

Dokumentvorlage, Version vom 20.01.2011

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Aflibercept (Eylea®)

Bayer Vital GmbH

Modul 2

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,
zugelassene Anwendungsgebiete

Stand: 12.12.2012

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	3
Abbildungsverzeichnis	4
Abkürzungsverzeichnis.....	5
2 Modul 2 – allgemeine Informationen	7
2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	7
2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel	7
2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels.....	8
2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete	20
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht.....	20
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete	21
2.2.3 Zulassungsstatus international.....	22
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2	23
2.4 Referenzliste für Modul 2	23

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	7
Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel.....	8
Tabelle 2-3: Übersicht der zur AMD-Therapie eingesetzten Wirkstoffe und deren ATC-Klassifikation	18
Tabelle 2-4: Aflibercept: Vergleich der Bindungsaffinitäten von VEGF-A und PlGF.....	19
Tabelle 2-5: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht.....	21
Tabelle 2-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels.....	21
Tabelle 2-7: Zulassungsstatus international.....	22

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 2-1: Struktur der Rezeptoren VEGFR1 und VEGFR2 sowie von VEGF Trap-Eye (7).....	9
Abbildung 2-2: Wirkmechanismus von Anti-VEGF-Therapien (Copyright by Angiogenesis Foundation).....	14
Abbildung 2-3: Wirkvergleich der unterschiedlichen zugelassenen Anti-VEGF-Therapien zur Behandlung einer neovaskulären AMD (modifiziert nach Angiogenesis Foundation)	17
Abbildung 2-4: Zeit-abhängige intravitreale Aktivität von 2mg Aflibercept im Vergleich zu 0,5mg Ranibizumab (modifiziert nach (60)).....	19

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AMD	Altersabhängige Makuladegeneration
ATC-Code	Anatomisch-therapeutisch-chemisches Klassifikationssystem, offiziell <i>Anatomical Therapeutic Chemical / Defined Daily Dose Classification</i>
CCDS	Company Core Data Sheet
CNV	Chorioidale Neovaskularisation
DNS	Desoxyribonukleinsäure
EMA	European Medicines Agency, Europäische Arzneimittelagentur
EU	Europäische Union
Fab	Fragment antibody, antigenbindendes Fragment
Fc	Fragment crystalline
Flk-1	Fetal liver kinase, fetale Leber-Kinase
Flt-1	Fms-like tyrosine kinase, Fms-artige Tyrosin-Kinase
IC ₅₀	mittlere inhibitorische Konzentration
Ig	Immunglobulin
IV	intravenös
IVOM	intravitreale (operative) Medikamenteneingabe
IVT	intravitreal
K _D	Gleichgewichtsdissoziationskonstante
kDa	Kilodalton
KDR	Kinase-insert-domain-containing receptor, eine Typ III-Rezeptor-Tyrosin-Kinase
LDL	Low-density lipoprotein, Lipoprotein geringer Dichte
pM	Picomolar
PDT	Photodynamische Therapie
PDGF(R)	Platelet-derived growth factor (receptor), von Blutplättchen abstammender Wachstumsfaktor (Rezeptor)
PEDF	Pigment epithelium derived factor, Pigmentepithel-assoziiierter Faktor
PIGF	Placental growth factor, Plazenta-Wachstumsfaktor
PZN	Pharmazentralnummer
Q4	Verabreichung monatlich

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Q8	Verabreichung alle zwei Monate nach vorheriger Aufsättigungsphase von 3 monatlichen Injektionen
RCT	Randomised controlled trial, randomisierte kontrollierte Studie
shRNA	short hairpin RNA, kurze Haarnadel-RNA
VEGF	Vascular endothelial growth factor, vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor
VEGFR	Vascular endothelial growth factor receptor, vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor-Rezeptor
VIEW	VEGF Trap-Eye: Investigation of Efficacy and Safety in Wet AMD

2 Modul 2 – allgemeine Informationen

Modul 2 enthält folgende Informationen:

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

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

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

2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel

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

Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

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

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

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

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

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

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

2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels

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

Das hier zu bewertende Arzneimittel Aflibercept (Eylea®) zählt zu den sogenannten Anti-VEGF-Therapien. Anti-VEGF-Therapien erwiesen sich als wirksam in der Behandlung der neovaskulären (feuchten, exsudativen) altersabhängigen Makuladegeneration (AMD). VEGF-A, im Folgenden auch als VEGF (engl. *vascular endothelial growth factor*) bezeichnet, ist der am besten untersuchte Repräsentant der VEGF-, „platelet-derived-growth-factor“ (PDGF)-Supergen-Familie.

Derzeit sind in Deutschland drei Therapien, davon zwei sogenannte VEGF-Inhibitoren, zur Behandlung der neovaskulären AMD zugelassen: Die erste Zulassung eines VEGF-Inhibitors erfolgte im Januar 2006 für **Pegaptanib** (Macugen® 0,3mg Injektionslösung, Pegaptanib-Natrium; (3)) zur intravitrealen Injektion, einem mono-Anti-VEGF-Inhibitor (Hemmung nur einer VEGF-A Isoform). Im Januar 2007 erfolgte dann die Zulassung für **Ranibizumab** (Lucentis® 10mg/ml Injektionslösung; (4)), einem Anti-VEGF-Inhibitor (Hemmung aller VEGF-A Isoformen). Außerdem ist seit Juli 2000 die photodynamische Therapie (PDT) mit **Verteporfin** (Visudyne® 15mg Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung; (5)) für die Behandlung von Erwachsenen mit exsudativer (feuchter) altersabhängiger Makuladegeneration mit vorwiegend klassischen subfovealen chorioidalen Neovaskularisationen (CNV) in Deutschland zugelassen.

Zum besseren Verständnis erfolgt hier zunächst die Beschreibung der Funktion des vaskulären endothelialen Wachstumsfaktors VEGF, da dieser derzeit der wichtigste Ansatzpunkt verschiedener Therapien zur Behandlung der chorioidalen Neovaskularisation ist. Im Anschluss daran erfolgt die Beschreibung der Wirkmechanismen der verschiedenen in dieser Indikation zugelassenen Arzneimittel für die Therapie der neovaskulären AMD, einschließlich des Vergleichs zum Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels Aflibercept.

VEGF (Vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor)

VEGF-A, im Folgenden auch als VEGF bezeichnet, ist ein homodimeres Protein mit einem Molekulargewicht von 34-42 Kilodalton (kDa) (6). VEGF-A ist der am besten untersuchte Repräsentant der VEGF-„*platelet-derived-growth-factor*“ (PDGF)-Supergen-Familie. Zu dieser Familie gehören außerdem VEGF-B, -C, -D und der Plazenta-Wachstumsfaktor (PIGF). Durch alternatives Spleißen des kodierenden Strangs tritt VEGF-A in unterschiedlichen Isoformen auf. Die vier dominierenden Varianten sind VEGF-121, -165, -189 und -206. Die charakterisierende Zahl weist dabei auf die Anzahl der enthaltenen Aminosäuren hin.

Die Wirkung von VEGF und seinen verwandten Faktoren wird durch eine Gruppe von Rezeptor-Tyrosinkinasen vermittelt, die zur Unterfamilie des von Blutplättchen abstammenden Wachstumsfaktor-Rezeptors PDGFR (engl. *platelet-derived growth factor-receptor*) zählt. Derzeit sind in dieser Gruppe von Rezeptoren drei Mitglieder bekannt: VEGFR1, VEGFR2 und VEGFR3. VEGFR1 und VEGFR2 sind verwandte Rezeptoren mit sieben extrazellulären Immunglobulin (Ig)-Domänen sowie einer intrazellulären Tyrosinkinase-Domäne (s. auch Abbildung 2-1).

