

Dokumentvorlage, Version vom 20.02.2020

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Eliglustat (Cerdelga®)

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Stand: 20.12.2024

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
1 Modul 1 – allgemeine Informationen	6
1.1 Administrative Informationen	7
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	8
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	9
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie	11
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen	12
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	23
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	27
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	30

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen	7
Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels	7
Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	8
Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	9
Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	10
Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	11
Tabelle 1-7: Wirksamkeitsergebnisse zum Abschluss der Hauptbehandlungsphase in Woche 52 und zum Abschluss der Langzeitbehandlungsphase in Woche 104 der Kohorte 1 der Studie ELIKIDS	14
Tabelle 1-8: Sicherheitsergebnisse für GD1-Patienten in Kohorte 1 der Studie ELIKIDS	18
Tabelle 1-9: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	19
Tabelle 1-10: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	25
Tabelle 1-11: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	26
Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	27
Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)	28
Tabelle 1-14: Dosierung für Kinder und Jugendliche (von 6 bis <18 Jahren) mit einem Körpergewicht ≥ 15 kg.....	31

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ASK	Arzneistoffkatalog
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
BMB	Knochenmarkinfiltration (<i>Bone Marrow Burden</i>)
BMD	Knochendichte (<i>Bone Mineral Density</i>)
BMI	<i>Body Mass Index</i>
COMP	Ausschuss für Arzneimittel für seltene Leiden (<i>Committee for Orphan Medicinal Products</i>)
CSR	Klinischer Studienbericht (<i>Clinical Study Report</i>)
CTCAE	<i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>
CYP2D6	Cytochrom-P450 Typ 2D6
CYP3A	Cytochrom-P450 Typ 3A
CYP3A4	Cytochrom-P450 Typ 3A4
EC	Europäische Kommission (<i>European Commission</i>)
EG	Europäische Gemeinschaft
EKG	Elektrokardiogramm
EMs	Schnelle Metabolisierer (<i>Extensive Metabolisers</i>)
EMA	Europäische Arzneimittel-Agentur (<i>European Medicines Agency</i>)
EPAR	<i>European Public Assessment Report</i>
ERT	Enzymersatztherapie (<i>Enzyme Replacement Therapy</i>)
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
<i>GBA</i> -Gen	Glukozerebrosidase-Gen
GD	Morbus Gaucher (Gaucher Erkrankung, <i>Gaucher's Disease</i>)
GD1/2/3	Morbus Gaucher (Gaucher Erkrankung, <i>Gaucher's Disease</i>) Typ 1/2/3
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
IMs	Intermediäre Metabolisierer (<i>Intermediate Metabolisers</i>)
IQC	<i>Instrument Quality Control</i>
KI	Konfidenzintervall
MN	Vielfaches des Normalwerts (<i>Multiples of Normal</i>)
n	Anzahl der Patienten mit Messwert/Ereignis

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

N	Gesamtzahl der Patienten
N/A	Nicht verfügbar (<i>Not Available</i>)
PedsQL	Pediatric Quality of Life Inventory™
P-gp	P-Glycoprotein
PK	Pharmakokinetik
PMs	Langsame Metabolisierer (<i>Poor Metabolisers</i>)
PZN	Pharmazentralnummer
RMP	Risikomanagement-Plan
SD	Standardabweichung (<i>Standard Deviation</i>)
SGB V	Sozialgesetzbuch Fünftes Buch
SRT	Substratreduktionstherapie (<i>Substrate Reduction Therapy</i>)
SUE	Schwerwiegendes UE
TEAE	Behandlungsbedingtes unerwünschtes Ereignis (<i>Treatment-emergent Adverse Event</i>)
UE	Unerwünschtes Ereignis
UESI	UE von speziellem Interesse
URMs	Ultraschnelle Metabolisierer (<i>Ultra-rapid Metabolisers</i>)
VerfO	Verfahrensordnung
Xcal	<i>Cross Calibration</i>
ZVK	Zentraler Venenverweilkatheter

1 Modul 1 – allgemeine Informationen

Modul 1 enthält administrative Informationen zum für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmer und zum Zulassungsinhaber sowie die Zusammenfassung der Aussagen aus den Modulen 2, 3 und 4. Von den Modulen 3 und 4 liegen dabei ggf. mehrere Ausführungen vor, und zwar jeweils eine je zu bewertendes Anwendungsgebiet. Die Kodierung der Anwendungsgebiete (A-Z) ist in Modul 2 zu hinterlegen. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die übrigen Module des Dossiers zu verwenden.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Abbildungen oder Tabellen verwenden, sind diese im Abbildungs- bzw. Tabellenverzeichnis aufzuführen.

Zur besseren Lesbarkeit wird im vorliegenden Dossier für personenbezogene Bezeichnungen das generische Maskulinum für Personen jeglichen Geschlechts verwendet.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier**1.1 Administrative Informationen**

Benennen Sie in den nachfolgenden Tabellen (Tabelle 1-1 bis Tabelle 1-2) das für das Dossier verantwortliche pharmazeutische Unternehmen, die zuständige Kontaktperson sowie den Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels.

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Sanofi-Aventis Deutschland GmbH Ansprechpartner: Dr. Carsten Kienitz
Anschrift:	Lützowstraße 107 D-10785 Berlin

Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Sanofi B.V.
Anschrift:	Paasheuvelweg 25 1105 BP Amsterdam Niederlande

1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.1 (Allgemeine Angaben zum Arzneimittel) zusammengefasst.

Geben Sie in Tabelle 1-3 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code, die Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer, die Pharmazentralnummer (PZN) sowie den ICD-10-GM-Code und die Alpha-ID für die jeweilige Indikation an. Sofern zutreffend, sind jeweils mehrere Nummern bzw. Codes anzugeben.

Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Eliglustat¹
Handelsname:	Cerdelga[®]
ATC-Code:	A16AX10
Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer	41610 (Eliglustattartrat)
Pharmazentralnummer (PZN)	10938204 (Cerdelga 84 mg Hartkapseln; 56 Stk.) 10938210 (Cerdelga 84 mg Hartkapseln; 196 Stk.)
ICD-10-GM-Code	E75.2
Alpha-ID	I2420 I118356 I65858 I65859 I118801 I81782

¹ Eliglustat wird als Tartrat-Verbindung verabreicht, wodurch die Bioverfügbarkeit und Stabilität des Wirkstoffs erhöht ist. Die chemische Bezeichnung für Eliglustat als Tartrat (CAS-Nummer: 928659-70-5) lautet: N-(1R,2R)[2-(2',3'-dihydro-Benzo[1,4]dioxin-6'-yl)-2-hydroxy-1-pyrrolidin-1-ylmethyl-ethyl]-Oktansäureamid-L-Tartrat] mit der Summenformel C₂₃H₃₆N₂O₄ + ½(C₄H₆O₆) und einem Molekulargewicht von 479,59 g/mol. Im folgenden Dokument wird ausschließlich die Bezeichnung Eliglustat verwendet.

