

Dokumentvorlage, Version vom 16.03.2018

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Latanoprost/Netarsudil (Roclanda®)

Santen GmbH

Modul 2

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,
zugelassene Anwendungsgebiete

Stand: 09.12.2022

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
2 Modul 2 – allgemeine Informationen	5
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	9
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht.....	9
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete	9
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2	10
2.4 Referenzliste für Modul 2	10

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	9
Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	10

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 2-1: Struktur von Latanoprost [3]	7
Abbildung 2-2: Struktur von Netarsudil [3]	7
Abbildung 2-3: Darstellung beider Abflusswege zur Reduktion des IOP durch Latanoprost und Netarsudil [6]	8

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
EGS	European Glaucoma Society
EMA	European Medicines Agency (Europäische Arzneimittel-Agentur)
EPAR	European public assessment report
EU	Europäische Union
EVP	Episcleral venous pressure (episkleraler Venendruck)
IOP	Intraocular pressure (intraokularer Druck)
OAG	Open-angle glaucoma (Offenwinkelglaukom)
OHT	Ocular hypertension (Okuläre Hypertension)
POAG	Primary open angle glaucoma (Primäres Offenwinkelglaukom)
PZN	Pharmazentralnummer
ROCK	Rho-Kinase

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:	Latanoprost und Netarsudil
Handelsname:	Roclanda®
ATC-Code:	S01EE51 Prostaglandin-Analoga

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
18083481	EU/1/20/1502/001	50 Mikrogramm Latanoprost und 200 Mikrogramm Netarsudil (als Mesylat)	1 Flasche
18092480	EU/1/20/1502/002	50 Mikrogramm Latanoprost und 200 Mikrogramm Netarsudil (als Mesylat)	3 Flaschen

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.

Ein erhöhter intraokulärer Druck (Intraocular pressure, IOP) erhöht das Risiko für Glaukombedingte Gesichtsfeldausfälle. Darüber hinaus kann ein erhöhter IOP auch zur Schädigung des Sehnervs führen.

Bei der Fixkombination von Latanoprost mit Netarsudil (Roclanda®) handelt es sich um Augentropfen, welche einmal täglich angewendet werden. Roclanda® ist in der Europäischen Union (EU) seit dem 07.01.2021 zur Senkung des IOPs bei Erwachsenen mit primärem Offenwinkelglaukom (Primary open angle glaucoma, POAG) oder okulärer Hypertension (Ocular hypertension, OHT), bei denen eine Monotherapie mit einem Prostaglandin oder Netarsudil eine unzureichende Augeninnendrucksenkung bewirkt, zugelassen. Die beiden aktiven Substanzen Latanoprost (Abbildung 2-1) und Netarsudil (Abbildung 2-2) reduzieren den IOP, indem sie den Abfluss des Kammerwassers erhöhen. Dies erfolgt jedoch auf unterschiedliche Weise: Latanoprost ist ein Prostaglandinanalogen (eine Kopie der natürlichen Substanz Prostaglandin F2-alpha), welches den Abfluss des Kammerwassers über den Ziliarkörper (uveoskleraler Abfluss) fördert. Latanoprost stimuliert selektiv den Prostaglandin F2-alpha-Rezeptor, wodurch der Abfluss des Kammerwassers erhöht und der IOP gesenkt wird [1]. Als mögliche spezifische Wirkmechanismen werden das Remodeling der extrazellulären Matrix sowie die Regulation von Matrixmetalloproteasen angegeben. Somit wird das Gewebe durchlässiger für das Kammerwasser und die Abflussrate und/oder der Abflusswiderstand verändert [2]. Latanoprost wurde über 20 Jahre, vorrangig als Erstlinien-Monotherapie, zur Behandlung des Glaukoms eingesetzt.

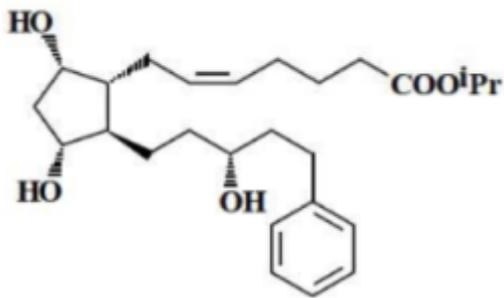


Abbildung 2-1: Struktur von Latanoprost [3]

Die Netarsudil-Komponente wurde speziell entwickelt, um den konventionellen Kammerwasserabfluss zu verbessern, indem sie auf die primäre Pathologie abzielt, die mit dem POAG assoziiert ist. Netarsudil ist ein Rho-Kinase (ROCK)-Inhibitor.

