

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: 09.03.2015

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis.....	4
2 Modul 2 – allgemeine Informationen	6
2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	6
2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel	6
2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels.....	7
2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete	17
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht.....	17
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete	18
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2	18
2.4 Referenzliste für Modul 2	19

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	6
Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel.....	7
Tabelle 2-3: Übersicht der zur VAV-Therapie eingesetzten antineovaskulären Wirkstoffe und deren ATC-Klassifikation	11
Tabelle 2-4: Übersicht der zur VAV-Therapie eingesetzten Antiphlogistika und deren ATC-Klassifikation	12
Tabelle 2-5: Direktvergleich der Bindungsaffinität von VEGF-A und PlGF für Aflibercept und Ranibizumab (36).....	13
Tabelle 2-6: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	17
Tabelle 2-7: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	18

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Struktur der Rezeptoren VEGFR1 und VEGFR2 sowie von Aflibercept (5).....	8
Abbildung 2: Mathematisches Modell der zeitabhängigen intravitrealen Aktivität von 2,0mg Aflibercept im Vergleich zu 0,5mg Ranibizumab (modifiziert nach (51)).....	13
Abbildung 3: Dexamethason-Konzentration in Glaskörper und Retina nach Ozurdex®-Implantation (s. Abb. 2, Seite 83 in Chang-Lin et al. 2011 (56)).....	14

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AMD	Altersabhängige Makuladegeneration
ARVO	Association for Research in Vision and Ophthalmology
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
CNV	Chorioidale Neovaskularisation
DMÖ	Diabetisches Makulaödem
DOG	Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft
EMA	European Medicines Agency
EPAR	European Public Assessment Report
EU	Europäische Union
Fab	Fragment antigen binding (antigenbindendes Fragment)
Fc	Fragment, crystallizable (kristallisierbares Fragment)
Flk	Fetal liver kinase (fetale Leber-Kinase)
Flt	Fms-like tyrosine kinase (Fms-artige Tyrosin-Kinase)
HUVEC	Human Umbilical Vein Endothelial Cells
IC ₅₀	Half maximal Inhibitory Concentration (mittlere inhibitorische Konzentration)
Ig	Immunglobulin
IgG1	Immunglobulin G1
IL-6	Interleukin 6
IL-8	Interleukin 8
IVT	Intravitreal
kDa	Kilodalton
MCP-1	Monocyte chemoattractant protein-1
NA	Nicht detektierbar (unter den gegebenen Assaybedingungen)
Nd-YAG	Neodym-dotierter Yttrium-Aluminium-Granat-Laser
PDGF	Platelet-derived Growth Factor (von Blutplättchen abstammender Wachstumsfaktor)
PDGFR	Platelet-derived Growth Factor-Receptor (von Blutplättchen abstammender Wachstumsfaktor-Rezeptor)
PIGF	Placental Growth Factor (Plazenta-Wachstumsfaktor)
pM	Picomolar

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Abkürzung	Bedeutung
PZN	Pharmazentralnummer
RCT	Randomized Controlled Trial
RVV	Retinaler Venenverschluss
S	Sinnesorgan
sICAM-1	Soluble intercellular adhesion molecule-1
VAV	Venenastverschluss
VEGF	Vascular Endothelial Growth Factor (vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor)
VEGFR	Vascular Endothelial Growth Factor-Receptor (vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor-Rezeptor)
VH	Vitreous Humor (Glaskörper)
ZVV	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.

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
Handelsname:	Eylea® 40mg/ml Injektionslösung in einer Durchstechflasche bzw. Eylea® 40mg/ml Injektionslösung in einer Fertigspritze (noch nicht im Handel)
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 Eylea[®] (Aflibercept) zählt zu den sogenannten *Anti-Vascular Endothelial Growth Factor* (VEGF)-Therapien. Anti-VEGF-Therapien erwiesen sich als wirksam in der Behandlung des Makulaödems in Folge eines retinalen Venenastverschlusses (VAV) (1, 2). VEGF-A, im Folgenden auch als VEGF bezeichnet, ist der am besten untersuchte Repräsentant der *VEGF-Platelet-derived Growth Factor* (PDGF)-Supergen-Familie. Neben VEGF-A ist noch ein weiterer Repräsentant dieser Familie, der Plazenta-Wachstumsfaktors (PlGF, engl. *Placental Growth Factor*), von Bedeutung, da dieser vom zu bewertenden Arzneimittel Eylea[®] (Aflibercept) ebenfalls gehemmt wird. Im Folgenden wird zunächst auf die Rolle des VEGF und des Plazenta-Wachstumsfaktors eingegangen. Abschließend wird der Wirkmechanismus von Aflibercept erläutert.

Die Rolle des vaskulären endothelialen Wachstumsfaktors (VEGF)

VEGF-A ist ein homodimeres Protein mit einem Molekulargewicht von 34-42 Kilodalton (kDa) (3). VEGF-A ist der am besten untersuchte Repräsentant der VEGF-PDGF-Supergen-Familie. Zu dieser Familie gehören außerdem VEGF-B, -C, -D und der 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 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 VEGFR3. VEGFR1 und VEGFR2 sind näher verwandte Rezeptoren mit sieben extrazellulären Immunglobulin (Ig)-Domänen sowie einer intrazellulären Tyrosinkinase-Domäne (siehe Abbildung 1).

Die biologisch aktive, dimere Form des VEGF hat je eine Rezeptor-Bindungsstelle an jedem Ende (4).

