

Dokumentvorlage, Version vom 16.03.2018

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Fostamatinib (Tavlesse®)

Grifols Deutschland GmbH

Modul 2

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,
zugelassene Anwendungsgebiete

Stand: 26.06.2020

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	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: Schematische Darstellung des Wirkmechanismus von Fostamatinib 8

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
Akt	Proteinkinase B
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
DNA	Desoxyribonukleinsäure
ERK	extracellular-signal regulated kinase
Fc	fragment crystallisable
IgE	Immunglobulin E
IgG	Immunglobulin G
IKK	I κ B α -Kinase-Komplex
ITP	Immunthrombozytopenie
MHC	major histocompatibility complex
NF κ B	nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B-cells
PI3K	Phosphoinositid-3-Kinase
PLC γ	Phospholipase C γ
PZN	Pharmazentralnummer
Ras	rat sarcoma
Syk	spleen tyrosine 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 0 (Referenzliste) eindeutig zu benennen. Das Vorgehen zur Identifikation der Quellen ist im Abschnitt 0 (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:	Fostamatinib
Handelsname:	Tavlesse®
ATC-Code:	B02BX09

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
16632831	EU/1/19/1405/001	100 mg	60 Tabletten
16632848	EU/1/19/1405/002	150 mg	60 Tabletten

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.

Bei der Immuntrombozytopenie (ITP) handelt es sich um eine Autoimmunerkrankung, bei der es zum pathologischen Abbau von Thrombozyten und damit zu einer erhöhten Blutungsneigung kommt [1]. Durch die Bindung von gegen die Oberflächenproteine von Thrombozyten gerichteten Autoantikörpern wird die Phagozytose der Thrombozyten durch dendritische Zellen und Makrophagen ausgelöst. Im Falle der primären ITP ist die Ursache der Autoantikörperbildung unbekannt, bei der sekundären ITP lässt sich die Immunreaktion auf den Einfluss von anderweitigen Faktoren zurückführen, zu denen bestimmte Erkrankungen oder Medikamente gehören [1, 2]. Neben dem Abbau der Thrombozyten durch eine antikörpervermittelte Immunreaktion lassen sich noch weitere Krankheitsmechanismen nachweisen. So spielt auch die Lyse der Thrombozyten durch zytotoxische T-Zellen sowie eine Störung der Thrombozytenbildung im Knochenmark eine Rolle [3]. Die resultierende Störung des physiologischen Gleichgewichtes zwischen Thrombozytenbildung und -abbau führt zu einem Abfall der Thrombozytenzahl, einer sogenannten Thrombozytopenie [1, 3].

Eine therapeutische Strategie zur Behandlung der Immuntrombozytopenie besteht in der Unterdrückung des Immunsystems, wofür bei nicht vorbehandelten Patienten Glukokortikoide eingesetzt werden [1]. Glukokortikoide wie Prednison oder Dexamethason wirken agonistisch am in allen Geweben zu findenden Glukokortikoid-Rezeptor. Die hierdurch erreichte immunsuppressive Wirkung ist umfassend: Es wird die Bildung zahlreicher Zytokine wie Interleukin oder Interferon γ gehemmt, die Expression von MHC-Molekülen reduziert und als Konsequenz die zellvermittelte Immunantwort vermindert sowie eine Reihe weiterer Immunprozesse unterdrückt. Man erreicht also eine generalisierte Hemmung des Immunsystems, allerdings wird die Antikörpersynthese nicht beeinflusst. Aufgrund der vielfältigen physiologischen Funktionen von Glukokortikoiden führt die Therapie zu zahlreichen Nebenwirkungen, die ihre Anwendbarkeit insbesondere in der chronischen Krankheitssituation einschränken [1, 4]. Insbesondere tritt nach längerer Einnahme das Cushing-Syndrom auf, das unter anderem mit einer Aufschwemmung des Gesichtes und einer Stammfettsucht einhergeht [5].

