

Dokumentvorlage, Version vom 16.03.2018

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Baloxavir marboxil (Xofluza®)

Roche Pharma AG

Modul 2

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,
zugelassene Anwendungsgebiete

Stand: 15.02.2021

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.....	6
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 1: Wirkmechanismus von Baloxavir.....	7

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
mRNA	Messenger RNA/Boten RNA
NI	Neuraminidase-Inhibitoren
NP	Nukleoprotein
PA	Polymerase Acidic Protein
PB1	Polymerase Basic Protein 1
PB2	Polymerase Basic Protein 2
PZN	Pharmazentralnummer
RNA	Ribonucleic acid (Ribonukleinsäure)
vRNP	Viraler Ribonukleoprotein-Komplex

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 0); 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 0 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:	Baloxavir marboxil
Handelsname:	Xofluza®
ATC-Code:	J05AX25

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 16597589	EU/1/20/1500/001	20 mg	2
PZN 16597595	EU/1/20/1500/002	40 mg	2

2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels

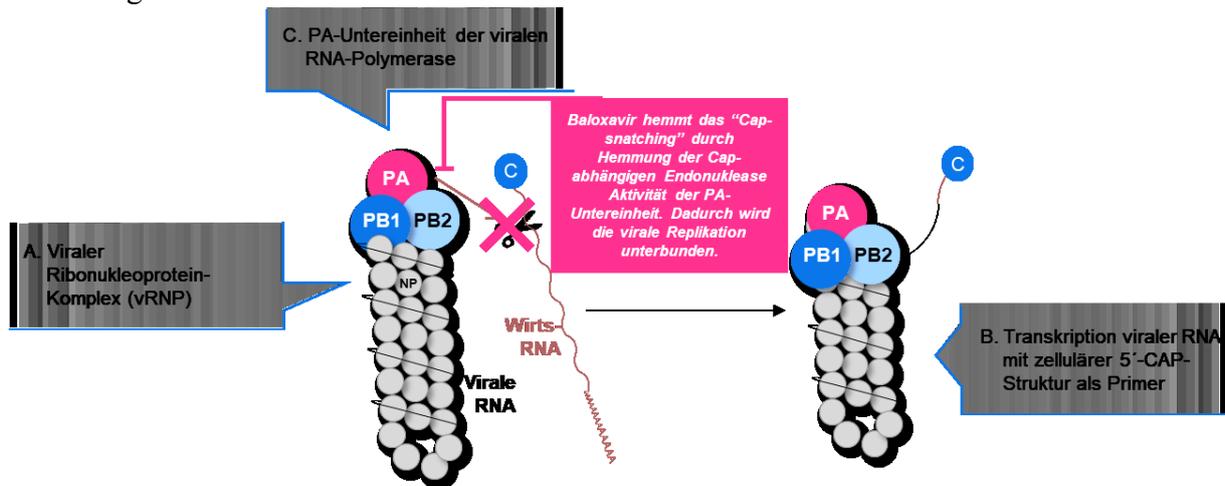
Beschreiben Sie den Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels. Begründen Sie Ihre Angaben unter Nennung der verwendeten Quellen.

Baloxavir (Xofluza[®], Kurzform Baloxavir) ist das erste zugelassene Präparat der neuen antiviralen Wirkstoffklasse der Cap-abhängigen Endonuklease-Inhibitoren, die den Vermehrungszyklus von Influenzaviren bereits auf der Ebene der viralen RNA-Replikation hemmen. Xofluza wird angewendet bei Patienten ab 12 Jahren zur Behandlung einer unkomplizierten Influenza und zur Postexpositions-Prophylaxe einer Influenza bei Personen ab 12 Jahren (1).