1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.2 (Zugelassene Anwendungsgebiete) zusammengefasst.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-4 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht, einschließlich der Kodierung, die im Dossier für jedes Anwendungsgebiet verwendet wird. 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. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.1)

Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier^a
Cerdelga ist für Kinder und Jugendliche mit GD1 bestimmt, im Alter von 6 Jahren und älter mit einem Körpergewicht von mindestens 15 kg, die mit einer Enzymersatztherapie (<i>enzyme replacement therapy</i> , ERT) stabilisiert und CYP2D6 PMs, IMs oder EMs sind.	06.12.2024	B
^a Angabe „A“ bis „Z“. Abkürzungen: CYP2D6: Cytochrom-P450 Typ 2D6; EMs: Schnelle Metabolisierer (<i>Extensive Metabolisers</i>); ERT: Enzymersatztherapie (<i>Enzyme Replacement Therapy</i>); GD1: Morbus Gaucher (Gaucher Erkrankung, <i>Gaucher's Disease</i>) Typ 1; IMs: Intermediäre Metabolisierer (<i>Intermediate Metabolisers</i>); PMs: Langsame Metabolisierer (<i>Poor Metabolisers</i>)		

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-5 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. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.2)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
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.	19.01.2015
Abkürzungen: CYP2D6: Cytochrom-P450 Typ 2D6; EMs: Schnelle Metabolisierer (<i>Extensive Metabolisers</i>); GD1: Morbus Gaucher (Gaucher Erkrankung, <i>Gaucher's Disease</i>) Typ 1; IMs: Intermediäre Metabolisierer (<i>Intermediate Metabolisers</i>); PMs: Langsame Metabolisierer (<i>Poor Metabolisers</i>)	

1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-6 die zweckmäßige Vergleichstherapie. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.1)

Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
B	Kinder und Jugendliche mit GD1, im Alter von 6 Jahren und älter mit einem Körpergewicht von mindestens 15 kg, die mit einer ERT stabilisiert und CYP2D6 PMs, IMs oder EMs sind.	Nicht zutreffend
<p>^a Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.</p> <p>^b Es ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie darzustellen. In den Fällen, in denen aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie ausgewählt werden kann, ist die entsprechende Auswahl durch Unterstreichungen zu markieren.</p> <p>Abkürzungen: CYP2D6: Cytochrom-P450 Typ 2D6; EMs: Schnelle Metabolisierer (<i>Extensive Metabolisers</i>); ERT: Enzyersatztherapie (<i>Enzyme Replacement Therapy</i>); G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; GD1: Morbus Gaucher (Gaucher Erkrankung, <i>Gaucher's Disease</i>) Typ 1; IMs: Intermediäre Metabolisierer (<i>Intermediate Metabolisers</i>); PMs: Langsame Metabolisierer (<i>Poor Metabolisers</i>)</p>		

Begründen Sie zusammenfassend die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.2)

Bei Eliglustat handelt es sich um ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (*Orphan Drug*) gemäß Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden. Der medizinische Zusatznutzen gilt bei *Orphan Drugs* gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 Sozialgesetzbuch Fünftes Buch (SGB V) bereits durch die Zulassung als belegt. Daher müssen entsprechend Abs. 1.3 der Anlage II.1 zum 5. Kapitel der Verfahrensordnung (VerfO) des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) keine Nachweise zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie vorgelegt werden. Lediglich das Ausmaß des Zusatznutzens ist für die Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, nachzuweisen.

1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.3 (Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen) und Abschnitt 4.4.2 (Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Fassen Sie die Aussagen zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zusammen; unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3.000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Geben Sie auch die Effektmaße einschließlich der zugehörigen Konfidenzintervalle an. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.3)

Bei der zulassungsbegründenden Studie handelt es sich um die multizentrische, prospektive, offene, nicht-randomisierte, nicht kontrollierte Phase-III-Studie ELIKIDS (NCT03485677), in die Kinder und Jugendliche im Alter von 2 – <18 Jahren mit Morbus Gaucher (Gaucher Erkrankung, *Gaucher's Disease*, GD) Typ 1 (GD1) und Typ 3 (GD3) nach einer mehrjährigen Vorbehandlung mit einer Enzymersatztherapie (*Enzyme Replacement Therapy*, ERT) und nach Erreichung vordefinierter Therapieziele eingeschlossen wurden. In der Studie ELIKIDS erhielt die bewertungsrelevante Kohorte 1 peroral eine Monotherapie mit Eliglustat. Die Dosierung von Eliglustat richtete sich nach dem Cytochrom-P450 Typ 2D6 (CYP2D6)-Metabolisierungsstatus, dem Alter und dem Körpergewicht der Patienten sowie nach den Ergebnissen einer präspezifizierten Pharmakokinetik (PK)-Analyse. Die wichtigsten Ergebnisse der Haupt- und Langzeitbehandlungsphase der Studie ELIKIDS sind in Tabelle 1-7 und in Tabelle 1-8 dargestellt.

Beschreibung und Interpretation der Wirksamkeitsergebnisse der Studie ELIKIDS

Morbidität

Viszerale, hämatologische und ossäre Manifestationen

Hinsichtlich der viszeralen und hämatologischen Manifestationen zeigte sich im Mittel bis zum Abschluss der Langzeitbehandlungsphase keine klinisch relevante Verschlechterung gegenüber einer mehrjährigen Vorbehandlung mit einer ERT, sodass insgesamt die Therapieziele für pädiatrische GD1-Patienten weiterhin erfüllt werden konnten. Mit Blick auf die ossären Manifestationen ist festzuhalten, dass die Studienpopulation zur Baseline trotz Vortherapie mit einer ERT weitgehend bereits eine Knochenmarkinfiltration (*Bone Marrow Burden*, BMB) im mittelschweren bis schweren Bereich und eine von der Norm abweichende Knochendichte (*Bone Mineral Density*, BMD) mit Einstufung als Osteopenie oder Osteoporose aufwies. Nach dem Wechsel von einer regelmäßig intravenös zu verabreichenden ERT auf das peroral verfügbare Eliglustat sind die ossären Manifestationen im Wesentlichen stabil geblieben sind.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier***Körperliche Entwicklung***

Zusammenfassend zeigten die pädiatrischen Patienten nach dem Wechsel von einer regelmäßig intravenös zu verabreichenden ERT auf das peroral verfügbare Eliglustat eine regelgerechte körperliche Entwicklung in Bezug auf das Körpergewicht, die Körpergröße und den Pubertätsstatus.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität***Pediatric Quality of Life Inventory™***

Nach dem Wechsel von einer regelmäßig intravenös zu verabreichenden ERT auf das peroral verfügbare Eliglustat ist über keines der herangezogenen Module des *Pediatric Quality of Life Inventory™* (PedsQL) eine klinisch relevante Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität festgestellt worden. Darüber hinaus ist die intravenöse Therapie mit einer ERT ein invasiver körperlicher Eingriff, welcher weitreichende Auswirkungen auf den Alltag der Patienten hat, sodass durch die Option einer peroralen Therapie mit Eliglustat ein bedeutender Vorteil sowohl auf physischer als auch auf psychischer Ebene besteht.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-7: Wirksamkeitsergebnisse zum Abschluss der Hauptbehandlungsphase in Woche 52 und zum Abschluss der Langzeitbehandlungsphase in Woche 104 der Kohorte 1 der Studie ELIKIDS

Endpunkt	Baseline			Hauptbehandlungsphase				Langzeitbehandlungsphase			
				Woche 52		Veränderung gegenüber Baseline		Woche 104		Veränderung gegenüber Baseline	
	N	n	Mittelwert (± SD)	n	Mittelwert (± SD)	n	Mittelwert (± SD) [95 %-KI]	n	Mittelwert (± SD)	n	Mittelwert (± SD) [95 %-KI]
Morbidität											
<i>Viszerale Manifestationen</i>											
Milzvolumen (MN) *	46	46	3,35 (1,42)	46	3,25 (1,33)	46	-0,09 (0,84) [-0,34; 0,16]	36	3,09 (1,40)	36	-0,29 (0,81) [-0,56; -0,01]
Lebervolumen (MN) *	46	46	0,96 (0,17)	46	0,97 (0,20)	46	0,01 (0,14) [-0,03; 0,05]	36	0,92 (0,17)	36	-0,03 (0,11) [-0,07; 0,00]
<i>Hämatologische Manifestationen</i>											
Hämoglobinkonzentration (mmol/L) *.1	46	46	8,48 (0,65)	46	8,23 (0,75)	46	-0,25 (0,64) [-0,44; -0,06]	36	8,41 (0,73)	36	-0,13 (0,60) [-0,33; 0,08]
Thrombozytenzahl (10 ⁹ /L) *.2	46	46	211,16 (49,27)	46	196,49 (64,34)	46	-14,66 (50,23) [-29,58; 0,25]	36	193,36 (61,60)	36	-10,92 (46,35) [-26,60; 4,76]
<i>Ossäre Manifestationen</i>											
BMB-Gesamtscore ³	51	49	9,24 (2,23)	50	8,98 (1,96)	49	-0,16 (1,49) [N/A]	36	8,58 (2,17)	34	-0,32 (1,47) [N/A]
IQC- und Xcal-korrigierter BMD Z-Score des Gesamtkörpers (SD) ⁴	51	44	-2,67 (1,79)	47	-2,36 (1,87)	44	0,25 (0,58) [N/A]	31	-1,83 (1,53)	29	0,50 (0,79) [N/A]

