

Dokumentvorlage, Version vom 16.03.2018

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Cipaglucosidase alfa (POMBILITI®)

Amicus Therapeutics GmbH

Modul 2

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,
zugelassene Anwendungsgebiete

Stand: 01.08.2023

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	9
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht.....	9
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete	10
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2	10
2.4 Referenzliste für Modul 2	10

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum 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	10

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 2-1: Proteolytische Schritten und biochemische Modifikationen von GAA	7
Abbildung 2-2: Chemische Struktur Cipaglucosidase alfa	8
Abbildung 2-3: Chemische Struktur von Miglustat	9

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AT2221	Miglustat
ATB200	Cipaglucosidase alfa
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
Bis	bis-phosphoryliert
CI-MPR	cation-independent mannose 6-phosphate receptor (kationenunabhängiger Mannose-6-Phosphat-Rezeptor)
EMA	European Medicines Agency
ERT	Enzyme Replacement Therapy (Enzymersatztherapie)
GAA	acid α -glucosidase (saure α -Glucosidase)
i.v.	intravenös
kDa	Kilodalton
LOPD	Late onset Pompe disease (spät einsetzender Morbus Pompe)
M6P	Mannose-6-Phosphat
PZN	Pharmazentralnummer
rhGAA	recombinant human acid α -glucosidase (rekombinante humane α -Glucosidase)

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 bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Cipaglucoxidase alfa (ATB200) (in Kombination mit Miglustat (AT2221))
Handelsname:	POMBILITI® (in Kombination mit OPFOLDA®)
ATC-Code:	A16AB23

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
18106549	EU/1/22/1714/001	POMBILITI® 105 mg Pulver für ein Konzentrat	1 Stück
18106555	EU/1/22/1714/002	POMBILITI® 105 mg Pulver für ein Konzentrat	10 Stück
18106561	EU/1/22/1714/003	POMBILITI® 105 mg Pulver für ein Konzentrat	25 Stück

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.

Cipaglucosidase alfa (POMBILITI®) in Kombination mit Miglustat wird gemäß Fachinformation angewendet zur langfristigen Enzymersatztherapie von erwachsenen Patienten mit Morbus Pompe (saure α -Glucosidase [GAA]-Mangel) der späten Verlaufsform (late onset Pompe disease, LOPD).

Morbus Pompe ist eine seltene, progressive Erkrankung, welche autosomal-rezessiv vererbt und durch Mutationen im kodierenden Gen der sauren α -Glucosidase (GAA) verursacht wird. Diese Mutationen können zu einem vollständigen Fehlen oder einem teilweisen Verlust der endogenen GAA-Aktivität führen. GAA ist für den Abbau von lysosomalem Glykogen verantwortlich (Abbildung 2-1). Der Enzymmangel führt zu einer Anhäufung von intrazellulärem Glykogen und einer damit verbundenen fortschreitenden Störung von Zellfunktionen, insbesondere in Skelettmuskeln, Herz und Lunge. Die Patienten leiden an zunehmender Muskelschwäche, einer eingeschränkten Lungenfunktion und kardialer Hypertrophie.

Endogene humane GAA wird als ~110 Kilodalton (kDa) phosphorylierte Vorstufe synthetisiert. Diese wird über Mannose-6-Phosphat (M6P)-Rezeptoren zu den Lysosomen transportiert und durchläuft dabei eine Reihe von proteolytischen Schritten und biochemischen Modifikationen der Glykanstrukturen. Im Rahmen dieser Prozesse entstehen über eine 95 kDa große Vorstufe (in Endosomen) die reifen Isoformen (76/70 kDa) des Enzyms in den Lysosomen [1; 2]. Die N-Glykane von Cipaglucosidase alfa enthalten im Gegensatz zu Alglucosidase alfa nur native glykosidische Bindungen und werden durch Glykosidasen in den Lysosomen effizient reduziert, um ein Enzym zu erhalten, welches von reifem endogenem GAA nicht zu unterscheiden ist. Die enzymatische Anpassung der N-Glykane im Lysosom ist für eine optimale enzymatische Aktivität erforderlich.

