

Dokumentvorlage, Version vom 16.03.2018

# Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

*Roxadustat (Evrenzo™)*

Astellas Pharma GmbH

## Modul 2

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,  
zugelassene Anwendungsgebiete

Stand: 03.09.2021

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis .....</b>	<b>2</b>
<b>Abbildungsverzeichnis .....</b>	<b>3</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis.....</b>	<b>4</b>
<b>2 Modul 2 – allgemeine Informationen .....</b>	<b>5</b>
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 .....	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**

	<b>Seite</b>
Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel .....	5
Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel.....	5
Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht .....	10
Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels .....	10

**Abbildungsverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Abbildung 2-1: Wirkmechanismus der HIF-PH-Inhibitoren. Diese hemmen den Abbau von HIF- $\alpha$ und täuschen der Zelle damit eine Hypoxie vor. Das nun vermehrt vorhandene HIF- $\alpha$ führt zu einer Stimulation der Erythropoese. ....	7
Abbildung 2-2: Molekulare Struktur von Roxadustat.....	8
Abbildung 2-3: Auswirkung von Roxadustat auf die HIF und Faktoren der Erythropoese .....	9

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
CKD	Chronische Nierenerkrankung ( <i>chronic kidney disease</i> )
DcytB	Duodenales Cytochrom B/Ferrireduktase
DMT1	Divalenten Metallionentransporter 1
EMA	Europäische Arzneimittelagentur ( <i>European Medicines Agency</i> )
EPO	Erythropoetin
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
HIF	Hypoxie-induzierter Faktor
HIF-PH	Hypoxie-induzierter Faktor-Prolylhydroxylase
HIF-PHI	Hypoxie-induzierter Faktor-Prolylhydroxylase-Inhibitor
HRE	HIF-Response-Element
PZN	Pharmazentralnummer
REP-Zellen	Renale Erythropoetin produzierende Zellen
VEGF	Vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor ( <i>vascular endothelial growth factor</i> )

## 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.

### 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

<b>Wirkstoff:</b>	Roxadustat
<b>Handelsname:</b>	Evrenzo™
<b>ATC-Code:</b>	B03XA05
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

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
16787410	EU/1/21/1574/001	20 mg	12 × 1 Filmtablette
16787427	EU/1/21/1574/002	50 mg	12 × 1 Filmtablette
16787433	EU/1/21/1574/003	70 mg	12 × 1 Filmtablette

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Pharmazentralnummer (PZN)	Zulassungsnummer	Wirkstärke	Packungsgröße
16787456	EU/1/21/1574/004	100 mg	12 × 1 Filmtablette
16787462	EU/1/21/1574/005	150 mg	12 × 1 Filmtablette
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.			

**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.*

**Das HIF-System als Schlüssel zur Regulation der Erythropoese**

Um die Sauerstoffversorgung aller Körperzellen sicherzustellen und zelluläre Schäden durch eine Mangelversorgung zu verhindern, ist die Bildung roter Blutkörperchen (Erythropoese) unter physiologischen Bedingungen sehr eng reguliert. Der Hypoxie-induzierte Faktor (HIF) gehört zu einer Familie von Transkriptionsfaktoren, die die Expression von Genen der Erythropoese steuern. Seine Funktion ist direkt an die Verfügbarkeit von Sauerstoff gekoppelt. HIF hat somit eine Schlüsselfunktion in diesem System (Franke et al. 2013, Koury et al. 2015).

Der aktive HIF besteht aus zwei Untereinheiten, HIF- $\alpha$  und HIF- $\beta$ . Erst das Dimer der beiden Untereinheiten kann zusammen mit den HIF-Response-Elementen (HRE) die Transkription der für die Erythropoese relevanten Gene an der Desoxyribonukleinsäure starten, darunter:

- Divalenter Metallionentransporter 1 (DMT1)
- Duodenales Cytochrom B (DcytB)/Ferrireduktase
- Heparin
- Transferrin
- Transferrin-Rezeptor
- Erythropoetin (EPO)-Rezeptor
- EPO

Die Expression von Heparin hingegen wird durch eine gesteigerte Erythropoese indirekt herunterreguliert, sodass insgesamt mehr Eisen für die Hämoglobinbildung zur Verfügung steht (Abbildung 2-1).

