

Dokumentvorlage, Version vom 16.03.2018

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Brolucizumab (Beovu[®])

Novartis Pharma GmbH

Modul 2

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zu-
gelassene Anwendungsgebiete

Stand: 21.09.2023

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	8
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht.....	8
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	9

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 2-1: Aufbau von Brolocizumab.....	8

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AMD	altersabhängige Makuladegeneration
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
CDR	komplementaritätsbestimmende Regionen (Complementary-Determining Regions)
DMÖ	diabetisches Makulaödem
EU	Europäische Union
Fab	antigenbindendes Fragment
F _c	kristallisierbare Fragment-Domäne
kDa	Kilodalton
mg	Milligramm
ml	Milliliter
MNV	makuläre Neovaskularisation
nAMD	neovaskuläre altersabhängige Makuladegeneration
PGF	Plazenta-Wachstumsfaktor (placental growth factor)
PZN	Pharmazentralnummer
scFv	einzelkettiges Fragment der variablen Region (single chain variable fragment)
VEGF	vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor (vascular endothelial growth factor)
µl	Mikroliter

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.

Hinweis: Zur besseren Lesbarkeit der Texte wird bei Personenbezeichnungen und personenbezogenen Hauptwörtern die männliche Form verwendet. Entsprechende Begriffe gelten im Sinne der Gleichbehandlung grundsätzlich für alle Geschlechter und implizieren keinesfalls eine Präferenz oder Wertung.

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

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
15559977	EU/1/19/1417/001	120 mg/ml (19,8 mg in 0,165 ml Lösung) Injektionslösung in einer Fertigspritze	1 Stück
Nicht zutreffend.	EU/1/19/1417/002 ^a	120 mg/ml (27,6 mg in 0,23 ml Lösung) Injektionslösung in einer Durchstechflasche	1 Stück
a: Keine Vermarktung in der EU.			

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.

Die altersabhängige Makuladegeneration (AMD) ist eine degenerative Erkrankung der Netzhaut (Retina). Sie betrifft überwiegend die Makula, die Stelle des schärfsten Sehens in der Netzhaut, und kann unbehandelt zum Verlust der Sehschärfe bis hin zur Erblindung führen. Im späten Stadium der AMD wird zwischen zwei Formen unterschieden: der atrophischen (trockenen) AMD und der neovaskulären (feuchten) AMD (nAMD). Die nAMD ist die aggressivere der beiden Formen, da sie schneller fortschreitet und somit früher zum Visusverlust führen kann (1).

Pathogenese der nAMD und Rolle des vaskulären endothelialen Wachstumsfaktors (VEGF)

Die AMD ist eine heterogene Erkrankung, die durch ein Zusammenspiel aus Alterungsprozessen, genetischer Prädisposition und Umwelteinflüssen entsteht (2). Trotz großer Fortschritte in der Forschung sind die komplexen Zusammenhänge der zugrundeliegenden Krankheitsmechanismen noch nicht vollständig geklärt (3). Sie umfassen unter anderem eine altersbedingte Störung der retinalen Homöostase, einen gestörten Lipidstoffwechsel, Ablagerungen in der extrazellulären Matrix (Drusen), oxidativen Stress und Entzündungsprozesse. Letztlich führen diese pathologischen Veränderungen im Auge dazu, dass die retinalen Zellen in der Makula nicht mehr mit ausreichend Nährstoffen sowie Sauerstoff versorgt werden. Das führt zum allmählichen Zelltod des retinalen Pigmentepithels sowie der Photorezeptoren und somit zum Verlust der Sehkraft (3).

Bei der AMD kann es zusätzlich zu den oben genannten Vorgängen zu einem pathologischen Wachstum von Blutgefäßen im äußeren Bereich der Retina, im subretinalen Bereich oder im subretinalen Pigmentepithelbereich kommen. Durch diese sogenannte makuläre Neovaskularisation (MNV) unterscheidet sich die nAMD von der trockenen AMD (2, 3). Die MNV kann als „Reparaturversuch“ angesehen werden, um die retinalen Zellen weiterhin mit Sauerstoff und Nährstoffen zu versorgen (3). Bleibt die pathologische Neovaskularisation unbehandelt, kommt es zu Blutungen und Exsudaten im retinalen Bereich, da die eingewachsenen Blutgefäße unangereift und undicht sind (2). Dies führt zu einer nachhaltigen Zerstörung der komplexen neuronalen Gewebestruktur der Retina und hat eine rapide Verschlechterung der Sehkraft zur Folge (1).

Als bedeutender Mediator der pathologischen Neovaskularisation wurde der vaskuläre endotheliale Wachstumsfaktor A (VEGF-A) identifiziert (4, 5). Der VEGF-A ist ein Glykoprotein und gehört neben dem VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D und dem Plazenta-Wachstumsfaktor (PGF) zur Familie der VEGF, welche an VEGF-Rezeptoren binden (5). Unter physiologischen Bedingungen ist VEGF-A unter anderem wichtig für die Gefäßneubildung (Angiogenese) und Wundheilung (6). Ischämische oder entzündliche Bedingungen in der Netzhaut führen bei der nAMD zur vermehrten Ausschüttung von VEGF-A und somit zur pathologischen Neubildung von Blutgefäßen im retinalen Bereich (7, 8). Die Hemmung von VEGF-A ist derzeit einer der wichtigsten Wirkansätze in der Behandlung der nAMD und dient der Erhaltung der Sehkraft (3).

