

Dokumentvorlage, Version vom 16.03.2018

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Pegunigalsidase alfa (Elfabrio®)

Chiesi GmbH

Modul 2

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,
zugelassene Anwendungsgebiete

Stand: 01.10.2023

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Inhaltsverzeichnis	1
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

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
AUC	Area under the curve
Cl	Clearance
DDD	Definierte Tagesdosis (defined daily dose)
ERT	Enzyersatztherapie (dt.: Enzyersatztherapie)
Gb3	Globotriaosylceramid
Lyso-Gb3	Globotriaosylsphingosin
PEG	Polyethylenglycol
PZN	Pharmazentralnummer
$t_{1/2}$	Halbwertszeit
Vz	Verteilungsvolumen gemäß des Zwei-Kompartiment-Modells
WHOCC	Weltgesundheitsorganisation Kollaborationszentrum (World Health Organisation Collaborating Centre)

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:	Pegunigalsidase alfa
Handelsname:	Elfabrio®
ATC-Code:	A16AB20

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
18374913	EU/1/23/1724/001	2 mg/ml Pegunigalsidase alfa	1 Vial à 10 ml (20 mg Pegunigalsidase alfa)
18374936	EU/1/23/1724/002		5 Vials à 10 ml (100 mg Pegunigalsidase alfa)
18374942	EU/1/23/1724/003		10 Vials à 10 ml (200 mg Pegunigalsidase alfa)
18374882	Noch nicht verfügbar*	2 mg/ml Pegunigalsidase alfa	1 Vial à 2,5 ml (5 mg Pegunigalsidase alfa)
18374899	Noch nicht verfügbar*		5 Vials à 2,5 ml (25 mg Pegunigalsidase alfa)
18374907	Noch nicht verfügbar*		10 Vials à 2,5 ml (50 mg Pegunigalsidase alfa)
*: Die Zulassung der 5-mg-Vials war bis zur Einreichung des Dossiers nicht abgeschlossen, zur vollständigen Übersicht aller zukünftig im Markt verfügbaren Abpackungen werden die 5-mg-Vials dennoch bereits im Dossier präsentiert.			

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.

Elfabrio® ist zugelassen zur langfristigen Enzymersatztherapie (ERT) bei erwachsenen Patient*innen mit bestätigter Morbus Fabry Diagnose (Mangel an α -Galaktosidase). Morbus Fabry, auch Fabry-Syndrom oder Fabry-Anderson-Krankheit genannt, gehört zu der Gruppe der lysosomalen Speicherkrankheiten. Bei allen Krankheiten dieser Gruppe ist der Abbau von körpereigenen und/oder körperfremden Stoffen im Lysosom gestört. Verursacht wird diese Störung durch einen patientenindividuell unterschiedlich stark ausgeprägten Mangel von Enzymen, die für den Abbau oder Transport verschiedener Moleküle im Lysosom benötigt werden [1]. Je nachdem, welche Substratgruppe von dem Enzymmangel betroffen ist, wird die Erkrankung einer von fünf verschiedenen Obergruppen der lysosomalen Speicherkrankheiten zugeordnet: den Mukopolysaccharidosen, Mukolipidosen, Oligosaccharidosen, neuronalen Ceroid-Lipofuszinosen und Sphingolipidosen [2]. Morbus Fabry ist eine seltene Erkrankung und gehört zu den Sphingolipidosen und wird durch einen Mangel des Enzyms α -Galaktosidase-A charakterisiert.