Die  $\alpha$ -Untereinheit des HIF wird im Wesentlichen in zwei Formen gebildet. HIF-1 $\alpha$  und HIF-2 $\alpha$ . HIF-1 $\alpha$  wird in fast allen Zellen gebildet und spielt eine wesentliche Rolle bei der Reifung von Stammzellen im Knochenmark (Gupta et al. 2017). Weiterhin steuert HIF-1 $\alpha$  u. a. die Transkription der Gene für Transferrin, dem vaskulären endothelialen Wachstumsfaktor (VEGF), Glukosetransporter und Enzyme des Glukosestoffwechsels. HIF-2 $\alpha$  wird nur in speziellen Zellen, darunter die renalen Erythropoetin-produzierenden (REP) Zellen und Endothelzellen, gebildet. HIF-2 $\alpha$  ist der wichtigste Regulator der EPO-Produktion (Locatelli et al. 2017).

Beide Untereinheiten, HIF- $\alpha$  und HIF- $\beta$ , werden kontinuierlich gebildet. Im Gegensatz zu HIF- $\beta$  wird HIF- $\alpha$  jedoch unter normoxischen Bedingungen kontinuierlich durch die HIF-PH (HIF-Prolylhydroxylase) hydroxyliert und so dem weiteren Abbau zugänglich gemacht (Gupta et al. 2017). Die Aktivität der HIF-PH ist stark vom Sauerstoffangebot abhängig. Unter hypoxischen Bedingungen wird die HIF-PH-Aktivität gehemmt und die Degradation von HIF- $\alpha$  verhindert, sodass HIF- $\alpha$  als Kofaktor erhalten bleibt und in Verbindung mit HIF- $\beta$  die Erythropoese in oben beschriebener Weise gesteigert wird. Über die Menge an vorhandenem HIF- $\alpha$  wird die Expression von Genen der Erythropoese direkt reguliert. Eine Überproduktion von Hämoglobin und eine zu hohe Erythrozytenzahl wird ebenfalls über diesen Mechanismus verhindert (Gupta et al. 2017, Locatelli et al. 2017).