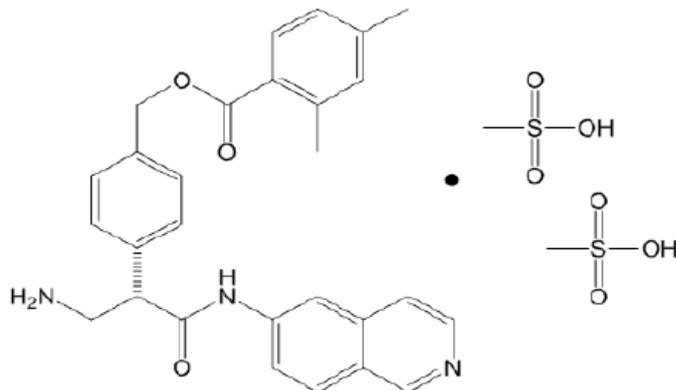


Abbildung 2-2: Struktur von Netarsudil [3]

ROCK-Inhibitoren wirken auf das subzelluläre Kompartiment des Trabekelwerks, wo sie die Aktivität der ROCK und die Interaktion von Myosin und Aktin verhindern. Dies führt zu einem Abbau der Aktin-Stressfasern und ihrer Verankerungskomplexe, zur Verringerung der Produktion fibrotischer Proteine und zur Relaxation des Trabekelwerks wodurch der Abfluss des Kammerwassers wiederhergestellt und der IOP gesenkt wird [4; 5]. Netarsudil (Rhokiinsa[®]) ist von der Europäischen Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency, EMA) zugelassen, jedoch noch nicht kommerziell in Deutschland verfügbar.

Die folgende Abbildung 2-3 zeigt das Zusammenwirken der aktiven Substanzen bei der Reduktion des IOP im Auge.

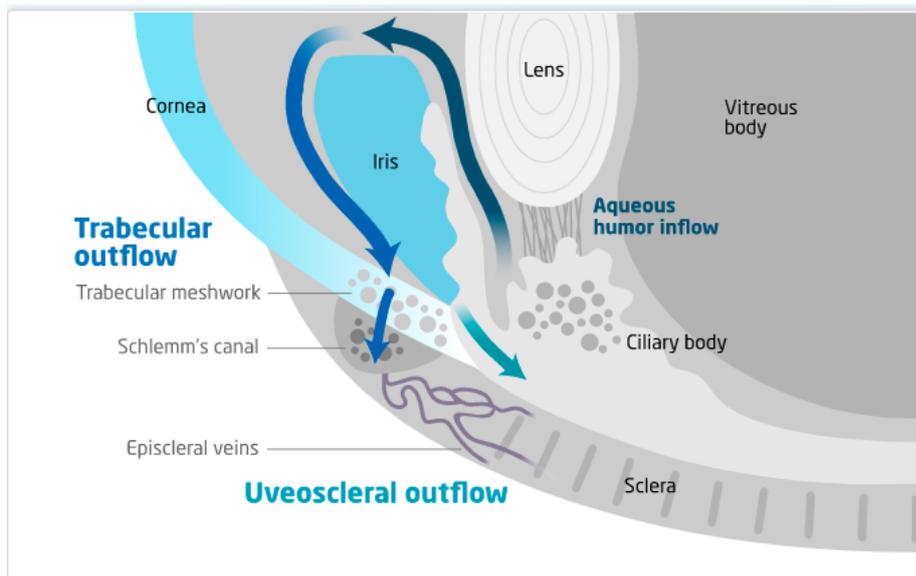


Abbildung 2-3: Darstellung beider Abflusswege zur Reduktion des IOP durch Latanoprost und Netarsudil [6]

Eine im Jahr 2020 veröffentlichte Bildgebungsstudie zeigte, dass Netarsudil den Abfluss des Kammerwassers auch im Gewebe des Trabekelwerks durch die Induktion von Phagozytose und/oder durch Modulation der Zellkommunikation im Trabekelwerk über Aktin-reiche extrazelluläre Vesikel und dünne Membrankanäle (tunneling nanotubes) beeinflusst. Diese zellulären Funktionen wirken bei der Regulation des IOP sowohl im gesunden als auch im glaukomatösen Auge zusammen [7]. Die direkte Aktivität von Netarsudil auf Zellen für den konventionellen Abfluss des Kammerwassers hat gezeigt, dass es sowohl fibrotische Krankheitsprozesse im Trabekelwerk verhindern als auch rückgängig machen kann, wodurch der IOP bei Glucocorticoid-induzierter okulärer Hypertension in der Maus, einem Modell für die Pathogenese des OAG, reduziert wird [8]. Wichtig ist auch, dass Netarsudil sowohl bei gesunden als auch bei glaukomatösen Augen nachweislich den episkleralen Venendruck (episcleral venous pressure, EVP) senkt, eine neuartige Wirkung auf den distalen Teil des konventionellen Abflussweges, der eine Untergrenze für die IOP-Senkung bildet [9-11].

