

Dokumentvorlage, Version vom 16.03.2018

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Lonafarnib (Zokinvy[®])

EigerBio Europe Ltd.

Modul 2

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,
zugelassene Anwendungsgebiete

Stand: 15.10.2022

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	7
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht.....	7
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	8

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
CaaX	C: Cystein, a: aliphatische Aminosäure, X: C-terminale Aminosäure
FTI	Farnesyltransferase-Inhibitor
FTPase	Farnesyl Protein Transferase
HGPS	Hutchinson-Gilford-Progerie-Syndrom
LMNA	Lamin A/C-Gen
PL	Progeroide Laminopathie
PZN	Pharmazentralnummer
ZMPSTE24/FACE-1	Zinkmetalloprotease STE 24

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:	Lonafarnib
Handelsname:	Zokinvy®
ATC-Code:	A16AX20

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
17852718	EU/1/22/1660/001	50 mg	30 Hartkapseln
17852724	EU/1/22/1660/002	75 mg	30 Hartkapseln

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.

Lonafarnib ist der erste therapeutisch eingesetzte, krankheitsmodifizierende Farnesyltransferase-Inhibitor (FTI), der für die Therapie des Hutchinson-Gilford-Progerie-Syndroms (HGPS) oder progeroide Laminopathie (PL) zugelassen ist (1).

Das HGPS ist eine autosomal-dominante, sehr seltene, nicht heilbare und im frühen Alter tödlich verlaufende genetische Erkrankung. Klinische Merkmale des HGPS sind unter anderem Wachstumsdefizite, auffällige Gesichtsmerkmale sowie ektodermale und muskuloskelettale Auffälligkeiten. Erste Anzeichen zeigen sich meist im Verlauf des ersten Lebensjahres in Form von Wachstumsstörungen bei bis dahin gesund erscheinenden Kindern. HGPS ist mit einem hohen Mortalitätsrisiko verbunden und die betroffenen Patienten versterben durchschnittlich im Alter von 14,6 Jahren (2). Man unterscheidet das klassische und das nicht-klassische HGPS:

- Dem klassischen HGPS liegt eine heterozygote *de novo* Punktmutation im Lamin A Gen (*LMNA*) im Exon 11 zugrunde. Dies betrifft ca. 90 % der Patienten mit HGPS.
- Dem nicht-klassischen HGPS liegen andere heterozygote *LMNA*-Mutationen im Exon 11 oder Intron 11 zugrunde. Dies betrifft ca. 10 % der Patienten mit HGPS.

Die heterozygote *de novo* Punktmutation (c.1824C>T) liegt meist im Codon 608 (pG608G) des Lamin A/C-Gens (*LMNA*). Unter normalen Bedingungen kodiert das *LMNA*-Gen für das Strukturprotein Prelamin A, das nach einer posttranslationalen Modifikation durch eine Farnesyltransferase, Endoprotease, Isoprenylcystein-Carboxylmethyltransferase und Zinkmetalloprotease ZMPSTE24/FACE-1 zu Lamin A wird. Das Strukturprotein Lamin A bildet in der Matrix des Zellkerns durch Bildung von Dimeren größere Fibrillen, die als ein Protein-Gerüst-Netzwerk dem Zellkern mechanische Festigkeit verleihen und vermutlich auch als Regulator der Gentranskription fungieren (3–5).

Durch den Austausch einer Base kommt es bei HGPS zur Generierung einer alternativen Spleißstelle. An dieser werden 150 Nukleotiden des Exons 11 herausgeschnitten, so dass das Lamin A-Protein 50 Aminosäuren kürzer ist als das normale Protein (6). Dieses modifizierte Protein wird Progerin genannt. Erhöhte Progerin-Konzentrationen finden sich normalerweise

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

in der Haut und den Gefäßwänden älterer Menschen, so dass davon ausgegangen wird, dass Progerin auch im normalen Alterungsprozess eine Rolle zukommt (7).

Progeroide Laminopathie (PL) ist dem HGPS genetisch ähnlich und äußert sich klinisch als HGPS (2, 4). Sie wird durch pleiotrope Mutationen in den Genen *LMNA* und *ZMPSTE24* verursacht. Man unterscheidet

- Processing-deficient Mutationen, bei denen Progerin-ähnliche Proteine oder andere Varianten akkumulieren
- Processing-proficient Mutationen, bei denen es nicht zur Akkumulation von farnesyliertem Prelamin A kommt und eine atypische Progerie ausgebildet wird (2, 4).

