

Dokumentvorlage, Version vom 16.03.2018

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Vamorolon (AGAMREE®)

Santhera Pharmaceuticals GmbH

Modul 2

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,
zugelassene Anwendungsgebiete

Stand: 15.01.2024

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	8
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2	9
2.4 Referenzliste für Modul 2	9

Tabellenverzeichnis

	Seite
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	8
Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	9

Abbildungsverzeichnis

Seite

Abbildung 2-1: Signalwege von Prednisolon und Vamorolon im Vergleich 7

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
DMD	Duchenne Muskeldystrophie
GC	Glucocorticoid
GR	Glucocorticoid-Rezeptor
GRE	Glucocorticoid response element
HSD	Hydroxysteroid-Dehydrogenase
MR	Mineralcorticoid-Rezeptor
NF- κ B	Nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B-cells
nGRE	Negative Glucocorticoid-Response
pGRE	Positive Glucocorticoid-Response
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 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

Wirkstoff:	Vamorolon
Handelsname:	AGAMREE®
ATC-Code:	Noch nicht zugewiesen

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
18829360	EU/1/23/1776/001	40 mg/ml	100 ml Suspension zum Einnehmen

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.

AGAMREE® (Vamorolon) ist indiziert zur Behandlung von Duchenne Muskeldystrophie (DMD) bei Patienten ab einem Alter von 4 Jahren.

Die DMD gilt als die häufigste und verheerendste Erkrankung unter den Muskeldystrophien [1-3]. Die Krankheit ist durch eine Mutation des auf dem X-Chromosom lokalisierten Dystrophin-Gens und einen damit verbundenen Mangel oder Dysfunktionalität des Proteins Dystrophin gekennzeichnet, wodurch eine Instabilität der Plasmamembran, Membranbrüchigkeit, Nekrose und Entzündung verursacht werden [4]. Es sind fast ausschließlich Jungen betroffen. Ein Mangel an Dystrophin führt zu schnell fortschreitender Muskelschwäche und allgemeinem Muskelschwund, sowie zu früher Morbidität und Mortalität, meist aufgrund von Atem- oder Herzinsuffizienz [5-7]. Die mediane Lebenserwartung beträgt 22,0 Jahre, wobei Patienten, welche nach 1990 geboren wurden, eine deutlich höhere mediane Lebenserwartung von 28,1 Jahren haben [8]. Mit Atemhilfen sind im gewichteten Median bis zu 31,8 Jahre berichtet [9], jedoch versterben auch weiterhin viele Patienten im jungen Erwachsenenalter [10]. Die DMD wird X-chromosomal vererbt, etwa ein Drittel (~ 30 %) der Fälle kann auf eine Spontanmutation zurückgeführt werden [11].

Wirkmechanismus von Vamorolon

Vamorolon ist ein dissoziatives Corticosteroid und Glucocorticoid (GC)-Rezeptor (GR)-Agonist. Es unterscheidet sich von den klassischen Corticosteroiden durch seine chemische Struktur, seinen Wirkmechanismus und seine physiologischen Wirkungen. In seiner chemischen Struktur fehlt Vamorolon als Alleinstellungsmerkmal die 11 β -Hydroxyeinheit, die in allen derzeitigen 33 Wirkstoffen der Klasse der Corticosteroide zu finden ist. Statt einer Hydroxylgruppe in der 11 β -Position weist die Molekularstruktur eine Δ 9,11-Doppelbindung auf. Dieser Unterschied wirkt sich auf die Interaktion von Vamorolon mit den GC- und Mineralcorticoid-Rezeptoren (MR) sowie den 11 β -Hydroxysteroid-Dehydrogenase-Enzymen (11 β -HSD1; 11 β -HSD2) aus.

Generell ist der GR ein häufiges Ziel von Arzneimitteln bei Krankheiten, die mit chronischen und dysregulierten Entzündungen einhergehen. Behandlungsmöglichkeiten sind in der Regel gegen den GR gerichtete Corticosteroide, die aufgrund ihrer Transaktivierung von GR-Zielgenen erhebliche Nebenwirkungen haben [12]. Vamorolon unterscheidet sich in seinem Wirkmechanismus von klassischen Corticosteroiden. Es hält die GR-vermittelte Transrepressionsaktivität aufrecht (einschließlich einer Verringerung der Expression des NF- κ B [nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B-cells] und damit der darüber vermittelten Entzündungsaktivität), die für seine antiinflammatorische Wirkung erforderlich ist. Zum anderen reduziert es die Transaktivierung von Genen (glucocorticoid response elements, GRE), die mit Corticosteroid-bedingten Nebenwirkungen in Verbindung gebracht werden [12; 13].