Wirkmechanismus von Brolucizumab

Brolucizumab ist das einzelkettige Fragment der variablen Region (scFv) eines humanisierten monoklonalen Antikörpers, das sich gegen VEGF-A richtet. Ein scFv besteht aus einer leichten und einer schweren Kette der variablen Region eines Antikörpers (Fab-Domäne), die über einen flexiblen Linker verbunden sind. Im Vergleich zu einem vollständigen Antikörper fehlt bei einem scFv die kristallisierbare Fragment-Domäne (F_c-Domäne) (Abbildung 2-1). Obwohl die F_c-Domäne fehlt, bleibt die Fähigkeit, Antigene zu binden und zu neutralisieren, vollständig erhalten. Zusätzlich führt das Fehlen der F_c-Domäne zu einer kompakten Molekülgröße, was pharmakokinetische Vorteile bringt (9).

Bei Brolucizumab sind die Antigenbindungsstellen eines neuen Anti-VEGF-Antikörpers in ein menschliches scFv-Gerüst eingebaut. Dadurch entsteht ein humanisiertes Antikörperfragment mit optimierten biophysikalischen Eigenschaften wie hoher Löslichkeit und Stabilität bei gleichzeitig hoher Bindungsaffinität zu VEGF-A (10, 11).

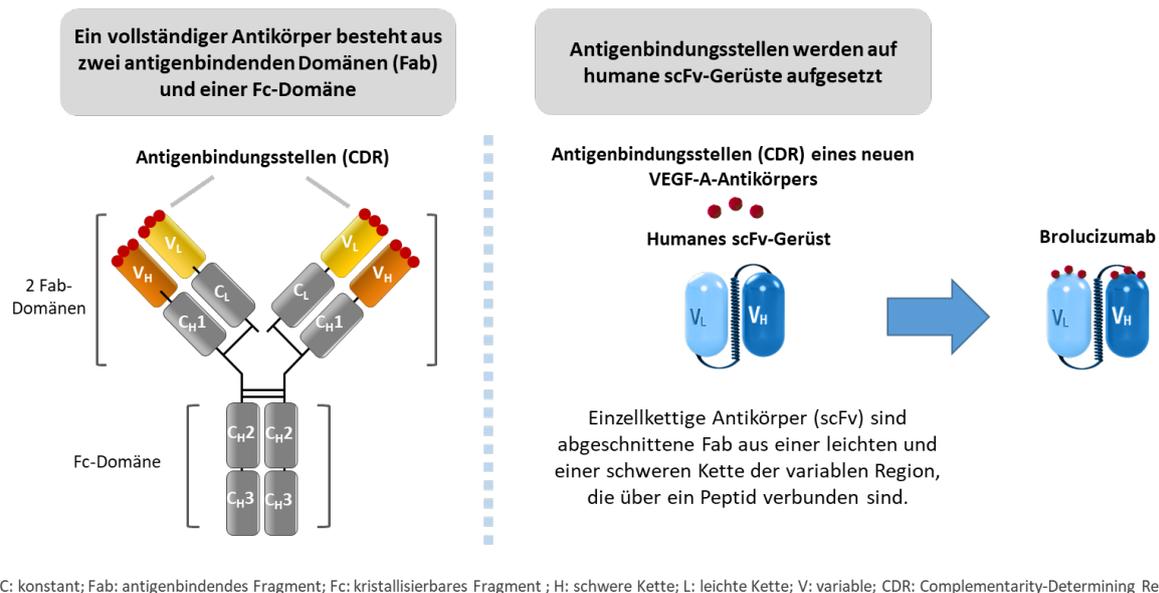


Abbildung 2-1: Aufbau von Brolucizumab

Brolucizumab bindet mit hoher Affinität an alle Isoformen von VEGF-A. So wird die Bindung von VEGF-A an die zugehörigen VEGF-Rezeptoren verhindert und dadurch die Angiogenese unterbunden (10). Dies reduziert die Neubildung von Netzhautgefäßen und vermindert die Entstehung von Retinaödemem (3, 12, 13).

Mit seinem molekularen Gewicht von 26 kDa ist Brolucizumab deutlich kompakter als andere VEGF-Inhibitoren wie z. B. Aflibercept (115 kDa) (12). Aufgrund des geringen molekularen Gewichtes und der guten Löslichkeit von Brolucizumab konnte seine aktive Wirkstoffkonzentration auf 120 mg/ml (entsprechend 6 mg/50 µl Injektionsvolumen) erhöht werden. 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 (Fc-Domäne), wird Brolucizumab schnell aus der systemischen Zirkulation eliminiert, wodurch es nur zu einer minimalen systemischen Exposition kommt (10, 14).