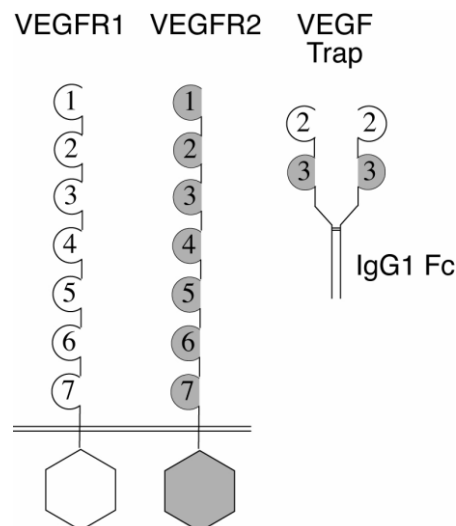


Abbildung 2-1: Struktur der Rezeptoren VEGFR1 und VEGFR2 sowie von VEGF Trap-Eye (7)

VEGF bindet mit hoher Affinität an die beiden Rezeptoren-Tyrosinkinasen, VEGFR1 (Flt-1) und VEGFR2 (Flk-1), die vorwiegend im Gefäßendothel lokalisiert sind, und aktiviert diese. VEGFR2 scheint der wesentliche Mediator der mitogenen, angiogenen und Permeabilitäts-induzierenden Eigenschaften von VEGF zu sein. Man glaubte lange Zeit, dass VEGFR2 den primären Rezeptor für die durch VEGF vermittelte Permeabilität und angiogene Aktivität darstellt. Zudem war man der Ansicht, dass VEGFR1 über eine geringere Wirksamkeit verfügt und als negativer Regulator für VEGFR2 dient, insbesondere während der embryonalen Angiogenese (8). Der Verdacht, dass VEGFR1-Signalwege ebenfalls eine wichtige Rolle bei der Angiogenese spielen, erhärtet sich jedoch insbesondere unter

pathologischen Bedingungen (9, 10). In einem experimentellen AMD-Modell zeigte ein gegen PlGF gerichteter Antikörper und Ligand für VEGFR1, jedoch nicht für VEGFR2, eine hohe Wirksamkeit bei Hemmung der chorioidalen Neovaskularisation (CNV). Da sich die Wirksamkeit dieses Agens durch Kombination mit einem gegen VEGFR2 gerichteten Antikörper verbessern ließ, liegt die Vermutung nahe, dass in diesem Prozess beide Rezeptoren eine Rolle spielen (11). Außerdem scheint VEGFR1 wesentlich an der Rekrutierung von entzündlichen Zellen beteiligt zu sein.

Des Weiteren ist VEGF an dem physiologischen und lebensnotwendigen Prozess der Angiogenese beteiligt. Beim Embryo spielt VEGF eine essentielle Rolle in der Entwicklung des Gefäßsystems, wobei es die Differenzierung, Proliferation und das Überleben der Endothelzellen unterstützt. Bei Erwachsenen ist VEGF in einer Vielzahl normaler Prozesse hochreguliert, die mit einer gesteigerten Gefäßpermeabilität und Angiogenese einhergehen. Unter bestimmten Umständen kann dieser Prozess aber auch Ausdruck krankhafter Mechanismen sein. Man spricht dann von pathologischen Neovaskularisationen.

Der vaskuläre endotheliale Wachstumsfaktor VEGF ist *in vitro* ein starkes Mitogen für Endothelzellen und induziert *in vivo* angiogene Reaktionen (12, 13). Zusätzlich erhöht VEGF die Gefäßpermeabilität sehr stark. VEGF ist im Vergleich zu Histamin, welches als Gefäßmediator im Rahmen einer Entzündungsreaktion die Permeabilität der Gefäßwände stark und schnell erhöht, 50.000-mal stärker und somit potenter in seiner Wirkung (10). Die Schlüsselrolle von VEGF wird daher in der Angiogenese und Erhöhung der Gefäßpermeabilität gesehen. Die Inhibition dieser Eigenschaften stellt einen wesentlichen Schritt in der Behandlung neovaskulärer Augenerkrankungen und insbesondere der neovaskulären AMD dar.

VEGF in Verbindung mit vaskulären Erkrankungen des Auges

VEGF spielt eine wichtige Rolle bei der Pathogenese von Neovaskularisationen des Auges, wobei es sich bei der Angiogenese, d. h. dem Prozess der Bildung neuer Blutgefäße, um einen komplexen Prozess handelt, bei dem verschiedene sowohl inhibitorische als auch stimulierende Faktoren miteinander interagieren. Hinsichtlich seiner Funktion stimuliert VEGF die Bildung endothelialer Blutgefäße, es erhöht die Permeabilität einer CNV und wirkt als Vasodilatator (14, 15). Seine biologisch aktive dimere Form hat je eine Rezeptor-Bindungsstelle an jedem Ende (15), und die VEGF-Dimere binden an die VEGF-Rezeptoren-1 und -2. Die Aktivierung proangiogener Wege führt zur Proliferation und der Migration der vaskulären endothelialen Zellen und zur Bildung untypisch liegender, fragiler und hoch durchlässiger Blutgefäße, welche die Schlüsselemente in der Pathologie der feuchten AMD sind.

Ergebnisse aus *in vivo*-Modellen an Primaten und bei Mäusen zeigten, dass die VEGF-Expression mit der okularen Neovaskularisation korreliert ist (16-18). Ferner führte die Injektion von VEGF ins Auge bei Affen zur Neovaskularisation der Iris sowie neovaskulärem Glaukom und retinaler Mikroangiopathie (19, 20). Die pharmakologische Hemmung von VEGFR führte zur Unterdrückung der okularen Neovaskularisation in den oben genannten Tiermodellen einschließlich der chorioidalen (z. B. Laser-induzierte CNV) und retinalen

Neovaskularisation (z. B. Streptozotocin-induzierte diabetische Retinopathie; (17)). So führt beispielsweise die Blockade der Signalkaskade von VEGF zu einer starken Unterdrückung der CNV-Bildung (21, 22), was wiederum beweist, dass VEGF einen für diesen Prozess notwendigen Stimulus darstellt. Ebenso kann eine VEGF-Blockade die Neovaskularisation der ischämischen Retinopathie im Tiermodell verhindern oder rückgängig machen. Durch die Injektion von VEGF ins Auge oder mittels lokaler Überexpression von VEGF mithilfe transgener Methoden ließen sich in anderen Studien vaskuläre Leckagen sowie die Ausbildung neuer Blutgefäße in der Retina induzieren (23, 24).

Der Zusammenhang zwischen der Expression von VEGF mit pathologisch okularer Neovaskularisation bestätigte sich ebenfalls in klinischen Studien am Menschen. Messungen des VEGF-Spiegels im Glaskörper zeigten signifikant höhere VEGF-Konzentrationen bei Patienten mit aktiv proliferativer diabetischer Retinopathie als bei Patienten mit anderen retinalen Erkrankungen ohne anormales Blutgefäßwachstum (25).

Da VEGF eine fundamentale Komponente für den Mechanismus der okularen Neovaskularisation darstellt, stellt die VEGF-Blockade die effektivste therapeutische Herangehensweise für diese Krankheitsbilder dar.

PlGF (Plazenta-Wachstumsfaktor)

Zusätzlich zu VEGF wird dem verwandten angiogenen Protein PlGF eine Rolle bei der okularen Neovaskularisation zugeschrieben (26). Der Plazenta-Wachstumsfaktor PlGF ist ein über den VEGF-Rezeptor-1 vermittelnder Wachstumsfaktor (s. Abschnitt VEGF), und er bindet und aktiviert nur VEGFR1. VEGFR1 fungiert primär als „Köder“-Rezeptor und hat im Vergleich zu VEGFR2 eine signifikant höhere Affinität zu VEGF-A. VEGF-A stimuliert die Angiogenese primär durch seine Wirkungen an den Endothelzellen über VEGFR2.

