

Dokumentvorlage, Version vom 16.03.2018

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Eliglustat (Cerdelga[®])

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Modul 2

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,
zugelassene Anwendungsgebiete

Stand: 20.12.2024

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis.....	4
2 Modul 2 – allgemeine Informationen	5
2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	5
2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel	5
2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels.....	6
2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete	13
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht.....	13
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

	Seite
Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	5
Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel.....	6
Tabelle 2-3: Einteilung des Morbus Gaucher	8
Tabelle 2-4: Prävalenz ausgewählter Symptome bei Kindern und Jugendlichen zum Zeitpunkt der Diagnosestellung	10
Tabelle 2-5: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	13
Tabelle 2-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	14

Abbildungsverzeichnis

Seite

Abbildung 2-1: Vergleich der Wirkmechanismen von Eliglustat (SRT) und Imiglucerase sowie Velaglucerase alfa (ERT).....	9
--	---

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
COMP	Ausschuss für Arzneimittel für seltene Leiden (<i>Committee for Orphan Medicinal Products</i>)
CYP2D6	Cytochrom-P450 Typ 2D6
CYP3A4	Cytochrom-P450 Typ 3A4
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>)
EWGGD	<i>European Working Group on Gaucher Disease</i>
GBA-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
ICGG	<i>International Collaborative Gaucher Group</i>
IC ₅₀	Mittlere inhibitorische Konzentration
IMs	Intermediäre Metabolisierer (<i>Intermediate Metabolisers</i>)
PMs	Langsame Metabolisierer (<i>Poor Metabolisers</i>)
PZN	Pharmazentralnummer
SGB V	Sozialgesetzbuch Fünftes Buch
SRT	Substratreduktionstherapie (<i>Substrate Reduction Therapy</i>)
UDP	Uridindiphosphat
URMs	Ultraschnelle Metabolisierer (<i>Ultra-rapid Metabolisers</i>)

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.

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

2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel

Geben Sie in Tabelle 2-1 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code für das zu bewertende Arzneimittel an.

Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Eliglustat¹
Handelsname:	Cerdelga[®]
ATC-Code:	A16AX10

¹ Eliglustat wird als Tartrat-Verbindung verabreicht, wodurch die Bioverfügbarkeit und Stabilität des Wirkstoffs erhöht ist [1]. 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 $C_{23}H_{36}N_2O_4 + \frac{1}{2}(C_4H_6O_6)$ und einem Molekulargewicht von 479,59 g/mol. Im folgenden Dokument wird ausschließlich die Bezeichnung Eliglustat verwendet.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-2 an, welche Pharmazentralnummern (PZN) und welche Zulassungsnummern dem zu bewertenden Arzneimittel zuzuordnen sind, und benennen Sie dabei die zugehörige Wirkstärke und Packungsgröße. Fügen Sie für jede Pharmazentralnummer eine neue Zeile ein.

Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel

Pharmazentralnummer (PZN)	Zulassungsnummer	Wirkstärke	Packungsgröße
10938204	EU/1/14/974/001	84 mg *	56 Hartkapseln
10938210	EU/1/14/974/002	84 mg *	196 Hartkapseln
Nicht verfügbar ^a	EU/1/14/974/003	84 mg *	14 Hartkapseln
Derzeitig noch nicht verfügbar ^b	EU/1/14/974/004	21 mg *	56 Hartkapseln
<p>* 100 mg des Wirkstoffes Eliglustat (als Tartratverbindung) enthalten effektiv 84 mg der reinen, wirksamen Komponente Eliglustat. Folgend enthalten 25 mg des Wirkstoffes Eliglustat (als Tartratverbindung) effektiv 21 mg der reinen, wirksamen Komponente Eliglustat.</p> <p>^a Da sich Eliglustat (Cerdelga®) in der Wirkstärke 84 mg in einer Packungsgröße mit 14 Hartkapseln in Deutschland nicht im Vertrieb befindet, ist das Produkt nicht in der Lauer-Liste gelistet und es liegt keine PZN vor.</p> <p>^b Da sich Eliglustat (Cerdelga®) in der Wirkstärke 21 mg in Deutschland noch nicht im Vertrieb befindet, ist das Produkt nicht in der Lauer-Liste gelistet und es liegt zum aktuellen Zeitpunkt keine PZN vor.</p>			

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.