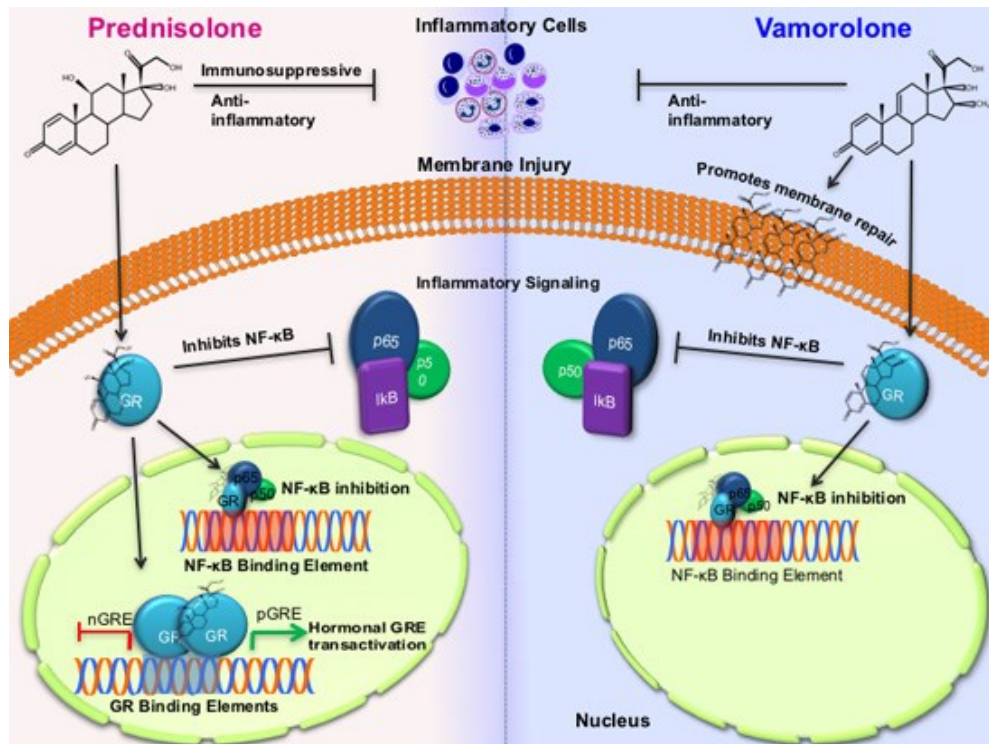


Abbildung 2-1: Signalwege von Prednisolon und Vamorolon im Vergleich

Quelle: [14]; GR: Glucocorticoid-Rezeptor; GRE: Glucocorticoid response element; NF-κB: Nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B-cells; nGRE: negative Glucocorticoid-Response; pGRE: positive Glucocorticoid-Response

Die MR-Antagonisten werden zur Behandlung von Herzinsuffizienz und Bluthochdruck eingesetzt und verlangsamen nachweislich das Fortschreiten der Herzerkrankung bei DMD-Patienten [15-17]. Darüber hinaus deuten Studien an Mäusen darauf hin, dass MR-Antagonisten auch antiinflammatorische und membranstabilisierende Wirkungen unabhängig von den GR-Signalwegen haben können [18]. Prednison wie auch Aldosteron aktivieren den MR, was zu einer Speicherung von Wasser und einem erhöhten Blutdruck, einer der Nebenwirkungen von GC, führt. Vamorolon hat den gegenteiligen Effekt und wirkt als Antagonist auf den MR [13].

Aufgrund seiner $\Delta 9,11$ -Doppelbindung in der 11β -HSD-Bindungsstelle unterliegt Vamorolon nicht dem systemischen 11β -HSD-Metabolismus. Das bidirektionale Enzym 11β -HSD1 aktiviert GC in erster Linie *in vivo*, wodurch das gewebespezifische GC-Signal verstärkt wird [19]. Dies wurde im Zusammenhang mit verschiedenen Pathologien beschrieben, unter anderem mit negativen Auswirkungen auf die Knochengesundheit im Kontext einer Corticosteroidtherapie [20]. Zu den weiteren Off-Target-Effekten des Enzyms, die durch die Anwendung von GC induziert werden, gehören Muskelschwund, Insulinresistenz, Bluthochdruck und Gewichtszunahme [20-23]. Vamorolon interagiert nicht mit 11β -HSD1-Enzymen wodurch diese pathologischen Effekte bei der Anwendung von Vamorolon potenziell geringer ausfallen als bei der Anwendung von GC, oder erst überhaupt nicht auftreten. Darüber hinaus schützt Vamorolon die Plasmamembranen der Zellen effektiv vor physikalischen

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Schäden, ein Mechanismus, der besonders für Dystrophin-defiziente Zellen bei DMD relevant ist, da die Plasmamembranen hier von Natur aus instabil sind [24; 25].