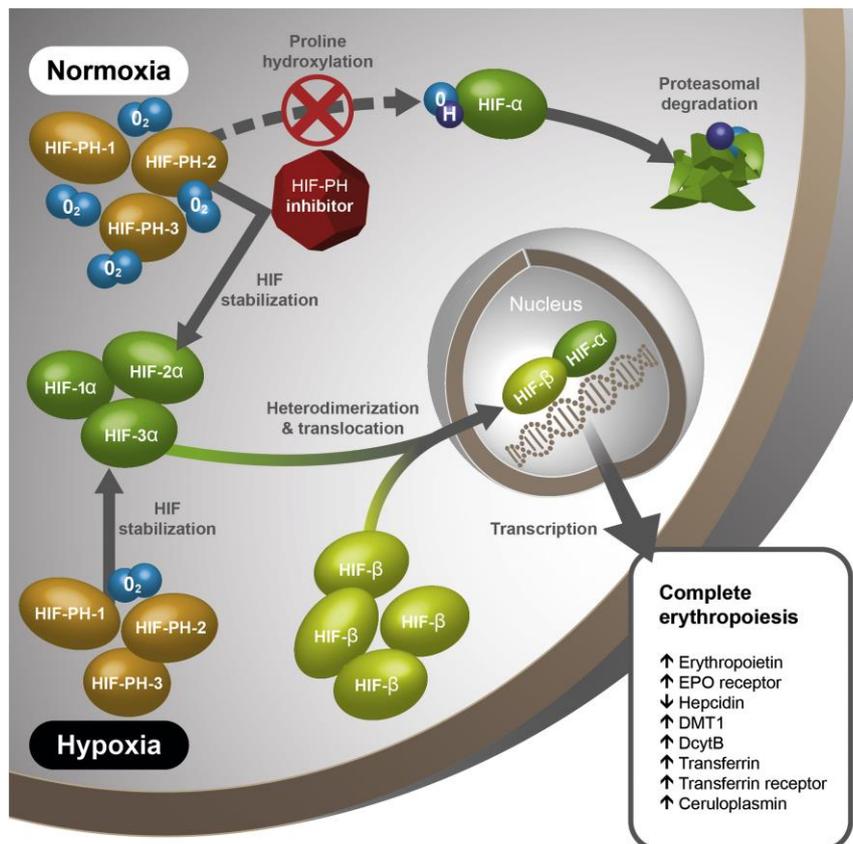


Abbildung 2-1: Wirkmechanismus der HIF-PH-Inhibitoren. Diese hemmen den Abbau von HIF- $\alpha$  und täuschen der Zelle damit eine Hypoxie vor. Das nun vermehrt vorhandene HIF- $\alpha$  führt zu einer Stimulation der Erythropoese.

Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: (Gupta et al. 2017).

---

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Bei Patienten mit renaler Anämie ist das regulatorische System der Erythrozytenbildung gestört. Mit Fortschreiten der chronischen Nierenerkrankung (CKD) nimmt die Sauerstoffversorgung des peripheren Nierengewebes ab. Die REP-Zellen adaptieren sich jedoch an diesen „pseudo-normoxischen“ Zustand. Dabei bleibt die HIF-PH weiterhin aktiv und baut HIF- $\alpha$  ab. EPO und andere wichtige Gen-Produkte für die Erythropoese werden nicht in ausreichendem Maße exprimiert. Die Folge ist ein relativer EPO-Mangel. Auch die Heparin Spiegel bleiben unter diesen Bedingungen erhöht, sodass Eisen nicht in genügender Menge zur Verfügung steht (Locatelli et al. 2017). Im Tiermodell konnte gezeigt werden, dass die Fähigkeit der REP-Zellen zur Synthese von EPO jedoch erhalten bleibt (Souma et al. 2013). In einem weiteren Modell konnte gezeigt werden, dass durch Stimulation der HIF-Gene die EPO-Produktion in den REP-Zellen wieder stimuliert werden kann (Souma et al. 2016). Damit stellt die Inhibition der HIF-PH bei CKD-Patienten mit renaler Anämie ein therapeutisches Ziel zur Aufrechterhaltung der Hämoglobin- und Erythrozytenbildung und damit zur Sauerstoffversorgung der Gewebe dar.

Für die wissenschaftlichen Arbeiten an HIF erhielten die beiden US-Amerikaner William Kaelin und Gregg Semenza sowie der Brite Peter Ratcliffe im Jahr 2019 den Nobelpreis für Medizin. Die Relevanz des HIF-Systems für die Aufrechterhaltung der Sauerstoffversorgung wurde damit noch einmal verdeutlicht (Nobelforsamlingen - The Nobel Assembly at Karolinska Institutet 2019).

### Roxadustat

Roxadustat (FG-4592) ist der erste in Europa zugelassene Hypoxie-induzierter Faktor-Prolyhydroxylase-Inhibitor (HIF-PHI) (Abbildung 2-2).

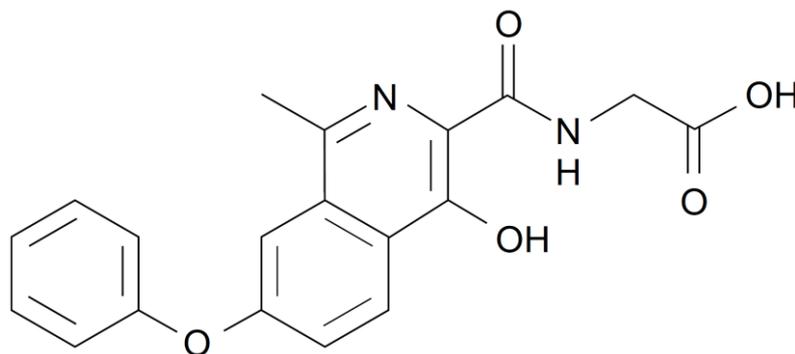


Abbildung 2-2: Molekulare Struktur von Roxadustat

Quelle: (Dhillon 2019).

