

Dokumentvorlage, Version vom 16.03.2018

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Bimekizumab (Bimzelx[®])

UCB Pharma GmbH

Modul 2

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,
zugelassene Anwendungsgebiete

Stand: 16.05.2024

Inhaltsverzeichnis

| | Seite |
|--|----------|
| Tabellenverzeichnis | 2 |
| Abbildungsverzeichnis | 3 |
| Abkürzungsverzeichnis | 4 |
| 2 Modul 2 – allgemeine Informationen | 5 |
| 2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel | 6 |
| 2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel | 6 |
| 2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels..... | 7 |
| 2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete | 10 |
| 2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht..... | 10 |
| 2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete | 10 |
| 2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2 | 11 |
| 2.4 Referenzliste für Modul 2 | 12 |

Tabellenverzeichnis

| | Seite |
|---|--------------|
| Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel | 6 |
| Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel..... | 6 |
| Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht | 10 |
| Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels | 11 |

Abbildungsverzeichnis

| | Seite |
|--|--------------|
| Abbildung 2-1: Wirkmechanismus von Bimekizumab..... | 8 |
| Abbildung 2-2: IL-17A/IL-17F vermittelte Signalkaskade | 9 |

Abkürzungsverzeichnis

| Abkürzung | Bedeutung |
|------------------|---|
| AAA | Poly(A)-Schwanz aus Adenin-Nukleotiden |
| ACT1 | Aktin |
| AS | ankylosierende Spondylitis |
| ATC-Code | Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code |
| axSpA | axiale Spondyloarthritis |
| bzw. | beziehungsweise |
| CRP | C-reaktives Protein |
| DMARDs | krankheitsmodifizierende Antirheumatika (Disease-Modifying Antirheumatic Drugs) |
| GmbH | Gesellschaft mit beschränkter Haftung |
| HS | Hidradenitis suppurativa |
| IgG1 | Immunglobulin G1 |
| IL | Interleukin |
| IL-17R | Interleukin-17-Rezeptor |
| inkl. | inklusive |
| mg | Milligramm |
| mRNA | Boten-Ribonukleinsäure (messenger Ribonucleic Acid) |
| MRT | Magnetresonanztomographie |
| MTX | Methotrexat |
| NF- κ B | Nuclear Factor 'kappa-light-chain-enhancer' of activated B-cells |
| nr-axSpA | nicht-röntgenologische axiale Spondyloarthritis |
| NSARs/NSAIDs | nicht-steroidale Antirheumatika (Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs) |
| PsA | Psoriasis-Arthritis |
| PZN | Pharmazentralnummer |
| SEFIR | Similar Expression to Fibroblast growth factor genes/Interleukin-17 Receptor |
| TRAF | Tumornekrosefaktor Rezeptor-assoziiierter Faktor |
| u. a. | unter anderem |
| z. B. | zum Beispiel |

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.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

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: | Bimekizumab |
| Handelsname: | Bimzelx® |
| ATC-Code: | L04AC21 |

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 |
|----------------------------------|-------------------------|--------------------------|--------------------------|
| 18193229 | EU/1/21/1575/001 | 160 mg pro Fertigspritze | 1 Fertigspritze |
| 18193241 | EU/1/21/1575/005 | 160 mg pro Fertigpen | 1 Fertigpen |
| 17177470 | EU/1/21/1575/002 | 160 mg pro Fertigspritze | 2 Fertigspritzen |
| 17177493 | EU/1/21/1575/006 | 160 mg pro Fertigpen | 2 Fertigpens |
| 18193235 | EU/1/21/1575/003 | 160 mg pro Fertigspritze | 3 (3 x 1) Fertigspritzen |
| 18193258 | EU/1/21/1575/007 | 160 mg pro Fertigpen | 3 (3 x 1) Fertigpens |
| 17177487 | EU/1/21/1575/004 | 160 mg pro Fertigspritze | 4 (2 x 2) Fertigspritzen |
| 17177501 | EU/1/21/1575/008 | 160 mg pro Fertigpen | 4 (2 x 2) Fertigpens |

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.

