

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

# **Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V**

*Eliglustat (Cerdelga<sup>®</sup>)*

Genzyme GmbH

**Modul 2**

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,  
zugelassene Anwendungsgebiete

Stand: 30.03.2015

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis .....</b>	<b>2</b>
<b>Abbildungsverzeichnis .....</b>	<b>3</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis.....</b>	<b>4</b>
<b>2 Modul 2 – allgemeine Informationen .....</b>	<b>5</b>
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 .....	12
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht.....	12
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete .....	13
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2 .....	14
2.4 Referenzliste für Modul 2 .....	14

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
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: Wirkmechanismus der Arzneimittel im Anwendungsgebiet von Eliglustat.....	8
Tabelle 2-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht .....	13
Tabelle 2-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels .....	13

## Abbildungsverzeichnis

	<b>Seite</b>
Abbildung 2-1: Wirkmechanismus von Eliglustat .....	7
Abbildung 2-2: Wirkmechanismus von Eliglustat (SRT) sowie Imiglucerase (ERT) im Vergleich .....	10
Abbildung 2-3: Struktureller Vergleich von Miglustat und Eliglustat.....	11

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
bzw.	beziehungsweise
COMP	<i>Committee for Orphan Medicinal Products</i>
CYP	Cytochrom-P450
CYP2D6	Cytochrom P450 Typ 2D6
CYP3A	Cytochrom P450 Typ 3A
d. h.	das heißt
EC	Europäische Kommission ( <i>European Commission</i> )
EG	Europäische Gemeinschaft
EMs	Schnelle Metabolisierer ( <i>extensive metabolisers</i> )
EMA	Europäische Arzneimittel-Agentur ( <i>European Medicines Agency</i> )
ERT	Enzymersatztherapie ( <i>Enzyme Replacement Therapy</i> )
FDA	U.S.-Amerikanische Arzneimittel-Agentur ( <i>Food and Drug Administration</i> )
GD1	Morbus Gaucher Typ 1
IC <sub>50</sub>	Median der inhibitorischen Konzentration ( <i>median inhibition concentration</i> )
IMs	intermediäre Metabolisierer ( <i>intermediate metabolisers</i> )
mg	Milligramm
µM	Mikromolar
PMs	langsame Metabolisierer ( <i>poor metabolisers</i> )
PZN	Pharmazentralnummer
SRT	Substratreduktionstherapie
UDP	Uridindiphosphat
UTP	Uridintriphosphat

## 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

<b>Wirkstoff:</b>	<b>Eliglustat<sup>1</sup></b>
<b>Handelsname:</b>	<b>Cerdelga<sup>®</sup></b>
<b>ATC-Code:</b>	<b>A16AX10</b>

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-2 an, welche Pharmazentralnummern (PZN) und welche Zulassungsnummern dem zu bewertenden Arzneimittel zuzuordnen sind, und benennen

<sup>1</sup> Eliglustat wird als Tartrat-Verbindung verabreicht. Das Tartrat optimiert die Bioverfügbarkeit und Stabilität von Eliglustat [1]. Die chemische Bezeichnung für Eliglustat als Tartrat (CAS-Nummer: 928659-70-5) lautet: *N*-(1*R*,2*R*)[2-(2',3'-dihydro-Benzo[1,4]dioxin-6'-yl)-2-hydroxy-1-pyrrolidin-1-ylmethyl-ethyl]-Oktansäureamid-*L*-Tartrat] mit der Summenformel  $C_{23}H_{36}N_2O_4 + \frac{1}{2}(C_4H_6O_6)$ . Dies entspricht einem Molekulargewicht von 479,59 g/mol. Im folgenden Dokument wird ausschließlich die Bezeichnung Eliglustat verwendet.

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

*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
10938204	EU/1/14/974/001	84 mg*	56 Hartkapseln
10938210	EU/1/14/974/002	84 mg*	196 Hartkapseln
*100 mg des Wirkstoffes Eliglustat (als Tartratverbindung) enthalten effektiv 84 mg der reinen, wirksamen Komponente Eliglustat.			