Die Signalwirkung durch VEGFR1, sofern diese überhaupt stattfindet, spielt keine wichtige Rolle. Die Tyrosinkinase-Aktivität von VEGFR1 ist schwächer als die von VEGFR2, deshalb ist die angiogene Aktivität von PlGF 10-fach schwächer als die von VEGF-A. Allerdings moduliert PlGF die Aktivität von VEGF-A primär durch Besetzen von VEGFR1 und erhöht dadurch eine durch VEGF-A vermittelte Aktivierung von VEGFR2 (9, 27, 28).

Unter pathologischen Bedingungen führt erhöhtes PlGF bzw. VEGF-A über VEGF-R1 zur Ansammlung von Monozyten/Makrophagen aus dem Knochenmark in entzündlichen Läsionen und erhöht signifikant die pathologische Angiogenese. Neuere Forschungsergebnisse haben gezeigt, dass PlGF insbesondere bei pathologischen Zuständen eine Rolle bei der Förderung der Angiogenese und der vaskulären Permeabilität spielt (9, 26, 29).

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

VEGFR1 ist ein funktionaler Rezeptor, der durch Bindung von PlGF und VEGF-B sowie VEGF-A aktiviert wird. Zu dieser klassischen Funktion führt eine Liganden-medierte Homodimerisation von VEGF-R1 auf Endothelzellen zu direktem, wenn auch mäßigem proangiogenen Effekt (A; s. Abbildung 2-1). VEGFR1 wird auch auf nicht-Endothelzellen exprimiert, wie Perizyten, dendritischen Zellen, Monozyten, Makrophagen und anderen Typen von Leukozyten (B). Bindung von VEGFR1 auf nicht-Endothelzellen führt u.a. zu indirekter Pro-Angiogenese: Leukozytenchemotaxis und Adhäsion, Mobilisierung endothelialer Stammzellen und hämatopoietischer Vorläuferzellen, Gefäßstabilisierung (27).

Erkrankungen mit besseren Behandlungsergebnissen nach PlGF-Blockade

Aufgrund der Tatsache, dass PlGF eine vernachlässigbare Rolle im Gesundheitsgeschehen spielt, wird vermutet, dass eine PlGF-Blockade Krankheitsprozesse ohne eine Beeinträchtigung der normalen Gesundheit inhibieren könnte (30).

Okulare Neovaskularisation

Die retinale Neovaskularisation und das Makulaödem, welche aus einer Störung im Bereich der Blut-Retina-Schranke resultieren, sind die Hauptursachen für den Verlust der Sehkraft bei Diabetespatienten (31). Dabei liegt der PlGF im Glaskörper und der Retina von Patienten und Tieren mit Diabetes in erhöhten Mengen vor (32-34). Die intraokulare Verabreichung großer Mengen des PlGF-Gens oder -Proteins führt bei gesunden Nagetieren zu einer Fehlorganisation und Dilatation der Netzhautgefäße, der Bildung von Mikroaneurysmen, Rupturen der Retina-Schranke, Einsprossungen und Ödemen. All diese pathologischen Erscheinungen erinnern sehr an die Veränderungen bei früher diabetischer Retinopathie (33, 34).

Der Grund für den Verlust der Sehkraft bei Patienten mit der feuchten Form einer AMD ist die chorioidale Neovaskularisation (CNV), insbesondere bei älteren Menschen (35). In AMD-Modellen mit laserinduzierten CNVs beim Menschen und bei Mäusen war der PlGF erhöht (26, 29), wohingegen ein Defekt am PlGF-Gen bei Mäusen die experimentelle CNV reduzierte (26). Die genetische Blockade des PlGF oder dessen pharmakologische Inhibition durch die systemische Verabreichung eines Anti-PlGF monoklonalen Antikörpers inhibierte eine laserinduzierte CNV bei Mäusen (11). Die kombinierte Therapie mit Anti-PlGF und Anti-VEGFR2 monoklonalen Antikörpern ist dabei wirksamer als eine Monotherapie mit einem Anti-PlGF monoklonalem Antikörper allein. Der Anti-PlGF monoklonale Antikörper fördert neben der Hemmung der Angiogenese und der vaskulären Undichtigkeit auch die Reifung von Blutgefäßen und wirkt der okularen Entzündung entgegen, im Gegensatz zu Anti-VEGFR2 monoklonalen Antikörpern (11). Der systemisch verabreichte Anti-PlGF monoklonale Antikörper bietet somit neue Behandlungsperspektiven für angiogene Augenerkrankungen.

VEGF-B

Die Aminosäuresequenz der VEGF-Homologie-Domäne von VEGF-B ist zu etwa 47% bzw. 37% mit den Aminosäuresequenzen des VEGF-165 und des PlGF identisch (36). In den meisten Geweben und Organen wird VEGF-B in ausreichenden Mengen exprimiert (36) und wird als Homodimer sezerniert. Aufgrund des alternativen Splicings entstehen aus dem VEGF-B-Gen die zwei Isoformen VEGF-B-167 und VEGF-B-186. Diese bilden Homodimere mit 42kDa bzw. 60kDa (36).

Ein einzigartiger funktionaler Aspekt des VEGF-B ist, dass er unter normalen Bedingungen keine offensichtliche Funktion erfüllt. Dahingegen scheint er bei verschiedenen pathologischen Zuständen vielfältige Wirkungen zu haben (36).

VEGF-B wird im Auge exprimiert, und die Expression wird bei Eintreten pathologischer Veränderungen in der Retina hochreguliert (37). Einer aktuellen Studie zufolge führt die subretinale Injektion adeno-assoziiierter Viren, welche VEGF-B-167 oder VEGF-B-186 kodieren, bei einer durch Ischämie oder Laserschädigung ausgelösten retinalen bzw. chorioidalen Neovaskularisation zu einer Progression der vorliegenden Erkrankung (38).

Eine weitere Studie zeigte, dass die gezielte Hemmung des VEGF-B durch shRNA (*short hairpin RNA*; kurze Haarnadel-RNA) oder neutralisierende Antikörper bei Mäusen zu einer Unterdrückung der chorioidalen und retinalen Neovaskularisation führt (39). Bis dato gibt es aber nur wenige Beweise dafür, dass VEGF-B in der Lage ist, die vaskuläre Zellproliferation oder -migration (zwei entscheidende Schritte der Angiogenese) auszulösen. Die scheinbare „angiogene“ Aktivität des VEGF-B bei der okularen Neovaskularisation ist vermutlich auf seine starke Wirkung auf das Überleben vaskulärer und nicht-vaskulärer Zellen zurückzuführen. In der Tat ist bekannt, dass die Apoptose in vaskulären Endothelzellen, stromalen Pigmentepithelzellen und Makrophagen bei der okularen Neovaskularisation eine Herausforderung für neu angelegte Blutgefäße bedeutet (40, 41). Übereinstimmend dazu wurde eine starke Expression von Fas und Fas-Liganden bei der okularen Neovaskularisation beobachtet (40, 41). Darüber hinaus treten bei der okularen Neovaskularisation verschiedene endogene anti-angiogene Faktoren auf, um die Bildung neuer Blutgefäße zu unterdrücken, wie beispielsweise der Pigmentepithel-assoziierte Faktor (PEDF; (42)). Aus diesem Grund spielt die vaskuläre Überlebensaktivität des VEGF-B, welche die neu gebildeten krankhaften Blutgefäße vor Apoptose schützt, möglicherweise eine signifikante Rolle bei der Verschlechterung der okularen Neovaskularisation, auch wenn VEGF-B in der Anfangsphase des Wachstums der Blutgefäße nur eine minimale Rolle spielt (39). Folglich kann die gezielte Hemmung des VEGF-B ebenfalls eine therapeutische Bedeutung bei der Behandlung neovaskulärer Augenerkrankungen haben (36).

Anti-VEGF-Therapien bei neovaskulärer AMD

Der VEGF ist derzeit der wichtigste Ansatzpunkt verschiedener medikamentöser Therapien, welche die chorioidale Neovaskularisation hemmen und ein Fortschreiten der neovaskulären AMD stoppen. Der derzeit am häufigsten verwendete Ansatz ist die direkte Bindung von frei diffundierendem VEGF durch spezifische Aptamere (Pegaptanib), Antikörperfragmente (Ranibizumab) oder freie VEGF-Rezeptoren (Aflibercept).

