

Dokumentvorlage, Version vom 20.01.2011

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Aflibercept (Eylea®)

Bayer Vital GmbH

Modul 2

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,
zugelassene Anwendungsgebiete

Stand: 20.09.2013

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
2 Modul 2 – allgemeine Informationen	5
2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	5
2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel	5
2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels.....	6
2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete	16
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht.....	16
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete	17
2.2.3 Zulassungsstatus international.....	18
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2.....	21
2.4 Referenzliste für Modul 2	23

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	5
Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel.....	6
Tabelle 2-3: Übersicht der zur ZVV-Therapie eingesetzten antineovaskulären Wirkstoffe und deren ATC-Klassifikation	13
Tabelle 2-4: Übersicht der zur ZVV-Therapie eingesetzten Antiphlogistika und deren ATC-Klassifikation	13
Tabelle 2-5: Direktvergleich der Bindungsaffinitäten von VEGF-A und PlGF für Aflibercept und Ranibizumab (45).....	14
Tabelle 2-6: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	17
Tabelle 2-7: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	17
Tabelle 2-8: Zulassungsstatus international	18

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Struktur der Rezeptoren VEGFR1 und VEGFR2 sowie von Aflibercept (VEGF Trap-Eye) (18)	8
Abbildung 2: Dexamethason-Konzentration in Glaskörper und Retina nach Ozurdex [®] -Implantation (56) (Abb. 2, Seite 83).....	12
Abbildung 3: Zeitabhängige intravitreale Aktivität von 2mg Aflibercept im Vergleich zu 0,5mg Ranibizumab (modifiziert nach (58))	15

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AMD	Altersabhängige Makuladegeneration
ATC-Code	Anatomisch-therapeutisch-chemisches Klassifikationssystem, offiziell Anatomical Therapeutic Chemical/Defined Daily Dose Classification
CCDS	Company Core Data Sheet
CNV	Chorioidale Neovaskularisation
EMA	European Medicines Agency, Europäische Arzneimittelagentur
EPAR	European Public Assessment Report
EU	Europäische Union
Fab	Fragment antibody, antigenbindendes Fragment
Fc	Fragment crystalline, Kristallinfragment
Flk	Fetal liver kinase, fetale Leber-Kinase
Flt	Fms-like tyrosine kinase, Fms-artige Tyrosin-Kinase
IC ₅₀	Half maximal Inhibitory Concentration, mittlere inhibitorische Konzentration
Ig	Immunglobulin
IVT	Intravitreal
kDa	Kilodalton
NA	Not Applicable; not available or no answer, nicht anwendbar; nicht verfügbar oder keine Antwort. Hier auch: nicht detektierbar
PDGF(R)	Platelet-derived Growth Factor (-Receptor), von Blutplättchen abstammender Wachstumsfaktor (-Rezeptor)
PlGF	Placental Growth Factor, Plazenta-Wachstumsfaktor
pM	Picomolar
PZN	Pharmazentralnummer
RVV	Retinaler Venenverschluss
VAV	(Retinaler) Venenastverschluss
VEGF(R)	Vascular Endothelial Growth Factor (-Receptor), vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor (-Rezeptor)
ZVV	(Retinaler) Zentralvenenverschluss

2 Modul 2 – allgemeine Informationen

Modul 2 enthält folgende Informationen:

- Allgemeine Angaben über das zu bewertende Arzneimittel (Abschnitt 2.1)
- Beschreibung der Anwendungsgebiete, für die das zu bewertende Arzneimittel zugelassen wurde (Abschnitt 2.2); dabei wird zwischen den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, und weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebieten unterschieden. Darüber hinaus wird der internationale Zulassungsstatus für das zu bewertende Arzneimittel dargestellt.

Alle in den Abschnitten 2.1 und 2.2 getroffenen Aussagen sind zu begründen. Die Quellen (z. B. Publikationen), die für die Aussagen herangezogen werden, sind in Abschnitt 2.4 (Referenzliste) eindeutig zu benennen. Das Vorgehen zur Identifikation der Quellen ist im Abschnitt 2.3 (Beschreibung der Informationsbeschaffung) darzustellen.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Tabellen oder Abbildungen verwenden, sind diese im Tabellen- bzw. Abbildungsverzeichnis aufzuführen.

2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel

Geben Sie in Tabelle 2-1 den Namen des Wirkstoffs, den Markennamen und den ATC-Code für das zu bewertende Arzneimittel an.

Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Aflibercept ^a
Markenname:	Eylea [®] 40mg/ml Injektionslösung in einer Durchstechflasche bzw. Eylea [®] 40mg/ml Injektionslösung in einer Fertigspritze
ATC-Code:	S01LA05

^a Anmerkung: In der Literatur wird der Wirkstoff Aflibercept speziell zum Einsatz am Auge auch als *VEGF Trap-Eye* bezeichnet (1-5). Für die Anforderung einer intravitrealen Gabe wird Aflibercept mit kompatibelem Trägerstoff und als iso-osmotische Lösung formuliert sowie entsprechend den Vorgaben für die intravitreale Gabe aufgereinigt. Nach Formulierung von Aflibercept für die intravitreale Anwendung und Erfüllung der für die intravitreale Gabe strengen Reinheitsvorgaben wird das Produkt auch als „VEGF Trap-Eye“ bezeichnet. Diese Bezeichnung wird im Folgenden dann synonym zu Aflibercept (bzw. Aflibercept-Lösung zur Anwendung am Auge, Eylea[®]) verwendet, wenn die pharmakologische Wirkung im Auge (in Modul 2) oder die Ergebnisse aus den entsprechend benannten Zulassungsstudien (in Modul 1 und 4) beschrieben werden.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-2 an, welche Pharmazentralnummern (PZN) und welche Zulassungsnummern dem zu bewertenden Arzneimittel zuzuordnen sind, und benennen Sie dabei die zugehörige Wirkstärke und Packungsgröße. Fügen Sie für jede Pharmazentralnummer eine neue Zeile ein.

Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel

Pharmazentralnummer (PZN)	Zulassungsnummer	Wirkstärke	Packungsgröße
9299319 (Durchstechflasche)	EU/1/12/797/002	40mg/ml	1 Durchstechflasche
9299294 (Fertigspritze)	EU/1/12/797/001	40mg/ml	1 Fertigspritze

2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels

Beschreiben Sie den Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels. Begründen Sie Ihre Angaben unter Nennung der verwendeten Quellen.

Das hier zu bewertende Arzneimittel Aflibercept (Eylea®) zählt zu den sogenannten Anti-VEGF-Therapien. Anti-VEGF-Therapien erwiesen sich als wirksam in der Behandlung der zentralen bzw. Astverschlüsse der retinalen Venen (1, 2, 6-12). VEGF-A, im Folgenden auch als VEGF (engl. *Vascular Endothelial Growth Factor*) bezeichnet, ist der am besten untersuchte Repräsentant der VEGF-„Platelet-derived Growth Factor“ (PDGF)-Supergen-Familie.

Derzeit sind in Deutschland zwei Therapien, davon ein sogenannter VEGF-Inhibitor, zur Behandlung des retinalen Zentralvenenverschlusses (ZVV) zugelassen:

Die erste Zulassung von *Ranibizumab* (Lucentis® 10mg/ml Injektionslösung; (13)) – einem VEGF-Inhibitor mit Hemmung aller VEGF-A-Isoformen – erfolgte am 22. Januar 2007 für die neovaskuläre (feuchte, exsudative) altersabhängige Makuladegeneration (AMD); die Zulassung für die Indikation ZVV wurde am 27. Mai 2011 erteilt. Nach dieser Zulassung wird „Lucentis [...] angewendet bei Erwachsenen zur Behandlung einer Visusbeeinträchtigung infolge eines Makulaödems aufgrund eines retinalen Venenverschlusses (RVV) (Venenastverschluss oder Zentralvenenverschluss)“ (14).

Außerdem ist seit dem 27. Juli 2010 die Behandlung mit einem *Dexamethason-Implantat* (Ozurdex® 700 Mikrogramm intravitreales Implantat in einem Applikator) für die Behandlung von Erwachsenen mit einem Verschluss der zentralen Netzhautvene in Deutschland zugelassen (15). „Ozurdex® wird angewendet zur Behandlung von Erwachsenen mit Makulaödem als Folge eines retinalen Venenastverschlusses (VAV) oder retinalen Zentralvenenverschlusses (ZVV)“ (16).