Roxadustat ist oral gut bioverfügbar und besitzt eine Halbwertszeit von zwölf Stunden (Groenendaal-van de Meent et al. 2016). Die wöchentlich dreimalige Einnahme führt zu einer effektiven Aktivierung der Erythropoese (Besarab et al. 2016).

Roxadustat mimikriert in gewisser Weise durch die Inhibition der HIF-PH die Hypoxie. Durch die Stabilisierung von HIF- $\alpha$  und verstärkter Erythropoese kommt es in der Folge zu einem Anstieg der Hämoglobinwerte. Durch die Stimulation der Erythropoese und dem damit verbundenen erhöhten Eisenverbrauch reguliert Roxadustat gleichzeitig den Eisenstoffwechsel über die indirekte Hemmung der Heparidinbildung mit nachfolgender Erhöhung des Transferrins und einer Verbesserung der Transferrinsättigung. (Besarab et al. 2016, Gupta et al. 2017). Roxadustat kann auf diese Weise dem pathophysiologischen „pseudo-normoxischen“ Zustand der Niere in der renalen Anämie entgegenwirken (Abbildung 2-3).

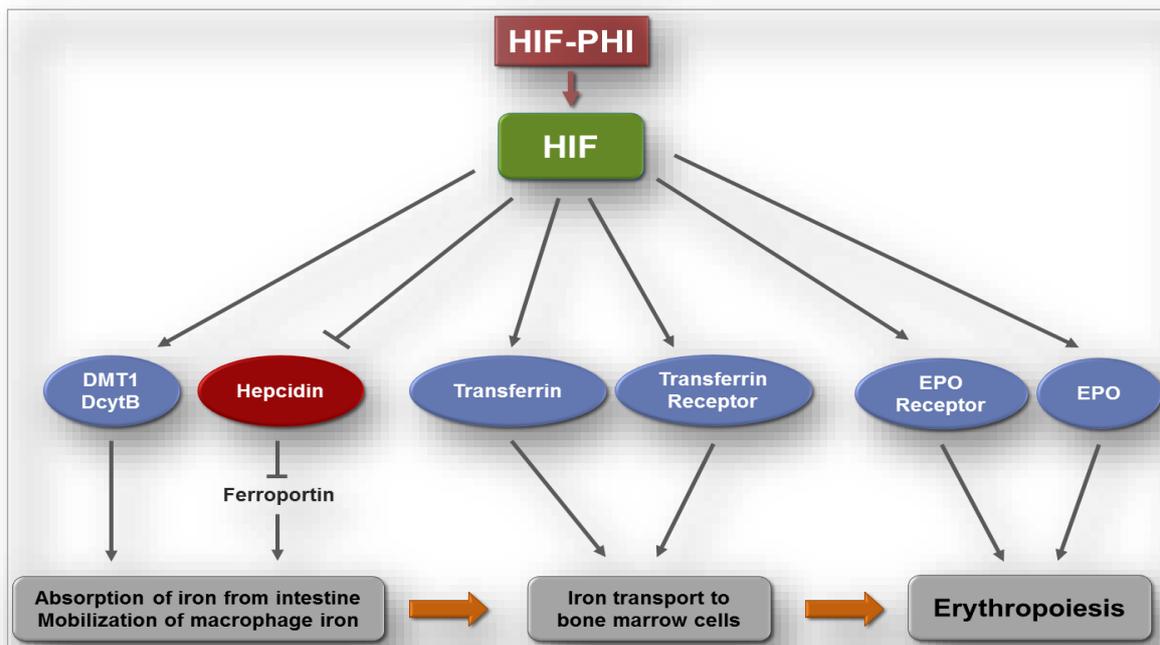


Abbildung 2-3: Auswirkung von Roxadustat auf die HIF und Faktoren der Erythropoese

Quelle: erstellt nach (Prabhakar et al. 2012).

