

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: 23.11.2015

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	14
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht.....	14
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete	15
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2	16
2.4 Referenzliste für Modul 2	16

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 mCNV-Therapie eingesetzten antineovaskulären Wirkstoffe und deren ATC-Klassifikation.....	11
Tabelle 2-4: Direktvergleich der Bindungsaffinität von VEGF-A und PlGF für Aflibercept und Ranibizumab (39).....	12
Tabelle 2-5: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	14
Tabelle 2-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	15

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Struktur der Rezeptoren VEGFR1 und VEGFR2 sowie von Aflibercept (7).....	8
Abbildung 2: Mathematisches Modell der zeitabhängigen intravitrealen Aktivität von 2,0mg Aflibercept im Vergleich zu 0,5mg Ranibizumab (modifiziert nach (48)).....	13

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AMD	Altersabhängige Makuladegeneration
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
CNV	Choroidale Neovaskularisation
DMÖ	Diabetisches Makulaödem
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)
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HUVEC	Human Umbilical Vein Endothelial Cells
IC ₅₀	Half maximal Inhibitory Concentration (mittlere inhibitorische Konzentration)
Ig	Immunglobulin
IgG1	Immunglobulin G1
IVT	Intravitreal
kDa	Kilodalton
mCNV	Myope choroidale Neovaskularisation
NA	Nicht detektierbar (unter den gegebenen Assaybedingungen)
PDGF	Platelet-derived Growth Factor (von Blutplättchen abstammender Wachstumsfaktor)
PDGFR	Platelet-derived Growth Factor-Receptor (von Blutplättchen abstammender Wachstumsfaktor-Rezeptor)
PDT	Photodynamische Therapie
PIGF	Placental Growth Factor (Plazenta-Wachstumsfaktor)
pM	Picomolar
PM	Pathologische Myopie

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Abkürzung	Bedeutung
PZN	Pharmazentralnummer
RADIANCE	Ranibizumab And PDT [verteporfin] evaluation in myopic Choroidal neovascularization
RPE	Retinales Pigmentepithel
RVV	Retinaler Venenverschluss
S	Sinnesorgan
VAV	Venenastverschluss
VEGF	Vascular Endothelial Growth Factor (vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor)
VEGFR	Vascular Endothelial Growth Factor-Receptor (vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor-Rezeptor)
VH	Vitreous Humor (Glaskörper)
vPDT	Photodynamische Therapie mit Verteporfin
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. VEGF-Inhibitoren erwiesen sich als wirksam in der Behandlung einer Visusbeeinträchtigung aufgrund einer myopen choroidalen Neovaskularisation (mCNV) (1-4). VEGF-A ist das am besten untersuchte und in der Pathogenese neovaskulärer Augenerkrankungen bedeutsamste Mitglied der VEGF-Platelet-derived Growth Factor (PDGF)-Supergen-Familie. Neben VEGF-A ist noch ein weiterer Repräsentant dieser Familie, der Plazenta-Wachstumsfaktor (PlGF, engl. *Placental Growth Factor*), von Bedeutung, da dieser von dem 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) (5). 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-A hat je eine Rezeptor-Bindungsstelle an jedem Ende (6).

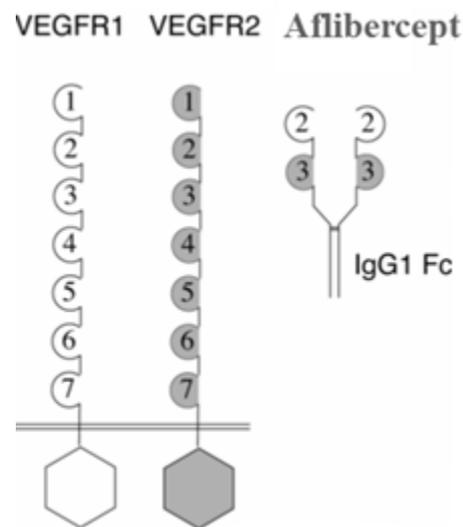


Abbildung 1: Struktur der Rezeptoren VEGFR1 und VEGFR2 sowie von Aflibercept (7)

Die VEGF-A-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-A gehalten, aber VEGFR1 ist ebenfalls an zentraler Stelle in die choroidale Neovaskularisation (CNV) und die Rekrutierung von Entzündungszellen involviert (8).