Eliglustat (Cerdelga®) ist für Kinder und Jugendliche mit Morbus Gaucher (Gaucher Erkrankung, *Gaucher's Disease*, GD) Typ 1 (GD1) bestimmt, im Alter von 6 Jahren und älter mit einem Körpergewicht von mindestens 15 kg, die mit einer Enzymersatztherapie (*Enzyme Replacement Therapy*, ERT) stabilisiert und Cytochrom-P450 Typ 2D6 (CYP2D6) langsame Metabolisierer (*Poor Metabolisers*, PMs), intermediäre Metabolisierer (*Intermediate Metabolisers*, IMs) oder schnelle Metabolisierer (*Extensive Metabolisers*, EMs) sind [2].

Pathophysiologie von Morbus Gaucher

GD ist die häufigste lysosomale Speicherkrankheit, einer Gruppe von seltenen hereditären Stoffwechselerkrankungen, bei denen ein funktioneller Mangel von lysosomalen Enzymen oder Membrantransportern vorliegt [3, 4]. Ursächlich für die GD sind fast ausschließlich autosomal-rezessiv vererbte Mutationen im Glukozerebrosidase-Gen (*GBA*-Gen) im Genlocus 1q21, die in einem Defizit oder einer stark reduzierten enzymatischen Aktivität der

β -Glukozerebrosidase² resultieren, was zu einem beeinträchtigten Abbau von Glukozerebrosid³ zu Glukose und Ceramid führt [5]. Infolgedessen akkumuliert Glukozerebrosid und weitere Glykosphingolipide insbesondere in Lysosomen von Makrophagen, welche sich in verschiedenen Geweben und Organen, vor allem der Milz, der Leber und dem Knochenmark, anreichern. Mit zunehmender Substratspeicherung schwellen die Makrophagen zu sogenannten Gaucher-Zellen an, wodurch diese vermehrt Zytokine und weitere Faktoren, wie das ebenfalls für die Therapiekontrolle herangezogene Enzym Chitotriosidase, freisetzen und damit das komplexe Krankheitsbild begründen [3]. Dieses ist geprägt von ossären Manifestationen (wie Knocheninfarkt, Knochenkrisen, Knochenmarkinfiltration, Knochenschmerzen, Osteopenie), viszeralen Manifestationen (Hepatomegalie, Splenomegalie) und hämatologischen Manifestationen (wie Anämie, Thrombozytopenie). Darüber hinaus ist zum Teil auch die Lunge, die Nieren, der Darm und/oder das Nervensystem betroffen [6-8].

Je nach Zeitpunkt des Krankheitseintritts, den jeweiligen Symptomen, der Beteiligung des Nervensystems sowie der Lebenserwartung der Patienten erfolgt eine Einteilung der GD in drei Typen: die nicht-neuronopathische GD Typ 1 (GD1), die akut-neuronopathische GD Typ 2 (GD2) und die chronisch-neuronopathische GD Typ 3 (GD3) [8].

Mit etwa 94 % der Fälle ist die GD1 die häufigste Form in Europa [9, 10]. Die Manifestation der GD1 kann in jedem Alter auftreten, wobei der Großteil der Patienten jedoch vor dem 18. Lebensjahr erkrankt [9]. GD1 verläuft in der Regel chronisch progredient mit erheblicher Morbidität und einer möglicherweise reduzierten Lebenserwartung [8, 11]. 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 [3, 12, 13].

Im Gegensatz dazu sind von der GD2 ausschließlich Säuglinge und Kleinkinder betroffen und das Auftreten ist mit einem Anteil von <1 % als selten einzustufen [9, 10], wobei die akute neuronopathische Ausprägung mit rascher Progression häufig bereits zu einem Versterben vor dem zweiten Lebensjahr führt [12].

GD3 bildet ungefähr 5 % der Fälle und manifestiert sich während der Kindheit oder der Adoleszenz [9, 10]. Der chronisch progrediente Krankheitsverlauf ähnelt zunächst der GD1 – wenn auch oft schwerwiegender. Mit dem Fortschreiten der Erkrankung entwickeln die betroffenen Patienten weiterhin neurologische Symptome wie kognitive Beeinträchtigungen, myoklonische Anfälle (rasche unwillkürliche Muskelzuckungen), Ataxie (Störung der Bewegungskoordination und Haltungsinervation), Spastik (Tonuserhöhung der Muskulatur [Spasmus], welche die Extremitäten in typische, nicht funktionelle Haltungsmuster zwingt), Störungen der horizontalen Sakkaden (ruckartige Rückbewegungen der Augen nach einer Augenbewegung), unvollständiger vertikaler Blick, abnorm langsame Objektverfolgung und konvergenten Strabismus (Störung des Gleichgewichts der Augenmuskeln) [3, 14-16]. Die erkrankten Patienten überleben im Gegensatz zu Patienten mit GD2 jedoch trotz Beteiligung des Nervensystems zumeist bis ins Erwachsenenalter [8, 17].

