

Jahrgang 41

Nummer 10/2019

Fremanezumab (E. Gysling) 37

Fremanezumab ist der dritte in der Schweiz erhältliche Hemmer des «Calcitonin Gene-Related Peptide» (CGRP). Diese Medikamente sind zur Prävention von Migräneanfällen zugelassen, bisher aber nicht mit anderen präventiven Massnahmen verglichen worden. Am besten werden sie deshalb vorläufig nur im Rahmen von Studien eingesetzt.

Brolucizumab (E. Gysling) 39

Wie Aflibercept und Ranibizumab hemmt Brolucizumab den «Vascular Endothelial Growth Factor» (VEGF) und kann zur intravitrealen Behandlung der exsudativen (neovaskulären) altersbedingten Makuladegeneration eingesetzt werden. VEGF-Hemmer können zu entzündlichen Augenkomplikationen führen. Da Brolucizumab zudem als mögliche Ursache einer retinalen Vaskulitis angesehen wird, ist seine Nutzen/Risiko-Bilanz nach aktuellem Wissen unvorteilhaft.

Synopsis

Fremanezumab

E. Gysling

Fremanezumab (Ajovi[®], Fremanezumab-vfrm) ist der dritte Hemmer des «Calcitonin Gene-Related Peptide» (CGRP), der in der Schweiz zur Prävention von Migräneanfällen verfügbar ist.

Chemie/Pharmakologie

Wie Galcanezumab (Emgality[®]) ist Fremanezumab ein spezifischer humaner monoklonaler Antikörper, der sich mit hoher Affinität an das «Calcitonin Gene-Related Peptide» (CGRP) bindet.¹ Diese beiden Medikamente unterscheiden sich somit etwas von Erenumab (Aimovig[®]), das sich direkt an die CGRP-Rezeptoren bindet. CGRP ist ein Neuropeptid, das an den verschiedensten Stellen im Nervensystem vorkommt, stark vasodilatierend wirkt und Schmerzsignale vermittelt.

Pharmakokinetik

Das Medikament wird – wie die anderen CGRP-Hemmer – subkutan injiziert. Etwa 6 Tage nach der Injektion werden maximale Plasmaspiegel erreicht. Die biologische Verfügbarkeit ist nicht genau bekannt. Die Plasma-Halbwertszeit von Fremanezumab beträgt durchschnittlich 33 Tage.² Wird das Medikament vorschriftsgemäss angewandt, so soll innerhalb von etwa 6 Monaten ein Fließgleichgewicht erreicht sein. Wie endogene Immunglobuline wird Fremanezumab wahrscheinlich in kleinere Peptide und Aminosäuren abgebaut.

Klinische Studien

Fremanezumab ist bei episodischer und bei chronischer Migräne getestet worden. Nach internationaler Konvention ist eine *episodische Migräne* durch Kopfschmerzen definiert, die sich an 0 bis 14 Tagen monatlich manifestieren; von einer *chronischen Migräne* spricht man, wenn jemand an 15 oder mehr Tagen monatlich Kopfschmerzen hat und diese an mindestens 8 Tagen die Merkmale einer typischen Migräne aufweisen.^{3,4} Wie bei anderen klinischen Studien bei Kopfschmerzen ist auch bei den Fremanezumab-Studien nicht völlig klar, wie konsequent diese Kriterien angewandt wurden – die Begriffe «Migränetag» und «Kopfschmerztage» werden in den Studienberichten teilweise wie Synonyme verwendet.

Je eine der relevanten Zulassungsstudien befasste sich mit episodischer bzw. chronischer Migräne. In einer weiteren Doppelblindstudie wurde das Medikament speziell Personen verabreicht, bei denen vorgängig zwei bis vier präventive Migränetherapien versagt hatten (siehe weiter unten). Die Studien dauerten 12 Wochen.

