

Dokumentvorlage, Version vom 16.03.2018

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Voxelotor (Oxbryta[®])

Global Blood Therapeutics Germany GmbH

Modul 2

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,
zugelassene Anwendungsgebiete

Stand: 15.05.2022

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 1: Wirkmechanismus von Voxelotor (modifiziert nach Metcalf <i>et al.</i> (8)) und Einfluss auf die HbS-Polymerisation als Ausgangspunkt der Kaskade der Sichelzellularpathologie (angepasst nach Sauntharajah, 2019 (7))..... | 8 |

Abkürzungsverzeichnis

| Abkürzung | Bedeutung |
|------------------|--|
| ATC-Code | Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code |
| HbA | Adultes Hämoglobin |
| HbS | Sichelzellhämoglobin |
| HbSS | Homozygote Sichelzellkrankheit |
| PZN | Pharmazentralnummer |

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 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.

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: | Voxelotor |
| Handelsname: | Oxbryta® |
| ATC-Code: | B06AX03 |

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 |
|---------------------------|------------------|-------------------------|------------------|
| PZN 17599432 | EU/1/21/1622 | 500 mg pro Filmtablette | 90 Filmtabletten |

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.

Voxelotor (Oxbryta[®]) ist der erste zugelassene Inhibitor der Hämoglobin S-Polymerisation, der molekularen Ursache der Sichelzellerkrankung. Voxelotor ist bei Erwachsenen, Kindern und Jugendlichen ab dem Alter von 12 Jahren zur Behandlung von hämolytischer Anämie infolge Sichelzellerkrankung als Monotherapie oder in Kombination mit Hydroxycarbamid indiziert (1).

Die Sichelzellerkrankung

Die Sichelzellerkrankung ist eine progressive, komplexe, lebensbedrohliche Systemerkrankung, die im Säuglingsalter beginnt und ein Sammelbegriff für autosomal-rezessiv vererbte, korpuskuläre Hämoglobinopathien. Ursache der Sichelzellerkrankung ist eine Punktmutation im Codon 6 im *HBB*-Gen, das für die β -Kette des Hämoglobins kodiert und auf Chromosom 11p15.5 lokalisiert ist (2, 3). Diese Mutation, die zum Austausch der Aminosäure Glutaminsäure gegen Valin führt, resultiert allein oder in Kombination mit weiteren β -Globin-Mutationen in der Expression eines veränderten Hämoglobins (HbS) anstelle des physiologischen, adulten Hämoglobins A (HbA). Der HbS-Anteil am Gesamthämoglobin liegt bei einer Sichelzellerkrankung bei über 50 % (2, 4).

Hämoglobine bestehen aus vier Untereinheiten und sind in den roten Blutzellen, zu denen im peripheren Blut die noch unreifen Retikulozyten und die reifen Erythrozyten zählen, für den Sauerstofftransport verantwortlich. Je nach Entwicklungsstadium werden bestimmte Globinproteine exprimiert, und verschiedene tetramere Kombinationen führen zu unterschiedlichen Hämoglobin-Typen (embryonales Hämoglobin, fetales Hämoglobin oder adultes Hämoglobin). Physiologisches Haupthämoglobin gesunder Erwachsener ist das adulte Hämoglobin, das aus zwei α -Ketten und zwei β -Ketten besteht (2).

Hämoglobin kommt in zwei Konformationen vor, die in einem Gleichgewicht miteinander stehen. Die vier Untereinheiten des vollständig desoxygenierten Hämoglobins liegen in der T-Form vor, die eine geringe Sauerstoffaffinität aufweist. Vollständig oxygeniertes Hämoglobin bildet die R-Form mit hoher Sauerstoffaffinität. *In vitro* Löslichkeitsmessungen von HbS in Abhängigkeit von der Sauerstoffsättigung zeigten, dass die Quartärstruktur in der hochaffinen R-Form nicht gebildet wird und die Sauerstoffaffinität der Ketten, die durch HbS-Aggregation entstehen, vergleichbar mit der T-Form ist (4).

Das pathophysiologische Erstereignis der Sichelzellerkrankung ist bei allen Phänotypen, d.h. homozygoten (HbSS) und heterozygoten Phänotypen (HbSβ⁺-, HbSβ⁰-Thalassämie, HbSC-Krankheit und anderen seltenen Formen) die Polymerisation von desoxygeniertem HbS zu langen, bündelförmigen Ketten, die zu einer Formveränderung der Erythrozyten, der charakteristischen Bildung von Sichelzellen führt (2). Im Vergleich zu gesunden Erythrozyten haben die Sichelzellen durch Membrandeformationen und Dehydratation eine geringere Verformbarkeit, Elastizität und zudem eine veränderte Adhäsion an Neutrophile, Thrombozyten und Endothelzellen. Die Lebensspanne der Sichelzellen ist bis zu 75 % reduziert, so dass es zu einem verfrühten Zerfall der Sichelzellen, der sogenannten Hämolyse, kommt (2, 4).