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.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Die drei Typen der Gaucher Erkrankung sind in Tabelle 2-3 gegenübergestellt. In der Gesamtbetrachtung ist diese Einteilung jedoch stark vereinfacht, da zunehmend anerkannt wird, dass Morbus Gaucher ein phänotypisches Kontinuum darstellt, welches vom extrapyramidalen Syndrom (Störungen im Bewegungsablauf) bei GD1 bis hin zum *Hydrops fetalis* (Flüssigkeitsansammlung/Ödeme in mindestens zwei fetalen Kompartimenten) bei GD2 reicht [3, 8].

Tabelle 2-3: Einteilung des Morbus Gaucher

	GD1	GD2	GD3
Anteil	94 %	1 %	5 %
Manifestationsalter	Jedes Alter	Säuglingsalter	Kindheit und Adoleszenz
Ausprägung	Chronisch nicht-neuronopathisch	Akut neuronopathisch	Chronisch neuronopathisch
Durchschnittliche Lebenserwartung	Möglicherweise reduziert	<2 Jahre	Erwachsenenalter

Abkürzungen: GD1/2/3: Morbus Gaucher (Gaucher Erkrankung, *Gaucher's Disease*) Typ 1/2/3

Bisher sind in Deutschland ausschließlich Therapien für die Behandlung der GD1 und GD3 zugelassen. Alle Therapieoptionen zielen auf eine Reduktion der Glukozerebrosid-Akkumulation ab, wobei zwischen zwei unterschiedlichen Behandlungsansätzen differenziert wird: der Verringerung der Glukozerebrosid-Synthese über die sogenannte Substratreduktionstherapie (*Substrate Reduction Therapy*, SRT) und der Erhöhung des Glukozerebrosid-Abbaus durch den Ausgleich des Enzymmangels mittels ERT [5, 8].

Pharmakologische und pharmakokinetische Eigenschaften von Eliglustat

Eliglustat ist ein gezielt synthetisiertes Ceramid-Analogon zur SRT. Über die Strukturanalogie führt der Wirkstoff zu einer spezifischen und konzentrationsabhängigen Inhibition der Glukozerebrosid-Synthase⁴ mit einer mittleren inhibitorischen Konzentration (IC₅₀) von ungefähr 24 nM [18], wodurch die Synthese von Glukozerebrosid aus aktivierter Glukose (Uridindiphosphat[UDP]-Glukose) sowie Ceramid und somit die *de novo* Akkumulation von Glukozerebrosiden verringert wird [19, 20]. Als Resultat der gehemmten Synthese wird weiterhin auch bereits akkumuliertes Glukozerebrosid im zeitlichen Verlauf durch die Restenzymaktivität der körpereigenen β -Glukozerebrosidase abgebaut [4], sodass eine Verbesserung der klinischen Manifestationen erzielt wird [2]. Demnach ist Eliglustat eine spezifische und wirksame Behandlungsoption, die aufgrund der Zulassungserweiterung des Anwendungsgebiets nun als einzige peroral verfügbare Therapie für Kinder und Jugendliche

⁴ In der Literatur werden für das Enzym Glukozerebrosid-Synthase [EC 2.4.1.80] weitere Bezeichnungen verwendet: Glukosylzeramid-Synthase, Ceramid: UDP-Glukose Glukosyltransferase, UDP-Glukose: N-Acylsphingosin-Glukosyltransferase oder Ceramid-Glukosyltransferase. In diesem Dokument wird ausschließlich die Bezeichnung Glukozerebrosid-Synthase verwendet.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

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, zur Verfügung steht.

Der Abbau von Eliglustat wird primär über CYP2D6 und in geringerem Maße über Cytochrom-P450 Typ 3A4 (CYP3A4) katalysiert [2, 19]. Dementsprechend können Arzneimittelinteraktionen oder Polymorphismen, welche die Aktivität von CYP2D6 oder CYP3A4 beeinflussen, maßgeblichen Einfluss auf die Plasmakonzentration des Wirkstoffs haben. Aufgrund der besonderen Bedeutung von CYP2D6 für den Metabolismus von Eliglustat umfasst das Anwendungsgebiet ausschließlich Patienten, die bezüglich der CYP2D6-Polymorphismen PMs, IMs oder EMs sind. Die Anwendung von Eliglustat ist somit für ultraschnelle Metabolisierer (*Ultrarapid Metabolisers*, URM) sowie für Patienten mit unklarem CYP2D6-Metabolisierungsstatus nicht indiziert [2].

