

Dokumentvorlage, Version vom
16.03.2018/16.08.2018

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Eliglustat (Cerdelga®)

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Modul 3 B

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 (enzyme replacement therapy, ERT) stabilisiert und CYP2D6 PMs, IMs oder EMs sind

Zweckmäßige Vergleichstherapie,
Anzahl der Patienten mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen,
Kosten der Therapie für die GKV,
Anforderungen an eine qualitätsgesicherte
Anwendung

Stand: 20.12.2024

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	4
Abkürzungsverzeichnis	5
3 Modul 3 – allgemeine Informationen	8
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	9
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	10
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie	11
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1	11
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1	11
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	13
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation	13
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung	22
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland	37
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation	47
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	55
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2	55
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2	57
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	65
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer	65
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie	75
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	79
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	82
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten	92
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen	96
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3	97
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3	98
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	100
3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation	100
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen	111
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels	111
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan	115
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	123
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4	124
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4	124
3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V	125
3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5	127

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: Einteilung der GD	14
Tabelle 3-2: Wichtige Anzeichen und Kovariablen für den Einbezug von GD1 und GD3 in die Differentialdiagnose	21
Tabelle 3-3: Therapieziele für pädiatrische Patienten mit GD1	23
Tabelle 3-4: Anzahl der Patienten mit GD1 gemäß Abfrage des ICGG-Registers.....	39
Tabelle 3-5: Inzidenzraten der GD in Europa gemäß der Publikation von Castillon et al. (2022)	40
Tabelle 3-6: Prävalenzraten der GD in Europa gemäß der Publikation von Castillon et al. (2022)	41
Tabelle 3-7: Zusammenfassung der Inzidenz- und Prävalenzraten der GD in Europa.....	44
Tabelle 3-8: Bevölkerungsvorausberechnung des statistischen Bundesamtes für 0 – 17-Jährige in den Jahren 2024 – 2029 (Variante G2L2W2)	47
Tabelle 3-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	48
Tabelle 3-10: Bevölkerungsvorausberechnung des statistischen Bundesamtes für 6 – 17-Jährige im Jahr 2024 (Variante G2L2W2).....	52
Tabelle 3-11: Berechnung der Anzahl an Patienten in der GKV-Zielpopulation im zu bewertenden Anwendungsgebiet.....	54
Tabelle 3-12: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel).....	55
Tabelle 3-13: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	66
Tabelle 3-14: Körpergewicht und Anzahl der Einwohner im Alter von 6 –17 Jahren in der deutschen Gesamtbevölkerung.....	70
Tabelle 3-15: Anzahl an Patienten in der GKV pro Patientengruppe entsprechend den Behandlungsmodi gemäß Fachinformation von Eliglustat	71
Tabelle 3-16: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	73
Tabelle 3-17: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	75
Tabelle 3-18: Dosierung von Eliglustat im zu bewertenden Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation	78
Tabelle 3-19: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	80
Tabelle 3-20: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	83
Tabelle 3-21: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit	88

Tabelle 3-22: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)	89
Tabelle 3-23: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient).....	92
Tabelle 3-24: EU-Risk-Management-Plan – Vorgeschlagene Maßnahmen zur Risikominimierung	115
Tabelle 3-25: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind	125

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 3-1: Gaucher-Zellen im Knochenmarkaspirat.....	13
Abbildung 3-2: Prävalenz der Manifestationen der GD bei Kindern zum Zeitpunkt der Diagnose.....	16
Abbildung 3-3: Magnetresonanztomographie des Oberbauchs einer ca. 3-jährigen GD-Patientin mit massiver Splenomegalie und Hepatomegalie	18
Abbildung 3-4: Knochenmarkinfiltration von Gaucher-Zellen und Erlenmeyer-Deformität im Femur bei GD.....	19
Abbildung 3-5: Epidemiologisches Modell zur Herleitung der Anzahl an Patienten in der Zielpopulation des zu bewertenden Anwendungsgebiets	50

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ACE	Angiotensin-konvertierendes Enzym (<i>Angiotensin Converting Enzyme</i>)
APU	Abgabepreis des pharmazeutischen Unternehmers
AVP	Apothekenverkaufspreis
BID	Zweimal täglich (<i>bis in die</i>)
BMB	Knochenmarkinfiltration (<i>Bone Marrow Burden</i>)
BMD	Knochendichte (<i>Bone Mineral Density</i>)
BMG	Bundesministerium für Gesundheit
COMP	Ausschuss für Arzneimittel für seltene Leiden (<i>Committee for Orphan Medicinal Products</i>)
CYP2D6	Cytochrom-P450 Typ 2D6
CYP3A	Cytochrom-P450 Typ 3A
CYP3A4	Cytochrom-P450 Typ 3A4
DGS	Düsseldorf Gaucher Score
DS3	<i>Disease Severity Scoring System</i>
DXA	Dual-Röntgen-Absorptiometrie (<i>Dual Energy X-Ray Absorptiometry</i>)
E	Einheit
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
EC	Europäische Kommission (<i>European Commission</i>)
EET	Enzymersatztherapie (Synonym: ERT)
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> ; Synonym EET)
ESRD	Terminale Niereninsuffizienz (<i>end stage renal disease</i>)
EWGGD	<i>European Working Group on Gaucher Disease</i>
FCS	<i>Fatigue Severity Scale</i>

G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
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
GED-C	<i>Gaucher Earlier Diagnosis Consensus</i>
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GKV-SV	Spitzenverband Bund der Krankenkassen
ICGG	<i>International Collaborative Gaucher Group</i>
IMs	Intermediäre Metabolisierer (<i>Intermediate Metabolisers</i>)
ITT	<i>Intention-to-Treat</i>
KBV	Kassenärztliche Bundesvereinigung
KI	Konfidenzintervall
Lyso-Gb1	Plasma-Glucosylsphingosin
MAH	Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (<i>Marketing Authorisation Holder</i>)
MN	Vielfaches des Normalwerts (<i>Multiples of Normal</i>)
MRT	Magnetresonanztomographie
P-gp	P-Glykoprotein
PMs	Langsame Metabolisierer (<i>Poor Metabolisers</i>)
PVK	Peripherer Venenverweilkatheter
PZN	Pharmazentralnummer
QD	Einmal täglich (<i>quaque die</i>)
RMP	Risikomanagement-Plan
RWE	<i>Real World Evidence</i>
SF-36	<i>Short Form Health Survey 36</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>)
TRAP	Tartrat-resistente saure Phosphatase (<i>Tartratresistant Acid Phosphatase</i>)
UE	Unerwünschtes Ereignis

URMs	Ultraschnelle Metabolisierer (<i>Ultra-rapid Metabolisers</i>)
VerfO	Verfahrensordnung
ZVK	Zentraler Venenverweilkatheter

3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

- Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Abschnitt 3.1)
- Bestimmung der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Abschnitt 3.2)
- Bestimmung der Kosten für die gesetzliche Krankenversicherung (Abschnitt 3.3)
- Beschreibung der Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung (Abschnitt 3.4)

Alle in diesen Abschnitten getroffenen Aussagen und Kalkulationsschritte sind zu begründen. In die Kalkulation eingehende Annahmen sind darzustellen. Die Berechnungen müssen auf Basis der Angaben nachvollziehbar sein und sollen auch Angaben zur Unsicherheit enthalten.

Die Abschnitte enthalten jeweils einen separaten Abschnitt zur Beschreibung der Informationsbeschaffung sowie eine separate Referenzliste.

Für jedes zu bewertende Anwendungsgebiet ist eine separate Version des vorliegenden Dokuments zu erstellen. Die Kodierung der Anwendungsgebiete ist in Modul 2 hinterlegt. 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.

3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie ist diejenige Therapie, deren Nutzen mit dem Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels verglichen wird. Näheres hierzu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie ist regelhaft zu bestimmen nach Maßstäben, die sich aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin ergeben. Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein, vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegen sprechen.

Bei der Bestimmung der Vergleichstherapie sind insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nichtmedikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den G-BA bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Für Arzneimittel einer Wirkstoffklasse ist unter Berücksichtigung der oben genannten Kriterien die gleiche zweckmäßige Vergleichstherapie heranzuziehen, um eine einheitliche Bewertung zu gewährleisten.

Zur zweckmäßigen Vergleichstherapie kann ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss stattfinden. Näheres dazu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Benennen Sie die zweckmäßige Vergleichstherapie für das Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht.

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 [1].

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 [2]. 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) [3]. Mit einer geschätzten Prävalenz von 1:100.000 wird dieses Kriterium von der GD erfüllt [4]. 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) [3].

Obwohl mit der ERT Imiglucerase sowie der Substratreduktionstherapie (*Substrate Reduction Therapy*, SRT) Miglustat bereits zwei Arzneimittel im Anwendungsgebiet zugelassen waren [5, 6], 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 [2]. Der *Orphan Drug* Status und folglich der erhebliche Nutzen von Eliglustat wurde im Rahmen der Zulassungserweiterung ebenso für pädiatrische Patienten anerkannt.

Der medizinische Zusatznutzen gilt bei *Orphan Drugs* gemäß § 35a Abs.1 Satz 11 Sozialgesetzbuch Fünftes Buch (SGB V) bereits durch die Zulassung als belegt [7]. Daher müssen entsprechend Abs. 1.3 der Anlage II.1 zum 5. Kapitel der Verfahrensordnung (VerfO) des Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) keine Nachweise zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie vorgelegt werden [8, 9]. Lediglich das Ausmaß des Zusatznutzens ist für die Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, nachzuweisen.

3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Geben Sie an, ob ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ stattgefunden hat. Falls ja, geben Sie das Datum des Beratungsgesprächs und die vom Gemeinsamen Bundesausschuss übermittelte Vorgangsnummer an und beschreiben Sie das Ergebnis dieser Beratung hinsichtlich der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie das Beratungsprotokoll als Quelle (auch in Abschnitt 3.1.4).

Nicht zutreffend.

Falls ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ nicht stattgefunden hat oder in diesem Gespräch keine Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgte oder Sie trotz Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in dem Beratungsgespräch eine andere zweckmäßige Vergleichstherapie für die vorliegende Bewertung ausgewählt haben, begründen Sie die Wahl der Ihrer Ansicht nach zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie die vorhandenen Therapieoptionen im Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dossier bezieht. Äußern Sie sich bei der Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie aus diesen Therapieoptionen explizit zu den oben genannten Kriterien 1 bis 4. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Nicht zutreffend.

3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in Abschnitt 3.1.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Angaben zum Anwendungsgebiet und dem *Orphan Drug* Status von Eliglustat wurden der Fachinformation [1] und der *Orphan Designation* [2] entnommen. Allgemeine Angaben zu *Orphan Drugs* entstammen der EG Richtlinie des europäischen Parlaments [3], dem SGB V § 35a [7] und der Anlage II.1 zum 5. Kapitel der VerfO des G-BA [8, 9]. Informationen zu der ERT Imiglucerase (Cerezyme[®]) und der SRT Miglustat (Zavesca[®]) wurden den entsprechenden Fachinformationen entnommen [5, 6].

3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.1.2 und 3.1.3 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Sanofi B. V. Fachinformation Cerdelga® 21 mg/84 mg (Eliglustat). Stand: Dezember 2024. 2024.
2. 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].
3. 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].
4. 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].
5. 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].
6. 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].
7. 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].
8. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses. Zuletzt geändert durch den Beschluss vom 20. Juni 2024; veröffentlicht im Bundesanzeiger BAnz AT 28.08.2024 B4; in Kraft getreten am 29. August 2024. 2024. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-3559/VerfO_2024-06-20_iK_2024-08-29.pdf [Zugriff am: 01.10.2024].
9. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses. Anlage II.1 zum 5. Kapitel. Version vom 03.08.2021. 2021. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/17-98-4827/2021-08-03_AnI2_1_Erstellung-Einreichung-Dossier.pdf [Zugriff am: 01.10.2024].

