

Dokumentvorlage, Version vom 16.03.2018

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Brolucizumab (Beovu[®])

Novartis Pharma GmbH

Modul 2

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,
zugelassene Anwendungsgebiete

Stand: 09.03.2020

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	5
2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel	5
2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels.....	6
2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete	7
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht.....	7
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete	8
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2	9
2.4 Referenzliste für Modul 2	9

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	5
Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel.....	6
Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	8
Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	8

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Aufbau von Brolucizumab	7

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AMD	Altersbedingte Makuladegeneration
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
BIOSIS	Biosciences Information Service
C	Constant
EMBASE	Excerpta Medica Database
Fab	Antigenbindendes Fragment
Fc	Kristallisierbares Fragment
H	Schwere Kette
kDa	Kilodalton
L	Leichte Kette
MEDLINE	Medical Literature Analysis and Retrieval System Online
nAMD	Neovaskuläre (feuchte) altersbedingte Makuladegeneration
PZN	Pharmazentralnummer
scFv	Single-chain antibody Fragment [<i>einzelkettiges Antikörperfragment</i>]
V	Variabel
VEGF	Vascular Endothelial Growth Factor [<i>Vaskulärer Endothelialer Wachstumsfaktor</i>]
VEGF-R	Vascular Endothelial Growth Factor Receptor [<i>VEGF-Rezeptor</i>]

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:	Brolucizumab
Handelsname:	Beovu[®]
ATC-Code:	S01LA06

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
15559977	EU/1/19/1417/001	120 mg/ml Injektionslösung in einer Fertigspritze	1 Stück
Nicht zutreffend.	EU/1/19/1417/002 ^a	120 mg/ml Injektionslösung	1 Stück
a: Keine Markteinführung in Deutschland.			

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.

Bedeutung von VEGF bei neovaskulärer altersabhängiger Makuladegeneration (nAMD)

Die altersbedingte Makuladegeneration (AMD) ist eine degenerative Erkrankung der Netzhaut (Retina). Sie betrifft die Makula, die Stelle des schärfsten Sehens in der Netzhaut, und kann zum Verlust der Sehschärfe bis hin zur Erblindung führen. Es wird zwischen zwei Formen unterschieden: die trockene AMD und die neovaskuläre (feuchte) AMD (nAMD). Die nAMD ist die seltenere, aber aggressivere Form (1).

Für das Fortschreiten der nAMD ist vor allem der vaskuläre endotheliale Wachstumsfaktor A (VEGF-A) bedeutend. Unter physiologischen Bedingungen spielt VEGF-A eine wichtige Rolle bei der Gefäßneubildung (Angiogenese), der Wundheilung sowie bei der Ausbildung von Kollateralkreisläufen in ischämischen Geweben. Ischämische oder entzündliche Bedingungen in der Netzhaut führen bei der nAMD zur Ausschüttung von VEGF-A. Dies hat eine vermehrte Gefäßneubildung (Endothelzellproliferation) und ein Einwachsen teilweise undichter Blutgefäße in die Netzhaut (Neovaskularisation und vaskuläre Leckage) zur Folge. Gewebeflüssigkeit und Blut können aus diesen undichten Blutgefäßen austreten und führen zu Schwellungen in der Netzhaut (Retinaödeme), die nachhaltig die komplexe neuronale Gewebestruktur der Retina zerstören und zu einem dauerhaften Sehkraftverlust führen können. Die Hemmung von VEGF-A ist daher derzeit der wichtigste Wirkansatz in der Behandlung der nAMD und dient dadurch der Erhaltung der Sehkraft (2, 3).

Wirkmechanismus von Brolucizumab

Brolucizumab (RTH258) ist ein humanisiertes einzelkettiges Antikörperfragment (single-chain antibody Fragment, scFv), das sich gegen VEGF-A richtet. Bei Brolucizumab sind die antigenbindenden Regionen eines neuen Anti-VEGF-Antikörpers in ein menschliches scFv-Gerüst eingebaut. Dadurch entsteht ein Antikörperfragment mit optimierten biophysikalischen Eigenschaften bei gleichzeitig hoher Bindungsaffinität zu VEGF-A (4, 5).