Eine wesentliche Funktion von VEGF-A ist die Stimulation der Angiogenese, unabhängig davon, ob diese physiologisch oder pathologisch ist. VEGF-A ist *in vitro* ein starkes Mitogen für Endothelzellen, induziert *in vivo* angiogene Reaktionen und erhöht stark die Gefäßdurchlässigkeit (9-12). VEGF-A 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 (13). Das Einsprossen neugebildeter Gefäße aus der Aderhaut mit resultierender Kompromittierung der Blut-Netzhaut-Schranke spielt eine Schlüsselrolle in der Pathogenese einer mCNV. Die Hemmung der Funktion von VEGF-A stellt daher den wesentlichen Schritt in der Behandlung der mCNV dar.

VEGF-A in Verbindung mit vaskulären Erkrankungen des Auges

VEGF-A spielt eine wichtige Rolle bei der Pathogenese vieler Gefäßerkrankungen der Netzhaut: neben der mCNV auch bei der feuchten altersabhängigen Makuladegeneration, dem Makulaödem nach retinalen Venenverschlüssen (RVV), dem diabetischen Makulaödem (DMÖ), der proliferativen Vitreoretinopathie, der zentralen serösen Chorioretinopathie, der Frühgeborenenretinopathie und den retinalen Malignomen (14, 15). VEGF-A stimuliert die Bildung endothelialer Blutgefäße, erhöht die Permeabilität der Gefäßwände - und damit der Blut-Netzhaut-Schranke - und wirkt gefäßerweiternd. In seiner biologisch aktiven Form liegt er als Dimer mit einer Bindungsstelle für VEGFR1 und -2 an jedem Ende vor (6, 16).

Obwohl die Pathogenese der mCNV nicht vollständig geklärt ist, spielt nach der heute geltenden Auffassung die VEGF-A-Freisetzung eine Schlüsselrolle. Im Rahmen der Myopieentwicklung kommt es dabei zu einer Dehnung der Schichten des Augapfels. Durch diesen mechanischen Stress können Risse im retinalen Pigmentepithel (RPE)-Bruch-Membran-Aderhautkomplex entstehen. Im Verlauf der anschließenden Wundheilung wird vermehrt VEGF-A ausgeschüttet. Als Resultat bilden sich neue Gefäße, die aus der Aderhaut unter die Netzhaut einsprossen. Initial erscheint die mCNV selbstlimitierend (17-19). Unbehandelt bleibt die Sehschärfe nach der anfänglichen plötzlichen Verschlechterung zunächst stabil. Allerdings bildet das CNV-Areal den Keim einer in den folgenden Jahren voranschreitenden Fibrosierung und Atrophie, die mit einer weiteren, ausgeprägteren Sehverschlechterung bis hin zur Erblindung im Sinne des Gesetzes einhergehen kann (1, 20, 21).

Tierexperimentelle Untersuchungen zeigen, dass eine Neutralisierung von VEGF choroidale und subretinale Gefäßneubildungen sowie den Zusammenbruch der Blut-Netzhaut-Schranke deutlich verringert (22, 23). Der kausale Zusammenhang zwischen VEGF-Freisetzung und -Hemmung auf Gefäßneubildungen bzw. deren Unterdrückung wurde mehrfach belegt (24-27). Aufgrund der oben genannten umfangreichen klinischen und experimentellen Untersuchungen steht außer Frage, dass VEGF-A zu den pathogenetischen Schlüsselfaktoren in der Entwicklung und Progression der mCNV gehört.

VEGF-A ist derzeit der wirksamste Ansatzpunkt aller medikamentösen Therapien, deren Ziel die Elimination einer mCNV darstellt. Dabei wird generell die Rezeptorbindung von frei diffundierendem VEGF-A durch Antikörperfragmente (Ranibizumab) oder durch Fusionsproteine aus VEGF-Rezeptoranteilen (Aflibercept) verhindert; letzteres bindet als einziger verfügbarer VEGF-Inhibitor zusätzlich noch PlGF (28, 29). Es gibt Hinweise darauf, dass PlGF den Effekt von VEGF-A verstärkt (8, 29, 30).