Der Wirkmechanismus von Anti-VEGF-Therapien ist in der folgenden Abbildung 2-2 graphisch dargestellt. Anti-VEGF-Therapien binden an VEGF-A und inhibieren so die Angiogenese, da dieser Ligand nicht an seine Rezeptoren binden kann. Manche Therapien binden speziell an verwandte Liganden, wie beispielsweise VEGF-B und PlGF.

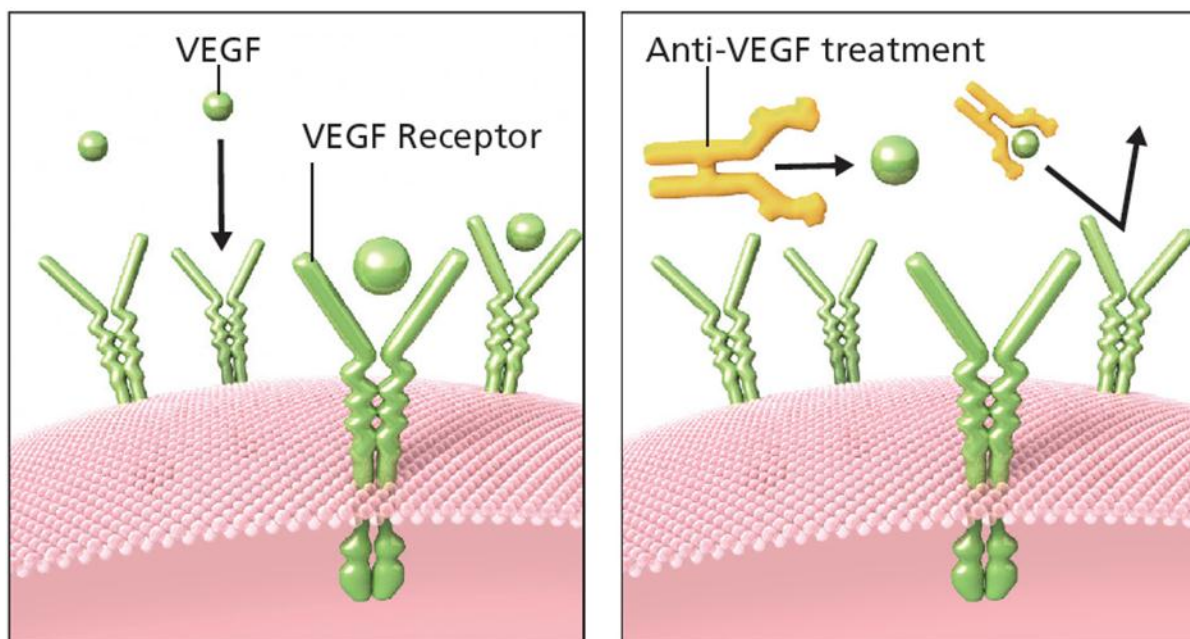


Abbildung 2-2: Wirkmechanismus von Anti-VEGF-Therapien (Copyright by Angiogenesis Foundation)

Aflibercept (intravitreale Injektionslösung)

Aflibercept wurde speziell biotechnologisch dahingehend entwickelt, die potentesten VEGF-Bindungsdomänen abzubilden (43). Hinsichtlich seiner molekularen Struktur handelt es sich um ein Fusionsprotein, welches die zur Targetbindung relevantesten extrazellulären Anteile der VEGF-Rezeptoren VEGFR-1 und VEGFR-2 mit einem IgG1 Fc verbindet (Abbildung 2-1). Durch die spezielle molekulare Struktur fungiert Aflibercept als VEGF-Köderrezeptor mit hoher Affinität für alle VEGF-A-Isoformen sowie für VEGF-B und den Plazenta-Wachstumsfaktor PlGF. VEGFR1 und VEGFR2 sind miteinander verwandte Rezeptoren mit sieben extrazellulären Ig-Domänen sowie einer intrazellulären Kinase-Domäne.

Anders als die derzeit verfügbaren Anti-VEGF-Substanzen bindet Aflibercept insbesondere aufgrund seiner speziellen Molekülstruktur an VEGF mit höherer Affinität als die nativen VEGF-Rezeptoren. Ferner besitzt Aflibercept eine höhere Bindungsaffinität zu allen VEGF-A-Isoformen als alle anderen Anti-VEGF-Substanzen (44, 45). Im Vergleich zu anderen Anti-VEGF-Molekülen bindet Aflibercept darüber hinaus an PlGF und VEGF-B, ebenso mit einer höheren Affinität als die nativen Rezeptoren (44).

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

Entsprechend der oben ausgeführten Bedeutung von PlGF und VEGF-B wird die Hypothese vertreten, dass eine Wirkung bei neovaskulärer AMD besteht bzw. verstärkt wird. Die Relevanz für die klinische Wirksamkeit und besondere Fälle wie Non-Responder bleibt offener Gegenstand klinischer Forschung.

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

Wirkmechanismen der verschiedenen Arzneimittel

Zunächst erfolgt die Darstellung der Wirkmechanismen aller in Deutschland zugelassenen Substanzen für eine AMD-Therapie, anschließend der Vergleich zum Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels Aflibercept.

Ranibizumab (Lucentis®)

Ranibizumab ist das Fab-Fragment eines vollständig humanisierten rekombinanten monoklonalen Antikörpers, das gegen den humanen vaskulären endothelialen Wachstumsfaktor A (VEGF-A) gerichtet ist (4, 46). Es bindet mit hoher Affinität an VEGF-A-Isoformen, wie VEGF-110, VEGF-121 und VEGF-165 (47), und verhindert so, dass VEGF-A an seine Rezeptoren VEGFR1 und VEGFR2 bindet.

Pegaptanib (Macugen®)

Pegaptanib ist ein pegyliertes modifiziertes Oligonukleotid (Aptamer), das hochspezifisch und mit einer hohen Affinität (K_D -Wert = 200pM) an den extrazellulären vaskulären endothelialen Wachstumsfaktor VEGF-165 bindet und dessen Wirkung hemmt (3, 48).

Photodynamische Therapie (PDT) mit Verteporfin (Visudyne®)

Bei der PDT handelt es sich um ein nichtthermisches, photochemisches Verfahren, welches ein zweistufiges Procedere bedingt, um schließlich Wirksamkeit in einem neovaskulären Komplex (z. B. einer CNV) zu entfalten. Es erfordert zunächst die intravenöse (IV) Verabreichung des Photosensitizers Verteporfin. Nach einer Infusion zirkuliert das Verteporfin und geht einen Komplex mit LDL (Lipoprotein geringer Dichte) ein. Diese Komplexe akkumulieren selektiv an Neovaskularisationen, wie dem Endothel neovaskularisierter Gewebe, wahrscheinlich aufgrund einer erhöhten Aufnahme von LDL und der vermehrten Expression von LDL-Rezeptoren in proliferierenden Zellen. Nach der Bindung des Verteporfins an Oberflächenrezeptoren endothelialer Membranen wird es in die Zelle geschleust und bindet dort an intrazelluläre oder zytoplasmatische Komponenten.

Eine Bestrahlung des Zielgewebes mit kaltem Laserlicht bewirkt dann in einem zweiten Schritt die Überführung des Singulett-Verteporfins in einen angeregten Triplet-Zustand. Dieser kann photochemische Reaktionen auslösen: Entweder direkt durch die Bildung freier Radikale (Typ I-Mechanismus) oder durch die Energieübertragung auf Triplet ($^3\text{O}_2$)- oder Singulett ($^1\text{O}_2$)-Sauerstoff (Typ II-Mechanismus). Beide Reaktionen können gleichzeitig ablaufen und direkt zytotoxisch wirken:

- Intermediate mit freien Radikalen reagieren mit den Lipiden der Zellmembran und führen zu strukturellen und funktionellen Zellschäden.
- Singulett-Sauerstoff reagiert direkt mit Zellstrukturen und beschädigt diese.