Abgrenzung von Eliglustat zu weiteren Arzneimitteln im Anwendungsgebiet

Für die Behandlung von Kindern und Jugendlichen im Alter von 6 Jahren und älter mit GD1 sind mit Imiglucerase (Cerezyme®) [21] und Velaglucerase alfa (VPRIV®) [22] lediglich zwei weitere Arzneimittel im zu bewertenden Anwendungsgebiet zugelassen, welche beide eine ERT darstellen. Diese zielt wie die SRT auf eine Reduktion der Glukozerebrosid-Akkumulation ab, jedoch basiert das Wirkprinzip der ERT auf einer Verstärkung des Glukozerebrosid-Abbaus durch den Ausgleich des Mangels an aktivem Enzym der β -Glukozerebrosidase [5, 8]. Die beiden unterschiedlichen Wirkmechanismen sind in Abbildung 2-1 gegenübergestellt.

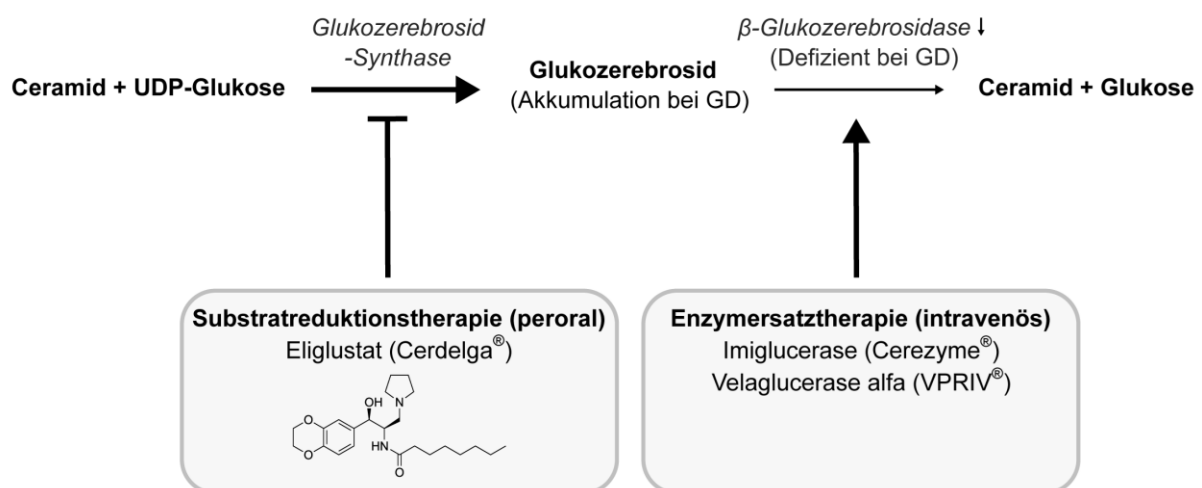


Abbildung 2-1: Vergleich der Wirkmechanismen von Eliglustat (SRT) und Imiglucerase sowie Velaglucerase alfa (ERT)

Abkürzungen: ERT: Enzymersatztherapie (*Enzyme Replacement Therapy*); GD: Morbus Gaucher (Gaucher Erkrankung, *Gaucher's Disease*); SRT: Substratreduktionstherapie (*Substrate Reduction Therapy*); UDP: Uridindiphosphat

Quelle: eigene Darstellung

Medizinischer Bedarf

Die GD1 zeichnet sich durch einen progredienten und heterogenen Krankheitsverlauf aus, der unbehandelt zu einer körperlichen Behinderung und einer reduzierten Lebenserwartung führt [3, 11, 23, 24]. Besonders hervorzuheben ist der Knochenbefall, der in Knochen- und Gelenkveränderungen resultieren kann und Knochenschmerzen verursacht, die zu den häufigsten spontan geäußerten Beschwerden zählen. Weiterhin leiden die Patienten unter Symptomen wie Abgeschlagenheit, leichter Ermüdbarkeit, Kraftlosigkeit und einer erhöhten Blutungsneigung, die durch pathologische Veränderungen des Blutbildes hervorgerufen werden. Für pädiatrische Patienten stehen insbesondere Oberbauchbeschwerden im Vordergrund des klinischen Beschwerdebildes [12, 25, 26]. Die ebenfalls prävalente Verzögerung des Wachstums und der Pubertät bei Kindern kann darüber hinaus zu einer erheblichen psychischen Belastung führen [12, 27]. Zudem ist der Krankheitsverlauf in dieser sensiblen Patientenpopulation oftmals schwerer, erfordert eine intensivere Überwachung und eine frühzeitige Behandlung, um irreversible Komplikationen zu vermeiden [28]. Die Prävalenzrate ausgewählter Symptome von Kindern und Jugendlichen bei Diagnosestellung ist in Tabelle 2-4 dargestellt.