Die Rolle des Plazenta-Wachstumsfaktors (PlGF)

Neben VEGF-A wird auch dem verwandten angiogenen Protein PlGF eine Rolle in der Entwicklung okularer Neovaskularisationen zugeschrieben (31). So konnte in Patientenproben von CNV-Membranen PlGF vermehrt nachgewiesen werden (32).

Der PlGF ist ein ausschließlich über aktivierende Bindung an den VEGFR1 wirkender Wachstumsfaktor (siehe Abschnitt „Die Rolle des vaskulären endothelialen Wachstumsfaktors (VEGF)“). Durch Besetzen der Bindungsstelle des VEGFR1 verlagert PlGF die Bindungsaktivität von VEGF-A zugunsten des VEGFR2 und erhöht dadurch dessen Aktivierungsraten (33-35). VEGF-A stimuliert die Angiogenese primär durch seine Wirkung an den Endothelzellen über VEGFR2.

Aflibercept (Eylea®)

Aflibercept wurde mit dem Ziel entwickelt, die potentesten VEGF-Bindungsdomänen der natürlichen Rezeptoren VEGFR1 und VEGFR2 abzubilden (36, 37). Aflibercept ist ein Fusionsprotein, das extrazelluläre Anteile von VEGFR1 und VEGFR2 mit dem kristallisierbaren Fragment (Fc, engl. *Fragment, crystallizable*) eines Immunglobulin G1

(IgG1) verbindet (siehe Abbildung 1). Durch die spezielle molekulare Struktur fungiert Aflibercept als Köderrezeptor mit hoher Affinität für alle VEGF-A-Isoformen sowie für den Plazenta-Wachstumsfaktor PlGF. So bindet Aflibercept insbesondere aufgrund seiner speziellen Molekülstruktur mit höherer Affinität an VEGF-A und PlGF als die nativen VEGF-Rezeptoren. Ferner besitzt Aflibercept eine höhere Bindungsaffinität zu allen VEGF-A-Isoformen als alle anderen in der Ophthalmologie zur Anwendung kommenden VEGF-Inhibitoren (37-39).

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 PlGF führt zu einer Normalisierung der vaskulären Permeabilität und Wachstumshemmung pathologischer Gefäße (37). Somit ist Aflibercept zur Therapie neovaskulärer Augenkrankungen geeignet, 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 zur Behandlung der mCNV als medikamentöse Therapieoptionen neben Aflibercept der VEGF-Inhibitor Ranibizumab und das Benzoporphyrinderivat Verteporfin zugelassen bzw. werden von den gesetzlichen Krankenkassen erstattet.

Als nichtmedikamentöse Behandlungsoption ist die Laserkoagulation in diesem Anwendungsgebiet zu Lasten der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) grundsätzlich erbringbar.

Medikamentöse Therapiemodalitäten

Die Zulassung von Ranibizumab (Lucentis® 10mg/ml Injektionslösung) für die Indikation Visusbeeinträchtigung bei Erwachsenen infolge einer choroidalen Neovaskularisation aufgrund einer pathologischen Myopie (PM) erfolgte am 04. Juli 2013 (40). Seit dem 20. März 2001 ist Verteporfin (Visudyne®) für die Behandlung von Erwachsenen mit subfovealer CNV infolge pathologischer Myopie zugelassen (41).

Die drei in Deutschland zur mCNV-Therapie zugelassenen Wirkstoffe Aflibercept, Ranibizumab und Verteporfin gehören innerhalb des Anatomisch-Therapeutisch-Chemischen (ATC)-Klassifikationssystems (42) im Level Sinnesorgane (S) der Untergruppe S01LA (Mittel gegen vaskuläre Augenerkrankungen, antineovaskuläre Mittel) an (siehe Tabelle 2-3). Während VEGF-Inhibitoren die überschüssig freigesetzten Wachstumsfaktoren abfangen und auf Proteinebene inaktivieren, basiert der Wirkmechanismus der Photodynamischen Therapie mit Verteporfin (vPDT) auf der Verödung der krankhaften Blutgefäße.

