Intervall oder darüber hinaus geplant.

Im zweiten Jahr der Studie wurde die Wirksamkeit im Allgemeinen bis einschließlich der letzten Bewertung in Woche 96 aufrecht erhalten, mit einem durchschnittlichen Gewinn von 7,6 Buchstaben für die Gruppe mit 2-wöchigen Anpassungsschritten und 6,1 Buchstaben für die Gruppe mit 4-wöchigen Anpassungsschritten. Der Anteil der Patienten, die ihr Behandlungsintervall auf 12 Wochen oder darüber hinaus verlängerten, betrug 56,9 % in der Gruppe mit 2-wöchigen Anpassungsschritten und 60,2 % in der Gruppe mit 4-wöchigen Anpassungsschritten. Beim letzten Besuch vor Woche 96 hatten 64,9 % und 61,2 % der Patienten in der Gruppe mit 2-wöchigen bzw. 4-wöchigen Anpassungsschritten ihre nächste Injektion im Abstand von 12 Wochen oder darüber hinaus geplant. Im zweiten Jahr der Behandlung erhielten die Patienten sowohl in der Gruppe mit 2-wöchigen als auch 4-wöchigen Anpassungsschritten durchschnittlich 3,6 bzw. 3,7 Injektionen. Über die 2-jährige Behandlungsdauer erhielten die Patienten durchschnittlich 10,4 Injektionen.

Das okulare und systemische Sicherheitsprofil war den Zulassungsstudien VIEW1 und VIEW2 ähnlich.

ARIES war eine 104-wöchige multizentrische, randomisierte, offene, aktiv-kontrollierte Studie bei 269 Patienten mit therapienaiver feuchter AMD, welche die Nicht-Unterlegenheit in Bezug auf Wirksamkeit und Sicherheit untersuchte. Dabei wurde ein „Treat and Extend“ Dosierungsschema, das nach drei aufeinanderfolgenden monatlichen Dosen, gefolgt von einer Verlängerung auf ein 2-monatiges Behandlungsintervall, initiiert wurde, mit einem „Treat and Extend“ Dosierungsschema, das nach dem ersten Behandlungsjahr initiiert wurde, verglichen.

Die ARIES-Studie untersuchte auch den Anteil der Patienten, die nach der Entscheidung des Prüfarztes eine häufigere Behandlung als alle 8 Wochen benötigten. Von den 269 Patienten erhielten 62 Patienten mindestens einmal im Verlauf der Studie eine häufigere Dosierung. Diese Patienten verblieben in der Studie und erhielten nach bester klinischer Beurteilung durch den Prüfarzt eine Behandlung, jedoch nicht häufiger als alle 4 Wochen. Die Behandlungsintervalle dieser Patienten konnten danach wieder verlängert werden. Das durchschnittliche Behandlungsintervall nach der Entscheidung für eine häufigere Behandlung betrug 6,1 Wochen. In Woche 104 war die BCVA bei den Patienten, die im Verlauf der Studie mindestens einmal häufiger behandelt werden mussten, niedriger im Vergleich zu Patienten, bei denen dies nicht der Fall war. Die mittlere Veränderung der BCVA im Vergleich zum Ausgangswert bis zum Ende der Studie betrug +2,3 ± 15,6 Buchstaben. Von den häufiger behandelten Patienten blieb bei 85,5 % das Sehvermögen erhalten, d. h. sie verloren weniger als 15 Buchstaben, 19,4 % gewannen 15 Buchstaben oder mehr. Die Sicherheitsdaten der Patienten, die häufiger als alle 8 Wochen behandelt wurden, waren mit den Sicherheitsdaten in VIEW 1 und VIEW 2 vergleichbar.

Makulaödem infolge eines ZVV

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Aflibercept wurde in zwei randomisierten, multizentrischen, doppelmaskierten, Scheininjektions-kontrollierten Studien bei Patienten mit Makulaödem infolge eines ZVV (COPERNICUS und GALILEO) untersucht, wobei insgesamt 358 Patienten behandelt und hinsichtlich der Wirksamkeit ausgewertet wurden (217 bei Aflibercept). Das Alter der Patienten reichte von 22 bis 89 Jahren, mit einem durchschnittlichen Alter von 64 Jahren. In den ZVV-Studien waren ungefähr 52 % (112/217) der Patienten, die in die Aflibercept-Behandlungsgruppe randomisiert wurden, 65 Jahre alt oder älter und ungefähr 18 % (38/217) waren 75 Jahre alt oder älter. In beiden

Studien wurden die Patienten in einem 3:2 Verhältnis entweder einer Anwendung von 2 mg Aflibercept alle 4 Wochen (2Q4) oder der Kontrollgruppe mit Scheininjektionen alle 4 Wochen randomisiert zugeordnet. Beide Studienarme erhielten je 6 Injektionen.

Nach 6 aufeinander folgenden monatlichen Injektionen erhielten Patienten eine Behandlung nur, wenn sie die vorspezifizierten Wiederbehandlungskriterien erfüllten, ausgenommen Patienten der Kontrollgruppe in der GALILEO-Studie, die bis Woche 52 weiterhin Scheininjektionen erhielten (Kontrolle zur Kontrolle). Von diesem Zeitpunkt an wurden alle Patienten behandelt, wenn die vorspezifizierten Kriterien erfüllt waren.

In beiden Studien entsprach der primäre Wirksamkeitsendpunkt dem Anteil Patienten, die mindestens 15 Buchstaben im BCVA in Woche 24 im Vergleich zum Ausgangswert gewannen. Eine sekundäre Wirksamkeitsvariable war die Änderung der Sehschärfe in Woche 24 im Vergleich zum Ausgangswert.

In beiden Studien war der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen statistisch signifikant zugunsten von Aflibercept. Die maximale Verbesserung der Sehschärfe wurde nach 3 Monaten erreicht, mit nachfolgender Stabilisierung der Sehschärfe und CRT bis Monat 6. Der statistisch signifikante Unterschied blieb bis Woche 52 hindurch erhalten.

Ausführliche Ergebnisse der Analyse beider Studien sind in nachfolgender Tabelle 3 und Abbildung 2 zu finden.

Tabelle 3: Wirksamkeitsendpunkte in Woche 24, Woche 52 und Woche 76/100 (vollständiges Analyseset mit LOCF[C)]) in den Studien COPERNICUS und GALILEO

Wirksamkeitsendpunkt	COPERNICUS						GALILEO					
	24 Wochen		52 Wochen		100 Wochen		24 Wochen		52 Wochen		76 Wochen	
	Aflibercept 2 mg Q4 (N = 114)	Kontrolle (N = 73)	Aflibercept 2 mg (N = 114)	Kontrolle[E)] (N = 73)	Aflibercept[F)] 2 mg (N = 114)	Kontrolle[E,F)] (N = 73)	Aflibercept 2 mg Q4 (N = 103)	Kontrolle (N = 68)	Aflibercept 2 mg (N = 103)	Kontrolle (N = 68)	Aflibercept[G)] 2 mg (N = 103)	Kontrolle[G)] (N = 68)
Anteil Patienten mit einem Gewinn von ≥ 15 Buchstaben im Vergleich zum Ausgangswert	56 %	12 %	55 %	30 %	49,1 %	23,3 %	60 %	22 %	60 %	32 %	57,3 %	29,4 %
Gewichtete Differenz[A,B, E)] (95 % KI) p-Wert	44,8 % (33,0, 56,6) p < 0,0001		25,9 % (11,8, 40,1) p = 0,0006		26,7 % (13,1, 40,3) p = 0,0003		38,3 % (24,4, 52,1) p < 0,0001		27,9 % (13,0, 42,7) p = 0,0004		28,0 % (13,3, 42,6) p = 0,0004	
Mittlere Veränderung der BCVA[C)], ermittelt durch Anzahl ETDRS[C)] Buchstaben im Vergleich zum Ausgangswert (SD)	17,3 (12,8)	-4,0 (18,0)	16,2 (17,4)	3,8 (17,1)	13,0 (17,7)	1,5 (17,7)	18,0 (12,2)	3,3 (14,1)	16,9 (14,8)	3,8 (18,1)	13,7 (17,8)	6,2 (17,7)
Differenz im mittleren LS[A,C,D,E)] (95 % KI) p-Wert	21,7 (17,4, 26,0) p < 0,0001		12,7 (7,7, 17,7) p < 0,0001		11,8 (6,7, 17,0) p < 0,0001		14,7 (10,8, 18,7) p < 0,0001		13,2 (8,2, 18,2) p < 0,0001		7,6 (2,1, 13,1) p = 0,0070	