Der primäre Wirkmechanismus von Verteporfin scheint in der Schädigung fibrovaskulärer Gewebe durch den Verschluss neovaskulärer Gefäße zu liegen (49). Thrombozyten, Leukozyten, Erythrozyten und Fibrin können dabei zur Gefäßblockade führen, während andere nahe Gefäße intakt bleiben. Angrenzende Strukturen der Retina können minimal beschädigt werden, wie darüberliegende Photorezeptoren und das retinale Pigmentepithel. Das Ziel dieses Verfahrens ist der Verschluss chorioidaler Gefäßneubildungen, um ein Krankheitsfortschreiten zu verhindern.

Die nachfolgende Abbildung 2-3 gibt einen Überblick zum unterschiedlichen Wirkansatz der verschiedenen, zur Behandlung einer neovaskulären (feuchten) AMD zugelassenen Arzneimittel. Vertreter der VEGF-Familie (A-D) binden an die Rezeptoren VEGFR-1, VEGFR-2, VEGFR-3 und aktivieren die Signaltransduktion zur Förderung der Angiogenese, Vaskulogenese und Lymphangiogenese.

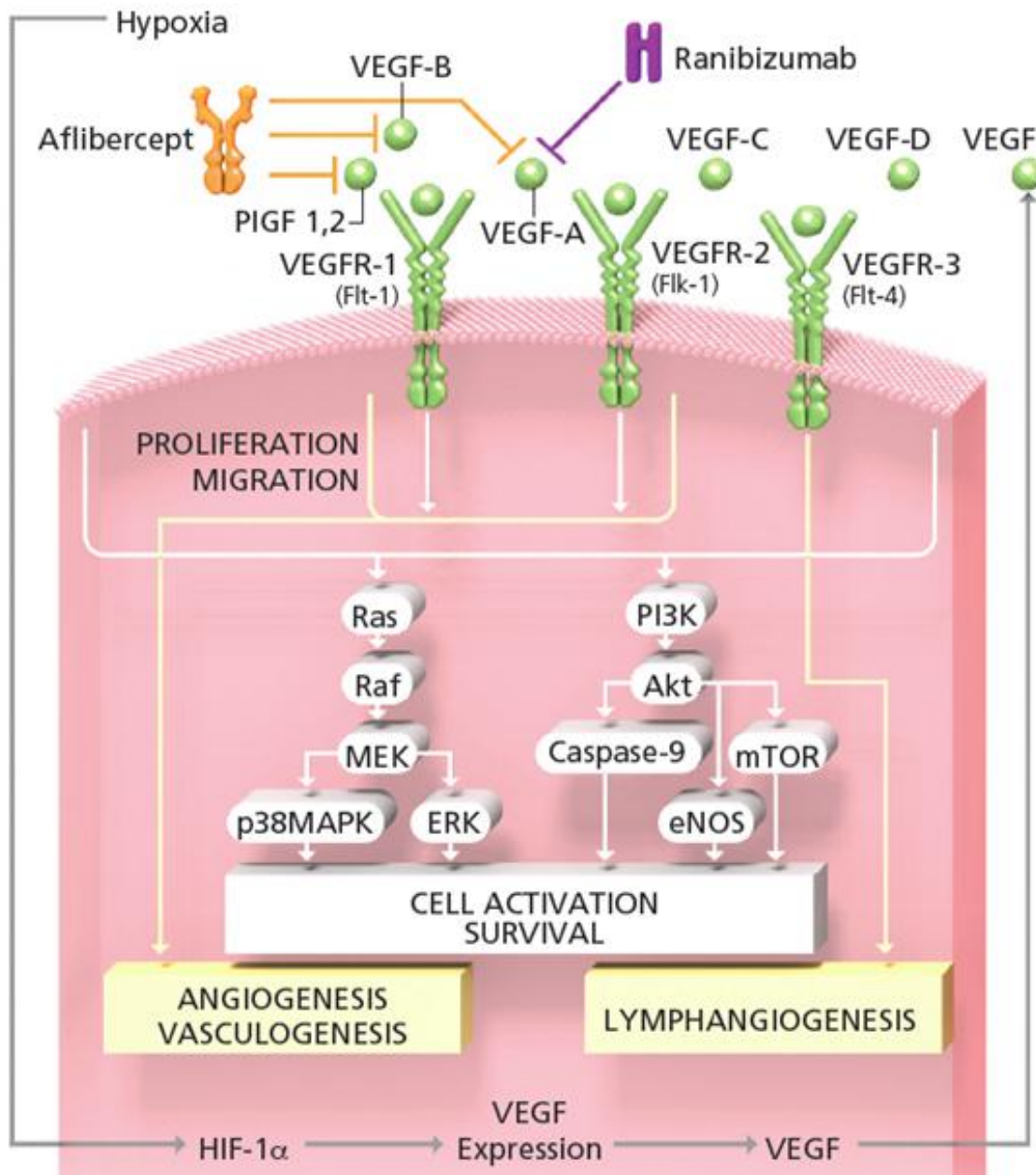


Abbildung 2-3: Wirkvergleich der unterschiedlichen zugelassenen Anti-VEGF-Therapien zur Behandlung einer neovaskulären AMD (modifiziert nach Angiogenesis Foundation)

Vergleich zum Wirkmechanismus von Aflibercept

Die beiden in Deutschland zur AMD-Therapie zugelassenen VEGF-Inhibitoren Ranibizumab und Pegaptanib sowie Verteporfin gehören innerhalb des Anatomisch-Therapeutisch-Chemischen (ATC)-Klassifikationssystems im Level *Sinnesorgane* (S) der gleichen Untergruppe (chemisch/therapeutisch/pharmakologische Untergruppe S01LA) an, in welche auch die neu zu bewertende Substanz Aflibercept eingeordnet ist (siehe Tabelle 2-3).

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

<i>ATC-Code</i>	<i>Bedeutung</i>
S	Sinnesorgane
S01	Ophthalmologika
S01L	Mittel gegen vaskuläre Augenerkrankungen
S01LA	Antineovaskuläre Mittel
S01LA01	Verteporfin
<i>S01LA02</i>	<i>Anecortav*</i>
S01LA03	Pegaptanib
S01LA04	Ranibizumab
S01LA05	Aflibercept

*Der Zulassungsantrag zu Retaane® (Wirkstoff Anecortav-Acetate, zur Therapie der subfovealen CNV) wurde seitens des Herstellers, Fa. Alcon Laboratories, Inc., U.S. zurückgezogen, daher bleibt dieser Wirkstoff im übrigen Text außerhalb der Betrachtung.

Vergleich mit Pegaptanib (Macugen®)

Pegaptanib ist im Vergleich zu Ranibizumab und Aflibercept ein mono-Anti-VEGF-Hemmer, der nur eine VEGF-Isoform (VEGF-165) inhibiert. Pegaptanib wird einer Anti-VEGF-Therapie mit Ranibizumab bzw. Aflibercept in seiner Wirksamkeit als unterlegen angesehen (50-58). Eine genaue Ausführung dieses Punktes erfolgt in Abschnitt 3.1.2 (Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie) im Rahmen der Ergebnisdarstellung aus randomisierten kontrollierten Studien (RCTs, *randomised controlled trials*).

Vergleich mit Ranibizumab (Lucentis®)

Unterschiede zwischen Aflibercept und Ranibizumab bestehen in der Breite des Wirkspektrums, der Bindungsaffinität zu den jeweiligen unterschiedlichen VEGF-A-Isoformen und der berechneten Dauer der biologischen Aktivität. Aflibercept hat nicht nur eine deutlich höhere Bindungsaffinität zu allen VEGF-Isoformen als die nativen Rezeptoren, sondern auch als Ranibizumab. Beim Direktvergleich der Bindungsaffinitäten von Ranibizumab und Aflibercept zeigte sich, dass Aflibercept eine vielfach höhere Affinität als Ranibizumab aufweist (siehe Tabelle 2-4). Aflibercept bindet im Gegensatz zu Ranibizumab zusätzlich auch PlGF und VEGF-B, die laut aktuellen Erkenntnissen ebenfalls eine wichtige Rolle bei der Pathogenese der neovaskulären AMD spielen (s. Abschnitt zu PlGF und VEGF-B; siehe Tabelle 2-4; (44, 45, 59)).