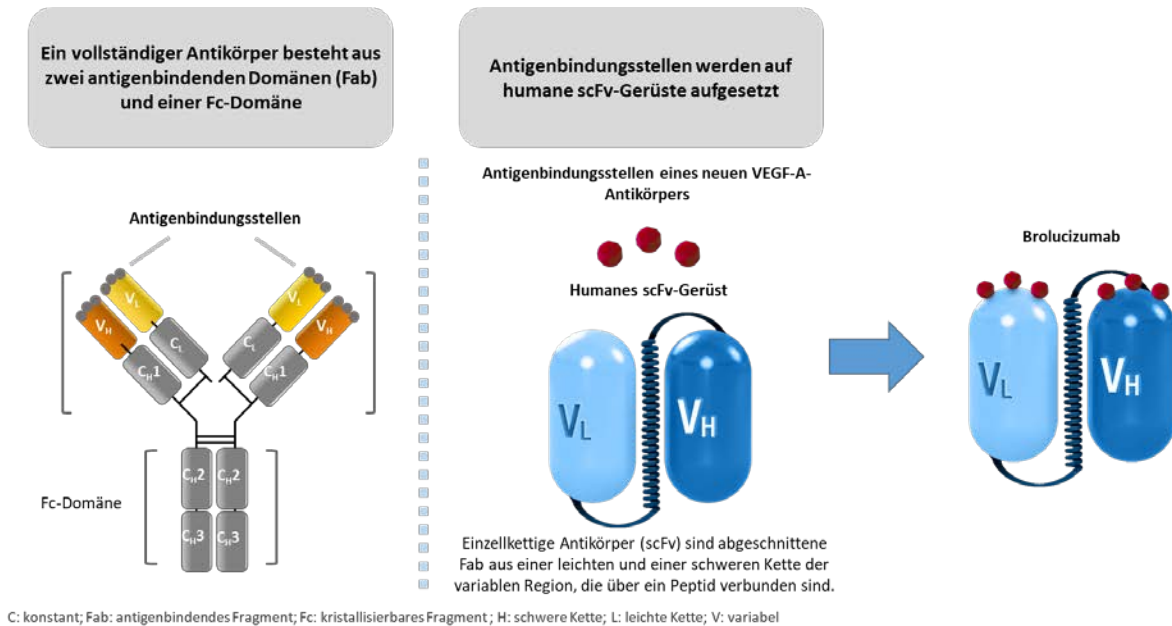


Abbildung 1: Aufbau von Brolucizumab

Brolucizumab bindet mit hoher Affinität an alle Isoformen von VEGF-A (5). So wird die Bindung von VEGF-A an die zugehörigen Rezeptoren VEGFR1 und VEGFR2 verhindert und dadurch die Angiogenese unterbunden. Dies reduziert die Neubildung von Netzhautgefäßen und vermindert die Entstehung von Retinaödemen (6, 7).

Mit seinem molekularen Gewicht von 26,6 kDa ist Brolucizumab deutlich kleiner als andere VEGF-Inhibitoren. Aufgrund des geringen molekularen Gewichtes und der guten Löslichkeit von Brolucizumab konnte es auf eine aktive Wirkstoffkonzentration von 120 mg/ml (entsprechend 6 mg/50 µl Injektionsvolumen) aufkonzentriert werden. Es stehen daher im Vergleich zu bisherigen VEGF-Inhibitoren deutlich mehr Bindungspartner zur Verfügung, die freies VEGF im Vitrius antagonisieren können. Aus präklinischen Studien geht zudem hervor, dass die geringe molekulare Größe im Vergleich zu größeren VEGF-Inhibitoren die Gewebepenetration, also die Durchdringung der Retina, erleichtern kann. Aufgrund dieser beiden Faktoren können hohe Konzentrationen am Wirkort im Auge erreicht werden. Da es keinerlei immunologisch aktive Domänen aufweist (sog. Fc-Teil), wird Brolucizumab schnell aus der systemischen Zirkulation eliminiert und es kommt dadurch nur zu einer minimalen systemischen Exposition (4, 8).