A) Differenz ist Aflibercept 2 mg Q4 minus Kontrolle

B) Differenz und Konfidenzintervall (KI) werden mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Test (CMH) berechnet, adjustiert für Regionen (Amerika vs. Rest der Welt für COPERNICUS und Europa vs. Asien/Pazifik für GALILEO) und Kategorie Ausgangswert BCVA (> 20/200 und ≤ 20/200)

C) BCVA: Best Corrected Visual Acuity (Bestkorrigierte Sehschärfe)
ETDRS: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study
LOCF: Last Observation Carried Forward
SD: Standardabweichung
LS: Kleinstquadrat-Mittelwerte abgeleitet aus ANCOVA

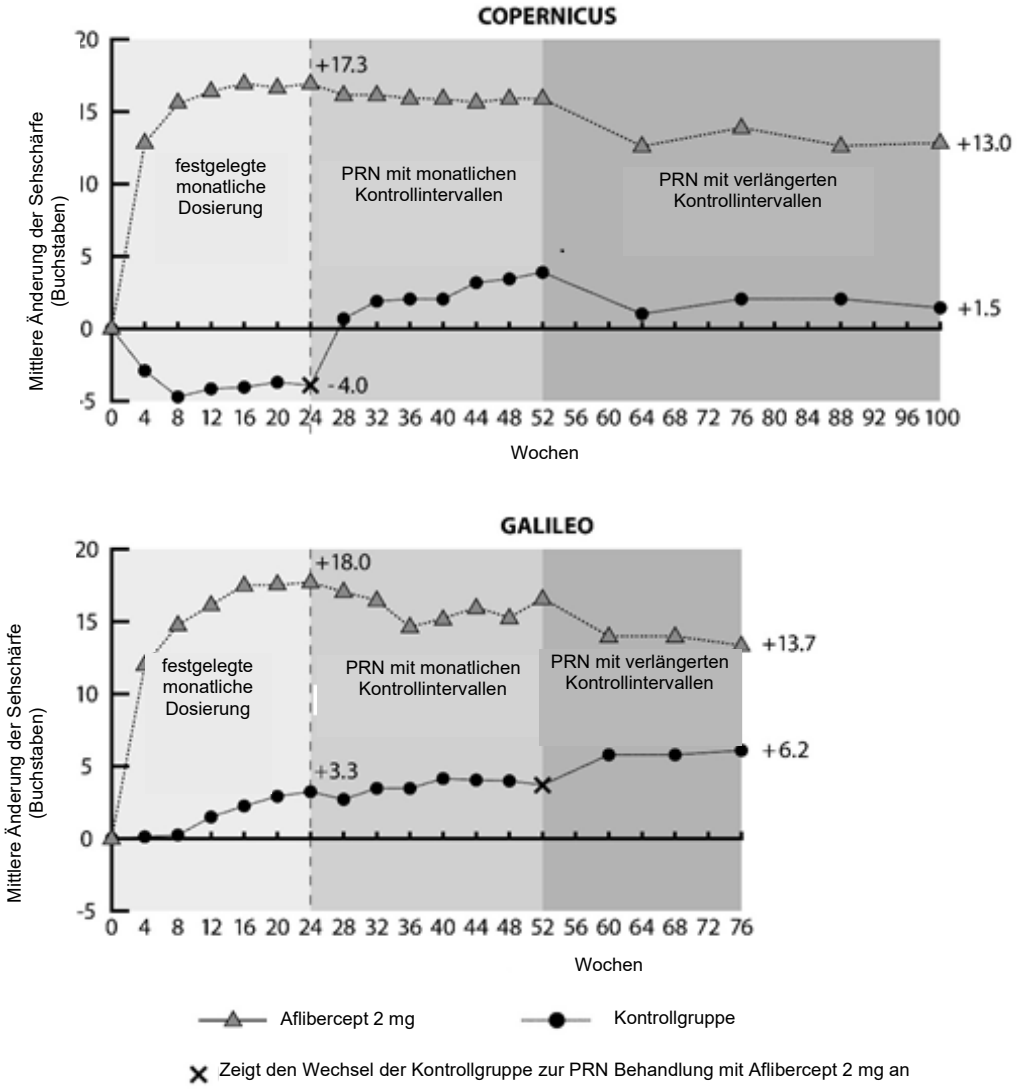
D) LS Kleinstquadrat-Mittelwert und Konfidenzintervall (KI) basierend auf einem ANCOVA Model mit den Faktoren Behandlungsgruppe, Region (Amerika vs. Rest der Welt für COPERNICUS und Europa vs. Asien/Pazifik für GALILEO) und Kategorien BCVA Ausgangswert (> 20/200 und ≤ 20/200)

E) In der COPERNICUS Studie konnten Patienten der Kontrollgruppe Aflibercept alle 4 Wochen von Woche 24 bis 52 nach Bedarf erhalten; Kontrolluntersuchungen fanden alle 4 Wochen statt

F) In der COPERNICUS Studie erhielten sowohl Patienten der Kontrollgruppe als auch Aflibercept 2 mg Patienten Aflibercept 2 mg nach Bedarf alle 4 Wochen beginnend ab Woche 52 bis Woche 96; Kontrolluntersuchungen waren vierteljährlich vorgeschrieben, konnten aber bis zu 4 wöchentlich stattfinden

G) In der GALILEO Studie erhielten sowohl Patienten der Kontrollgruppe als auch Aflibercept 2 mg Patienten Aflibercept 2 mg nach Bedarf alle 8 Wochen beginnend ab Woche 52 bis Woche 68; Kontrolluntersuchungen waren alle 8 Wochen vorgeschrieben.

Abbildung 2: Durchschnittliche Veränderung der Sehschärfe vom Ausgangswert zu Woche 76/100 nach Behandlungsgruppen für die COPERNICUS und GALILEO Studien (vollständiges Analyseset)



In der GALILEO Studie hatten 86,4 % (n = 89) der Aflibercept-Gruppe und 79,4 % (n = 54) der Scheinbehandlungsgruppe einen ZVV Perfusionsstatus zur Ausgangsmessung. In Woche 24 waren es 91,8 % (n = 89) in der Aflibercept-Gruppe und 85,5 % (n = 47) in der Scheinbehandlungsgruppe. Dieser Anteil wurde in Woche 76 mit 84,3 % (n = 75) in der Aflibercept-Gruppe und 84,0 % (n = 42) in der Scheinbehandlungsgruppe aufrechterhalten.