Tabelle 2-4: Aflibercept: Vergleich der Bindungsaffinitäten von VEGF-A und PlGF

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

IC₅₀ = halbmaximale Hemmkonzentration; nA = nicht detektierbar unter den gegebenen Assaybedingungen; pM = picomolar (45)

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

Dieser Affinitätsvorteil sowie die zusätzliche hochaffine Bindung von PlGF und VEGF-B (44, 45, 59) zusammen mit der entsprechenden Molekulargröße (Aflibercept 115kDa vs. 48kDa Ranibizumab) und längerer intravitrealer (IVT) Halbwertszeit (Aflibercept 4,79 Tage vs. 3,2 Tage Ranibizumab), wie in Modellstudien gezeigt, kann ein verlängertes Dosierungsintervall (s. Abbildung 2-4; (60)) und damit auch die Reduktion der benötigten intravitrealen Injektionen bei gleichbleibender Wirksamkeit ermöglichen (58).

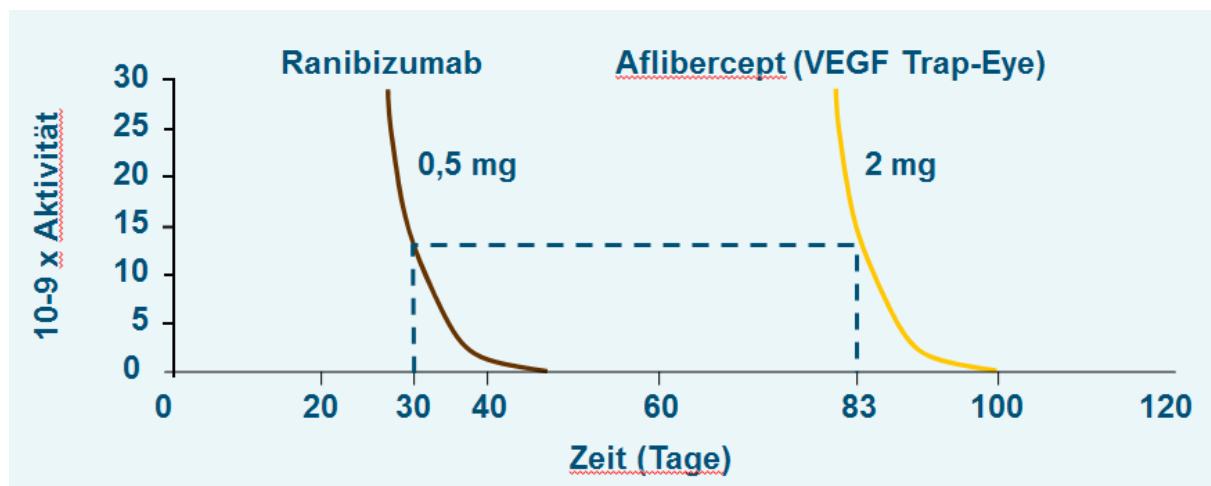


Abbildung 2-4: Zeit-abhängige intravitreale Aktivität von 2mg Aflibercept im Vergleich zu 0,5mg Ranibizumab (modifiziert nach (60))

In der VEGF Trap-Eye Phase II Dosisfindungsstudie (CLEAR-IT 2) bei neovaskulärer AMD wurde die Dauer der therapeutischen Wirksamkeit ebenfalls untersucht. Die Wirksamkeit (mittlere Veränderung der Sehschärfe) war nach 2 Monaten in der Gruppe, die nur eine initiale Injektion VEGF Trap-Eye bekam, mit der Gruppe mit monatlichen Injektionen vergleichbar, was auch die Annahme einer länger als monatlich anhaltenden Wirksamkeit von VEGF Trap-Eye bestätigt (61). Im Rahmen der Datenanalyse aus der ersten Behandlungsphase (Woche 0-52) der VIEW-Studien (konfirmatorische Zulassungsstudien von Aflibercept) wurde diese Annahme weiterhin an einer großen Patientenpopulation untersucht und erneut die Annahme einer länger anhaltenden Wirksamkeit von VEGF Trap-Eye im Q8-Arm (d. h. Verabreichung von VEGF Trap-Eye alle zwei Monate nach vorheriger Initialdosierung von 3 monatlichen Injektionen) diesmal im direkten Vergleich zu Ranibizumab im Q4-Arm (d. h. monatliche Verabreichung) bestätigt (58). Auf dieser Basis erfolgte die Zulassung von Aflibercept (Eylea®) mit einem Q8-Anwendungsschema.

Die genaue Ausführung dieses Punktes erfolgt in den Abschnitten 3.2 und 4.

Vergleich mit Verteporfin (Visudyne®)

Da es sich bei Verteporfin nicht um einen VEGF-Inhibitor, sondern um einen Photosensitizer handelt, der nach Photoaktivierung mit einem Laser reaktive Sauerstoffverbindungen freisetzt, zeigt sich ein vollständig anderer Wirkmechanismus als bei Aflibercept. Der primäre Wirkmechanismus von Verteporfin scheint in der Schädigung fibrovaskulärer Gewebe durch den Verschluss neovaskulärer Gefäße zu liegen (49). Thrombozyten, Leukozyten, Erythrozyten und Fibrin können dabei zur Gefäßblockade führen, während andere nahe Gefäße intakt bleiben. Angrenzende Strukturen der Retina können minimal beschädigt werden, wie darüber liegende Photorezeptoren und das retinale Pigmentepithel. Zusammenfassend ist an dieser Stelle festzuhalten, dass eine PDT-Therapie mit Verteporfin im Direktvergleich mit einer Anti-VEGF-Therapie mit Ranibizumab (50, 51) und damit auch einer Therapie mit Aflibercept hinsichtlich der Wirksamkeit unterlegen ist.

Die weitere genaue Ausführung dieses Punktes erfolgt ebenfalls in Abschnitt 3.1.2.

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].

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Tabelle 2-5: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier ^a
Eylea [®] wird angewendet bei Erwachsenen zur Behandlung der neovaskulären (feuchten) altersabhängigen Makuladegeneration (AMD).	22.11.2012	A
a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“.		

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

Der Wortlaut wurde den oben gemachten Anforderungen entsprechend aus der Fachinformation (Stand der Information: 11/2012) entnommen (62).

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
Kein weiteres Anwendungsgebiet	

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.

Nicht zutreffend.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

2.2.3 Zulassungsstatus international

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-7 die Ihnen bekannten internationalen Zulassungen für das zu bewertende Arzneimittel an. Unterscheiden Sie dabei zwischen verschiedenen Anwendungsgebieten. Geben Sie für jedes Anwendungsgebiet den Wortlaut aus der jeweiligen Produktinformation in deutscher Sprache an (ggf. als Übersetzung). Falls das jeweilige Anwendungsgebiet mit einem der Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, ganz oder teilweise identisch ist, dann geben Sie die Kodierung für das betreffende Anwendungsgebiet an (siehe Tabelle 2-5). Fügen Sie für jedes Land und für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es keine weiteren Zulassungen international gibt oder Ihnen solche nicht bekannt sind, geben Sie in der ersten Zeile unter „Land“ „nicht zutreffend“ an.