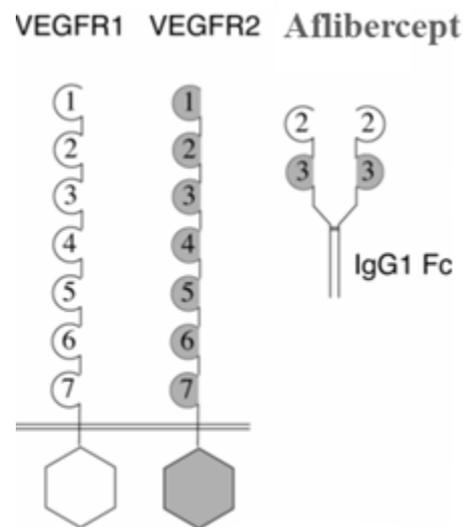


Abbildung 1: Struktur der Rezeptoren VEGFR1 und VEGFR2 sowie von Aflibercept (5)

Die VEGF-Dimere binden 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 aktivieren 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 (6).

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, induziert *in vivo* angiogene Reaktionen und erhöht stark die Gefäßdurchlässigkeit (7-10). VEGF ist im Vergleich zu Histamin, das als Gefäßmediator im Rahmen einer Entzündungsreaktion die Permeabilität der Gefäßwände ebenfalls stark und schnell erhöht, etwa 50.000-mal stärker in seiner Wirkung (11). Die Erhöhung der Gefäßpermeabilität (mit resultierender Kompromittierung der Blut-Retina-Schranke) und in späteren Stadien (Spätkomplikationen eines VAV) auch die Angiogenese (retinale Neovaskularisationen) spielen eine Schlüsselrolle in der Pathogenese des Makulaödems infolge eines VAV. Die Hemmung der VEGF-Funktion stellt daher den wesentlichen Schritt in der Behandlung des Makulaödems dar.

VEGF in Verbindung mit vaskulären Erkrankungen des Auges

VEGF spielt eine wichtige Rolle bei der Pathogenese vieler Erkrankungen der Retina mit Gefäßbeteiligung; neben Venenverschlüssen auch bei der feuchten altersabhängigen Makuladegeneration (AMD), dem diabetischen Makulaödem (DMÖ), der proliferativen Vitreoretinopathie, der Bildung chorioidaler neovaskulärer Membranen, der zentralen serösen Chorioretinopathie, der Frühgeborenenretinopathie und den retinalen Malignomen (12, 13). VEGF stimuliert die Bildung endothelialer Blutgefäße, erhöht die Permeabilität der

Gefäßwände - und damit der Blut-Retina-Schranke - und wirkt als Vasodilatator (4, 14). Seine biologisch aktive, dimere Form hat je eine Rezeptor-Bindungsstelle an jedem Ende (4), 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 VAV: Der Venenastverschluss 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, was wiederum zur Ausbildung eines Makulaödems führen kann (15). Bei den retinalen venösen Verschlüssen (Zentralvenenverschlüssen [ZVV] und Venenastverschlüssen) wurden die höchsten intraokularen Konzentrationen von VEGF gemessen. Die intraokularen VEGF-Konzentrationen liegen deutlich höher als bei anderen retinalen Erkrankungen, wie z. B. bei der neovaskulären AMD (16).

Bereits vor der Identifikation des VEGF als kausales Bindeglied wurde tierexperimentell gezeigt, dass der Verschluss der retinalen Venen zu einer retinalen Neovaskularisation führt (17, 18). Auch der kausale Effekt der VEGF-Freisetzung und -Hemmung auf die Neovaskularisation wurde ausführlich belegt (19-22). 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 (15, 23, 24).

Der VEGF ist derzeit der wichtigste Ansatzpunkt aller verfügbaren medikamentösen Therapien, deren Ziel die Elimination des Makulaödems bei retinalen Venenastverschlüssen darstellt.

Dabei lassen sich generell die folgenden Therapierationalen unterscheiden:

- Direkte Bindung von frei diffundierendem VEGF durch Antikörperfragmente (Ranibizumab) oder das Fusionsprotein aus VEGF-Rezeptoranteilen (Aflibercept); letzteres bindet zusätzlich noch PlGF (25-27). Es gibt Hinweise darauf, dass PlGF den Effekt von VEGF verstärkt (6, 25).
- Pharmakodynamischer Antagonismus der VEGF-Expression durch Dexamethason (28).

Die Rolle des Plazenta-Wachstumsfaktors (PlGF)

Zusätzlich zu VEGF wird dem verwandten angiogenen Protein PlGF eine Rolle in der Entwicklung okularer Neovaskularisationen zugeschrieben (29).

Der PlGF ist ein ausschließlich über aktivierende Bindung an den VEGFR1 wirkender Wachstumsfaktor (siehe Abschnitt „Die Rolle des vaskulären endothelialen Wachstumsfaktors (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 Bindungsstelle des VEGFR1 verlagert PIGF die Bindungsaktivität von VEGF-A zugunsten des VEGFR2 und erhöht dadurch dessen Aktivierungsraten (30-32). VEGF-A stimuliert die Angiogenese primär durch seine Wirkung an den Endothelzellen über VEGFR2. Intraokulare Konzentrationen im Kammerwasser von den Wachstumsfaktoren (VEGF, PIGF und PDGF-AA), den flüssigen Rezeptoren VEGFR1 und VEGFR2 und den entzündlichen Faktoren sind signifikant höher in Augen mit VAV als in Augen ohne VAV. Die Konzentration der flüssigen Rezeptoren VEGFR1 und VEGFR2 korreliert signifikant mit der Netzhautdicke und den Wachstumsfaktoren PIGF und PDGF-AA sowie mit den Konzentrationen verschiedener Entzündungsfaktoren (sICAM-1, MCP-1, IL-6 und IL-8). Die Konzentrationen von PIGF korrelieren ebenso signifikant mit den Konzentrationen von VEGF in Augen mit VAV. Dies ist ein Hinweis darauf, dass auch PIGF eine relevante Rolle bei der Pathogenese von Makulaödemen infolge eines VAV spielt (33).