In der COPERNICUS Studie hatten 67,5 % (n = 77) der Aflibercept-Gruppe und 68,5 % (n = 50) der Scheinbehandlungsgruppe einen ZVV Perfusionsstatus zur Ausgangsmessung. In Woche 24 waren es 87,4 % (n = 90) in der Aflibercept-Gruppe und 58,6 % (n = 34) in der Scheinbehandlungsgruppe. Dieser Anteil wurde in Woche 100 mit 76,8 % (n = 76) in der Aflibercept-Gruppe und 78 % (n = 39) in der Scheinbehandlungsgruppe aufrechterhalten. Ab Woche 24 konnten Patienten der Scheinbehandlungsgruppe eine Behandlung mit Aflibercept erhalten.

In den Subgruppen nach Perfusionsstatus (unterteilt bei Ausgangsmessung in perfundiert/nicht perfundiert) war die positive Wirkung einer Aflibercept-Behandlung vergleichbar. Behandlungseffekte in allen auswertbaren Subgruppen (z. B. Alter, Geschlecht, Rasse, Ausgangswert der Sehschärfe, ZVV Dauer) in jeder Studie waren im Allgemeinen konsistent mit den Ergebnissen der Gesamtpopulation.

In der kombinierten Analyse der Daten von GALILEO und COPERNICUS konnten durch Aflibercept bedingte klinisch relevante Veränderungen im Vergleich zum Ausgangswert hinsichtlich des vorspezifizierten sekundären Wirksamkeitsendpunktes National Eye Institute Visual Function Questionnaire (NEI VFQ-25) gezeigt werden. Das Ausmaß dieser Änderungen war mit denen veröffentlichter Studien vergleichbar und entsprach einer Verbesserung von 15 Buchstaben der bestkorrigierten Sehschärfe (BCVA).

Makulaödem infolge eines VAV

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Aflibercept wurde in einer randomisierten, multizentrischen, doppelmaskierten, aktiv kontrollierten Studie bei Patienten mit Makulaödem infolge eines VAV, inklusive hemisphärischer VAV (VIBRANT), untersucht. Insgesamt wurden 181 Patienten behandelt und waren hinsichtlich der Wirksamkeit auswertbar (91 mit Aflibercept). Das Alter der Patienten reichte von 42 bis 94 Jahren, mit einem durchschnittlichen Alter von 65 Jahren. In der VAV-Studie waren ungefähr 58 % (53/91) der Patienten, die in die Aflibercept-Behandlungsgruppe randomisiert wurden, 65 Jahre alt oder älter und ungefähr 23 % (21/91) waren 75 Jahre alt oder älter. In der Studie wurden die Patienten in einem 1:1 Verhältnis randomisiert, entweder zu 2 mg Aflibercept verabreicht alle 8 Wochen nach 6 initialen monatlichen Injektionen oder zu Laserkoagulation am Ausgangspunkt (Laserkontrollgruppe) zugeordnet. Patienten der Laserkontrollgruppe konnten zusätzliche Laserkoagulationen (sogenannte "Bedarfs-Laser-Behandlung") ab Woche 12 erhalten, wobei das kürzeste Intervall 12 Wochen war. Basierend auf vorspezifizierten Kriterien war es möglich, Patienten der Lasergruppe ab Woche 24 eine Bedarfsbehandlung mit 2 mg Aflibercept zukommen zu lassen. Diese wurde alle 4 Wochen für 3 Monate, nachfolgend alle 8 Wochen verabreicht.

In der VIBRANT Studie war der primäre Wirksamkeitsendpunkt der Anteil Patienten, bei denen sich die BCVA in Woche 24 um mindestens 15 Buchstaben im Vergleich zum Ausgangswert verbessert hat. Dabei war die Aflibercept-Gruppe der Laserkontrollgruppe für den primären Endpunkt überlegen.

Ein sekundärer Wirksamkeitsendpunkt war die Änderung der Sehschärfe in Woche 24 im Vergleich zum Ausgangswert, die in der VIBRANT Studie zugunsten von Aflibercept statistisch signifikant war. Die Sehverbesserung trat schnell ein und erreichte ihren Höchstwert nach 3 Monaten mit Aufrechterhaltung des Effekts bis Monat 12.

Ab Woche 24 erhielten 67 Patienten der Lasergruppe die Bedarfsbehandlung mit Aflibercept (aktive Kontrolle/Aflibercept 2 mg Gruppe), was zu einer Verbesserung der Sehschärfe um ungefähr 5 Buchstaben von Woche 24 zu 52 führte.

Ausführliche Ergebnisse der Analyse der VIBRANT Studie sind in nachfolgender Tabelle 4 und Abbildung 3 zu finden.

Tabelle 4: Wirksamkeitsendpunkte in Woche 24 und Woche 52 (vollständiges Analyseset mit LOCF) in der VIBRANT Studie

Wirksamkeitsendpunkt	**VIBRANT**			
	24 Wochen		**52 Wochen**	
	Aflibercept 2 mg Q4 (N = 91)	**aktive Kontrolle (Laser) (N = 90)**	**Aflibercept 2 mg Q8 (N = 91)[D)]**	**aktive Kontrolle (Laser)/Aflibercept 2 mg[E)] (N = 90)**
Anteil Patienten mit einem Gewinn von ≥ 15 Buchstaben im Vergleich zum Ausgangswert (%)	52,7 %	26,7 %	57,1 %	41,1 %
Gewichtete Differenz [A,B)] (%) (95 % KI) p-Wert	26,6 % (13,0, 40,1) p = 0,0003		16,2 % (2,0; 30,5) p = 0,0296	
Mittlere Veränderung der BCVA, ermittelt durch Anzahl ETDRS Buchstaben im Vergleich zum Ausgangswert	17,0 (11,9)	6,9 (12,9)	17,1 (13,1)	12,2 (11,9)
Differenz im mittleren LS [A,C)] (95 % KI) p-Wert	10,5 (7,1, 14,0) p < 0,0001		5,2 (1,7, 8,7) p = 0,0035[F)]	

A) Differenz ist Aflibercept 2 mg Q4 Wochen minus Laser Kontrolle

B) Differenz und 95 % KI sind mittels Mantel-Hänszel Gewichtung berechnet, adjustiert für Regionen (Nord-Amerika gegenüber Japan) und Kategorie BCVA Ausgangswert (> 20/200 und ≤ 20/200)

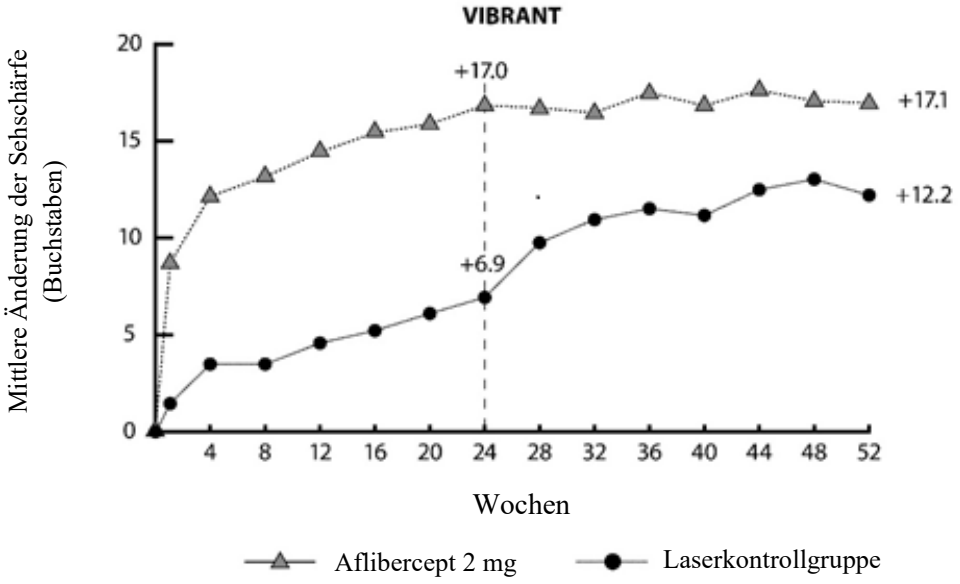
C) LS Mittelwertdifferenz und 95 % KI basierend auf einem ANCOVA Model mit Behandlungsgruppe, Kategorie BCVA Ausgangswert (> 20/200 und ≤ 20/200) und Region (Nord-Amerika gegenüber Japan) als feste Effekte und Ausgangswert BCVA Messung als Kovariate

