

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: 22.04.2022

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 Brolucizumab.....	8

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AMD	altersabhängige Makuladegeneration
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
CDR	Antigenbindungsstellen (Complementarity-Determining Regions)
DMÖ	diabetisches Makulaödem
DR	diabetische Retinopathie
Fa	antigenbindendes Fragment
Fc	kristallisierbares Fragment
kDa	Kilodalton
µl	Mikroliter
mg	Milligramm
ml	Milliliter
PGF	Plazenta-Wachstumsfaktor (Placental Growth Factor)
PZN	Pharmazentralnummer
scFv	einzelkettiges variables Antikörperfragment (single-chain variable antibody fragment)
VEGF	vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor (vascular endothelial growth factor)
z. B.	Zum Beispiel

2 Modul 2 – allgemeine Informationen

Modul 2 enthält folgende Informationen:

- Allgemeine Angaben über das zu bewertende Arzneimittel (Abschnitt 0)
- 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 0 und 2.2 getroffenen Aussagen sind zu begründen. Die Quellen (z. B. Publikationen), die für die Aussagen herangezogen werden, sind in Abschnitt 0 (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.

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

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.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

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 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.

Brolucizumab ist angezeigt zur Behandlung von Patienten mit Visusbeeinträchtigung infolge eines diabetischen Makulaödems (DMÖ) und wird durch intravitreale Injektionen verabreicht (1). Das DMÖ stellt eine Manifestation der diabetischen Retinopathie (DR) bei Patienten mit Diabetes mellitus dar. Es betrifft die Makula, die Stelle des schärfsten Sehens in der Retina (Netzhaut) und kann zur Beeinträchtigung der Sehschärfe bis hin zur Erblindung führen (2).

Bedeutung des VEGF beim diabetischen Makulaödem (DMÖ)

Die Entstehung eines DMÖ ist multifaktoriell und bedingt durch pathophysiologische Gefäßveränderungen, die durch die chronische Hyperglykämie und weitere metabolische Veränderungen bei einer Diabetes mellitus Erkrankung verursacht werden. Es werden Signalkaskaden aktiviert, die unter anderem zu Mikroaneurysmen, vaskulären Entzündungen, Neurodegeneration und retinaler Hypoxie führen. Die genaue Pathophysiologie eines DMÖ ist noch nicht vollständig aufgeklärt, jedoch wurde der vaskuläre endotheliale Wachstumsfaktor A (VEGF-A) als einer der Hauptfaktoren identifiziert (3, 4).

Der VEGF-A (oft VEGF genannt) 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, 6). Unter physiologischen Bedingungen ist VEGF-A unter anderem wichtig für die Gefäßneubildung (Angiogenese), Wundheilung und Vasodilatation (5, 7). Durch oxidativen Stress und entzündliche Reaktionen bei einer Diabetes mellitus Erkrankung werden der VEGF-A und weitere Zytokine vermehrt in der Retina freigesetzt (3, 4). Bei einem DMÖ verursacht die gesteigerte retinale Ausschüttung des VEGF-A eine pathologische Proliferation von retinalen Endothelzellen sowie eine erhöhte vaskuläre Permeabilität. In Folge wird die Blut-Retina-Schranke beschädigt, welche die retinalen Strukturen vom Gefäßsystem abgrenzt. Somit treten Flüssigkeit, Plasmaproteine und Lipide in die Retina aus. Diese führen zu Schwellungen sowie harten Exsudaten (3, 4, 8). Befindet sich

die Flüssigkeitsansammlung im Zentrum der Makula, wird dies als DMÖ mit fovealer Beteiligung bezeichnet (2).

Funatsu et al. (9) konnten in einer Studie zeigen, dass die VEGF-Konzentration in der Glaskörperflüssigkeit bei DMÖ-Patienten im Vergleich zu nicht diabetischen Patienten mit okularen Erkrankungen signifikant erhöht ist. Außerdem hatten sie festgestellt, dass der VEGF-Spiegel mit der Retinadicke in der Fovea korreliert. In einer weiteren Studie von Funatsu et al. (10) wurde die Konzentration des VEGF im Kammerwasser von Patienten mit Diabetes mellitus gemessen. Dabei wurde gezeigt, dass die Höhe des VEGF-Spiegels signifikant mit der Schwere eines DMÖ korreliert. Dies unterstreicht die maßgebliche Rolle des VEGF in der Pathophysiologie des DMÖ und seine Eignung als Target-Molekül zur Pharmakotherapie.

Arzneimittel, die gegen VEGF gerichtet sind, sind derzeit die Therapie erster Wahl bei DMÖ-Patienten mit fovealer Beteiligung (11). In der EU sind die beiden VEGF-Inhibitoren Aflibercept und Ranibizumab zur Behandlung eines DMÖ bereits seit mehreren Jahren zugelassen und ihre überlegene Wirksamkeit im Vergleich zur Laser-Therapie wurde in großen randomisierten klinischen Studien nachgewiesen (12-18). Brolucizumab ist ein weiteres Arzneimittel, das sich gegen VEGF richtet und bietet DMÖ-Patienten eine zusätzliche Behandlungsoption (1).