3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Geben Sie einen kurzen Überblick über die Erkrankung (Ursachen, natürlicher Verlauf), zu deren Behandlung das zu bewertende Arzneimittel eingesetzt werden soll und auf die sich das vorliegende Dokument bezieht. Insbesondere sollen die wissenschaftlich anerkannten Klassifikationsschemata und Einteilungen nach Stadien herangezogen werden. Berücksichtigen Sie dabei, sofern relevant, geschlechts- und altersspezifische Besonderheiten. Charakterisieren Sie die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (im Weiteren „Zielpopulation“ genannt). Die Darstellung der Erkrankung in diesem Abschnitt soll sich auf die Zielpopulation konzentrieren. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.

Pathophysiologie des Morbus Gaucher

Die erstmalig im Jahr 1882 vom französischen Dermatologen Philippe Charles Ernest Gaucher (1854 – 1918) beschriebene GD ist die häufigste lysosomale Speicherkrankheit. Lysosomale Speicherkrankheiten sind eine Gruppe von seltenen hereditären Stoffwechselerkrankungen, bei denen ein funktioneller Mangel von lysosomalen Enzymen oder Membrantransportern vorliegt [1, 2]. Die GD im Speziellen basiert fast ausschließlich auf autosomal-rezessiv vererbten Mutationen im Glukozerebrosidase-Gen (*GBA*-Gen) im Genlocus 1q21, die in einem Defizit oder einer stark reduzierten enzymatischen Aktivität der β -Glukozerebrosidase¹ resultieren. In Folge dieses funktionellen Enzymmangels ist der Abbau von Glukozerebrosid² zu Glukose und Ceramid beeinträchtigt, wodurch sich Glukozerebrosid insbesondere in Lysosomen von Makrophagen anreichert. Mit zunehmender Substratspeicherung schwellen die Makrophagen zu großvolumigen sogenannten Gaucher-Zellen an [1] (Abbildung 3-1).

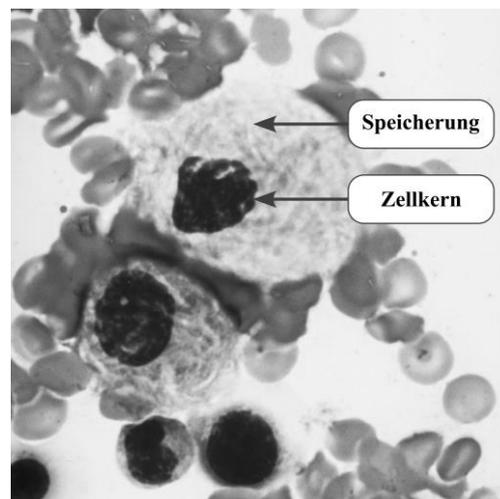


Abbildung 3-1: Gaucher-Zellen im Knochenmarkaspirat

Quelle: modifiziert nach Elstein et al. (2001)

¹ Das Enzym Glukozerebrosidase wird in der Literatur auch Glucosylceramidase genannt.

² In der Literatur wird ebenfalls die Bezeichnung Glukosylceramid als Synonym für Glukozerebrosid verwendet.

Aufgrund ihrer Entstehung aus Makrophagen, können Gaucher-Zellen in einer Vielzahl von Körpergeweben akkumulieren. Dort setzen die Gaucher-Zellen Zytokine und weitere Faktoren frei, wie das ebenfalls für die Therapiekontrolle herangezogene Enzym Chitotriosidase, die letztendlich das komplexe Krankheitsbild begründen [1]. Die primäre Substratspeicherung tritt vor allem viszeral in der Leber sowie der Milz und ossär im Knochenmark auf. Darüber hinaus sind zum Teil auch die Lunge, die Nieren, der Darm und/oder das Nervensystem betroffen [4, 5]. Die Folgeerscheinungen der Substratspeicherung in den Gaucher-Zellen äußern sich als Multisystemerkrankung, welche insbesondere durch viszerale, ossäre und hämatologische Manifestationen gekennzeichnet ist. 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 [6].

Klassifikation

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) [7]. Die drei Typen der GD sind in Tabelle 3-1 gegenübergestellt.

Tabelle 3-1: Einteilung der GD

	GD1	GD2	GD3
Anteil	Ca. 94 %	Ca. 1 %	Ca. 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, <i>Gaucher's Disease</i>) Typ 1/2/3			

Die GD1 stellt mit etwa 94 % der Fälle die häufigste Form in Europa dar [8, 9]. Sie kann in jedem Alter auftreten, wobei der Großteil der Patienten allerdings vor dem 18. Lebensjahr erkrankt [8]. Der Verlauf ist in der Regel chronisch progredient mit erheblicher Morbidität und einer möglicherweise reduzierten Lebenserwartung. In Abgrenzung zu den weiteren Typen der GD ist das Nervensystem bei der Pathogenese der GD1 nicht primär involviert, weshalb die GD1 auch als nicht-neuronopathischer Typ bezeichnet wird [7, 10].

Im Gegensatz dazu sind von der GD2 ausschließlich Säuglinge betroffen und das Auftreten ist mit einem Anteil von <1 % als selten einzustufen [8, 9]. Der Verlauf dieser akut neuronopathischen Ausprägung der GD ist von einer raschen Progression geprägt, sodass die Patienten häufig bereits vor dem zweiten Lebensjahr versterben [11].

Die GD3 weist eine chronisch neuronopathische Ausprägung auf und bildet ungefähr 5 % der Krankheitsfälle [8, 9]. Die Manifestation der GD3 erfolgt zumeist während der Kindheit oder der Adoleszenz und der Krankheitsverlauf ähnelt zunächst der GD1 – wenn auch oftmals mit

schwerwiegenderer Symptomatik. Mit dem Fortschreiten der Erkrankung entwickeln die betroffenen Patienten zusätzlich 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) [1, 12-14]. Im Gegensatz zu der akut neuronopathischen Verlaufsform der GD2 leben die an GD3 erkrankten Patienten trotz der Beteiligung des Nervensystems zumeist bis ins Erwachsenenalter [7, 15].

In der Gesamtbetrachtung ist diese Einteilung jedoch stark vereinfacht, da zunehmend anerkannt wird, dass die GD 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 [1, 7]. Da das zu bewertende Anwendungsgebiet von Eliglustat ausschließlich die Behandlung von pädiatrischen Patienten mit GD1 umfasst, werden die GD2 sowie GD3 nachfolgend nicht weiter beschrieben.

Ätiologie

Die GD ist eine autosomal-rezessiv vererbte Erkrankung, welche fast ausschließlich auf Mutationen im *GBA*-Gen im Genlocus 1q21 basiert. Inzwischen sind über 350 Mutationen im *GBA*-Gen bekannt, welche ursächlich für die GD sein können. Dazu zählen Punktmutationen, Insertionen/Deletionen sowie Umlagerungen, wobei N370S, L444P, 84GG und IVS2+1 die wichtigsten Mutationen darstellen [2, 6, 16, 17].

In der europäischen Bevölkerung tritt am häufigsten die Compound-Heterozygote N370S/L444P auf, wohingegen bei aschkenasischen Juden die N370S-Homozygotie vorherrschend ist [16-19]. Der zugrundeliegende Genotyp moduliert den Zeitpunkt der Krankheitsmanifestation sowie die Erkrankungsschwere. So erkranken Träger der Compound-Heterozygote N370S/L444P durchschnittlich deutlich früher und zeigen tendenziell einen deutlich schwerwiegenderen Krankheitsverlauf als Patienten mit N370S-Homozygotie, welche aufgrund dieser milderer Ausprägung häufiger nicht diagnostiziert werden. Träger der L444P-Homozygotie und der Compound-Heterozygote N370S/84GG weisen im Regelfall eine besonders schlechte Prognose auf, da diese Patientenpopulation bereits früh erkrankt, stark erhöhte Leber- sowie Milzvolumen aufweist und vermehrt neuronopathische Symptome entwickelt [2, 6, 18-20].

Trotz der beschriebenen Assoziation von Genotyp und Phänotyp ist eine zuverlässige Ableitung der Prognose aus der zugrundeliegenden Mutation nicht möglich, da die Erkrankungsschwere bei Patienten mit demselben *GBA*-Genotyp, bei Geschwistern und selbst bei eineiigen Zwillingen variieren kann [2, 21, 22].

Natürlicher Verlauf, Symptomatik und Prognose der GD1 bei Kindern

Die verschiedenen Mutationen des *GBA*-Gens können sehr differentielle Krankheitsbilder initiieren [2, 6, 18-20]. Dabei lässt sich mit einem Anteil von etwa 94 % der Großteil der Patienten der GD1 zuordnen [8, 9]. Das klinische Bild der GD1 ist insbesondere gekennzeichnet durch ossäre Manifestationen (wie Knocheninfarkt, Knochenkrisen, Osteopenie, Erlenmeyer-Deformität), viszerale Manifestationen (Hepatomegalie, Splenomegalie) und hämatologische Manifestationen (wie Anämie, Thrombozytopenie), wohingegen das Nervensystem nicht primär involviert ist. Diese Manifestationen äußern sich zu Krankheitsbeginn zunächst in Form unspezifischer Symptome wie einem allgemeinen Schwächegefühl, einer erhöhten Blutungsneigung, Knochenschmerzen oder Oberbauchbeschwerden. Bei Kindern mit GD1 ist das Krankheitsbild zudem von einer Verzögerung des Wachstums sowie der Pubertät geprägt [1, 4-6, 11] (vgl. Abbildung 3-2).

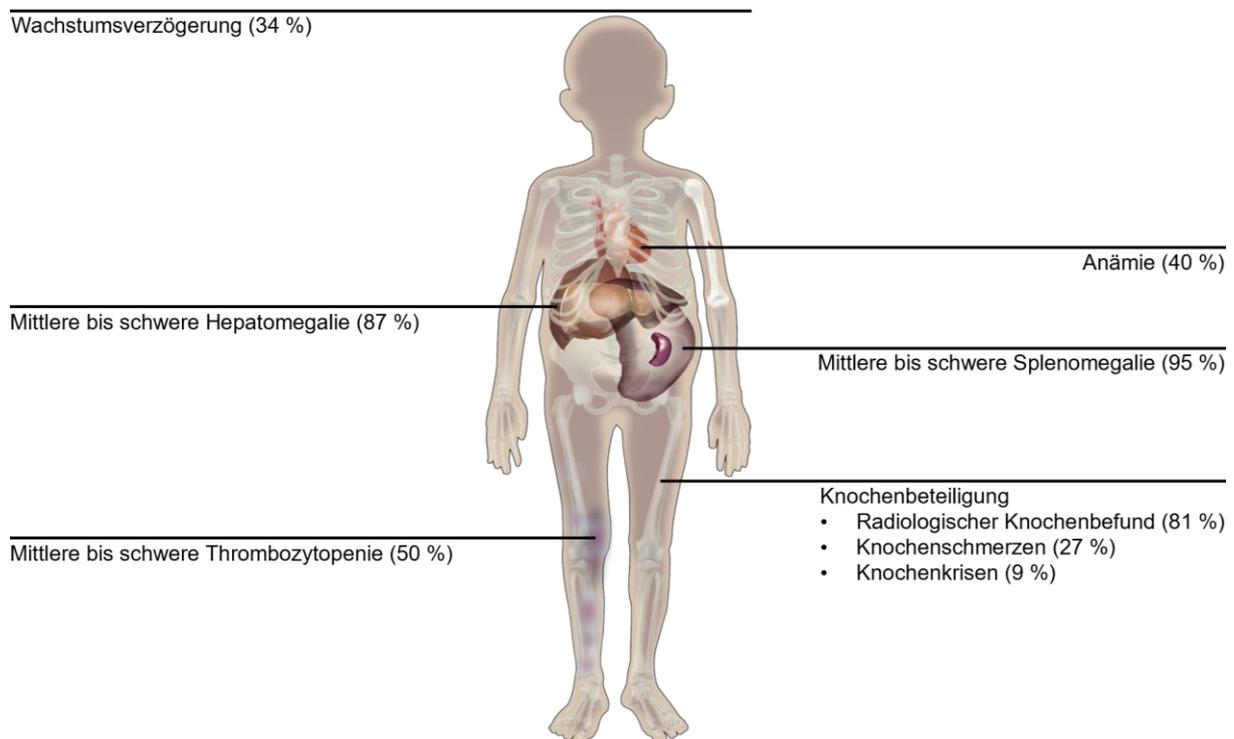


Abbildung 3-2: Prävalenz der Manifestationen der GD bei Kindern zum Zeitpunkt der Diagnose

Die Wachstumsverzögerung bezieht sich auf Patienten, deren Körpergröße unter der fünften Perzentile des jeweiligen Geschlechts und Alters liegt. Der radiologische Nachweis einer Knochenerkrankung kann auf Erlenmeyerkolben-Deformität, Knochenmarkinfiltration, Osteopenie, avaskuläre Knochennekrose, Knocheninfarkt und/oder neue Frakturen hinweisen. Anämie wird entsprechend den alters- und geschlechtsspezifischen Referenzwerten für den Hämoglobin-Wert wie folgt definiert: <11 g/dL für Jungen ab 12 Jahren; <10 g/dL für Mädchen 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. Hepatomegalie wird definiert als mäßig bei >1,25 bis 2,5 des Vielfachen des Normalwerts (*Multiples of Normal, MN*) und als schwer bei >2,5 MN. Splenomegalie wird definiert als mäßig bei >5 bis 15 MN und als schwer bei >15 MN. Thrombozytopenie wird definiert als mäßig bei einer Thrombozytenzahl von $60 \times 10^3/\mu\text{L}$ bis $<120 \times 10^3/\mu\text{L}$ und als schwer ab einer Thrombozytenzahl von $<60 \times 10^3/\mu\text{L}$.