D) Beginnend ab Woche 24 bis Woche 48 wurden in der Aflibercept-Behandlungsgruppe bei allen Patienten das Behandlungsintervall von 4 Wochen auf 8 Wochen verlängert

E) Beginnend ab Woche 24 konnten Patienten der Lasergruppe eine Bedarfsbehandlung mit Aflibercept erhalten, sofern Sie mindestens ein vorspezifiziertes Kriterium erfüllten. Insgesamt erhielten 67 Patienten dieser Gruppe die Aflibercept Bedarfsbehandlung. Das kontinuierliche Regime für eine Bedarfsbehandlung mit Aflibercept war dreimal Aflibercept 2 mg alle 4 Wochen, gefolgt von Injektionen alle 8 Wochen

F) nominaler p-Wert

Abbildung 3: Mittlere Veränderung der BCVA, ermittelt durch Anzahl ETDRS Buchstaben im Vergleich zum Ausgangswert zu Woche 52 für die VIBRANT Studie



Der Anteil perfundierter Patienten war zur Ausgangsmessung in der Aflibercept-Gruppe 60 % und 68 % in der Lasergruppe. In Woche 24 betrugen die Perfusionsraten 80 % bzw. 67 %. In der Aflibercept-Gruppe wurde der Anteil perfundierte Patienten bis Woche 52 aufrechterhalten. In der Lasergruppe, in der Patienten für eine Bedarfsbehandlung mit Aflibercept ab Woche 24 geeignet waren, stieg der Anteil perfundierter Patienten auf 78 % in Woche 52 an.

Diabetisches Makulaödem

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Aflibercept wurden in zwei randomisierten, multizentrischen, doppelmaskierten, aktiv kontrollierten Studien bei Patienten mit DMÖ (VIVID^{DME} und VISTA^{DME}) untersucht. Insgesamt wurden 862 Patienten behandelt und waren hinsichtlich der Wirksamkeit auswertbar, darunter 576 mit Aflibercept. Das Alter der Patienten reichte von 23 bis 87 Jahren, mit einem durchschnittlichen Alter von 63 Jahren. In den DMÖ-Studien waren ungefähr 47 % (268/576) der Patienten, die in die Aflibercept-Behandlungsgruppe randomisiert wurden, 65 Jahre alt oder älter und ungefähr 9 % (52/576) waren 75 Jahre alt oder älter. Bei der Mehrheit der Patienten beider Studien lag ein Typ II-Diabetes vor.

In beiden Studien wurden die Patienten randomisiert in einem 1:1:1 Verhältnis einem von 3 Dosierungsschemata zugeordnet:

1) Anwendung von 2 mg Aflibercept alle 8 Wochen, nach initial 5 Injektionen im monatlichen Abstand (Aflibercept 2Q8);
2) Anwendung von 2 mg Aflibercept alle 4 Wochen (Aflibercept 2Q4); und
3) Laserkoagulation der Makula (aktive Kontrollgruppe).

Ab Woche 24 war es möglich, Patienten, die einen vorspezifizierten Schwellenwert des Visusverlustes erlitten hatten, eine zusätzliche Behandlung zukommen zu lassen: Patienten der Aflibercept-Gruppen konnten eine Laserbehandlung und Patienten der Kontrollgruppe konnten Aflibercept erhalten.

In beiden Studien war der primäre Wirksamkeitsendpunkt die mittlere Veränderung der BCVA in Woche 52 im Vergleich zum Ausgangswert. Beide Aflibercept-Gruppen (2Q8 und 2Q4) zeigten statistische Signifikanz und waren der Kontrollgruppe überlegen. Der Nutzen wurde bis Woche 100 hindurch erhalten.

Ausführliche Ergebnisse der Analyse der VIVID^{DME} und VISTA^{DME} Studien sind in nachfolgender Tabelle 5 und Abbildung 4 zu finden.

Tabelle 5: Wirksamkeitsendpunkte in Woche 52 und Woche 100 (vollständiges Analyseset mit LOCF) in den VIVID[DME] und VISTA[DME] Studien

Wirksamkeits-endpunkt	**VIVID[DME]**						**VISTA[DME]**					
	52 Wochen			100 Wochen			52 Wochen			100 Wochen		
	Aflibercept 2 mg Q8[A] (N = 135)	**Aflibercept 2 mg Q4 (N = 136)**	**aktive Kontrolle (Laser) (N = 132)**	**Aflibercept 2 mg Q8[A] (N = 135)**	**Aflibercept 2 mg Q4 (N = 136)**	**aktive Kontrolle (Laser) (N = 132)**	**Aflibercept 2 mg Q8[A] (N = 151)**	**Aflibercept 2 mg Q4 (N = 154)**	**aktive Kontrolle (Laser) (N = 154)**	**Aflibercept 2 mg Q8[A] (N = 151)**	**Aflibercept 2 mg Q4 (N = 154)**	**aktive Kontrolle (Laser) (N = 154)**
Mittlere Veränderung der BCVA, ermittelt durch Anzahl ETDRS[E] Buchstaben im Vergleich zum Ausgangswert	10,7	10,5	1,2	9,4	11,4	0,7	10,7	12,5	0,2	11,1	11,5	0,9
Differenz im mittleren LS[B,C,E] (97,5 % KI)	9,1 (6,4, 11,8)	9,3 (6,5, 12,0)		8,2 (5,2, 11,3)	10,7 (7,6, 13,8)		10,45 (7,7, 13,2)	12,19 (9,4, 15,0)		10,1 (7,0, 13,3)	10,6 (7,1, 14,2)	
Anteil Patienten mit einem Gewinn von ≥ 15 Buchstaben im Vergleich zum Ausgangswert	33 %	32 %	9 %	31,1 %	38,2 %	12,1 %	31 %	42 %	8 %	33,1 %	38,3 %	13,0 %
adjustierte Differenz[D,C,E] (97,5 % KI)	24 % (13,5, 34,9)	23 % (12,6, 33,9)		19,0 % (8,0, 29,9)	26,1 % (14,8, 37,5)		23 % (13,5, 33,1)	34 % (24,1, 44,4)		20,1 % (9,6, 30,6)	25,8 % (15,1, 36,6)	