Die chronische hämolytische Anämie zählt zu den Hauptmanifestationen der Sichelzellerkrankung und beeinflusst entscheidend das Krankheitsbild (5, 6). Die anhaltende hämolytische Anämie führt zu einer chronischen Inflammation und so zu einer unaufhörlichen Verschlechterung von Gewebe- und Organfunktionen bis hin zum Organinfarkt, was schließlich zu Endorganversagen und frühem Tod führen kann. Ein Fortschreiten der Erkrankung ist also unvermeidlich, wenn die molekularen Veränderungen, die die Sichelzellerkrankung bedingen, nicht behandelt werden (3).

Wirkmechanismus von Voxelotor

Mit Voxelotor (GBT440) steht die erste und einzige Behandlung zur Verfügung, die beim ersten Schritt des Krankheitsgeschehens, der Hemmung der HbS-Polymerisation ansetzt (Abbildung 1) (4).

Die Polymerisation ist der Ausgangspunkt einer Kaskade von Ereignissen, die durch Hämolyse und Gefäßverschlüsse (Vasookklusion) zu einer verminderten Sauerstoffversorgung des Gewebes (Gewebehypoxie) führt. Die Folgen sind zum Teil extreme Schmerzen und andere akute Symptome. Im Laufe der Zeit kommt es zu Multiorganschäden, die zu einem frühen Tod führen können (Abbildung 1) (7).

Voxelotor ist ein polyaromatisches Aldehyd und potenter allosterischer Effektor von HbS (8). Es bindet reversibel mit einer 1 : 1 Stöchiometrie über eine Schiff'sche Base an das N-terminale Valin einer der α-Ketten des Hämoglobins (Voxelotor → Voxelotor-Hämoglobin-Komplex, Abbildung 1). So stabilisiert Voxelotor den sauerstoffhaltigen Hämoglobinzustand und verhindert die HbS-Polymerisation, indem es die Affinität des Hämoglobins für Sauerstoff erhöht.

Voxelotor kann so die Sichelbildung der Erythrozyten hemmen, die Verformbarkeit erhalten und die Viskosität des Vollbluts verringern, was zur Verminderung von Anämie und Hämolyse beiträgt (4, 8, 9).