Tabelle 2-7: Zulassungsstatus international

Land	Zugelassenes Anwendungsgebiet (Wortlaut der Produktinformation, ggf. Übersetzung)	Datum der Zulassungs-erteilung	Bezug zu Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht ^a
USA	Eylea is indicated for the treatment of neovascular (wet) age-related macular degeneration (wet AMD) ¹	18.11.2011	A
Australien	Eylea is indicated for the treatment of neovascular (wet) age-related macular degeneration (wet AMD) ¹	23.02.2012	A
Kolumbien	Eylea is indicated for the treatment of neovascular (wet) age-related macular degeneration (wet AMD) ¹	19.06.2012	A
Japan	Eylea is indicated for the treatment of neovascular (wet) age-related macular degeneration (wet AMD) ¹	28.09.2012	A
Chile	Eylea is indicated for the treatment of neovascular (wet) age-related macular degeneration (wet AMD) ¹	11.10.2012	A
Brasilien	Eylea is indicated for the treatment of neovascular (wet) age-related macular degeneration (wet AMD) ¹	15.10.2012	A
Schweiz	Eylea is indicated for the treatment of neovascular (wet) age-related macular degeneration (wet AMD) ¹	29.10.2012	A
Ukraine	Eylea is indicated for the treatment of neovascular (wet) age-related macular degeneration (wet AMD) ¹	09.11.2012	A
Europa	Eylea is indicated for adults for the treatment of neovascular (wet) age-related macular degeneration (AMD) ²	22.11.2012	A
<p>a: Angabe der Kodierung analog Tabelle 2-6; falls keine Überschneidung mit einem der Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, besteht, ist „kein Bezug“ anzugeben.</p> <p>¹ Dt.: Eylea® wird angewendet zur Behandlung der neovaskulären (feuchten) altersabhängigen Makuladegeneration (nAMD)</p> <p>² Dt.: Eylea® wird angewendet bei Erwachsenen zur Behandlung der neovaskulären (feuchten) altersabhängigen Makuladegeneration (AMD)</p>			

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-7 zugrunde gelegten Quellen. Falls es keine weiteren Zulassungen international gibt oder Ihnen solche nicht bekannt sind, geben Sie „nicht zutreffend“ an.

Die oben gemachten Angaben zu dem zugelassenen Anwendungsgebiet basieren auf den firmeninternen Informationen (Datenbank), abgerufen am 04.12.2012. Der Wortlaut wurde entsprechend den oben gemachten Anforderungen aus der Fachinformation entnommen.

2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2

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

Zur Beschreibung der Wirkungsweise von Aflibercept in Abschnitt 2.1 wurden Daten aus firmeneigenen Studien beziehungsweise aus den dazugehörigen Publikationen herangezogen. Außerdem wurde eine orientierende Suche in PubMed durchgeführt, um die Rollen von VEGF, PlGF und VEGF-B bei neovaskulären Netzhauterkrankungen zu beschreiben. Die Suche wurde auf Reviews fokussiert.

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

Das zugelassene Anwendungsgebiet wurde anhand des European Public Assessment Reports (EPAR) zu Aflibercept in der aktuellsten Version vom 20. September 2012, veröffentlicht am 5. Dezember 2012, ermittelt (63).

Die Quellen, die für die Angaben zum internationalen Zulassungsstatus zugrunde gelegt wurden, sind eine interne Datenbank der globalen Zulassungsabteilung sowie das firmeninterne *Company Core Data Sheet* (CCDS, (64)).

2.4 Referenzliste für Modul 2

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

1. Ohne Autor. Aflibercept: AVE 0005, AVE 005, AVE0005, VEGF Trap - Regeneron, VEGF Trap (R1R2), VEGF Trap-Eye. *Drugs in R&D*. 2008;9(4):261-9.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

2. Dixon JA, Oliver SC, Olson JL, Mandava N. VEGF Trap-Eye for the treatment of neovascular age-related macular degeneration. *Expert Opin Investig Drugs*. 2009;18(10):1573-80. Epub 2009/08/25.
3. Pfizer Pharma GmbH. Macugen 0,3 mg Injektionslösung Fachinformation, Stand der Information 08/2012. 2012.
4. Novartis Pharma GmbH. Lucentis Fachinformation, Stand der Information 09/2011. 2011.
5. Novartis Pharma GmbH. Visudyne® Fachinformation (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels/SPC), Stand der Information 06/2010. 2010.
6. Thickett DR, Armstrong L, Millar AB. Vascular endothelial growth factor (VEGF) in inflammatory and malignant pleural effusions. *Thorax*. 1999;54(8):707-10. Epub 2006/12/14.
7. Bayer HealthCare AG. Investigator's Brochure BAY 86-53212010.
8. Hiratsuka S, Minowa O, Kuno J, Noda T, Shibuya M. Flt-1 lacking the tyrosine kinase domain is sufficient for normal development and angiogenesis in mice. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1998;95(16):9349-54. Epub 1998/08/05.
9. 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;7(5):575-83. Epub 2001/05/01.
10. 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;295(2):428-34. Epub 2006/12/14.
11. 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;141(1):178-90.
12. Ferrara N, Davis-Smyth T. The biology of vascular endothelial growth factor. *Endocr Rev*. 1997;18(1):4-25. Epub 2006/12/13.
13. Ferrara N. VEGF: an update on biological and therapeutic aspects. *Curr Opin Biotechnol*. 2000;11(6):617-24. Epub 2006/12/14.
14. Bressler NM. Antiangiogenic approaches to age-related macular degeneration today. *Ophthalmology*. 2009;116(10 Suppl):S15-23. Epub 2009/10/14.
15. Ni Z, Hui P. Emerging pharmacologic therapies for wet age-related macular degeneration. *Ophthalmologica*. 2009;223(6):401-10. Epub 2009/07/23.
16. 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;114(1):66-71. Epub 1996/01/01.
17. 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;92(23):10457-61. Epub 1995/11/07.
18. 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;145(3):574-84. Epub 1994/09/01.
19. Tolentino MJ, Miller JW, Gragoudas ES, Chatzistefanou K, Ferrara N, Adamis AP. Vascular endothelial growth factor is sufficient to produce iris neovascularization and

- neovascular glaucoma in a nonhuman primate. *Arch Ophthalmol*. 1996;114(8):964-70. Epub 1996/08/01.
20. Tolentino MJ, Miller JW, Gragoudas ES, Jakobiec FA, Flynn E, Chatzistefanou K, et al. Intravitreal injections of vascular endothelial growth factor produce retinal ischemia and microangiopathy in an adult primate. *Ophthalmology*. 1996;103(11):1820-8. Epub 1996/11/01.
 21. Kwak N, Okamoto N, Wood JM, Campochiaro PA. VEGF is major stimulator in model of choroidal neovascularization. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2000;41(10):3158-64. Epub 2006/12/14.
 22. Krzystolik MG, Afshari MA, Adamis AP, Gaudreault J, Gragoudas ES, Michaud NA, et al. Prevention of experimental choroidal neovascularization with intravitreal anti-vascular endothelial growth factor antibody fragment. *Arch Ophthalmol*. 2002;120(3):338-46. Epub 2006/12/14.
 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;195(2):241-8. Epub 2006/12/14.
 24. Ohno-Matsui K, Hirose A, Yamamoto S, Saikia J, Okamoto N, Gehlbach P, et al. Inducible expression of vascular endothelial growth factor in adult mice causes severe proliferative retinopathy and retinal detachment. *Am J Pathol*. 2002;160(2):711-9. Epub 2006/12/14.
 25. Adamis AP, Miller JW, Bernal MT, D'Amico DJ, Folkman J, Yeo TK, et al. Increased vascular endothelial growth factor levels in the vitreous of eyes with proliferative diabetic retinopathy. *Am J Ophthalmol*. 1994;118(4):445-50. Epub 1994/10/15.
 26. 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;44(7):3186-93. Epub 2003/06/26.
 27. Cao Y. Positive and negative modulation of angiogenesis by VEGFR1 ligands. *Sci Signal*. 2009;2(59):re1. Epub 2009/02/27.
 28. Shibuya M. Vascular endothelial growth factor-dependent and -independent regulation of angiogenesis. *BMB Rep*. 2008;41(4):278-86. Epub 2008/05/03.
 29. Huang H, Shen J, Vinore SA. Blockade of VEGFR1 and 2 suppresses pathological angiogenesis and vascular leakage in the eye. *PLoS One*. 2011;6(6):e21411. Epub 2011/07/07.
 30. Dewerchin M, Carmeliet P. PlGF: a multitasking cytokine with disease-restricted activity. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2012;2(8). Epub 2012/08/22.
 31. Morello CM. Etiology and natural history of diabetic retinopathy: an overview. *Am J Health Syst Pharm*. 2007;64(17 Suppl 12):S3-7. Epub 2007/09/15.
 32. Khaliq A, Foreman D, Ahmed A, Weich H, Gregor Z, McLeod D, et al. Increased expression of placenta growth factor in proliferative diabetic retinopathy. *Lab Invest*. 1998;78(1):109-16. Epub 1998/02/14.
 33. Kowalczyk L, Touchard E, Omri S, Jonet L, Klein C, Valamanes F, et al. Placental growth factor contributes to micro-vascular abnormalization and blood-retinal barrier breakdown in diabetic retinopathy. *PLoS One*. 2011;6(3):e17462. Epub 2011/03/17.
 34. Miyamoto N, de Kozak Y, Jeanny JC, Glotin A, Mascarelli F, Massin P, et al. Placental growth factor-1 and epithelial haemato-retinal barrier breakdown: potential