Tabelle 2-4: Prävalenz ausgewählter Symptome bei Kindern und Jugendlichen zum Zeitpunkt der Diagnosestellung

Symptom	Prävalenz
Moderate bis schwere Splenomegalie ^a	95 %
Moderate bis schwere Hepatomegalie ^b	87 %
Anämie ^c	40 %
Thrombozytopenie ^d	50 %
Knochenschmerzen	27 %
Knochenkrisen	9 %
Radiologischer Nachweis einer Knochenerkrankung ^e	81 %
Wachstumsverzögerung ^f	34 %

^a Der Schweregrad der Splenomegalie wird als moderat bei einer >5 – 15-fachen und als schwer bei einer >15-fachen Vergrößerung des Milzvolumens gegenüber der Referenzgröße für das jeweilige Körpergewicht definiert.

^b Der Schweregrad der Hepatomegalie wird als moderat bei einer >1,25 – 2,5-fachen und als schwer bei einer >2,5-fachen Vergrößerung des Lebevolumens gegenüber der Referenzgröße für das jeweilige Körpergewicht definiert.

^c Anämie wird entsprechend der alters- und geschlechtsspezifischen Referenzwerte für die Hämoglobinkonzentration wie folgt definiert: <11 g/dL für männliche Patienten ab 12 Jahren; <10 g/dL für weibliche Patienten ab 12 Jahren; <9,5 g/dL für Kinder im Alter von 2 bis unter 12 Jahren; <8,5 g/dL für Kinder im Alter von 6 Monaten bis unter 2 Jahren; <9,1 g/dL für Säuglinge unter 6 Monaten.

^d Thrombozytopenie wird als mäßig bei einer Thrombozytenzahl von $60 \times 10^3/\mu\text{L}$ – $<120 \times 10^3/\mu\text{L}$ und als schwer ab einer Thrombozytenzahl von $<60 \times 10^3/\mu\text{L}$ definiert.

^e Der radiologische Nachweis einer Knochenerkrankung kann auf eine Erlenmeyerkolben-Deformation, Knochenmarkinfiltration, Osteopenie, avaskuläre Nekrose, Knocheninfarkt und/oder neue Knochenfrakturen hinweisen.

^f Wachstumsverzögerung bezieht sich auf Patienten mit einer Körpergröße unterhalb des fünften Perzentils des jeweiligen Geschlechts und Alters.

Quelle: Kaplan et al. (2006)

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Bei GD1 stellen bereits Kinder und Jugendliche im Alter von 6 Jahren und älter eine klinisch relevante und symptomatische Patientenpopulation dar. Das mediane Alter bei Diagnosestellung der GD1 beträgt 10 – 22 Jahre [9, 29], wobei abhängig vom jeweiligen Krankheitsregister davon auszugehen ist, dass mehr als die Hälfte der Patienten eine Diagnosestellung vor dem 18. Lebensjahr erhält. So erhielten 46,6 % der Patienten des französischen Morbus Gaucher Registers die Diagnose in einem Alter von <15 Jahren [29]. Ein noch höherer Anteil an Kindern und Jugendlichen mit Diagnose wird aus dem Krankheitsregister der *International Collaborative Gaucher Group* (ICGG), einer weltweiten Registerdatenbank für Patienten mit Morbus Gaucher, deutlich, bei dem 49 % der Patienten eine Diagnose zwischen der Geburt und dem 10. Lebensjahr erhielten, wovon wiederum bei 68 % der Patienten die Diagnosestellung noch vor dem 5. Lebensjahr erfolgte [9].

Das primäre Ziel der Behandlung der GD ist der Abbau von Glukozerebrosid und wird ausschließlich durch eine medikamentöse Therapie erreicht [24]. Dabei kommt dem frühzeitigen Behandlungsbeginn eine besondere Rolle zu, da eine Manifestation der GD bei Kindern und Jugendlichen mit einer schwereren Ausprägung und raschen Progredienz einhergeht [8, 12, 30]. Vor diesem Hintergrund ist besonders bei Kindern und Jugendlichen eine frühzeitige Diagnosestellung elementar für den Behandlungserfolg [5, 8, 12, 31]. Ein weiteres wichtiges Kriterium für den Behandlungserfolg stellt die Aufrechterhaltung der Therapie dar, da die Erkrankungssymptome nach Abbruch der Behandlung innerhalb von ein bis zwei Jahren mit einem erhöhten Risiko für Knochenschädigungen wiederkehren [24].