Tabelle 2-3: Übersicht der zur mCNV-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
S01LA01	Verteporfin
S01LA04	Ranibizumab
S01LA05	Aflibercept

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 (40, 43). Nach der Injektion in den Glaskörper (VH, engl. *Vitreous Humor*) des Auges bindet Ranibizumab an VEGF-A-Isoformen wie VEGF-110, VEGF-121 und VEGF-165 (44) und verhindert so, dass VEGF-A an seine Rezeptoren VEGFR1 und VEGFR2 bindet. Ranibizumab verhindert somit, dass VEGF-A, welches maßgeblich an der Pathogenese der mCNV beteiligt ist, nach erfolgter Freisetzung seine biologische Wirksamkeit entfaltet.

VEGF-Inhibitoren haben sich als sehr wirksam in der Behandlung myoper choroidaler Neovaskularisationen erwiesen. Die Studie RADIANCE (Ranibizumab And PDT [verteporfIn] evAluation iN myopic Choroidal nEovascularization) konnte im direkten Vergleich zeigen, dass Ranibizumab in der Behandlung myoper CNV-Läsionen der vPDT signifikant überlegen ist (1). Nicht zuletzt aus diesem Grunde stellt die VEGF-Inhibition mit Ranibizumab derzeit den Standard der mCNV-Behandlung dar (45).

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

- Aflibercept im Gegensatz zu Ranibizumab auch PIGF bindet und zwar stärker als die nativen Rezeptoren (37, 40),
- Aflibercept eine höhere Bindungsaffinität zu VEGF-A aufweist als Ranibizumab (39) und
- Aflibercept eine vergleichsweise längere Hemmung von VEGF-A im menschlichen Auge gezeigt hat als Ranibizumab (46, 47).

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 2-4) (39).

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: Diese Studien haben gezeigt, dass Aflibercept seine Wirksamkeit deutlich länger im menschlichen Auge entfaltet als Ranibizumab (46, 47). Es ist daher möglich, das Dosierungsintervall im Vergleich zu Ranibizumab bei gleichbleibender Wirksamkeit (siehe Abbildung 2; (48)) zu verlängern und auch die Anzahl an benötigten intravitrealen Injektionen zu reduzieren; dies wurde für die feuchte altersbedingte Makuladegeneration und das DMÖ bereits klinisch nachgewiesen (49, 50).

Tabelle 2-4: Direktvergleich der Bindungsaffinität von VEGF-A und PlGF für Aflibercept und Ranibizumab (39)

	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

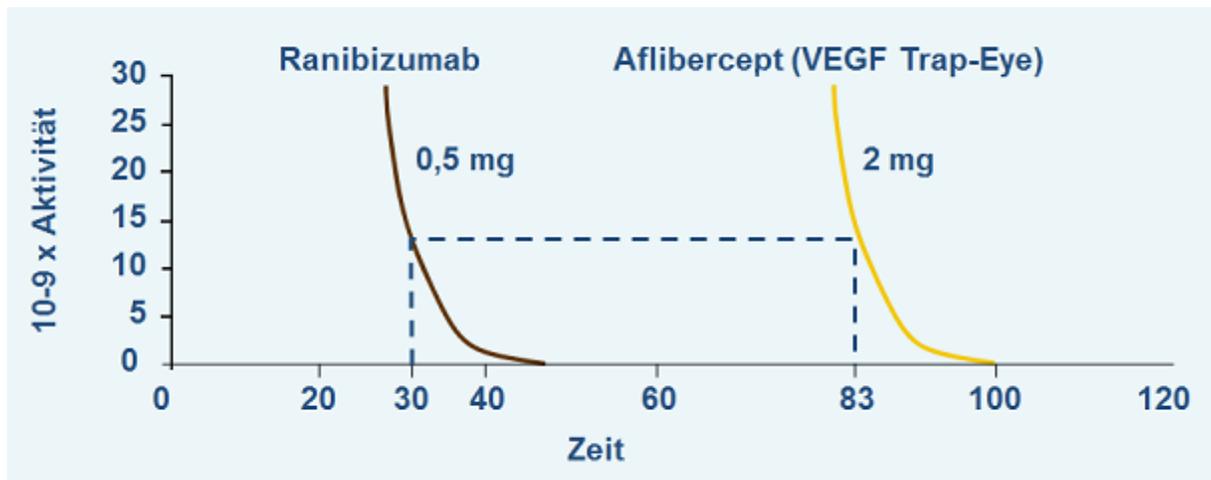


Abbildung 2: Mathematisches Modell der zeitabhängigen intravitrealen Aktivität von 2,0mg Aflibercept im Vergleich zu 0,5mg Ranibizumab (modifiziert nach (48))

Photodynamische Therapie mit Verteporfin (Visudyne®)

Die vPDT war die erste zugelassene medikamentöse Therapie einer mCNV.