### 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.*

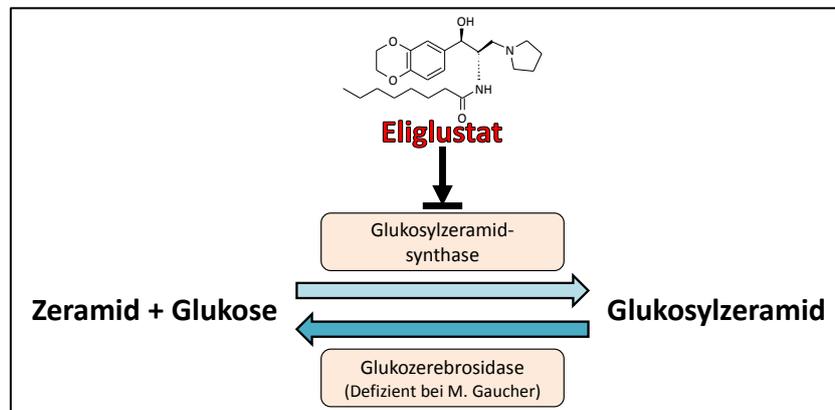
Morbus Gaucher Typ 1 (GD1) zählt zu den seltenen, autosomal-rezessiv vererbaren, lysosomalen Speicherkrankheiten. Die Ursache sind Mutationen im Glukozerebrosidase-Gen in der Chromosomenregion 1q21, welche zu einem Mangel an funktionsfähiger  $\beta$ -Glukozerebrosidase bzw. stark reduzierter enzymatischer Aktivität führen [2]. Das Enzym  $\beta$ -Glukozerebrosidase ist für den Abbau von Glukozerebrosiden<sup>2</sup> verantwortlich und spaltet diese in Glukose und Zeramide. Bei einem Mangel der  $\beta$ -Glukozerebrosidase bzw. stark reduzierter enzymatischer Aktivität werden die Glukozerebroside nicht mehr ausreichend abgebaut und reichern sich als Speichersubstanz in den Lysosomen der Makrophagen an [3]. Mit zunehmender Substratspeicherung schwellen die Makrophagen massiv zu sogenannten Gaucher-Zellen an. Diese sammeln sich in allen Körpergeweben, in denen Makrophagen normalerweise vorzufinden sind und führen dort durch die Infiltration sowie die Stoffwechselaktivität der Gaucher-Zellen zu komplexen sekundären pathologischen Folgeerscheinungen. Hierzu zählen ossäre Manifestationen (wie Knochenmarkinfiltration, Knochenschmerzen, Knochenkrisen, Knocheninfarkt, Osteopenie), viszerale Manifestationen (Splénomegalie, Hepatomegalie) und hämatologische Manifestationen (wie Thrombozytopenie, Anämie). Unbehandelt verläuft der Morbus Gaucher Typ 1 mit erheblicher Morbidität chronisch progredient mit möglichen körperlichen Behinderungen und einer reduzierten Lebenserwartung [4, 5].

Das Ziel der Behandlung des Morbus Gaucher Typ 1 besteht in der Wiederherstellung des Gleichgewichtes zwischen Glukozerebrosid-Synthese und –Abbau und damit in der Reduktion der Glukozerebrosidmenge. Dies gelingt entweder durch den Ausgleich des Enzymmangels mittels der sogenannten Enzymersatztherapie (ERT) oder durch die Hemmung der Synthese der Glukozerebroside durch die sogenannte Substratreduktionstherapie (SRT) [6-9].

<sup>2</sup> Ein gebräuchliches Synonym für Glukozerebrosid lautet Glukosylzeramid.