Während das Ziel der Immunsuppression die Verhinderung des Thrombozytenabbaus ist, besteht eine alternative therapeutische Strategie in der Vermehrung der Thrombozytenproduktion. Die Thrombopoetin-Rezeptor-Agonisten Eltrombopag und

Romiplostim stimulieren den Thrombopoetin-Rezeptor, um die Bildung von Thrombozyten zu fördern. Hierdurch wird versucht, die erhöhte Rate des Thrombozytenabbaus durch vermehrte Neubildung zu kompensieren. Dabei besteht allerdings die Gefahr einer überschießenden Reaktion mit einer unphysiologisch hohen Thrombozytenzahl, die zu einem erhöhten Risiko von Thromboembolien führt [6, 7].

Bei Versagen dieser therapeutischer Optionen kommen meist *off-label* eingesetzte Arzneimittel zum Einsatz, von denen die meisten Immunsuppressiva sind und die zu einer generalisierten Unterdrückung des Immunsystems führen [1]. Eine Altzulassung für die ITP besteht für Azathioprin, ein Pro-Drug für ein Purinanalogen, dass durch Hemmung der Synthese von Nukleotiden die DNA-Synthese stört und letztendlich zum Zelltod führt. Damit entfaltet Azathioprin seine Wirkung an allen proliferierenden Zellen im Körper, beeinflusst aber besonders Immunzellen. Dabei werden T-Lymphozyten stärker beeinträchtigt als B-Lymphozyten und es kommt zur unspezifischen Hemmung der zellulären Immunreaktion, die Antikörpersynthese durch B-Lymphozyten wird nicht beeinflusst [4]. Aufgrund seiner generell zytotoxischen Wirkungen kommt es bei der Therapie mit Azathioprin zu oftmals schweren Nebenwirkungen. So treten Infektionen, Knochenmarksdepressionen und Leukopenien sowie Übelkeit und Erbrechen bei mehr als jedem zehnten Behandelten auf [8].

Die bislang skizzierten Wirkmechanismen der konventionell in der ITP eingesetzten Arzneimittel adressieren nicht den pathologischen Abbau der Thrombozyten auf spezifische Weise. Während die Thrombopoetin-Rezeptor-Agonisten in das Gleichgewicht aus Abbau und Produktion von Thrombozyten eingreifen, erreicht man mit den konventionellen Immunsuppressiva eine generelle Unterdrückung des Immunsystems, ohne den spezifischen Krankheitsprozess zu adressieren.

Fostamatinib ist das Pro-Drug zu R406, einem spezifischen Inhibitor der *spleen tyrosine kinase* (Syk) und stellt damit eine völlig neuartige Therapieoption in der ITP dar. Syk ist in Zellen der hämatopoetischen Linie und damit in den Zellen der Immunabwehr exprimiert [9]. Die Aktivierung von Syk durch Immunrezeptoren führt zur Induktion einer Reihe von Signalwegen, darunter PI3K/Akt, Ras/ERK, PLC γ und IKK/NF κ B [10]. Die Kinase steuert dadurch wichtige antikörpervermittelte Immunprozesse, so etwa die IgE-vermittelte Aktivierung von Mastzellen oder die Reifung und Aktivierung von B-Zellen [10]. Neben diesen Prozessen vermittelt Syk die Aktivierung von Makrophagen durch an Antigene gebundene IgG-Antikörper [10]. Die Bindung der konstanten Region des an das Antigen gebundenen Antikörpers (der sogenannten Fc-Region) an den Fc γ -Rezeptor führt zur Phosphorylierung des Rezeptors und dadurch zur Rekrutierung und Aktivierung von Syk [10]. Durch die Aktivierung von Syk kommt es unter anderem zu einer Neuorganisation des Zytoskeletts, welche die Phagozytose des Antigens ermöglicht. Da im Falle von Autoimmunerkrankungen wie der ITP die Antigene körpereigene Strukturen betreffen, eröffnet die Inhibierung von Syk das Potential, spezifisch den immunologischen Angriff gegen körpereigene Zellen zu unterbinden [2, 10].