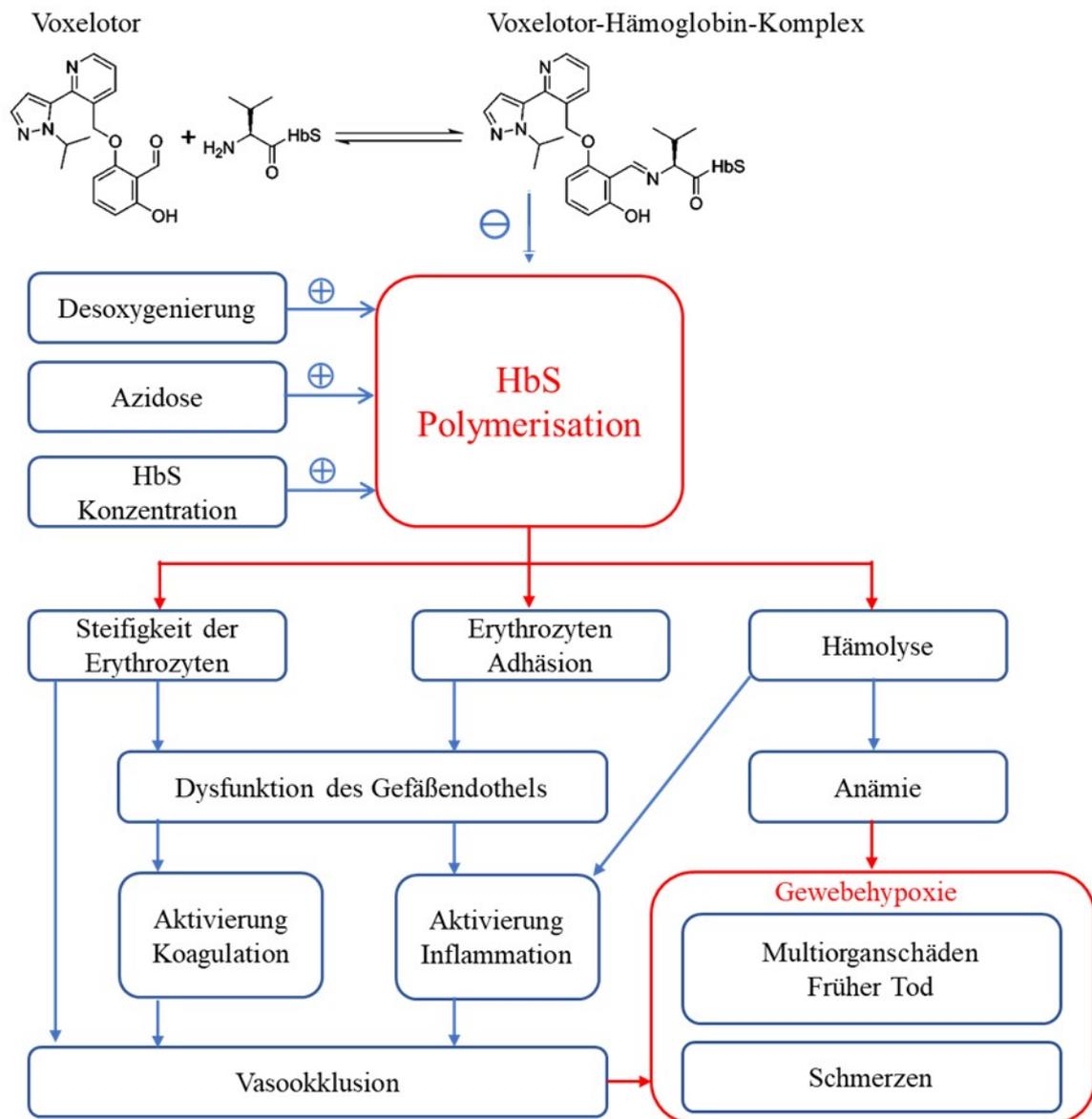


Abbildung 1: Wirkmechanismus von Voxelotor (modifiziert nach Metcalf *et al.*, 2017 (8)) und Einfluss auf die HbS-Polymerisation als Ausgangspunkt der Kaskade der Sichelzellularpathologie (angepasst nach Sauntharajah, 2019 (7)).

Zusammenfassend ist Voxelotor das erste zugelassene Medikament, das beim ersten Schritt des Krankheitsgeschehens, der Hemmung der HbS-Polymerisation ansetzt - der Ursache für die Sichelung der Erythrozyten und der daraus resultierenden Kaskade, die zu akuten und chronischen Symptomen führt. Im Gegensatz zu anderen zugelassenen Wirkstoffen, die auf nachgelagerte Prozesse abzielen, hat Voxelotor damit das Potenzial, den Verlauf der Sichelzellanämie langfristig bei Patienten mit Sichelzellanämie zu verändern, auch bei solchen für die eine Therapie mit Hydroxycarbamid/Hydroxyharnstoff nicht in Frage kommt, die diese nicht vertragen oder bei denen diese allein nicht ausreichend wirksam ist (4, 8, 9).

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 |
|---|--------------------|-------------------------------|-----------------------------------|
| Voxelotor wird angewendet bei Erwachsenen, Kindern und Jugendlichen ab dem Alter von 12 Jahren zur Behandlung von hämolytischer Anämie infolge Sichelzellerkrankung als Monotherapie oder in Kombination mit Hydroxycarbamid. | ja | 14.02.2022 | A |
| a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“. | | | |

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

Die in Tabelle 2-3 dargestellten Informationen wurden der Fachinformation von Voxelotor entnommen (1).

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 |
|---|-------------------------------|
| Nicht zutreffend | 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.

Der Wirkmechanismus von Voxelotor wurde auf Grundlage der Fachinformation sowie von Sekundärliteratur dargestellt, die über eine Literaturrecherche in PubMed identifiziert wurde.

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. Global Blood Therapeutics Netherlands B.V. Fachinformation Oxbryta® 500 mg Filmtabletten: Stand der Information 02/2022; 2022. Verfügbar unter: www.fachinfo.de.
2. Kato GJ, Piel FB, Reid CD, Gaston MH, Ohene-Frempong K, Krishnamurti L et al. Sickle cell disease. Nat Rev Dis Primers 2018; 4:18010. doi: 10.1038/nrdp.2018.10.
3. Sundd P, Gladwin MT, Novelli EM. Pathophysiology of Sickle Cell Disease. Annu. Rev. Pathol. Mech. Dis. 2019; 14(1):263–92. doi: 10.1146/annurev-pathmechdis-012418-012838.
4. Eaton WA, Bunn HF. Treating sickle cell disease by targeting HbS polymerization. Blood 2017; 129(20):2719–26. doi: 10.1182/blood-2017-02-765891.
5. Deutsche Gesellschaft fuer Haematologie und medizinische Onkologie. Sichelzellkrankheiten; 2021 [Stand: 29.04.2022]. Verfügbar unter: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/sichelzellkrankheiten/@@guideline/html/index.html>.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

6. Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie. AWMF-S2k-Leitlinie 025/016 „Sichelzellerkrankheit“: 2. Auflage; 2020 [Stand: 29.04.2022]. Verfügbar unter: <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/025-016.html>.
7. Sauntharajah Y. Targeting sickle cell disease root-cause pathophysiology with small molecules. *Haematologica* 2019; 104(9):1720–30. doi: 10.3324/haematol.2018.207530.
8. Metcalf B, Chuang C, Dufu K, Patel MP, Silva-Garcia A, Johnson C et al. Discovery of GBT440, an Orally Bioavailable R-State Stabilizer of Sickle Cell Hemoglobin. *ACS Med Chem Lett* 2017; 8(3):321–6. doi: 10.1021/acsmedchemlett.6b00491.
9. Oksenberg D, Dufu K, Patel MP, Chuang C, Li Z, Xu Q et al. GBT440 increases haemoglobin oxygen affinity, reduces sickling and prolongs RBC half-life in a murine model of sickle cell disease. *Br J Haematol* 2016; 175(1):141–53. doi: 10.1111/bjh.14214.