Eine ausführliche Beschreibung der Funktion des vaskulären endothelialen Wachstumsfaktors VEGF findet sich im Nutzendossier, das BAYER für die Behandlung der neovaskulären (feuchten) altersabhängigen Makuladegeneration (AMD) bei Erwachsenen mit Aflibercept (Eylea®) vorgelegt hat; auf diese Darstellung wird hier verzichtet, und der Wirkmechanismus wird ausschließlich im Hinblick auf das Makulaödem beim ZVV erläutert. Im Anschluss daran erfolgt die Beschreibung des Wirkmechanismus der weiteren in dieser Indikation zugelassenen Arzneimittel für die Therapie des ZVV einschließlich des Vergleichs zum Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels Aflibercept.

Anti-VEGF-Therapien bei Visusbeeinträchtigung aufgrund eines Makulaödems infolge eines retinalen Zentralvenenverschlusses (ZVV)

Die Rolle von VEGF

VEGF-A, im Folgenden auch als VEGF bezeichnet, ist ein homodimeres Protein mit einem Molekulargewicht von 34-42 Kilodalton (kDa) (17). VEGF-A ist der am besten untersuchte Repräsentant der VEGF-„*Platelet-derived Growth Factor*“ (PDGF)-Supergen-Familie. Zu dieser Familie gehören außerdem VEGF-B, -C, -D und der Plazenta-Wachstumsfaktor (PlGF). Durch alternatives Spleißen des kodierenden Strangs tritt VEGF-A in unterschiedlichen Isoformen auf. Die vier dominierenden Varianten sind VEGF-121, -165, -189 und -206. Die charakterisierende Zahl weist dabei auf die Anzahl der enthaltenen Aminosäuren hin.

Die Wirkung von VEGF und seinen verwandten Faktoren wird durch eine Gruppe von Rezeptor-Tyrosinkinase vermittelt, die zur Unterfamilie des von Blutplättchen abstammenden Wachstumsfaktor-Rezeptors PDGFR (engl. *Platelet-derived Growth Factor-Receptor*) zählt. Derzeit sind in dieser Gruppe von Rezeptoren drei Mitglieder bekannt: VEGFR1, VEGFR2 und VEGFR3. VEGFR1 und VEGFR2 sind verwandte Rezeptoren mit sieben extrazellulären Immunglobulin (Ig)-Domänen sowie einer intrazellulären Tyrosinkinase-Domäne (s. auch Abbildung 1).

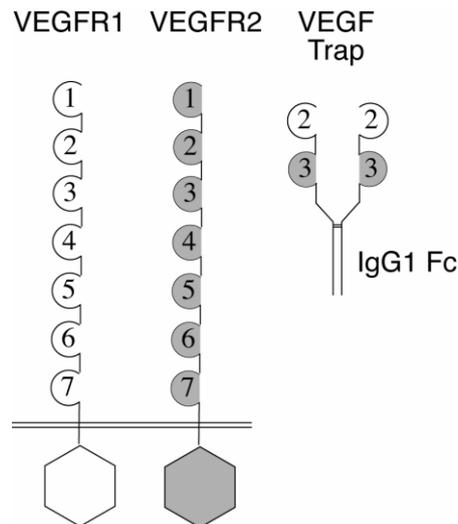


Abbildung 1: Struktur der Rezeptoren VEGFR1 und VEGFR2 sowie von Aflibercept (VEGF Trap-Eye) (18)

VEGF bindet mit hoher Affinität an die beiden Rezeptoren-Tyrosinkinasen, VEGFR1 (Flt-1) und VEGFR2 (Flk-1), die vorwiegend im Gefäßendothel lokalisiert sind, und aktiviert diese. VEGFR2 wurde lange für den wesentlichen Mediator der funktionellen Eigenschaften von VEGF gehalten, aber VEGFR1 ist ebenfalls an zentraler Stelle in einige Funktionen (z. B. in die chorioidale Neovaskularisation (CNV) und die Rekrutierung von Entzündungszellen) involviert (19).

Eine wesentliche Funktion des VEGF ist die Stimulation der Angiogenese, unabhängig davon, ob diese physiologisch oder pathologisch ist. VEGF ist *in vitro* ein starkes Mitogen für Endothelzellen und induziert *in vivo* angiogene Reaktionen, und zusätzlich erhöht VEGF die Gefäßpermeabilität sehr stark (20-23). VEGF ist im Vergleich zu Histamin, welches als Gefäßmediator im Rahmen einer Entzündungsreaktion die Permeabilität der Gefäßwände stark und schnell erhöht, etwa 50.000-mal stärker in seiner Wirkung (24). Die Erhöhung der Gefäßpermeabilität (mit resultierender Kompromittierung der Blut-Retina-Schranke) und in späteren Stadien auch die Angiogenese (Neovaskularisation) spielen eine Schlüsselrolle in der Pathogenese des ZVV-bedingten Makulaödems, sodass die Inhibition dieser Eigenschaften einen wesentlichen Schritt in der Behandlung der resultierenden Störung der Sehfunktion darstellt.

VEGF in Verbindung mit vaskulären Erkrankungen des Auges

VEGF spielt eine wichtige Rolle bei der Pathogenese vieler Erkrankungen der Retina mit Gefäßbeteiligung, also neben den Venenverschlüssen u. a. auch der feuchten altersbedingten Makuladegeneration, dem diabetischen Makulaödem, der proliferativen Vitreoretinopathie, der Bildung chorioidaler neovaskulärer Membranen aus anderer Ursache, der zentralen serösen Chorioretinopathie, der Frühgeborenenretinopathie und den retinalen Malignomen (25-28). VEGF stimuliert die Bildung endothelialer Blutgefäße, erhöht die Permeabilität der Gefäßwände und damit der Blut-Retina-Schranke und wirkt als Vasodilatator (29, 30). Seine biologisch aktive, dimere Form hat je eine Rezeptor-Bindungsstelle an jedem Ende (30), und

die VEGF-Dimere binden an die VEGF-Rezeptoren-1 und -2. Nach der heute geltenden Auffassung spielt die VEGF-Freisetzung eine Schlüsselrolle im *Circulus vitiosus* der Pathogenese des Makulaödems beim ZVV: Der Venenverschluss ist demnach das initiale Ereignis, das zu einer Ischämie im abhängigen Stromgebiet und damit zu einer VEGF-Freisetzung führt. Durch die biologischen Funktionen dieses Mediators wird die Minderperfusion der Retina dann weiter verstärkt, was zu einer gesteigerten VEGF-Ausschüttung führt; dieser sich selbst verstärkende Prozess mündet schließlich in einem kompletten Venenverschluss und einem Makulaödem (9).

Bereits vor der Identifikation des VEGF als kausales Bindeglied wurde tierexperimentell demonstriert, dass der Verschluss der retinalen Venen zu einer Neovaskularisation führt (31, 32), und auch der kausale Effekt der VEGF-Freisetzung und -Hemmung auf die Neovaskularisation wurde ausführlich belegt (33-36). Aufgrund umfangreicher klinischer und experimenteller Untersuchungen steht außer Frage, dass VEGF einen pathogenetischen Schlüsselfaktor für die Entwicklung und Progression des Makulaödems infolge eines retinalen Venenverschlusses darstellt (8, 9, 26).

Der VEGF ist derzeit der wichtigste Ansatzpunkt aller verfügbaren medikamentösen Therapien, deren Ziel die Elimination des Makulaödems bei retinalen Venenverschlüssen darstellt. Dabei lassen sich die folgenden Therapierationalen unterscheiden:

- Direkte Bindung von frei diffundierendem VEGF durch Antikörperfragmente (Ranibizumab) oder Fusionsprotein aus VEGF-Rezeptoranteilen (Aflibercept); letzteres bindet zusätzlich noch PlGF (11, 37, 38), wodurch der Effekt auf VEGF erheblich verstärkt wird (11, 19).
- Pharmakodynamischer Antagonismus der VEGF-Expression durch Dexamethason. Dieser Effekt ist nachweisbar, allerdings ist der korrespondierende Effekt auf die Integrität von Basalmembranen (bei der ZVV besonders bedeutend) zweifelhaft (39).

PlGF (Plazenta-Wachstumsfaktor)

Zusätzlich zu VEGF wird dem verwandten angiogenen Protein PlGF eine Rolle bei der okularen Neovaskularisation zugeschrieben (40). Der Plazenta-Wachstumsfaktor PlGF ist ein über den VEGF-Rezeptor-1 vermittelnder Wachstumsfaktor (s. Abschnitt VEGF), und er bindet und aktiviert nur VEGFR1. VEGFR1 fungiert primär als „Köder“-Rezeptor und hat im Vergleich zu VEGFR2 eine signifikant höhere Affinität zu VEGF-A. Dabei ist die Tyrosinkinase-Aktivität von VEGFR1 schwächer als die von VEGFR2, weshalb die angiogene Aktivität von PlGF 10-fach schwächer ausfällt als die von VEGF-A. Allerdings moduliert PlGF die Aktivität von VEGF-A primär durch Besetzen von VEGFR1 und erhöht dadurch eine durch VEGF-A vermittelte Aktivierung von VEGFR2 (41-43). VEGF-A stimuliert die Angiogenese primär durch seine Wirkungen an den Endothelzellen über VEGFR2.

Unter pathologischen Bedingungen führt erhöhtes PlGF bzw. VEGF-A über VEGF-R1 zur Ansammlung von Monozyten/Makrophagen aus dem Knochenmark in entzündlichen Läsionen und erhöht signifikant die pathologische Angiogenese. Neuere Forschungsergebnisse haben gezeigt, dass PlGF insbesondere bei pathologischen Zuständen eine Rolle bei der Förderung der Angiogenese und der vaskulären Permeabilität spielt (40, 41, 44).

PlGF kann mittels des VEGF-Rezeptors-1 auch als chemotaktischer Faktor für Entzündungszellen agieren, wodurch deren Migration in die erkrankte Netzhaut und die Freisetzung von VEGF sowie anderer Entzündungsmediatoren erhöht wird. Dies verstärkt die Angiogenese und die Entzündungsprozesse, welche durch die gesteigerte lokale Produktion des VEGF bei der neovaskulären AMD ausgelöst werden.

VEGFR1 ist ein funktionaler Rezeptor, der durch Bindung von PlGF und VEGF-B sowie VEGF-A aktiviert wird. Zu dieser klassischen Funktion führt eine Liganden-medierte Homodimerisation von VEGF-R1 auf Endothelzellen zu direktem, wenn auch mäßigem proangiogenen Effekt (A; s. Abbildung 1). VEGFR1 wird auch auf nicht-Endothelzellen exprimiert, wie Perizyten, dendritischen Zellen, Monozyten, Makrophagen und anderen Typen von Leukozyten (B; s. Abbildung 1). Bindung von VEGFR1 auf nicht-Endothelzellen führt u. a. zu indirekter Pro-Angiogenese: Leukozytenchemotaxis und Adhäsion, Mobilisierung endothelialer Stammzellen und hämatopoietischer Vorläuferzellen, Gefäßstabilisierung (42).

Aflibercept (intravitreale Injektionslösung)

Aflibercept wurde speziell biotechnologisch dahingehend entwickelt, die potentesten VEGF-Bindungsdomänen abzubilden (45). Hinsichtlich seiner molekularen Struktur handelt es sich um ein Fusionsprotein, welches die zur Targetbindung relevantesten extrazellulären Anteile der VEGF-Rezeptoren VEGFR-1 und VEGFR-2 mit einem IgG1 Fc verbindet (Abbildung 1). Durch die spezielle molekulare Struktur fungiert Aflibercept als VEGF-Köderrezeptor mit hoher Affinität für alle VEGF-A-Isoformen sowie für VEGF-B und den Plazenta-Wachstumsfaktor PlGF. VEGFR1 und VEGFR2 sind miteinander verwandte Rezeptoren mit sieben extrazellulären Ig-Domänen sowie einer intrazellulären Kinase-Domäne.

Anders als die derzeit verfügbaren Anti-VEGF-Substanzen bindet Aflibercept insbesondere aufgrund seiner speziellen Molekülstruktur an VEGF mit höherer Affinität als die nativen VEGF-Rezeptoren. Ferner besitzt Aflibercept eine höhere Bindungsaffinität zu allen VEGF-A-Isoformen als alle anderen Anti-VEGF-Substanzen (46, 47). Im Vergleich zu anderen Anti-VEGF-Molekülen bindet Aflibercept darüber hinaus an PlGF und VEGF-B, ebenso mit einer höheren Affinität als die nativen Rezeptoren (46).

Aflibercept wurde speziell zum Eingreifen in Prozesse entwickelt, die mit einer erhöhten Gefäßpermeabilität und dem Wachstum neuer Blutgefäße einhergehen, die zu Netzhautödemen, Ischämien und Blutungen im Rahmen von neovaskulären Erkrankungen des Auges führen. Die kompetitive Bindung und Inaktivierung aller VEGF-A-Isoformen sowie PlGF und VEGF-B führt zu einer Reduktion der vaskulären Permeabilität, Inhibition von neovaskulärem Wachstum und in geringerem Maße zu einer anti-inflammatorischen Wirkung.

Beschreiben Sie, ob und inwieweit sich der Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels vom Wirkmechanismus anderer bereits in Deutschland zugelassener Arzneimittel unterscheidet. Differenzieren Sie dabei zwischen verschiedenen Anwendungsgebieten, für die das zu bewertende Arzneimittel zugelassen ist. Begründen Sie Ihre Angaben unter Nennung der verwendeten Quellen.

Wirkmechanismen der verschiedenen Arzneimittel

Zunächst erfolgt die Darstellung der Wirkmechanismen aller in Deutschland zugelassenen Substanzen für die Behandlung des ZVV, anschließend der Vergleich zum Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels Aflibercept.

Ranibizumab (Lucentis®)

Ranibizumab ist das Fab-Fragment eines vollständig humanisierten rekombinanten monoklonalen Antikörpers, das gegen den humanen vaskulären endothelialen Wachstumsfaktor A (VEGF-A) gerichtet ist (13, 14). Der VEGF ist ein Zytokin, das in erhöhten Konzentrationen im Umfeld des Makulaödems exprimiert wird. Er ist ein starker Promotor der vaskulären Permeabilität. Ranibizumab bindet mit hoher Affinität an VEGF-A-Isoformen, wie VEGF-110, VEGF-121 und VEGF-165 (48), und verhindert so, dass VEGF-A an seine Rezeptoren VEGFR1 und VEGFR2 bindet. Ranibizumab (und in einem weiteren Sinne alle anderen Anti-VEGF-Präparate) unterdrücken somit nicht die Expression von VEGF, sondern verhindern, dass einmal freigesetztes VEGF seine biologische Wirksamkeit entfaltet.

Der Wirkmechanismus von Ranibizumab besteht in einer Inaktivierung von VEGF, der maßgeblich an der Pathogenese des Makulaödems nach ZVV beteiligt ist. Während die Freisetzung von VEGF bei zahlreichen vitreoretinalen Erkrankungen eine wichtige Rolle spielt, zeigen Augen mit einem ZVV im Vergleich besonders hohe intravitreale VEGF-Konzentrationen (49), was den Anti-VEGF-basierten Therapieverfahren einen besonderen Stellenwert verleiht. Die klinische Relevanz dieses Wirkprinzips bei Venenverschlüssen wurde in klinischen Studien bereits sehr ausführlich dokumentiert (6, 50-53).

Ranibizumab (Lucentis®) wird nach der momentan gültigen Anwendungsempfehlung einmal monatlich in der empfohlenen Dosis von 0,5mg (0,05ml Injektionsvolumen) intravitreal (IVT) injiziert, bis der maximale Visus erreicht ist. Dieser gilt als erreicht, wenn der Visus des Patienten unter Behandlung mit Ranibizumab bei drei aufeinanderfolgenden monatlichen Kontrollen stabil bleibt, danach werden monatliche Kontrollen empfohlen. Die Behandlung wird wieder aufgenommen, wenn bei der Kontrolle ein Verlust der Sehschärfe infolge eines Makulaödems aufgrund eines RVV festgestellt wird. Monatliche Injektionen sollten verabreicht werden, bis der Visus erneut bei drei aufeinanderfolgenden monatlichen Kontrollen stabil bleibt (dies setzt mindestens 2 Injektionen voraus). Das Zeitintervall zwischen zwei Injektionen sollte einen Monat nicht unterschreiten (13).

Dexamethason (Ozurdex®)

Dexamethason ist ein Corticosteroid und wirkt – wie alle Substanzen dieser Klasse – entzündungshemmend, indem es die Ödembildung, Fibrinablagerung, kapilläre Leckage und Phagozytenmigration der Entzündungsreaktion unterdrückt (54, 55). Corticosteroide hemmen zudem die Expression von VEGF (39); darüber hinaus verhindern Corticosteroide die Freisetzung von Prostaglandinen, von denen einige als Mediatoren für zystoide Makulaödeme identifiziert wurden.

Ozurdex®-Implantate werden direkt in den Glaskörper des Auges injiziert. Dadurch wird sichergestellt, dass ausreichende Mengen Dexamethason in den Bereich des Auges gelangen, in dem die Schwellung als Makulaödem auftritt. Das Implantat ist aus Material hergestellt, das sich über mehrere Monate auflöst und den aktiven Wirkstoff Dexamethason allmählich freisetzt (16).

Diese Freisetzung erfolgt allerdings nicht kontinuierlich, sondern mit einem deutlichen Maximum innerhalb der ersten 2 Monate mit anschließendem kontinuierlichen Abfall (56) (siehe Abbildung 2).

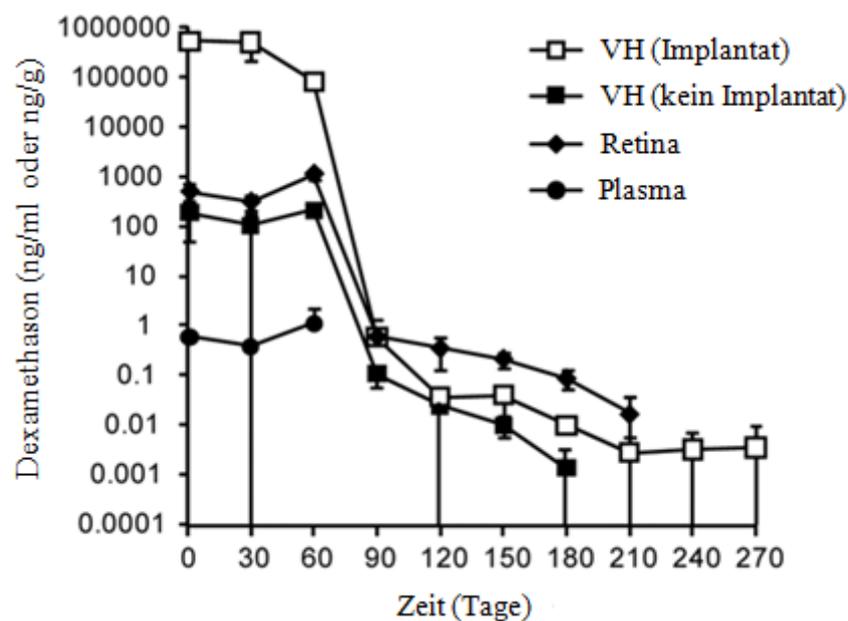


Abbildung 2: Dexamethason-Konzentration in Glaskörper und Retina nach Ozurdex®-Implantation (56) (Abb. 2, Seite 83)

Wie auch bei anderen Corticosteroiden ist der Effekt des Dexamethasons stark ausgeprägt, aber relativ unspezifisch, was für das insgesamt nicht unproblematische Nebenwirkungsprofil dieser Wirkstoffklasse verantwortlich ist (siehe Seite 15f).

Vergleich zum Wirkmechanismus von Aflibercept

Die beiden in Deutschland zur ZVV-Therapie zugelassenen Wirkstoffe Ranibizumab und Dexamethason gehören innerhalb des Anatomisch-Therapeutisch-Chemischen (ATC)-Klassifikationssystems (57) im Level Sinnesorgane (S) den Untergruppen S01LA bzw. S01BA an. Aflibercept wurde – wie Ranibizumab – in die Untergruppe S01LA (Mittel gegen vaskuläre Augenerkrankungen, antineovaskuläre Mittel) eingeordnet, Dexamethason in die Gruppe S01BA (Antiphlogistika, Corticosteroide, rein) (s. Tabelle 2-3 und Tabelle 2-4).

Tabelle 2-3: Übersicht der zur ZVV-Therapie eingesetzten antineovaskulären Wirkstoffe und deren ATC-Klassifikation

<i>ATC-Code</i>	<i>Bedeutung</i>
S	Sinnesorgane
S01	Ophthalmika
S01L	Mittel gegen vaskuläre Augenerkrankungen
S01LA	Antineovaskuläre Mittel
S01LA04	Ranibizumab
S01LA05	Aflibercept

Tabelle 2-4: Übersicht der zur ZVV-Therapie eingesetzten Antiphlogistika und deren ATC-Klassifikation

<i>ATC-Code</i>	<i>Bedeutung</i>
S	Sinnesorgane
S01	Ophthalmika
S01B	Antiphlogistika
S01BA	Corticosteroide, rein
S01BA01	Dexamethason

Während die VEGF-Inhibitoren demnach einmal freigesetztes VEGF inaktivieren, wirkt Dexamethason der Freisetzung von VEGF entgegen. Diese Unterscheidung erlaubt eine grundsätzlich unterschiedliche Klassifizierung der beiden für die Behandlung des ZVV zugelassenen Wirkstoffklassen:

- Die VEGF-Inhibitoren inaktivieren VEGF, das einmal freigesetzt wurde; die Behandlung muss aus diesem Grund wiederholt werden, da das VEGF bei ZVV immer wieder nachproduziert wird.
- Dexamethason dagegen unterdrückt dosisabhängig die Freisetzung von VEGF. Da die Abgabe des Wirkstoffs beim Dexamethason-Implantat zeitlich nicht konstant verläuft (56), ist die Unterdrückung der Freisetzung von VEGF ebenso nicht gleichmäßig über die Zeit vorhanden (siehe Abbildung 2), was sich klinisch in einer Peak-Wirksamkeit und anschließendem kontinuierlichen Wirksamkeitsabfall manifestiert.

Vergleich mit Ranibizumab (Lucentis®)

Unterschiede zwischen Aflibercept und Ranibizumab bestehen in der Breite des Wirkspektrums, der Bindungsaffinität zu den jeweiligen unterschiedlichen VEGF-A-Isoformen und der berechneten Dauer der biologischen Aktivität. Aflibercept hat nicht nur eine deutlich höhere Bindungsaffinität zu allen VEGF-Isoformen als die nativen Rezeptoren, sondern auch als Ranibizumab. Beim Direktvergleich der Bindungsaffinitäten von Ranibizumab und Aflibercept zeigte sich, dass Aflibercept eine vielfach höhere Affinität als Ranibizumab aufweist (siehe Tabelle 2-5). Aflibercept bindet im Gegensatz zu Ranibizumab zusätzlich auch PlGF, der nach aktuellen Erkenntnissen auch beim ZVV-bedingten Makulaödem eine wichtige Rolle spielt (siehe Tabelle 2-5; (11, 47)).

Tabelle 2-5: Direktvergleich der Bindungsaffinitäten von VEGF-A und PlGF für Aflibercept und Ranibizumab (45)

	VEGFR1-Zelllinie			VEGFR2-Zelllinie	
	IC ₅₀ bei 20pM VEGF-A ₁₂₁	IC ₅₀ bei 20pM VEGF-A ₁₆₅	IC ₅₀ bei 40pM hPlGF2	IC ₅₀ bei 20pM VEGF-A ₁₂₁	IC ₅₀ bei 20pM VEGF-A ₁₆₅
Aflibercept	15pM	16pM	2.890pM	15pM	26pM
Ranibizumab	675pM	1.149pM	NA	686pM	845pM

IC₅₀=minimale inhibitorische Konzentration; NA=nicht detektierbar unter den gegebenen Assaybedingungen;
pM=picomolar

Anmerkung: In der Biochemie ist die Affinität ein Maß für die Bindungsstärke zwischen den Bindungspartnern bei Protein-Ligand-Wechselwirkungen, welche bei dieser Messung mit Hilfe der mittleren inhibitorischen Konzentration, IC₅₀, beschrieben wird. Dabei gilt: Je höher die Affinität eines Proteins zu seinem Liganden, desto niedriger die mittlere inhibitorische Konzentration.

Dieser Affinitätsvorteil sowie die zusätzliche hochaffine Bindung von PlGF (11, 47) zusammen mit der entsprechenden Molekulargröße (Aflibercept 115kDa vs. 48kDa Ranibizumab) und längerer intravitrealer (IVT) Halbwertszeit (Aflibercept 4,79 Tage vs. 3,2 Tage Ranibizumab), wie in Modellstudien gezeigt, kann ein verlängertes Dosierungsintervall (s. Abbildung 3; (58)) und damit auch die Reduktion der benötigten intravitrealen Injektionen bei gleichbleibender Wirksamkeit ermöglichen; dies wurde für die feuchte altersbedingte Makuladegeneration bereits klinisch nachgewiesen (59).

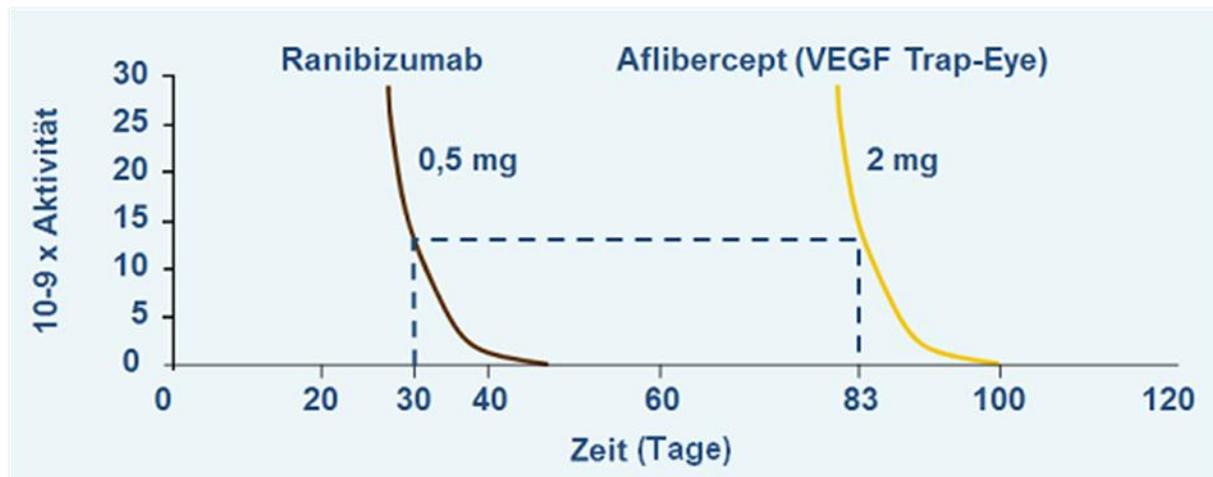


Abbildung 3: Zeitabhängige intravitreale Aktivität von 2mg Aflibercept im Vergleich zu 0,5mg Ranibizumab (modifiziert nach (58))

Vergleich mit Dexamethason (Ozurdex®)

Der Unterschied des Wirkmechanismus von Aflibercept (Eylea®) im Vergleich zu Dexamethason (Ozurdex®) liegt in erster Linie – wie auch bei Ranibizumab – im grundlegend unterschiedlichen Einfluss auf VEGF: Während Dexamethason (Ozurdex®) dessen Expression supprimiert, wirkt Aflibercept (Eylea®) durch Inaktivierung einmal freigesetzten VEGFs. Der letztere Mechanismus ist potenziell besonders erfolgversprechend, da VEGF die Gefäßpermeabilität um etwa den Faktor 50.000 stärker erhöht als Histamin (60) und damit seine Inaktivierung ein hoch effektiver Mechanismus ist. Die Expression auch geringster Mengen unter der supprimierenden Behandlung mit Dexamethason stellt aufgrund der extrem hohen permeabilitätserhöhenden Wirksamkeit des VEGF immer noch einen relevanten pathogenetischen Faktor beim ZVV dar. Formal sind beide Substanzen in diesem Zusammenhang wirksam, wobei klinische Daten auf eine wesentlich größere Wirksamkeit der Anti-VEGF-Modalität hinweisen. Es gibt aber weder klinische noch experimentelle *Head-to-Head*-Vergleiche (61), so dass der Vergleich unter anderem auch über unerwünschte Wirkungen erfolgen muss.

Corticosteroide haben ein sehr weites Spektrum biologischer Effekte, was ihre therapeutische Anwendung typischerweise einschränkt. Sie wirken antiproliferativ, antiödematös und anti-inflammatorisch und haben darüber hinaus diverse systemische Effekte. Auch bei der

intravitrealen Anwendung kommt es aufgrund eines unspezifischen Spektrums biologischer Effekte lokal im Auge zu steroidbedingten unerwünschten Wirkungen.

Bezüglich des Einsatzes beim Makulaödem als Folge eines ZVV hat Dexamethason (Ozurdex[®]) sowohl in Bezug auf die Wirksamkeit als auch auf die Nebenwirkungen einige entscheidende Nachteile gegenüber den Anti-VEGF-Modalitäten (Ranibizumab [Lucentis[®]] und Aflibercept [Eylea[®]]), die sich aus den unterschiedlichen Wirkprinzipien ergeben (62-65):

1. *Wirksamkeit:* Der Effekt von Dexamethason ist trotz der – eigens zur Erzielung einer längeren Wirkdauer entwickelten – Verabreichungsform als Implantat mit verzögerter Wirkstofffreisetzung (Ozurdex[®]) zeitlich begrenzt, was mit der ebenfalls diskontinuierlichen Wirkstofffreisetzung aus dem Implantat einhergeht (56). In den GENEVA-Zulassungsstudien (66, 67) war der maximale Effekt auf den Visus bereits nach 2 Monaten erreicht. Dieses entspricht exakt der Freisetzungskinetik (56) und belegt eine klare Dosis-Wirkungs-Beziehung. Bei Patienten mit ZVV (die Studienpopulation umfasste auch Patienten mit Astverschlüssen) war der Effekt nach 6 Monaten – dem in der Fachinformation empfohlenen Zeitpunkt für die Wiederholungsbehandlung – bereits vollkommen aufgehoben. Es besteht somit eine eindeutige Inkompatibilität der Wirkdauer mit den empfohlenen Applikationsintervallen.
2. *Unerwünschte Wirkungen:* Aufgrund des Wirkmechanismus der Corticosteroide treten sehr häufig eine signifikante Erhöhung des Augeninnendrucks und häufig eine Kataraktentwicklung (68-73) auf, die spezifische therapeutische Interventionen (u. a. auch augendrucksenkende Augenoperationen) erfordern können. Andere unerwünschte Wirkungen (größere Fehleranfälligkeit, z. B. in Bezug auf die intrakapsuläre Applikation (74), mögliche Migration des Implantats (75-78), Ausbildung einer narbigen vitreomakulären Traktion (79), ggf. bis hin zum Makulaloch (80), relevante Blutungen in etwa 20% der Prozeduren, deutlich unangenehmerer Eingriff (68)) ergeben sich nicht aus dem Wirkprinzip, sondern aus der Applikationsform.

2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete

2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-6 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an. Sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein, und vergeben Sie eine Kodierung (fortlaufende Bezeichnung von „A“ bis „Z“) [Anmerkung: Diese Kodierung ist für die übrigen Module des Dokuments entsprechend zu verwenden].

Tabelle 2-6: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier^a
Eylea [®] wird angewendet bei Erwachsenen zur Behandlung einer Visusbeeinträchtigung aufgrund eines Makulaödems infolge eines retinalen Zentralvenenverschluss (ZVV).	26.08.2013	B
a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“.		

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-6 zugrunde gelegten Quellen.

Der Wortlaut wurde den oben gestellten Anforderungen entsprechend aus der Fachinformation (Stand der Information: 08/2013) entnommen (81).

2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-7 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein.

Tabelle 2-7: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
Eylea [®] wird angewendet bei Erwachsenen zur Behandlung der neovaskulären (feuchten) altersabhängigen Makuladegeneration (AMD). Kodierung „A“	22.11.2012

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-7 zugrunde gelegten Quellen. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem

neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, geben Sie „nicht zutreffend“ an.

Der Wortlaut wurde den oben gestellten Anforderungen entsprechend aus der Fachinformation (Stand der Information: 08/2013) entnommen (81).

2.2.3 Zulassungsstatus international

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-8 die Ihnen bekannten internationalen Zulassungen für das zu bewertende Arzneimittel an. Unterscheiden Sie dabei zwischen verschiedenen Anwendungsgebieten. Geben Sie für jedes Anwendungsgebiet den Wortlaut aus der jeweiligen Produktinformation in deutscher Sprache an (ggf. als Übersetzung). Falls das jeweilige Anwendungsgebiet mit einem der Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, ganz oder teilweise identisch ist, dann geben Sie die Kodierung für das betreffende Anwendungsgebiet an (siehe Tabelle 2-6). Fügen Sie für jedes Land und für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es keine weiteren Zulassungen international gibt oder Ihnen solche nicht bekannt sind, geben Sie in der ersten Zeile unter „Land“ „nicht zutreffend“ an.

Tabelle 2-8: Zulassungsstatus international

Land	Zugelassenes Anwendungsgebiet (Wortlaut der Produktinformation, ggf. Übersetzung)	Datum der Zulassungserteilung	Bezug zu Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht ^a
USA	Eylea is indicated for the treatment of neovascular (wet) age-related macular degeneration (wet AMD) 1	18.11.2011	A
Australien	Eylea is indicated for the treatment of neovascular (wet) age-related macular degeneration (wet AMD) 1	23.02.2012	A
Kolumbien	Eylea is indicated for the treatment of neovascular (wet) age-related macular degeneration (wet AMD) 1	19.06.2012	A
Japan	Eylea is indicated for the treatment of age-related macular degeneration with subfoveal choroidal neovascularization 2	28.09.2012	A
Chile	Eylea is indicated for the treatment of neovascular (wet) age-related macular degeneration (wet AMD) 1	22.10.2012	A
Brasilien	Eylea is indicated for the treatment of neovascular (wet) age-related macular degeneration (wet AMD) 1	15.10.2012	A

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Schweiz	Eylea is indicated for the treatment of neovascular (wet) age-related macular degeneration (wet AMD) 1	29.10.2012	A
Ukraine	Eylea is indicated for the treatment of neovascular (wet) age-related macular degeneration (wet AMD) 1	09.11.2012	A
Europa	Eylea is indicated for adults for the treatment of neovascular (wet) age-related macular degeneration (AMD) 3	22.11.2012	A
Korea	Eylea is indicated for the treatment of neovascular (wet) age-related macular degeneration (wet AMD) 1	20.03.2013	A
Neuseeland	Eylea is indicated for the treatment of neovascular (wet) age-related macular degeneration (wet AMD) 1	14.02.2013	A
Lichtenstein	Eylea is indicated for the treatment of neovascular (wet) age-related macular degeneration (wet AMD) 1	15.01.2013	A
Macao	Eylea is indicated for the treatment of neovascular (wet) age-related macular degeneration (wet AMD) 1	08.02.2013	A
Argentinien	Eylea is indicated for the treatment of neovascular (wet) age-related macular degeneration (wet AMD) 1	26.04.2013	A
Singapur	Eylea is indicated for the treatment of neovascular (wet) age-related macular degeneration (wet AMD) 1	29.04.2013	A
Taiwan	Eylea is indicated for the treatment of neovascular (wet) age-related macular degeneration (wet AMD) 1	20.06.2013	A
Malaysia	Eylea is indicated for the treatment of neovascular (wet) age-related macular degeneration (wet AMD) 1	28.03.2013	A
Hong Kong	Eylea is indicated for the	13.06.2013	A

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

	treatment of neovascular (wet) age-related macular degeneration (wet AMD) 1		
Philippinen	Eylea is indicated for the treatment of neovascular (wet) age-related macular degeneration (wet AMD) 1	11.06.2013	A
Ecuador	Eylea is indicated for the treatment of neovascular (wet) age-related macular degeneration (wet AMD) 1	18.06.2013	A
Mazedonien	Eylea is indicated for the treatment of neovascular (wet) age-related macular degeneration (wet AMD) 1	18.06.2013	A
Mexiko	Eylea is indicated for the treatment of neovascular (wet) age-related macular degeneration (wet AMD) 1	05.07.2013	A
Kasachstan	Eylea is indicated for the treatment of neovascular (wet) age-related macular degeneration (wet AMD) 1	26.07.2013	A
Guatemala	Eylea is indicated for the treatment of neovascular (wet) age-related macular degeneration (wet AMD) 1	09.08.2013	A
El Salvador	Eylea is indicated for the treatment of neovascular (wet) age-related macular degeneration (wet AMD) 1	13.07.2013	A
Uruguay	Eylea is indicated for the treatment of neovascular (wet) age-related macular degeneration (wet AMD) 1	10.07.2013	A
USA	Eylea is indicated for the treatment of macular oedema following central retinal vein occlusion (CRVO) 4	20.09.2012	B
Chile	Eylea is indicated for the treatment of macular oedema following central retinal vein occlusion (CRVO) 4	20.02.2013	B
Kolumbien	Eylea is indicated for the treatment of macular oedema following central retinal vein occlusion (CRVO) 4	11.06.2013	B

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Kasachstan	Eylea is indicated for the treatment of macular oedema following central retinal vein occlusion (CRVO) 4	26.07.2013	B
Ecuador	Eylea is indicated for the treatment of macular oedema following central retinal vein occlusion (CRVO) 4	08.08.2013	B
Europa	Eylea is indicated for adults for the treatment of visual impairment due to macular oedema secondary to central retinal vein occlusion (CRVO) 5	26.08.2013	B
<p>a: Angabe der Kodierung analog Tabelle 2-7; falls keine Überschneidung mit einem der Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, besteht, ist „kein Bezug“ anzugeben.</p> <p>1 Dt.: Eylea® wird angewendet zur Behandlung der neovaskulären (feuchten) altersabhängigen Makuladegeneration (nAMD).</p> <p>2 Dt.: Eylea® wird angewendet zur Behandlung der altersabhängigen Makuladegeneration mit subfovealer chorioidaler Neovaskularisation.</p> <p>3 Dt.: Eylea® wird angewendet bei Erwachsenen zur Behandlung der neovaskulären (feuchten) altersabhängigen Makuladegeneration (AMD).</p> <p>4 Dt.: Eylea® wird angewendet zur Behandlung eines Makulaödems infolge eines retinalen Zentralvenenverschluss (ZVV).</p> <p>5 Dt.: Eylea® wird angewendet bei Erwachsenen zur Behandlung einer Visusbeeinträchtigung aufgrund eines Makulaödems infolge eines retinalen Zentralvenenverschluss (ZVV).</p>			

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-8 zugrunde gelegten Quellen. Falls es keine weiteren Zulassungen international gibt oder Ihnen solche nicht bekannt sind, geben Sie „nicht zutreffend“ an.

Die oben gemachten Angaben zu den zugelassenen Anwendungsgebieten basieren auf den firmeninternen Informationen (Datenbank), abgerufen am 29.08.2013. Der Wortlaut wurde entsprechend den oben gemachten Anforderungen aus den Fachinformationen entnommen.

2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2

Erläutern Sie an dieser Stelle das Vorgehen zur Identifikation der im Abschnitt 2.1 und im Abschnitt 2.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Zur Beschreibung der Wirkungsweise von Aflibercept in Abschnitt 2.1 wurden Daten aus firmeneigenen Studien beziehungsweise aus den dazugehörigen Publikationen herangezogen. Außerdem wurde eine orientierende Suche in PubMed durchgeführt, um die Rolle von VEGF bei der Ausbildung des Makulaödems beim ZVV zu beschreiben. Die Suche wurde auf Reviews fokussiert.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Es wurde darüber hinaus auf Primärliteratur zurückgegriffen, die in Review-Arbeiten identifiziert wurden, sowie auf Kongressbeiträge (Poster), die aus den relevanten Publikationen (Review und Primärliteratur) identifiziert wurden. Für die Beschreibung der Wirkweise der anderen zugelassenen Therapieoptionen und zur Beurteilung der Unterschiede zu Aflibercept wurden die entsprechenden Fachinformationen und relevante Publikationen sowie Daten aus firmeneigenen Studien beziehungsweise aus den dazugehörigen Publikationen herangezogen.

Das zugelassene Anwendungsgebiet wurde anhand des *European Public Assessment Report* (EPAR) zu Aflibercept in der aktuellsten Version vom 04.09.2013 ermittelt (82).

Die Quellen, die für die Angaben zum internationalen Zulassungsstatus zugrunde gelegt wurden, sind eine interne Datenbank der globalen Zulassungsabteilung sowie das firmeninterne *Company Core Data Sheet* (CCDS, (83)).

2.4 Referenzliste für Modul 2

Benennen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den vorhergehenden Abschnitten angegeben haben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard).

1. Evoy KE, Abel SR. Aflibercept: Newly Approved for the Treatment of Macular Edema Following Central Retinal Vein Occlusion (June). *The Annals of pharmacotherapy*. 2013 May 14.
2. Holz FG, Roeder J, Ogura Y, Korobelnik JF, Simader C, Groetzbach G, et al. VEGF Trap-Eye for macular oedema secondary to central retinal vein occlusion: 6-month results of the phase III GALILEO study. *The British journal of ophthalmology*. 2013 Mar;97(3):278-84.
3. Schnichels S, Hagemann U, Januschowski K, Hofmann J, Bartz-Schmidt KU, Szurman P, et al. Comparative toxicity and proliferation testing of aflibercept, bevacizumab and ranibizumab on different ocular cells. *The British journal of ophthalmology*. 2013 May 17.
4. Aflibercept: AVE 0005, AVE 005, AVE0005, VEGF Trap - Regeneron, VEGF Trap (R1R2), VEGF Trap-Eye. *Drugs R D*. 2008;9(4):261-9.
5. Dixon JA, Oliver SC, Olson JL, Mandava N. VEGF Trap-Eye for the treatment of neovascular age-related macular degeneration. *Expert Opin Investig Drugs*. 2009 Oct;18(10):1573-80.
6. Brown DM, Campochiaro PA, Singh RP, Li Z, Gray S, Saroj N, et al. Ranibizumab for Macular Edema following Central Retinal Vein Occlusion: Six-Month Primary End Point Results of a Phase III Study. *Ophthalmology*. 2010;117(6):1124-33.
7. Brown DM, Heier JS, Clark WL, Boyer DS, Vitti R, Berliner AJ, et al. Intravitreal Aflibercept Injection for Macular Edema Secondary to Central Retinal Vein Occlusion: 1-Year Results from the Phase 3 COPERNICUS Study. *Am J Ophthalmol*. 2013;155(3):429-37.
8. Mitry D, Bunce C, Charteris D. Anti-vascular endothelial growth factor for macular oedema secondary to branch retinal vein occlusion. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;1:CD009510.
9. Campochiaro PA, Bhisitkul RB, Shapiro H, Rubio RG. Vascular endothelial growth factor promotes progressive retinal nonperfusion in patients with retinal vein occlusion. *Ophthalmology*. 2013 Apr;120(4):795-802.
10. Epstein DL, Algvere PV, von Wendt G, Seregard S, Kvanta A. Benefit from bevacizumab for macular edema in central retinal vein occlusion: twelve-month results of a prospective, randomized study. *Ophthalmology*. 2012 Dec;119(12):2587-91.
11. Figueroa MS, Contreras I. Potential anti-vascular endothelial growth factor therapies for central retinal vein occlusion. *Drugs*. 2012 Nov 12;72(16):2063-71.

12. Noma H, Mimura T, Eguchi S. Association of inflammatory factors with macular edema in branch retinal vein occlusion. *JAMA ophthalmology*. 2013 Feb;131(2):160-5.
13. Novartis. Fachinformation: LUCENTIS® 10 mg/ml Injektionslösung, Stand der Information: 07/2013. 2013; Available from: <http://www.fachinfo.de/>.
14. European Medicines Agency [EMA]. European Public Assessment Report (EPAR) - Annexe. 2011 [12.12.2011]; Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000715/WC500043546.pdf.
15. Allergan. Fachinformation: OZURDEX® 700 Mikrogramm intravitreales Implantat in einem Applikator, Stand der Information: 05/2013. 2013; Available from: <http://www.fachinfo.de/>.
16. European Medicines Agency [EMA]. European Public Assessment Report (EPAR) - Ozurdex. 2010 [4.6.2013]; Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/001140/WC500095501.pdf.
17. Thickett DR, Armstrong L, Millar AB. Vascular endothelial growth factor (VEGF) in inflammatory and malignant pleural effusions. *Thorax*. 1999 Aug;54(8):707-10.
18. Bayer HealthCare AG. Investigator's Brochure BAY 86-53212010.
19. Van de Veire S, Stalmans I, Heindryckx F, Oura H, Tijeras-Raballand A, Schmidt T, et al. Further pharmacological and genetic evidence for the efficacy of PlGF inhibition in cancer and eye disease. *Cell*. 2010 Apr 2;141(1):178-90.
20. Ferrara N. Vascular endothelial growth factor and the regulation of angiogenesis. *Recent progress in hormone research*. 2000;55:15-35; discussion -6.
21. Ferrara N. VEGF: an update on biological and therapeutic aspects. *Current opinion in biotechnology*. 2000 Dec;11(6):617-24.
22. Ferrara N, Davis-Smyth T. The biology of vascular endothelial growth factor. *Endocrine reviews*. 1997 Feb;18(1):4-25.
23. Ferrara N, Keyt B. Vascular endothelial growth factor: basic biology and clinical implications. *Exs*. 1997;79:209-32.
24. Luttun A, Brusselmans K, Fukao H, Tjwa M, Ueshima S, Herbert JM, et al. Loss of placental growth factor protects mice against vascular permeability in pathological conditions. *Biochemical and biophysical research communications*. 2002 Jul 12;295(2):428-34.
25. Andreoli CM, Miller JW. Anti-vascular endothelial growth factor therapy for ocular neovascular disease. *Current opinion in ophthalmology*. 2007 Nov;18(6):502-8.
26. Ciulla TA, Rosenfeld PJ. Anti-vascular endothelial growth factor therapy for neovascular ocular diseases other than age-related macular degeneration. *Current opinion in ophthalmology*. 2009 May;20(3):166-74.
27. Saeed MU, Gkaragkani E, Ali K. Emerging roles for antiangiogenesis factors in management of ocular disease. *Clinical ophthalmology (Auckland, NZ)*. 2013;6:533-43.

28. Truong A, Wong TY, Khachigian LM. Emerging therapeutic approaches in the management of retinal angiogenesis and edema. *Journal of molecular medicine* (Berlin, Germany). 2011 Apr;89(4):343-61.
29. Bressler NM. Antiangiogenic approaches to age-related macular degeneration today. *Ophthalmology*. 2009 Oct;116(10 Suppl):S15-23.
30. Ni Z, Hui P. Emerging pharmacologic therapies for wet age-related macular degeneration. *Ophthalmologica*. 2009;223(6):401-10.
31. Ham DI, Chang K, Chung H. Preretinal neovascularization induced by experimental retinal vein occlusion in albino rats. *Korean journal of ophthalmology : KJO*. 1997 Jun;11(1):60-4.
32. Saito Y, Park L, Skolik SA, Alfaro DV, Chaudhry NA, Barnstable CJ, et al. Experimental preretinal neovascularization by laser-induced venous thrombosis in rats. *Current eye research*. 1997 Jan;16(1):26-33.
33. Zhang H, Sonoda KH, Qiao H, Oshima T, Hisatomi T, Ishibashi T. Development of a new mouse model of branch retinal vein occlusion and retinal neovascularization. *Japanese journal of ophthalmology*. 2007 Jul-Aug;51(4):251-7.
34. Adamis AP, Shima DT, Tolentino MJ, Gragoudas ES, Ferrara N, Folkman J, et al. Inhibition of vascular endothelial growth factor prevents retinal ischemia-associated iris neovascularization in a nonhuman primate. *Arch Ophthalmol*. 1996 Jan;114(1):66-71.
35. Aiello LP, Pierce EA, Foley ED, Takagi H, Chen H, Riddle L, et al. Suppression of retinal neovascularization in vivo by inhibition of vascular endothelial growth factor (VEGF) using soluble VEGF-receptor chimeric proteins. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1995 Nov 7;92(23):10457-61.
36. Miller JW, Adamis AP, Shima DT, D'Amore PA, Moulton RS, O'Reilly MS, et al. Vascular endothelial growth factor/vascular permeability factor is temporally and spatially correlated with ocular angiogenesis in a primate model. *Am J Pathol*. 1994 Sep;145(3):574-84.
37. Takahashi S. Vascular endothelial growth factor (VEGF), VEGF receptors and their inhibitors for antiangiogenic tumor therapy. *Biol Pharm Bull*. 2011;34(12):1785-8.
38. Wilson PM, LaBonte MJ, Lenz HJ. Assessing the in vivo efficacy of biologic antiangiogenic therapies. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2013 Jan;71(1):1-12.
39. Hegeman MA, Hennis MP, Cobelens PM, Kavelaars A, Jansen NJ, Schultz MJ, et al. Dexamethasone attenuates VEGF expression and inflammation but not barrier dysfunction in a murine model of ventilator-induced lung injury. *PLoS One*. 2013;8(2):e57374.
40. Rakic JM, Lambert V, Devy L, Luttun A, Carmeliet P, Claes C, et al. Placental growth factor, a member of the VEGF family, contributes to the development of choroidal neovascularization. *Investigative ophthalmology & visual science*. 2003 Jul;44(7):3186-93.
41. Carmeliet P, Moons L, Luttun A, Vincenti V, Compernelle V, De Mol M, et al. Synergism between vascular endothelial growth factor and placental growth factor

- contributes to angiogenesis and plasma extravasation in pathological conditions. *Nat Med.* 2001 May;7(5):575-83.
42. Cao Y. Positive and negative modulation of angiogenesis by VEGFR1 ligands. *Sci Signal.* 2009 Feb 24;2(59):re1.
 43. Shibuya M. Vascular endothelial growth factor-dependent and -independent regulation of angiogenesis. *BMB Rep.* 2008 Apr 30;41(4):278-86.
 44. Huang H, Shen J, Viores SA. Blockade of VEGFR1 and 2 suppresses pathological angiogenesis and vascular leakage in the eye. *PLoS One.* 2011;6(6):e21411.
 45. Neufeld G, Cohen T, Gengrinovitch S, Poltorak Z. Vascular endothelial growth factor (VEGF) and its receptors. *FASEB J.* 1999 Jan;13(1):9-22.
 46. Holash J, Davis S, Papadopoulos N, Croll SD, Ho L, Russell M, et al. VEGF-Trap: a VEGF blocker with potent antitumor effects. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2002 Aug 20;99(17):11393-8.
 47. Papadopoulos N, Martin J, Ruan Q, Rafique A, Rosconi MP, Shi E, et al. Binding and neutralization of vascular endothelial growth factor (VEGF) and related ligands by VEGF Trap, ranibizumab and bevacizumab. *Angiogenesis.* 2012 Jun;15(2):171-85.
 48. Lowe J, Araujo J, Yang J, Reich M, Oldendorp A, Shiu V, et al. Ranibizumab inhibits multiple forms of biologically active vascular endothelial growth factor in vitro and in vivo. *Exp Eye Res.* 2007 Oct;85(4):425-30.
 49. Aiello LP, Avery RL, Arrigg PG, Keyt BA, Jampel HD, Shah ST, et al. Vascular endothelial growth factor in ocular fluid of patients with diabetic retinopathy and other retinal disorders. *N Engl J Med.* 1994 Dec 1;331(22):1480-7.
 50. Campochiaro PA, Heier JS, Feiner L, Gray S, Saroj N, Rundle AC, et al. Ranibizumab for macular edema following branch retinal vein occlusion: six-month primary end point results of a phase III study. *Ophthalmology.* 2010 Jun;117(6):1102-12 e1.
 51. Figueroa MS, Contreras I, Noval S, Arruabarrena C. Results of bevacizumab as the primary treatment for retinal vein occlusions. *The British journal of ophthalmology.* 2010 Aug;94(8):1052-6.
 52. Wu L, Arevalo JF, Berrocal MH, Maia M, Roca JA, Morales-Canton V, et al. Comparison of two doses of intravitreal bevacizumab as primary treatment for macular edema secondary to branch retinal vein occlusions: results of the Pan American Collaborative Retina Study Group at 24 months. *Retina (Philadelphia, Pa).* 2009 Nov-Dec;29(10):1396-403.
 53. Yazdani S, Hendi K, Pakravan M, Mahdavi M, Yaseri M. Intravitreal bevacizumab for neovascular glaucoma: a randomized controlled trial. *J Glaucoma.* 2009 Oct-Nov;18(8):632-7.
 54. Edelman JL. Differentiating intraocular glucocorticoids. *Ophthalmologica.* 2010;224 Suppl 1:25-30.
 55. Sivaprasad S, McCluskey P, Lightman S. Intravitreal steroids in the management of macular oedema. *Acta ophthalmologica Scandinavica.* 2006 Dec;84(6):722-33.
 56. Chang-Lin JE, Attar M, Acheampong AA, Robinson MR, Whitcup SM, Kuppermann BD, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of a sustained-release

- dexamethasone intravitreal implant. *Investigative ophthalmology & visual science*. 2011 Jan;52(1):80-6.
57. GKV-Arzneimittelindex im Wissenschaftlichen Institut der AOK (WIdO). Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen. <http://www.dimdide/dynamic/de/klassi/downloadcenter/atcddd/version2013/atc-ddd-amtlich-2013pdf>. 2013.
58. Stewart MW, Rosenfeld PJ. Predicted biological activity of intravitreal VEGF Trap. *The British journal of ophthalmology*. 2008 May;92(5):667-8.
59. Heier JS, Brown DM, Chong V, Korobelnik JF, Kaiser PK, Nguyen QD, et al. Intravitreal aflibercept (VEGF trap-eye) in wet age-related macular degeneration. *Ophthalmology*. 2012 Dec;119(12):2537-48.
60. Senger DR, Galli SJ, Dvorak AM, Perruzzi CA, Harvey VS, Dvorak HF. Tumor cells secrete a vascular permeability factor that promotes accumulation of ascites fluid. *Science*. 1983 Feb 25;219(4587):983-5.
61. Comyn O, Lightman SL, Hykin PG. Corticosteroid intravitreal implants vs. ranibizumab for the treatment of vitreoretinal disease. *Current opinion in ophthalmology*. 2013 May;24(3):248-54.
62. Wong TY, Scott IU. Clinical practice. Retinal-vein occlusion. *N Engl J Med*. 2010 Nov 25;363(22):2135-44.
63. Coscas G, Loewenstein A, Augustin A, Bandello F, Parodi MB, Lanzetta MP, et al. Management of Retinal Vein Occlusion - Consensus Document. *Ophthalmologica*. 2011;226(1):4-28.
64. Kiire CA, Chong NV. Managing retinal vein occlusion. *BMJ*. 2012;344:e499.
65. Hahn P, Fekrat S. Best practices for treatment of retinal vein occlusion. *Current opinion in ophthalmology*. 2012 May;23(3):175-81.
66. Haller JA, Bandello F, Belfort R, Blumenkranz MS, Gillies M, Heier J, et al. Randomized, Sham-Controlled Trial of Dexamethasone Intravitreal Implant in Patients with Macular Edema due to Retinal Vein Occlusion. *Ophthalmology*. 2010;117(6):1134-46.
67. Haller JA, Bandello F, Belfort R, Blumenkranz MS, Gillies M, Heier J, et al. Dexamethasone Intravitreal Implant in Patients with Macular Edema Related to Branch or Central Retinal Vein Occlusion: Twelve-Month Study Report. *Ophthalmology*. 2011;118(12):2453-60.
68. No Authors listed. Dexamethasone: intravitreal implant. *Prescrire international*. 2011 Jul-Aug;20(118):178-9.
69. de Smet MD. Corticosteroid intravitreal implants. *Developments in ophthalmology*. 2012;51:122-33.
70. Ford JA, Lois N, Royle P, Clar C, Shyangdan D, Waugh N. Current treatments in diabetic macular oedema: systematic review and meta-analysis. *BMJ open*. 2013;3(3).
71. London NJ, Chiang A, Haller JA. The dexamethasone drug delivery system: indications and evidence. *Advances in therapy*. 2011 May;28(5):351-66.

72. Mayer WJ, Wolf A, Kernt M, Kook D, Kampik A, Ulbig M, et al. Twelve-month experience with Ozurdex for the treatment of macular edema associated with retinal vein occlusion. *Eye (London, England)*. 2013 Apr 19.
73. Meyer LM, Schönfeld CL. Secondary Glaucoma After Intravitreal Dexamethasone 0.7 mg Implant in Patients with Retinal Vein Occlusion: A one-Year Follow-Up. *Journal of ocular pharmacology and therapeutics : the official journal of the Association for Ocular Pharmacology and Therapeutics*. 2013 Mar 12.
74. Ram J, Agarwal AK, Gupta A, Gupta A. Phacoemulsification and intraocular lens implantation after inadvertent intracapsular injection of intravitreal dexamethasone implant. *BMJ case reports*. 2012;2012.
75. Cronin KM, Govind K, Kurup SK. Late migration of dexamethasone implant into anterior chamber. *Arch Ophthalmol*. 2012 Jun;130(6):711.
76. Turaka K, Kwong HM, Jr., De Souza S. Intravitreal implant migration into anterior chamber in a post-vitreotomy eye with central retinal vein occlusion and persistent macular edema. *Ophthalmic surgery, lasers & imaging retina*. 2013 Mar-Apr;44(2):196-7.
77. Voykov B, Bartz-Schmidt KU. Dislocation of dexamethasone intravitreal implant. *Arch Ophthalmol*. 2012 Jun;130(6):706.
78. Pardo-López D, Francés-Muñoz E, Gallego-Pinazo R, Díaz-Llopis M. Anterior chamber migration of dexamethasone intravitreal implant (Ozurdex®). *Graefe's archive for clinical and experimental ophthalmology = Albrecht von Graefes Archiv für klinische und experimentelle Ophthalmologie*. 2012 Nov;250(11):1703-4.
79. Bakri SJ, Omar AF. Evolution of vitreomacular traction following the use of the dexamethasone intravitreal implant (Ozurdex) in the treatment of macular edema secondary to central retinal vein occlusion. *Journal of ocular pharmacology and therapeutics : the official journal of the Association for Ocular Pharmacology and Therapeutics*. 2012 Oct;28(5):547-9.
80. De Benedetto U, Battaglia Parodi M, Knutsson KA, Lattanzio R, Bandello F, Iacono P. Macular hole after injection of dexamethasone intravitreal implant for macular oedema due to central retinal vein occlusion. *Acta Ophthalmol*. 2013 Feb;91(1):e75-7.
81. Bayer Pharma AG. Fachinformation: EYLEA® 40 mg/ml Injektionslösung in einer Durchstechflasche, Stand der Information: 08/2013. 2013; Available from: <http://www.fachinfo.de/data/fi/jsearch/viewPDF?praep&1265123005>.
82. EPAR - Assessment report Eylea, Procedure No.: EMEA/H/C/002392/ (2012).
83. Company Core Data Sheet EYLEA, Aflibercept, 2 mg / 0.05 mL solution for injection (Version 05 / 30 Aug 2012), (2012).