Der hohe medizinische Bedarf im Anwendungsgebiet ergibt sich im Wesentlichen aus der unterschiedlichen Applikationsart der ERT und SRT, woraus sich Konsequenzen für die Höhe der Therapielast und damit der gesundheitsbezogenen Lebensqualität ergeben. Basierend auf dem Ziel, den körpereigenen Enzymmangel durch ein exogenes Enzym auszugleichen, müssen ERTs zur Umgehung des Gastrointestinaltraktes alle zwei Wochen über eine intravenöse Infusion verabreicht werden [21, 32]. Eine Infusion kann insbesondere bei Kindern aufgrund der teilweise schlechten Verfügbarkeit von Venen sowie der gehäuften Angst vor Nadelstichen eine große Herausforderung darstellen [8, 33]. Die langandauernde und regelmäßige Administration der ERT kann zudem zu einer enormen psychosozialen Belastung der Patienten aufgrund von möglichen Fehlzeiten in der Schule oder Einschränkungen bei der Wahrnehmung von Freizeitangeboten führen. Darüber hinaus ist von einer stetigen Krankheitspräsenz im Alltag der Patienten durch die intravenöse Administration auszugehen. Insofern stellen die Therapieoptionen der ERT aufgrund der regelmäßigen invasiven intravenösen Administration eine hohe Therapielast in dieser sensiblen Patientenpopulation dar. Hinzu kommt, dass insbesondere in der pädiatrischen Population nicht nur die Patienten selbst, sondern auch deren Angehörige durch die zeitaufwändigen und regelmäßig wiederkehrenden Arztbesuche persönlich sowie beruflich stark belastet werden. Demgegenüber entfällt diese Belastung bei der Einnahme der peroral verfügbaren SRT, wobei ausschließlich Eliglustat im Anwendungsgebiet 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, zugelassen ist.

Deckung des medizinischen Bedarfs

Eliglustat ist als einzige perorale Darreichungsform für die 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, zugelassen [2]. Durch die Anwendung von Eliglustat wird die hohe Therapielast der Patienten aufgrund des Wegfalls der regelmäßigen invasiven Administration der ERTs wesentlich reduziert. Diese Reduktion der Therapielast ist insbesondere in Anbetracht der fehlenden kurativen Behandlung der GD von hoher Patientenrelevanz, da im Kontext einer lebenslang notwendigen Therapie die Erhaltung der Lebensqualität umso wichtiger ist. Dies wurde auch im Rahmen des Konsensus-Statements der *European Working Group on Gaucher Disease* (EWGGD) unter deutscher Beteiligung bestätigt, wobei zusätzlich die Reduktion der psychosozialen Belastung durch die Behandlung sowie die normale Teilnahme am Schulunterricht als Therapieziele bekräftigt wurden [34]. Insgesamt deckt Eliglustat den hohen ungedeckten medizinischen Bedarf an einer wirksamen und sicheren peroral verfügbaren Therapieoption für die Behandlung von Kindern und Jugendlichen mit GD1, wodurch die belastende intravenöse Infusion der ERTs vermieden werden kann.

Orphan Drug Status von Eliglustat

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 [35]. 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) [36]. Mit einer geschätzten Prävalenz von 1:100.000 wird dieses Kriterium von der GD erfüllt [10]. 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) [36].

Obwohl mit der ERT Imiglucerase sowie der SRT Miglustat bereits zwei Arzneimittel im Anwendungsgebiet zugelassen waren [21, 32], 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 [35]. 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 Sozialgesetzbuch Fünftes Buch (SGB V) durch die Zulassung als belegt [37].

2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete

2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-5 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 2-5: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Orphan (ja / nein)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier ^a
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.	ja	06.12.2024	B
a: Fortlaufende 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>)			

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-5 zugrunde gelegten Quellen.

Die Angaben in der Tabelle wurden der Fachinformation von Eliglustat (Cerdelga[®]) mit Stand vom Dezember 2024 entnommen [2].

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 2-6 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Tabelle 2-6: 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>)	

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-6 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.

Die Angaben in der Tabelle wurden der Fachinformation von Eliglustat (Cerdelga®) mit Stand vom Dezember 2024 entnommen [2].

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 orientierende Suche in MEDLINE über die Suchoberfläche PubMed durchgeführt.

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 EC und der EMA sowie auf wissenschaftlichen Publikationen, die durch eine orientierende Suche in MEDLINE über die Suchoberfläche PubMed identifiziert wurden.