Aflibercept (Eylea®), intravitreale Injektionslösung

Aflibercept wurde biotechnologisch speziell dahingehend entwickelt, die potentesten VEGF-Bindungsdomänen der natürlichen Rezeptoren VEGFR1 und VEGFR2 abzubilden (34). Hinsichtlich seiner molekularen Struktur handelt es sich um ein Fusionsprotein, welches die zur Targetbindung relevantesten extrazellulären Anteile der VEGF-Rezeptoren VEGFR1 und VEGFR2 mit dem kristallisierbaren Fragment (Fc, engl. *Fragment, crystallizable*)-Anteil eines Immunglobulin G1 (IgG1) verbindet (siehe Abbildung 1). Durch die spezielle molekulare Struktur fungiert Aflibercept als VEGF-Köderrezeptor mit hoher Affinität für alle VEGF-A-Isoformen sowie für den Plazenta-Wachstumsfaktor PIGF.

Anders als die derzeit verfügbaren Anti-VEGF-Substanzen bindet Aflibercept insbesondere aufgrund seiner speziellen Molekülstruktur mit höherer Affinität an VEGF als die nativen VEGF-Rezeptoren. Ferner besitzt Aflibercept eine höhere Bindungsaffinität zu allen VEGF-A-Isoformen als alle anderen in der Ophthalmologie verfügbaren Anti-VEGF-Substanzen (35, 36). Im Vergleich zu anderen Anti-VEGF-Molekülen bindet Aflibercept darüber hinaus ebenso mit einer höheren Affinität an PIGF als die nativen Rezeptoren (35-37).

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 des PIGF führt zu einer Reduktion der vaskulären Permeabilität, Inhibition von neovaskulärem Wachstum und in geringerem Maße zu einer anti-inflammatorischen Wirkung (37).

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 neben Aflibercept der VEGF-Inhibitor Ranibizumab, das Glucocorticoid Dexamethason sowie mit der GRID-Laserkoagulation eine nicht-medikamentöse Therapiemodalität zur Behandlung des VAV zugelassen bzw. werden von den gesetzlichen Krankenkassen erstattet.

Medikamentöse Therapiemodalitäten

Die Zulassung von Ranibizumab (Lucentis® 10mg/ml Injektionslösung; (38)) für die Indikation VAV bzw. retinale Venenverschlüsse (RVV) erfolgte am 27.05.2011. Seit dem 27.07.2010 ist ein Dexamethason-Implantat (Ozurdex® 700µg intravitreales Implantat in einem Applikator) für die Behandlung von Erwachsenen mit Makulaödem als Folge eines retinalen Venenastverschlusses (VAV) oder Zentralvenenverschlusses (ZVV) zugelassen (39).

Die drei in Deutschland zur VAV-Therapie zugelassenen Wirkstoffe Aflibercept, Ranibizumab und Dexamethason gehören innerhalb des Anatomisch-Therapeutisch-Chemischen (ATC)-Klassifikationssystems (40) im Level Sinnesorgane (S) den Untergruppen S01LA bzw. S01BA an.

Während die VEGF-Inhibitoren einmal freigesetztes VEGF inaktivieren, wirkt Dexamethason der Freisetzung von VEGF entgegen. Diese Unterscheidung erlaubt grundsätzlich unterschiedliche Klassifizierungen der beiden für die Behandlung des VAV zugelassenen Wirkstoffklassen: Aflibercept und Ranibizumab wurden in die Untergruppe S01LA (Mittel gegen vaskuläre Augenerkrankungen, antineovaskuläre Mittel) eingeordnet, Dexamethason in die Gruppe S01BA (Antiphlogistika, Corticosteroide, rein) (siehe Tabelle 2-3 und Tabelle 2-4).

Tabelle 2-3: Übersicht der zur VAV-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 VAV-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

Ranibizumab (Lucentis®)

Ranibizumab ist das antigenbindende Fragment (Fab, engl. *Fragment antigen binding*) eines humanisierten rekombinanten monoklonalen Antikörpers, das gegen den humanen VEGF-A gerichtet ist (38, 41). Nach der Injektion in den Glaskörper des Auges bindet es an VEGF-A-Isoformen, wie VEGF-110, VEGF-121 und VEGF-165 (42) und verhindert so, dass VEGF-A an seine Rezeptoren VEGFR1 und VEGFR2 bindet. Ranibizumab (und im weiteren Sinne alle anderen Anti-VEGF-Präparate) unterdrückt somit nicht die Expression von VEGF, sondern verhindert, 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 infolge eines retinalen VAV beteiligt ist. Anti-VEGF-Inhibitoren haben sich als sehr wirksam in der Behandlung des Makulaödems in Folge eines retinalen VAV erwiesen (1, 2) und die GRID-Laserbehandlung weitestgehend als Standardtherapie abgelöst (43-47). Der positive klinische Effekt der Anti-VEGF-Therapie auf die Sehschärfe ist am stärksten bei Patienten mit retinalen venösen Verschlüssen (VAV und ZVV) ausgeprägt. Diese Patienten profitieren am meisten von einer Anti-VEGF-Therapie im Vergleich zu Patienten mit anderen retinalen Erkrankungen (neovaskuläre AMD, DMÖ, myope CNV), die ebenfalls standardmäßig mit einer Anti-VEGF-Therapie behandelt werden (2, 48). Dieser ausgeprägte klinische Effekt durch die Anti-VEGF-Therapie könnte mit der Konzentration von VEGF zusammenhängen, da Patienten mit RVV eine der höchsten intraokularen VEGF-Konzentrationen von allen retinalen Gefäßerkrankungen aufweisen (16).

Unterschiede zwischen den Wirkstoffen Aflibercept und Ranibizumab bestehen darin, dass:

- Aflibercept im Gegensatz zu Ranibizumab auch PlGF bindet und zwar stärker als die nativen Rezeptoren (37, 38),
- Aflibercept eine höhere Bindungsaffinität zu VEGF-A aufweist als Ranibizumab (36) und
- Aflibercept eine längere Hemmung von VEGF im menschlichen Auge gezeigt hat als Ranibizumab (49, 50).