### Wirkmechanismus von Eliglustat

Das Wirkprinzip von Eliglustat (Cerdelga®) ist eine Substratreduktion, die auf Ebene der Glukozerebrosid-Synthese wirkt. Dieser Wirkstoff ist das erste gezielt synthetisierte Zeramid-Analogon zur oralen Therapie von Patienten mit Morbus Gaucher Typ 1. Durch die Analogie zur Zeramid-Einheit des Glukozerebrosids vermag Eliglustat die Glukozerebrosidsynthase<sup>3</sup> spezifisch und konzentrationsabhängig zu hemmen [8, 10]. Diese spezifische Blockade führt zu einer mengenmäßig verringerten Synthese von Glukozerebrosiden aus Zeramid und aktivierter Glukose (UDP-Glukose). Die Akkumulation von Glukozerebrosiden in Makrophagen als auch sekundäre klinische Manifestationen werden verhindert [11]. Bereits vermehrt angesammelte Glukozerebroside werden im zeitlichen Verlauf durch die Restenzymaktivität der körpereigenen  $\beta$ -Glukozerebrosidase abgebaut, die alle Patienten mit Morbus Gaucher Typ 1 aufweisen [2]. Folgende Abbildung 2-1 illustriert die Wirkweise von Eliglustat.



Quelle: eigene Darstellung

Abbildung 2-1: Wirkmechanismus von Eliglustat

### Metabolismus von Eliglustat

In Studien konnte gezeigt werden, dass es sich bei Eliglustat um ein Substrat des Enzyms Cytochrom-P450-2D6 (CYP2D6) handelt, d. h. der Abbau von Eliglustat wird primär über CYP2D6 katalysiert [8]. Weniger stark ausgeprägt ist der Metabolismus von Eliglustat über CYP3A4. Allgemein können CYP-basierte Metabolismen zu drastisch erhöhten oder suboptimalen Plasmakonzentrationen der Arzneimittel führen; dies wird entweder durch Arzneimittelinteraktionen oder durch Polymorphismen der CYP-Enzyme hervorgerufen [11]. Als Polymorphismen sind langsame, intermediäre, schnelle und ultraschnelle Metabolisierer bekannt. Eliglustat ist ausschließlich für Patienten indiziert, die bezüglich CYP2D6 langsame, intermediäre oder schnelle Metabolisierer sind [11].

<sup>3</sup> Für das Enzym Glukozerebrosidsynthase [EC 2.4.1.80] werden in der Literatur weitere Bezeichnungen verwendet: Glukosylzeramidsynthase, Zeramid: UDP-Glukose Glukosyltransferase, UDP-Glukose: N-Acylsphingosin-Glukosyltransferase oder Zeramidglukosyltransferase. In diesem Dokument wird ausschließlich die Bezeichnung Glukozerebrosidsynthase verwendet.

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Neben den unterschiedlichen CYP-Polymorphismen kann es zu Arzneimittelinteraktionen kommen, die ebenso zu veränderten Plasmakonzentrationen führen. Gleichzeitig verabreichte Arzneimittel können als CYP-Inhibitoren oder -induktoren wirken oder ebenfalls – wie Eliglustat - ein Substrat von CYP2D6 darstellen, und damit zu einer kompetitiven Hemmung führen [12]. Aufgrund der genannten, möglichen Interaktionen wird in der Fachinformation von Eliglustat im Detail auf Arzneimittel hingewiesen, welche bei gleichzeitiger Anwendung veränderte Plasmakonzentrationen durch Arzneimittelinteraktionen hervorrufen können [11].

*Beschreiben Sie, ob und inwieweit sich der Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels vom Wirkmechanismus anderer bereits in Deutschland zugelassener Arzneimittel unterscheidet. Differenzieren Sie dabei zwischen verschiedenen Anwendungsgebieten, für die das zu bewertende Arzneimittel zugelassen ist. Begründen Sie Ihre Angaben unter Nennung der verwendeten Quellen.*

**Wirkmechanismus der Arzneimittel im Anwendungsgebiet von Eliglustat**

Für die Behandlung des Morbus Gaucher Typ 1 sind drei weitere Arzneimittel zugelassen, deren Wirkprinzipien gemäß Fachinformation in Tabelle 2-3 aufgeführt sind.