2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete

2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-3 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an. Sofern im

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein, und vergeben Sie eine Kodierung (fortlaufende Bezeichnung von „A“ bis „Z“) [Anmerkung: Diese Kodierung ist für die übrigen Module des Dossiers entsprechend zu verwenden].

Tabelle 2-3: 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
Brolucizumab wird angewendet bei Erwachsenen zur Behandlung der neovaskulären (feuchten) altersabhängigen Makuladegeneration (AMD).	nein	13.02.2020	A
a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“.			

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-3 zugrunde gelegten Quellen.

Die Angaben in Tabelle 2-3 wurden der Fachinformation von Beovu[®] entnommen (9).

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 2-4 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 2-4: 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 2-4 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.

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 des Wirkmechanismus in Abschnitt 2.1 wurde auf die Ergebnisse einer unsystematischen Literaturrecherche zurückgegriffen. Die Suche wurde in den Datenbanken MEDLINE, EMBASE und BIOSIS vorgenommen und auf Übersichtsarbeiten beschränkt. Es wurde darüber hinaus auf Primärliteratur zurückgegriffen, die in Übersichtsarbeiten identifiziert wurde, sowie auf Kongressbeiträge, die aus den relevanten Publikationen (Übersichten und Primärliteratur) identifiziert wurden.

Für Abschnitt 2.2 dieses Moduls wurde die aktuelle Fachinformation von Beovu® herangezogen (9).

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. Lang G. Altersbedingte Makuladegeneration. *Klin Monatsbl Augenheilkd.* 2003;220:R1-16.
2. Mitchell P, Liew G, Gopinath B, Wong TY. Age-related macular degeneration. *Lancet.* 2018;392(10153):1147-59.
3. Lim LS, Mitchell P, Seddon JM, Holz FG, Wong TY. Age-related macular degeneration. *Lancet.* 2012;379(9827):1728-38.
4. Escher D, Schmidt A, Steiner P. Single-chain antibody fragments in ophthalmology. *EURETINA congress, 17-20 Sep 2015; Nice, France.* 2015.
5. Tietz J, Spohn G, Schmid G, Konrad J, Jampen S, et al. Affinity and Potency of RTH258 (ESBA1008), a Novel Inhibitor of Vascular Endothelial Growth Factor A for the Treatment of Retinal Disorders. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2015;56(7).
6. Dugel PU, Jaffe GJ, Sallstig P, Warburton J, Weichselberger A, Wieland M, Singerman L. Brolicizumab Versus Aflibercept in Participants with Neovascular Age-Related Macular Degeneration: A Randomized Trial. *Ophthalmology.* 2017;124(9):1296-304.

7. Holz FG, Dugel PU, Weissgerber G, Hamilton R, Silva R, Bandello F, Larsen M, Weichselberger A, Wenzel A, Schmidt A, Escher D, Sararols L, Souied E. Single-Chain Antibody Fragment VEGF Inhibitor RTH258 for Neovascular Age-Related Macular Degeneration: A Randomized Controlled Study. *Ophthalmology*. 2016;123(5):1080-9.
8. Gaudreault J, Gunde T, Floyd H, Ellis J, Tietz J, Binggeli D, Keller B, Schmidt A, Escher D. Preclinical Pharmacology and Safety of ESBA1008, a Single-chain Antibody Fragment, Investigated as Potential Treatment for Age Related Macular Degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2012;53:Abstract 3025.
9. Novartis. Fachinformation Beovu (Stand: 02/2020). 2020.