Quelle: modifiziert nach Kaplan et al. (2006).

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 [7, 11, 23]. Aus diesem Grund führt die Manifestation der GD gerade 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 [7, 11, 24, 25]. Darüber hinaus hat die GD als Resultat dieser vielschichtigen Symptomatik weitreichende negative Auswirkungen auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität der Patienten [26-28] (vgl. Abschnitt 3.2.2). Im Folgenden wird die Symptomatik der GD1 gegliedert nach viszeralen, ossären und hämatologischen Manifestationen näher beschrieben.

Viszerale Manifestationen

Aufgrund der progredienten Infiltration von Gaucher-Zellen im Milzgewebe zählt die Splenomegalie zu den vorrangigen klinischen Befunden der GD1. Hierbei kann das Milzvolumen in schweren Fällen über das 15-fache der Norm vergrößert sein (vgl. Abbildung 3-3) und birgt neben massiven Beschwerden des Oberbauchs zusätzlich das Risiko einer Milzruptur [6]. Darüber hinaus gehen mit dem aus der Splenomegalie resultierenden Hypersplenismus häufig Blutbildveränderungen wie Thrombozytopenie und Anämie sowie teilweise auch eine Panzytopenie einher, welche sich symptomatisch unter anderem in einer erhöhten Blutungsneigung, Erschöpfung und gegebenenfalls einer erhöhten Infektanfälligkeit äußern. Im weiteren Verlauf kommt es zu irreversiblen Veränderungen der Milz durch Infarkte, Nekrosen und Fibrosen, in deren Folge abdominelle Symptome mit leichten Schmerzen bis zu akutem Abdomen mit Fieber auftreten können [23]. Neben der Splenomegalie entwickeln nahezu alle Patienten infolge der Infiltration von Gaucher-Zellen in die Leber eine Hepatomegalie, wobei mitunter eine Vergrößerung des Lebervolumens über das 2,5-fache der Norm zu beobachten ist [6] (Abbildung 3-3). In schweren Fällen führt eine pathologische Vergrößerung zu einer Leberinsuffizienz oder einer Leberzirrhose, infolgedessen ein Leberversagen auftreten kann [23, 29].

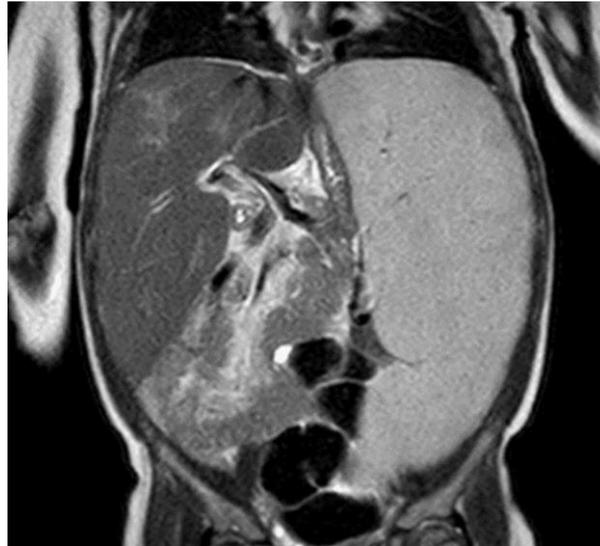


Abbildung 3-3: Magnetresonanztomographie des Oberbauchs einer ca. 3-jährigen GD-Patientin mit massiver Splenomegalie und Hepatomegalie

Die Hepatomegalie ist auf der linken Bildhälfte (rechte Körperseite) und die Splenomegalie auf der rechten Bildhälfte (linke Körperseite) der Magnetresonanztomographie-Aufnahme ersichtlich.

Quelle: modifiziert nach Bossù et al. (2023)

Ossäre Manifestationen

Zusätzlich zu den viszerale Manifestationen leidet ein Großteil der Patienten mit GD1 an ossären Manifestationen. Aufgrund der langsamen Progredienz der ossären Manifestation werden die Symptome teilweise erst während der Pubertät bemerkt, obwohl Wachstumsstörungen oftmals schon wesentlich früher offensichtlich sind, da die Körpergröße von etwa einem Drittel der pädiatrischen Patienten unter der fünften Perzentile des jeweiligen Geschlechts und Alters liegt [6]. Die ossären Manifestationen werden ausgelöst durch eine Infiltration des Knochenmarks mit Gaucher-Zellen und der damit verbundenen Freisetzung von Entzündungsmediatoren, wodurch im Verhältnis zur Knochenbildung eine übermäßige Knochenresorption induziert wird. Weiterhin erhöht sich aufgrund der massiven Akkumulation von Glukozerebrosid und dem damit vergrößerten Zellvolumen sowie der Reaktion auf die freigesetzten Zytokine der lokale Druck im Knochen, was unter anderem zu Durchblutungsstörungen und somit zu einer Mangelversorgung des Knochengewebes führt [31, 32]. Infolgedessen können vielschichtige skeletale Ausprägungen wie Knochenschmerzen, Knochenkrisen³, Knocheninfarkte, Osteopenie bzw. Osteoporose und/oder die für die GD charakteristische Erlenmeyer-Deformität auftreten (Abbildung 3-4), die im schlimmsten Fall in irreversiblen Knochen- sowie Gelenkschäden und Gehbehinderungen resultieren. Aufgrund der mit den ossären Manifestationen assoziierten Schmerzen und Beeinträchtigungen, haben diese im Regelfall den größten negativen Einfluss auf die Lebensqualität [6, 11, 31, 32]. Darüber hinaus kann die Infiltration des Knochenmarks zu einer unzureichenden Neubildung von Blutzellen und somit zu hämatologischen Manifestationen führen [23].

³ Fieberhafte Knochenbeschwerden mit intensiven, akuten Schmerzen und schwerem Krankheitsgefühl [23].



Abbildung 3-4: Knochenmarkinfiltration von Gaucher-Zellen und Erlenmeyer-Deformität im Femur bei GD

(A) Visualisierung der Knochenmarkinfiltration von Gaucher-Zellen mittels Magnetresonanztomografie.

(B) Visualisierung der Erlenmeyer-Deformität mittels Röntgenaufnahme.

Quelle: modifiziert nach Kaplan et al. (2013)

Hämatologische Manifestationen

Ein Großteil der Patienten mit GD1 zeigt eine Veränderung des Blutbildes, welche sich in Form einer Anämie, einer Thrombozytopenie, bis hin zu einer Panzytopenie äußern kann. Ursächlich für diese Veränderung ist zum einen die Splenomegalie mit Hypersplenismus, die in einem übermäßigen Abbau der Blutzellen resultiert. Zum anderen führt die Infiltration der Gaucher-Zellen in das Knochenmark zu einer unzureichenden Neubildung von Blutzellen. Die Veränderung im Blutbild äußert sich insbesondere in Anämie-abhängigen Symptomen wie Erschöpfung oder Thrombozytopenie-abhängigen Symptomen wie einer verstärkten Blutungsneigung und/oder Hämatomen [23, 33].

Diagnose und Monitoring

Eine frühzeitige Diagnose ist essenziell für den Behandlungserfolg, da die Progredienz der Erkrankung und die Ausprägung der Symptome umso schwerwiegender sind, je eher sich Morbus Gaucher klinisch manifestiert [7, 11, 23]. Demnach führt eine frühzeitige Therapie bei betroffenen Patienten sowohl zur Reduktion der Morbidität als auch zur Verhinderung von irreversiblen Komplikationen wie den zuvor beschriebenen Knochen- sowie Gelenkschäden und Gehbehinderungen [34]. Die Diagnose der GD bei pädiatrischen Patienten wird zunächst dadurch erschwert, dass es sich um eine sehr seltene Erkrankung handelt, welche außerhalb von Fachzentren nur eine begrenzte Bekanntheit besitzt. Darüber hinaus überschneidet sich die Symptomatik dieser Multisystemerkrankung zum Teil mit anderen, häufigeren Krankheiten wie malignen Tumorerkrankungen oder metabolischen Knochenerkrankungen [7, 35]. Zur Diagnosestellung sind insbesondere die Splenomegalie, die Zytopenie und Symptome mit geringer Spezifität wichtige Faktoren von Differenzialdiagnosen. Daneben stellen auch die heterogene Ausprägung der Erkrankung und die Variabilität ihrer Manifestation eine

Herausforderung an die Diagnose [7]. So leidet ein Teil der Patienten in erster Linie unter den Auswirkungen der Splenomegalie, die oft, aber nicht ausschließlich, mit Zytopenien einhergehen, während der andere Teil der Patienten nur eine geringe Organvergrößerung, aber schwere und lähmende ossäre Manifestationen aufweist [22]. Infolgedessen Durchlaufen selbst Patienten mit hoher Symptomlast und einer ausgeprägten klinischen Manifestation zur Diagnosestellung oftmals zahlreiche Untersuchungen, die gerade in der pädiatrischen Patientenpopulation mit einem enormen Leidensdruck einhergehen [7, 36]. Weiterhin ist die oben beschriebene Klassifizierung der GD bei Kindern und Jugendlichen oftmals weniger spezifisch als bei erwachsenen Patienten, da sich neuronopathische Manifestationen, mit Ausnahme der GD2, häufig erst im späteren Verlauf der Erkrankung entwickeln [20].

Zur Erleichterung der Diagnosestellung hat die Initiative *Gaucher Earlier Diagnosis Consensus* (GED-C) wichtige Anzeichen und Kovariablen identifiziert, bei denen die GD in die Differentialdiagnose einbezogen werden sollte [37] (vgl. Tabelle 3-2). Sofern auf Grundlage der klinischen Präsentation des Patienten die GD in die Differentialdiagnose einbezogen wird, erfolgt die Verifizierung und Diagnosestellung durch Messung der β -Glukozerebrosidase-Aktivität. Diese kann z. B. in Leukozyten des peripheren Blutes oder in Homogenaten von kultivierten Fibroblasten der Haut bestimmt werden. Weiterhin kann ein Nachweis einer zugrundeliegenden Mutationen des *GBA*-Gens durch molekulargenetische Tests erfolgen [7, 38]. In Familien mit bekannten *GBA*-Mutationen kann das Screening auch bereits pränatal durchgeführt werden, um spezifische Mutationen frühestmöglich zu erkennen [4, 7].