Wirkmechanismus von Brolucizumab

Brolucizumab (RTH258) 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 (Fc-Domäne) (Abbildung 2-1). Obwohl die Fc-Domäne fehlt, bleibt die Fähigkeit Antigene zu binden und zu neutralisieren vollständig erhalten. Zusätzlich führt das Fehlen der Fc-Domäne zu einer sehr geringen Molekülgröße, was pharmakokinetische Vorteile bringt (19).

Bei Brolucizumab sind die Antigenbindungsstellen des 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 (20, 21).

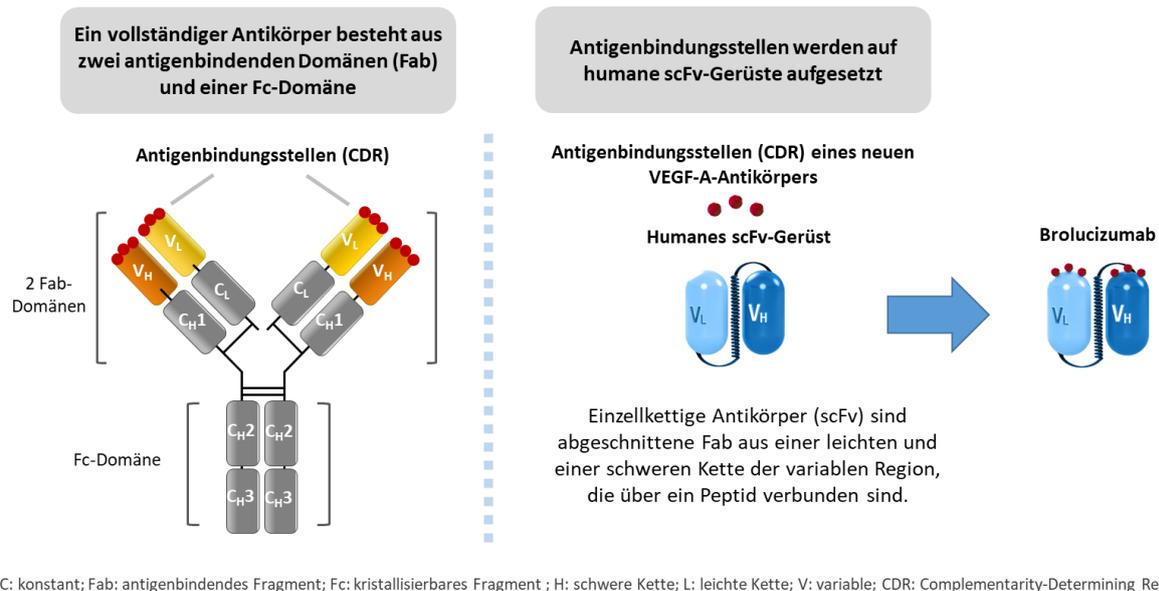


Abbildung 2-1: Aufbau von Brolucizumab

Brolucizumab bindet mit hoher Affinität an alle Isoformen von VEGF-A und verhindert die Bindung von VEGF-A an die zugehörigen VEGF-Rezeptoren (20). Durch eine VEGF-Inhibition wird die Angiogenese und schließlich die Entstehung von Retinaödemen verringert (16, 22).

Mit seinem molekularen Gewicht von 26 kDa ist Brolucizumab deutlich kleiner als andere VEGF-Inhibitoren wie z. B. Ranibizumab (48 kDa) oder Aflibercept (115 kDa) (23). 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. 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 und es kommt dadurch nur zu einer minimalen systemischen Exposition (20, 24).

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].

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

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 einer Visusbeeinträchtigung infolge eines diabetischen Makulaödems (DMÖ) (siehe Abschnitt 5.1).	nein	28.03.2022	B
a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“.			

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

Die in Tabelle 2-3 genannten Informationen stammen aus der Fachinformation von Brolicizumab und aus dem Zulassungsbescheid der Europäischen Kommission vom 28.03.2022 für das vorliegende Anwendungsgebiet (1, 25).

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 der neovaskulären (feuchten) altersabhängigen Makuladegeneration (AMD) (siehe Abschnitt 5.1).	13.02.2020

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 Angaben in Tabelle 2-4 wurden der Fachinformation von Beovu® entnommen (1).

2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2

Erläutern Sie an dieser Stelle das Vorgehen zur Identifikation der im Abschnitt 0 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 Brolocizumab (1) 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 Brolocizumab (1) und auf dem Zulassungsbescheid der Europäischen Kommission (25).