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	Baseline			Hauptbehandlungsphase				Langzeitbehandlungsphase				
				Woche 52		Veränderung gegenüber Baseline		Woche 104		Veränderung gegenüber Baseline		
	N	n	Mittelwert (± SD)	n	Mittelwert (± SD)	n	Mittelwert (± SD) [95 %-KI]	n	Mittelwert (± SD)	n	Mittelwert (± SD) [95 %-KI]	
Körperliche Entwicklung												
Knochenalter (Jahre) ⁵	51	51	12,69 (3,35)	51	13,64 (3,48)	51	0,95 (0,93) [N/A]	34	15,49 (2,50)	34	2,08 (1,17) [N/A]	
Körpergewicht (kg)	weiblich	51	26	46,08 (14,30)	26	48,47 (14,67)	26	2,39 (2,68) [N/A]	18	52,39 (14,83)	18	4,83 (5,67) [N/A]
	männlich		25	49,39 (17,03)	25	54,31 (19,33)	25	4,92 (4,72) [N/A]	18	62,49 (19,11)	18	9,40 (6,46) [N/A]
Körpergröße (cm)	weiblich	51	26	149,18 (16,30)	26	152,50 (14,52)	26	3,32 (3,33) [N/A]	18	157,52 (9,20)	18	5,28 (5,68) [N/A]
	männlich		25	154,73 (19,39)	25	160,74 (18,76)	25	6,02 (3,12) [N/A]	18	169,65 (12,82)	18	10,43 (5,56) [N/A]
Körpergröße Z-Score (SD) ⁶	weiblich	51	26	1,96 (8,83)	26	1,73 (8,32)	26	-0,23 (0,78) [N/A]	17	0,24 (0,70)	17	-0,19 (0,57) [N/A]
	männlich		25	2,19 (8,84)	25	2,09 (7,74)	25	-0,11 (1,23) [N/A]	18	0,52 (1,05)	18	-0,12 (0,80) [N/A]
BMI (kg/m ²)	weiblich	51	26	20,12 (3,49)	26	20,32 (3,89)	26	0,21 (1,23) [N/A]	18	20,84 (4,68)	18	0,80 (2,10) [N/A]
	männlich		25	19,95 (3,89)	25	20,26 (3,99)	25	0,31 (1,48) [N/A]	18	21,24 (4,24)	18	0,72 (2,06) [N/A]

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	Baseline			Hauptbehandlungsphase				Langzeitbehandlungsphase				
	N	n	Mittelwert (± SD)	Woche 52		Veränderung gegenüber Baseline		Woche 104		Veränderung gegenüber Baseline		
				n	Mittelwert (± SD)	n	Mittelwert (± SD) [95 %-KI]	n	Mittelwert (± SD)	n	Mittelwert (± SD) [95 %-KI]	
Gesundheitsbezogene Lebensqualität												
PedsQL <i>Generic Core Scales</i> #	Patienten	47	45	80,3 (16,8)	46	79,5 (19,2)	44	-1,0 (10,6) [N/A]	31	83,8 (16,2)	30	3,1 (12,3) [N/A]
	Eltern	49	46	79,4 (14,9)	49	77,4 (20,0)	46	-1,8 (16,0) [N/A]	31	81,1 (18,7)	30	0,7 (17,7) [N/A]
PedsQL <i>Pediatric Multi-dimensional Fatigue Scale</i> #	Patienten	47	46	76,6 (17,7)	46	75,4 (20,1)	45	-1,2 (13,0) [N/A]	31	79,1 (20,4)	31	3,1 (14,5) [N/A]
	Eltern	49	44	77,6 (17,6)	49	77,2 (17,6)	44	-1,9 (14,5) [N/A]	31	81,2 (16,6)	29	2,2 (18,3) [N/A]
PedsQL <i>Pediatric Pain Scale (Present Pain [mm])</i> 7	Patienten	49	49	9,1 (20,1)	49	10,0 (19,5)	49	0,9 (21,5) [N/A]	36	11,5 (22,0)	36	1,3 (21,0) [N/A]
	Eltern	49	48	13,4 (25,9)	49	8,5 (14,2)	48	-4,8 (19,6) [N/A]	36	10,7 (19,9)	35	-0,2 (27,4) [N/A]
PedsQL <i>Pediatric Pain Scale (Worst Pain in the Past 7 Days [mm])</i> 7	Patienten	49	49	13,2 (22,1)	49	14,7 (24,4)	49	1,4 (23,9) [N/A]	36	24,6 (31,8)	36	11,0 (33,7) [N/A]
	Eltern	49	48	14,0 (25,8)	49	13,3 (20,0)	48	-0,4 (23,4) [N/A]	36	22,9 (30,2)	35	11,4 (37,2) [N/A]
PedsQL <i>Family Impact Module</i> #,8		51	42	83,5 (12,4)	49	81,4 (15,5)	40	-0,1 (13,4) [N/A]	34	83,3 (16,6)	27	0,0 (15,1) [N/A]

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Wenn Patienten vor Abschluss der Hauptbehandlungsphase auf eine Rescue-Therapie gewechselt haben, zum Abschluss der Hauptbehandlungsphase keine Erhebung erfolgte oder Patienten die Studie vorher abgebrochen haben, wurden die letzten verfügbaren Werte der Wirksamkeitsendpunkte während der Eliglustat-Monotherapie für die Wirksamkeitsanalysen in Woche 52 verwendet.

* Die dargestellten Ergebnisse beziehen sich auf die GD1-Patienten in Kohorte 1 (N = 46). Alle nicht gekennzeichneten Endpunkte umfassen sowohl GD1- als auch GD3-Patienten in Kohorte 1 (N = 51).

Für die gekennzeichneten Module des PedsQL sind jeweils die Gesamtscores über alle Altersgruppen dargestellt.

¹ Die Analyseergebnisse beruhen auf dem Durchschnittswert von zwei Hämoglobin-Testergebnissen innerhalb von 12 – 36 Stunden bei jeder Visite. Falls nur ein Hämoglobin-Test durchgeführt wurde, wurde stattdessen das Ergebnis des einzelnen Tests für die Analysen verwendet. Auf Anfrage der Europäischen Arzneimittel-Agentur (*European Medicines Agency*, EMA) erfolgte ein Erratum des klinischen Studienberichts (*Clinical Study Report*, CSR), in dessen Rahmen die Hämoglobinkonzentration in mmol/L statt in g/dL angegeben wurde, da diese Einheit gebräuchlicher und mit den Therapiezielen konform ist. Der Umrechnungsfaktor von mmol/L zu g/dL beträgt gerundet 1,61.

² Die Analyseergebnisse beruhen auf dem Durchschnittswert von zwei Thrombozyten-Testergebnissen innerhalb von 12 – 36 Stunden bei jeder Visite. Falls nur ein Thrombozyten-Test durchgeführt wurde, wurde stattdessen das Ergebnis des einzelnen Tests für die Analysen verwendet. Der Umrechnungsfaktor von der SI-Einheit $10^9/L$ zur ebenfalls gebräuchlichen Einheit $/mm^3$ beträgt 1.000.