In diesen drei Studien wurde Fremanezumab *jeden Monat* (Dosis 225 mg/Monat) oder *jeden dritten Monat* (Dosis: 675 mg) verabreicht und mit entsprechenden Placebo-Injektionen doppelblind verglichen. Ebenfalls in allen drei Studien entsprach der *primäre Endpunkt* der Veränderung der durchschnittlichen Zahl monatlicher «Kopfschmerztage» (oder «Migränetage») während der dreimonatigen Doppelblindphase gegenüber dem Basiswert (vor der Studie). Die Analyse der Daten erfolgte nach dem *«least square means»-Verfahren*, bei dem im Vergleich mit arithmetischen Mittelwerten mögliche Kovarianten besser berücksichtigt werden. Auch die sekundären Endpunkte waren in diesen Studien dieselben und entsprechen weitgehend denjenigen, die auch in den Studien mit anderen CGRP-Hemmern untersucht worden sind. Insbesondere wurde errechnet, wie viele Probandinnen und Probanden eine

Tabelle 1: Wichtigste Resultate der Fremanezumab-Studien (Mittelwerte)

| | «Migränetage» | Mind. 50% red. Tage | Tage mit Med. |
|----------------------|---------------|---------------------|---------------|
| HALO EM | | | |
| 225 mg jeden Monat | minus 4,0 | 48 % | minus 3,0 |
| 675 mg alle 3 Monate | minus 3,9 | 44 % | minus 2,9 |
| Placebo | minus 2,6 | 28 % | minus 1,6 |
| HALO CM | | | |
| 225 mg jeden Monat* | minus 4,6 | 41 % | minus 4,2 |
| 675 mg alle 3 Monate | minus 4,3 | 38 % | minus 3,7 |
| Placebo | minus 2,5 | 18 % | minus 1,9 |
| FOCUS | | | |
| 225 mg jeden Monat* | minus 4,1 | 34 % | minus 3,9 |
| 675 mg alle 3 Monate | minus 3,7 | 34 % | minus 3,7 |
| Placebo | minus 0,6 | 9 % | minus 0,6 |

Erläuterungen:

* In diesen Studien erhielten Individuen mit *chronischer Migräne* initial 675 mg Fremanezumab, gefolgt von zwei Injektionen zu 225 mg nach 1 und 2 Monaten

Alle Resultate im Vergleich mit Basiswerten.

«Migränetage» = Zahl der monatlichen Tage mit Kopfschmerzen oder Migräne (siehe Text)

Mind. 50% red. Tage = Anteil der Personen, die eine Reduktion der «Migränetage» um mindestens 50% erfuhren

Tage mit Med. = Zahl der Tage pro Monat, an denen Medikamente gegen Kopfschmerzen eingenommen wurden

mindestens 50-prozentige Reduktion der «Migränetage» hatten und an wie vielen Tagen Medikamente gegen Kopfschmerzen eingenommen wurden. Die Tabelle 1 bietet eine Übersicht zu diesen Endpunkten.

Die Studie bei *episodischer Migräne* (HALO EM) kann folgendermassen zusammengefasst werden: 875 Erwachsene, die vor der Studie durchschnittlich ungefähr 9 «Migränetage» monatlich hatten, wurden in drei gleich grossen Gruppen nach dem oben erwähnten Protokoll behandelt. 21% der an der Studie Beteiligten konnten eine vorgängig verwendete präventive Migränetherapie weiterführen. Personen, die auf eine oder zwei vorgängige präventive Therapien nicht angesprochen hatten, wurden *nicht* in die Studie aufgenommen. Mit beiden Fremanezumab-Dosierungen wurde eine *gegenüber Placebo* signifikante Reduktion der «Migränetage» um etwa 1½ Tage erreicht. Auch die sekundären Endpunkte wurden von Fremanezumab günstig beeinflusst, allerdings ebenfalls nur in moderatem Ausmass.⁵

In der Studie bei *chronischer Migräne* (HALO CM) wurden Erwachsene behandelt, die vor der Studie durchschnittlich etwa 13 «Kopfschmerztage» pro Monat hatten. Die drei in dieser Studie behandelten Gruppen umfassten je etwa 375 Personen. Auch bei dieser Studie war der vorgängige Misserfolg von zwei oder mehr präventiven Migränetherapien ein Ausschlusskriterium. Bis zu 30% der Untersuchten konnten mit den vor der Studie angewandten präventiven Therapien weiterfahren. *Im Vergleich mit Placebo* ergab sich mit den beiden Fremanezumab-Dosierungen auch in dieser Studie eine signifikante Reduktion der «Kopfschmerztage» (um rund 2 Tage). Ebenso wurden auch die sekundären Endpunkte besser als von Placebo beeinflusst.⁶