[A] Nach initial 5 Injektionen im monatlichen Abstand

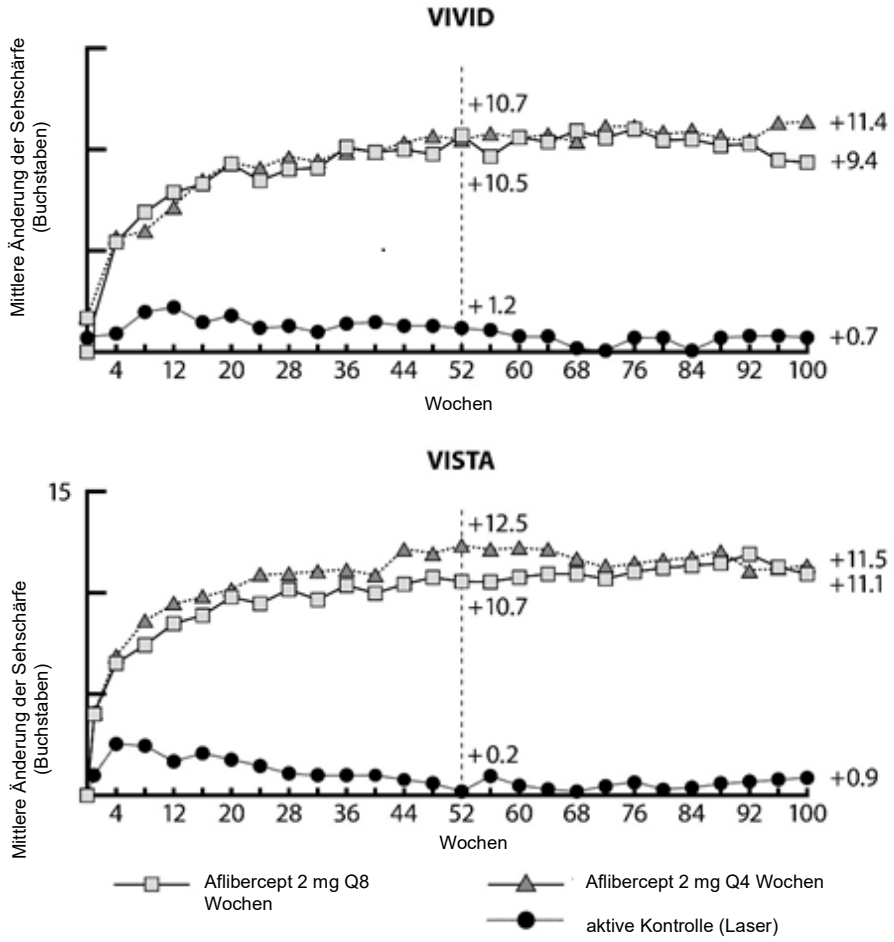
[B] mittlerer LS und KI basierend auf einem ANCOVA Model mit Ausgangswert BCVA Messung als Kovariate und einem Faktor für Behandlungsgruppe. Zusätzlich wurden Regionen (Europa/Australien gegenüber Japan) als Faktoren für VIVID[DME] und MI und/oder CVA in der Anamnese als Faktoren für VISTA[DME] eingeschlossen.

[C] Differenz ist Aflibercept-Gruppe minus aktive Kontroll-Gruppe (Laser)

[D] Differenz mit Konfidenzintervall (KI) und statistischer Test wird mittels Mantel-Hänszel Gewichtung berechnet, adjustiert für Regionen (Europa/Australien gegenüber Japan) für VIVID[DME] und MI oder CVA in der Anamnese für VISTA[DME]

[E] BCVA: Best Corrected Visual Acuity (Bestkorrigierte Sehschärfe)
ETDRS: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study
LOCF: Last Observation Carried Forward
LS: Kleinstquadrat-Mittelwert abgeleitet aus ANCOVA
KI: Konfidenzintervall

Abbildung 4: Mittlere Veränderung der BCVA, ermittelt durch Anzahl ETDRS Buchstaben im Vergleich zum Ausgangswert zu Woche 100 für die VIVID^{DME} und VISTA^{DME} Studien



Im Allgemeinen stimmten die Behandlungseffekte in den auswertbaren Untergruppen (z. B. Alter, Geschlecht, Rasse, Ausgangswert HbA1c, Ausgangswert Sehschärfe, vorherige anti-VEGF-Therapie) in jeder Studie und in der kombinierten Analyse mit den Ergebnissen aus der Gesamtpopulation überein.

In den Studien VIVID^{DME} bzw. VISTA^{DME} hatten 36 (9 %) bzw. 197 (43 %) eine vorherige anti-VEGF-Therapie erhalten. Diese lag bei Studienbeginn mindestens 3 Monate zurück. Die Behandlungseffekte der Untergruppe von Patienten mit vorangegangener anti-VEGF-Therapie waren vergleichbar mit Behandlungseffekten bei Patienten, die nicht mit VEGF-Inhibitoren therapiert wurden.

Patienten mit beidseitiger Erkrankung konnten eine anti-VEGF Behandlung des Partnerauges erhalten, falls dies vom behandelten Arzt als erforderlich bewertet wurde. In der VISTA^{DME} Studie erhielten bis Woche 100 217 (70,7 %) der mit Aflibercept behandelten Patienten beidseitige Aflibercept-Injektionen. In der VIVID^{DME} Studie erhielten 97 (35,8 %) der mit Aflibercept behandelten Patienten eine andere anti-VEGF-Therapie des Partnerauges.

Eine unabhängige vergleichende Studie (DRCR.net Protocol T) wertete ein flexibles Dosierschema aus, das auf strikten OCT- und Visus Wiederbehandlungs-Kriterien beruht. In der Aflibercept-Behandlungsgruppe (n = 224) erhielten Patienten mit diesem Behandlungsschema bis Woche 52 durchschnittlich 9,2 Injektionen, was der Anzahl der Injektionen in der Aflibercept 2Q8-Gruppe von VIVID^{DME} und VISTA^{DME} ähnlich ist. Dabei war die Gesamtwirksamkeit der

Aflibercept-Behandlungsgruppe von Protocol T mit der Aflibercept 2Q8-Gruppe von VIVID^{DME} und VISTA^{DME} vergleichbar. In Protocol T wurde ein mittlerer Visusgewinn von 13,3 Buchstaben beobachtet, wobei 42 % der Patienten mindestens 15 Buchstaben im Vergleich zum Ausgangswert gewannen. Ergebnisse zur Sicherheit zeigten, dass die Gesamtinzidenz der okularen und nicht-okularen Nebenwirkungen (inklusive ATEs) in allen Behandlungsgruppen in jeder der Studien und zwischen den Studien vergleichbar war.

In der VIOLET-Studie, einer 100-wöchigen multizentrischen, randomisierten, offenen, aktiv kontrollierten Studie bei Patienten mit diabetischem Makulaödem, wurden drei verschiedene Dosierungsschemata von Aflibercept 2 mg zur Behandlung des diabetischen Makulaödems nach einer einjährigen Behandlung mit kontinuierlichen Intervallen verglichen. Dabei wurde die Behandlung mit 5 aufeinanderfolgenden monatlichen Dosen initiiert, gefolgt von einer Dosis alle 2 Monate. Die Studie untersuchte die Nicht-Unterlegenheit von Aflibercept 2 mg nach einem "Treat and Extend" Dosierungschema (2T&E) und einem Dosierungsschema nach Bedarf (2PRN) im Vergleich zu Aflibercept 2 mg, das alle 8 Wochen (2Q8) dosiert wurde, für das zweite und dritte Jahr der Behandlung. Beim 2T&E Schema wurden die Injektionsintervalle mindestens 8 Wochen beibehalten und basierend auf dem klinischen und morphologischen Befund schrittweise verlängert, beim 2PRN Schema wurden die Patienten alle 4 Wochen beobachtet und basierend auf dem klinischen und morphologischen Befund nach Bedarf injiziert.