Tabelle 3-2: Wichtige Anzeichen und Kovariablen für den Einbezug von GD1 und GD3 in die Differentialdiagnose

Viszeral	<ul style="list-style-type: none"> • Splenomegalie (typischerweise ungeklärte Vergrößerung des Milzvolumens um mindestens das Dreifache) • Hepatomegalie (meist leichte oder mäßige Abweichung von der Norm)
Ossär	<ul style="list-style-type: none"> • Knochenschmerzen (oder schwerere Knochensymptome bzw. -manifestationen) • Kyphose (im Allgemeinen nur bei GD3)
Hämatologisch	<ul style="list-style-type: none"> • Anämie (meist leichte oder mäßige Abweichung von der Norm) • Thrombozytopenie (meist leichte oder mäßige Abweichung von der Norm) • Gammopathie
Neurologische Symptome (nur bei GD3, aber oft gehen den neurologischen Symptomen auch systemische Symptome voraus oder werden von ihnen begleitet)	<ul style="list-style-type: none"> • Langsame horizontale Sakkaden mit unbeeinträchtigtem Sehvermögen • Beeinträchtigung der primären motorischen Entwicklung • Myoklonische Epilepsie
Allgemeinmedizinisch	<ul style="list-style-type: none"> • Hyperferritinämie (meist leichte oder mäßige Abweichung von der Norm)
Kovariablen	<ul style="list-style-type: none"> • Ashkenazi-Jüdische Abstammung • Familienanamnese von GD
<p>Die GD sollte in die Differentialdiagnose einbezogen werden, wenn zwei oder mehr dieser Faktoren vorhanden sind, insbesondere falls eine Splenomegalie vorliegt. Je mehr Anzeichen und Kovariablen vorhanden sind, desto größer sollte der Verdacht auf GD sein.</p> <p>Abkürzungen: GD1/3: Morbus Gaucher (Gaucher Erkrankung, <i>Gaucher's Disease</i>) Typ 1/3</p> <p>Quelle: modifiziert nach Mehta et al. (2019) und Weinreb et al. (2022)</p>	

Das Monitoring des Krankheitsverlaufs und des Therapieerfolgs ist für eine Multisystemerkrankung wie der GD entsprechend vielschichtig. In Abhängigkeit von der Schwere der Erkrankung und dem Ansprechen auf eine Therapie sollten in angepassten Zeitabständen körperliche Untersuchungen sowie Untersuchungen des Blutbilds und der Knochen durchgeführt werden. Darüber hinaus sollte eine Bestimmung von Biomarkern, der Organvolumina von Milz sowie Leber und der subjektiv empfundenen Schmerzen sowie der Lebensqualität der Patienten erfolgen [7, 11]. Bei der GD sind bestimmte Biomarker wie die Chitotriosidase, die Tartrat-resistente saure Phosphatase (*Tartratresistant Acid Phosphatase*, TRAP) und das Angiotensin-konvertierende Enzym (*Angiotensin Converting Enzyme*, ACE) als Resultat der Akkumulation von Gaucher-Zellen und lysosomaler Dysfunktion häufig erhöht. Dabei ist allerdings zu berücksichtigen, dass diese Biomarker relativ unspezifisch sind und sich mit den Werten bei gesunden Personen oder Patienten, die an anderen Erkrankungen leiden, überschneiden können [11, 38]. Eine spezifischere Korrelation mit der Krankheitsschwere der GD wird für den Biomarker Plasma-Glucosylsphingosin (Lyso-Gb1) aufgrund seiner direkten Involvement bei der Knochenpathologie und chronischen Entzündungen angenommen. Das Lyso-Gb1 wird gebildet durch die Ceramidase-vermittelte Deacylierung des langkettigen

Fettsäureanteils von Glukozerebrosid, dem primären Substrat der β -Glukozerebrosidase, das sich bei Patienten mit GD als Folge einer verminderten Aktivität anhäuft [7]. Unabhängig vom herangezogenen Biomarker ist für die Beurteilung des Krankheitsverlaufs die Veränderung der Werte über die Zeit relevant, jedoch nicht die absoluten Werte. Zudem sollten die Biomarker nicht isoliert betrachtet werden [4]. So sind Veränderungen der Milz- sowie Lebertumoren frühe und empfindliche Indikatoren, deren Ermittlung bevorzugt über Magnetresonanztomographie (MRT) erfolgt. Weitere wichtige Verfahren sind die Beurteilung der Knochenmanifestationen über MRT zur Abbildung der Knochenmarkveränderungen und die Dual-Röntgen-Absorptiometrie (*Dual Energy X-Ray Absorptiometry*, DXA) zur Bestimmung der Knochendichte [4, 7]. Zur objektiven Beurteilung der Knochenmarkinfiltration hat sich die Erhebung des *Bone Marrow Burden* (BMB) Scores etabliert. Dabei handelt es sich um ein semi-quantitatives MRT-Scoring-System, in welchem Aufnahmen der Lendenwirbelsäule und des Oberschenkels ausgewertet werden. In Abhängigkeit von der Signalintensität und Lokalisation bzw. dem Infiltrationsmuster erfolgt eine Bewertung des Schweregrads der Knochenmarkinfiltration, wobei ein maximaler Wert von 16 Punkten (schwere Infiltration des Knochenmarks) erreicht werden kann [39].

Charakterisierung der Zielpopulation

Eliglustat (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 ERT stabilisiert und CYP2D6 PMs, IMs oder EMs sind [40].

Der Abbau von Eliglustat wird primär über CYP2D6 katalysiert [40, 41], wodurch Polymorphismen, welche die Aktivität des Enzyms 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 (*Ultra-rapid Metabolisers*, URM) sowie für Patienten mit unklarem CYP2D6-Metabolisierungsstatus nicht indiziert.

3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

Beschreiben Sie kurz, welcher therapeutische Bedarf über alle bereits vorhandenen medikamentösen und nicht medikamentösen Behandlungsmöglichkeiten hinaus innerhalb der Erkrankung besteht. Beschreiben Sie dabei kurz, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. An dieser Stelle ist keine datengestützte Darstellung des Nutzens oder des Zusatznutzens des Arzneimittels vorgesehen, sondern eine allgemeine Beschreibung des therapeutischen Ansatzes. Begründen Sie Ihre Aussagen durch die Angabe von Quellen.

Therapieziele

Die GD1 ist eine Multisystemerkrankung, welche insbesondere durch viszerale, ossäre und hämatologische Manifestationen gekennzeichnet ist. Ihr progredienter und heterogener Krankheitsverlauf kann unbehandelt zu einer körperlichen Behinderung und einer reduzierten Lebenserwartung führen [1, 10, 42, 43]. Zusätzlich ist die GD mit mehreren Komorbiditäten wie malignen Tumorerkrankungen oder Morbus Parkinson assoziiert [23, 44, 45].

Wie in mehreren Publikationen bereits gezeigt wurde, hat die GD als Multisystemerkrankung mit einer vielschichtigen Symptomatik weitreichende negative Auswirkungen auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität der Patienten [26-28]. Dabei ist vor allem der Knochenbefall mit den dadurch bedingten Knochen- und Gelenkveränderungen hervorzuheben, die dazu führen, dass Knochenschmerzen zu den am häufigsten spontan geäußerten Beschwerden zählen. Weiterhin leiden die Patienten unter Symptomen wie Abgeschlagenheit, leichter Ermüdbarkeit, Kraftlosigkeit und einer erhöhten Blutungsneigung, hervorgerufen durch pathologische Veränderungen des Blutbildes. Für pädiatrische Patienten im speziellen stehen zudem auch Oberbauchbeschwerden im Vordergrund des klinischen Beschwerdebildes [11, 46, 47]. Darüber hinaus können Kinder durch die Verzögerung des Wachstums und der Pubertät einer erheblichen psychischen Belastung ausgesetzt sein [11, 48].

Aufgrund der fehlenden kurativen Behandlung der GD fokussieren sich die Therapieziele vorrangig auf eine Senkung der Symptomlast und eine Vermeidung von langfristigen sowie möglicherweise irreversiblen Komplikationen [7, 11, 22, 43]. Dabei wird ein Rückgang bzw. eine dauerhafte Normalisierung der viszeralen, ossären und hämatologischen Manifestationen angestrebt, welche von einer normalen Entwicklung der betroffenen Kinder sowie Jugendlichen und insgesamt von einer Verbesserung des allgemeinen Wohlbefindens begleitet werden sollte [7, 22, 49]. Eine detaillierte Auflistung der Therapieziele für pädiatrische Patienten mit GD1 ist nachfolgend der Tabelle 3-3 zu entnehmen.

Tabelle 3-3: Therapieziele für pädiatrische Patienten mit GD1

Thrombozytopenie und Blutungsneigung	<ul style="list-style-type: none"> • Erhöhung der Thrombozytenzahl im ersten Jahr der Behandlung, um spontane und chirurgische Blutungen zu verhindern. • Verringerung der langfristigen erhöhten Blutungsneigung, unabhängig davon, ob sie durch niedrige Thrombozytenzahlen, Thrombozytendefekte oder Gerinnungsanomalien verursacht wird. • Mäßige Thrombozytopenie bei Diagnosestellung: Die Thrombozytenzahl sollte bis zur Beendigung des ersten Behandlungsjahres um das 1,5- bis 2,0-fache ansteigen und sich bis zur Beendigung des zweiten Behandlungsjahres einem niedrigen Normalwert annähern. • Schwere Thrombozytopenie bei Diagnosestellung: Die Thrombozytenzahl sollte bis zur Beendigung des ersten Behandlungsjahres um das 1,5-fache ansteigen und von Beginn des zweiten bis zur Beendigung des fünften Behandlungsjahres weiter leicht zunehmen (Verdopplung innerhalb von zwei Behandlungsjahren), eine Normalisierung ist jedoch nicht zu erwarten. • Bei Patienten mit Splenektomie: Normalisierung der Thrombozytenzahl bis zur Beendigung des ersten Behandlungsjahres. • Bei Patienten mit intakter Milz: Erreichen einer Thrombozytenzahl von $\geq 100.000/\text{mm}^3$ bis zur Beendigung des dritten Behandlungsjahres.
---	---