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Ein Direktvergleich zeigt, dass Aflibercept in den humanen Endothelzellen HUVEC (engl. *Human Umbilical Vein Endothelial Cells*) 130x effektiver als Ranibizumab eine VEGF-A induzierte Calcium-Signalkaskade unterdrückt (siehe Tabelle 2-5).

Zusätzlich zu seiner höheren Affinität zu den Zielproteinen VEGF-A und PlGF besitzt Aflibercept auch eine in Tier-Modellstudien demonstrierte längere intravitreale (IVT) Halbwertszeit als Ranibizumab (Aflibercept 4,8 Tage vs. Ranibizumab 3,2 Tage). Inzwischen wurden die Ergebnisse aus den Modellstudien auch am Menschen reproduziert. Die Studien haben auch hier gezeigt, dass Aflibercept deutlich länger im menschlichen Auge seine Wirksamkeit entfaltet als Ranibizumab (49, 50). Es ist daher möglich, das Dosierungsintervall im Vergleich zu Ranibizumab bei gleichbleibender Wirksamkeit (siehe Abbildung 2; (51)) zu verlängern und damit auch die Anzahl an benötigten intravitrealen Injektionen zu reduzieren; dies wurde für die feuchte AMD bereits klinisch nachgewiesen (50, 52).

Tabelle 2-5: Direktvergleich der Bindungsaffinität von VEGF-A und PlGF für Aflibercept und Ranibizumab (36)

	VEGFR1-Zelllinie			VEGFR2-Zelllinie	
	IC ₅₀ bei 20pM VEGF-A121	IC ₅₀ bei 20pM VEGF-A165	IC ₅₀ bei 40pM hPlGF2	IC ₅₀ bei 20pM VEGF-A121	IC ₅₀ bei 20pM VEGF-A165
Aflibercept	15pM	16pM	2.890pM	15pM	26pM
Ranibizumab	675pM	1.149pM	NA	686pM	845pM

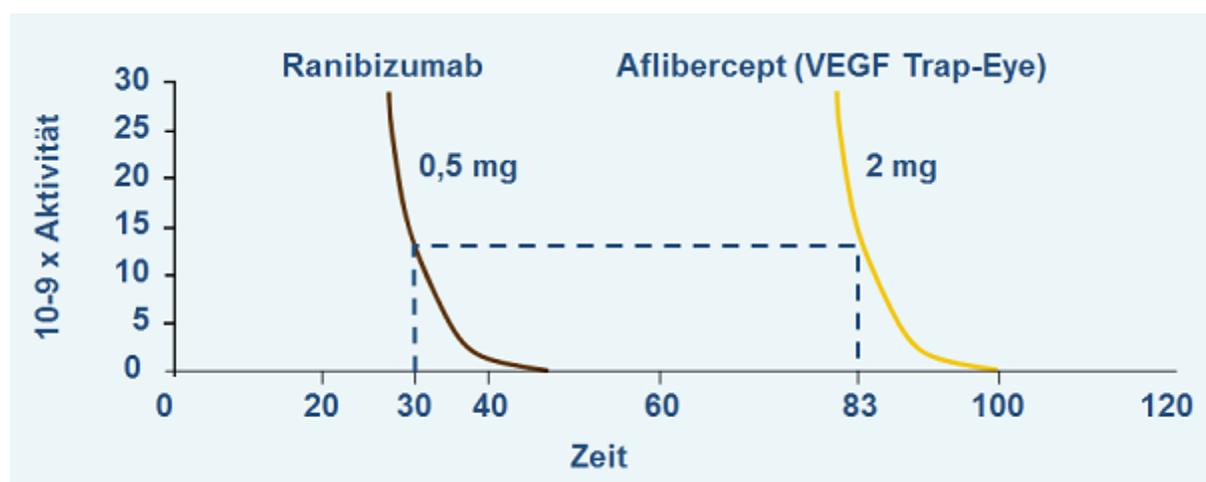


Abbildung 2: Mathematisches Modell der zeitabhängigen intravitrealen Aktivität von 2,0mg Aflibercept im Vergleich zu 0,5mg Ranibizumab (modifiziert nach (51))

Dexamethason (Ozurdex®)

Dexamethason ist ein Corticosteroid und wirkt – wie alle Substanzen dieser Klasse – entzündungshemmend, indem es die Ödembildung, Fibrinablagerung, kapilläre Leckage und die Phagozytenmigration der Entzündungsreaktion unterdrückt (53, 54). Corticosteroide hemmen zudem die Expression von VEGF (28); darüber hinaus verhindern sie die Freisetzung von Prostaglandinen, von denen einige als Mediatoren für zystoide Makulaödeme identifiziert wurden.

Das Ozurdex®-Implantat wird direkt in den Glaskörper des Auges eingebracht. 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 (55). Diese Freisetzung erfolgt allerdings nicht kontinuierlich, sondern mit einem deutlichen Maximum innerhalb der ersten zwei Monate und anschließendem abrupten Abfall (56) (siehe Abbildung 3).