Der primäre Wirksamkeitsendpunkt (Veränderung der BCVA in Woche 52 im Vergleich zum Ausgangswert) betrug 0,5 ± 6,7 Buchstaben in der 2T&E-Gruppe und 1,7 ± 6,8 Buchstaben in der 2PRN-Gruppe im Vergleich zu 0,4 ± 6,7 Buchstaben in der 2Q8-Gruppe, wobei eine statistische Nicht-Unterlegenheit ($p < 0,0001$ für beide Vergleiche; NI-Marge 4 Buchstaben) erreicht wurde. Die Veränderungen der BCVA in Woche 100 im Vergleich zum Ausgangswert waren konsistent mit den Ergebnissen der Woche 52: -0,1 ± 9,1 Buchstaben in der 2T&E-Gruppe und 1,8 ± 9,0 Buchstaben in der 2PRN-Gruppe im Vergleich zu 0,1 ± 7,2 Buchstaben in der 2Q8-Gruppe. Die mittlere Anzahl der Injektionen über 100 Wochen betrug 12,3, 10,0 und 11,5 für die 2Q8-, 2T&E- bzw. 2PRN-Gruppe.

Das okulare und systemische Sicherheitsprofil in allen 3 Behandlungsgruppen war den Zulassungsstudien VIVID und VISTA ähnlich.

In der 2T&E-Gruppe lag die Verlängerung und Verkürzung der Injektionsintervalle im Ermessen des Prüfarztes; in der Studie wurden Verlängerungsschritte von 2 Wochen empfohlen.

Myope choroidale Neovaskularisation

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Aflibercept wurden in einer randomisierten, multizentrischen, doppelmaskierten, Scheininjektions-kontrollierten Studie bei therapienaiven, asiatischen Patienten mit mCNV untersucht. Insgesamt waren 121 behandelte Patienten hinsichtlich der Wirksamkeit auswertbar (90 mit Aflibercept). Das Alter der Patienten reichte von 27 bis 83 Jahren, mit einem durchschnittlichen Alter von 58 Jahren. In der Studie zur mCNV waren ungefähr 36 % (33/91) der Patienten, die in die Aflibercept-Behandlungsgruppe randomisiert wurden, 65 Jahre alt oder älter und ungefähr 10 % (9/91) waren 75 Jahre alt oder älter.

Die Patienten wurden in einem 3: 1 Verhältnis randomisiert und entweder zu 2 mg Aflibercept intravitreal oder zu Scheininjektion, einmalig zu Studienbeginn verabreicht, zugeordnet. Weitere monatliche Injektionen konnten, bei anhaltender Erkrankung oder Wiederauftreten, bis Woche 24 (Zeitpunkt der Überprüfung des primären Endpunktes) verabreicht werden. Ab Woche 24 konnten Patienten, die zu Studienbeginn der Gruppe mit Scheininjektion zugeordnet wurden, die erste Aflibercept-Injektion erhalten. Danach konnten Patienten beider Gruppen, bei anhaltender Erkrankung oder Wiederauftreten, weitere Injektionen erhalten.

Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war statistisch signifikant zugunsten von Aflibercept für den primären Endpunkt (Veränderung der BCVA) und den konfirmatorischen sekundären Wirksamkeitsendpunkt (Anteil Patienten, deren BCVA sich um 15 Buchstaben

verbesserte) in Woche 24 im Vergleich zum Ausgangswert. Die Unterschiede für beide Endpunkte wurden bis Woche 48 aufrechterhalten.

Ausführliche Ergebnisse der Analyse der MYRROR Studie sind in nachfolgender Tabelle 6 und Abbildung 5 zu finden.

Tabelle 6: Wirksamkeitsendpunkte in Woche 24 (Primäre Analyse) und Woche 48 (vollständiges Analyseset mit LOCF[A)]) in der MYRROR Studie

Wirksamkeitsendpunkt	**MYRROR**			
	24 Wochen		**48 Wochen**	
	Aflibercept 2 mg (N = 90)	**Scheininjektion (N = 31)**	**Aflibercept 2 mg (N = 90)**	**Scheininjektion/ Aflibercept 2 mg (N = 31)**
Mittlere Veränderung der BCVA[B)], erhoben mittels ETDRS Sehtafeln im Vergleich zum Ausgangswert (SD) [B)]	12,1 (8,3)	-2,0 (9,7)	13,5 (8,8)	3,9 (14,3)
Differenz im mittleren LS [C, D, E)] (95 % KI)	14,1 (10,8, 17,4)		9,5 (5,4, 13,7)	
Anteil Patienten mit einem Gewinn von ≥ 15 Buchstaben im Vergleich zum Ausgangswert	38,9 %	9,7 %	50,0 %	29,0 %
gewichtete Differenz [D, F)] (95 % KI)	29,2 % (14,4, 44,0)		21,0 % (1,9, 40,1)	

A) LOCF: Last Observation Carried Forward

B) BCVA: Best Corrected Visual Acuity (Bestkorrigierte Sehschärfe)
ETDRS: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study
SD: Standardabweichung

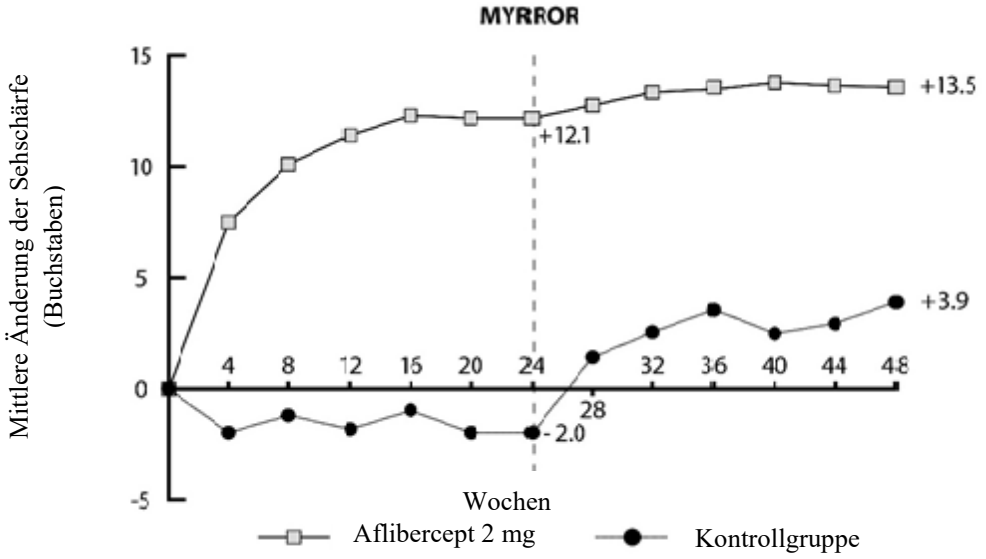
C) LS: Kleinstquadrat-Mittelwert abgeleitet aus ANCOVA

D) KI: Konfidenzintervall

E) LS Kleinstquadrat-Mittelwert und 95 % KI basierend auf einem ANCOVA Model mit Behandlungsgruppe und Länder (Länderbezeichnungen) als feste Effekte und Ausgangswert BCVA Messung als Kovariate

F) Differenz und 95 % KI sind mittels Cochran-Mantel-Hänszel (CMH) Test berechnet, adjustiert für Länder (Länderbezeichnungen)

Abbildung 5: Durchschnittliche Veränderung der Sehschärfe vom Ausgangswert zu Woche 48 nach Behandlungsgruppen für die MYRROR Studie (vollständiges Analyseset, LOCF)



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 feuchten AMD, des ZVV, des VAV, des DMÖ und der mCNV gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Aflibercept wird direkt in dem Glaskörper angewendet, um eine lokale Wirkung im Auge zu erreichen.