Bimekizumab ist für die folgenden Anwendungsgebiete zugelassen (1):

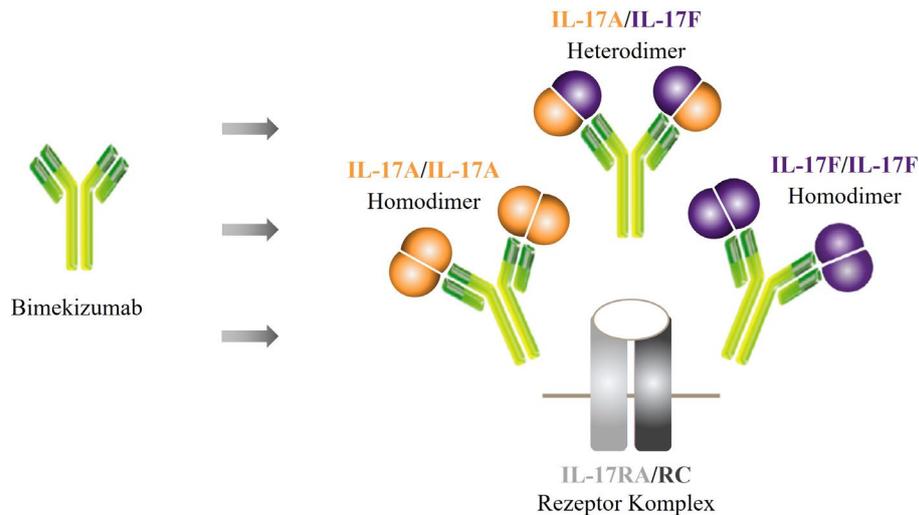
- Bimekizumab wird angewendet zur Behandlung erwachsener Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine systemische Therapie infrage kommen.
- Bimekizumab wird allein oder in Kombination mit Methotrexat (MTX) zur Behandlung erwachsener Patienten mit aktiver Psoriasis-Arthritis (PsA) angewendet, die auf ein oder mehrere krankheitsmodifizierende Antirheumatika (Disease-Modifying Antirheumatic Drugs, DMARDs) unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben.
- Bimekizumab wird angewendet zur Behandlung erwachsener Patienten mit aktiver axialer Spondyloarthritis (axSpA), unterteilt in: erwachsene Patienten mit aktiver nicht-röntgenologischer axialer Spondyloarthritis (nr-axSpA) mit objektiven Anzeichen einer Entzündung, nachgewiesen durch erhöhtes C-reaktives Protein (CRP) und/oder Magnetresonanztomografie (MRT), die auf nicht-steroidale Antirheumatika (NSARs oder Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs, NSAIDs) unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben und erwachsene Patienten mit aktiver ankylosierender Spondylitis (AS, röntgenologische axiale Spondyloarthritis), die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben.
- Bimekizumab wird angewendet zur Behandlung erwachsener Patienten mit aktiver mittelschwerer bis schwerer Hidradenitis suppurativa (Acne inversa), die auf eine konventionelle systemische HS-Therapie unzureichend angesprochen haben.

Das vorliegende Dossier bezieht sich auf das Anwendungsgebiet Hidradenitis suppurativa (HS). Daher wird im Folgenden der Wirkmechanismus von Bimekizumab in Bezug auf dieses Anwendungsgebiet beschrieben.

Einzigartiger Wirkmechanismus von Bimekizumab

Bimekizumab ist ein rekombinanter, humanisierter, monoklonaler Immunglobulin G1 (IgG1)-Antikörper mit zwei identischen Antigen-bindenden Regionen, der spezifisch und mit hoher Potenz an die proinflammatorischen Zytokine Interleukin (IL)-17A und IL-17F bindet und diese neutralisiert (1).

Bimekizumab neutralisiert somit als erster monoklonaler Antikörper die biologische Funktion der IL-17A und IL-17F Homodimere sowie der IL-17A/IL-17F Heterodimere (Abbildung 2-1) (2, 3).



Quelle: UCB Pharma GmbH

Abbildung 2-1: Wirkmechanismus von Bimekizumab

Der Antikörper Bimekizumab neutralisiert sowohl IL-17A und IL-17F Homodimere, als auch IL-17A/IL-17F Heterodimere.

IL-17A: Interleukin 17A, **IL-17F:** Interleukin 17F, **IL-17RA/RC:** IL-17-Rezeptor A/Rezeptor C.

Im Gegensatz dazu bindet der bisher zur Therapie der HS zugelassene IL-17-Inhibitor Secukinumab ausschließlich das Zytokin IL-17A und blockiert damit die biologische Funktion von IL-17A-Homodimeren und IL-17A/IL-17F-Heterodimeren (4), nicht aber die der IL-17F-Homodimere.

Rolle von IL-17A und IL-17F bei der Pathogenese der HS

Die pro-inflammatorischen Zytokine IL17-A und IL17-F sind, basierend auf bisherigen Erkenntnissen, wichtige Mediatoren des Entzündungsgeschehens bei HS.

Bei HS-Patientinnen und -Patienten kann eine erhöhte zelluläre Expression von IL-17A und IL-17F nachgewiesen werden: Sowohl die Konzentration von IL-17A und IL-17F als auch die Anzahl IL-17A- und IL-17F-produzierender Zellen sind in Gewebeproben von HS-Läsionen erhöht (5-7).