Im Gegensatz zur Behandlung mit VEGF-Hemmern handelt es sich bei der vPDT um einen zweistufigen Prozess, bei dem der Wirkstoff systemisch verabreicht und lokal durch Bestrahlung mit einem Diodenlaser aktiviert wird:

- 1) Der erste Schritt besteht in der 10-minütigen intravenösen Infusion von Verteporfin mit einer Dosierung von $6\text{mg}/\text{m}^2$ Körperoberfläche, gelöst in 30ml Infusionslösung. Nach intravenöser Gabe des photosensiblen Farbstoffes Verteporfin (Benzoporphyrinderivat) akkumuliert dieser in Blutgefäßen des gesamten Körpers, auch in den neugebildeten Gefäßen.
- 2) Der zweite Schritt besteht in der Lichtaktivierung von Verteporfin 15 Minuten nach Beginn der Infusion. Zur Lichtaktivierung von Verteporfin wird nichtthermisches rotes Licht (Wellenlänge $689\pm 3\text{nm}$), das durch einen Diodenlaser erzeugt wird, auf die CNV-Läsion gerichtet. Bei der empfohlenen Lichtintensität von $600\text{mW}/\text{cm}^2$ dauert es 83 Sekunden, um die benötigte Lichtdosis von $50\text{J}/\text{cm}^2$ zu applizieren (41).

In Anwesenheit von Sauerstoff bildet angeregtes Verteporfin nun kurzlebige freie Sauerstoffradikale. Diese schädigen das Endothel der Gefäße im bestrahlten Bereich. So können diese Gefäße mit minimalem Schaden an umliegenden Strukturen verödet werden (51).

Die vPDT ist in ihrer Natur ein destruktives Verfahren, und eine Fibrosierung der CNV ist ausdrücklich erwünscht. Allerdings ist es möglich, dass größere Aderhautgefäße durch eine photodynamische Therapie (PDT) in Mitleidenschaft gezogen werden, was zu Atrophie und Visusverlust führen kann.

Nichtmedikamentöse Therapiemodalität: Laserkoagulation

Die Laserkoagulation war vor Einsatz intravitrealer und intravenöser Medikamenteneingaben lange Zeit die einzige Behandlungsoption der mCNV.

Grundsätzlich handelt es sich bei der Lasertherapie um ein gewebezerstörendes Verfahren. Die thermische Wirkung des Lasers verodet die neugebildeten Gefäße und führt so im Fall einer mCNV zur Vernarbung juxta- oder extrafovealer Läsionen und kurzfristig zur Stabilisierung der Sehschärfe. Allerdings sind Rezidive häufig - nicht zuletzt dadurch, dass aus der Lasernarbe selbst sekundär eine CNV entstehen kann. Weiterhin dehnt sich mittelfristig die Atrophiezone um ein Laserareal aus, sodass es hier ebenfalls zu einem Untergang von Photorezeptoren mit Verlust an Sehschärfe kommen kann. Die Behandlung subfovealer Läsionen mit dem Laser ist nicht möglich, sondern sogar kontraindiziert, da die Laserwirkung in dieser hochspezialisierten Region unweigerlich die für das scharfe Sehen verantwortlichen Photorezeptoren zerstören und das Sehen stärker verschlechtern würde als die Grunderkrankung (17, 21).

Seit der Einführung wirksamerer medikamentöser Therapieoptionen ist die Laserkoagulation für die Behandlung einer Visusbeeinträchtigung aufgrund einer mCNV ohne Relevanz.

2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete**2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht**

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-5 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 2-5: 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 einer myopen choroidalen Neovaskularisation (mCNV)	nein	28.10.2015	E
a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“.			

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-5 zugrunde gelegten Quellen.