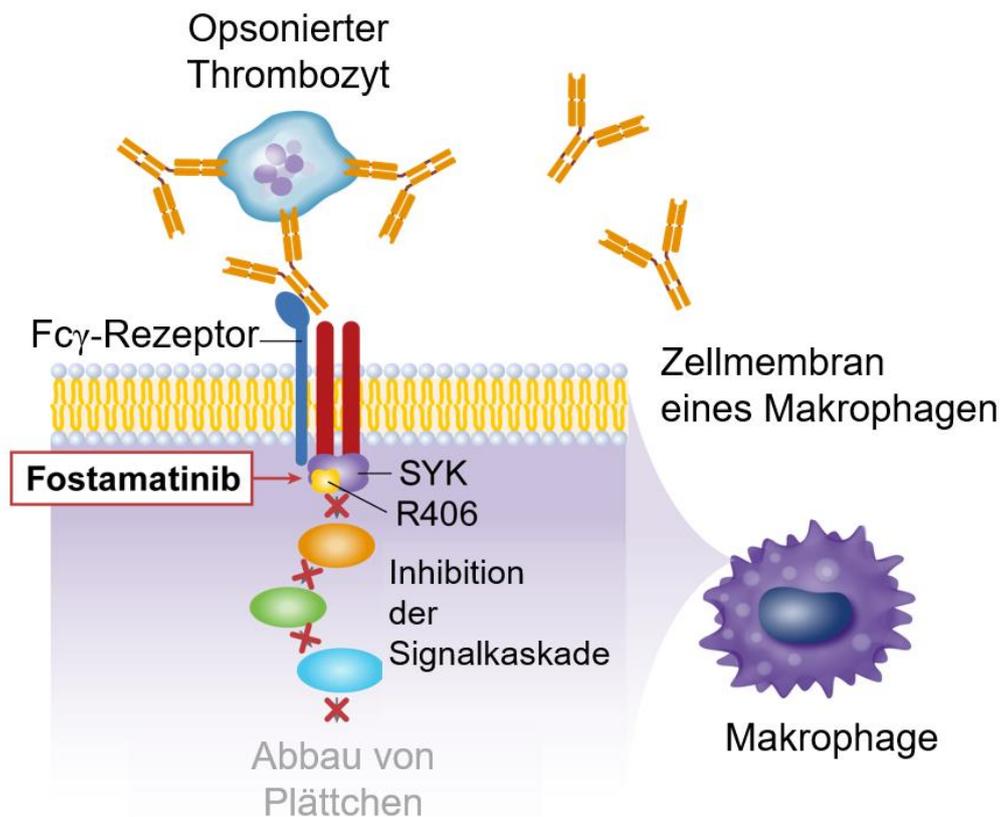


Abbildung 2-1: Schematische Darstellung des Wirkmechanismus von Fostamatinib

Fostamatinib wird im Darm schnell zu R406 hydrolysiert. R406 zeigt eine 5 – 100fach erhöhte Bindungsaffinität zu Syk im Vergleich zu anderen Tyrosinkinase [2]. *In-vitro*-Untersuchungen zeigen, dass R406 die Syk-vermittelte Aktivierung von Makrophagen unterbindet, und durch die Gabe von Autoantikörpern induzierte Mausmodelle belegten die Inhibition pathologischer Immunprozesse durch R406 [11]. Insbesondere konnte in einem Mausmodell für den antikörperinduzierten Abbau von Thrombozyten die Hemmung des Thrombozytenabbaus durch R406 nachgewiesen werden [12], eine Wirkung, die sich in klinischen Studien bestätigen lässt [13]. Damit eröffnet sich durch Fostamatinib eine neue therapeutische Option, die auf einer spezifischen Adressierung des Krankheitsprozesses in der ITP beruht.