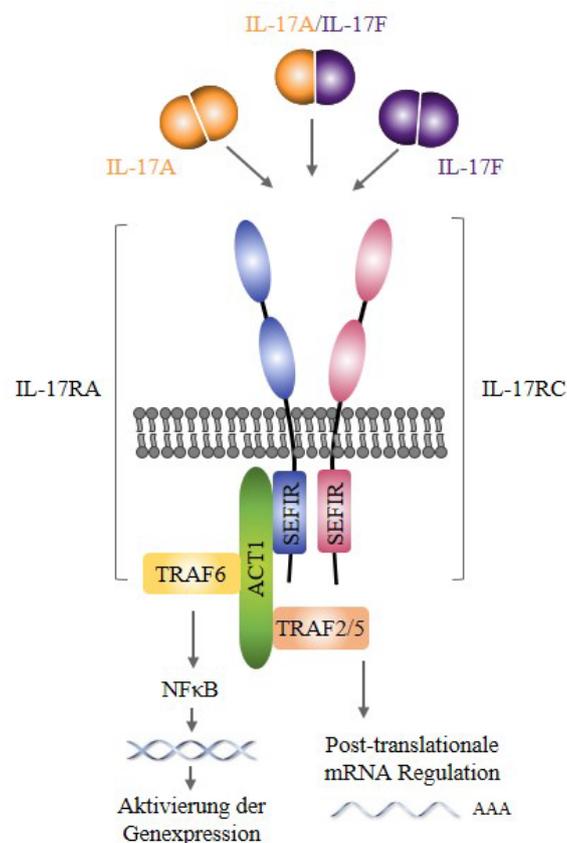
IL-17A und IL-17F werden von denselben Immunzellarten exprimiert und wirken synergistisch. Als „Zwillings-Zytokine“ überschneiden sich ihre biologischen Funktionen, dennoch können beide Zytokine unabhängig voneinander Entzündungsreaktionen auslösen und vorantreiben (3).

Eine detaillierte Beschreibung der Rolle von IL-17A und IL-17F bei der Pathogenese der HS findet sich in Modul 3, Abschnitt 3.2.1.3.

IL-17A/IL-17F vermittelte Signalkaskade

Neben IL-17A und IL-17F gehören zu der Familie der proinflammatorischen IL-17 Zytokine vier weitere IL-17 Subtypen (IL-17B bis IL-17E) (8). Alle sechs IL-17 Subtypen binden als Homo- bzw. Heterodimere an IL-Rezeptoren der IL-17-Rezeptor (IL-17R)-Familie (IL-17RA bis IL-17RE), welche auf einer Vielzahl von Bindegewebszellen und Zellen des Immunsystems, einschließlich Keratinozyten, Monozyten, Makrophagen, dendritischen Zellen und Neutrophilen exprimiert werden (9).

Die Zytokine IL-17A und IL-17F binden an den gleichen IL-17R/RC Rezeptor-Komplex und initiieren damit die in Abbildung 2-2 beschriebene Signalkaskade. Der Signalweg resultiert in der Aktivierung von pro-inflammatorischen Genen, Chemokinen, Interferonen und Zytokinen.



Quelle: modifiziert nach Kirkham et al., 2014 (9)

Abbildung 2-2: IL-17A/IL-17F vermittelte Signalkaskade

IL-17A/F: Interleukin 17A/F, **IL-17RA/RC:** IL-17-Rezeptor A/Rezeptor C, **SEFIR:** Similar Expression to Fibroblast growth factor genes/Interleukin-17 Receptor, **ACT1:** Aktin, **TRAF:** Tumornekrosefaktor Rezeptor-assoziiierter Faktor, **NF-κB:** nuclear factor 'kappa-light-chain-enhancer' of activated B-cells, **mRNA:** Boten-Ribonukleinsäure, **AAA:** Poly(A)-Schwanz aus Adenin-Nukleotiden.

Die Liganden IL-17A und IL-17F binden als Homo- oder Heterodimere an den IL-17RA/IL-17RC Rezeptor-Komplex. Daraufhin interagieren beide Untereinheiten des Rezeptors über die SEFIR-Domäne mit ACT1, der zwei Bindemotive für die TRAF6 und TRAF2/5 besitzt. Die Bindung der beiden Faktoren führt über NF-κB u. a. zur Expression pro-inflammatorischer Gene. Darüber hinaus führt der Signalweg zur post-translationalen mRNA-Regulation verschiedener Gene.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Physiologisch ist die IL-17A/IL-17F-vermittelte Signalkaskade an der Immunabwehr gegen extrazelluläre Pathogene, wie Bakterien und Pilze, beteiligt (9).

Bimekizumab bindet und neutralisiert die Zytokine IL-17A und IL-17F, wodurch die beschriebene Signalkaskade inhibiert und die pathologische Aktivierung des Immunsystems reduziert wird.