Vamorolon als Repräsentant einer neu etablierten pharmakologischen Klasse dissoziativer antiinflammatorischer Wirkstoffe mit einem neuartigen Wirkmechanismus hat das Potenzial, eine neue therapeutische Option mit vergleichbarer Wirksamkeit und deutlich verbesserter Sicherheit im Vergleich zu den bisher häufig bei Patienten mit DMD angewendeten Corticosteroiden zu bieten.

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 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
AGAMREE wird angewendet für die Behandlung von Duchenne-Muskeldystrophie (DMD) bei Patienten ab 4 Jahren.	ja	14.12.2023	A
a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“.			

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

Den Angaben in Tabelle 2-3 zugrunde liegende Quelle ist die Fachinformation von Vamorolon [26].

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

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

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.	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.

Die Angaben in Abschnitt 2.1.1 wurden der aktuellen Fachinformation entnommen. Weitere Quellen wurden mittels einer unsystematischen Handsuche in der Datenbank MEDLINE (via PubMed) identifiziert.

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. Ryder, S., Leadley, R., Armstrong, N., Westwood, M., De Kock, S., Butt, T., Jain, M. & Kleijnen, J. 2017. The burden, epidemiology, costs and treatment for Duchenne muscular dystrophy: an evidence review. *Orphanet journal of rare diseases*, 12, 1-21.
2. Crisafulli, S., Sultana, J., Fontana, A., Salvo, F., Messina, S. & Trifirò, G. 2020. Global epidemiology of Duchenne muscular dystrophy: an updated systematic review and meta-analysis. *Orphanet J Rare Dis*, 15, 141.
3. Kariyawasam, D., D'Silva, A., Mowat, D., Russell, J., Sampaio, H., Jones, K., Taylor, P. & Farrar, M. 2022. Incidence of Duchenne muscular dystrophy in the modern era; an Australian study. *European journal of human genetics : EJHG*.
4. Evans, N. P., Misyak, S. A., Robertson, J. L., Bassaganya-Riera, J. & Grange, R. W. 2009. Immune-mediated mechanisms potentially regulate the disease time-course of

- duchenne muscular dystrophy and provide targets for therapeutic intervention. *PM&R*, 1, 755-68.
5. Buyse, G. M., Gueven, N. & McDonald, C. M. 2015. Idebeneone as a novel therapeutic approach for Duchenne muscular dystrophy. *European Neurological Review*, 10, 189-94.
 6. LoMauro, A., D'Angelo, M. G. & Aliverti, A. 2015. Assessment and management of respiratory function in patients with Duchenne muscular dystrophy: current and emerging options. *Ther Clin Risk Manag*, 11, 1475-88.
 7. European Medicines Agency (EMA) 2015. Guideline on the clinical investigation of medicinal products for the treatment of Duchenne and Becker muscular dystrophy.
 8. Broomfield, J., Hill, M., Guglieri, M., Crowther, M. & Abrams, K. 2021. Life Expectancy in Duchenne Muscular Dystrophy. *Neurology*, 97, e2304.
 9. Landfeldt, E., Thompson, R., Sejersen, T., McMillan, H. J., Kirschner, J. & Lochmüller, H. 2020. Life expectancy at birth in Duchenne muscular dystrophy: a systematic review and meta-analysis. *European journal of epidemiology*, 35, 643-53.
 10. Mah, J. K., Korngut, L., Dykeman, J., Day, L., Pringsheim, T. & Jette, N. 2014. A systematic review and meta-analysis on the epidemiology of Duchenne and Becker muscular dystrophy. *Neuromuscul Disord*, 24, 482-91.
 11. Aartsma-Rus, A., Ginjaar, I. B. & Bushby, K. 2016. The importance of genetic diagnosis for Duchenne muscular dystrophy. *Journal of medical genetics*, 53, 145-51.
 12. Liu, X., Wang, Y., Gutierrez, J. S., Damsker, J. M., Nagaraju, K., Hoffman, E. P. & Ortlund, E. A. 2020. Disruption of a key ligand-H-bond network drives dissociative properties in vamorolone for Duchenne muscular dystrophy treatment. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 117, 24285-93.
 13. Heier, C. R., Yu, Q., Fiorillo, A. A., Tully, C. B., Tucker, A., Mazala, D. A., Uaesoontrachoon, K., Srinivassane, S., Damsker, J. M., Hoffman, E. P., Nagaraju, K. & Spurney, C. F. 2019. Vamorolone targets dual nuclear receptors to treat inflammation and dystrophic cardiomyopathy. *Life Science Alliance*, 2, e201800186.
 14. ReveraGen BioPharma 2023. Vamorolone - Mechanism of Action [Online]. Verfügbar unter: <https://www.reveragen.com/vamorolone/mechanism-of-action/>.
 15. Raman, S. V., Hor, K. N., Mazur, W., Halnon, N. J., Kissel, J. T., He, X., Tran, T., Smart, S., McCarthy, B. & Taylor, M. D. 2015. Eplerenone for early cardiomyopathy in Duchenne muscular dystrophy: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *The Lancet Neurology*, 14, 153-61.
 16. Raman, S. V., Hor, K. N., Mazur, W., He, X., Kissel, J. T., Smart, S., McCarthy, B., Roble, S. L. & Cripe, L. H. 2017. Eplerenone for early cardiomyopathy in Duchenne muscular dystrophy: results of a two-year open-label extension trial. *Orphanet journal of rare diseases*, 12, 1-5.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