	<ul style="list-style-type: none"> • Aufrechterhaltung einer stabilen Thrombozytenzahl (idealerweise $\geq 100.000/\text{mm}^3$), um das Risiko von Blutungen zu vermeiden, nachdem ein maximales Ansprechen erreicht wurde.
Anämie	<ul style="list-style-type: none"> • Erhöhung des Hämoglobin-Werts innerhalb von 12 – 24 Monaten auf $>11,0 \text{ g/dL}$. • Vermeidung der Abhängigkeit von Bluttransfusionen. • Verringerung von Müdigkeit und Dyspnoe. • Aufrechterhaltung der verbesserten Hämoglobin-Werte nach den ersten 12 – 24 Monaten der Therapie.
Knochen und Mobilität	<ul style="list-style-type: none"> • Linderung oder Aufhebung von Knochenschmerzen, die nicht auf eine irreversible Knochenerkrankung zurückzuführen sind, innerhalb der ersten zwei Behandlungsjahre. • Verbesserung der Knochendichte (<i>Bone Mineral Density</i>, BMD); Erhöhung der kortikalen und trabekulären BMD innerhalb von zwei Behandlungsjahren und Erreichen einer normalen oder idealen maximalen Skelettmasse. • Verhinderung von Knochenkomplikationen: Osteonekrose, subchondraler Gelenkkollaps, Knochenkrisen, Knocheninfarkte und pathologische Frakturen. • Verringerung der Knochenmarksbeteiligung, gemessen anhand eines lokal verwendeten Scoring-Systems (z. B. BMB-Score¹ oder Düsseldorf Gaucher Score [DGS]¹) bei Patienten ohne schwere irreversible Knochenerkrankung zu Beginn der Behandlung. • Verhinderung von Osteopenie und Osteoporose (d. h. Aufrechterhaltung von BMD-T-Score² [Dual-Röntgen-Absorptiometrie (<i>Dual Energy X-Ray Absorptiometry</i>, DXA)] über -1). • Verhinderung der chronischen Einnahme von Analgetika gegen Knochenschmerzen. • Aufrechterhaltung der normalen Mobilität oder, falls diese zum Zeitpunkt der Diagnose eingeschränkt ist, Verbesserung der Mobilität. • Steigerung der körperlichen Aktivität.
Pulmonale Komplikationen	<ul style="list-style-type: none"> • Vorbeugung oder Verbesserung von Lungenerkrankungen, wie pulmonale Hypertonie und hepatopulmonales Syndrom.
Hepatomegalie und Leber Komplikationen	<ul style="list-style-type: none"> • Verringerung und Aufrechterhaltung des Lebervolumens auf 1,0 – 1,5 MN innerhalb der ersten zwei Behandlungsjahre, abhängig vom Lebervolumen bei Diagnosestellung. • Verringerung des Lebervolumens um 20 – 30 % innerhalb der ersten zwei Behandlungsjahre und um 30 – 40 % von Beginn des zweiten bis zur Beendigung des fünften Behandlungsjahres. • Aufrechterhaltung eines (nahezu) normalen Lebervolumens innerhalb der ersten zwei Behandlungsjahre. • Verhinderung von Leberfibrose, Leberzirrhose und portaler Hypertension.
Splenomegalie und Milz Komplikationen	<ul style="list-style-type: none"> • Vermeidung einer Splenektomie (möglicherweise notwendig bei lebensbedrohlichen hämorrhagischen Ereignissen). • Verringerung und Aufrechterhaltung des Milzvolumens auf 2 – 8 MN innerhalb der ersten zwei Behandlungsjahre, abhängig vom Milzvolumen bei Diagnosestellung. • Verkleinerung des Milzvolumens um 30 – 50 % innerhalb des ersten Behandlungsjahres und um 50 – 60 % zwischen dem zweiten und fünften Behandlungsjahr. • Linderung der durch die Splenomegalie bedingten Symptome: abdominale

	Distension, frühzeitige Sättigung, (neuer) Milzinfarkt. <ul style="list-style-type: none"> • Verhinderung von Hypersplenismus.
Wachstum	<ul style="list-style-type: none"> • Erreichen einer normalen Körpergröße gemäß den Bevölkerungsstandards und der elterlichen Größe innerhalb von zwei bis drei Behandlungsjahren. • Normales Einsetzen der Pubertät gemessen am Alter der Patienten.
Allgemeines Wohlbefinden	<ul style="list-style-type: none"> • Verbesserung der Ausgangswerte eines validierten Messinstruments zur Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität innerhalb der ersten drei Behandlungsjahre oder weniger, je nach Krankheitslast, und langfristige Erhaltung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. • Verringerung der (nicht Anämie-bedingten) Erschöpfung, gemessen mit einem validierten Messinstrument. • Verbesserung oder Wiederherstellung der körperlichen Funktion zur Durchführung normaler täglicher Aktivitäten und zur Erfüllung funktioneller Aufgaben. • Aufrechterhaltung der normalen Teilnahme an schulischen Aktivitäten. • Minimierung der psychosozialen Belastung durch die lebenslange Behandlung. • Normalisierung der Lebenserwartung.
<p>¹Der BMB-Score und der DGS sind semi-quantitative MRT-Scoring-Systeme zur Beurteilung des Ausmaßes der Knochenmarkbeteiligung bei der GD [39, 50].</p> <p>²Der BMD-T-Score dient der Beurteilung der Knochendichte. Bei Patienten mit Werten von >-1 wird die Knochendichte als normal betrachtet [51].</p> <p>Abkürzungen: BMB: <i>Bone Marrow Burden</i>; BMD: <i>Bone Mineral Density</i>; DGS: Düsseldorf Gaucher Score; DXA: Dual-Röntgen-Absorptiometrie (<i>Dual Energy X-Ray Absorptiometry</i>); MN: Vielfaches des Normalwerts (<i>Multiples of Normal</i>); MRT: Magnetresonanztomographie</p> <p>Quellen: modifiziert nach Pastores et al. (2004), Biegstraaten et al. (2018) und Weinreb et al. (2022)</p>	

Derzeitige Behandlungen

Die derzeitige Behandlung der GD erfolgt ausschließlich durch medikamentöse Therapien, welche darauf abzielen, die Akkumulation von Glukozerebrosid bei den betroffenen Patienten zu verringern. Dazu stehen mit der ERT und der SRT zwei unterschiedliche Therapieprinzipien zur Verfügung.

Für die Behandlung von Kindern und Jugendlichen mit GD1, im Alter von 6 Jahren und älter mit einem Körpergewicht von mindestens 15 kg, waren bisher mit Imiglucerase (Cerezyme[®]) und Velaglucerase alfa (VPRIV[®]) ausschließlich ERTs zugelassen, welche zur Umgehung des Gastrointestinaltraktes üblicherweise in einem zwei-wöchigen Rhythmus intravenös appliziert werden [52, 53]. Das Wirkprinzip einer ERT basiert auf einer Verstärkung des Glukozerebrosid-Abbaus durch den Ausgleich des Mangels an aktiver β -Glukozerebrosidase [7].

Demgegenüber stellt das peroral verfügbare Eliglustat eine SRT dar und zielt durch eine spezifische und konzentrationsabhängige Inhibition der Glukozerebrosid-Synthese auf eine Reduktion der Glukozerebrosid-Synthese ab [41, 54]. Als Resultat der gehemmten Synthese wird weiterhin auch das bereits akkumulierte Glukozerebrosid im zeitlichen Verlauf durch die Restenzymaktivität der körpereigenen β -Glukozerebrosidase abgebaut, woraus wie bei der ERT eine reduzierte Symptomlast resultiert [2].

In der Gesamtschau unterliegen die ERT und die SRT somit unterschiedlichen Wirkmechanismen und Applikationsformen, jedoch resultieren beide Therapieansätze gleichartig in einer verminderten Akkumulation des für die Pathogenese der GD zentralen Glukozerebrosids. Ungeachtet der Auswahl der jeweiligen Therapie sollte der Beginn der Behandlung so frühzeitig wie möglich erfolgen, da eine frühe Manifestation der GD mit einem schweren Krankheitsverlauf einhergeht [7, 11, 23]. Vor diesem Hintergrund ist vor allem bei Kindern und Jugendlichen eine frühzeitige Diagnosestellung sowie ein frühzeitiger Behandlungsbeginn elementar für den Behandlungserfolg [7, 11, 24, 25]. Ein weiteres wichtiges Kriterium für den Behandlungserfolg stellt die Aufrechterhaltung der Behandlung dar, da nach Abbruch der Behandlung die Erkrankungssymptome innerhalb von ein bis zwei Jahren mit einem erhöhten Risiko für Knochenschädigungen wiederkehren [43]. Insbesondere in der pädiatrischen Population ist somit eine einfach handhabbare, verträgliche und wirksame Therapieoption, wie sie mit dem peroral verfügbaren Eliglustat nun erstmalig für Kinder und Jugendliche im Alter von 6 – 17 Jahren mit GD1 zur Verfügung steht, von entscheidender Bedeutung, um eine hohe Therapieadhärenz zu gewährleisten und irreversible Komplikationen im Erwachsenenalter weitgehend zu verhindern.

Therapeutischer Bedarf

Therapeutischer Bedarf aus der Perspektive des Patienten

Der ungedeckte therapeutische Bedarf aus der Perspektive des Patienten ergibt sich vorrangig aus der Darreichungsform der ERT, deren Applikation in einem zwei-wöchigen Rhythmus intravenös erfolgt [52, 53]. So forderten Patienten und Patientenorganisationen bereits vor der Erstzulassung von Eliglustat für erwachsene Patienten eine perorale Therapie zur Behandlung der GD1, die eine vergleichbare Wirksamkeit und Sicherheit zur ERT aufweist. Der hohe therapeutische Bedarf wurde auch darin deutlich, dass Patienten, die bereits erfolgreich mit einer ERT behandelt wurden und einen stabilen Gesundheitszustand aufwiesen, ungeachtet des Aufwands und der Belastung an den klinischen Studien ENCORE (NCT00943111 [55]) und ENGAGE (NCT00891202 [56]) teilnahmen, um frühzeitig auf eine perorale Therapieoption zu wechseln.

Die intravenöse Administration der ERT bedingt eine hohe Therapielast, welcher in Anbetracht der fehlenden kurativen Behandlung der GD und der lebenslang notwendigen Therapie vor allem für pädiatrische Patienten eine besondere Bedeutung zukommt. Dabei ist zunächst hervorzuheben, dass diese invasive Applikationsform durch mögliche infusionsbedingte Nebenwirkungen eine zusätzliche körperliche Belastung für die Patienten darstellt. So stellt der *Clinical Review Report* der *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (CADTH) fest, dass die ERT zwar eine wirksame Behandlungsmethode darstellt, sich jedoch Herausforderungen aus ihrer Verabreichung ergeben können [57]. Bei einigen Patienten treten teilweise schwere allergische Reaktionen auf, sodass diese Patienten eine Prämedikation wie beispielsweise mit Hydrocortison bedürfen, wodurch weitere Nebenwirkungen auftreten können. Im schlimmsten Fall können patientenindividuelle Umstände eine Prämedikation ausschließen, wodurch die allergischen Reaktionen eine Behandlung mit den ERTs verhindern.

Darüber hinaus kann die Eignung des Patienten aufgrund der regelmäßigen intravenösen Administration im Verlauf der GD1 für einen peripheren Venenverweilkatheter (PVK) entfallen, sodass die Patienten auf einen zentralen Venenverweilkatheter (ZVK) angewiesen sind [57], welcher mit möglichen Komplikationen wie Pneumothorax, Herzrhythmusstörungen, Luftembolie oder Infektionen einhergeht. Hierbei ist das Risiko bei Kindern aufgrund der generell schlechteren Venenverfügbarkeit besonders hoch [7].

Im Hinblick auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität bedeutet die langandauernde und regelmäßige Administration der ERT eine enorme psychosoziale Belastung der Patienten. So kann es aufgrund des hohen Zeitaufwands der intravenösen Therapie zu Fehlzeiten in der Schule oder Einschränkungen bei der Wahrnehmung von Freizeitangeboten kommen. Dabei ist nicht nur die reine Infusionszeit von ungefähr ein bis zwei Stunden zu berücksichtigen [52], sondern zusätzlich etwaige An- und Abreisewege zu den behandelnden Ärzten, Wartezeiten sowie notwendige Vor- und Nachuntersuchungen. Zudem erfahren vor allem in der pädiatrischen Population nicht nur die Patienten selbst, sondern auch deren Begleitpersonen aufgrund der zeitintensiven und regelmäßig wiederkehrenden Arztbesuche persönliche sowie berufliche Einschränkungen. Auch im Rahmen der Konsensus-Statements der *European Working Group on Gaucher Disease* (EWGGD) wurde bekräftigt, dass die Reduktion der psychosozialen Belastung durch die Behandlung sowie die normale Teilnahme am Schulunterricht als zusätzliche Therapieziele anzusehen sind [49]. Darüber hinaus ist von einer stetigen Krankheitspräsenz im Alltag der Patienten durch die regelmäßige intravenöse Administration auszugehen. Weiterhin stellen die gerade im Kindesalter oftmals schlechte Venenverfügbarkeit sowie die auftretende Angst vor Nadelstichen mögliche negative Faktoren sowohl für die Lebensqualität als auch für den Behandlungserfolg dar [7]. So konnte in einer Studie gezeigt werden, dass Impfungen aufgrund der Angst vor Nadelstichen in der pädiatrischen Population teilweise vermieden werden [58]. Hieraus folgt, dass in Einzelfällen eine intravenöse Behandlung der GD auf Wunsch des Patienten möglicherweise herausgezögert oder unterbrochen wird und der gewünschte Behandlungserfolg ausbleiben kann. In Folge können irreversible Schädigungen auftreten [7, 22, 43].