³ Das verwendete BMB-Scoring-System ist eine semiquantitative Bewertung der Knochenmarkinfiltration der Lendenwirbelsäule und des Femurs. Der BMB-Gesamtscore ist die Summe der BMB-Scores für Lendenwirbelsäule und Femur und wird auf einer Skala von 0 – 16 Skalenpunkten (leicht: 0 – 4; mittelschwer: 5 – 8; schwer: 9 – 16) bewertet.

⁴ Der BMD Z-Score vergleicht die Knochendichte eines Patienten mit der einer gesunden Referenzpopulation desselben Alters, Geschlechts, Körpergewichts und derselben ethnischen Zugehörigkeit. Bei Werten zwischen ≤ -1 bis $>2,5$ SD erfolgte eine Einstufung als Osteopenie, ab einem Wert von $\leq -2,5$ SD als Osteoporose. Bei Werten > -1 SD wurde die Knochendichte als normal betrachtet. Der BMB Z-Score wurde basierend auf einer Korrektur der individuellen Scanner hinsichtlich eines möglichen Drifts von Messwerten über die Studiendauer (*Instrument Quality Control*, IQC) sowie einer Korrektur für Scanner unterschiedlicher Hersteller (*Cross Calibration*, Xcal) adjustiert.

⁵ Gemessen mittels Röntgenaufnahme der linken Hand, Finger und des Handgelenks. Die Messwerte wurden in Jahre konvertiert.

⁶ Der Körpergröße Z-Score vergleicht die Körpergröße eines Patienten mit der einer gesunden Referenzpopulation desselben Alters, Geschlechts und derselben ethnischen Zugehörigkeit.

⁷ Beide Skalen sind Bestandteil des PedsQL *Pediatric Pain Questionnaire*. Im Gegensatz zu den anderen Modulen des PedsQL indizieren hierbei niedrigere Werte ein positives Ereignis für die Patienten (weniger Schmerzen) und demnach eine höhere gesundheitsbezogene Lebensqualität.

⁸ Das PedsQL *Family Impact Module* umfasst nur einen Fragebogen für die Eltern.

Abkürzungen: BMB: Knochenmarkinfiltration (*Bone Marrow Burden*); BMD: Knochendichte (*Bone Mineral Density*); BMI: *Body Mass Index*; CSR: Klinischer Studienbericht (*Clinical Study Report*); EMA: Europäische Arzneimittel-Agentur (*European Medicines Agency*); GD1/3: Morbus Gaucher (Gaucher Erkrankung, *Gaucher's Disease*) Typ 1/3; IQC: *Instrument Quality Control*; KI: Konfidenzintervall; MN: Vielfaches des Normalwerts (*Multiples of Normal*); n: Anzahl der Patienten mit Messwert/Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten; N/A: Nicht verfügbar (*Not Available*); PedsQL: *Pediatric Quality of Life Inventory*TM; SD: Standardabweichung (*Standard Deviation*); Xcal: *Cross Calibration*

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Beschreibung und Interpretation der Sicherheitsergebnisse der Studie ELIKIDS

In der Studie ELIKIDS verzeichnete ein Großteil der GD1-Patienten mit Eliglustat-Monotherapie mindestens ein unerwünschtes Ereignis (UE), allerdings steht gemäß der Bewertung der Prüfarzte nur ein geringer Anteil der UE im Zusammenhang mit der Eliglustat-Therapie. Schwerwiegende UE (SUE) und schwere UE sowie Therapieabbrüche aufgrund von UE traten nur vereinzelt auf. Es ist kein Patient aufgrund eines UE verstorben. Zudem zeigt sich bei einem Vergleich der Sicherheitsergebnisse der Studie ELIKIDS mit denen der Studien ENGAGE (NCT00891202), ENCORE (NCT00943111), EDGE (NCT01074944) und der Phase-2-Studie NCT00358150, welche erwachsene Patienten mit GD1 eingeschlossen haben, dass in der Studie ELIKIDS keine neuen Sicherheitssignale identifiziert wurden und das Sicherheitsprofil von erwachsenen und pädiatrischen Patienten miteinander vergleichbar ist. Insgesamt besitzt Eliglustat somit auch für pädiatrische Patienten ein klinisch gut handhabbares Sicherheitsprofil.

Tabelle 1-8: Sicherheitsergebnisse für GD1-Patienten in Kohorte 1 der Studie ELIKIDS

Kategorie	Anzahl und Anteil an UE während der primären Studienbehandlung *	
	N	n (%)
Patienten mit mind. einem UE	46	43 (93,5)
Patienten mit mind. einem SUE	46	4 (8,7)
Patienten mit mind. einem schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3)	46	3 (6,5)
Patienten mit mind. einem UESI	46	3 (6,5)
Patienten mit mind. einem Eliglustat-bedingten UE	46	14 (30,4)
Patienten mit einem UE, das zum Therapieabbruch führte	46	4 (8,7)
Patienten mit einem UE, das zum Tod führte	46	0 (0)

* Dargestellt ist die Gesamtanzahl und der Anteil an GD1-Patienten in Kohorte 1 der Studie ELIKIDS mit mindestens einem Ereignis während der Behandlung mit Eliglustat.
 Abkürzungen: CTCAE: *Common Terminology Criteria for Adverse Events*; n: Anzahl der Patienten mit Messwert/Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten; SUE: Schwerwiegende UE, UE: Unerwünschte Ereignisse; UESI: UE von speziellem Interesse

Geben Sie in Tabelle 1-9 für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils an, ob Sie die Anerkennung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beanspruchen. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-9: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
B	Kinder und Jugendliche mit GD1, im Alter von 6 Jahren und älter mit einem Körpergewicht von mindestens 15 kg, die mit einer ERT stabilisiert und CYP2D6 PMs, IMs oder EMs sind.	ja
^a Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. ^b Angabe „ja“ oder „nein“. Abkürzungen: CYP2D6: Cytochrom-P450 Typ 2D6; EMs: Schnelle Metabolisierer (<i>Extensive Metabolisers</i>); ERT: Enzyersatztherapie (<i>Enzyme Replacement Therapy</i>); GD1: Morbus Gaucher (Gaucher Erkrankung, <i>Gaucher's Disease</i>) Typ 1; IMs: Intermediäre Metabolisierer (<i>Intermediate Metabolisers</i>); PMs: Langsame Metabolisierer (<i>Poor Metabolisers</i>)		

Begründen Sie für alle Anwendungsgebiete, für die die Anerkennung eines Zusatznutzens beansprucht wird, warum sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen ergibt und worin der Zusatznutzen besteht (maximal 5000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Stellen Sie dabei die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines Zusatznutzens unter Berücksichtigung der Ergebnissicherheit dar und kategorisieren Sie das Ausmaß des Zusatznutzens (erheblich, beträchtlich, gering, nicht quantifizierbar). Berücksichtigen Sie bei den Aussagen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Die GD ist die häufigste lysosomale Speicherkrankheit, einer Gruppe von seltenen hereditären Stoffwechselerkrankungen, bei denen ein funktioneller Mangel von lysosomalen Enzymen oder Membrantransportern vorliegt. Aufgrund der fehlenden kurativen Behandlung fokussieren sich die Therapieziele für pädiatrische Patienten mit GD1 vorrangig auf eine Senkung der Symptomlast und eine Vermeidung von langfristigen sowie möglicherweise irreversiblen Komplikationen. Dabei wird ein Rückgang bzw. eine dauerhafte Normalisierung der viszeralen, hämatologischen und ossären Manifestationen angestrebt, welche von einer normalen Entwicklung der betroffenen Kinder sowie Jugendlichen und insgesamt von einer Verbesserung des allgemeinen Wohlbefindens begleitet werden sollte.