Tabelle 2-3: Wirkmechanismus der Arzneimittel im Anwendungsgebiet von Eliglustat

Wirkstoff (Handelsname)	Datum der Zulassung	ATC-Code	Wirkmechanismus laut Fachinformation
<b>Enzyersatztherapie</b>			
Imiglucerase (Cerezyme®) [13]	Nov 1997 verlängert im Sep 2007	A16AB02	Imiglucerase (rekombinante Makrophagen-gängige saure $\beta$ -Glukozerebrosidase) ersetzt die mangelnde Enzymaktivität, indem es Glukozerebrosid hydrolysiert und so die ursächliche Pathophysiologie korrigiert sowie sekundäre Pathologien verhindert. Cerezyme verkleinert die Größe von Milz und Leber, verbessert oder normalisiert die Thrombozytopenie und Anämie, verbessert oder normalisiert die Knochendichte und Knochenmarkinfiltration und vermindert oder beseitigt Knochenschmerzen und Knochenkrisen. Cerezyme reduziert den Energieumsatz im Ruhezustand. Cerezyme verbessert bei der Gaucher-Krankheit nachweislich die mentalen und körperlichen Aspekte der Lebensqualität. Cerezyme verringert Chitotriosidase, einen Biomarker für die Ansammlung von Glukozerebrosid in Makrophagen und das Ansprechen auf die Behandlung.
Velaglucerase alfa (VPRIV®) [14]	Aug 2010	A16AB10	Velaglucerase alfa ergänzt oder ersetzt Beta-Glucocerebrosidase, das Enzym, das als Katalysator für die Hydrolyse von Glucocerebrosiden zu Glukose und Zeramid im Lysosom fungiert. Auf diese Weise wird die akkumulierte Menge an Glucocerebrosiden reduziert und die Pathophysiologie der Gaucher-Krankheit korrigiert. Velaglucerase alfa erhöht die Hämoglobinkonzentration und die Blutplättchenanzahl und reduziert das Leber- und Milzvolumen bei Gaucher-Krankheit des Typs 1.

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Wirkstoff (Handelsname)	Datum der Zulassung	ATC-Code	Wirkmechanismus laut Fachinformation
<b>Substratreduktionstherapie</b>			
Miglustat (Zavesca®) [15]	Nov 2002 verlängert im Nov 2012	A16AX06	Miglustat hemmt die Glukosylzeramidsynthese, die für den ersten Schritt in der Synthese der meisten Glykolipide verantwortlich ist. Studien in vitro haben gezeigt, dass die Glukosylzeramidsynthese durch Miglustat mit einer IC <sub>50</sub> von 20–37 µM gehemmt wird. Außerdem wurde experimentell in vitro, eine hemmende Wirkung auf eine nicht-lysosomale Glukosylzeramidase gezeigt. Die hemmende Wirkung auf die Glukosylzeramidsynthese bildet die Grundlage für eine Substratreduktionstherapie bei der Gaucher-Krankheit.

**Abgrenzung von Eliglustat zu weiteren Arzneimitteln im Anwendungsgebiet*****Orphan Drug Status von Eliglustat***

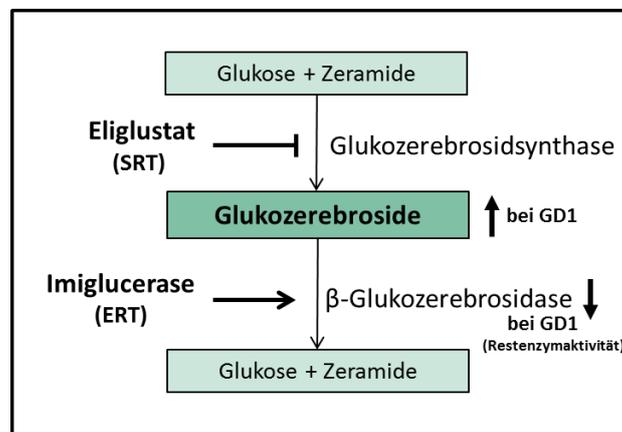
Im Dezember 2007 hat die Europäische Kommission (EC), basierend auf der Empfehlung des Committee for Orphan Medicinal Products (COMP) der EMA (Europäische Arzneimittel-Agentur) vom 24.10.2007, Eliglustat zur Behandlung von Morbus Gaucher Typ 1 eine Orphan Designation erteilt [16]. Um diesen Status als Arzneimittel zur Behandlung seltener Leiden (Orphan Drug) zu erlangen, müssen gemäß Artikel 3 der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden mehrere Kriterien erfüllt sein. Zum einen darf die Erkrankung bei nicht mehr als 5 von 10.000 Menschen in der Europäischen Union auftreten (Kriterium 1a). Zum anderen darf noch keine zufriedenstellende Methode für die Behandlung des betreffenden Leidens zugelassen worden sein oder das betreffende Arzneimittel – sofern eine solche Methode besteht – muss für diejenigen, die von diesem Leiden betroffen sind, von erheblichen Nutzen sein (Kriterium 1b) [17]. Morbus Gaucher ist eine seltene Erkrankung mit einer geschätzten Prävalenz von 1:100.000 in Europa [18]. Somit ist Kriterium 1a erfüllt. Da bereits mit Imiglucerase, Velaglucerase alfa sowie Miglustat Arzneimittel zur Behandlung des Morbus Gaucher Typ 1 zugelassen sind und darüber hinaus Velaglucerase alfa derzeit eine Orphan Designation hält, muss Eliglustat einen erheblichen Nutzen für Patienten dieser Erkrankung aufweisen, um Kriterium 1b zu erfüllen [19]. Diesen erheblichen Nutzen sieht die COMP durch die Vergabe der Orphan Designation und argumentiert wie folgt:

*“At the time of the application for orphan designation, two medicinal products were authorized in the European Union for the treatment of Gaucher syndrome, miglustat (Zavesca, given orally) and imiglucerase (Cerezyme, given intravenously). Given its different mechanism of action, (1R,2R)-octanoic acid[2-(2',3'-dihydro-benzo[1,4]dioxin-6'-yl)-2-hydroxy-1-pyrrolidin-1-ylmethyl-ethyl]-amide-L-tartaric acid salt may be of potential significant benefit over the currently authorised medicinal products. (...)” [16]*

Somit wurde durch die Vergabe des Orphan Drug Status ein bedeutsamer Unterschied zwischen dem Wirkmechanismus von Eliglustat sowie den bereits in Deutschland zugelassenen Arzneimitteln bestätigt.

### **Enzymersatztherapie**

Die Verabreichung von Imiglucerase und Velaglucerase alfa sowie von Eliglustat führt zu einer Reduktion der pathologisch erhöhten Konzentration der Glukozerebroside, wenngleich dies durch unterschiedliche Wirkprinzipien erreicht wird. Die Wirkung der Enzymersatztherapie basiert auf der Substitution des Enzyms  $\beta$ -Glukozerebrosidase, welches bei Morbus Gaucher Patienten eine reduzierte Aktivität aufweist [6]. Eliglustat hingegen fungiert als Inhibitor des Enzyms Glukozerebrosidsynthese, welches die Synthese der Glukozerebroside katalysiert [8]. Folgende Abbildung 2-2 stellt die unterschiedlichen Wirkmechanismen gegenüber:



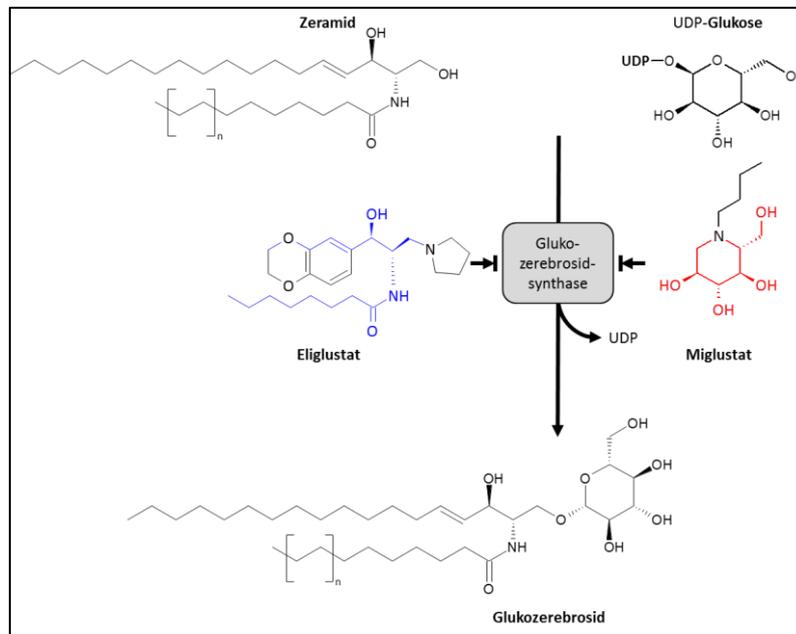
Quelle: Eigene Darstellung

Abbildung 2-2: Wirkmechanismus von Eliglustat (SRT) sowie Imiglucerase (ERT) im Vergleich