Zur Vermehrung sind Viren obligat auf Wirtszellen angewiesen. Eine zentrale Bedeutung im Vermehrungszyklus von Influenzaviren nehmen die Oberflächenglykoproteine Hämagglutinin und Neuraminidase ein. Über Hämagglutinin heften sich Influenzaviren an die Oberfläche der Wirtszellen an und gelangen anschließend durch rezeptorvermittelte Endozytose ins Innere der Wirtszelle. Im Zytosol der Wirtszelle wird der virale Ribonukleoprotein-Komplex (vRNP) freigesetzt, der anschließend in den Zellkern transportiert wird. Dort finden die Replikation und Transkription der viralen RNA statt (2).

Der vRNP setzt sich zusammen aus viraler RNA, assoziiertem Nukleoprotein (NP) und dem heterotrimeren RNA-Polymerase-Komplex, der aus den drei Untereinheiten PB1 (Polymerase Basic Protein 1), PB2 (Polymerase Basic Protein 2) und PA (Polymerase Acidic Protein) besteht (Abbildung 1) (3). Die Protein-Untereinheiten der RNA-Polymerase sind hoch konserviert und für eine effiziente virale Replikation unerlässlich. Für die Transkription viraler mRNA benötigt die Polymerase einen Primer. Dieser wird durch das sogenannte „Cap-Snatching“ gewonnen. Hierzu bindet die PB2-Untereinheit an die 5'-terminale Cap-Struktur zellulärer prä-mRNA des Wirts und die PA-Untereinheit mit intrinsischer Cap-abhängiger Endonuklease-Aktivität spaltet die Cap-Struktur nach ca. 12 Nukleotiden ab. Dieser Cap-Snatching-Prozess liefert den RNA-Primer zur Transkription der viralen mRNA durch die PB1-Untereinheit, einer RNA-abhängigen RNA-Polymerase (3–5). Die so gebildete virale mRNA enthält eine vollständige 5'-Cap-Struktur, die sie vor Abbau schützt und den Transport aus dem Zellkern ins Zytoplasma der Wirtszelle ermöglicht. Dort werden im Zuge der Translation an den Ribosomen die viralen Proteine synthetisiert. Im Zytoplasma werden die neuen Viruspartikel zusammengebaut und anschließend durch Knospung aus der Wirtszelle freigesetzt. Dies wird unter anderem dadurch ermöglicht, dass die virale Neuraminidase Glykoproteine der Membranen von Wirtszelle und Viren spaltet (3, 6).

Abbildung 1: Wirkmechanismus von Baloxavir



Modifiziert nach ©Davis et al.; licensee BioMed Central Ltd. 2014

Der aktive Metabolit Baloxavir, der durch Hydrolyse aus dem Prodrug Baloxavir marboxil freigesetzt wird, greift als selektiver Inhibitor der Cap-abhängigen Endonuklease (PA-Untereinheit) des viralen RNA-Polymerase Komplexes (Abbildung 1) auf Ebene des Cap-Snatchings in den viralen Replikationszyklus ein (4, 5). Dies hat zur Folge, dass die Virusvermehrung schon zu einem sehr frühen Zeitpunkt auf Ebene der Replikation der viralen mRNA unterbunden wird (1).

Die hohe antivirale Aktivität von Baloxavir gegen Influenza A- und B-Viren wurde *in vitro* und *in vivo* nachgewiesen (1). Baloxavir kann gegen Neuraminidase-Inhibitor resistente Stämme, einschließlich H274Y in A/H1N1, E119V und R292K in A/H3N2, und R152K und D198E in Typ B, H274Y in A/H5N1, R292K in A/H7N9 eingesetzt werden (1).