Die derzeitige Behandlung der GD erfolgt ausschließlich durch medikamentöse Therapien, welche darauf abzielen, die Akkumulation von Glukozerebrosid zu verringern. Für die Behandlung von pädiatrischen Patienten mit GD1 waren bisher mit Imiglucerase (Cerezyme[®]) und Velaglucerase alfa (VPRIV[®]) lediglich intravenös zu verabreichenden ERTs zugelassen, deren Wirkprinzip auf einer Verstärkung des Glukozerebrosid-Abbaus durch den Ausgleich des Mangels an aktiver β -Glukozerebrosidase basiert. Die intravenöse Behandlung erfolgt in einem zwei-wöchentlichen Rhythmus und ist für die Patienten aufgrund der reinen Infusionszeit von

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

ungefähr ein bis zwei Stunden sowie zusätzlichen etwaigen An- und Abreisewegen zu den behandelnden Ärzten, Wartezeiten und notwendigen Vor- sowie Nachuntersuchungen mit einem hohen Zeitaufwand verbunden. Demgegenüber ist das peroral verfügbare Eliglustat eine Substratreduktionstherapie (*Substrate Reduction Therapy*, SRT), welche durch eine spezifische und konzentrationsabhängige Inhibition der Glukozerebrosid-Synthase die Glukozerebrosid-Synthese reduziert. Die Einnahme der Kapsel erfolgt in der häuslichen Umgebung, wodurch die regelmäßigen und zeitintensiven Arztbesuche zur Durchführung einer ERT-Behandlung vermieden werden und Einschränkungen im alltäglichen Leben wesentlich reduziert sind.

Im Rahmen der Erstzulassung von Eliglustat für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit GD1 wurde, basierend auf der Empfehlung des Ausschusses für Arzneimittel für seltene Leiden (*Committee for Orphan Medicinal Products*, COMP) der Europäischen Arzneimittel-Agentur (*European Medicines Agency*, EMA) vom 24. Oktober 2007, am 04. Dezember 2007 durch die Europäische Kommission (*European Commission*, EC) eine *Orphan Designation* für Eliglustat erteilt. Für die Erteilung der *Orphan Designation* 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 (*Orphan Drugs*) mehrere Kriterien erfüllt sein. Zunächst muss die Erkrankung zur Einstufung als seltenes Leiden (*Orphan Disease*) bei weniger als 5 von 10.000 Menschen in der Europäischen Union auftreten (Kriterium 1a). Mit einer geschätzten Prävalenz von 1:100.000 wird dieses Kriterium von der GD erfüllt. Weiterhin darf entweder noch keine zufriedenstellende Methode für die Behandlung der Erkrankung zugelassen sein oder das einzustufende Arzneimittel muss für die betroffenen Patienten einen erheblichen Nutzen aufweisen (Kriterium 1b).

Obwohl mit der ERT Imiglucerase sowie der SRT Miglustat bereits zwei Arzneimittel im Anwendungsgebiet zugelassen waren, sah das COMP Kriterium 1b aufgrund des unterschiedlichen Wirkmechanismus von Eliglustat als erfüllt an und bestätigte somit durch die Vergabe des *Orphan Drug* Status den erheblichen Nutzen von Eliglustat. Der *Orphan Drug* Status und folglich der erhebliche Nutzen von Eliglustat wurde im Rahmen der Zulassungserweiterung ebenso für pädiatrische Patienten anerkannt. Darüber hinaus gilt für *Orphan Drugs*, die nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 zugelassen sind, der medizinische Zusatznutzen gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V durch die Zulassung als belegt. Daher muss entsprechend Abs. 1.3 der Anlage II.1 zum 5. Kapitel der VerFO des G-BA lediglich das Ausmaß des Zusatznutzens für die Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, nachgewiesen werden.

Grundlage für die Darstellung des therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzens bildet die zulassungsbegründende multizentrische, prospektive, offene, nicht-randomisierte, nicht kontrollierte Phase-III-Studie ELIKIDS (NCT03485677). In der Studie wird die Wirksamkeit von Eliglustat hinsichtlich der viszeralen, hämatologischen und ossären Manifestationen sowie der körperlichen Entwicklung, gesundheitsbezogenen Lebensqualität und Sicherheit bei pädiatrischen GD1-Patienten im Alter von 2 – <18 Jahren, die in Bezug auf CYP2D6 PMs, IMs oder EMs sind und zuvor mit einer ERT behandelt wurden, untersucht. Aufgrund der besonders

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

vulnerablen Patientenpopulation sowie der Seltenheit der Erkrankung ist das Studiendesign nicht-vergleichend, sodass die Studie ELIKIDS der Evidenzstufe IV (Evidenzklassifizierung gemäß § 5 Abs. 6 des 5. Kapitel der G-BA VerfO) entspricht. Daher ist die Aussagesicherheit der Studie als niedrig einzustufen. Dem ungeachtet sind die dargestellten Endpunkte patientenrelevant, da sie unmittelbar zur Erfassung des Erreichens der Therapieziele dienen. Weiterhin sind die Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar, da der in der Studie ELIKIDS abgebildete Therapiewechsel von einer intravenös zu verabreichenden ERT auf das peroral verfügbare Eliglustat der aktuellen Versorgungssituation in Deutschland entspricht und die Studienpopulation der Studie ELIKIDS vorrangig aus pädiatrischen GD1-Patienten im Alter von 6 – <18 Jahren besteht.

In der Gesamtschau der Endpunkte in den Dimensionen Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit wird für Eliglustat – für Kinder und Jugendliche mit GD1, im Alter von 6 Jahren und älter mit einem Körpergewicht von mindestens 15 kg, die mit einer ERT stabilisiert und CYP2D6 PMs, IMs oder EMs sind – ein **nicht quantifizierbarer Zusatznutzen** beansprucht.

Ungeachtet dessen, dass die Kriterien der Nutzenbewertung eine Quantifizierung auf Basis der vorliegenden Daten nicht zulassen, sind folgende wichtige Aspekte hervorzuheben:

Nahezu alle pädiatrischen Patienten in der Studie ELIKIDS zeigten nach einem Wechsel von einer ERT auf Eliglustat über einen Zeitraum von zwei Jahren einen stabilen Erkrankungsstatus. Dies spiegelt sich in den patientenrelevanten Endpunkten hinsichtlich der viszeralen, hämatologischen und ossären Manifestationen sowie der körperlichen Entwicklung und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wider. In Anbetracht der Verringerung der Therapielast durch die perorale Darreichungsform von Eliglustat gegenüber der invasiven Administration der ERT ist dies als maßgeblicher Therapieerfolg anzusehen. Darüber hinaus waren die dokumentierten UE in der Studie ELIKIDS im Wesentlichen von leichter sowie vorübergehender Natur, sodass die Sicherheit von Eliglustat für die pädiatrische Population bestätigt werden konnte.

Durch die perorale Einnahme von Eliglustat können infusionsbedingte Nebenwirkungen wie allergische Reaktionen oder Risiken durch einen zentralen Venenverweilkatheter (ZVK) vermieden werden. Der Wegfall der regelmäßig wiederkehrenden und zeitaufwendigen Infusionstermine ermöglicht zudem eine kindes- und jugendübliche Teilnahme am Schulunterricht und an Freizeitaktivitäten. Darüber hinaus wird der nennenswerte Anteil von pädiatrischen Patienten mit Angst vor Nadelstichen nicht mehr jede zweite Woche einer mitunter extremen Stresssituation ausgesetzt. Vor dem Hintergrund der nicht mehr notwendigen Infusionen ist demnach davon auszugehen, dass Eliglustat die psychosoziale Belastung der Patienten langfristig deutlich reduziert.

Doch nicht nur für die betroffenen Patienten und ihre Angehörigen, sondern auch für die behandelnden Ärzte bedeutet die perorale Einnahme gegenüber einer regelmäßigen Verabreichung von Infusionen eine enorme Entlastung und Zeitersparnis.