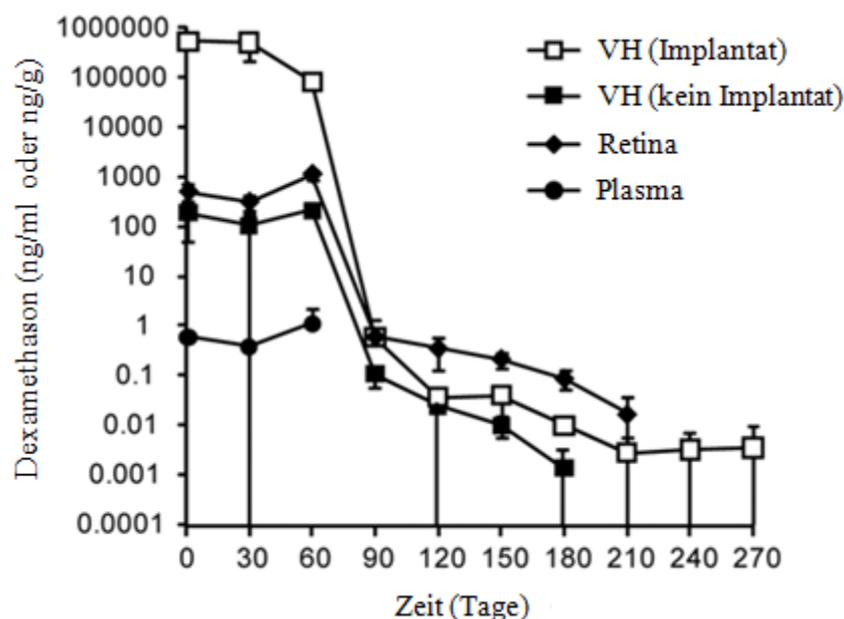


Abbildung 3: Dexamethason-Konzentration in Glaskörper und Retina nach Ozurdex®-Implantation (s. Abb. 2, Seite 83 in Chang-Lin et al. 2011 (56))

Der Unterschied des Wirkmechanismus von Aflibercept (Eylea®) im Vergleich zu Dexamethason (Ozurdex®) liegt 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 (57) und damit

seine Inaktivierung ein hocheffektiver Mechanismus ist. Die Expression auch geringster VEGF-Mengen unter der supprimierenden Behandlung mit Dexamethason stellt aufgrund der extrem hohen permeabilitätserhöhenden Wirksamkeit des VEGF immer noch einen relevanten pathogenetischen Faktor beim VAV dar. Formal sind beide Substanzen in diesem Zusammenhang wirksam, wobei neuste klinische Daten einen Beleg für eine wesentlich größere Wirksamkeit der Anti-VEGF-Modalität liefern (58, 59)¹).

Bezüglich des Einsatzes beim Makulaödem als Folge eines VAV hat Dexamethason (Ozurdex[®]) sowohl in Bezug auf die Wirksamkeit als auch auf die Nebenwirkungen einige entscheidende Nachteile gegenüber Aflibercept (Eylea[®]), die sich aus den unterschiedlichen Wirkprinzipien ergeben:

- *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 war der maximale Effekt auf den Visus bereits nach zwei Monaten erreicht (60, 61). Dieses entspricht exakt der Freisetzungskinetik (56) und belegt eine klare Dosis-Wirkungs-Beziehung. Bei Patienten mit VAV war der Effekt nach sechs Monaten – dies entspricht dem in der Fachinformation empfohlenen Zeitpunkt für die Wiederholungsbehandlung – bereits nachweisbar. Es besteht somit eine eindeutige Inkompatibilität der Wirkdauer mit den in den Zulassungsstudien getesteten Applikationsintervallen.
- *Unerwünschte Wirkungen:* Aufgrund des Wirkmechanismus der Corticosteroide tritt sehr häufig eine signifikante Erhöhung des Augeninnendrucks und häufig eine Kataraktentwicklung (62-67) auf, die spezifische therapeutische Interventionen (u. a. auch augendrucksenkende Augenoperationen) erfordern können. Andere unerwünschte Wirkungen die sich aus der Applikation ergeben sind eine größere Fehleranfälligkeit, z. B. in Bezug auf die intrakapsuläre Applikation (68), eine mögliche Migration des Implantats (69-72), die Ausbildung einer narbigen vitreomakulären Traktion (73), ggf. bis hin zum Makulaloch (74), relevante Blutungen in etwa 20% der Prozeduren sowie ein deutlich unangenehmerer Eingriff (62).

¹ Zu den Daten liegt zur Zeit der Berichterlegung des vorliegenden Dossiers noch keine Vollpublikation vor, allerdings wurden die Kernergebnisse dieser multizentrischen, randomisierten, doppelblinden Phase IIIb-Studie im Rahmen von Abstracts und Postern bei Kongressen (z. B. Association for Research in Vision and Ophthalmology [ARVO] Annual Meeting, Orlando 2014; 58.Hattenbach LO. Efficacy and Safety of 0.5 mg Ranibizumab compared with 0.7 mg dexamethasone intravitreal implant in patients with branch retinal vein occlusion over 6 months: The COMRADE-B study [Poster Session: Posterior segment, new techniques. May 05, 11:00am-12:45pm.] ARVO Annual Meeting; Orlando 2014. 2014. sowie im Studienregister ClinicalTrials.gov (NCT 01396057) veröffentlicht 59.Novartis Pharmaceuticals. COMRADE-B-Studie Study Results - NCT01396057: Efficacy and Safety of Ranibizumab Intravitreal Injections Versus Dexamethasone Intravitreal Implant in Patients With Branch Retinal Vein Occlusion (BRVO) (COMRADE-B). 2014 [updated 8/2014]; Available from: www.clinicaltrials.gov.

- *COMRADE B*: Aktuelle Daten aus der randomisierten kontrollierten Studie (RCT, engl. *Randomized Controlled Trial*) COMRADE-B, in der erstmals das Anti-VEGF-Präparat Ranibizumab mit dem Dexamethason-Implantat in einem direkten Vergleich untersucht wurde, zeigen eine Überlegenheit des Anti-VEGF-Präparates Ranibizumab gegenüber dem Dexamethason-Implantat (58, 59). Es ist daher davon auszugehen, dass die Anti-VEGF-Präparate und damit auch Aflibercept (Eylea®) eine überlegene Wirksamkeit bei teilweise noch besserem Sicherheitsprofil gegenüber dem Dexamethason-Implantat aufweisen.
- *Stellungnahme DOG*: Die Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft (DOG) hat in ihrer Stellungnahme aus dem Jahr 2010 bereits das Dexamethason-Implantat als *Second-line*-Therapie beim retinalen VAV eingestuft und diese Empfehlung für bestimmte Situationen weiter eingeschränkt (45, 75).

Nicht-medikamentöse Therapiemodalität: GRID-Laserkoagulation

Die GRID-Laserkoagulation war vor Einsatz der intravitrealen Medikamenteneingaben lange Zeit die einzige Behandlungsoption, deren Effekt in einer randomisierten Studie Anfang der achtziger Jahre nachgewiesen werden konnte (76).