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

**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 <sup>a</sup>
Evrenzo ist angezeigt zur Behandlung erwachsener Patienten mit symptomatischer Anämie bei chronischer Nierenerkrankung ( <i>chronic kidney disease</i> , CKD)	Nein	18.08.2021	A
a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“. Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.			

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

Die Angaben zum zugelassenen Anwendungsgebiet in Tabelle 2-3 beruhen auf der Fachinformation von Evrenzo™ (Astellas Pharma Europe B.V. 2021).

**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
Kein weiteres Anwendungsgebiet	-

---

**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.*

Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel und dessen Zulassungsstatus wurden Zulassungsunterlagen der Astellas Pharma B.V. sowie Informationen, die von der European Medicines Agency (EMA) (<http://www.ema.europa.eu/ema/>) bereitgestellt wurden, entnommen.

Zur Beschreibung des Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels sowie anderer Arzneimittel im Anwendungsgebiet wurden Informationen aus einer orientierenden (nicht-systematischen) Literaturrecherche entnommen (Stand: 01.07.2021).

## 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. Astellas Pharma Europe B.V. 2021. Fachinformation Evrenzo™ 20 mg/50 mg/70 mg/100 mg/150 mg Filmtabletten [Stand: August 2021].
2. Besarab A., Chernyavskaya E., et al. 2016. Roxadustat (FG-4592): Correction of Anemia in Incident Dialysis Patients. *J Am Soc Nephrol* 27(4): 1225-1233.
3. Dhillon S. 2019. Roxadustat: First Global Approval. *Drugs* 79(5): 563-572.
4. Franke K., Gassmann M., et al. 2013. Erythrocytosis: the HIF pathway in control. *Blood* 122(7): 1122-1128.
5. Groenendaal-van de Meent D., Adel M.d., et al. 2016. Effect of Moderate Hepatic Impairment on the Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Roxadustat, an Oral Hypoxia-Inducible Factor Prolyl Hydroxylase Inhibitor. *Clin Drug Investig* 36(9): 743-751.
6. Gupta N. & Wish J.B. 2017. Hypoxia-Inducible Factor Prolyl Hydroxylase Inhibitors: A Potential New Treatment for Anemia in Patients With CKD. *Am J Kidney Dis* 69(6): 815-826.
7. Koury M.J. & Haase V.H. 2015. Anaemia in kidney disease: harnessing hypoxia responses for therapy. *Nat Rev Nephrol* 11(7): 394-410.
8. Locatelli F., Fishbane S., et al. 2017. Targeting Hypoxia-Inducible Factors for the Treatment of Anemia in Chronic Kidney Disease Patients. *Am J Nephrol* 45(3): 187-199.
9. Nobelförsamlingen - The Nobel Assembly at Karolinska Institutet. 2019. Scientific Background. How cells sense and adapt to oxygen availability.
10. Prabhakar N.R. & Semenza G.L. 2012. Adaptive and maladaptive cardiorespiratory responses to continuous and intermittent hypoxia mediated by hypoxia-inducible factors 1 and 2. *Physiol Rev* 92(3): 967-1003.
11. Souma T., Yamazaki S., et al. 2013. Plasticity of renal erythropoietin-producing cells governs fibrosis. *J Am Soc Nephrol* 24(10): 1599-1616.
12. Souma T., Nezu M., et al. 2016. Erythropoietin Synthesis in Renal Myofibroblasts Is Restored by Activation of Hypoxia Signaling. *J Am Soc Nephrol* 27(2): 428-438.