Weiterhin kann die unterschiedliche Anwendung der Arzneimittel genannt werden. Beide Enzymersatztherapien sind als lebenslange, intravenöse Infusion alle zwei Wochen durchzuführen [13, 14]. Eliglustat hingegen wird oral als Hartkapsel angewendet [11]. Somit steht erwachsenen Patienten mit Morbus Gaucher Typ 1 erstmals eine orale Option für die Erstlinientherapie zur Verfügung.

### Substratreduktionstherapie

Im Vergleich zu dem Zeramidanalogon Eliglustat ist Miglustat ein Iminozucker-basiertes Glukoseanalogon (siehe Abbildung 2-3, farbig hervorgehoben sind die strukturalogenen Bereiche zum Zeramid (blau: Eliglustat) bzw. Glukose (rot: Miglustat)).



Quelle: Eigene Darstellung

Abbildung 2-3: Struktureller Vergleich von Miglustat und Eliglustat

Die Hemmwirkung von Eliglustat auf die Glukozerebrosidsynthase ist im Vergleich zu Miglustat wesentlich potenter, was durch den Vergleich der Mediane der inhibitorischen Konzentration ( $IC_{50}$ ), der unter Miglustat 850-fach höher ist als unter Eliglustat, deutlich wird:

- Miglustat:  $IC_{50}$  20,39  $\mu$ M [15]
- Eliglustat:  $IC_{50}$  0,024  $\mu$ M [20]

Darüber hinaus ist Miglustat – wie aufgrund seiner Strukturanalogie zur im Metabolismus omnipräsenten Glukose leicht verständlich – wesentlich unspezifischer. Die geringe Spezifität von Miglustat konnte in Studien verifiziert werden. So hemmt Miglustat beispielsweise Disaccharidasen (Maltase, Lactase, Sucrase), wodurch die sehr häufig vorkommenden gastrointestinalen Nebenwirkungen erklärt werden können [8, 20]. In einer *open label* Studie mit 300 mg Miglustat pro Tag bei Erwachsenen mit Morbus Gaucher Typ 1 traten bei 74 % der Patienten Diarrhoe und bei 50 % der Patienten Blähungen auf; 27 % der Patienten mussten die Symptomatik medikamentös behandeln lassen [7]. Gemäß Fachinformation treten diese Nebenwirkungen neben Tremor, Bauchschmerzen, vermindertem Appetit und Gewichtsverlust sehr häufig, d. h. bei mehr als einem von 10 Patienten, auf. Psychiatrische

Erkrankungen wie Depressionen und Schlaflosigkeit sowie neurologische Nebenwirkungen wie periphere Neuropathie, Ataxie, Amnesie oder Parästhesie zählen ebenfalls zu häufigen Nebenwirkungen von Miglustat [15]. Aufgrund des hohen neurotoxischen Potentials von Miglustat sprach sich die EMA für die Kontrolle der neurologischen und kognitiven Funktionen der Patienten aus. Bei Patienten, die Symptome im Verlauf der Behandlung zeigen, soll das Nutzen-Risiko-Verhältnis abgewogen werden. Auch die FDA äußerte Bedenken und nahm eine entsprechende Warnung in die Fachinformation mit auf [21].

Hingegen konnte im Rahmen unterschiedlicher *in vitro*-Untersuchungen die hohe Spezifität von Eliglustat nachgewiesen werden. Keine der oben genannten Disaccharidasen wurde durch Eliglustat bei einer Konzentration bis 2500  $\mu\text{M}$  inhibiert, d. h. rund 120.000-fach über den zur Gauchertherapie erforderlichen *in vivo* Wirkspiegeln von 15-35 nM (6-14 ng/ml) [8, 20]. Bei dieser Konzentration wurde auch keine Hemmung der lysosomalen  $\beta$ -Glukozerebrosidase gezeigt [20].