Bei der GRID-Laserkoagulation werden schwach sichtbare Herde beispielsweise mittels eines frequenz-gedoppelten diodengepumpten Neodym-dotierten Yttrium-Aluminium-Granat (Nd-YAG)-Lasers in blutungsfreie Areale des betroffenen Makulaareals gesetzt. Der Wirkmechanismus der Lasertherapie ist bislang jedoch nicht komplett verstanden. Nach zarter Laserung konnte eine Proliferation des retinalen Pigmentepithels nachgewiesen werden. Die Wirkung der Laserbehandlung ist eher indirekt und tritt daher verzögert ein: Die Energie eines Laserpulses wird überwiegend von dem in retinalem Pigmentepithel und der 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. Die Regeneration des Pigmentepithels mit Wiederherstellung der äußeren Blut-Netzhaut-Schranke und eine verbesserte Pumpfunktion werden als therapeutisch relevante Mechanismen diskutiert. Es wird vermutet, dass das regenerierte retinale Pigmentepithel eine erhöhte Pumpfunktion aufweist, was letztlich zur Reduktion des Makulaödems führen kann (77).

Grundsätzlich handelt es sich bei einer Lasertherapie aber immer um ein gewebezerstörendes Verfahren, das seit der Einführung viel wirksamerer Therapieoptionen nur noch eine untergeordnete Rolle spielt und so gut wie komplett von den Anti-VEGF-Präparaten abgelöst wurde (43-45). Die DOG hat den Effekt der GRID-Lasertherapie beim VAV im Vergleich zur Behandlung mit VEGF-Inhibitoren bereits vor einigen Jahren als weniger effektiv im Vergleich zu medikamentösen Therapieoptionen eingestuft (75). In der aktuellen Stellungnahme der DOG von Juli 2012 wird praktisch von der GRID-Laserkoagulation abgeraten: „Die GRID-Laserkoagulation beim Makulaödem nach Venenastverschluss hat innerhalb der ersten 12 Monate einen deutlich geringeren Effekt als die Therapie mit VEGF-Inhibitoren und führt auch als zusätzliche Therapie in diesem Zeitraum weder zu besseren

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Visusergebnissen, noch kann die Anzahl notwendiger Injektionen im Vergleich zu einer alleinigen Anti-VEGF-Therapie reduziert werden. Sie ist wegen eines Makulaödems zwar weiterhin möglich, allerdings nicht mehr zwingend anzuwenden.“ (45, 78-81).

Aktuelle RCT, in denen Ranibizumab in einem direkten Vergleich gegenüber der GRID-Laserkoagulation untersucht wurde, belegen abschließend die statistisch signifikante Überlegenheit von Anti-VEGF-Präparaten und bestätigen zusätzlich, dass eine Kombinationstherapie von Ranibizumab mit GRID-Laserkoagulationen weder den klinischen Effekt im Vergleich zur Ranibizumab-Monotherapie verstärkt noch in der Lage ist, die Anzahl der Ranibizumab-Injektionen zu reduzieren (43, 44).

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 Dossiers entsprechend zu verwenden].

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

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	orphan (ja / nein)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier ^a
Eylea [®] wird angewendet bei Erwachsenen zur Behandlung einer Visusbeeinträchtigung aufgrund eines Makulaödems infolge eines retinalen Venenverschlusses (RVV) (Venastverschluss [VAV] oder Zentralvenenverschluss [ZVV]).	nein	24.02.2015	D
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 entnommen (Stand der Information: 02.2015; (37).

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
Eylea® wird angewendet bei Erwachsenen zur Behandlung einer Visusbeeinträchtigung aufgrund eines Makulaödems infolge eines retinalen Zentralvenenverschluss (ZVV). Kodierung B	26.08.2013
Eylea® wird angewendet bei Erwachsenen zur Behandlung einer Visusbeeinträchtigung aufgrund eines diabetischen Makulaödems (DMÖ). Kodierung C	06.08.2014

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 entnommen (Stand der Information: 02.2015; (37).

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 die Literaturdatenbank PubMed durchgeführt, um die Rolle von VEGF/PlGF bei der Ausbildung des Makulaödems infolge eines VAV 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 02/2015 ermittelt (37, 82).

2.4 Referenzliste für Modul 2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den vorhergehenden Abschnitten angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Brown DM, Campochiaro PA, Bhisitkul RB, Ho AC, Gray S, Saroj N, et al. Sustained benefits from ranibizumab for macular edema following branch retinal vein occlusion: 12-month outcomes of a phase III study. *Ophthalmology*. 2011 Aug;118(8):1594-602.
2. 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.
3. Thickett DR, Armstrong L, Millar AB. Vascular endothelial growth factor (VEGF) in inflammatory and malignant pleural effusions. *Thorax*. 1999 Aug;54(8):707-10.
4. Ni Z, Hui P. Emerging pharmacologic therapies for wet age-related macular degeneration. *Ophthalmologica Journal international d'ophtalmologie International journal of ophthalmology Zeitschrift fur Augenheilkunde*. 2009;223(6):401-10.
5. Bayer HealthCare AG. Investigator's Brochure BAY 86-5321. 2010.
6. 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.
7. Ferrara N. Vascular endothelial growth factor and the regulation of angiogenesis. *Recent progress in hormone research*. 2000;55:15-35; discussion -6.
8. Ferrara N. VEGF: an update on biological and therapeutic aspects. *Current opinion in biotechnology*. 2000 Dec;11(6):617-24.