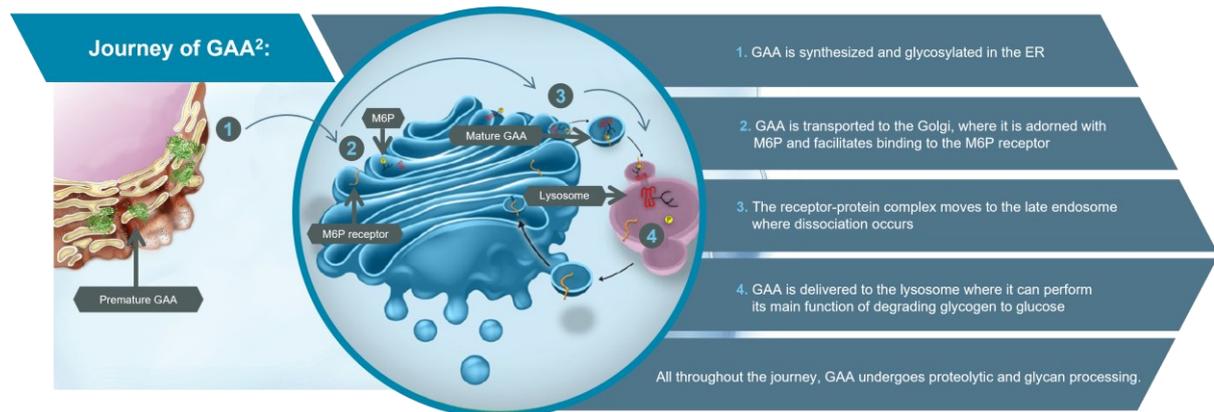


Abbildung 2-1: Proteolytische Schritten und biochemische Modifikationen von GAA

Quelle: adaptiert nach Kohler *et al.* (2018) und Filocamo *et al.* (2011) [3; 4]

Dualer Wirkmechanismus der freien Wirkstoffkombination Cipaglucosidase alfa/Miglustat

Cipaglucosidase alfa (ATB200 / recombinant human acid α -glucosidase [rhGAA]) ist der Hauptwirkstoff mit enzymatischem Wirkmechanismus, der zur Reduktion von intramuskulärem Glykogen führt, welches sich bei Patienten mit Morbus Pompe in den Lysosomen anreichert. Miglustat (AT2221) ist ein gleichzeitig verabreichter niedermolekularer Enzymstabilisator, der Cipaglucosidase alfa vor vorzeitigem Abbau und Inaktivierung im systemischen Kreislauf schützt und so dessen Abgabe an krankheitsrelevante Gewebe verbessert.

Cipaglucosidase alfa

Cipaglucosidase alfa (ATB200, rhGAA) ist eine Enzymersatztherapie (ERT) der nächsten Generation für die Erkrankung Morbus Pompe (Abbildung 2-2). Cipaglucosidase alfa hat den gleichen Wirkmechanismus wie Alglucosidase alfa, unterscheidet sich jedoch strukturell in zwei wesentlichen Aspekten von Alglucosidase alfa. Erstens unterscheidet sich die Aminosäuresequenz der beiden Enzyme. Die Aminosäuresequenz von Cipaglucosidase alfa ist identisch mit der Wildtyp-Sequenz des Enzyms, während Alglucosidase alfa 3 Aminosäureänderungen im Vergleich zur Wildtyp-Sequenz aufweist.

Zweitens enthält Cipaglucosidase alfa im Vergleich zu Alglucosidase alfa höhere Mengen an M6P, vor allem bis-phosphoryliertes (bis)-M6P, welches mit natürlichen glykosidischen Bindungen verbunden ist. Dies ermöglicht eine schnellere zelluläre Aufnahme und verbessert die Zielausrichtung des Enzyms auf Lysosomen.

Zudem bindet im Vergleich zu Alglucosidase alfa wesentlich mehr (~ 95 %) der anfänglichen Cipaglucosidase alfa-Dosis an den Cation-independent mannose 6-phosphate receptor (CI-MPR), während bei äquivalenter Enzymkonzentration nur ~ 27 % der Alglucosidase alfa an den Rezeptor binden [5]. Dies ist auf den höheren Gehalt an bis-M6P, welches die höchste

Affinität zum CI-MPR aufweist, zurückzuführen. Dadurch entsteht eine 10-mal höhere Affinität zur Bindung an den Rezeptor [6]. Infolgedessen wird Cipaglucoxidase alfa deutlich besser als Alglucosidase alfa in die erkrankten Muskelzellen des Herzens und der Skelettmuskulatur aufgenommen und zeigt demnach auch eine stärkere Wirkung.

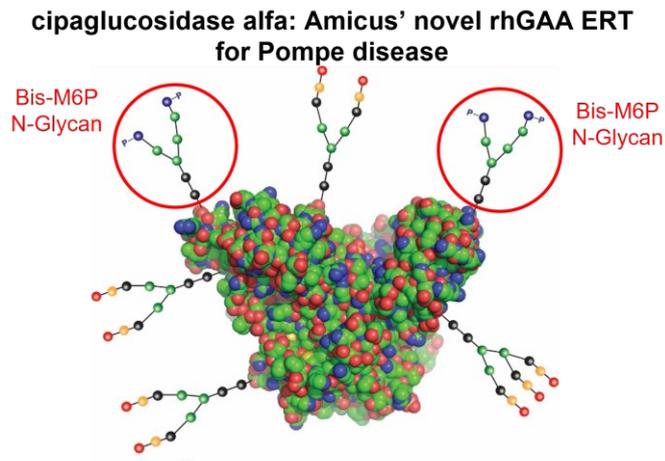


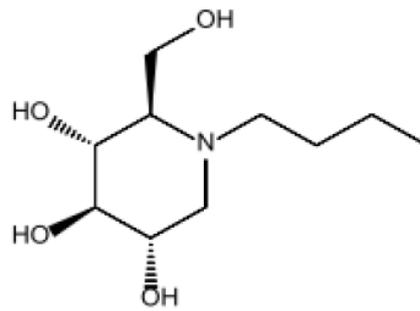
Abbildung 2-2: Chemische Struktur Cipaglucoxidase alfa