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. Novartis Europharm Limited. Fachinformation (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels/SmPC) Beovu® Injektionslösung in einer Fertigspritze. Beovu® Injektionslösung. Stand: März 2022. 2022.
2. Spital G. Therapie des diabetischen Makulaödems. *Der Diabetologe*. 2018;14(8):577-89.
3. Tan GS, Cheung N, Simo R, Cheung GC, Wong TY. Diabetic macular oedema. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2017;5(2):143-55.
4. Romero-Aroca P, Baget-Bernaldiz M, Pareja-Rios A, Lopez-Galvez M, Navarro-Gil R, Verges R. Diabetic Macular Edema Pathophysiology: Vasogenic versus Inflammatory. *J Diabetes Res*. 2016;2016:2156273.
5. Melincovici CS, Boşca AB, Şuşman S, Mărginean M, Mişu C, Istrate M, et al. Vascular endothelial growth factor (VEGF) - key factor in normal and pathological angiogenesis. *Rom J Morphol Embryol*. 2018;59(2):455-67.
6. Zhang X, Zeng H, Bao S, Wang N, Gillies MC. Diabetic macular edema: new concepts in patho-physiology and treatment. *Cell & Bioscience*. 2014;4(1):27.
7. Apte RS, Chen DS, Ferrara N. VEGF in Signaling and Disease: Beyond Discovery and Development. *Cell*. 2019;176(6):1248-64.
8. Haritoglou C, Maier M, Neubauer AS, Augustin AJ. Current concepts of pharmacotherapy of diabetic macular edema. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*. 2020;21(4):467-75.
9. Funatsu H, Yamashita H, Sakata K, Noma H, Mimura T, Suzuki M, et al. Vitreous Levels of Vascular Endothelial Growth Factor and Intercellular Adhesion Molecule 1 Are Related to Diabetic Macular Edema. *Ophthalmology*. 2005;112(5):806-16.
10. Funatsu H, Yamashita H, Noma H, Mimura T, Yamashita T, Hori S. Increased levels of vascular endothelial growth factor and interleukin-6 in the aqueous humor of diabetics with macular edema. *Am J Ophthalmol*. 2002;133(1):70-7.

11. Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft (DOG), Retinologische Gesellschaft e. V. (RG), Berufsverband der Augenärzte Deutschlands e. V. (BVA). [Statement of the German Ophthalmological Society, the Retinological Society and the Professional Association of Ophthalmologists in Germany on treatment of diabetic macular edema: Situation August 2019]. *Ophthalmologie*. 2020;117(3):218-47.
12. Heier JS, Korobelnik JF, Brown DM, Schmidt-Erfurth U, Do DV, Midena E, et al. Intravitreal Aflibercept for Diabetic Macular Edema: 148-Week Results from the VISTA and VIVID Studies. *Ophthalmology*. 2016;123(11):2376-85.
13. Mitchell P, Bandello F, Schmidt-Erfurth U, Lang GE, Massin P, Schlingemann RO, et al. The RESTORE study: ranibizumab monotherapy or combined with laser versus laser monotherapy for diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 2011;118(4):615-25.
14. Nguyen QD, Brown DM, Marcus DM, Boyer DS, Patel S, Feiner L, et al. Ranibizumab for diabetic macular edema: results from 2 phase III randomized trials: RISE and RIDE. *Ophthalmology*. 2012;119(4):789-801.
15. Diabetic Retinopathy Clinical Research Network (DRCR.net), Wells JA, Glassman AR, Ayala AR, Jampol LM, Aiello LP, et al. Aflibercept, bevacizumab, or ranibizumab for diabetic macular edema. *N Engl J Med*. 2015;372(13):1193-203.
16. Brown DM, Nguyen QD, Marcus DM, Boyer DS, Patel S, Feiner L, et al. Long-term outcomes of ranibizumab therapy for diabetic macular edema: the 36-month results from two phase III trials: RISE and RIDE. *Ophthalmology*. 2013;120(10):2013-22.
17. European Medicines Agency. Lucentis - Ranibizumab. 2021 [Zugriff am 19.05.2021].
Abrufbar unter: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/lucentis#authorisation-details-section>.
18. European Medicines Agency. Eylea - Aflibercept. 2021 [Zugriff am 19.05.2021].
Abrufbar unter: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/eylea>.
19. 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.
20. Escher D, Schmidt A, Steiner P. Single-chain antibody fragments in ophthalmology. EURETINA congress, 17-20 Sep 2015; Nice, France.2015.
21. Tietz J, Spohn G, Schmid G, Konrad J, Jampen S, Maurer P, et al. Affinity and Potency of RTH258 (ESBA1008), a Novel Inhibitor of Vascular Endothelial Growth Factor A for the Treatment of Retinal Disorders. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. 2015;56(7).
22. Campochiaro PA, Aiello LP, Rosenfeld PJ. Anti-Vascular Endothelial Growth Factor Agents in the Treatment of Retinal Disease: From Bench to Bedside. *Ophthalmology*. 2016;123(10S):S78-S88.
23. 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.
24. 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.
25. 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.