Zur Behandlung der unkomplizierten Influenza sind die Neuraminidase-Inhibitoren (NI) Oseltamivir (Tamiflu®) (7) und Zanamivir (Relenza®) zugelassen (8). Oseltamivir und Zanamivir (Relenza®) sind außerdem zur Prophylaxe/Postexpositionsprophylaxe zugelassen (7, 8). Im Gegensatz zu Baloxavir greifen die NIs zu einem viel späteren Zeitpunkt in den Vermehrungszyklus von Influenzaviren ein, indem sie nicht die Replikation der viralen RNA, sondern erst die Freisetzung der fertigen Viruspartikel aus der Wirtszelle unterbinden (9). Der M2-Ionenkanal-Inhibitor Amantadin kann zur Prophylaxe und Therapie der Influenza A eingesetzt werden (10) und blockiert das Ionenkanal-Protein M2, wodurch das „uncoating“, d.h. die Freisetzung der viralen Erbinformation in das Zytoplasma der Wirtszelle, verhindert wird. Amantadin wird im Gegensatz zu Oseltamivir und Zanamivir wegen bestehender Resistenzen vom Robert-Koch-Institut nicht empfohlen (11).

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
Xofluza wird angewendet bei Patienten ab 12 Jahren zur Behandlung einer unkomplizierten Influenza. Die Anwendung von Xofluza sollte in Übereinstimmung mit offiziellen Empfehlungen erfolgen.	nein	07.01.2021	A
Xofluza wird zur Postexpositions-Prophylaxe einer Influenza bei Personen ab 12 Jahren angewendet. Die Anwendung von Xofluza sollte in Übereinstimmung mit offiziellen Empfehlungen erfolgen.	nein	07.01.2021	B
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 Baloxavir (Xofluza[®]) 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

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

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	

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 0 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Der Wirkmechanismus von Baloxavir (Xofluza®) wurde auf Grundlage der Fachinformation sowie von Sekundärliteratur dargestellt, die über eine orientierende Recherche 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. Roche. Fachinformation Xofluza® 40 mg Filmtabletten: Stand Januar 2021; 2021.
2. Hutchinson EC. Influenza Virus. Trends Microbiol; 26(9):809–10, 2018. doi: 10.1016/j.tim.2018.05.013.
3. Einfeld AJ, Neumann G, Kawaoka Y. At the centre: influenza A virus ribonucleoproteins. Nat Rev Microbiol; 13(1):28–41, 2015. doi: 10.1038/nrmicro3367.
4. Yuan S, Chu H, Singh K, Zhao H, Zhang K, Kao RYT et al. A novel small-molecule inhibitor of influenza A virus acts by suppressing PA endonuclease activity of the viral polymerase. Sci Rep; 6:22880, 2016. doi: 10.1038/srep22880.
5. Noshi T, Kitano M, Taniguchi K, Yamamoto A, Omoto S, Baba K et al. In vitro characterization of baloxavir acid, a first-in-class cap-dependent endonuclease inhibitor

- of the influenza virus polymerase PA subunit. *Antiviral Res*; 160:109–17, 2018. doi: 10.1016/j.antiviral.2018.10.008.
6. Davis AM, Chabolla BJ, Newcomb LL. Emerging antiviral resistant strains of influenza A and the potential therapeutic targets within the viral ribonucleoprotein (vRNP) complex. *Virology*; 11:167, 2014. doi: 10.1186/1743-422X-11-167.
 7. Roche. Fachinformation Tamiflu® 30 mg/45 mg/75 mg Hartkapseln: Stand Februar 2019.
 8. GlaxoSmithKline. Fachinformation Relenza 5 mg/Dosis: Stand: Januar 2019; 2019.
 9. Bassetti M, Castaldo N, Carnelutti A. Neuraminidase inhibitors as a strategy for influenza treatment: pros, cons and future perspectives. *Expert Opin Pharmacother*; 20(14):1711–8, 2019. doi: 10.1080/14656566.2019.1626824.
 10. AbZ-Pharma GmbH. Fachinformation Amantadin AbZ 100 mg Filmtabletten: Stand: Januar 2019.
 11. RKI. Ratgeber - Influenza (Teil 1): Erkrankungen durch saisonale Influenzaviren. URL: https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Merkblaetter/Ratgeber_Influenza_saisonal.html#doc2382022bodyText1 [aufgerufen am: 07.02.2020].