Demgegenüber weist Eliglustat eine peroral verfügbare Applikationsform auf und ermöglicht damit die Therapie in der häuslichen Umgebung, wodurch die regelmäßigen und zeitaufwendigen Behandlungen innerhalb der Arztpraxis vermieden werden. Dies führt zu einer maßgeblichen Reduktion hinsichtlich der Einschränkungen der täglichen Aktivitäten, wie Fehlzeiten im Schulunterricht und der Wahrnehmung von kindesüblichen Freizeitaktivitäten. Zusätzlich werden nicht nur die pädiatrischen Patienten, sondern auch die jeweiligen Begleitpersonen und mögliche Geschwisterkinder durch eine perorale Therapie entlastet. Weiterhin entfällt die körperliche Belastung der invasiven Verabreichung der ERT. Insgesamt verringert Eliglustat demnach maßgeblich die hohe Therapielast der Patienten mit GD1 und ermöglicht somit die Deckung des therapeutischen Bedarfs dieses seltenen Leidens.

Therapeutischer Bedarf aus der Perspektive des Committee for Orphan Medicinal Products (COMP)

Im Rahmen der Erstzulassung von Eliglustat für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit GD1 wurde, basierend auf der Empfehlung des COMP vom 24. Oktober 2007, am 04. Dezember 2007 durch die EC eine *Orphan Designation* für Eliglustat erteilt [59]. 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) [60]. Mit einer geschätzten Prävalenz von 1:100.000 wird dieses Kriterium von der GD erfüllt [9]. 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) [60].

Obwohl mit der ERT Imiglucerase sowie der SRT Miglustat bereits zwei Arzneimittel im Anwendungsgebiet zugelassen waren [52, 61], 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 [59]. Der *Orphan Drug* Status und folglich der erhebliche Nutzen von Eliglustat wurde im Rahmen der Zulassungserweiterung ebenso für pädiatrische Patienten anerkannt.

Therapeutischer Bedarf aus der Perspektive des behandelnden Arztes

Aus Sichtweise des behandelnden Arztes ergibt sich der therapeutische Bedarf aus dem zusätzlichen Aufwand der ERT aufgrund der Applikationsart. Die ERTs werden in einem zweiwöchigen Rhythmus intravenös appliziert und stellen damit eine regelmäßig wiederkehrende Belastung für das Praxisgeschehen dar. Zwar ist unabhängig von der Applikationsart der Therapie zur Behandlung der GD1 ein umfangreiches ärztliches Monitoring des Patienten notwendig, jedoch variieren Zeitaufwand und die notwendige Betreuung der Patienten in Bezug auf die Verabreichung des Arzneimittels. Bei der ERT sind durch die Administration der Infusion eine Applikation in der Praxis und eine damit verbundene Überwachung des Patienten erforderlich. Diese zusätzlichen Belastungen des behandelnden Arztes entfallen bei einer peroralen Therapie mit Eliglustat bei gleichbleibender Wirksamkeit verglichen mit der ERT.

Therapeutischer Bedarf aus Perspektive der Gesundheitsversorgung

Durch die regelmäßige Verabreichung der ERT fallen neben den reinen Arzneimittelkosten auch weitere Kosten durch zusätzliche medizinische Leistungen an, wie beispielsweise für das Infusionsbesteck und für sterile Lösungen zur Herstellung der Infusion. Darüber hinaus dürfen angebrochene Durchstechflaschen nicht weiterverwendet werden und sind im Zweifelsfall zu verwerfen. Dosisanpassungen können jedoch entsprechend der Fachinformation vorgenommen

werden, um einen Verwurf zu vermeiden⁴. Zusätzliche Kosten der ERT gehen aufgrund ihrer Lagerungstemperatur bei 8 °C auch aus dem aufwändigen Transport hervor. Neben den direkten Kosten entsteht zudem durch die Bereitstellung der notwendigen Infrastruktur eine Mehrbelastung des Gesundheitssystems. So müssen z. B. in den Arztpraxen und Kliniken ausreichende Kapazitäten zur Überwachung der Infusionen vorhanden sein. Insgesamt lässt sich aus den genannten Aspekten ableiten, dass das peroral verfügbare und bei Raumtemperatur lagerfähige Eliglustat gegenüber der ERT eine Entlastung für das Gesundheitssystem darstellt.

Vorliegende Evidenz

Erste Ergebnisse zur klinischen Wirksamkeit und Sicherheit von Eliglustat ergeben sich aus der einarmigen Phase-2-Studie (NCT00358150), in der behandlungsnaive erwachsene GD1-Patienten mit Splenomegalie plus Thrombozytopenie und/oder Anämie eingeschlossen wurden [62, 63]. Über einen Zeitraum von 52 Wochen wurde den Patienten in Abhängigkeit von der Plasmakonzentration Eliglustat Tartrat entsprechend einer Dosierung von 42 mg bzw. 84 mg Eliglustat zweimal täglich peroral verabreicht. Bei dem primären Endpunkt der Studie handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt (*Composite Endpoint*) bestehend aus drei Komponenten: (1) Reduktion des Milzvolumens $\geq 15\%$, (2) Anstieg des Hämoglobin-Werts $\geq 0,5$ g/dL und (3) Anstieg der Thrombozytenzahl $\geq 15\%$. Insgesamt wurden 26 Patienten rekrutiert, von denen 22 Patienten die Studie abschlossen, wobei die Studienabbrüche nicht im Zusammenhang mit der Eliglustat-Behandlung standen. Von den 22 Patienten haben 91 % (95 %-Konfidenzintervall [KI]: 72 % – 98 %) in mindestens zwei der drei Komponenten des primären Endpunkts das Zielkriterium erreicht. Zudem wurde ein statistisch signifikanter Vorteil hinsichtlich des Milzvolumens (Veränderung gegenüber Baseline: -38,5 %; 95 %-KI: -43,5 % – -33,5 %; $p = <0,001$), des Lebervolumens (Veränderung gegenüber Baseline: -17,0 %; 95 %-KI: -21,6 % – 12,3 %; $p = <0,001$), des Hämoglobin-Werts (Veränderung gegenüber Baseline: 1,62 g/dL; 95 %-KI: 1,05 g/dL – 2,18 g/dL; $p = <0,001$), und der Thrombozytenzahl (Veränderung gegenüber Baseline: 40,3 %; 95 %-KI: 23,7 % – 57,0 %; $p = <0,001$) festgestellt. Die Bewertung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität erfolgte auf Grundlage des *Short Form Health Survey 36* (SF-36). Dabei zeigte sich ein Anstieg des medianen Werts um 3,8 % ($p = <0,01$) für die körperliche Funktionsfähigkeit, um 12,7 % ($p = <0,01$) für den allgemeinen Gesundheitszustand und um 3,7 % ($p = <0,01$) für die körperliche Komponente. Gleichartig zeigte sich auch ein Trend hinsichtlich einer Verbesserung im medianen Wert des *Fatigue Severity Scale* (FCS; Skala von 1 Punkt [bestes Ergebnis] – 7 Punkten [schlechtestes Ergebnis]) von 0,33 Punkten ($p = <0,09$). Bezugnehmend auf die Endpunktdimension Sicherheit wurden 75 unerwünschte Ereignisse (UE) bei 22 Patienten festgestellt, wobei 32 UE (43 %) innerhalb der ersten drei Monate nach Studienbeginn auftraten, von denen lediglich sieben UE im Zusammenhang mit der

⁴Fachinformation Imiglucerase (Cerezyme®) mit Stand von Mai 2023: „Bei Imiglucerase können kleinere Dosisanpassungen gelegentlich erfolgen, wenn das Verwerfen von Teilmengen vermieden werden soll. Die Dosis kann zur nächsten vollen Durchstechflasche gerundet werden, solange die monatliche Dosis insgesamt unverändert bleibt.“ [52].

Behandlung standen. Von den 75 UE wurde der Großteil der UE als leicht ($n = 55$) oder mäßig ($n = 18$) eingestuft. Lediglich zwei UE wurden als schwer kategorisiert, wobei diese schweren UE allerdings nicht im Zusammenhang mit der Behandlung standen [63].

Nach Abschluss der 52-wöchigen Behandlungsdauer gingen die Patienten in die Extensionsphase der Studie ein, welche 19 der initial rekrutierten 26 Patienten abschlossen [64]. Die mittlere Behandlungsdauer betrug 8,5 Jahre mit einer Spanne von 7,5 – 9,3 Jahren, abhängig vom Zeitpunkt des Studieneinschlusses. Jeder Patient erreichte mindestens drei der vier für die ERT-Langzeitbehandlung festgelegten Therapieziele gemäß Pastores et al. (2004) [22]. Hinsichtlich des Milzvolumens wurde nach achtjähriger Behandlung mit Eliglustat gegenüber dem Baseline-Wert eine Reduktion um 69 % ($16,8 \pm 9,5$ des Vielfachen des Normwerts [*Multiples of Normal*, MN] vs. $4,9 \pm 3,2$ MN) und hinsichtlich des Lebervolumens eine Reduktion um 34 % ($1,7 \pm 0,5$ MN vs. $1,1 \pm 0,3$ MN) erreicht sowie ein Anstieg des Hämoglobin-Werts um 2,2 g/dL ($11,3 \pm 1,5$ g/dL vs. $13,5 \pm 1,2$ g/dL) und ein Anstieg der Thrombozytenzahl um 113 % ($68,7 \pm 21,2 \times 10^9/L$ vs. $135,3 \pm 56,6 \times 10^9/L$). Zur Beurteilung des Schweregrads der GD1 wurde das *Disease Severity Scoring System* (DS3, Skala von 0 Punkten [bestes Ergebnis] – 19 Punkten [schlechtestes Ergebnis]) verwendet [65]. Hierbei zeigte sich eine Reduktion des DS3-Scores um 40 % ($4,71 \pm 2,62$ Punkte vs. $2,83 \pm 1,81$ Punkte; $n = 16$). Hinsichtlich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität war nach acht Jahren Behandlung mit Eliglustat in jeder Domäne des SF-36 eine Verbesserung hingehend zu einer uneingeschränkten Lebensqualität sowie eine Abnahme des FCS um 24 % ($4,44 \pm 1,79$ Punkte vs. $3,28 \pm 1,62$ Punkte; $n = 16$) zu beobachten. UE waren mit 98 % vorrangig nur leicht bis moderat und 94 % der UE standen nicht im Zusammenhang mit der Behandlung. Fünf Patienten wiesen sechs schwere UE auf sowie fünf Patienten acht schwerwiegende UE (SUE), wovon ein SUE möglicherweise im Zusammenhang mit der Intervention stand. Drei Patienten haben aufgrund von UE die Studie abgebrochen; Todesfälle, die im Zusammenhang mit der Behandlung standen, sind nicht aufgetreten [64].