- implication in the pathogenesis of diabetic retinopathy. *Diabetologia*. 2007;50(2):461-70. Epub 2006/12/26.
35. Mitchell P, Korobelnik JF, Lanzetta P, Holz FG, Prunte C, Schmidt-Erfurth U, et al. Ranibizumab (Lucentis) in neovascular age-related macular degeneration: evidence from clinical trials. *Br J Ophthalmol*. 2010;94(1):2-13. Epub 2009/05/16.
 36. Li X, Kumar A, Zhang F, Lee C, Tang Z. Complicated life, complicated VEGF-B. *Trends Mol Med*. 2012;18(2):119-27. Epub 2011/12/20.
 37. Li Y, Zhang F, Nagai N, Tang Z, Zhang S, Scotney P, et al. VEGF-B inhibits apoptosis via VEGFR-1-mediated suppression of the expression of BH3-only protein genes in mice and rats. *J Clin Invest*. 2008;118(3):913-23. Epub 2008/02/09.
 38. Zhong X, Huang H, Shen J, Zacchigna S, Zentilin L, Giacca M, et al. Vascular endothelial growth factor-B gene transfer exacerbates retinal and choroidal neovascularization and vasopermeability without promoting inflammation. *Mol Vis*. 2011;17:492-507. Epub 2011/03/03.
 39. Zhang F, Tang Z, Hou X, Lennartsson J, Li Y, Koch AW, et al. VEGF-B is dispensable for blood vessel growth but critical for their survival, and VEGF-B targeting inhibits pathological angiogenesis. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2009;106(15):6152-7. Epub 2009/04/17.
 40. Hinton DR, He S, Lopez PF. Apoptosis in surgically excised choroidal neovascular membranes in age-related macular degeneration. *Arch Ophthalmol*. 1998;116(2):203-9. Epub 1998/03/06.
 41. Kaplan HJ, Leibole MA, Tezel T, Ferguson TA. Fas ligand (CD95 ligand) controls angiogenesis beneath the retina. *Nat Med*. 1999;5(3):292-7. Epub 1999/03/23.
 42. Pons M, Marin-Castano ME. Nicotine increases the VEGF/PEDF ratio in retinal pigment epithelium: a possible mechanism for CNV in passive smokers with AMD. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2011;52(6):3842-53. Epub 2011/02/19.
 43. Neufeld G, Cohen T, Gengrinovitch S, Poltorak Z. Vascular endothelial growth factor (VEGF) and its receptors. *FASEB J*. 1999;13(1):9-22. Epub 1999/01/05.
 44. 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;99(17):11393-8. Epub 2002/08/15.
 45. 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;15(2):171-85. Epub 2012/02/04.
 46. European Medicines Agency [EMA]. European Public Assessment Report (EPAR) - Annexe. 2011 [12.12.2011]; Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000715/WC500043546.pdf.
 47. Lowe J, Araujo J, Yang J, Reich M, Oldendorp A, Shiu V, et al. Ranibizumab inhibits multiple forms of biologically active vascular endothelial growth factor in vitro and in vivo. *Exp Eye Res*. 2007;85(4):425-30. Epub 2007/08/24.
 48. Pfizer Canada Inc. Macugen (pegaptanib sodium injection) Product Monograph 2008.
 49. Schmidt-Erfurth U, Bauman W, Gragoudas E, Flotte TJ, Michaud NA, Birngruber R, et al. Photodynamic therapy of experimental choroidal melanoma using lipoprotein-delivered benzoporphyrin. *Ophthalmology*. 1994;101(1):89-99. Epub 2006/12/13.

50. Brown DM, Kaiser PK, Michels M, Soubrane G, Heier JS, Kim RY, et al. Ranibizumab versus verteporfin for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med.* 2006;355(14):1432-44. Epub 2006/10/06.
51. Brown DM, Michels M, Kaiser PK, Heier JS, Sy JP, Ianchulev T. Ranibizumab versus verteporfin photodynamic therapy for neovascular age-related macular degeneration: Two-year results of the ANCHOR study. *Ophthalmology.* 2009;116(1):57-65 e5. Epub 2009/01/07.
52. Gragoudas ES, Adamis AP, Cunningham ET, Feinsod M, Guyer DR. Pegaptanib for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med.* 2004;351(27):2805-16. Epub 2006/12/14.
53. VEGF Inhibition Study in Ocular Neovascularization (VISION) Clinical Trial Group. Year 2 Efficacy Results of 2 Randomized Controlled Clinical Trials of Pegaptanib for Neovascular Age-Related Macular Degeneration. *Ophthalmology.* 2006;113(9):1508.e1-.e25.
54. Rosenfeld PJ, Brown DM, Heier JS, Boyer DS, Kaiser PK, Chung CY, et al. Ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med.* 2006;355(14):1419-31. Epub 2006/10/06.
55. Virgili G, Novielli N, Menchini F, Murro V, Giacomelli G. Pharmacological treatments for neovascular age-related macular degeneration: can mixed treatment comparison meta-analysis be useful? *Curr Drug Targets.* 2011;12(2):212-20. Epub 2010/10/06.
56. Regeneron Pharmaceuticals Inc. Clinical Study Report - VEGF Trap-Eye: Investigation of Efficacy and Safety in Wet AMD (VIEW 1)2011.
57. Bayer Schering Pharma AG. Clinical Study Report - VEGF Trap-Eye: Investigation of Efficacy and Safety in Wet AMD (View 2)2011.
58. 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;119:2537-48. Epub 2012/10/23.
59. ARVO Rafique A. Binding and Neutralization of Vascular Endothelial Growth Factor and Related Ligands by VEGF Trap, Ranibizumab and Bevacizumab. *The Association for Research in Vision and Ophthalmology (ARVO)2012.*
60. Stewart MW, Rosenfeld PJ. Predicted biological activity of intravitreal VEGF Trap. *Br J Ophthalmol.* 2008;92(5):667-8. Epub 2008/03/25.
61. Brown DM, Heier JS, Ciulla T, Benz M, Abraham P, Yancopoulos G, et al. Primary endpoint results of a phase II study of vascular endothelial growth factor trap-eye in wet age-related macular degeneration. *Ophthalmology.* 2011;118(6):1089-97. Epub 2011/06/07.
62. Fachinformation - Eylea® 40 mg/ml Injektionslösung in einer Durchstechflasche, Stand der Information 11/2012, (2012).
63. EPAR - Assessment report Eylea, Procedure No.: EMEA/H/C/002392/ (2012).
64. Company Core Data Sheet EYLEA, Aflibercept, 2 mg / 0.05 mL solution for injection (Version 05 / 30 Aug 2012), (2012).