All diesen Aspekte kommt aufgrund der fehlenden kurativen Behandlung der GD und der lebenslang notwendigen Therapie vor allem für pädiatrische Patienten eine immense Bedeutung zu. Kinder und Jugendliche sind eine besonders schützenswerte Patientenpopulation, wodurch

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

klinische Studien vor zusätzliche Herausforderungen gestellt werden. So ist insbesondere bei *Orphan Diseases* die Rekrutierung einer adäquaten Zahl an pädiatrischen Patienten nur schwierig zu bewerkstelligen. Insgesamt zeigt der Nachweis einer stabilen Erkrankung über einen Zeitraum von zwei Jahren, dass Eliglustat den hohen ungedeckten medizinischen Bedarf an einer wirksamen und sicheren peroral verfügbaren Therapieoption für die Behandlung von Kindern und Jugendlichen mit GD1 decken kann. Mit der Zulassungserweiterung von Eliglustat zur Behandlung von Kindern und Jugendlichen mit GD1, im Alter von 6 Jahren und älter mit einem Körpergewicht von mindestens 15 kg, die mit einer ERT stabilisiert und CYP2D6 PMs, IMs oder EMs sind, steht somit nun erstmals auch für pädiatrische Patienten eine peroral verfügbare, wirksame und sichere Therapieoption zu Verfügung.

1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) sowie aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 (Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Charakterisieren Sie zusammenfassend die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel im Rahmen der im Dossier bewerteten Anwendungsgebiete gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation); unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.1)

Die GD ist die häufigste lysosomale Speicherkrankheit, einer Gruppe von seltenen hereditären Stoffwechselerkrankungen, bei denen ein funktioneller Mangel von lysosomalen Enzymen oder Membrantransportern vorliegt. Grundlage der GD sind fast ausschließlich autosomal-rezessiv vererbte Mutationen im Glukozerebrosidase-Gen (*GBA*-Gen), die in einem Defizit oder einer stark reduzierten enzymatischen Aktivität der β -Glukozerebrosidase² resultieren. In Folge dieses funktionellen Enzymmangels ist der Abbau von Glukozerebrosid³ zu Glukose und Ceramid beeinträchtigt, wodurch Glukozerebrosid sich vor allem in Lysosomen von Makrophagen anreichert. Mit zunehmender Substratspeicherung schwellen die Makrophagen zu großvolumigen sogenannten Gaucher-Zellen an. Die Folgeerscheinungen der Substratspeicherung in den Gaucher-Zellen äußern sich als Multisystemerkrankung, welche insbesondere geprägt ist von viszeralen Manifestationen (Hepatomegalie, Splenomegalie), ossären Manifestationen (wie Knocheninfarkt, Knochenkrisen, Osteopenie, Erlenmeyer-Deformität) und hämatologischen Manifestationen (wie Anämie, Thrombozytopenie). Diese Manifestationen sind von Patient zu Patient unterschiedlich stark ausgeprägt und können demnach differentielle Krankheitsbilder initiieren, die vor allem bei Kindern eine besondere Schwere aufweisen.

Die GD wird je nach Zeitpunkt des Krankheitseintritts, den jeweiligen Symptomen, der Beteiligung des Nervensystems sowie der Lebenserwartung der Patienten in drei Typen eingeteilt, wobei die GD1 mit etwa 94 % der Fälle die häufigste Form in Europa darstellt. Sie kann in jedem Alter auftreten, wobei der Großteil der Patienten allerdings vor dem 18. Lebensjahr erkrankt. Das Nervensystem ist bei der Pathogenese der GD1 nicht primär involviert. Bei Kindern mit GD1 ist das Krankheitsbild neben den oben genannten ossären, viszeralen und hämatologischen Manifestationen durch eine Wachstumsverzögerung sowie eine verzögerte Pubertät gekennzeichnet. Die viszeralen, ossären und hämatologischen Manifestationen äußern sich zu Krankheitsbeginn zunächst in Form unspezifischer Symptome

² Das Enzym Glukozerebrosidase wird in der Literatur auch Glucosylceramidase genannt.

³ In der Literatur wird ebenfalls die Bezeichnung Glukosylceramid als Synonym für Glukozerebrosid verwendet.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

wie einem allgemeinen Schwächegefühl, einer erhöhten Blutungsneigung, Knochenschmerzen oder Oberbauchbeschwerden. Unbehandelt nimmt die Erkrankung bei nahezu allen Patienten einen chronisch progredienten Verlauf, welcher unter anderem zu irreversiblen Knochenschäden und somit zu einer Gehbehinderung führen kann. Dabei ist die Progredienz der Erkrankung und die Ausprägung der Symptome umso schwerwiegender, je früher sich die GD klinisch manifestiert. Aus diesem Grund führt die Manifestation der GD insbesondere bei Kindern und Jugendlichen im Verlauf der Erkrankung zu einer besonders stark ausgeprägten Symptomatik, sodass die Therapie zur Vermeidung von irreversiblen Langzeitfolgen so frühzeitig wie möglich erfolgen muss.

Eliglustat (Cerdelga®) ist bereits seit 2015 zur Langzeitbehandlung von erwachsenen Patienten mit GD1, die in Bezug auf CYP2D6 PMs, IMs oder EMs sind, zugelassen. Durch die Erweiterung der Zulassung auf Kinder und Jugendliche mit GD1, im Alter von 6 Jahren und älter mit einem Körpergewicht von mindestens 15 kg, die mit einer ERT stabilisiert und CYP2D6 PMs, IMs oder EMs sind, ergänzt Eliglustat die derzeitigen intravenös zu verabreichenden ERTs um eine wertvolle peroral verfügbare Therapieoption.

Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über die bereits vorhandenen Behandlungsmöglichkeiten hinaus in den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils besteht (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). Beschreiben Sie dabei, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.2)

Die derzeitige Behandlung der GD erfolgt ausschließlich durch medikamentöse Therapien, welche darauf abzielen, die Akkumulation von Glukozerebrosid zu verringern. Für die Behandlung von pädiatrischen Patienten mit GD1 waren bisher mit Imiglucerase (Cerezyme®) und Velaglucerase alfa (VPRIV®) lediglich die intravenös zu verabreichenden ERTs zugelassen, deren Wirkprinzip auf einer Verstärkung des Glukozerebrosid-Abbaus durch den Ausgleich des Mangels an aktiver β -Glukozerebrosidase basiert. Die intravenöse Behandlung erfolgt in einem zwei-wöchentlichen Rhythmus und ist für die Patienten aufgrund der reinen Infusionszeit von ungefähr ein bis zwei Stunden sowie zusätzlichen etwaigen An- und Abreisewegen zu den behandelnden Ärzten, Wartezeiten und notwendigen Vor- sowie Nachuntersuchungen mit einem hohen Zeitaufwand verbunden. Zudem ist die intravenöse Therapie mit einer ERT ein invasiver körperlicher Eingriff, welcher mit entsprechenden Risiken und einer psychischen Belastung der Patienten einhergeht.