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.

In einer pharmakokinetischen Teilstudie mit 6 Patienten mit neovaskularer feuchter AMD, denen regelmäßig Blutproben entnommen wurden, waren die maximalen Plasmakonzentrationen des freien Aflibercept (systemische C_{max}) innerhalb von 1 bis 3 Tagen nach einer intravitrealen Injektion von 2 mg mit einem mittleren Wert von ungefähr 0,02 Mikrogramm/ml (Bereich 0 bis 0,054) gering und zwei Wochen nach der Dosisgabe bei fast allen Patienten nicht mehr nachweisbar. Aflibercept reichert sich auch nach intravitrealer Anwendung alle 4 Wochen nicht im Plasma an.

Die mittlere maximale Plasmakonzentration von freiem Aflibercept liegt ungefähr 50- bis 500-mal unter der Aflibercept-Konzentration, die zur Hemmung der biologischen Aktivität des systemischen VEGF um 50 % in Tiermodellen nötig ist. In diesen wurden nach Erreichen systemischer Spiegel von freiem Aflibercept von ungefähr 10 Mikrogramm/ml Änderungen des Blutdrucks beobachtet, die sich normalisierten, wenn die Spiegel unter ungefähr 1 Mikrogramm/ml fielen. Es wird angenommen, dass nach einer intravitrealen Anwendung von 2 mg die mittlere maximale Plasmakonzentration von freiem Aflibercept bei Patienten mehr als 100-mal geringer ist als die Konzentration von Aflibercept, die nötig war, um systemisches VEGF (2,91 Mikrogramm/ml) in einer Studie mit gesunden Probanden

halbmaximal zu binden. Daher sind systemische pharmakodynamische Wirkungen wie Änderungen des Blutdrucks unwahrscheinlich.

In den pharmakokinetischen Sub-Studien bei Patienten mit ZVV, VAV, DMÖ oder mCNV war die mittlere C_{max} von freiem Aflibercept im Plasma vergleichbar mit Werten im Bereich von 0,03 bis 0,05 Mikrogramm/ml und individuelle Werte überschritten nicht 0,14 Mikrogramm/ml. Im Allgemeinen sanken danach die Plasmakonzentrationen von freiem Aflibercept innerhalb einer Woche auf Werte unterhalb oder nah an den unteren Bereichen der Bestimmungsgrenze. Nicht nachweisbare Konzentrationen wurden bei allen Patienten vor der nächsten Verabreichung nach 4 Wochen erreicht.

Elimination
Da Aflibercept ein protein-basierendes Therapeutikum ist, wurden keine Studien zur Verstoffwechselung durchgeführt.

Freies Aflibercept bindet VEGF und formt so einen stabilen und inerten Komplex. Wie bei anderen großen Proteinen ist auch beim freien und gebundenen Aflibercept zu erwarten, dass es durch proteolytischen Abbau entfernt wird.

Nierenfunktionsstörung
Es wurden keine speziellen Studien mit Aflibercept bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen durchgeführt.

Pharmakokinetische Analysen von Patienten aus der VIEW2-Studie, von denen 40 % eine Nierenfunktionsstörung aufwiesen (24 % leicht, 15 % mittelschwer und 1 % schwer), zeigten keine Unterschiede hinsichtlich der Plasmakonzentrationen des Wirkstoffs nach intravitrealer Anwendung alle 4 oder 8 Wochen.

Ähnliche Ergebnisse wurden bei Patienten mit ZVV in der GALILEO-Studie, bei Patienten mit DMÖ in der VIVID^{DME}-Studie und bei Patienten mit mCNV in der MYRROR Studie beobachtet.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Präklinische Effekte hinsichtlich der Toxizität bei wiederholter Gabe wurden nur nach systemischen Expositionen beobachtet, die wesentlich über der üblichen klinischen maximalen humantherapeutischen Exposition nach intravitrealer Anwendung lagen. Die Relevanz für die klinische Anwendung wird als gering bewertet.

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, die auf C_{max} und AUC des freien Aflibercept basiert, war im Vergleich zu den entsprechenden Werten, die beim Menschen nach einer intravitreal verabreichten Dosis von 2 mg beobachtet wurden, ungefähr 200- bzw. 700-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 um das 42- bzw. 56-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 trächtigen Kaninchen, denen Aflibercept sowohl intravenös (3 bis 60 mg/kg) als auch subkutan (0,1 bis 1 mg/kg) verabreicht 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 im Vergleich zu den entsprechenden Werten, die beim Menschen nach einer intravitreal verabreichten Dosis von 2 mg beobachtet wurden, die systemische Exposition, die auf C_{max} und kumulativer AUC des freien Aflibercept basierte, ungefähr 17- bzw. 10-mal höher.

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 verabreicht 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 verabreichter Dosis waren die systemischen Expositionen ungefähr um das 4.900- bzw. 1.500-Fache höher als beim Menschen nach einer intravitreal verabreichten Dosis von 2 mg. Alle Änderungen waren reversibel.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Polysorbat 20 (E 432)
Histidinhydrochlorid-Monohydrat (zur Einstellung des pH-Wertes)
Histidin (zur Einstellung des pH-Wertes)
Natriumchlorid
Saccharose
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

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2 °C - 8 °C).
Nicht einfrieren.
In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.
Die ungeöffnete Durchstechflasche darf außerhalb des Kühlschranks bis zu 24 Stunden unter 25 °C aufbewahrt werden. Nach dem Öffnen der Durchstechflasche muss die weitere Handhabung unter aseptischen Bedingungen erfolgen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Lösung in einer Durchstechflasche (Typ I Glas) mit einem Stopfen (aus elastischem Butylgummi). Jede Durchstechflasche enthält ein entnehmbares Volumen von mindestens 0,1 ml. Packungsgröße: 1 Durchstechflasche.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Durchstechflasche nur für einmaligen Gebrauch in einem Auge.

Die Durchstechflasche enthält mehr als die empfohlene Dosis von 2 mg Aflibercept (entsprechend 0,05 ml). Die überschüssige Menge muss vor der Anwendung verworfen werden.

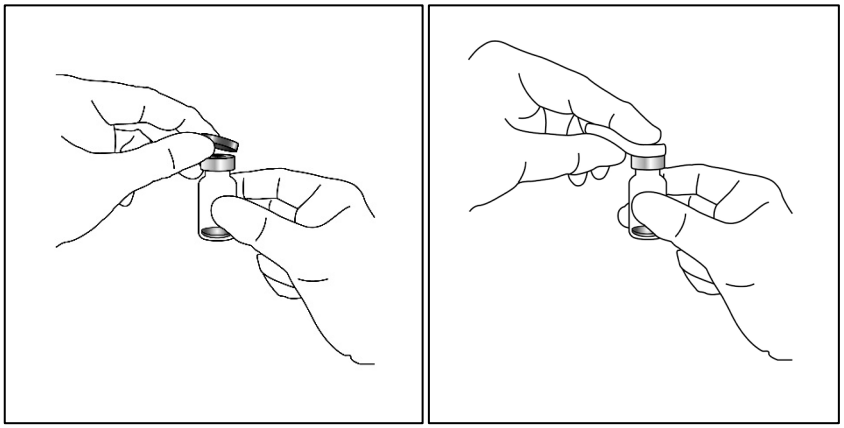
Die Lösung sollte vor der Anwendung visuell auf Schwebstoffe und/oder Verfärbung oder jegliche Veränderung der äußeren Erscheinung überprüft werden und ist in diesem Falle zu verwerfen.