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

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Zeile ein, und vergeben Sie eine Kodierung (fortlaufende Bezeichnung von „A“ bis „Z“) [Anmerkung: Diese Kodierung ist für die übrigen Module des Dossiers 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
Tavlesse wird angewendet zur Behandlung der chronischen Immunthrombozytopenie (ITP) bei erwachsenen Patienten, die gegenüber anderen Behandlungsarten therapieresistent sind (siehe Abschnitt 5.1) ^b [14]	Nein	09. Januar 2020	A
<p>a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“.</p> <p>b: Auszug aus Abschnitt 5.1 der Fachinformation: „[...] Insgesamt 150 Patienten mit persistenter oder chronischer ITP, die unzureichend auf eine vorherige Behandlung ansprachen (die Kortikosteroide, Immunglobulin, eine Splenektomie und/oder Thrombopoietinrezeptoragonisten umfassten), wurden in zwei identischen, doppelblinden, Placebo-kontrollierten Studien aufgenommen, die in verschiedenen Ländern durchgeführt wurden. [...]“</p>			

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

Das Anwendungsgebiet ist der Fachinformation von Tavlesse[®] entnommen.

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
Keine weiteren Anwendungsgebiete zugelassen.	Nicht zutreffend.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

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.

Für die allgemeinen Angaben zum Arzneimittel und die Angabe des Anwendungsgebietes wurde die Fachinformation von Tavlesse® herangezogen. Zur Beschreibung des Wirkmechanismus wurden Fachartikel über eine Freitextsuche in der Datenbank MEDLINE identifiziert. Darüber hinaus wurden allgemeine Fachbücher der Pharmakologie herangezogen.

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. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (DGHO) (2019): Onkopedia-Leitlinien - Immunthrombozytopenie (ITP). [Zugriff: 01.04.2020]. URL: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/immunthrombozytopenie-itp/@@view/html/index.html>.
2. Newland A, Lee EJ, McDonald V, Bussel JB (2018): Fostamatinib for persistent/chronic adult immune thrombocytopenia. *Immunotherapy*; 10(1):9-25.
3. Zufferey A, Kapur R, Semple JW (2017): Pathogenesis and Therapeutic Mechanisms in Immune Thrombocytopenia (ITP). *J Clin Med*; 6(2):16.
4. Aktories K, Förstermann U, Hofmann F, Starke K (2017): Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie. München: Elsevier.
5. Acis (2007): Dexamethason acis Tabletten; Fachinformation. Stand: August 2017 [Zugriff: 25.07.2019]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
6. Novartis (2010): Revolade 12,5 mg/- 25 mg/- 50 mg/- 75 mg Filmtabletten; Fachinformation. Stand: Februar 2019 [Zugriff: 06.05.2019]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
7. Amgen (2009): Nplate 125/250/500 Mikrogramm Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung; Fachinformation. Stand: Januar 2018 [Zugriff: 16.05.2019]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
8. Heumann (2006): Azaathioprin Heumann 50 mg Tabletten; Fachinformation. Stand: September 2019 [Zugriff: 06.05.2019]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
9. Mocsai A, Ruland J, Tybulewicz VL (2010): The SYK tyrosine kinase: a crucial player in diverse biological functions. *Nat Rev Immunol*; 10(6):387-402.
10. Geahlen RL (2014): Getting Syk: spleen tyrosine kinase as a therapeutic target. *Trends Pharmacol Sci*; 35(8):414-22.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

11. Braselmann S, Taylor V, Zhao H, Wang S, Sylvain C, Baluom M, et al. (2006): R406, an orally available spleen tyrosine kinase inhibitor blocks fc receptor signaling and reduces immune complex-mediated inflammation. *J Pharmacol Exp Ther*; 319(3):998-1008.
12. Podolanczuk A, Lazarus AH, Crow AR, Grossbard E, Bussel JB (2009): Of mice and men: an open-label pilot study for treatment of immune thrombocytopenic purpura by an inhibitor of Syk. *Blood*; 113(14):3154-60.
13. Bussel J, Arnold DM, Grossbard E, Mayer J, Trelinski J, Homenda W, et al. (2018): Fostamatinib for the treatment of adult persistent and chronic immune thrombocytopenia: Results of two phase 3, randomized, placebo-controlled trials. *Am J Hematol*; 93(7):921-30.
14. Grifols (2020): Tavlesse 100 mg/150 mg Filmtabletten; Fachinformation. Stand: April 2020 [Zugriff: 29.05.2020]. URL: <http://www.fachinfo.de>.