Bis-M6P: Mannose-1,6-bisphosphat, M6P: Mannose-6-phosphat; rhGAA: recombinant human acid alpha-glucosidase

Quelle: Xu *et al.* (2019) [7], Gotschall *et al.* 2017 [8]

Miglustat

Wie alle lysosomalen Enzyme ist Cipaglucoxidase alfa bei neutralem pH-Wert instabil und wird nach intravenöser (i.v.) Infusion im Blutkreislauf relativ schnell denaturiert und inaktiviert. Miglustat (AT2221, N-Butyl-Deoxynojirimycin) ist ein niedermolekularer Enzymstabilisator, der an das rhGAA-Enzym im Blut bindet, die Enzymstruktur während der Zirkulation stabilisiert und dessen Inaktivierung verhindert (Abbildung 2-3). Die selektive Bindung zwischen Cipaglucoxidase alfa und Miglustat ist vorübergehend. Die Dissoziation des Cipaglucoxidase alfa-Miglustat-Komplexes wird in der sauren Umgebung des Lysosoms stark begünstigt. Daten von Erwachsenen mit Morbus Pompe haben gezeigt, dass Miglustat die Exposition in der Verteilungsphase erhöht und eine höhere Bioverfügbarkeit für die Aufnahme in betroffene Gewebe ermöglicht. Miglustat ist ein bekannter Wirkstoff, der derzeit zur Behandlung von Morbus Gaucher und / oder der Niemann-Pick-Typ-C-Krankheit zugelassen ist.



Miglustat
N-butyl-deoxynojirimycin

Abbildung 2-3: Chemische Struktur von Miglustat

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
POMBILITI [®] (Cipaglucosidase alfa) ist eine langfristige Enzyersatztherapie zur Anwendung in Kombination mit dem Enzymstabilisator Miglustat zur Behandlung von Erwachsenen mit Morbus Pompe (Mangel an saurer α -Glucosidase [GAA]) der späten Verlaufsform (late onset Pompe disease, LOPD).	nein	20.03.2023	A
a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“.			

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

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Die Quelle der Information ist die Fachinformation von Cipaglucosidase alfa (POMBILITI®) [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 Fachinformation des Arzneimittels Cipaglucosidase alfa (POMBILITI®) ist die Hauptgrundlage. Aus einer Freihandsuche in PubMed wurden weitere Publikationen zum Wirkmechanismus identifiziert, die im Referenzverzeichnis benannt sind. Die Recherchen wurden am 15.05.2023 vorgenommen.

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.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

1. Moreland, R. J., Jin, X., Zhang, X. K., Decker, R. W., Albee, K. L., Lee, K. L., Cauthron, R. D., Brewer, K., Edmunds, T. & Canfield, W. M. 2005. Lysosomal acid α -glucosidase consists of four different peptides processed from a single chain precursor. *J. Biol. Chem.*, 280, 6780-91.
2. Wisselaar, H. A., Kroos, M. A., Hermans, M., Van Beeumen, J. & Reuser, A. 1993. Structural and functional changes of lysosomal acid alpha-glucosidase during intracellular transport and maturation. *J. Biol. Chem.*, 268, 2223-31.
3. Kohler, L., Puertollano, R. & Raben, N. 2018. Pompe disease: from basic science to therapy. *Neurotherapeutics*, 15, 928-42.
4. Filocamo, M. & Morrone, A. 2011. Lysosomal storage disorders: molecular basis and laboratory testing. *Human genomics*, 5, 156-69.
5. Lun, Y., Xu, S., Soska, R., Nair, A., Frascella, M., Garcia, A., Ponery, A., Feng, J., Della Valle, C. & Gotschall, R. A novel recombinant human acid alpha-glucosidase, ATB200, co-administered with a pharmacological chaperone, leads to greater substrate reduction and improvement in Pompe disease-relevant markers compared to alglucosidase alfa in Gaa KO mice. NEUROMUSCULAR DISORDERS, 2018. PERGAMON-ELSEVIER SCIENCE LTD THE BOULEVARD, LANGFORD LANE, KIDLINGTON ..., S136-S.
6. Tong, P. Y. & Kornfeld, S. 1989. Ligand interactions of the cation-dependent mannose 6-phosphate receptor: comparison with the cation-independent mannose 6-phosphate receptor. *J. Biol. Chem.*, 264, 7970-5.
7. Xu, S., Lun, Y., Frascella, M., Garcia, A., Soska, R., Nair, A., Ponery, A. S., Schilling, A., Feng, J. & Tuske, S. 2019. Improved efficacy of a next-generation ERT in murine Pompe disease. *JCI Insight*, 4.
8. Gotschall, R. ATB200/AT2221 Reverses Cellular Dysfunction and Increases Muscle Strength in a Pompe Disease Mouse Model. Amicus Therapeutics: Poster from the 4th International Glycogen Storage Disease (GSD) Conference, 2017.
9. Amicus Therapeutics GmbH Fachinformation POMBILITI® - Stand: 03/2023.