2.4 Referenzliste für Modul 2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den vorhergehenden Abschnitten angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

1. Kaplan P. Clinical potential of eliglustat tartrate in the treatment of type 1 Gaucher disease. *Research and Reports in Endocrine Disorders*. 2014(4):1-8.
2. Sanofi B. V. Fachinformation Cerdelga® 21 mg/84 mg (Eliglustat). Stand: Dezember 2024. 2024.
3. Stirnemann J, Belmatoug N, Camou F, Serratrice C, Froissart R, Caillaud C, et al. A Review of Gaucher Disease Pathophysiology, Clinical Presentation and Treatments. *Int J Mol Sci*. 2017;18(2):441.
4. Grabowski GA. Gaucher disease and other storage disorders. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2012;2012:13-8.
5. Gary SE, Ryan E, Steward AM, Sidransky E. Recent advances in the diagnosis and management of Gaucher disease. *Expert review of endocrinology & metabolism*. 2018;13(2):107-18.
6. Gupta P, Pastores G. Pharmacological treatment of pediatric Gaucher disease. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2018;11(12):1183-94.
7. Grabowski GA. Phenotype, diagnosis, and treatment of Gaucher's disease. *Lancet*. 2008;372(9645):1263-71.
8. Weinreb NJ, Goker-Alpan O, Kishnani PS, Longo N, Burrow TA, Bernat JA, et al. The diagnosis and management of Gaucher disease in pediatric patients: Where do we go from here? *Mol Genet Metab*. 2022;136(1):4-21.
9. Charrow J, Andersson HC, Kaplan P, Kolodny EH, Mistry P, Pastores G, et al. The Gaucher registry: demographics and disease characteristics of 1698 patients with Gaucher disease. *Arch Intern Med*. 2000;160(18):2835-43.
10. Orphanet. *Berichtsreihe: Prävalenzen und Inzidenzen seltener Krankheiten: Bibliographische Angaben - Krankheiten sortiert nach absteigender Prävalenz, Inzidenz oder Anzahl veröffentlichter Fälle*. Stand: Oktober 2024. 2024. Verfügbar unter: https://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/DE/Pravalenzen_seltener_Krankheiten_absteigender_Pravalenz_oder_Falle.pdf [Zugriff am: 14.10.2024].
11. Weinreb NJ, Deegan P, Kacena KA, Mistry P, Pastores GM, Velentgas P, et al. Life expectancy in Gaucher disease type 1. *Am J Hematol*. 2008;83(12):896-900.
12. Kaplan P, Baris H, De Meirleir L, Di Rocco M, El-Beshlawy A, Huemer M, et al. Revised recommendations for the management of Gaucher disease in children. *European journal of pediatrics*. 2013;172:447-58.
13. Kaplan P, Andersson HC, Kacena KA, Yee JD. The clinical and demographic characteristics of nonneuronopathic Gaucher disease in 887 children at diagnosis. *Archives of pediatrics & adolescent medicine*. 2006;160(6):603-8.
14. Tylki-Szymańska A, Vellodi A, El-Beshlawy A, Cole JA, Kolodny E. Neuronopathic Gaucher disease: demographic and clinical features of 131 patients enrolled in the International Collaborative Gaucher Group Neurological Outcomes Subregistry. *Journal of Inherited Metabolic Disease*. 2010;33(4):339-46.
15. Schwartz IVD, Göker-Alpan Ö, Kishnani PS, Zimran A, Renault L, Panahloo Z, et al. Characteristics of 26 patients with type 3 Gaucher disease: A descriptive analysis from the Gaucher Outcome Survey. *Molecular Genetics and Metabolism Reports*. 2018;14:73-9.
16. Goker-Alpan O, Hruska K, Orvisky E, Kishnani P, Stubblefield B, Schiffmann R, et al. Divergent phenotypes in Gaucher disease implicate the role of modifiers. *Journal of medical genetics*. 2005;42(6):e37.
17. Mistry PK, Belmatoug N, vom Dahl S, Giugliani R. Understanding the natural history of Gaucher disease. *Am J Hematol*. 2015;90(Suppl 1):S6-11.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