In der FOCUS-Studie wurden 329 Personen mit episodischer und 509 mit chronischer Migräne behandelt. Bedingung für die Teilnahme war, dass in den 10 Jahren vor der Studie zwei bis

vier präventive Therapien erfolglos geblieben bzw. als kontraindiziert oder individuell ungeeignet bezeichnet worden waren. Während der Studie waren keine anderen präventiven Therapien erlaubt. Die in den Fremanezumab-Gruppen beobachtete Reduktion der «Migränetage» war nominell ähnlich wie in den HALO-Studien, der Unterschied zu den Placebo-Gruppen aber ausgeprägter, da unter Placebo nur eine geringe Verbesserung erreicht wurde (siehe Tabelle 1).⁷

Die in den beiden HALO-Studien behandelten Personen konnten sich anschliessend an einer 12-Monats-Doppelblindstudie beteiligen, in der die monatliche mit der dreimonatlichen Fremanezumab-Gabe verglichen wurde. Gemäss vorläufigen Resultaten waren die beiden Behandlungsmodi bei episodischer Migräne ähnlich wirksam; bei chronischer Migräne ergaben sich bessere Resultate mit der monatlichen Verabreichung.⁸

Bisher liegen *keine* Studien vor, in denen Fremanezumab direkt mit anderen Medikamenten zur Migräneprevention verglichen worden wäre.

Unerwünschte Wirkungen

Schmerzhafte oder entzündliche Reaktionen an der Injektionsstelle sind sehr häufig, häufiger als nach Placeboinjektionen. Bei einzelnen Personen können gegen das Medikament gerichtete Antikörper nachgewiesen werden; die therapeutische Wirkung wird aber nach bisherigem Wissen dadurch nicht beeinträchtigt. Klinisch bedeutsame allergische Reaktionen sind offenbar bisher nicht beobachtet worden. Theoretisch besteht das Risiko, dass die CGRP-Hemmung das *Risiko kardiovaskulärer Ereignisse* erhöhen könnte; bis anhin liegen jedoch keine entsprechenden klinischen Hinweise vor.

Interaktionen

Es sind bisher keine Interaktionen von klinischer Bedeutung bekannt.

Dosierung, Verabreichung, Kosten

Fremanezumab ist in Form einer Fertigspritze mit 225 mg erhältlich. Das Medikament ist zur präventiven Behandlung der Migräne – «sofern diese indiziert ist» – zugelassen. Sollen die Kosten von der Krankenkasse übernommen werden, ist eine Einwilligung des Vertrauensarztes der Kasse notwendig. Das Medikament soll jeden Monat in einer Dosis von 225 mg oder jeden dritten Monat (675 mg) subkutan injiziert werden.

Eine Dosisanpassung bei Leber- oder Niereninsuffizienz ist nicht notwendig. Mangels entsprechender Daten soll Fremanezumab in der Schwangerschaft und Stillzeit sowie bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren nicht verwendet werden. Zur Verabreichung bei Personen über 65 Jahren liegen nur wenig Daten vor.

Eine einzelne 225-mg-Dosis von Fremanezumab (Ajovi[®]) kostet CHF 589.15; Packungen mit 3 Fertigspritzen, die nur zur Dreimonatstherapie zugelassen sind, sind marginal günstiger; die beiden anderen CGRP-Hemmer sind etwas teurer. Aber auch so sind die jährlichen Kosten einer solchen Behandlung (6812 bis 7070 Franken) sehr viel höher als diejenigen anderer präventiver Migränetherapien.

Kommentar

Bei allem Verständnis für die Schwierigkeiten bei der Definition von «Migränetagen» irritiert es doch sehr, dass diese in den Studien mit CGRP-Hemmern immer wieder etwas anders definiert sind. Teilweise werden die Begriffe «Migränetage» und «Kopfschmerztag» wechselweise verwendet. Infolgedessen fällt es schwer, den Folgerungen der verschiedenen Studien zu vertrauen.