Demgegenüber stellt das peroral verfügbare Eliglustat eine SRT dar, welche durch eine spezifische und konzentrationsabhängige Inhibition der Glukozerebrosid-Synthase die Glukozerebrosid-Synthese reduziert. Die perorale Einnahme der Kapseln erfolgt in der häuslichen Umgebung, wodurch die regelmäßigen und zeitintensiven Arztbesuche zur Durchführung einer ERT-Behandlung vermieden werden und Einschränkungen im alltäglichen Leben wesentlich reduziert sind. Durch die Option einer peroralen Therapie besteht für die Patienten insbesondere vor dem Hintergrund der lebenslang notwendigen Behandlung ein

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

bedeutender Vorteil sowohl auf physischer als auch auf psychischer Ebene. Auch nach Auffassung des COMP bietet Eliglustat aufgrund seiner Darreichungsform einen erheblichen Nutzen für die betroffenen Patienten, was sich in der Erteilung der *Orphan Designation* widerspiegelt, obwohl mit den ERTs Imiglucerase (Cerezyme®) und Velaglucerase alfa (VPRIV®) bereits zwei weitere Wirkstoffe mit abweichendem Wirkmechanismus im zugrundeliegenden Anwendungsgebiet eine Zulassung besaßen.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-10 die Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4)

Tabelle 1-10: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
B	Kinder und Jugendliche mit GD1, im Alter von 6 Jahren und älter mit einem Körpergewicht von mindestens 15 kg, die mit einer ERT stabilisiert und CYP2D6 PMs, IMs oder EMs sind.	8 – 29
^a Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. Abkürzungen: CYP2D6: Cytochrom-P450 Typ 2D6; EMs: Schnelle Metabolisierer (<i>Extensive Metabolisers</i>); ERT: Enzyersatztherapie (<i>Enzyme Replacement Therapy</i>); GD1: Morbus Gaucher (Gaucher Erkrankung, <i>Gaucher's Disease</i>) Typ 1; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; IMs: Intermediäre Metabolisierer (<i>Intermediate Metabolisers</i>); PMs: Langsame Metabolisierer (<i>Poor Metabolisers</i>)		

Beschreiben Sie in Tabelle 1-11 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.5 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-11: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
B	Kinder und Jugendliche mit GD1, im Alter von 6 Jahren und älter mit einem Körpergewicht von mindestens 15 kg, die mit einer ERT stabilisiert und CYP2D6 PMs, IMs oder EMs sind.	Kinder und Jugendliche mit GD1, im Alter von 6 Jahren und älter mit einem Körpergewicht von mindestens 15 kg, die mit einer ERT stabilisiert und CYP2D6 PMs, IMs oder EMs sind.	Nicht quantifizierbar	8 – 29

^a Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

Abkürzungen: CYP2D6: Cytochrom-P450 Typ 2D6; EMs: Schnelle Metabolisierer (*Extensive Metabolisers*); ERT: Enzyersatztherapie (*Enzyme Replacement Therapy*); GD1: Morbus Gaucher (Gaucher Erkrankung, *Gaucher's Disease*) Typ 1; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; IMs: Intermediäre Metabolisierer (*Intermediate Metabolisers*); PMs: Langsame Metabolisierer (*Poor Metabolisers*)

1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Geben Sie in Tabelle 1-12 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Zielpopulation (alle Patienten, für die die Behandlung mit dem neuen Arzneimittel infrage kommt) entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung*	Kurzbezeichnung	
B	Patientengruppe 1: ^a GD1-Patienten im Alter von 6 Jahren und älter, die mit einer ERT stabilisiert sind; Körpergewicht: 15 – <25 kg; CYP2D6: PMs	Derzeitig noch nicht verfügbar [#]
	Patientengruppe 2: ^b GD1-Patienten im Alter von 6 Jahren und älter, die mit einer ERT stabilisiert sind; Körpergewicht: 15 – <25 kg; CYP2D6: IMs oder EMs	Derzeitig noch nicht verfügbar [#]
	Patientengruppe 3: ^c GD1-Patienten im Alter von 6 Jahren und älter, die mit einer ERT stabilisiert sind; Körpergewicht: 25 – <50 kg; CYP2D6: PMs	Derzeitig noch nicht verfügbar [#]
	Patientengruppe 4: ^d GD1-Patienten im Alter von 6 Jahren und älter, die mit einer ERT stabilisiert sind; Körpergewicht: 25 – <50 kg; CYP2D6: IMs oder EMs	331.146,25 € – 331.454,75 €
	Patientengruppe 5: ^e GD1-Patienten im Alter von 6 Jahren und älter, die mit einer ERT stabilisiert sind; Körpergewicht: ≥50 kg; CYP2D6: PMs	165.573,13 € – 165.881,63 €
	Patientengruppe 6: ^f GD1-Patienten im Alter von 6 Jahren und älter, die mit einer ERT stabilisiert sind; Körpergewicht: ≥50 kg; CYP2D6: IMs oder EMs	331.146,25 € – 331.454,75 €

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

* Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

Da sich Eliglustat (Cerdelga®) in der Wirkstärke 21 mg in Deutschland noch nicht im Vertrieb befindet, ist das Produkt nicht in der Lauer-Taxe gelistet und es liegt zum aktuellen Zeitpunkt kein Preis vor. Angaben zu den Arzneimittelkosten für die Patientengruppen 1 bis 3 sind demnach nicht möglich.

^a Kinder und Jugendliche mit GD1, im Alter von 6 Jahren und älter mit einem Körpergewicht von 15 – <25 kg, die mit einer ERT stabilisiert und CYP2D6 PMs sind.

^b Kinder und Jugendliche mit GD1, im Alter von 6 Jahren und älter mit einem Körpergewicht von 15 – <25 kg, die mit einer ERT stabilisiert und CYP2D6 IMs oder EMs sind.

^c Kinder und Jugendliche mit GD1, im Alter von 6 Jahren und älter mit einem Körpergewicht von 25 – <50 kg, die mit einer ERT stabilisiert und CYP2D6 PMs sind.

^d Kinder und Jugendliche mit GD1, im Alter von 6 Jahren und älter mit einem Körpergewicht von 25 – <50 kg, die mit einer ERT stabilisiert und CYP2D6 IMs oder EMs sind.

^e Kinder und Jugendliche mit GD1, im Alter von 6 Jahren und älter mit einem Körpergewicht von ≥50 kg, die mit einer ERT stabilisiert und CYP2D6 PMs sind.

^f Kinder und Jugendliche mit GD1, im Alter von 6 Jahren und älter mit einem Körpergewicht von ≥50 kg, die mit einer ERT stabilisiert und CYP2D6 IMs oder EMs sind.

Abkürzungen: CYP2D6: Cytochrom-P450 Typ 2D6; EMs: Schnelle Metabolisierer (*Extensive Metabolisers*); ERT: Enzyersatztherapie (*Enzyme Replacement Therapy*); GD1: Morbus Gaucher (Gaucher Erkrankung, *Gaucher's Disease*) Typ 1; IMs: Intermediäre Metabolisierer (*Intermediate Metabolisers*); PMs: Langsame Metabolisierer (*Poor Metabolisers*)

Geben Sie in Tabelle 1-13 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen bzw. Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
B	Kinder und Jugendliche mit GD1, im Alter von 6 Jahren und älter mit einem Körpergewicht von mindestens 15 kg, die mit einer ERT stabilisiert und CYP2D6 PMs, IMs oder EMs sind.	Nicht zutreffend	-	-
^a Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. Abkürzungen: CYP2D6: Cytochrom-P450 Typ 2D6; EMs: Schnelle Metabolisierer (<i>Extensive Metabolisers</i>); ERT: Enzyersatztherapie (<i>Enzyme Replacement Therapy</i>); GD1: Morbus Gaucher (Gaucher Erkrankung, <i>Gaucher's Disease</i>) Typ 1; IMs: Intermediäre Metabolisierer (<i>Intermediate Metabolisers</i>); PMs: Langsame Metabolisierer (<i>Poor Metabolisers</i>)				

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Eliglustat ist als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (*Orphan Drug*) nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden zugelassen. Der medizinische Zusatznutzen gilt bei Orphan Drugs gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V bereits durch die Zulassung als belegt. Daher müssen entsprechend Abs. 1.3 der Anlage II.1 zum 5. Kapitel der Verfo des G-BA keine Nachweise zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie vorgelegt werden.

1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.4 (Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Beschreiben Sie zusammenfassend, ob und, wenn ja, welche Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels bestehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3000 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.4)

Die Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung sind ausführlich in der Fachinformation und im Risikomanagement-Plan (RMP) für Eliglustat (Cerdelga[®]) beschrieben. Nachfolgend sind basierend auf der Fachinformation von Eliglustat (Cerdelga[®]) mit Stand vom Dezember 2024 die Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung zusammengefasst.