Der Wortlaut wurde den oben gestellten Anforderungen entsprechend aus der Fachinformation entnommen (Stand der Information: 10/2015) (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 2-6 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 2-6: 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 Zentralvenenverschlusses (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
Eylea [®] wird angewendet bei Erwachsenen zur Behandlung einer Visusbeeinträchtigung aufgrund eines Makulaödems infolge eines retinalen Venenverschlusses (RVV) (Venastverschluss [VAV] oder Zentralvenenverschluss [ZVV]) Kodierung D	24.02.2015

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-6 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: 10/2015) (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/PIGF bei der Ausbildung einer Visusbeeinträchtigung aufgrund einer myopen choroidalen Neovaskularisation (mCNV) 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 10/2015 ermittelt (37, 43).

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. Wolf S, Balciuniene VJ, Laganovska G, Menchini U, Ohno-Matsui K, Sharma T, et al. RADIANCE: a randomized controlled study of ranibizumab in patients with choroidal neovascularization secondary to pathologic myopia. *Ophthalmology*. 2014 Mar;121(3):682-92 e2.
2. Tufail A, Narendran N, Patel PJ, Sivaprasad S, Amoaku W, Browning AC, et al. Ranibizumab in myopic choroidal neovascularization: the 12-month results from the REPAIR study. *Ophthalmology*. 2013 Sep;120(9):1944-5 e1.
3. Tufail A, Patel PJ, Sivaprasad S, Amoaku W, Browning AC, Cole M, et al. Ranibizumab for the treatment of choroidal neovascularisation secondary to

- pathological myopia: interim analysis of the REPAIR study. *Eye (Lond)*. 2013 Jun;27(6):709-15.
4. Ikuno Y, Ohno-Matsui K, Wong TY, Korobelnik JF, Vitti R, Li T, et al. Intravitreal Aflibercept Injection in Patients with Myopic Choroidal Neovascularization: The MYRROR Study. *Ophthalmology*. 2015 Jun;122(6):1220-7.
 5. Thickett DR, Armstrong L, Millar AB. Vascular endothelial growth factor (VEGF) in inflammatory and malignant pleural effusions. *Thorax*. 1999 Aug;54(8):707-10.
 6. Ni Z, Hui P. Emerging pharmacologic therapies for wet age-related macular degeneration. *Ophthalmologica*. 2009;223(6):401-10.
 7. Bayer HealthCare AG. Investigator`s Brochure BAY 86-5321. 2014.
 8. 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.
 9. Ferrara N. Vascular endothelial growth factor and the regulation of angiogenesis. *Recent Prog Horm Res*. 2000;55:15-36 (discussion last two pages).
 10. Ferrara N. VEGF: an update on biological and therapeutic aspects. *Curr Opin Biotechnol*. 2000 Dec;11(6):617-24.
 11. Ferrara N, Davis-Smyth T. The biology of vascular endothelial growth factor. *Endocr Rev*. 1997 Feb;18(1):4-25.
 12. Ferrara N, Keyt B. Vascular endothelial growth factor: basic biology and clinical implications. *EXS*. 1997;79:209-32.
 13. 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.
 14. Andreoli CM, Miller JW. Anti-vascular endothelial growth factor therapy for ocular neovascular disease. *Curr Opin Ophthalmol*. 2007 Nov;18(6):502-8.
 15. 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.
 16. Bressler NM. Antiangiogenic approaches to age-related macular degeneration today. *Ophthalmology*. 2009 Oct;116(10 Suppl):S15-23.
 17. Wong TY, Ohno-Matsui K, Leveziel N, Holz FG, Lai TY, Yu HG, et al. Myopic choroidal neovascularisation: current concepts and update on clinical management. *Br J Ophthalmol*. 2015 Mar;99(3):289-96.
 18. McBrien NA, Gentle A. Role of the sclera in the development and pathological complications of myopia. *Prog Retin Eye Res*. 2003 May;22(3):307-38.
 19. Ghanem AA, El-Sayed HM. Accuracy of intraocular lens power calculation in high myopia. *Oman J Ophthalmol*. 2010 Sep;3(3):126-30.
 20. Ohno-Matsui K, Ikuno Y., Yasuda M., Murata T., Sakamoto T., T. I. Myopic Macular Degeneration. In: Ryan S.J., Schachat A.P., S.V.R. S, editors. *Retina*: Elsevier Saunders, Amsterdam.; 2013.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