Für die Vorbereitung und intravitreale Injektion werden folgende Medizinprodukte zur einmaligen Anwendung benötigt:
- eine sterile 5 Mikrometer-Filternadel (18 G × 1½ Zoll)
- eine sterile 1-ml-Spritze mit Luer-Lock-Adapter
- eine sterile 30 G × $^{1}/_{2}$ Zoll Injektionsnadel für die intravitreale Injektion

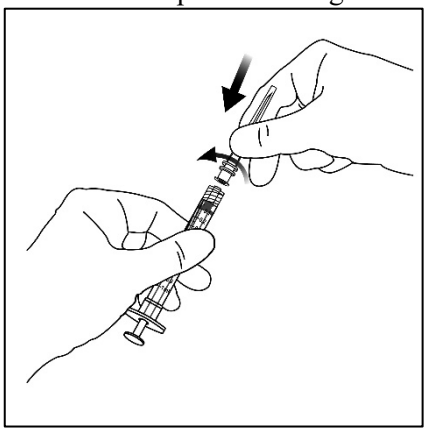
Diese Medizinprodukte sind nicht in der Packung enthalten.

Anweisungen zur Anwendung der Durchstechflasche:

1. Die Kunststoffkappe entfernen und den Gummistopfen der Durchstechflasche von außen desinfizieren:

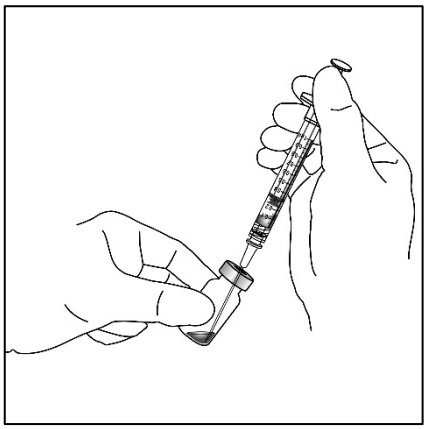


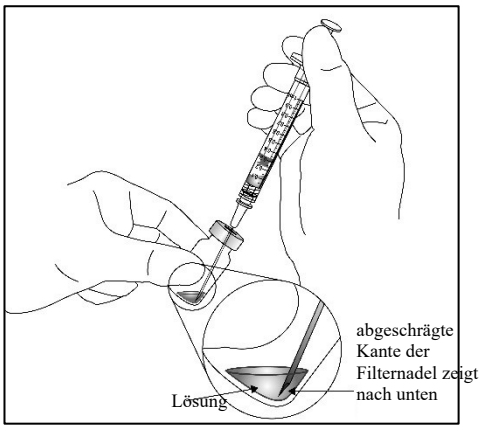
2. Die 18 G, 5 Mikrometer-Filternadel, an einer mit einem Luer-Lock-Adapter ausgestatteten sterilen 1-ml-Spritze befestigen:



3. 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.

4. Unter sterilen Bedingungen den gesamten Inhalt der Baiama-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:

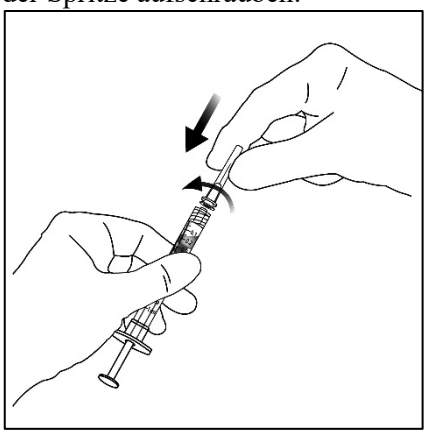




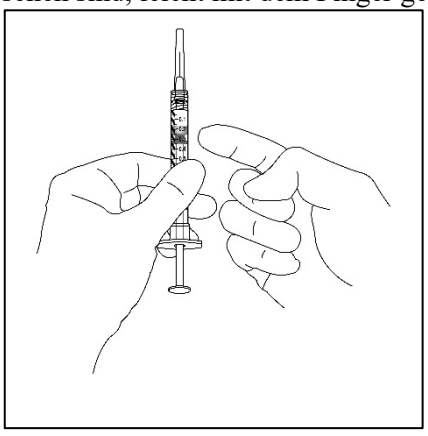
5. Bitte beachten, dass der Spritzenkolben beim Entleeren der Durchstechflasche ausreichend zurückgezogen wird, damit auch die Filternadel vollständig entleert wird.

6. Die Filternadel entfernen und diese vorschriftsmäßig entsorgen.
Hinweis: Die Filternadel darf nicht für die intravitreale Injektion verwendet werden.

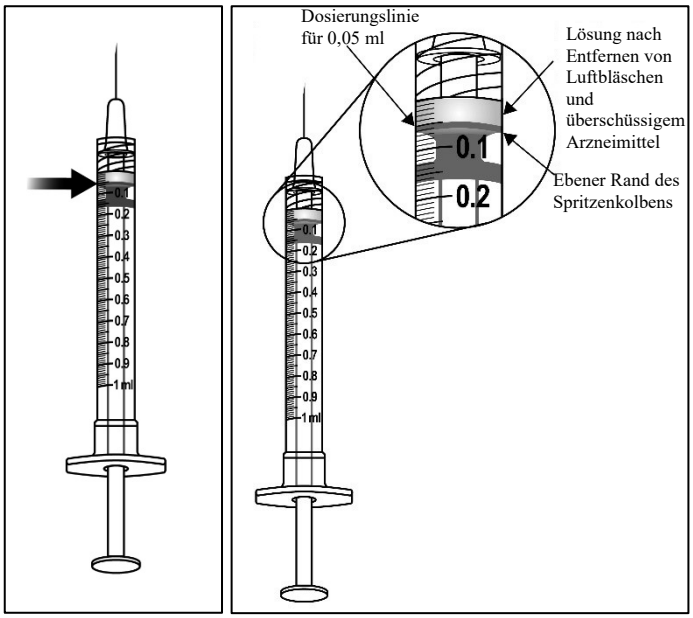
7. Unter sterilen Bedingungen eine 30 G × $^{1}/_{2}$ Zoll Injektionsnadel fest auf die Luer-Lock-Spitze der Spritze aufschrauben:



8. 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:



9. 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 0,05 ml-Linie der Spritze:



10. Durchstechflasche nur für einmaligen Gebrauch. Die Entnahme von mehr als einer Dosis aus der Durchstechflasche kann das Risiko einer Kontamination und nachfolgender Infektion erhöhen.

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

Formycon AG
82152 Martinsried/Planegg
Deutschland

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/24/1887/001

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 13. Januar 2025

10. STAND DER INFORMATION

11/2026

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

SCHULUNGSMATERIAL

Das behördlich genehmigte Schulungsmaterial zu Baiama ist unter folgender URL verfügbar:

- Deutschland: https://medinfo.formycon.com/baiama/de/de
- Österreich: https://medinfo.formycon.com/baiama/at/de

VERKAUFSABGRENZUNG IN DEUTSCHLAND

Verschreibungspflichtig

REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT IN ÖSTERREICH

Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten