

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Aflibercept (Eylea®)

Bayer Vital GmbH

Modul 2

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,
zugelassene Anwendungsgebiete

Stand: 02.09.2014

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
Glossar	6
2 Modul 2 – allgemeine Informationen	7
2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	7
2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel	7
2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels	8
2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete	20
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	20
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete	21
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	7
Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel.....	8
Tabelle 2-3: „Modified ETDRS“-Technik und ETDRS-Technik zur parazentralen Laserkoagulation bei DMÖ im Vergleich.....	13
Tabelle 2-4: Übersicht der zur DMÖ-Therapie eingesetzten antineovaskulären Wirkstoffe und deren ATC-Klassifikation	17
Tabelle 2-5: Übersicht der zur DME-Therapie eingesetzten Antiphlogistika und deren ATC-Klassifikation	17
Tabelle 2-6: Direktvergleich der Bindungsaffinitäten von VEGF-A und PlGF für Aflibercept und Ranibizumab (45).....	19
Tabelle 2-7: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	20
Tabelle 2-8: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	21

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Struktur der Rezeptoren VEGFR1 und VEGFR2, sowie von Aflibercept (9).....	9
Abbildung 2: Mathematisches Modell der zeitabhängigen intravitrealen Aktivität von 2,0mg Aflibercept im Vergleich zu 0,5mg Ranibizumab (modifiziert nach (70)).....	19

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AMD	Altersabhängige Makuladegeneration
ATC-Code	Anatomical Therapeutic Chemical / Defined Daily Dose Classification (anatomisch-therapeutisch-chemisches Klassifikationssystem)
CNV	Chorioidale Neovaskularisation
DMÖ	Diabetisches Makulaödem
DRCR.net	Diabetic Retinopathy Clinical Research Network
EPAR	European Public Assessment Report
ETDRS	Early Treatment of Diabetic Retinopathy Study
EU	Europäische Union
FA	Fluoreszeinangiographie
Fab	Fragment, antigen binding (antigenbindendes Fragment)
FADH ₂	Flavinadenindinukleotid
Fc	Fragment, crystallizable (kristallisierbares Fragment)
Flk-1	Fetal liver kinase-1 (fetale Leber-Kinase-1)
Flt-1	Fms-like tyrosine kinase-1 (Fms-artige Tyrosin-Kinase-1)
gg	Gauge
HUVEC	Human umbilical vein endothelial cell
IC ₅₀	Half maximal Inhibitory Concentration (mittlere inhibitorische Konzentration)
Ig	Immunglobulin
IgG1	Immunglobulin G1
IVT	Intravitreal
k. A.	Keine Angabe
kDa	Kilodalton
LK	Laserkoagulation
mETDRS	Modifiziertes Early Treatment of Diabetic Retinopathy Study-Protokoll
NA	Not Applicable, Not Available or No Answer (nicht anwendbar; nicht verfügbar oder keine Antwort; hier auch: nicht detektierbar)
NADH	Nitratreduktase
Nd:YAG-Laser	Neodym-dotierter Yttrium-Aluminium-Granat-Laser

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Abkürzung	Bedeutung
PDGF	Platelet-derived Growth Factor (von Blutplättchen abstammender Wachstumsfaktor)
PDGFR	Platelet-derived Growth Factor-Receptor (von Blutplättchen abstammender Wachstumsfaktor-Rezeptor)
pDR	Proliferative diabetische Retinopathie
PIGF	Placental Growth Factor (Plazenta-Wachstumsfaktor)
pM	Picomolar
PZN	Pharmazentralnummer
rPGF-1	Rat Placental Growth Factor-1
S	Sinnesorgane
VEGF	Vascular Endothelial Growth Factor (vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor)
VEGFR	Vascular Endothelial Growth Factor-Receptor (vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor-Rezeptor)
VH	Vitreous Humor (Glaskörper)
ZVV	Zentralvenenverschluss

Glossar

Fachausdruck	Erklärung
Fokale Laserkoagulation	Gezielte Laserbehandlung von leckenden Mikroaneurysmata.
HUVEC	engl. <i>Human umbilical vein endothelial cell</i> ; HUVEC sind Zellen aus dem Endothel der Nabelschnurvenen von Neugeborenen. Sie werden als Labormodel zur Untersuchung der Funktion und Pathologie von Endothelzellen verwendet.
Parazentrale Lasertherapie	Sammelbegriff für jegliche Laserbehandlung , die nahe der Netzhautmitte stattfindet. Unterbegriffe sind die fokale, sowie die Grid-Laserkoagulation.

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.

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 Handelsnamen und den ATC-Code für das zu bewertende Arzneimittel an.

Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

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

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
09299319 (Durchstechflasche)	EU/1/12/797/002	40mg/ml	1 Durchstechflasche
09299294 (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 erweisen sich als wirksam in der Behandlung des diabetischen Makulaödems (DMÖ) (1-7). 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. Im Folgenden wird zunächst auf die Rollen von VEGF und PlGF eingegangen. Abschließend wird der Wirkmechanismus von Aflibercept erläutert.

Die Rolle von VEGF

VEGF-A, ist ein homodimeres Protein mit einem Molekulargewicht von 34-42 Kilodalton (kDa) (8). VEGF-A ist der am besten untersuchte Repräsentant der VEGF-PDGF-Supergen-Familie. Zu dieser Familie gehören außerdem VEGF-B, -C, -D und der Plazenta-Wachstumsfaktor (PlGF, engl. *Placental Growth Factor*). 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 bezeichnet dabei die Anzahl der enthaltenen Aminosäuren.

Die Wirkung von VEGF und seinen verwandten Faktoren wird durch eine Gruppe von Rezeptor-Tyrosinkinasen vermittelt, die zur Unterfamilie des von Blutplättchen abstammenden Wachstumsfaktor-Rezeptors PDGFR (engl. *Platelet-derived Growth Factor-Receptor*) zählt. Derzeit sind in der Gruppe der VEGF-Rezeptoren (VEGFR) drei Mitglieder bekannt: VEGFR1 bis 3. VEGFR1 und VEGFR2 sind näher verwandte Rezeptoren mit sieben extrazellulären Immunglobulin (Ig)-Domänen sowie einer intrazellulären Tyrosinkinase-Domäne (siehe Abbildung 1).

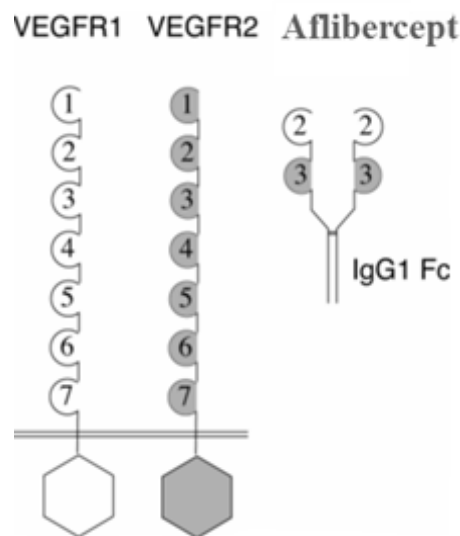


Abbildung 1: Struktur der Rezeptoren VEGFR1 und VEGFR2, sowie von Aflibercept (9)

VEGF bindet mit hoher Affinität an die beiden Rezeptor-Tyrosinkinasen, VEGFR1 (Flt-1, engl. *Fms-like tyrosine kinase-1*) und VEGFR2 (Flk-1, engl. *Fetal liver kinase-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 (10).

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. Weiterhin erhöht VEGF die Gefäßdurchlässigkeit stark (11-14). VEGF ist im Vergleich zu Histamin, welches als Gefäßmediator im Rahmen einer Entzündungsreaktion die Permeabilität der Gefäßwände ebenfalls stark und schnell erhöht, etwa 50.000-mal stärker in seiner Wirkung (15). 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 DMÖ. Die Hemmung der VEGF-Funktion stellt daher den wesentlichen Schritt in der Behandlung des Makulaödems und der aus ihm resultierenden Sehverschlechterung dar.

VEGF und das diabetische Makulaödem (DMÖ)

VEGF spielt eine wichtige Rolle in der Pathogenese vieler Netzhauterkrankungen mit Gefäßbeteiligung; neben dem DMÖ u. a. auch bei der feuchten AMD, dem Makulaödem nach venösen retinalen Gefäßverschlüssen, der proliferativen Vitreoretinopathie sowie der Bildung chorioidaler neovaskulärer Membranen anderer Ursache, z. B. der zentralen serösen Chorioretinopathie, der Frühgeborenenretinopathie oder retinalen Malignomen (16-19). VEGF stimuliert die Bildung endothelialer Blutgefäße, erhöht die Permeabilität der Gefäßwände, stört damit die Integrität der Blut-Retina-Schranke und wirkt als Vasodilatator

(20, 21). Seine biologisch aktive, dimere Form hat je eine Rezeptor-Bindungsstelle an jedem Ende (21) und die VEGF-Dimere binden an die VEGF-Rezeptoren-1 und -2. Nach der heute geltenden Auffassung spielt die vermehrte VEGF-Freisetzung eine Schlüsselrolle in der Pathogenese des Makulaödems beim DMÖ. Wie auch bei Makulaödemem nach retinalen Venenverschlüssen besteht beim DMÖ ein eindeutiger Zusammenhang zwischen einem erhöhten lokalen VEGF-Spiegel, dem folgenden Zusammenbruch der Blut-Retina-Schranke und der Entwicklung eines Makulaödems (22).

Dauerhaft erhöhte bzw. stark schwankende Blutzuckerwerte im Rahmen eines *Diabetes mellitus* führen zur vermehrten Bildung von Superoxiden in der Atmungskette: Dies führt zu oxidativem Stress und zu einem Anstieg der lokalen Konzentrationen von VEGF und Entzündungsmediatoren und konsequent zu vermehrter Gefäßdurchlässigkeit und Ödembildung. Geschieht dies im Bereich der Makula (*Macula lutea*), ist die Sehschärfe bedroht. Ein Makulaödem, das die *Fovea centralis* (die Stelle des schärfsten Sehens), eine im Zentrum des sogenannten Gelben Flecks (*Macula lutea*) gelegene Einsenkung (Sehgrube) betrifft, führt zwangsweise zu einer Sehbeeinträchtigung. Ein DMÖ kann in jedem Stadium einer diabetischen Retinopathie auftreten, entweder aus leckenden zentralen Mikroaneurysmata oder als Folge diffuser Leckage aus übermäßig durchlässigen Kapillaren. Das Makulaödem tritt in Abhängigkeit von steigenden VEGF-Konzentrationen umso häufiger auf, je fortgeschrittener die Retinopathie ist (22-25).

Patienten mit DMÖ zeigen deutlich höhere intravitreale VEGF-Spiegel im Vergleich zu Patienten ohne Retinopathie und – sind sogar im Vergleich zu Patienten mit feuchter AMD erhöht. Innerhalb der Population von Patienten mit DMÖ ist die Höhe der intraokularen VEGF-Spiegel eng mit dem Schweregrad des Ödems assoziiert (26, 27). Zudem konnte in zwei unterschiedlichen Tiermodellen gezeigt werden, dass erhöhte VEGF-Spiegel zu einem Zusammenbruch der Blut-Retina-Schranke führen können. Demgegenüber verdeutlichen die Modelle, dass eine Neutralisierung von VEGF chorioidale und subretinale Gefäßneubildungen sowie den Zusammenbruch der Blut-Retina-Schranke deutlich verringern (27, 28). Der kausale Zusammenhang zwischen VEGF-Freisetzung und -Hemmung auf Gefäßneubildungen bzw. deren Unterdrückung wurde mehrfach belegt (29-32). Aufgrund der o. g. umfangreichen klinischen und experimentellen Untersuchungen steht außer Frage, dass VEGF zu den Schlüsselfaktoren in der Entwicklung und Progression des DMÖ gehören.

VEGF ist derzeit der wichtigste Ansatzpunkt aller verfügbaren medikamentösen Therapien, deren Ziel die Elimination eines DMÖ und damit die Verbesserung der Sehschärfe darstellt. Dabei lassen sich die folgenden Therapierationalen unterscheiden:

- Direkte Bindung von frei diffundierendem VEGF durch das Antikörperfragment Ranibizumab oder Fusionsprotein Aflibercept aus VEGF-Rezeptoranteilen. Letztere binden zusätzlich als einzige in der Augenheilkunde verfügbare Substanz noch PIGF (33, 34), wodurch der Effekt auf VEGF verstärkt wird (10).
- Pharmakodynamischer Antagonismus der VEGF-Expression durch Corticosteroide (Fluocinolon-Acetonid). Dieser Effekt ist nachweisbar, allerdings ist die korrespondierende Wirkung auf die Integrität von Basalmembranen und damit auf die Gefäßdurchlässigkeit zweifelhaft (35).

Die Rolle von Plazenta-Wachstumsfaktor (PlGF)

Zusätzlich zu VEGF wird dem verwandten angiogenen Protein PlGF eine Rolle in der Entwicklung okulärer Neovaskularisationen zugeschrieben (36).

Der PlGF ist ein ausschließlich über aktivierende Bindung an den VEGF-Rezeptor-1 wirkender Wachstumsfaktor (siehe Abschnitt „Die Rolle von VEGF“). VEGFR1 fungiert hier in erster Linie als „Köder“-Rezeptor und hat im Vergleich zu VEGFR2 eine deutlich höhere Affinität zu VEGF-A. Durch Besetzen der Bindungsstellen des VEGFR1 verlagert PlGF die Bindungsaktivität von VEGF-A zugunsten des VEGFR2 und erhöht dadurch dessen Aktivierungsraten (37-39). VEGF-A stimuliert die Angiogenese primär durch seine Wirkungen an den Endothelzellen über VEGFR2.

PlGF kann über Bindung an den VEGFR1 auch als chemotaktischer Faktor für Entzündungszellen agieren, wodurch deren Migration in die erkrankte Netzhaut und die Freisetzung von VEGF sowie anderer Entzündungsmediatoren erhöht wird. Das heißt: Unter pathologischen Bedingungen bewirken erhöhte lokale Konzentrationen von PlGF bzw. VEGF-A über VEGFR1 die Rekrutierung von Monozyten/Makrophagen aus dem Knochenmark in entzündliche Läsionen und erhöhen signifikant die pathologische Angiogenese. Neuere Untersuchungen haben gezeigt, dass PlGF insbesondere bei pathologischen Zuständen eine Rolle bei der Förderung der Angiogenese und der vaskulären Permeabilität spielt (36, 37, 40).

Dass PlGF insbesondere in der Entwicklung einer diabetischen Retinopathie und eines DMÖ eine Rolle spielt, gilt als gesichert. *Kowalczyk et al.* gelang es, zu zeigen, dass *in vivo* die lokale Überexpression von rPlGF-1 (engl. *rat Placental Growth Factor-1*, bei normaler VEGF-Expression) in gesunden Ratten zu einer diabetischen Retinopathie ähnlichen Gefäßveränderungen mit Mikroaneurysmata, vermehrter Gefäßpermeabilität und angiographisch nachweisbarer Leckage führt. Umgekehrt konnten die Autoren ebenfalls zeigen, dass derartige Gefäßveränderungen in einem diabetischen Rattenmodell von vermehrter intraretinaler PlGF-Expression begleitet sind. Ebenfalls gelang es, PlGF in intraokular von DMÖ-Patienten gewonnenen fibrovaskulären Membranen nachzuweisen (41). Unabhängig davon war es bereits anderen Arbeitsgruppen gelungen, sowohl in Augen mit proliferativer diabetischer Retinopathie (pDR), als auch in Augen mit einem DMÖ neben erhöhten Spiegel von VEGF-A, auch erhöhte PlGF-Spiegel nachzuweisen (42-44).

Aflibercept (Anti-VEGF-Therapie)

Aflibercept wurde biotechnologisch so entwickelt, dass es die VEGFR-Domänen mit der stärksten Bindungsaffinität von VEGF nachbildet (45). Strukturell handelt es sich um ein Fusionsprotein, welches die zur Bindung der Zielproteine hauptsächlich relevanten extrazellulären Anteile der Rezeptoren VEGFR1 und VEGFR2 mit dem kristallisierbaren Fragment (Fc, engl. *Fragment, crystallizable*)-Anteil eines Immunglobulin G1 (IgG1) verbindet (siehe Abbildung 1). Aflibercept bildet so einen VEGF-„Köder“-Rezeptor mit hoher Bindungsaffinität für alle VEGF-A-Isoformen sowie für VEGF-B und den Plazenta-Wachstumsfaktor PlGF.

Aufgrund dieser Molekülstruktur, welche die Eigenschaften der beiden relevanten VEGF-Rezeptoren vereint, bindet Aflibercept anders als die derzeit zur intravitrealen Anwendung verfügbaren Anti-VEGF-Therapeutika VEGF mit höherer Affinität als die nativen VEGF-Rezeptoren für sich alleine. Ferner besitzt Aflibercept eine höhere Bindungsaffinität zu allen VEGF-A-Isoformen, sowie zu VEGF-B und PlGF, als alle anderen verfügbaren Anti-VEGF-Substanzen (46, 47). Aflibercept soll in krankhafte Prozesse eingreifen, die mit einer erhöhten Gefäßpermeabilität und dem Wachstum neuer Blutgefäße einhergehen. Die kompetitive Bindung und Inaktivierung aller VEGF-A-Isoformen sowie von PlGF und VEGF-B verringert die Gefäßpermeabilität, hemmt neovaskuläres Wachstum und wirkt entzündungshemmend. Somit ist Aflibercept geeignet zur Therapie neovaskulärer Augenerkrankungen, die zu Netzhautödemen, Ischämien und Blutungen führen.

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 und Therapiemodalitäten

Derzeit sind in Deutschland der VEGF-Inhibitor Ranibizumab, das Corticosteroid Fluocinolon-Acetonid, sowie mit der Lasertherapie eine nicht-medikamentöse Therapiemodalität zur Behandlung des DMÖ zugelassen:

Die Zulassung von *Ranibizumab* (Lucentis® 10mg/ml Injektionslösung; (48)) - einem VEGF-Inhibitor mit Hemmung aller VEGF-A-Isoformen - für die Indikation DMÖ erfolgte am 06.01.2011. Seit dem 20.07.2012 ist ein *Fluocinolon-Acetonid-Implantat* (Iluvien® 190 Mikrogramm intravitreales Implantat im Applikator) für die Behandlung von Erwachsenen mit einem DMÖ in Deutschland zugelassen (49). „Iluvien® ist zur Behandlung von Sehstörungen in Verbindung mit chronischem diabetischen Makulaödem indiziert, das auf herkömmliche Therapien nur unzureichend anspricht.“

Zunächst erfolgt die Darstellung der Wirkmechanismen aller in Deutschland zugelassenen Therapiemodalitäten für die Behandlung des DMÖ, anschließend der Vergleich zum Wirkmechanismus des zu bewertenden Wirkstoffs Aflibercept.

Nicht-medikamentöse Therapiemodalität: Lasertherapie

Die Wirksamkeit der parazentralen Lasertherapie in der Behandlung des DMÖ wurde in den frühen 1980er Jahren durch die „*Early Treatment of Diabetic Retinopathy Study* (ETDRS)“ demonstriert. Im Rahmen der ETDRS wurde gezeigt, dass durch eine parazentrale Laserbehandlung das Risiko für eine Sehverschlechterung um 15 oder mehr Buchstaben (ETDRS-Tafeln) durch ein klinisch signifikantes DMÖ um 50% gesenkt werden kann (50). Das in der ETDRS etablierte Behandlungsschema verlangt die direkte Behandlung von Läsionen, die sich zwischen 500 und 3.500µm um das Zentrum der Makula befinden. Läsionen, die mittels Fluoreszeinangiographie (FA) als Quelle einer Leckage identifiziert

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

wurden, werden fokale, eher flächige Netzhautverdickungen mit diffuser Leakage oder nicht durchblutete Areale mittels Grid-Laserkoagulation behandelt.

Die Behandlung mit einer parazentralen Laserkoagulation ist jedoch mit einer Reihe von potenziellen Nebenwirkungen behaftet. Jede Laserbehandlung der Netzhaut nach ETDRS-Kriterien geht mit einer Schädigung und (meist) vorübergehenden Entzündung der Netzhaut einher, so dass man durchaus von einer iatrogenen multifokalen Chorioretinitis sprechen kann. Dementsprechend ist die parazentrale Laserkoagulation umso riskanter, je näher die Laserherde an der Fovea platziert werden: ein unmittelbar subfoveal liegendes Ödem kann nicht direkt gelasert werden, da dies mit einer Zerstörung der Stelle des schärfsten Sehens einher ginge (51). Die Laserkoagulation führt unweigerlich zu Netzhaut- und Pigmentepithelatrophy der behandelten Areale. Diese kann 200-300% größer sein als der ursprüngliche Laserherd (52). Da solche Atrophieareale mit Farbsehstörungen und Skotomen einhergehen, sind die meisten Behandler im Laufe der Jahre dazu übergegangen, eine weniger intensive Lasertherapie zu favorisieren. Der aktuelle Standard zur parazentralen Laserkoagulation wird als „modified ETDRS“ (mETDRS) bezeichnet. Diese Technik ist die Synthese einer Umfrage des DRCR.net (*Diabetic Retinopathy Clinical Research Network*) zur parazentralen Laserkoagulation bei DMÖ und spiegelt die seit 1985 stattfindende Evolution der parazentralen Laserkoagulation wider. Sie wurde 2003 erstmals vom DRCR.net im Rahmen eines Studienprotokolls veröffentlicht (siehe Tabelle 2-3). Seit ca. 2007 wird die mETDRS vor allem im Rahmen klinischer Vergleichsstudien regelmäßig angewandt (53-55).

Tabelle 2-3: „Modified ETDRS“-Technik und ETDRS-Technik zur parazentralen Laserkoagulation bei DMÖ im Vergleich

	Modifizierte Laserkoagulation (2003)	Laserkoagulation nach ETDRS (1985)
Fokale Laserkoagulation	Behandlung aller leckenden Mikroaneurysmen in verdickten Netzhautarealen 500-3.000µm um das Makulazentrum. Unter keinen Umständen Laserherde näher als 500µm an das Makulazentrum heran.	Behandlung aller diskreten Leckagen und intraretinalen mikrovaskulären Anomalien innerhalb von zwei Papillendurchmessern (ca. 3.500µm), aber initial nicht näher als 500µm an das Zentrum der Makula heran. Bei persistierender Leakage und schlechtem Visus bis zu 300µm an das Makulazentrum heran.
<i>Farbänderung</i>	Nicht notwendig, allerdings sollte eine leichte grauweiße Verfärbung unterhalb aller Mikroaneurysmen sichtbar sein.	Deutliche Weißfärbung um das Mikroaneurysma, bei großen (<40µm) Aneurysmen deutliche Weißfärbung oder Verdunkelung des Mikroaneurysmas selbst.
<i>Herdgröße</i>	50µm	50-100µm
<i>Impulsdauer</i>	50-100ms	100ms (oder weniger)

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

	Modifizierte Laserkoagulation (2003)	Laserkoagulation nach ETDRS (1985)
Grid-Laserkoagulation	Behandlung aller nicht perfundierten Areale und Areale mit diffuser Leckage.	Avaskuläre (=nicht perfundierte) Areale und Areale mit diffuser Leckage.
<i>Bereich</i>	500-3.000µm um das Makulazentrum, temporal bis 3.500µm, bzw. bis an den posterioren Rand panretinal gelasierter Areale (wenn dieser innerhalb von 3.500µm liegt). Keine Laserherde näher als 500µm an das Makulazentrum heran.	Innerhalb von zwei Papillendurchmessern (ca. 3.500µm), aber nicht näher als 500µm an das Zentrum der Makula heran.
<i>Herdgröße</i>	50µm	50-200µm
<i>Impulsdauer</i>	50-100ms	k. A.
<i>Herdintensität</i>	Kaum sichtbar (vorübergehend leicht gräulich)	Leicht bis moderat
<i>Herddichte</i>	Abstand von 2 Herddurchmesser	Abstand von 1 Herddurchmesser
Wellenlänge (Grid- und fokale LK)	Grünes- bis gelbes Spektrum	Blaugrünes- bis grünes Spektrum
k. A.=keine Angabe; LK=Laserkoagulation; ms=Millisekunde		

Die parazentrale Lasertherapie sowie die mETDRS unterscheiden sich in der Wellenlänge des nutzbar gemachten Lichtes. Während es sich in den 70er und 80er Jahren bei der parazentralen Lasertherapie vor allem um Rubin- (684nm), Argonlaser (488nm bzw. 514,5nm) oder Kryptonlaser (647nm) handelte, sind gegenwärtig frequenzgedoppelte (532nm) Nd:YAG (Neodym-dotierter Yttrium-Aluminium-Granat)- und gelbe (577nm) Diodenlasersysteme am weitesten verbreitet. Weiterhin sind derzeit verschiedenste gepulste Lasersysteme in der Entwicklung. Die Entwicklung dieser modernen Laser hat dazu geführt, dass die für den Argonlaser etablierten Standardparameter (siehe Tabelle 2-3) anhand der klinischen Erfahrung für andere Systeme angepasst wurden (24, 56, 57).

Der genaue Wirkmechanismus einer Laserbehandlung bei DMÖ ist nicht bekannt. Im Gegensatz zur VEGF-Inhibition, ist die Wirkung der Laserbehandlung aber eher indirekt und tritt daher verzögert ein: Die Energie eines Laserpulses wird überwiegend von dem in retinalem Pigmentepithel und Aderhaut enthaltenen Melanin sowie von im Blut enthaltenen Hämoglobin absorbiert. Bei einer Wellenlänge von 532nm wird die Laserenergie zu nahezu gleichen Teilen zwischen Pigmentepithel und Aderhaut aufgeteilt. Von hier verteilt sie sich in

die Netzhaut und koaguliert dort die Photorezeptoren. Die Regeneration des Pigmentepithels mit Wiederherstellung der äußeren Blut-Netzhaut-Schranke und eine verbesserte Pumpfunktion werden als therapeutisch relevante Mechanismen diskutiert (58, 59).

Obwohl die fokale bzw. Grid-Laserkoagulation die Schwere eines DMÖ lindert, führt sie nur selten zu einer vollständigen Rückbildung des Ödems oder gar zu einer Wiederherstellung der Sehschärfe. Auch nach mehrfacher Behandlung verbleibt oft ein Restödem (50). Schwerwiegende Nebenwirkungen einer parazentralen Laserbehandlung beinhalten den Verlust an Sehschärfe, z. B. durch unbeabsichtigte Laserkoagulation der Fovea, Verstärkung des Ödems durch entzündliche Prozesse, prä- oder subretinale Fibrosierungen, chorioidale Neovaskularisationen, Gesichtsfeldausfälle, Metamorphopsien, Farbsehstörungen und die Ausdehnung der Lasernarben bis in die Fovea (24, 51, 56).

Medikamentöse Therapiemodalitäten

Ranibizumab (Lucentis®)

Ranibizumab ist das antigenbindende Fragment (Fab, engl. *Fragment, antigen binding*) eines humanisierten rekombinanten monoklonalen Antikörpers, das gegen den humanen vaskulären endothelialen Wachstumsfaktor A (VEGF-A) gerichtet ist (48, 60). Ranibizumab bindet mit hoher Affinität an VEGF-A-Isoformen, wie VEGF-110, VEGF-121 und VEGF-165 (61) und verhindert so, dass VEGF-A an die VEGF-Rezeptoren 1 und 2 bindet. Ranibizumab unterdrückt also nicht die Bildung von VEGF, sondern verhindert, dass VEGF nach seiner Freisetzung biologisch wirksam wird.

Der Wirkmechanismus von Ranibizumab besteht in der Inaktivierung von VEGF, der maßgeblich an der Pathogenese des DMÖ beteiligt ist. Während die Freisetzung von VEGF bei zahlreichen vitreoretinalen Erkrankungen eine wichtige Rolle spielt, zeigen Augen mit einem DMÖ, wie auch schon mit einem Zentralvenenverschluss (ZVV) besonders hohe intravitreale VEGF-Spiegel (44), was den Anti-VEGF-basierten Therapieverfahren einen besonderen Stellenwert verleiht. Die klinische Relevanz dieses Wirkprinzips in der Behandlung des DMÖ wurde in klinischen Studien bereits sehr ausführlich dokumentiert (1, 4-6).

Corticosteroide

Fluocinolon-Acetonid (Iluvien®)

Fluocinolon ist ein Corticosteroid und wirkt – wie alle Substanzen dieser Klasse – entzündungshemmend, indem es die Ödembildung, Fibrinablagerung, kapilläre Leckage und Phagozytenmigration der Entzündungsreaktion unterdrückt (62, 63). Corticosteroiden wird zudem eine Hemmung der Expression des VEGF-Gens zugeschrieben, wenngleich dies nicht von allen Arbeitsgruppen bestätigt wurde (35, 64); darüber hinaus verhindern Corticosteroide die Freisetzung von Prostaglandinen, von denen einige den Zusammenbruch der Blut-Retina-Schranke vorantreiben können. Iluvien®-Implantat wird direkt in den Glaskörper des Auges implantiert. Dadurch wird sichergestellt, dass ausreichende Mengen Fluocinolon-Acetonid in den Bereich des Auges gelangen, in dem das Makulaödem auftritt. Die optimale Platzierung

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

des Implantats ist unterhalb der Sehnervenpapille, hinter dem Äquator. Das Implantat ist aus einem sich selbst über Monate auflösenden Material hergestellt, das den aktiven Wirkstoff Fluocinolon-Acetonid allmählich freisetzt (49, 65).

Der Effekt des Fluocinolon-Acetonids und anderer Corticosteroide ist stark ausgeprägt, aber relativ unspezifisch, was für das insgesamt nicht unproblematische Nebenwirkungsprofil dieser Wirkstoffklasse verantwortlich ist. Substanztypische Nebenwirkungen von Steroiden sind Katarakte und die Augendruckerhöhung bis zum Steroidglaukom. Nicht zuletzt aufgrund dieses nicht unerheblichen Nebenwirkungsprofils von Corticosteroiden hat Fluocinolon-Acetat auch nur eine Zulassung als 2nd-Line-Medikament.

Die Zunahme eines Ödems nach einer panretinalen Laserkoagulation kann durch intravitreale Steroidgaben nicht verhindert werden (66).

Vergleich des Wirkmechanismus von Aflibercept mit den unterschiedlichen Therapiemodalitäten

Mit der fokalen bzw. der grid-Laserkoagulation stand lange Zeit nur eine nicht-medikamentöse Therapiemodalität für die Behandlung des DMÖ zur Verfügung. Die Laserkoagulation ist aber im Unterschied zur VEGF-Inhibition mit Aflibercept primär ein gewebezerstörendes Verfahren. Der genaue Wirkmechanismus der Laserbehandlung ist immer noch nicht sicher erkannt. Es wird aber davon ausgegangen, dass fokale und grid-Laserkoagulation auf unterschiedliche Art und Weise wirken: Im Rahmen einer fokalen Laserkoagulation werden leckende Mikroaneurysmata direkt behandelt. So soll die Quelle von Flüssigkeitsleckagen verschweißt werden. Im Rahmen einer grid-Laserkoagulation werden unter Aussparung der Fovea gitterförmig Laserherde appliziert. Als mögliche Wirkmechanismen werden eine Änderung des lokalen Zytokinmilieus und die resultierende Regeneration des Pigmentepithels mit Wiederherstellung der äußeren Blut-Netzhaut-Schranke und ein verbesserter intraretinaler Flüssigkeitsabtransport diskutiert (58, 59). Obwohl die fokale bzw. grid-Laserkoagulation die Schwere eines DME lindert, führt sie im Gegensatz zur Therapie mit Aflibercept nur selten zu einer vollständigen Resorption des Ödems oder gar zu einer Normalisierung der Sehschärfe.

Die in Deutschland zur DMÖ-Therapie zugelassenen Wirkstoffe Ranibizumab und Fluocinolon-Acetonid gehören innerhalb des Anatomisch-Therapeutisch-Chemischen (ATC)-Klassifikationssystems (67) 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, Fluocinolon-Acetonid in die Gruppe S01BA (Antiphlogistika, Corticosteroide, rein) (siehe Tabelle 2-4 und Tabelle 2-5).

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Tabelle 2-4: Übersicht der zur DMÖ-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 2-5: Übersicht der zur DME-Therapie eingesetzten Antiphlogistika und deren ATC-Klassifikation

<i>ATC-Code</i>	<i>Bedeutung</i>
S	Sinnesorgane
S01	Ophthalmika
S01B	Antiphlogistika
S01BA	Corticosteroide, rein
S01BA15	Fluocinolon-Acetonid

Während die VEGF-Inhibitoren demnach einmal freigesetztes VEGF inaktivieren, wirken Corticosteroide neben ihrer primär entzündungshemmenden Wirkung der Freisetzung von VEGF minimal entgegen. Diese Unterscheidung erlaubt eine grundsätzlich unterschiedliche Klassifizierung der beiden für die Behandlung des DMÖ zugelassenen Wirkstoffklassen:

- VEGF-Inhibitoren inaktivieren nur freien VEGF (im Fall von Aflibercept zudem auch PlGF); die Behandlung muss aus diesem Grund wiederholt werden, da VEGF im Rahmen einer diabetischen Retinopathie immer wieder nachproduziert wird.
- Corticosteroide unterdrücken dosisabhängig die Freisetzung von VEGF. Da die Abgabe des Wirkstoffs bei diesen Implantaten zeitlich nicht konstant verläuft (68), findet die Unterdrückung der Freisetzung von VEGF ebenso nicht gleichmäßig über die Zeit statt, was sich klinisch in einer Peak-Wirksamkeit und anschließendem kontinuierlichen Wirksamkeitsabfall manifestiert. Auch hier muss die Behandlung regelmäßig wiederholt werden. Eine erneute Behandlung kann aber nicht immer so häufig durchgeführt werden, wie sie eigentlich notwendig ist, da trotz nachlassender Wirkung mit einer Kumulation

der sehr häufigen Nebenwirkungen erhöhter intraokulärer Druck, Katarakt, bis hin zur Operationsbedürftigkeit und Glaskörpertrübungen zu rechnen ist. Des Weiteren erschwert der vergleichsweise große Durchmesser der Injektornadeln von 22 bzw. 25 Gauge (gg) frühe Wiederbehandlungen.

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 daraus berechneten Dauer der biologischen Aktivität.

Als biologische Aktivität beschreibt man die Gesamtheit der möglichen Wirkungen, die eine Substanz auf lebendes Gewebe ausübt. Die Affinität ein biochemisches Maß für die Bindungsstärke zwischen den Bindungspartnern bei Protein-Ligand-Wechselwirkungen, welche bei dieser Messung mit Hilfe der mittleren inhibitorischen Konzentration, IC_{50} , beschrieben wird. Dabei gilt: Je stärker ein Protein an seinen Liganden bindet, je höher seine Affinität ist, desto niedriger ist die Konzentration dieses Protein, die benötigt wird um mögliche Konkurrenten von seiner Bindungsstelle zu verdrängen. Das Maß hierfür ist die mittlere inhibitorische Konzentration. Aflibercept bindet hochaffin alle Isoformen von VEGF-A, sowie PlGF (47, 69). Zusätzlich zu seiner höheren Affinität zu den Zielproteinen VEGF-A und PlGF, besitzt Aflibercept auch eine in Modellstudien demonstrierte längere intravitreale (IVT) Halbwertszeit (Aflibercept 4,8 Tage vs. 3,2 Tage Ranibizumab). Es ist daher möglich, das Dosierungsintervall bei gleichbleibender Wirksamkeit (siehe Abbildung 2; (70)) zu verlängern und damit auch die Anzahl der benötigten intravitrealen Injektionen zu reduzieren; dies wurde für die feuchte AMD bereits klinisch nachgewiesen (71, 72). Aflibercept hat nicht nur eine deutlich höhere Bindungsaffinität zu allen VEGF-Isoformen als die nativen Rezeptoren, sondern auch eine höhere Bindungsaffinität als Ranibizumab. Ein Direktvergleich zeigt, dass Aflibercept in HUVEC-Zellen 130x effektiver als Ranibizumab eine VEGF-A indizierte Calcium-Signalkaskade unterdrückt (siehe Tabelle 2-6). Aflibercept bindet im Gegensatz zu Ranibizumab zusätzlich auch PlGF, der nach aktuellen Erkenntnissen auch beim DMÖ eine Rolle spielt (siehe Tabelle 2-6; (42, 47, 73)).

Tabelle 2-6: 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

hPlGF=humaner Plazenta-Wachstumsfaktor; IC₅₀=minimale inhibitorische Konzentration; NA= nicht detektierbar unter den gegebenen Assaybedingungen; pM=picomolar; VEGF=vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor

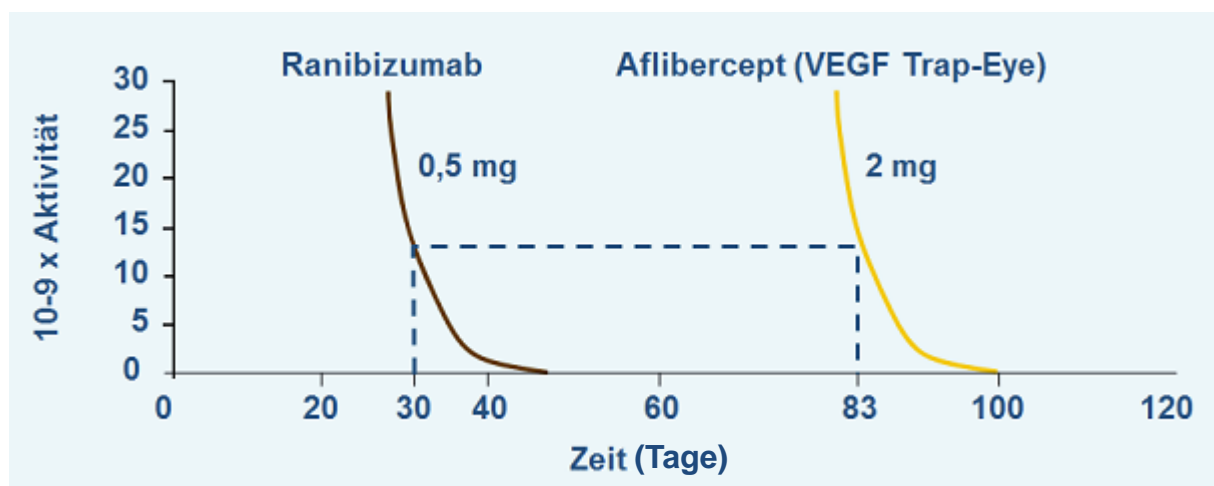


Abbildung 2: Mathematisches Modell der zeitabhängigen intravitrealen Aktivität von 2,0mg Aflibercept im Vergleich zu 0,5mg Ranibizumab (modifiziert nach (70))

Vergleich mit Fluocinolon-Acetonid (Iluvien®)

Der Unterschied des Wirkmechanismus von Aflibercept (Eylea®) im Vergleich zu Fluocinolon-Acetonid (Iluvien®) liegt in erster Linie im grundlegend unterschiedlichen Einfluss auf VEGF: Während Fluocinolon-Acetonid (Iluvien®) dessen Expression durch Aktivierung des Glukocorticoidrezeptors verzögert senkt, wirkt Aflibercept (Eylea®) direkt durch spezifische Inaktivierung des freigesetzten VEGF und PlGF. Der letztere Mechanismus ist erfolgversprechender, da seine Inaktivierung ein hoch effektiver und spezifischer Mechanismus ist. Formal sind beide Substanzklassen in diesem Zusammenhang wirksam,

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

wobei klinische Daten auf eine wesentlich größere Wirksamkeit der Anti-VEGF-Therapie hinweisen. Dies kann daran liegen, dass die Unterdrückung der VEGF Expression unter Corticosteroidtherapie nur einer von zahlreichen unspezifischen Effekten ist, und dass eine vollständige Suppression der VEGF-Expression zu keinem Zeitpunkt erreicht wird.

Zudem schränkt die große Bandbreite biologischer Effekte von Corticosteroiden ihre therapeutische Anwendung ein. Sie wirken antiproliferativ, antiödematös und anti-inflammatorisch und haben darüber hinaus diverse systemische Effekte, z. B. können sie Blutzuckerwerte stark schwanken lassen. Auch bei der intravitrealen Anwendung kommt es im Auge sehr häufig zu lokalen steroidbedingten unerwünschten Wirkungen, wie der Entwicklung einer Katarakt, oder eines steroidinduzierten Sekundärglaukoms.

Fluocinolon-Acetonid (Iluvien®) besitzt daher sowohl in Bezug auf die Wirksamkeit als auch auf die Nebenwirkungen einige entscheidende Nachteile gegenüber Aflibercept die sich aus den unterschiedlichen Wirkprinzipien ergeben (74-77).

2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete

2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-7 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 2-7: 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 diabetischen Makulaödems (DMÖ).	06.08.2014	C
a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“.		

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-7 zugrunde gelegten Quellen.

Der Wortlaut wurde den oben gestellten Anforderungen entsprechend der Fachinformation (Stand der Information: 08/2014) entnommen (78).

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

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 2-8 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 2-8: 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
Eylea [®] wird angewendet bei Erwachsenen zur Behandlung einer Visusbeeinträchtigung aufgrund eines Makulaödems infolge eines retinalen Zentralvenenverschluss (ZVV). Kodierung „B“	26.08.2013

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-8 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: 08/2014) entnommen (78).

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. Weiterhin wurde eine orientierende Suche über PubMed durchgeführt, um die Rolle von VEGF/PIGF bei der Ausbildung des diabetischen Makulaödems zu beschreiben. Die Suche wurde auf Übersichtsarbeiten (Reviews) konzentriert.

Darüber hinaus wurde auf Primärliteratur zurückgegriffen, die in den Übersichtsarbeiten identifiziert wurde, sowie auf Kongressbeiträge (Poster und Vorträge), 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 bzw. den dazugehörigen Publikationen herangezogen.

Das zugelassene Anwendungsgebiet wurde anhand des *European Public Assessment Report* (EPAR) zu Aflibercept in der BAYER aktuell vorliegenden Version von 08/2014 ermittelt (79).

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. Brown DM, Nguyen QD, Marcus DM, Boyer DS, Patel S, Feiner L, et al. Long-term outcomes of ranibizumab therapy for diabetic macular edema: the 36-month results from two phase III trials: RISE and RIDE. *Ophthalmology*. 2013 Oct;120(10):2013-22.
2. Do DV, Nguyen QD, Boyer D, Schmidt-Erfurth U, Brown DM, Vitti R, et al. One-year outcomes of the da Vinci Study of VEGF Trap-Eye in eyes with diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 2012 Aug;119(8):1658-65.
3. Elman MJ, Qin H, Aiello LP, Beck RW, Bressler NM, Ferris FL, 3rd, et al. Intravitreal ranibizumab for diabetic macular edema with prompt versus deferred laser treatment: three-year randomized trial results. *Ophthalmology*. 2012 Nov;119(11):2312-8.
4. Michaelides M, Kaines A, Hamilton RD, Fraser-Bell S, Rajendram R, Quhill F, et al. A prospective randomized trial of intravitreal bevacizumab or laser therapy in the management of diabetic macular edema (BOLT study) 12-month data: report 2. *Ophthalmology*. 2010 Jun;117(6):1078-86 e2.
5. Nguyen QD, Brown DM, Marcus DM, Boyer DS, Patel S, Feiner L, et al. Ranibizumab for diabetic macular edema: results from 2 phase III randomized trials: RISE and RIDE. *Ophthalmology*. 2012 Apr;119(4):789-801.
6. Rajendram R, Fraser-Bell S, Kaines A, Michaelides M, Hamilton RD, Esposti SD, et al. A 2-year prospective randomized controlled trial of intravitreal bevacizumab or laser therapy (BOLT) in the management of diabetic macular edema: 24-month data: report 3. *Arch Ophthalmol*. 2012 Aug;130(8):972-9.
7. Thomas BJ, Shienbaum G, Boyer DS, Flynn HW, Jr. Evolving strategies in the management of diabetic macular edema: clinical trials and current management. *Can J Ophthalmol*. 2013 Feb;48(1):22-30.
8. Thickett DR, Armstrong L, Millar AB. Vascular endothelial growth factor (VEGF) in inflammatory and malignant pleural effusions. *Thorax*. 1999 Aug;54(8):707-10.
9. Bayer HealthCare AG. Investigator's Brochure BAY 86-5321. 2010.
10. 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.
11. Ferrara N. Vascular endothelial growth factor and the regulation of angiogenesis. *Recent Prog Horm Res*. 2000;55:15-35; discussion -6.
12. Ferrara N. VEGF: an update on biological and therapeutic aspects. *Curr Opin Biotechnol*. 2000 Dec;11(6):617-24.
13. Ferrara N, Davis-Smyth T. The biology of vascular endothelial growth factor. *Endocr Rev*. 1997 Feb;18(1):4-25.
14. Ferrara N, Keyt B. Vascular endothelial growth factor: basic biology and clinical implications. *EXS*. 1997;79:209-32.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

15. 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. *Biochem Biophys Res Commun*. 2002 Jul 12;295(2):428-34.
16. Andreoli CM, Miller JW. Anti-vascular endothelial growth factor therapy for ocular neovascular disease. *Curr Opin Ophthalmol*. 2007 Nov;18(6):502-8.
17. Ciulla TA, Rosenfeld PJ. Anti-vascular endothelial growth factor therapy for neovascular ocular diseases other than age-related macular degeneration. *Curr Opin Ophthalmol*. 2009 May;20(3):166-74.
18. Saeed MU, Gkaragkani E, Ali K. Emerging roles for antiangiogenesis factors in management of ocular disease. *Clin Ophthalmol*. 2013;6:533-43.
19. Truong A, Wong TY, Khachigian LM. Emerging therapeutic approaches in the management of retinal angiogenesis and edema. *J Mol Med (Berl)*. 2011 Apr;89(4):343-61.
20. Bressler NM. Antiangiogenic approaches to age-related macular degeneration today. *Ophthalmology*. 2009 Oct;116(10 Suppl):S15-23.
21. Ni Z, Hui P. Emerging pharmacologic therapies for wet age-related macular degeneration. *Ophthalmologica*. 2009;223(6):401-10.
22. Patel JI, Tombran-Tink J, Hykin PG, Gregor ZJ, Cree IA. Vitreous and aqueous concentrations of proangiogenic, antiangiogenic factors and other cytokines in diabetic retinopathy patients with macular edema: Implications for structural differences in macular profiles. *Exp Eye Res*. 2006 May;82(5):798-806.
23. Browning DJ. Diabetic Macular Edema. *Diabetic Retinopathy*: Springer New York Dordrecht Heidelberg London; 2010.
24. Wiley Henry E, L FF. Nonproliferative Diabetic Retinopathy and Diabetic Macular Edema. *Retina (Fifth Edition)*: Elsevier; 2013. p. 940-68.
25. Jousseaume AM. Pathologie, Klinik und Behandlung von diabetischen retinalen Gefäßerkrankungen. Springer Verlag; 2012. p. 99-162.
26. Funatsu H, Yamashita H, Ikeda T, Mimura T, Eguchi S, Hori S. Vitreous levels of interleukin-6 and vascular endothelial growth factor are related to diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 2003 Sep;110(9):1690-6.
27. Pfister M, Koch FH, Cinatl J, Rothweiler F, Schubert R, Singh P, et al. Zytokinbestimmung aus Glaskörperproben bei retinalen Gefäßerkrankungen. *Ophthalmologie*. 2013(110):746–54.
28. Saishin Y, Takahashi K, Lima e Silva R, Hylton D, Rudge JS, Wiegand SJ, et al. VEGF-TRAP(R1R2) suppresses choroidal neovascularization and VEGF-induced breakdown of the blood-retinal barrier. *J Cell Physiol*. 2003 May;195(2):241-8.
29. 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. *Jpn J Ophthalmol*. 2007 Jul-Aug;51(4):251-7.
30. 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.
31. 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.
32. 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.
 33. Takahashi S. Vascular endothelial growth factor (VEGF), VEGF receptors and their inhibitors for antiangiogenic tumor therapy. *Biol Pharm Bull*. 2011;34(12):1785-8.
 34. Wilson PM, LaBonte MJ, Lenz HJ. Assessing the in vivo efficacy of biologic antiangiogenic therapies. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2013 Jan;71(1):1-12.
 35. 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.
 36. Rakic JM, Lambert V, Devy L, Lutun A, Carmeliet P, Claes C, et al. Placental growth factor, a member of the VEGF family, contributes to the development of choroidal neovascularization. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2003 Jul;44(7):3186-93.
 37. Carmeliet P, Moons L, Lutun 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.
 38. Cao Y. Positive and negative modulation of angiogenesis by VEGFR1 ligands. *Sci Signal*. 2009 Feb 24;2(59):re1.
 39. Shibuya M. Vascular endothelial growth factor-dependent and -independent regulation of angiogenesis. *BMB Rep*. 2008 Apr 30;41(4):278-86.
 40. Huang H, Shen J, Vinorez SA. Blockade of VEGFR1 and 2 suppresses pathological angiogenesis and vascular leakage in the eye. *PLoS One*. 2011;6(6):e21411.
 41. Kowalczyk L, Touchard E, Omri S, Jonet L, Klein C, Valamanes F, et al. Placental Growth Factor Contributes to Micro-Vascular Abnormalization and Blood-Retinal Barrier Breakdown in Diabetic Retinopathy. *PLoS ONE*. 2011;6(3):e17462.
 42. Ando R, Noda K, Namba S, Saito W, Kanda A, Ishida S. Aqueous humour levels of placental growth factor in diabetic retinopathy. *Acta Ophthalmol*. 2013 Aug 3.
 43. Khaliq A, Foreman D, Ahmed A, Weich H, Gregor Z, McLeod D, et al. Increased expression of placenta growth factor in proliferative diabetic retinopathy. *Lab Invest*. 1998 Jan;78(1):109-16.
 44. Ohno-Matsui K, Yoshida T, Uetama T, Mochizuki M, Morita I. Vascular endothelial growth factor upregulates pigment epithelium-derived factor expression via VEGFR-1 in human retinal pigment epithelial cells. *Biochem Biophys Res Commun*. 2003 Apr 11;303(3):962-7.
 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. Novartis. Fachinformation: LUCENTIS® 10 mg/ml Injektionslösung, Stand der Information: 01/2014. 2014; Available from: <http://www.fachinfo.de/>.
49. Alimera Sciences Limited. Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels ILUVIEN 190 Mikrogramm intravitreales Implantat im Applikator. 2013 [22 Apr 2014]; Available from: www.fachinfo.de.
50. No authors listed [ETDRS research group]. Photocoagulation for diabetic macular edema. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study report number 1. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study research group. *Arch Ophthalmol*. 1985 Dec;103(12):1796-806.
51. Luttrull JK, Dorin G. Subthreshold diode micropulse laser photocoagulation (SDM) as invisible retinal phototherapy for diabetic macular edema: a review. *Curr Diabetes Rev*. 2012 Jul 1;8(4):274-84.
52. Schatz H, Madeira D, McDonald HR, Johnson RN. Progressive enlargement of laser scars following grid laser photocoagulation for diffuse diabetic macular edema. *Arch Ophthalmol*. 1991 Nov;109(11):1549-51.
53. Diabetic Retinopathy Clinical Research Network, Fong DS, Strauber SF, Aiello LP, Beck RW, Callanan DG, et al. Comparison of the modified Early Treatment Diabetic Retinopathy Study and mild macular grid laser photocoagulation strategies for diabetic macular edema. *Arch Ophthalmol*. 2007 Apr;125(4):469-80.
54. Diabetic Retinopathy Clinical Research Network. A randomized trial comparing intravitreal triamcinolone acetonide and focal/grid photocoagulation for diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 2008 Sep;115(9):1447-9, 9 e1-10.
55. Diabetic Retinopathy Clinical Research Network, Elman MJ, Aiello LP, Beck RW, Bressler NM, Bressler SB, et al. Randomized trial evaluating ranibizumab plus prompt or deferred laser or triamcinolone plus prompt laser for diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 2010 Jun;117(6):1064-77 e35.
56. Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft [DOG], Retinologische Gesellschaft [RG], Berufsverband der Augenärzte Deutschlands e.V. [BVA]. Stellungnahme der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft, der Retinologischen Gesellschaft und des Berufsverbandes der Augenärzte Deutschlands Therapie der diabetischen Makulopathie; Stand April 2013. *Ophthalmologe*. 2013;110:568–88.
57. Flammer J., Mozaffarieh M., Bebie H. Interventions with Laser Light, chapter 7. *Basic Sciences in Ophthalmology, Physics and Chemistry*: Springer Heidelberg New York Dordrecht London; 2013. p. 105-16.
58. Bresnick GH. Diabetic maculopathy. A critical review highlighting diffuse macular edema. *Ophthalmology*. 1983 Nov;90(11):1301-17.
59. Klaassen I, Van Noorden CJ, Schlingemann RO. Molecular basis of the inner blood-retinal barrier and its breakdown in diabetic macular edema and other pathological conditions. *Prog Retin Eye Res*. 2013 May;34:19-48.
60. European Medicines Agency [EMA]. Annex I - Summary of Product Characteristics, LUCENTIS® 10 mg/ml Injektionslösung 2011.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

61. 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.
62. Edelman JL. Differentiating intraocular glucocorticoids. *Ophthalmologica.* 2010;224 Suppl 1:25-30.
63. Sivaprasad S, McCluskey P, Lightman S. Intravitreal steroids in the management of macular oedema. *Acta Ophthalmol Scand.* 2006 Dec;84(6):722-33.
64. Gao H, Qiao X, Gao R, Mieler WF, McPherson AR, Holz ER. Intravitreal triamcinolone does not alter basal vascular endothelial growth factor mRNA expression in rat retina. *Vision Res.* 2004 Feb;44(4):349-56.
65. Sanford M. Fluocinolone acetonide intravitreal implant (Iluvien[®]): in diabetic macular oedema. *Drugs.* 2013 Feb;73(2):187-93.
66. Mirshahi A, Shenazandi H, Lashay A, Faghihi H, Alimahmoudi A, Dianat S. Intravitreal triamcinolone as an adjunct to standard laser therapy in coexisting high-risk proliferative diabetic retinopathy and clinically significant macular edema. *Retina.* 2010 Feb;30(2):254-9.
67. 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.
68. 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. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2011 Jan;52(1):80-6.
69. Figueroa MS, Contreras I. Potential anti-vascular endothelial growth factor therapies for central retinal vein occlusion. *Drugs.* 2012 Nov 12;72(16):2063-71.
70. Stewart MW, Rosenfeld PJ. Predicted biological activity of intravitreal VEGF Trap. *Br J Ophthalmol.* 2008 May;92(5):667-8.
71. 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.
72. Fauser S, Schwabecker V, Muether PS. Suppression of Intraocular Vascular Endothelial Growth Factor During Aflibercept Treatment of Age-Related Macular Degeneration. *Am J Ophthalmol.* 2014 May 28.
73. Miyamoto N, de Kozak Y, Jeanny JC, Glotin A, Mascarelli F, Massin P, et al. Placental growth factor-1 and epithelial haemato-retinal barrier breakdown: potential implication in the pathogenesis of diabetic retinopathy. *Diabetologia.* 2007 Feb;50(2):461-70.
74. Wong TY, Scott IU. Clinical practice. Retinal-vein occlusion. *N Engl J Med.* 2010 Nov 25;363(22):2135-44.
75. 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.
76. Kiire CA, Chong NV. Managing retinal vein occlusion. *BMJ.* 2012;344:e499.
77. Hahn P, Fekrat S. Best practices for treatment of retinal vein occlusion. *Curr Opin Ophthalmol.* 2012 May;23(3):175-81.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

78. Bayer Pharma AG. Fachinformation: Eylea 40 mg/ml Injektionslösung in einer Durchstechflasche, Stand der Information: 08/2014. 2014.
79. European Medicines Agency [EMA]. European Public Assessment Report (EPAR) zu Aflibercept (Eylea[®]), Annexe I-IV2014 08/2014.