Vor Beginn einer Behandlung mit Eliglustat muss bei den Patienten eine CYP2D6-Genotypisierung vorgenommen werden, um deren CYP2D6-Metabolisierungstyp zu bestimmen. Eliglustat sollte bei Patienten, die in Bezug auf CYP2D6 ultraschnelle Metabolisierer (*Ultra-rapid Metabolisers*, URMs) sind, oder bei Patienten mit unklarem Metabolisierungstyp nicht angewendet werden. Weiterhin ist Eliglustat in Abhängigkeit vom CYP2D6-Metabolisierungstyp bei Leber- und Nierenfunktionsstörungen sowie bei gleichzeitiger oder alleiniger Einnahme von starken oder mäßig starken CYP2D6- oder Cytochrom-P450 Typ 3A (CYP3A)-Inhibitoren kontraindiziert oder die Einnahme wird nicht empfohlen. Eine gleichzeitige Einnahme von Substanzen, welche die Aktivität von CYP2D6 oder Cytochrom-P450 Typ 3A4 (CYP3A4) beeinflussen, kann die Plasmakonzentration von Eliglustat bzw. die Plasmakonzentrationen dieser Substanzen verändern. Zudem kann die gleichzeitige Einnahme von Eliglustat mit Substanzen, die Substrate des P-Glykoproteins (P-gp) oder CYP2D6 sind, die Plasmakonzentration dieser Substanzen erhöhen. Da Eliglustat bei erheblich erhöhten Plasmakonzentrationen voraussichtlich leichte Verlängerungen der Elektrokardiogramm (EKG)-Intervalle verursacht, sollte die Anwendung von Eliglustat bei Patienten mit Herzerkrankungen (Herzinsuffizienz, kurz zurückliegender akuter Myokardinfarkt, Bradykardie, Störungen der Erregungsleitung mit Blockbildung, ventrikuläre Arrhythmie), Long-QT-Syndrom und in Kombination mit Antiarrhythmika der Klasse IA (z. B. Chinidin) und der Klasse III (z. B. Amiodaron, Sotalol) vermieden werden. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten Eliglustat nicht einnehmen. Aus Vorsichtsgründen soll eine Anwendung von Eliglustat während der Schwangerschaft vermieden werden. Zudem kann ein Risiko für das Neugeborene/den Säugling nicht ausgeschlossen werden, sodass eine Entscheidung darüber zu treffen ist, ob das Stillen zu unterbrechen ist oder ob auf die Behandlung mit Eliglustat verzichtet werden soll bzw. die Behandlung mit Eliglustat zu unterbrechen ist.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Die Therapie mit Eliglustat sollte von einem Arzt eingeleitet und überwacht werden, der mit der Behandlung der Gaucher-Krankheit vertraut ist. Eliglustat wird oral eingenommen. Die Kapseln werden unzerkaut im Ganzen, vorzugsweise mit Wasser, geschluckt und dürfen nicht zerstoßen oder aufgelöst werden. Die Kapseln können unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen werden. Der Verzehr von Grapefruits oder deren Saft sollte vermieden werden. Die Dosierung für Kinder und Jugendliche (im Alter von 6 bis <18 Jahren) mit einem Körpergewicht ≥ 15 kg ist in Tabelle 1-14 dargestellt. Daten zur Sicherheit und Wirksamkeit von Eliglustat bei Kindern unter 6 Jahren sind limitiert. Es liegen keine Daten vor, die die Anwendung von Eliglustat bei Kindern mit einem Körpergewicht von unter 15 kg unterstützen.

Tabelle 1-14: Dosierung für Kinder und Jugendliche (von 6 bis <18 Jahren) mit einem Körpergewicht ≥ 15 kg

Körpergewicht	CYP2D6 EMs und IMs	CYP2D6 PMs
≥ 50 kg	84 mg zweimal täglich	84 mg einmal täglich
25 bis < 50 kg	84 mg zweimal täglich	42 mg einmal täglich
15 bis < 25 kg	42 mg zweimal täglich	21 mg einmal täglich

Abkürzungen: CYP2D6: Cytochrom-P450 Typ 2D6; EMs: Schnelle Metabolisierer (*Extensive Metabolisers*); IMs: Intermediäre Metabolisierer (*Intermediate Metabolisers*); PMs: Langsame Metabolisierer (*Poor Metabolisers*)

Bei Patienten mit stabilem Krankheitsverlauf, die von einer ERT auf Eliglustat umgestellt werden, sollte zur Sicherstellung eines weiterhin stabilen Krankheitsverlaufes eine regelmäßige Kontrolle (z. B. nach 6 Monaten und anschließend in regelmäßigen Abständen) hinsichtlich aller Krankheitsmanifestationen des Morbus Gaucher erfolgen. Eine Wiederaufnahme der Enzymersatztherapie oder eine alternative Behandlungsmethode sollte im Einzelfall bei Patienten in Betracht gezogen werden, die unzureichend ansprechen.

Die Sicherheitsbewertung von Eliglustat bei pädiatrischen Patienten basiert auf den Sicherheitsdaten der Phase-3-Studie ELIKIDS, in der pädiatrische Patienten im Alter von 2 bis unter 18 Jahren mit GD1 und GD3 Eliglustat allein oder in Kombination mit Imiglucerase erhielten. In Kohorte 1 (Eliglustat-Monotherapie) der pädiatrischen ELIKIDS-Studie waren die häufigsten Nebenwirkungen Dyspepsie (9,8 %) und trockene Haut (3,6 %). In Kohorte 2 (Eliglustat/Imiglucerase-Kombinationstherapie) waren die häufigsten Nebenwirkungen Kopfschmerz, Dyspepsie, Gastritis und Fatigue (jeweils bei 16,7 % (1/6) der Patienten). Von 57 aufgenommenen Patienten erlitten 53 Patienten (93 %, 48/51 in Kohorte 1) mindestens ein behandlungsbedingtes unerwünschtes Ereignis (*Treatment-emergent Adverse Event*, TEAE) ohne bedeutsamen Unterschied nach Altersgruppe, Geschlecht oder GD-Typ. Keiner der Patienten brach die Behandlung aufgrund von TEAE dauerhaft ab. Insgesamt war das Sicherheitsprofil für Eliglustat bei Kindern und Jugendlichen, das im Rahmen der klinischen Entwicklung beobachtet wurde, konsistent mit dem etablierten Sicherheitsprofil bei Erwachsenen.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Wichtige potenzielle Risiken für die Anwendung von Eliglustat bestehen gemäß der Zusammenfassung des EU-RMP des zur Dossiereinreichung aktuellen *European Public Assessment Reports* (EPAR) hinsichtlich:

- Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln: Anwendung mit CYP2D6 und/oder CYP3A Inhibitoren, Anwendung mit starken CYP3A Induktoren, Anwendung mit P-gp oder CYP2D6 Substraten
- Anwendung von Eliglustat bei Patienten, deren CYP2D6 Status nicht bestimmbar ist oder die nicht genotypisiert sind
- Kardiale Erkrankungen und Arrhythmien

Weiterhin fehlen Informationen gemäß der Zusammenfassung des EU-RMP des EPAR zu folgenden Aspekten:

- Anwendung bei Patienten mit hohem, kardiovaskulärem Risiko (kurz zurückliegender oder akuter Herzinfarkt oder Herzversagen, klinisch signifikanter Arrhythmie oder Störungen der Erregungsleitung)
- Anwendung während Schwangerschaft und Stillzeit
- Sicherheit in der Langzeitanwendung
- Anwendung bei Patienten, die CYP2D6 URM sind

Maßnahmen zur routinemäßigen Risikominimierung sind in der Fachinformation und der Packungsbeilage von Eliglustat beschrieben. Zusätzliche Maßnahmen zur routinemäßigen Risikominimierung umfassen einen Leitfaden für Ärzte sowie einen Therapiepass für Patienten.