Lonafarnib

Lonafarnib ist ein FTI, der spezifisch auf einen Schlüsselschritt in der Pathophysiologie des HGPS und der Processing-deficient Mutation der PL abzielt.

Lamin A Proteine haben das Sequenzmotiv CaaX (C: Cystein, a: aliphatische Aminosäure, X: C-terminale Aminosäure) an ihren C-terminalen Enden und sind typische Substrate für Farnesyl Protein Transferasen (FTPasen). Lonafarnib bindet reversibel an die CaaX-Bindestelle der FTPase und verhindert durch die Inhibierung der FTPase die Farnesylierung und damit die Progerinsynthese. Progerin und progerinähnliche Proteine werden damit nicht mehr in der inneren Zellkernmembran akkumuliert. Die Akkumulation von Progerin und progerinähnlichen Proteinen wird für die klinische Manifestation von HGPS und PL verantwortlich gemacht (6, 8).

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].

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

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
Behandlung von Patienten ab einem Alter von 12 Monaten mit genetisch bestätigter Diagnose von Hutchinson-Gilford-Progerie-Syndrom oder progeroider Laminopathie mit Verarbeitungsfehler im Zusammenhang mit einer heterozygoten <i>LMNA</i> -Mutation mit Progerin-ähnlicher Proteinakkumulation oder einer homozygoten oder zusammengesetzten heterozygoten <i>ZMPSTE24</i> -Mutation	ja	18.07.2022	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 Lonafarnib und der Zulassung entnommen (1, 9).

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	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 administrativen Angaben und die Informationen zum Zulassungsstatus entstammen der Fachinformation zu Lonafarnib (1). Angaben zum Wirkmechanismus wurden der Fachinformation sowie Sekundärliteratur entnommen. Die zitierte Sekundärliteratur wurde mittels einer Literaturrecherche in 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. EigerBio Europe Ltd. Fachinformation Lonafarnib (Zokinvy); 2022 [Stand: 18.07.2022]. Verfügbar unter: www.fachinfo.de.
2. Gordon LB, Brown WT, Collins FS. Hutchinson-Gilford progeria syndrome. In: GeneReviews®[Internet]: University of Washington, Seattle; 2019.
3. Broers JLV, Ramaekers FCS, Bonne G, Yaou RB, Hutchison CJ. Nuclear lamins: laminopathies and their role in premature ageing. *Physiol Rev* 2006; 86(3):967–1008. Verfügbar unter: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16816143/>.
4. Eriksson M, Brown WT, Gordon LB, Glynn MW, Singer J, Scott L et al. Recurrent de novo point mutations in lamin A cause Hutchinson-Gilford progeria syndrome. *Nature* 2003; 423(6937):293–8. Verfügbar unter: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12714972/>.
5. Sandre-Giovannoli A de, Bernard R, Cau P, Navarro C, Amiel J, Boccaccio I et al. Lamin A truncation in Hutchinson-Gilford progeria. *Science* 2003; 300(5628):2055. Verfügbar unter: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12702809/>.
6. Coppède F. The epidemiology of premature aging and associated comorbidities. *Clin Interv Aging* 2013; 8:1023–32. Verfügbar unter: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24019745/>.
7. Olive M, Harten I, Mitchell R, Beers JK, Djabali K, Cao K et al. Cardiovascular pathology in Hutchinson-Gilford progeria: correlation with the vascular pathology of

aging. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2010; 30(11):2301–9. Verfügbar unter:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20798379/>.

8. Basso AD, Kirschmeier P, Bishop WR. Thematic review series: lipid posttranslational modifications. Farnesyl transferase inhibitors. *Journal of lipid research* 2006; 47(1):15–31.
9. European Commission. Commission implementing decision of 18.7.2022 granting, in exceptional circumstances, marketing authorisation under Regulation (EC) No 726/2004 of the European Parliament and of the Council for "Zokinvy - lonafarnib", an orphan medicinal product for human use; 2022.