18. McEachern KA, Fung J, Komarnitsky S, Siegel CS, Chuang WL, Hutto E, et al. A specific and potent inhibitor of glucosylceramide synthase for substrate inhibition therapy of Gaucher disease. *Mol Genet Metab.* 2007;91(3):259-67.
19. Peterschmitt MJ, Burke A, Blankstein L, Smith SE, Puga AC, Kramer WG, et al. Safety, tolerability, and pharmacokinetics of eliglustat tartrate (Genz-112638) after single doses, multiple doses, and food in healthy volunteers. *J Clin Pharmacol.* 2011;51(5):695-705.
20. Shayman JA. Eliglustat Tartrate: Glucosylceramide Synthase Inhibitor Treatment of Type 1 Gaucher Disease. *Drugs Future.* 2010;35(8):613-20.
21. Sanofi B. V. Fachinformation Cerezyme® 400 Units (Imiglucerase). Stand: Mai 2023. 2023. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/fi/pdf/012025/cerezyme-r-400-units> [Zugriff am: 01.10.2024].
22. Takeda Pharmaceuticals International AG. Fachinformation VPRIV® 400 Einheiten (Velaglucerase alfa). Stand: Januar 2024. 2024. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/fi/pdf/012657/vpriv> [Zugriff am: 01.10.2024].
23. Maaswinkel-Mooij P, Hollak C, van Eysden-Plaisier M, Prins M, Aerts H, Pöll R. The natural course of Gaucher disease in The Netherlands: implications for monitoring of disease manifestations. *J Inherit Metab Dis.* 2000;23(1):77-82.
24. Mistry P, Germain DP. Therapeutic goals in Gaucher disease. *Rev Med Interne.* 2006;27(Suppl 1):S30-S3.
25. Hayes RP, Grinzaid KA, Duffey EB, Elsas LJ, 2nd. The impact of Gaucher disease and its treatment on quality of life. *Qual Life Res.* 1998;7(6):521-34.
26. Remor E, Baldellou A. Health-related quality of life in children and adolescents living with Gaucher disease and their parents. *Health Psychol Behav Med.* 2018;6(1):79-92.
27. Kauli R, Zaizov R, Lazar L, Pertzalan A, Laron Z, Galatzer A, et al. Delayed growth and puberty in patients with Gaucher disease type 1: natural history and effect of splenectomy and/or enzyme replacement therapy. *Isr Med Assoc J.* 2000;2(2):158-63.
28. Charrow J, Andersson HC, Kaplan P, Kolodny EH, Mistry P, Pastores G, et al. Enzyme replacement therapy and monitoring for children with type 1 Gaucher disease: consensus recommendations. *J Pediatr.* 2004;144(1):112-20.
29. Stirnemann J, Vigan M, Hamroun D, Heraoui D, Rossi-Semerano L, Berger MG, et al. The French Gaucher's disease registry: clinical characteristics, complications and treatment of 562 patients. *Orphanet J Rare Dis.* 2012;7:77.
30. Grabowski GA, Petsko GA, Kolodny EH. Gaucher Disease. *The Online Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease*; 2010. Verfügbar unter: <https://ombid.mhmedical.com/content.aspx?bookid=2709§ionid=225546056> [Zugriff am: 23.01.2024].
31. Kishnani PS, Al-Hertani W, Balwani M, Göker-Alpan Ö, Lau HA, Wasserstein M, et al. Screening, patient identification, evaluation, and treatment in patients with Gaucher disease: Results from a Delphi consensus. *Mol Genet Metab.* 2022;135(2):154-62.
32. Janssen-Cilag International NV. Fachinformation Zavesca® 100 mg Kapseln (Miglustat). Stand: November 2023. 2023. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/fi/pdf/001290/zavesca-r-100-mg-kapsel> [Zugriff am: 01.10.2024].
33. McLenon J, Rogers MAM. The fear of needles: A systematic review and meta-analysis. *J Adv Nurs.* 2019;75(1):30-42.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

34. Biegstraaten M, Cox TM, Belmatoug N, Berger MG, Collin-Histed T, Vom Dahl S, et al. Management goals for type 1 Gaucher disease: An expert consensus document from the European working group on Gaucher disease. *Blood Cells Mol Dis*. 2018;68:203-8.
35. European Medicines Agency (EMA) - Committee for Orphan Medicinal Products. 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: 3. März 2015. 2015. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/orphan-designation/eu307514-public-summary-positive-opinion-orphan-designation-1r2r-octanoic-acid2-23-dihydro-benzo14-dioxin-6-yl-2-hydroxy-1-pyrrolidin-1-ylmethyl-ethyl-amide-l-tartaric-acid-salt-trea_en.pdf [Zugriff am: 01.10.2024].
36. Europäisches Parlament. Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden. Amtsblatt L 18 vom 22.01.2000. Geändert durch Verordnung (EG) Nr. 596/2009 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 18. Juni 2009. 2000. Verfügbar unter: <https://eurlex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=CONSLEG:2000R0141:20090807:DE:PDF> [Zugriff am: 01.10.2024].
37. Bundesministerium der Justiz (BMJ) und Bundesamt für Justiz (BfJ). Sozialgesetzbuch (SGB) Fünftes Buch (V) - Gesetzliche Krankenversicherung - (Artikel 1 des Gesetzes v. 20. Dezember 1988, BGBl. I S. 2477). § 35a Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen, Verordnungsermächtigung. 2024. Verfügbar unter: https://www.gesetze-im-internet.de/sgb_5/35a.html [Zugriff am: 01.10.2024].