17. Raman, S. V., Hor, K. N., Mazur, W., Cardona, A., He, X., Halnon, N., Markham, L., Soslow, J. H., Puchalski, M. D., Auerbach, S. R., Truong, U., Smart, S., McCarthy, B., Saeed, I. M., Statland, J. M., Kissel, J. T. & Cripe, L. H. 2019. Stabilization of Early Duchenne Cardiomyopathy With Aldosterone Inhibition: Results of the Multicenter AIDMD Trial. *Journal of the American Heart Association*, 8, e013501.
18. Chadwick, J. A., Bhattacharya, S., Lowe, J., Weisleder, N. & Rafael-Fortney, J. A. 2017. Renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors improve membrane stability and change gene-expression profiles in dystrophic skeletal muscles. *American Journal of Physiology-Cell Physiology*.
19. Lavery, G. G., Walker, E. A., Draper, N., Jeyasuria, P., Marcos, J., Shackleton, C. H., Parker, K. L., White, P. C. & Stewart, P. M. 2006. Hexose-6-phosphate dehydrogenase knock-out mice lack 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase type 1-mediated glucocorticoid generation. *Journal of Biological Chemistry*, 281, 6546-51.
20. Fenton, C., Doig, C., Fareed, S., Naylor, A., Morrell, A. P., Addison, O., Wehmeyer, C., Buckley, C., Cooper, M. S. & Lavery, G. 2019. 11 β -HSD1 plays a critical role in trabecular bone loss associated with systemic glucocorticoid therapy. *Arthritis Research & Therapy*, 21, 1-10.
21. Morgan, S. A., McCabe, E. L., Gathercole, L. L., Hassan-Smith, Z. K., Lerner, D. P., Bujalska, I. J., Stewart, P. M., Tomlinson, J. W. & Lavery, G. G. 2014. 11 β -HSD1 is the major regulator of the tissue-specific effects of circulating glucocorticoid excess. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 111, E2482-E91.
22. Fenton, C., Martin, C., Jones, R., Croft, A., Campos, J., Naylor, A. J., Taylor, A. E., Chimen, M., Cooper, M. & Lavery, G. G. 2021. Local steroid activation is a critical mediator of the anti-inflammatory actions of therapeutic glucocorticoids. *Annals of the rheumatic diseases*, 80, 250-60.
23. Webster, J. M., Sagmeister, M. S., Fenton, C. G., Seabright, A. P., Lai, Y.-C., Jones, S. W., Filer, A., Cooper, M. S., Lavery, G. G. & Raza, K. 2021. Global deletion of 11 β -HSD1 prevents muscle wasting associated with glucocorticoid therapy in polyarthritis. *International journal of molecular sciences*, 22, 7828.
24. Baudy, A. R., Reeves, E. K., Damsker, J. M., Heier, C., Garvin, L. M., Dillingham, B. C., McCall, J., Rayavarapu, S., Wang, Z. & Vandermeulen, J. H. 2012. Δ -9, 11 modification of glucocorticoids dissociates nuclear factor- κ B inhibitory efficacy from glucocorticoid response element-associated side effects. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 343, 225-32.
25. Heier, C. R., Damsker, J. M., Yu, Q., Dillingham, B. C., Huynh, T., Van der Meulen, J. H., Sali, A., Miller, B. K., Phadke, A. & Scheffer, L. 2013. VBP15, a novel anti-inflammatory and membrane-stabilizer, improves muscular dystrophy without side effects. *EMBO molecular medicine*, 5, 1569-85.
26. Santhera Pharmaceuticals (Deutschland) GmbH 2023. Fachinformation - AGAMREE® - Stand: Dezember 2023.