9. Ferrara N, Davis-Smyth T. The biology of vascular endothelial growth factor. *Endocrine reviews*. 1997 Feb;18(1):4-25.
10. Ferrara N, Keyt B. Vascular endothelial growth factor: basic biology and clinical implications. *Exs*. 1997;79:209-32.
11. Lutun 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.
12. Andreoli CM, Miller JW. Anti-vascular endothelial growth factor therapy for ocular neovascular disease. *Current opinion in ophthalmology*. 2007 Nov;18(6):502-8.
13. 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.
14. Bressler NM. Antiangiogenic approaches to age-related macular degeneration today. *Ophthalmology*. 2009 Oct;116(10 Suppl):S15-23.
15. 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.
16. Pfister M, Koch FH, Cinatl J, Rothweiler F, Schubert R, Singh P, et al. [Cytokine determination from vitreous samples in retinal vascular diseases]. *Ophthalmologie*. 2013 Aug;110(8):746-54.
17. Ham DI, Chang K, Chung H. Preretinal neovascularization induced by experimental retinal vein occlusion in albino rats. *Korean J Ophthalmol*. 1997 Jun;11(1):60-4.
18. Saito Y, Park L, Skolik SA, Alfaro DV, Chaudhry NA, Barnstable CJ, et al. Experimental preretinal neovascularization by laser-induced venous thrombosis in rats. *Curr Eye Res*. 1997 Jan;16(1):26-33.
19. 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. *Archives of ophthalmology*. 1996 Jan;114(1):66-71.
20. 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.
21. 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.
22. 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.

23. 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.
24. 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.
25. Figueroa MS, Contreras I. Potential anti-vascular endothelial growth factor therapies for central retinal vein occlusion. *Drugs*. 2012 Nov 12;72(16):2063-71.
26. Takahashi S. Vascular endothelial growth factor (VEGF), VEGF receptors and their inhibitors for antiangiogenic tumor therapy. *Biological & pharmaceutical bulletin*. 2011;34(12):1785-8.
27. Wilson PM, LaBonte MJ, Lenz HJ. Assessing the in vivo efficacy of biologic antiangiogenic therapies. *Cancer chemotherapy and pharmacology*. 2013 Jan;71(1):1-12.
28. 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.
29. 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.
30. Cao Y. Positive and negative modulation of angiogenesis by VEGFR1 ligands. *Science signaling*. 2009 Feb 24;2(59):re1.
31. 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. *Nature medicine*. 2001 May;7(5):575-83.
32. Shibuya M. Vascular endothelial growth factor-dependent and -independent regulation of angiogenesis. *BMB reports*. 2008 Apr 30;41(4):278-86.
33. Noma H, Mimura T, Yasuda K, Shimura M. Role of soluble vascular endothelial growth factor receptors-1 and -2, their ligands, and other factors in branch retinal vein occlusion with macular edema. *Investigative ophthalmology & visual science*. 2014 Jun;55(6):3878-85.
34. Neufeld G, Cohen T, Gengrinovitch S, Poltorak Z. Vascular endothelial growth factor (VEGF) and its receptors. *FASEB journal : official publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology*. 1999 Jan;13(1):9-22.
35. 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.
36. 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.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

37. Bayer Pharma AG. Fachinformation: EYLEA® 40 mg/ml Injektionslösung in einer Durchstechflasche, Stand der Information: 02/2015. 2015.
38. Novartis. Fachinformation: LUCENTIS® 10 mg/ml Injektionslösung, Stand der Information: 09/2014. 2014.
39. Allergan. Fachinformation: OZURDEX® 700 Mikrogramm intravitreales Implantat, Stand der Information: 08/2014. 2014.
40. Wissenschaftliches Institut der AOK [WiDO]. Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen. Amtliche Fassung des ATC-Index mit DDD-Angaben für Deutschland im Jahre 2014.
41. European Medicines Agency [EMA]. Annex I - Summary of Product Characteristics, LUCENTIS® 10 mg/ml Injektionslösung 2011.
42. Lowe J, Araujo J, Yang J, Reich M, Oldendorf A, Shiu V, et al. Ranibizumab inhibits multiple forms of biologically active vascular endothelial growth factor in vitro and in vivo. *Experimental eye research*. 2007 Oct;85(4):425-30.
43. Pielen A, Mirshahi A, Feltgen N, Lorenz K, Korb C, Junker B, et al. Ranibizumab for Branch Retinal Vein Occlusion Associated Macular Edema Study (RABAMES): six-month results of a prospective randomized clinical trial. *Acta ophthalmologica*. 2014 Jul 8.
44. Tan MH, McAllister IL, Gillies ME, Verma N, Banerjee G, Smithies LA, et al. Randomized controlled trial of intravitreal ranibizumab versus standard grid laser for macular edema following branch retinal vein occlusion. *American journal of ophthalmology*. 2014 Jan;157(1):237-47 e1.
45. Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft [DOG]. Stellungnahme der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft, der Retinologischen Gesellschaft und des Berufsverbandes der Augenärzte Deutschlands zur Therapie des Makulaödems beim retinalen Venenverschluss: Therapeutische Strategien, Stand der Information: 06/2012. 2012.
46. Azad R, Vivek K, Sharma Y, Chandra P, Sain S, Venkataraman A. Ranibizumab as an adjunct to laser for macular edema secondary to branch retinal vein occlusion. *Indian J Ophthalmol*. 2012 Jul;60(4):263-6.
47. Azad SV, Salman A, Mahajan D, Sain S, Azad R. Comparative evaluation between ranibizumab combined with laser and bevacizumab combined with laser versus laser alone for macular oedema secondary to branch retinal vein occlusion. *Middle East Afr J Ophthalmol*. 2014 Oct-Dec;21(4):296-301.
48. Campochiaro PA, Clark WL, Boyer DS, Heier JS, Brown DM, Vitti R, et al. Intravitreal Aflibercept for Macular Edema Following Branch Retinal Vein Occlusion: The 24-Week Results of the VIBRANT Study. *Ophthalmology*. 2014 Oct 11.
49. Muether PS, Hermann MM, Viebahn U, Kirchhof B, Fauser S. Vascular endothelial growth factor in patients with exudative age-related macular degeneration treated with ranibizumab. *Ophthalmology*. 2012 Oct;119(10):2082-6.
50. Fauser S, Schwabecker V, Muether PS. Suppression of intraocular vascular endothelial growth factor during aflibercept treatment of age-related macular degeneration. *American journal of ophthalmology*. 2014 Sep;158(3):532-6.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