Weitere Evidenz zur Wirksamkeit und Sicherheit von Eliglustat bei adulten GD1-Patienten liegt auf Basis der randomisierten, doppelblinden, Placebo-kontrollierten, multizentrischen Phase-3 Studie ENGAGE (NCT00891202) vor, welche untersuchte, ob Eliglustat die klinische Manifestation der GD1 in behandlungsnaiven erwachsenen Patienten aufhebt [56]. Es wurden 40 Patienten mit GD1, die eine Splenomegalie plus Thrombozytopenie und/oder Anämie aufwiesen, rekrutiert und im Interventionsarm in Abhängigkeit von der Plasmakonzentration Eliglustat Tartrat entsprechend einer Dosierung von 42 mg bzw. 84 mg Eliglustat und im Komparatorarm ein Placebo zweimal täglich für neun Monate verabreicht [66]. Innerhalb des Beobachtungszeitraums führte die Behandlung mit Eliglustat zu einer signifikanten Reduktion des Milzvolumens mit einer Gesamtdifferenz von -30,0 % (95 %-KI: -36,82 % – -23,24 %; $p = <0,001$) gegenüber Placebo. Zudem wurde auch in den sekundären Wirksamkeitseindpunkten eine Verbesserung in der Manifestation der GD1 festgestellt. So betrug die Gesamtdifferenz zwischen den beiden Behandlungsarmen hinsichtlich des Hämoglobin-Werts 1,2 g/dL (95 %-KI: 0,57 g/dL – 1,88 g/dL; $p = <0,001$), hinsichtlich des Lebervolumens -6,6 % (95 %-KI: -11,37 % – -1,91 %; $p = <0,007$) und hinsichtlich der Thrombozytenzahl 41,1 % (95 %-KI: 23,95 % – 58,17 %; $p = <0,001$). Der DS3-Score wies bei Patienten im Interventionsarm gegenüber Placebo eine geringe, aber statistisch signifikante mittlere

Reduktion mit einer Gesamtdifferenz von -0,3 Punkten ($p = 0,045$) auf. Im Hinblick auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität, die mittels des SF-36 erhoben wurde, verzeichneten die Patienten des Interventionsarms in der Domäne körperliche Funktionsfähigkeit eine Verbesserung mit einer Gesamtdifferenz von 13,2 Punkten (95 %-KI: 0,45 Punkte – 26,01 Punkte; $p = 0,01$). Während der Behandlung mit Eliglustat traten lediglich leichte bis moderate UE auf; keines der UE wurde als SUE klassifiziert und Todesfälle sind nicht festgestellt worden. Im Interventionsarm brach nach Woche 13 ein Patient die Studie nicht behandlungsbedingt ab, sodass 39 Patienten in die unverblindete Extensionsphase der Studie überführt wurden [66].

In der Extensionsphase der Studie ENGAGE haben 34 Patienten bis zur Beendigung der Studie bzw. bis zur Marktzulassung von Eliglustat die Behandlung mit Eliglustat fortgeführt bzw. bei initialer Randomisierung in den Komparatorarm eine Behandlung mit Eliglustat begonnen [67]. Die Behandlungsdauer mit Eliglustat betrug 2,3 – 6 Jahre; Studienabbrüche standen nicht im Zusammenhang mit der Behandlung. Insgesamt sind 14 Patienten für eine Dauer von mindestens 4,5 Jahren mit Eliglustat behandelt worden, von denen jeder Patient eine klinisch bedeutsame Verbesserung der GD1-Manifestation aufwies. So reduzierte sich nach 4,5 Jahren Behandlungsdauer mit Eliglustat das Milzvolumen relativ zum Baseline-Wert um 66 % (17,1 MN [Spanne: 8,6 MN – 28,4 MN] vs. 5,8 MN [Spanne: 3,2 MN – 10,0 MN]; $n = 13$) und das Lebervolumen um 23 % (1,5 MN [Spanne: 1,1 MN – 2,2 MN] vs. 1,1 MN [Spanne: 0,9 MN – 1,4 MN]; $n = 13$). Gleichartig zeigte sich ein Anstieg des Hämoglobin-Werts um 13,5 % (11,9 g/dL [Spanne: 7,9 g/dL – 14,3 g/dL] vs. 13,4 g/dL [Spanne: 10,2 g/dL – 15,4 g/dL]; $n = 12$) und der Thrombozytenzahl um 87 % ($67,6 \times 10^9/L$ [Spanne: $40,5 \times 10^9/L$ – $98,0 \times 10^9/L$] vs. $122,6 \times 10^9/L$ [Spanne: $62,0 \times 10^9/L$ – $189,0 \times 10^9/L$]; $n = 12$) [67].

Ein Vergleich der Wirksamkeit und Sicherheit von Eliglustat gegenüber der ERT bei adulten Patienten erfolgte in der offen, randomisierten, multizentrischen Studie ENCORE (NCT00943111 [55]). Ziel der Studie war eine Prüfung auf Nicht-Unterlegenheit von Eliglustat gegenüber Imiglucerase. Zum Studieneinschluss mussten die Patienten für mindestens drei Jahre mit einer ERT vortherapiert sein und die folgenden Behandlungsziele vor Studieneinschluss erreicht haben: (1) Hämoglobin-Wert $\geq 11,0$ g/dL bei weiblichen oder $\geq 12,0$ g/dL bei männlichen Patienten, (2) Thrombozytenzahl $\geq 100 \times 10^9/L$, (3) Milzvolumen < 10 MN oder erfolgte Splenektomie ≥ 3 Jahre vor Randomisierung, (4) Lebervolumen $< 1,5$ MN und (5) keine Knochenkrisen oder Knochenschmerzen, die auf eine Osteonekrose oder pathologischen Fraktur zurückzuführen sind, innerhalb eines Jahres vor Randomisierung [68]. Über einen Zeitraum von 12 Monaten erhielten die Patienten im Interventionsarm in Abhängigkeit von der Plasmakonzentration Eliglustat Tartrat entsprechend einer Dosierung von 42 mg bzw. 84 mg bzw. 126 mg Eliglustat zweimal täglich und im Komparatorarm in einem zwei-wöchigen Rhythmus Imiglucerase intravenös in der für den Patienten üblichen Dosierung. Sofern vor Studieneinschluss Patienten im Komparatorarm Velaglucerase alfa erhalten haben, wurden diese auf Imiglucerase umgestellt. Primärer Endpunkt der Studie war ein kombinierter Endpunkt (*Composite Endpoint*) bestehend aus den folgenden Komponenten: (1) Reduktion des Hämoglobin-Werts $\leq 1,5$ g/dL, (2) Reduktion der Thrombozytenzahl ≤ 25 %, (3) Erhöhung des Milzvolumens ≤ 25 % gegenüber dem Baseline-Wert (basierend auf dem MN-Wert) und

(4) Erhöhung des Lebertumens $\leq 20\%$ gegenüber dem Baseline-Wert (basierend auf dem MN-Wert). Insgesamt wurden 160 Patienten (*Intention-to-Treat* [ITT]-Population) rekrutiert, von denen 106 Patienten in den Interventionsarm und 54 Patienten in den Komparatorarm randomisiert wurden, wobei ein Patient des Komparatorarms die Studie noch vor Behandlungsbeginn abbrach. Die per-Protokoll-Population umfasste 146 Patienten, von denen im Interventionsarm 84/99 Patienten (85 %) und im Komparatorarm 44/47 Patienten (94 %) das Zielkriterium des primären Endpunkts erreicht haben, woraus sich eine Gesamtdifferenz zwischen den Behandlungsarmen von $-8,8\%$ (95 %-KI: $-17,6\% - 4,2\%$) ergibt. Gleichgerichtete Effekte zeigten sich auch innerhalb der *Intention-to-Treat* (ITT)-Population, in der die Gesamtdifferenz $-7,5\%$ (95 %-KI: $-17,1\% - 5,1\%$) betrug. Damit bestätigte sich basierend auf der vorgegebenen Nicht-Unterlegenheitsgrenze von 25 % eine vergleichbare Wirksamkeit von Eliglustat gegenüber Imiglucerase sowohl für Patienten der per-Protokoll-Population als auch für Patienten der ITT-Population. Im Hinblick auf die Sicherheit von Eliglustat traten bei 97 Patienten (92 %) des Interventionsarms 656 UE sowie bei 42 Patienten (79 %) des Komparatorarms 141 UE auf, von denen im Interventionsarm 547 UE (83,4 %) und im Komparatorarm 131 UE (92,9 %) nicht im Zusammenhang mit der Behandlung standen. Der Großteil der UE wurde als leicht bis moderat eingestuft. Im Interventionsarm traten 11 SUE bei 11 Patienten (10 %) auf, die allerdings nicht im Zusammenhang mit der Therapie standen. Weitere zwei Patienten (2 %) des Interventionsarms und ein Patient (2 %) im Komparatorarm brach die Studie aufgrund von UE ab; Todesfälle wurden nicht beobachtet [68].

Nach Abschluss der 12-monatigen Behandlungsdauer gingen 157 Patienten in die Extensionsphase der Studie ein, in welcher die gesamte Studienpopulation ausschließlich Eliglustat erhielt [69]. Die Behandlungsdauer mit Eliglustat betrug zwei bis fünf Jahre, abhängig vom Zeitpunkt des Studieneinschlusses, dem zugeordneten Behandlungsarm und dem Zeitpunkt der Marktzulassung von Eliglustat. Von den eingeschlossenen Patienten erhielten 46 Patienten für mindestens vier Jahre Eliglustat. Innerhalb dieses Zeitraums blieben der Hämoglobin-Wert, die Thrombozytenzahl sowie das Milzvolumen und Lebertumens bei $\geq 85\%$ der Patienten auf einem stabilen Niveau, worin sich der langfristige Erhalt der zuvor durch eine ERT-Behandlung erreichten Therapieziele durch eine Behandlung mit Eliglustat bestätigt. So zeigte sich gegenüber dem Baseline-Wert nach vier Jahren eine relative Veränderung des *Least Square* Mittelwerts beim Hämoglobin-Wert von $0,23\text{ g/dL}$ (95 %-KI: $-0,02\text{ g/dL} - 0,49\text{ g/dL}$; $p = 0,07$; $n = 45$), bei der Thrombozytenzahl von $9,57 \times 10^9/\text{L}$ (95 %-KI: $-2,60 \times 10^9/\text{L} - 21,74 \times 10^9/\text{L}$; $p = 0,12$; $n = 45$), beim Milzvolumen von $-0,39\text{ MN}$ (95 %-KI: $-0,55\text{ MN} - -0,22\text{ MN}$; $p = \leq 0,0001$; $n = 33$) und beim Lebertumens von $-0,03\text{ MN}$ (95 %-KI: $-0,06\text{ MN} - -0,004\text{ MN}$; $p = 0,03$; $n = 46$). Insgesamt traten bei 147 Patienten (94 %) 2.156 UE auf, von denen der Großteil als leicht (1592 UE, 74 %) bis moderat (502 UE, 23 %) eingestuft wurde. Vier Patienten (2,5 %) brachen die Studie aufgrund von UE, die im Zusammenhang mit Eliglustat standen, ab, wobei die UE ausschließlich innerhalb von neun Monaten nach Behandlungsbeginn auftraten und nach Absetzen der Behandlung abklagen. Bei zwei Patienten traten zwei SUE auf, die möglicherweise im Zusammenhang mit Eliglustat standen, allerdings nicht zum Studienabbruch führten [69].

Die randomisierte, doppelblinde, multizentrische Studie EDGE (NCT01074944 [70]) untersuchte die einmal tägliche Verabreichung von Eliglustat bei erwachsenen Patienten mit

GD1 im Vergleich zu der zweimal täglichen Verabreichung bei selbiger Gesamttagesdosis [71]. Die Patienten erhielten über einen 6 bis 18 Monate andauernden Einführungszeitraum zweimal täglich Eliglustat. Nur Patienten, die während des Einführungszeitraums die vorgegebenen Therapieziele hinsichtlich der Hämoglobinkonzentration (weibliche Patienten: ≥ 11 g/dL; männliche Patienten: ≥ 12 g/dL), der Thrombozytenzahl ($\geq 100 \times 10^9/L$), des Milzvolumens (≤ 10 MN) und des Leberolumens ($\leq 1,5$ MN) erfüllten und keine Knochensymptome (nicht mehr als eine Knochenkrise und Abwesenheit anderer Anzeichen einer Knochenerkrankung) aufwiesen, wurden in die Studienarme randomisiert. Insgesamt erfüllten 131 Patienten alle Anforderungen, um an der doppelblinden Behandlungsphase teilzunehmen. Um den zusammengesetzten primären Endpunkt in der Doppelblindphase zu erreichen, mussten die Patienten bei allen fünf Endpunkten (Hämoglobinkonzentration, Thrombozytenzahl, Milz- und Leberolumen sowie Knochensymptome) im Vergleich zum Ausgangswert klinisch stabil sein und nach einem Jahr Eliglustat-Behandlung die vom Prüfarzt festgelegten pharmakokinetischen und weiteren Verträglichkeitsanforderungen erfüllen. Nach einem Jahr waren 80,4 % (95 %-KI: 67,6 % – 89,8 %) der einmal täglich behandelten Patienten stabil, verglichen mit 83,1 % (95 %-KI: 71,0 % – 91,6 %) der zweimal täglich behandelten Patienten. Das 95 %-KI für den mittleren Unterschied von -2,7 % zwischen den Gruppen betrug -17,7 % – 11,9 %. Da die untere Grenze des KI die vordefinierte Nichtunterlegenheitsgrenze von -15 % überschritt, war die einmal tägliche Verabreichung gegenüber der zweimal täglichen Verabreichung unterlegen. In beiden Behandlungsarmen lagen die Mittelwerte der hämatologischen und viszerale Messwerte während der doppelblinden Behandlungsphase und der Verlängerungsphase der Studie innerhalb der festgelegten Therapieziele. Eliglustat wurde bei einer mittleren Behandlungsdauer von 3,3 Jahre im Allgemeinen gut vertragen. Das Profil der UE war in beiden Behandlungsarmen vergleichbar und es waren lediglich vier Therapieabbrüche (2 %) aufgrund von UE zu verzeichnen. Insgesamt waren die Patienten mit zweimal täglicher Verabreichung von Eliglustat stabiler und vertrugen das Dosierungsschema besser.