Der Wirkstoff von Elfabrio® ist das Enzym Pegunigalsidase alfa, das von genetisch modifizierten Pflanzenzellen (*Nicotiana tabacum* Bright Yellow 2-Zellen) produziert wird. Pegunigalsidase alfa ist eine rekombinante Form der humanen α -Galaktosidase A. Pegunigalsidase alfa ergänzt oder ersetzt die körpereigene α -Galaktosidase A, das Enzym, das die Hydrolyse der endständigen α -Galaktosylgruppen von Oligosacchariden und Polysacchariden im Lysosom katalysiert, wodurch die Anreicherung von Globotriaosylceramid (Gb3) und Globotriaosylsphingosin (Lyso-Gb3) verringert wird. Die Aminosäuresequenz der rekombinanten Form ähnelt der des natürlich vorkommenden menschlichen Enzyms. Im Unterschied zur natürlich vorkommenden α -Galaktosidase-A sind die beiden Untereinheiten des rekombinanten Enzyms mit einem Polyethylenglycol (PEG)-Linker verbunden, sodass das Enzym als PEGyliertes, kovalent gebundenes Homo-Dimer vorliegt [3, 4]. Ziel dieser beiden Modifikationen war eine deutliche Verlängerung der Halbwertszeit des Moleküls und damit einhergehend auch dessen Enzymaktivität. Im Laufe des klinischen Entwicklungsprogramms wurden die pharmakokinetischen Plasmaprofile von Pegunigalsidase alfa in einer Dosierung von 0,2, 1 bzw. 2 mg/kg alle zwei Wochen bei erwachsenen Patient*innen mit Morbus Fabry untersucht. Die pharmakokinetischen Ergebnisse für alle drei Dosisstufen zeigten, dass das Enzym während der gesamten zweiwöchigen Intervalle mit einer Plasmahalbwertszeit ($t_{1/2}$) von 53-134 Stunden über alle Dosisgruppen und Besuchstermine hinweg vorhanden war. Der Mittelwert der $AUC_{0-\infty}$ (Area under the curve; Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve einer Substanz im Blut als Maß für die Bioverfügbarkeit, hier für den Zeitraum von 0 (Zeitpunkt der Verabreichung) bis unendlich) stieg mit zunehmender Dosis an Tag 1 und während der gesamten Studie an. Die Mittelwerte für die dosisnormierte AUC_{0-2wk} ähnelten sich in allen Dosisstufen, was auf eine lineare Dosisproportionalität hinweist. Bei Patient*innen, die 1 und 2 mg/kg Elfabrio® erhielten, nahmen die mittlere $t_{1/2}$ und die $AUC_{0-\infty}$ mit zunehmender Behandlungsdauer zu und die Cl (Clearance)- und Vz (Verteilungsvolumen gemäß Zwei-Kompartiment-Modell)-Werte entsprechend ab, was auf eine gesättigte Clearance hindeutet [4]. Pharmakokinetische Untersuchungen an Patient*innen zeigten im Vergleich zu den beiden bereits für die Behandlung des Morbus Fabry zugelassenen ERT Agalsidase alfa (Replagal®) und Agalsidase beta (Fabrazyme®) eine von ≤ 2 Stunden auf im Durchschnitt ca. 80 Stunden erhöhte Halbwertszeit im Plasma [5]. In Laborversuchen zeigte sich zudem unter simulierten lysosomalen Bedingungen für Pegunigalsidase alfa eine Aufrechterhaltung von mindestens 80 % Enzymaktivität über 10 Tage hinweg, während mit den bereits zugelassenen ERT schon nach 2 Tagen nahezu keine Aktivität mehr nachweisbar war [3]. Zudem konnte in Versuchen mit einem speziellen Morbus-Fabry-Mausmodell nach einmaliger Gabe von Pegunigalsidase alfa bzw. Agalsidase alfa in identischer Dosierung eine höhere Enzymaktivität von Pegunigalsidase alfa in Herz und Nieren, zwei bei Morbus Fabry besonders betroffenen Organen, nachgewiesen werden [3]. Gleichzeitig war die Aktivität von Pegunigalsidase alfa im Lebergewebe geringer als die Aktivität von Agalsidase alfa. Im Gegensatz zum Herzen und den Nieren wird die Leber nicht als relevantes Zielorgan für Morbus-Fabry-bedingte Veränderungen angesehen. Der eingeschränkte Nachweis von Pegunigalsidase-alfa-Aktivität in der Leber bei gleichzeitig erhöhter Aktivität in bekannten Zielorganen lässt daher vermuten, dass die Modifikationen des Enzyms eine veränderte organspezifische Verteilung bewirkt und damit zu einer verbesserten Bioverfügbarkeit des Enzyms in relevanten Organen geführt haben [3].

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
Elfabrio [®] ist zugelassen zur langfristigen Enzymersatztherapie bei erwachsenen Patienten mit bestätigter Morbus Fabry Diagnose (Mangel an α -Galaktosidase).	nein	04.05.2023	A
a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“.			

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

Die Angaben zu dem zugelassenen Anwendungsgebiet, auf das sich das Dossier bezieht, wurden der aktuellen Fachinformation von Elfabrio[®] mit dem Stand Mai 2023 entnommen [4].

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.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

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

Alle Herstellerinformationen zum Arzneimittel, die in diesem Modul zitiert werden, basieren auf der aktuellen Fachinformation von Elfabrio®. Informationen zum Wirkmechanismus wurden ebenfalls der aktuellen Fachinformation entnommen. Der in Tabelle 2-1 angegebene ATC-Code ist der von der WHOCC zugewiesene ATC/DDD-Code. Die Pharmazentralnummern wurden von der Informationsstelle für Arzneyspezialitäten vergeben. Weitere herangezogene Quellen wurden durch eine Handrecherche in der Datenbank Medline 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. Parkinson-Lawrence EJ, Shandala T, Prodoehl M, Plew R, Borlace GN, Brooks DA (2010): Lysosomal Storage Disease: Revealing Lysosomal Function and Physiology. *Physiology*; 25(2):102-15.
2. Poswar FO, Vairo F, Burin M, Michelin-Tirelli K, Brusius-Facchin AC, Kubaski F, et al. (2019): Lysosomal diseases: Overview on current diagnosis and treatment. *Genet Mol Biol*; 42(1 suppl 1):165-77.
3. Kizhner T, Azulay Y, Hainrichson M, Tekoah Y, Arvatz G, Shulman A, et al. (2015): Characterization of a chemically modified plant cell culture expressed human α -Galactosidase-A enzyme for treatment of Fabry disease. *Mol Genet Metab*; 114(2):259-67.
4. Chiesi Farmaceutici Sp.A. (2023): Elfabrio 2 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung; Fachinformation. Stand: Mai 2023 [Zugriff: 04.07.2023]. URL: <http://www.fachinfo.de>.

5. Schiffmann R, Goker-Alpan O, Holida M, Giraldo P, Barisoni L, Colvin RB, et al. (2019): Pegunigalsidase alfa, a novel PEGylated enzyme replacement therapy for Fabry disease, provides sustained plasma concentrations and favorable pharmacodynamics: A 1-year Phase 1/2 clinical trial. *J Inherit Metab Dis*; 42(3):534-44.