Aufgrund des hohen Nebenwirkungspotential hervorgerufen durch die geringe Spezifität ist Miglustat im Gegensatz zu Eliglustat ausschließlich für Patienten mit leichter und mittelschwerer Form des Morbus Gaucher Typ 1 indiziert, falls eine Enzymersatztherapie nicht in Frage kommt.

Zusammenfassend ist Eliglustat als spezifische Therapieoption zur oralen Langzeitbehandlung von Patienten mit Morbus Gaucher Typ 1 anzusehen. Im Vergleich zur ERT wird die hohe Therapielast der Patienten, hervorgerufen durch die invasive Administration der ERT, reduziert. Im Vergleich zu Miglustat wird durch die spezifische Hemmung der Glukozerebrosidsynthese die Wirksamkeit und Sicherheit deutlich verbessert. Schon daraus ergibt sich ein erheblicher Nutzen von Eliglustat im Vergleich zu den bereits bestehenden Behandlungsoptionen für Morbus Gaucher Typ 1, der in der Vergabe der Orphan Designation durch die EC bestätigt wird [16].

## 2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete

### 2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

*Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-4 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 2-4: 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 <sup>a</sup>
Cerdelga ist für die Langzeitbehandlung von erwachsenen Patienten mit Morbus Gaucher Typ 1 (GD1) bestimmt, die in Bezug auf Cytochrom-P450 Typ 2D6 (CYP2D6) langsame Metabolisierer ( <i>poor metabolisers</i> , PMs), intermediäre Metabolisierer ( <i>intermediate metabolisers</i> , IMs) oder schnelle Metabolisierer ( <i>extensive metabolisers</i> , EMs) sind.	ja	19.01.2015	A
a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“.			

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-4 zugrunde gelegten Quellen.

Die Angaben in der Tabelle wurden der Fachinformation von Eliglustat (Cerdelga<sup>®</sup>) entnommen [11].

### 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 2-5 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 2-5: 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 2-5 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.*

Zur Beschreibung des Wirkmechanismus von Eliglustat wurde eine orientierte Suche in MEDLINE über Pubmed durchgeführt. Unterstützend wurden firmeneigene Unterlagen hinzugezogen.

Angaben zum Wirkmechanismus der weiteren Arzneimittel im Anwendungsgebiet wurden den jeweiligen Fachinformationen entnommen. Die Abgrenzung von Eliglustat zu diesen Arzneimitteln beruht auf öffentlichen Dokumenten der Europäischen Kommission und der EMA, auf wissenschaftlichen Publikationen, identifiziert durch eine Suche in MEDLINE über Pubmed, sowie auf firmeneigenen Unterlagen.

### **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. Kaplan P (2014): Clinical potential of eliglustat tartrate in the treatment of type 1 Gaucher disease. *Research and Reports in Endocrine Disorders*; 4:1-8.
2. Grabowski GA (2012): Gaucher disease and other storage disorders. *Hematology / the Education Program of the American Society of Hematology American Society of Hematology Education Program*; 2012:13-8.
3. Grabowski GA, Petsko GA, Kolodny EH (2010): Chapter 146: Gaucher Disease. In: *Part 16: Lysosomal Disorders. Mc Graw Hill: The Online Metabolic & Molecular Bases of Inherited Disease.*
4. Weinreb NJ, Deegan P, Kacena KA, Mistry P, Pastores GM, Velentgas P, et al. (2008): Life expectancy in Gaucher disease type 1. *American journal of hematology*; 83(12):896-900.
5. Mistry P (2006): Therapeutic goals in Gaucher disease. *La Revue de medecine interne / fondee par la Societe nationale francaise de medecine interne*:S30-3.
6. Grabowski GA, Barton NW, Pastores G, Dambrosia JM, Banerjee TK, McKee MA, et al. (1995): Enzyme therapy in type 1 Gaucher disease: comparative efficacy of mannose-terminated glucocerebrosidase from natural and recombinant sources. *Annals of internal medicine*; 122(1):33-9.
7. Cox TM, Amato D, Hollak CE, Luzy C, Silkey M, Giorgino R, et al. (2012): Evaluation of miglustat as maintenance therapy after enzyme therapy in adults with stable type 1 Gaucher disease: a prospective, open-label non-inferiority study. *Orphanet journal of rare diseases*; 7 (102): 1-14.