51. Stewart MW, Rosenfeld PJ. Predicted biological activity of intravitreal VEGF Trap. *The British journal of ophthalmology*. 2008 May;92(5):667-8.
52. 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.
53. Edelman JL. Differentiating intraocular glucocorticoids. *Ophthalmologica Journal international d'ophtalmologie International journal of ophthalmology Zeitschrift fur Augenheilkunde*. 2010;224 Suppl 1:25-30.
54. Sivaprasad S, McCluskey P, Lightman S. Intravitreal steroids in the management of macular oedema. *Acta ophthalmologica Scandinavica*. 2006 Dec;84(6):722-33.
55. European Medicines Agency [EMA]. European Public Assessment Report (EPAR) - Ozurdex. 2014 [9.10.2014]; Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/001140/WC500095501.pdf.
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. 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 (New York, NY)*. 1983 Feb 25;219(4587):983-5.
58. Hattenbach LO. Efficacy and Safety of 0.5 mg Ranibizumab compared with 0.7 mg dexamethasone intravitreal implant in patients with branch retinal vein occlusion over 6 months: The COMRADE-B study [Poster Session: Posterior segment, new techniques. May 05, 11:00am-12:45pm.] ARVO Annual Meeting; Orlando 2014. 2014.
59. Novartis Pharmaceuticals. COMRADE-B-Studie Study Results - NCT01396057: Efficacy and Safety of Ranibizumab Intravitreal Injections Versus Dexamethasone Intravitreal Implant in Patients With Branch Retinal Vein Occlusion (BRVO) (COMRADE-B). 2014 [updated 8/2014]; Available from: www.clinicaltrials.gov.
60. Haller JA, Bandello F, Belfort R, Jr., 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 Jun;117(6):1134-46.e3.
61. Haller JA, Bandello F, Belfort R, Jr., 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 results. *Ophthalmology*. 2011 Dec;118(12):2453-60.
62. Ohne Autor. Dexamethasone: intravitreal implant. *Prescrire international*. 2011 Jul-Aug;20(118):178-9.
63. de Smet MD. Corticosteroid intravitreal implants. *Developments in ophthalmology*. 2012;51:122-33.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

64. 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).
65. London NJ, Chiang A, Haller JA. The dexamethasone drug delivery system: indications and evidence. *Advances in therapy*. 2011 May;28(5):351-66.
66. 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 Jul;27(7):816-22.
67. Meyer LM, Schonfeld 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 Jul-Aug;29(6):560-5.
68. 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.
69. Cronin KM, Govind K, Kurup SK. Late migration of dexamethasone implant into anterior chamber. *Archives of ophthalmology*. 2012 Jun;130(6):711.
70. Pardo-Lopez D, Frances-Munoz E, Gallego-Pinazo R, Diaz-Llopis M. Anterior chamber migration of dexametasone intravitreal implant (Ozurdex(R)). *Graefe's archive for clinical and experimental ophthalmology = Albrecht von Graefes Archiv fur klinische und experimentelle Ophthalmologie*. 2012 Nov;250(11):1703-4.
71. Turaka K, Kwong HM, Jr., De Souza S. Intravitreal implant migration into anterior chamber in a post-vitrectomy eye with central retinal vein occlusion and persistent macular edema. *Ophthalmic surgery, lasers & imaging retina*. 2013 Mar-Apr;44(2):196-7.
72. Voykov B, Bartz-Schmidt KU. Dislocation of dexamethasone intravitreous implant. *Archives of ophthalmology*. 2012 Jun;130(6):706.
73. 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.
74. 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 ophthalmologica*. 2013 Feb;91(1):e75-7.
75. Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft [DOG]. Stellungnahme der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft, der Retinologischen Gesellschaft und des Berufsverbandes der Augenärzte Deutschlands zur Therapie des Makulaödems beim retinalen Venenverschluss: Therapeutische Strategien, Stand der Information: 04/2010. 2010.
76. The Branch Vein Occlusion Study Group. Argon laser photocoagulation for macular edema in branch vein occlusion. *American journal of ophthalmology*. 1984 Sep 15;98(3):271-82.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

77. Framme C, Roider J, Brinkmann R, Birngruber R, Gabel VP. [Basic principles and clinical application of retinal laser therapy]. *Klinische Monatsblätter für Augenheilkunde*. 2008 Apr;225(4):259-68.
78. Donati S, Barosi P, Bianchi M, Al Oum M, Azzolini C. Combined intravitreal bevacizumab and grid laser photocoagulation for macular edema secondary to branch retinal vein occlusion. *Eur J Ophthalmol*. 2012 Jul-Aug;22(4):607-14.
79. Parodi MB, G DIS, Ravalico G. Grid laser treatment for exudative retinal detachment secondary to ischemic branch retinal vein occlusion. *Retina*. 2008 Jan;28(1):97-102.
80. Russo V, Barone A, Conte E, Prascina F, Stella A, Noci ND. Bevacizumab compared with macular laser grid photocoagulation for cystoid macular edema in branch retinal vein occlusion. *Retina*. 2009 Apr;29(4):511-5.
81. Salinas-Alaman A, Zarranz-Ventura J, Caire Gonzalez-Jauregui JM, Sadaba-Echarri LM, Barrio-Barrio J, Garcia-Layana A. Intravitreal bevacizumab associated with grid laser photocoagulation in macular edema secondary to branch retinal vein occlusion. *Eur J Ophthalmol*. 2011 Jul-Aug;21(4):434-9.
82. European Medicines Agency [EMA]. European Public Assessment Report (EPAR) zu Aflibercept (Eylea®), Annexe I-III, Stand der Information: 02/2015. 2015.