21. Spaide RF, Ohno-Matsui K, Yannuzzi L.A. Pathologic Myopia. Springer New York, Heidelberg, Dordrecht, London. 2014.
22. Pfister M, Koch FH, Cinatl J, Rothweiler F, Schubert R, Singh P, et al. [Cytokine determination from vitreous samples in retinal vascular diseases]. *Ophthalmologe*. 2013 Aug;110(8):746-54.
23. 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.
24. 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.
25. 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.
26. 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.
27. 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.
28. Takahashi S. Vascular endothelial growth factor (VEGF), VEGF receptors and their inhibitors for antiangiogenic tumor therapy. *Biol Pharm Bull*. 2011;34(12):1785-8.
29. Wilson PM, LaBonte MJ, Lenz HJ. Assessing the in vivo efficacy of biologic antiangiogenic therapies. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2013 Jan;71(1):1-12.
30. Figueroa MS, Contreras I. Potential anti-vascular endothelial growth factor therapies for central retinal vein occlusion. *Drugs*. 2012 Nov 12;72(16):2063-71.
31. 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. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2003 Jul;44(7):3186-93.
32. Otani A, Takagi H, Oh H, Koyama S, Ogura Y, Matumura M, et al. Vascular endothelial growth factor family and receptor expression in human choroidal neovascular membranes. *Microvasc Res*. 2002 Jul;64(1):162-9.
33. Carmeliet P, Moons L, Luttun A, Vincenti V, Compernelle V, De Mol M, et al. Synergism between vascular endothelial growth factor and placental growth factor contributes to angiogenesis and plasma extravasation in pathological conditions. *Nat Med*. 2001 May;7(5):575-83.
34. Cao Y. Positive and negative modulation of angiogenesis by VEGFR1 ligands. *Sci Signal*. 2009 Feb 24;2(59):re1.
35. Shibuya M. Vascular endothelial growth factor-dependent and -independent regulation of angiogenesis. *BMB Rep*. 2008 Apr 30;41(4):278-86.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

36. Neufeld G, Cohen T, Gengrinovitch S, Poltorak Z. Vascular endothelial growth factor (VEGF) and its receptors. *FASEB J.* 1999 Jan;13(1):9-22.
37. Bayer Pharma AG. Fachinformation: EYLEA® 40 mg/ml Injektionslösung in einer Durchstechflasche, Stand der Information: Oktober 2015. 2015.
38. 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.
39. 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.
40. Novartis Pharma GmbH. Fachinformation Lucentis® 10 mg/ml Injektionslösung, Stand der Information: September 2014. 2014.
41. Novartis Pharma GmbH. Visudyne® 15 mg Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung, Stand der Information: September 2015. 2015.
42. Wissenschaftliches Institut der AOK [WIdO]. Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen. Amtliche Fassung des ATC-Index mit DDD-Angaben für Deutschland im Jahre 2015.
43. European Medicines Agency [EMA]. European Public Assessment Report (EPAR) zu Aflibercept (Eylea®), Annexe I-III, Stand der Information: 10/2015. 2015.
44. 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.
45. Pauleikhoff D, Bertram B, Claessens D. [Statement of the Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft (German Ophthalmological Society), the Retinologische Gesellschaft (German Retina Society) and the Berufsverband der Augenärzte Deutschlands (German Professional Association of Ophthalmologists) on the therapy of choroidal neovascularization in myopia. State: March 2014]. *Ophthalmologie.* 2014 Mar;111(3):229-34.
46. 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.
47. 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.
48. Stewart MW, Rosenfeld PJ. Predicted biological activity of intravitreal VEGF Trap. *Br J Ophthalmol.* 2008 May;92(5):667-8.
49. 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.
50. Wells JA, Glassman AR, Ayala AR, Jampol LM, Aiello LP, Antoszyk AN, et al. Aflibercept, bevacizumab, or ranibizumab for diabetic macular edema. *N Engl J Med.* 2015 Mar 26;372(13):1193-203.

51. Schmidt-Erfurth U, Hasan T. Mechanisms of action of photodynamic therapy with verteporfin for the treatment of age-related macular degeneration. *Surv Ophthalmol.* 2000 Nov-Dec;45(3):195-214.