Auch dass bisher keines dieser Medikamente direkt mit anderen präventiven Therapien (wie z.B. Amitriptylin oder Propranolol) verglichen wurde, reduziert die Glaubwürdigkeit eines möglichen Fortschritts. Interessant wäre ja zum Beispiel, ob CGRP-Hemmer bessere Resultate als Botulinum-Injektionen erbringen (letztere sollen, «off label» verwendet, bei chronischer Migräne die monatlichen «Migränetage» um etwa 2 vermindern). Gesamthaft erscheint es damit fraglich, ob Fremanezumab (oder ein anderer CGRP-Hemmer) ausserhalb von Studien sinnvoll eingesetzt werden kann.

Literatur

- 1 Hox SM. Drugs 2018; 78: 1829-34
- 2 Cohen-Barak O et al. Cephalalgia 2018; 38: 1960-71
- 3 May A, Schulte LH. Nature Rev Neurol 2016; 12: 455-64
- 4 Katsarava Z et al. Curr Pain Headache Rep 2012; 16: 86-92
- 5 Dodick DW et al. JAMA 2018; 319: 1999-2008
- 6 Silberstein SD et al. N Engl J Med 2017; 377: 2113-22
- 7 Ferrari MD et al. Lancet 2019; 394: 1030-40
- 8 Goadsby P et al. Headache 2018; 58 (Suppl 2): 166

Synopsis

Brolucizumab

E. Gysling

Zur altersbedingten Makuladegeneration erschien vor rund 15 Jahren in unserer Zeitschrift eine Übersicht. Während die darin beschriebenen allgemeinen Überlegungen zur Prävalenz und zur Klinik dieser Erkrankung weiterhin gültig sind,¹ hat sich seither die Behandlung weiterentwickelt. So stehen heute die Hemmstoffe des «Vascular Endothelial Growth Factor» (VEGF) als wichtigste Therapeutika im Vordergrund. Brolucizumab (Beovu[®]) ist ein neuer VEGF-Hemmer, der zur Behandlung der exsudativen (neovaskulären) altersbedingten Makuladegeneration zugelassen wurde.

Chemie/Pharmakologie

Brolucizumab ist ein einkettiges Fragment eines humanisierten monoklonalen Antikörpers gegen VEGF. Obwohl es wesentlich kleiner und leichter ist als andere VEGF-Hemmer wie z.B. Ranibizumab (Lucentis[®]) oder Aflibercept (Eylea[®]), enthält es alle für die Bindung an VEGF notwendigen Strukturen. Das Medikament bindet sich (wie die anderen VEGF-Hemmer) an mehrere Isoformen von VEGF-A und verhindert so, dass diese ihre Rezeptoren besetzen können. Dies unterdrückt die Bildung neuer Gefässe und hemmt die vaskuläre Permeabilität.²

Pharmakokinetik

Etwa einen Tag nach der Injektion von Brolucizumab in den Glaskörper können maximale Plasmaspiegel gemessen werden. Das Medikament wird mit einer scheinbaren Halbwertszeit von 4½ Tagen eliminiert. Es wird angenommen, dass es proteolytisch abgebaut und teilweise passiv renal ausgeschieden wird.

Klinische Studien

Zur klinischen Wirksamkeit von Brolucizumab sind bisher die Resultate einer Phase-2-Studie und von zwei Phase-3-Studien veröffentlicht. In diesen Studien wurde Brolucizumab bei *neovaskulärer Makuladegeneration* mit *Aflibercept* verglichen; die Studien waren so angelegt, dass die beurteilenden Fachpersonen keine Kenntnis vom verwendeten Medikament hatten («double-masked»). Die Sehkraft («best corrected visual acuity», BCVA) wurde in diesen Studien mit standardisierten Sehtafeln als «Buchstabenwerte» gemessen, wobei die beste Sehschärfe dem Wert von 100 entspricht.