Die European Glaucoma Society (EGS) klassifiziert ROCK-Inhibitoren als eine separate Gruppe von IOP-reduzierenden Substanzen, welche den Abfluss des Kammerwassers durch das Trabekelwerk und den episkleralen Venendruck verbessern [12]. Zusätzlich wurden bei der Anwendung von Netarsudil in kontrollierten klinischen Studien nur minimale systemische unerwünschte Ereignisse berichtet. Im Gegensatz zu anderen verfügbaren Glaukom-Therapien sind keine Kontraindikationen bekannt.

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 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 2-3: 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
Roclanda® wird zur Senkung von erhöhtem Augeninnendruck (IOP, Intraocular Pressure) bei erwachsenen Patienten mit primärem Offenwinkelglaukom oder okulärer Hypertension angewendet, bei denen eine Monotherapie mit einem Prostaglandin oder Netarsudil eine unzureichende Augeninnendrucksenkung bewirkt.	nein	07.01.2021	A
a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“.			

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

Die Angaben zum Anwendungsgebiet wurden der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels entnommen [13]. Das Datum der Zulassung wurde dem European public assessment report (EPAR) – Medicine Overview der EMA entnommen [14].

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.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

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	Nicht zutreffend

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.

Die Angaben in den Abschnitten 2.1 und 2.2 wurden der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels sowie öffentlich zugänglichen Fachpublikationen entnommen.

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. Patel, S. S. & Spencer, C. M. 1996. Latanoprost. A review of its pharmacological properties, clinical efficacy and tolerability in the management of primary open-angle glaucoma and ocular hypertension. *Drugs Aging*, 9, 363-78.
2. Alm, A. 2014. Latanoprost in the treatment of glaucoma. *Clin Ophthalmol*, 8, 1967-85.
3. European Medicines Agency (EMA) 2020. Assessment Report Roclanda[®].
4. Rao, P. V., Pattabiraman, P. P. & Kopczynski, C. 2017. Role of the Rho GTPase/Rho kinase signaling pathway in pathogenesis and treatment of glaucoma: Bench to bedside research. *Exp Eye Res*, 158, 23-32.
5. Lin, C.-W., Sherman, B., Moore, L. A., Laethem, C. L., Lu, D.-W., Pattabiraman, P. P., Rao, P. V., deLong, M. A. & Kopczynski, C. C. 2018. Discovery and Preclinical Development of Netarsudil, a Novel Ocular Hypotensive Agent for the Treatment of Glaucoma. *J Ocul Pharmacol Ther*, 34, 40-51.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

6. Aerie Pharmaceuticals Inc. 2021. Mechanism of Action Latanoprost and Netarsudil [Online]. Verfügbar unter: <https://rocklatan.com/hcp/mechanism-of-action/>.
7. Keller, K. E. & Kopczynski, C. 2020. Effects of Netarsudil on Actin-Driven Cellular Functions in Normal and Glaucomatous Trabecular Meshwork Cells: A Live Imaging Study. *Journal of Clinical Medicine*, 9.
8. Li, G., Lee, C., Read, A. T., Wang, K., Ha, J., Kuhn, M., Navarro, I., Cui, J., Young, K., Gorijavolu, R., Sulchek, T., Kopczynski, C. A.-O., Farsiu, S., Samples, J., Challa, P., Ethier, C. R. & Stamer, W. A.-O. 2021. Anti-fibrotic activity of a rho-kinase inhibitor restores outflow function and intraocular pressure homeostasis. LID - 10.7554/eLife.60831 [doi] LID - e60831.
9. Kazemi, A., McLaren, J. W., Kopczynski, C. C., Heah, T. G., Novack, G. D. & Sit, A. J. 2018. The Effects of Netarsudil Ophthalmic Solution on Aqueous Humor Dynamics in a Randomized Study in Humans. *J Ocul Pharmacol Ther*, 34, 380-6.
10. Kiel, J. W. & Kopczynski, C. C. 2015. Effect of AR-13324 on episcleral venous pressure in Dutch belted rabbits. *J Ocul Pharmacol Ther*, 31, 146-51.
11. Sit, A. J., Gupta, D., Kazemi, A., McKee, H., Challa, P., Liu, K. C., Lopez, J., Kopczynski, C. & Heah, T. 2021. Netarsudil Improves Trabecular Outflow Facility in Patients with Primary Open Angle Glaucoma or Ocular Hypertension: A Phase 2 Study. *Am J Ophthalmol*, 226, 262-9.
12. European Glaucoma Society (EGS) 2020. Terminology and Guidelines for Glaucoma, 5th Edition.
13. European Medicines Agency (EMA) 2022. Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels Roclanda[®] - Stand: Juli 2022. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/roclanda-epar-product-information_de.pdf.
14. European Medicines Agency (EMA) 2021. Roclanda[®]: EPAR - Medicine Overview.