---

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

8. Peterschmitt MJ, Burke A, Blankstein L, Smith SE, Puga AC, Kramer WG, et al. (2011): Safety, tolerability, and pharmacokinetics of eliglustat tartrate (Genz-112638) after single doses, multiple doses, and food in healthy volunteers. *Journal of clinical pharmacology*; 51(5):695-705.
9. Bennett LL, Mohan D (2013): Gaucher disease and its treatment options. *The Annals of pharmacotherapy*; 47(9):1182-93.
10. Shayman JA (2010): Eliglustat Tartrate: Glucosylceramide Synthase Inhibitor Treatment of Type 1 Gaucher Disease. *Drugs of the future*; 35(8):613-20.
11. Genzyme Europe B.V. (2015): Cerdelga® 84 mg (Eliglustat); Fachinformation. Stand: Januar 2015.
12. Hafner V, Grün B, Markert C, Czock D, Mikus G, Haefeli WE (2010): Arzneimittelinteraktionen. *Der Internist* 51:359-70.
13. Genzyme Europe B.V. (1997): Cerezyme® (Imiglucerase); Fachinformation. Stand: Oktober 2010 [Zugriff: 15.10.2014]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
14. Shire Pharmaceuticals Ireland Limited (2010): VPRIV® (Velaglucerase); Fachinformation. Stand: Dezember 2013 [Zugriff: 14.12.2014]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
15. Actelion Registration Ltd. (2002): Zavesca® (Miglustat); Fachinformation. Stand: November 2013 [Zugriff: 14.10.2014]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
16. European Medicines Agency - Committee for Orphan Medicinal Products (2007): Public summary of positive opinion for orphan designation of (1R,2R)-octanoic acid[2-(2',3'-dihydro-benzo[1,4] dioxin-6'-yl)-2-hydroxy-1-pyrrolidin-1-ylmethyl-ethyl]-amide-L-tartaric acid salt for the treatment of Gaucher disease. Stand: 01.07.2008 [Zugriff: 05.11.2014]. URL: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Orphan\\_designation/2009/10/WC500005306.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Orphan_designation/2009/10/WC500005306.pdf).
17. Europäisches Parlament (2000): Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden. *Amtsblatt der Europäischen Gemeinschaften* L 18 vom 22.01.2000; S. 1-5.
18. Orphanet Berichtsreihe (2014): Prävalenzen seltener Krankheiten: Bibliographische Angaben - Aufgelistet nach absteigender Prävalenz oder Anzahl veröffentlichter Fälle. Stand: Mai 2014 [Zugriff: 01.08.2014]. URL: [http://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/DE/Pravalenzen\\_seltener\\_Krankheiten\\_absteigender\\_Pravalenz\\_oder\\_Falle.pdf](http://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/DE/Pravalenzen_seltener_Krankheiten_absteigender_Pravalenz_oder_Falle.pdf).
19. European Medicines Agency - Committee for Orphan Medicinal Products (2010): Public summary of opinion on orphan designation .Velaglucerase alfa for the treatment of Gaucher disease. Stand: 15.10.2010 [Zugriff: 22.11.2014]. URL: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Orphan\\_designation/2010/06/WC500094025.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Orphan_designation/2010/06/WC500094025.pdf).
20. McEachern KA, Fung J, Komarnitsky S, Siegel CS, Chuang WL, Hutto E, et al. (2007): A specific and potent inhibitor of glucosylceramide synthase for substrate inhibition therapy of Gaucher disease. *Molecular genetics and metabolism*; 91:259-67.
21. Weinreb NJ, Barranger JA, Charrow J, Grabowski GA, Mankin HJ, Mistry P (2005): Guidance on the use of miglustat for treating patients with type 1 Gaucher disease. *American journal of hematology*; 80(3):223-9.