In der Phase-2-Studie mit 89 Teilnehmenden («OSPNEY») wurde Brolucizumab (6 mg/Injektion) über 56 Wochen zuerst in kürzeren und später in längeren Abständen injiziert. Während der Phase, in der sowohl Brolucizumab als auch Aflibercept (2 mg/Injektion) alle 8 Wochen verabreicht wurden, war Brolucizumab bezüglich BCVA der Vergleichssubstanz «nicht-unterlegen».³

Die beiden grossen Phase-3-Studien («HAWK» und «HARRIER»), in denen im Ganzen 1817 Personen behandelt wurden, folgten einem ähnlichen Protokoll und wurden gemeinsam publiziert. Die Vergleichssubstanz (Aflibercept) wur-

de generell in einer Dosis von 2 mg alle 8 Wochen injiziert. In beiden Studien wurde Brolucizumab in der Dosis von 6 mg pro Injektion getestet, in der HAWK-Studie zudem in einer Dosis von 3 mg/Injektion. Die Brolucizumab-Behandlung wurde initial alle 4 Wochen appliziert, nach der dritten Injektion noch alle 12 Wochen. Bei einer Verschlechterung des Visus konnte der Abstand der Brolucizumab-Injektionen auf 8 Wochen reduziert werden. Der primäre Endpunkt beider Studien war die *durchschnittliche Veränderung der BCVA* vom Studienbeginn bis zur Woche 48. Unter Verwendung der «least square means»-Methode, die zusätzliche Kovarianten berücksichtigt, ergab sich ein «nicht-unterlegenes» Resultat für die verschiedenen Brolucizumab-Gruppen im Vergleich mit den Aflibercept-Gruppen. Ein 12-Wochen-Abstand zwischen den Brolucizumab-Injektionen konnte aber nur für etwas mehr als 50% der Behandelten aufrechterhalten werden.⁴

Weitere Brolucizumab-Studien, insbesondere auch bei diabetischem Makulaödem und beim Verschluss von Retina-Venen, sind noch nicht abgeschlossen. Mit Ranibizumab ist das neue Medikament bisher nicht direkt verglichen worden.

Unerwünschte Wirkungen

Wie andere in den Glaskörper injizierte VEGF-Hemmer verursacht Brolucizumab häufig Nebenwirkungen an den Augen. Oft – von etwa 10% der Behandelten – wird über verschwommenes Sehen berichtet. Beobachtet werden aber auch Katarakte, Bindehaut- und Netzhautblutungen, Mouches volantes, schmerzhaft und entzündliche Augenveränderungen, erhöhter Augendruck, Glaskörper- und Netzhautablösung und thromboembolische Ereignisse. Eine Erblindung ist selten. Gesamthaft waren die unerwünschten Wirkungen von Brolucizumab in den bisher durchgeführten klinischen Studien ähnlich häufig wie diejenigen von Aflibercept.⁴ Einzig *entzündliche Komplikationen* (Uveitis, Iritis, Konjunktivitis) fanden sich unter Brolucizumab deutlich häufiger (bei 2-3%) als unter Aflibercept (bei 0-1%). In seltenen Fällen kommt es – teilweise erst nach mehreren Wochen oder nach wiederholter Brolucizumab-Injektion – zu einer *retinalen Vaskulitis*, die mit einer möglicherweise bedrohlichen Visusabnahme verbunden ist.^{5,6}

Gegen Brolucizumab gerichtete Antikörper lassen sich bei 53 bis 67% der Behandelten nachweisen; 6% dieser Individuen hatten entzündliche Augenkomplikationen.²

Entzündliche Komplikationen unter anderen VEGF-Hemmern

Neben Brolucizumab sind in der Schweiz aktuell Aflibercept und Ranibizumab (Lucentis[®]) zur Behandlung der neovaskulären Makuladegeneration zugelassen. Bevacizumab (Avastin[®]), dessen Wirksamkeit ebenfalls nachgewiesen ist, kann nur «off label» verschrieben werden. Alle diese VEGF-Hemmer können zu entzündlichen Augenveränderungen führen. Eine retrospektive Studie fand, dass solche Komplikationen mit Aflibercept in 1,06 Fällen und mit Ranibizumab in 0,64 Fällen auf 1000 Injektionen vorkommen.⁷ Ranibizumab scheint auch gegenüber Bevacizumab seltener zu okulären Entzündungen zu führen.⁸ Retinale Vaskulitiden wurden jedoch bisher unter diesen anderen VEGF-Hemmern nicht beobachtet.