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
Beovu wird angewendet bei Erwachsenen zur Behandlung der neovaskulären (feuchten) altersabhängigen Makuladegeneration (AMD) (siehe Abschnitt 5.1).	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 (15).

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
Beovu wird angewendet bei Erwachsenen zur Behandlung einer Visusbeeinträchtigung infolge eines diabetischen Makulaödems (DMÖ) (siehe Abschnitt 5.1).	28.03.2022

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.

Die in Tabelle 2-4 genannten Informationen stammen aus der Fachinformation von Beovu[®] und aus dem Zulassungsbescheid der Europäischen Kommission vom 28.03.2022 für das Anwendungsgebiet der DMÖ (15, 16).

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 zum ATC-Code und die Informationen zu den Packungsgrößen in Abschnitt 2.1.1 entstammen der Fachinformation zu Beovu[®] (15) sowie internen Quellen von Novartis. Die Beschreibung des Wirkmechanismus in Abschnitt 2.1.2 erfolgte auf Basis der vorhandenen Literatur.

Die Angaben in Abschnitt 2.2 zu den Anwendungsgebieten in Deutschland beruhen auf der Fachinformation von Beovu[®] (15).

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. Stahl A. The Diagnosis and Treatment of Age-Related Macular Degeneration. Dtsch Arztebl Int. 2020;117(29-30):513-20.
2. Keenan TDL, Cukras CA, Chew EY. Age-Related Macular Degeneration: Epidemiology and Clinical Aspects. In: Chew EY, Swaroop A, (Hrsg.). Age-related Macular Degeneration: From Clinic to Genes and Back to Patient Management. Cham: Springer International Publishing; 2021. S. 1-31.
3. Fleckenstein M, Keenan TDL, Guymer RH, Chakravarthy U, Schmitz-Valckenberg S, Klaver CC, et al. Age-related macular degeneration. Nat Rev Dis Primers. 2021;7(1):31.
4. Campochiaro PA. Molecular pathogenesis of retinal and choroidal vascular diseases. Progress in Retinal and Eye Research. 2015;49:67-81.
5. Uemura A, Fruttiger M, D'Amore PA, De Falco S, Jousseaume AM, Sennlaub F, et al. VEGFR1 signaling in retinal angiogenesis and microinflammation. Prog Retin Eye Res. 2021;84:100954.
6. Peach CJ, Mignone VW, Arruda MA, Alcobia DC, Hill SJ, Kilpatrick LE, et al. Molecular Pharmacology of VEGF-A Isoforms: Binding and Signalling at VEGFR2. Int J Mol Sci. 2018;19(4).
7. Zhang Y, Wong WT. Innate Immunity in Age-Related Macular Degeneration. In: Chew EY, Swaroop A, (Hrsg.). Age-related Macular Degeneration: From Clinic to Genes and Back to Patient Management. Cham: Springer International Publishing; 2021. S. 121-41.
8. Edwards M, Luty GA. Bruch's Membrane and the Choroid in Age-Related Macular Degeneration. In: Chew EY, Swaroop A, (Hrsg.). Age-related Macular Degeneration: From Clinic to Genes and Back to Patient Management. Cham: Springer International Publishing; 2021. S. 89-119.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

9. Nguyen QD, Das A, Do DV, Dugel PU, Gomes A, Holz FG, et al. Brolucizumab: Evolution through Preclinical and Clinical Studies and the Implications for the Management of Neovascular Age-Related Macular Degeneration. *Ophthalmology*. 2020;127(7):963-76.
10. Escher D, Schmidt A, Steiner P. Single-chain antibody fragments in ophthalmology. EURETINA congress, 17-20 Sep 2015; Nice, France.2015.
11. 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).
12. Dugel PU, Jaffe GJ, Sallstig P, Warburton J, Weichselberger A, Wieland M, et al. Brolucizumab Versus Aflibercept in Participants with Neovascular Age-Related Macular Degeneration: A Randomized Trial. *Ophthalmology*. 2017;124(9):1296-304.
13. Holz FG, Dugel PU, Weissgerber G, Hamilton R, Silva R, Bandello F, et al. Single-Chain Antibody Fragment VEGF Inhibitor RTH258 for Neovascular Age-Related Macular Degeneration: A Randomized Controlled Study. *Ophthalmology*. 2016;123(5):1080-9.
14. Gaudreault J, Gunde T, Floyd HS, Ellis J, Tietz J, Binggeli D, et al. 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.
15. Novartis Europharm Limited. Fachinformation (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels/SmPC) Beovu® 120 mg/ml Injektionslösung in einer Fertigspritze Beovu® 120 mg/ml Injektionslösung. Stand: Juli 2023. 2023.
16. Europäische Kommission. Durchführungsbeschluss der Kommission vom 28.3.2022 über die Änderung der mit dem Beschluss C(2020) 947(final) erteilten Zulassung des Humanarzneimittels "Beovu - Brolucizumab". 2022.