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 |
|--|--------------------|-------------------------------|-----------------------------------|
| Bimekizumab wird angewendet zur Behandlung erwachsener Patienten mit aktiver mittelschwerer bis schwerer Hidradenitis suppurativa (Acne inversa), die auf eine konventionelle systemische HS-Therapie unzureichend angesprochen haben. | nein | 19.04.2024 | E |
| 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 Bimzelx[®] und aus dem Zulassungsbescheid der Europäischen Kommission (1, 10).

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 |
|---|-------------------------------|
| Bimekizumab wird angewendet zur Behandlung erwachsener Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine systemische Therapie infrage kommen. | 20.08.2021 |
| Bimekizumab wird allein oder in Kombination mit Methotrexat zur Behandlung erwachsener Patienten mit aktiver Psoriasis-Arthritis angewendet, die auf ein oder mehrere krankheitsmodifizierende Antirheumatika (Disease-Modifying Antirheumatic Drugs, DMARDs) unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben. | 05.06.2023 |
| Bimekizumab wird angewendet zur Behandlung erwachsener Patienten mit aktiver axialer Spondyloarthritis, unterteilt in: <ul style="list-style-type: none"> • Erwachsene Patienten mit aktiver nicht-röntgenologischer axialer Spondyloarthritis mit objektiven Anzeichen einer Entzündung, nachgewiesen durch erhöhtes C-reaktives Protein (CRP) und/oder Magnetresonanztomographie (MRT), die auf nicht-steroidale Antirheumatika (NSARs oder Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs, NSAIDs) unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben. • Erwachsene Patienten mit aktiver ankylosierender Spondylitis, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben. | 05.06.2023 |

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 Bimzelx® (1).

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 sowie dem Anwendungsgebiet stammen aus der Fachinformation von Bimzelx® sowie weiteren Zulassungsunterlagen.

Informationen zum Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels stammen aus der Fachinformation, den Zulassungsunterlagen sowie aus Publikationen, die während einer orientierenden (nicht-systematischen) Literaturrecherche in medizinischen Datenbanken identifiziert wurden.

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. UCB Pharma S.A. Fachinformation (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels) Bimzelx[®] 160 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze/im Fertigpen (Stand 04/2024). 2024.
2. Maroof A, Okoye R, Smallie T, Baeten D, Archer S, Simpson C, et al. Abstract ACR/ARHP Annual Meeting (1571): Bimekizumab Dual Inhibition of IL-17A and IL-17F Provides Evidence of IL-17F Contribution to Chronic Inflammation in Disease-Relevant Cells. *Arthritis Rheumatol.* 2017.
3. Glatt S, Baeten D, Baker T, Griffiths M, Ionescu L, Lawson ADG, et al. Dual IL-17A and IL-17F neutralisation by bimekizumab in psoriatic arthritis: evidence from preclinical experiments and a randomised placebo-controlled clinical trial that IL-17F contributes to human chronic tissue inflammation. *Ann Rheum Dis.* 2018;77(4):523-532.
4. Novartis Europharm Limited. Fachinformation Cosentyx[®] 150 mg / -300 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze, Cosentyx[®] 150 mg / -300 mg Injektionslösung in einem Fertigpen (Stand 05/2023). 2023.
5. Skelton A, Gopee H, Okoye R, Ferecsko A, Page M, Shaw S. Poster (509): IL-17A and IL-17F in the Pathogenesis of Hidradenitis Suppurativa: Insights from Early and Chronic Lesions. *International Societies for Investigative Dermatology Meeting.* 2023.
6. Maroof A, Edwards H, Page M, Manghera A, Okoye R, Pansar I, et al. Poster (3776): Translational data suggesting a pivotal role for IL-17A and IL-17F in hidradenitis suppurativa. *7th Annual Symposium on Hidradenitis Suppurativa Advances (SHSA).* 2022.
7. Schlapbach C, Hanni T, Yawalkar N, Hunger RE. Expression of the IL-23/Th17 pathway in lesions of hidradenitis suppurativa. *J Am Acad Dermatol.* 2011;65(4):790-798.
8. Gaffen SL. Structure and signalling in the IL-17 receptor family. *Nat Rev Immunol.* 2009;9(8):556-567.
9. Kirkham BW, Kavanaugh A, Reich K. Interleukin-17A: a unique pathway in immune-mediated diseases: psoriasis, psoriatic arthritis and rheumatoid arthritis. *Immunology.* 2013;141(2):133-142.
10. Europäische Kommission. Durchführungsbeschluss der Kommission vom 19.04.2024 über die Änderung der mit dem Beschluss C(2021)6291 (final) erteilten Zulassung des Humanarzneimittels "Bimzelx - Bimekizumab". 2024.