Interaktionen

Es sind keine Interaktionen von Brolucizumab bekannt.

Dosierung, Verabreichung, Kosten

Brolucizumab (Beovu[®]) ist als Fertigspritze mit 6 mg in 0,05 ml Lösung erhältlich; die Injektion erfolgt am anästhesierten Auge in den Glaskörper. Es ist zur Behandlung der neovaskulären altersbedingten Makuladegeneration zugelassen. Initial sollen drei Injektionen im Abstand von jeweils 4 Wochen erfolgen, anschliessend eine Injektion alle 12 Wochen. Die Behandlungsfrequenz kann je nach Befund auf 8 Wochen verkürzt bzw. allgemein individuell festgelegt werden. Bei Personen mit fortgeschrittenen Nierenfunktionsstörungen oder mit Leberinsuffizienz wurde Brolucizumab nicht untersucht. Schwangere und stillende Frauen, Kinder und Jugendliche sollen wegen fehlender Daten nicht mit Brolucizumab behandelt werden. Der Preis einer Brolucizumab-Dosis wird aktuell mit etwa 1425 Franken angegeben (Einzeldosen von Aflibercept oder Ranibizumab kosten CHF 1063 bzw. CHF 1020).

Kommentar

Brolucizumab wurde in erster Linie im Hinblick auf eine gegenüber anderen VEGF-Hemmern weniger häufige Injektion entwickelt. Die bisherigen Daten lassen annehmen, dass es bei etwa der Hälfte der Behandelten seltener injiziert werden kann als Aflibercept und dennoch eine ungefähr gleich gute Verbesserung des Visus erreicht. Es ist zu vermuten, dass es auch seltener als Ranibizumab (oder Bevacizumab) angewandt werden muss – entsprechende Vergleiche liegen nicht vor. Dass das neue Medikament generell etwas mehr entzündliche Augenkomplikationen als Aflibercept verursacht, ist seit Abschluss der bisherigen Studien evident. Nun ist zusätzlich entdeckt geworden, dass es eine bisher für VEGF-Hemmer nicht bekannte Komplikation hervorrufen kann. Dabei handelt es sich um eine retinale Vaskulitis, die wohl sehr selten ist, aber zur Blindheit führen kann. Somit muss das Nutzen/Risiko-Verhältnis von Brolucizumab aktuell als unvorteilhaft eingeschätzt werden.

Literatur

- 1 Masche UP. pharma-kritik 2005; 27: 69-72 (pk142)
- 2 Markham AS. Drugs 2019; 79: 1997-2000
- 3 Dugel PU et al. Ophthalmology 2017; 124: 1296-1304
- 4 Dugel PU et al. Ophthalmology 2020; 127: 72-84
- 5 Jain A et al. Am J Ophthalmol Case Rep 2020 (online April 2): <https://doi.org/10.1016/j.ajoc.2020.100687>
- 6 Haug SJ et al. Am J Ophthalmol Case Rep 2020 (online March 30): <https://doi.org/10.1016/j.ajoc.2020.100680>
- 7 Souied EH et al. Ophthalm Epidemiol 2016; 23: 71-9
- 8 Zhang XY et al. In J Ophthalmol 2014; 7: 355-64

pharma-kritik

www.pharma-kritik.ch

e-mail: sekretariat@infomed.ch

Herausgegeben von Etzel Gysling, gegründet 1979

in Zusammenarbeit mit Renato L. Galeazzi und Urs A. Meyer

Redaktion: Renato L. Galeazzi, Etzel Gysling, Natalie Marty, Urspeter Masche, Peter Ritzmann, Alexandra Röllin, Stefan Weiler, Thomas Weissenbach

Layout und Sekretariat: Verena Gysling

Abopreis für den Jahrgang 41 (2019), 12 Printnummern: 92 Franken

Infomed-Verlags-AG, Bergliweg 17, 9500 Wil

Telefon 071-910-0866, Telefax 071-910-0877

Website: www.infomed.org – e-mail: sekretariat@infomed.ch

Druck: Zehnder Print AG, 9500 Wil

© 2020 Infomed Wil. All rights reserved.