Zur umfänglichen Bewertung der Sicherheit und Verträglichkeit von Eliglustat fand eine gepoolte Analyse aller 393 GD1-Patienten statt, welche in den klinischen Studien zu Eliglustat eingeschlossen wurden [72]. Dabei zeigte sich, dass lediglich 9 Patienten (2,3 %) aufgrund von UE, die im Zusammenhang mit der Eliglustat-Behandlung standen, die Studie abbrachen, wobei diese UE mit Ausnahme eines Ereignisses als leicht bis moderat klassifiziert wurden. Zudem galten 97 % aller identifizierten UE als leicht bis moderat und 86 % der UE standen nicht im Zusammenhang mit der Behandlung. Die Rate an UE verringerte sich im Verlauf der Behandlung und stieg auch bei Erhöhung der Eliglustat-Dosis nicht an. Bei mindestens 2 % der Patienten traten die folgenden UE im Zusammenhang mit der Eliglustat-Behandlung auf: Dyspepsie (5,9 %) Kopfschmerz (5,3 %), Schmerzen im Oberbauch (5,1 %), Schwindel (5,1 %), Diarrhö (4,6 %), Übelkeit (4,6 %), Arthralgie (3,6 %), Obstipation (3,3 %), Bauschmerzen (2,8 %), gastroösophageale Refluxerkrankung (2,8 %), Fatigue (2,8 %), Palpitationen (2,8 %), abdominelle Distension (2,5 %) und Gastritis (2,3 %). Hinsichtlich der UE Schmerzen im Oberbauch, Diarrhö, Übelkeit, Bauschmerzen und Kopfschmerzen betrug die mediane Dauer des Ereignisses weniger als 14 Tage. Zudem wurden mit Ausnahme von

Arthralgie und Kopfschmerz die genannten UE bei mehr als 70 % der Patienten lediglich einmal berichtet [72].

In einer systematischen Übersichtsarbeit von Nabizadeh et al. (2018) wurde die Wirksamkeit von Eliglustat gegenüber Imiglucerase untersucht [73]. Hierzu fand eine systematische Literaturrecherche nach randomisierten und quasi-randomisierten kontrollierten Studien sowie Beobachtungsstudien statt, durch welche die folgenden drei Publikationen identifiziert wurden: (1) Die Publikation von Cox et al. (2015) zur Studie ENCORE [68], deren Ergebnisse bereits vorgestellt wurden, (2) die Publikation von Pleat et al. (2016) [74], welche die Ergebnisse einer Subgruppen-Analyse von 30 Patienten der Studie ENCORE, die vor Studieneinschluss Velaglucerase alfa erhalten haben, präsentiert und (3) die Publikation der Beobachtungsstudie von Ibrahim et al. (2016) [75], welche die Wirksamkeit von Eliglustat bei behandlungsnaiven Patienten der Phase-2 Studie zu Eliglustat [63] und der Phase-3 Studie ENGAGE [66, 76] mit einer Imiglucerase-Behandlung bei behandlungsnaiven Patienten des *International Collaborative Gaucher Group (ICGG)*-Registers (NCT00358943 [77]) vergleicht. Das ICGG-Register ist die größte fortlaufende internationale Längsschnittdatenbank, in der klinische, demografische, genetische, biochemische und therapeutische Merkmale von Patienten mit GD weltweit erfasst werden, unabhängig von der Schwere der Erkrankung, dem Behandlungsstatus oder der Wahl der Behandlung [78]. In der Gesamtschau stellten die Autoren der Übersichtsarbeit fest, dass kein signifikanter Unterschied zwischen einer Behandlung mit Eliglustat und einer Behandlung mit Imiglucerase in Bezug auf die Erhöhung des Hämoglobin-Werts und der Thrombozytenzahl sowie der Verringerung des Milzvolumens und des Lebervolumens besteht [73]. Auch bei Patienten, die vor Einschluss in der Studie ENCORE Velaglucerase alfa erhalten haben, erreichten 90 % der Patienten im Eliglustat-Behandlungsarm und 88 % der Patienten im Imiglucerase-Behandlungsarm das Zielkriterium des kombinierten primären Endpunkts [74]. Gleichgerichtete Effekte von Eliglustat und Imiglucerase bei zuvor behandlungsnaiven Patienten wurden auch in der Post-hoc Analyse von Ibrahim et al. (2016) kenntlich, sodass das Ausmaß der Verbesserung sowohl hinsichtlich des Milzvolumens und des Lebervolumens als auch hinsichtlich der hämatologischen Endpunkte gegenüber den Baseline-Werten in beiden Behandlungsarmen vergleichbar war [75].

Ein umfänglicher Vergleich der Wirksamkeit von ERTs (Imiglucerase, Velaglucerase alfa, Taliglucerase alfa) und SRTs (Miglustat und Eliglustat) in der Behandlung von GD-Patienten fand in einer systematische Übersichtarbeit von Leonart et al. (2023) statt [79]. Aus der Meta-Analyse geht hervor, dass nicht nur die ERTs in der Behandlung von GD1-Patienten wirksam sind und die Manifestation der GD aufheben, sondern auch mittels Eliglustat die bis zum Studieneinschluss erreichten klinischen Effekte bei Patienten mit Behandlungserfahrung hinsichtlich des Milzvolumens und des Lebervolumens sowie des Hämoglobin-Werts und der Thrombozytenzahl stabil bleiben, wohingegen Miglustat zu keiner signifikanten Verbesserung der hämatologischen Parameter führte.

Zusätzlich liegen bereits Daten zur *Real World Evidence* (RWE) von Eliglustat auf Basis eines zweijährigen Behandlungszeitraums von 231 Patienten (19 behandlungsnaive Patienten ohne Splenektomie, 176 behandelte Patienten ohne Splenektomie und 36 behandelte Patienten nach Splenektomie) des ICGG-Registers vor [80]. Bei den

behandlungsnaiven Patienten führte die Behandlung mit Eliglustat zu einem Anstieg des Hämoglobin-Werts von 12,4 g/dL auf 13,4 g/dL ($p = 0,004$, $n = 18$) und der Thrombozytenzahl von $113 \times 10^9/L$ auf $156 \times 10^9/L$ ($p = <0,001$, $n = 17$) sowie zu einer Verringerung des Milzvolumens von 7,4 MN auf 3,5 MN ($p = 0,02$, $n = 7$). Ungeachtet dieser signifikanten Effekte zeigte sich bei zuvor behandlungsnaiven Patienten kein Einfluss auf das Lebervolumen. Im Hinblick auf die behandelungserfahrenen Patienten wurde festgestellt, dass die bereits durch eine mehrjährige ERT erreichten Therapieziele auch nach Wechsel auf eine Eliglustat-Behandlung erhalten bleiben. So war bei behandelungserfahrenen Patienten ohne Splenektomie keine Verschlechterung des Hämoglobin-Werts ($n = 167$), der Thrombozytenzahl ($n = 165$) und des Lebervolumens ($n = 63$) zu beobachten, hingegen eine zusätzliche Verminderung des Milzvolumens von 3,3 MN auf 2,8 MN ($p = <0,001$, $n = 64$). Gleichartig blieb auch bei behandelungserfahrenen Patienten nach Splenektomie der Hämoglobin-Wert ($n = 31$) sowie das Lebervolumen ($n = 13$) stabil auf dem Niveau des Baseline-Werts, wohingegen die Thrombozytenzahl einen zusätzlichen Anstieg von $297 \times 10^9/L$ auf $324 \times 10^9/L$ (nicht signifikant, $n = 29$) verzeichnete [80].

Weiterhin liegen kürzlich veröffentlichte RWE-Daten aus dem ICGG-Register für ein umfassenderes Patientenkollektiv von 469 erwachsenen GD1-Patienten mit Stichtag vom 06. Januar 2023 vor, welche ab einem Alter von ≥ 18 Jahren mit Eliglustat behandelt wurden [81]. Die Studienpopulation bestand aus 41 nicht-splenektomierten behandlungsnaiven Patienten, 360 nicht-splenektomierten Patienten, die nach mindestens einjähriger Therapie mit einer ERT auf Eliglustat wechselten (nicht-splenektomierte Switch-Patienten), und 68 splenektomierten Patienten, die nach mindestens einjähriger Therapie mit einer ERT auf Eliglustat wechselten (splenektomierte Switch-Patienten). Für behandlungsnaive splenektomierte Patienten wurden aufgrund der geringen Stichprobengröße keine Daten dargestellt.

Im Laufe einer vierjährigen Nachbeobachtungszeit nahmen bei den nicht-splenektomierten behandlungsnaiven Patienten die Hämoglobinkonzentration und die Thrombozytenzahl zu, das Leber- und Milzvolumen verringerte sich, und der Z-Score der Knochendichte (*Bone Mineral Density*, BMD) der Lendenwirbelsäule ging leicht zurück. Somit zeigte sich nach Beginn der Behandlung mit Eliglustat eine qualitative Verbesserung hinsichtlich der hämatologischen und viszeralen Manifestationen. Insgesamt erreichten alle Patienten die Therapieziele für die Hämoglobinkonzentration (weibliche Patienten: $\geq 11,0$ g/dL; männliche Patienten: $\geq 12,0$ g/dL) sowie für das Lebervolumen ($\leq 1,5$ MN). Zudem erreichte ein Großteil der Patienten die Therapieziele für die Thrombozytenzahl (25/30 Patienten; $\geq 100 \times 10^9/L$) sowie für das Milzvolumen (17/19 Patienten; ≤ 8 MN). Während der BMD-Z-Score der Lendenwirbelsäule leicht abnahm, blieb er dennoch bei 25/26 Patienten im therapeutischen Zielbereich (≥ -2). Knochenkrisen wurden zu Beginn der Behandlung von keinem Patienten und bei der letzten Nachuntersuchung lediglich von einem Patienten berichtet.

Bei den nicht-splenektomierten Switch-Patienten sank über einen Zeitraum von zehn Jahren jährlich die Hämoglobinkonzentration im Durchschnitt um $-0,030$ g/dL (95%-KI: $-0,053 - -0,008$ g/dL; $n = 272$) und die Thrombozytenzahl stieg um $2,229 \times 10^3/mm^3$ (95%-KI: $0,751 - 3,706 \times 10^3/mm^3$; $n = 262$). Über einen Zeitraum von bis zu sieben Jahren nahm das Lebervolumen im Durchschnitt pro Jahr ab ($-0,009$ MN;

95%-KI: -0,015 – -0,003 MN, n = 102) und das Milzvolumen blieb stabil (-0,070 MN; 95%-KI: -0,150 – 0,010 MN; n = 106). Der BMD Z-Score der Lendenwirbelsäule stieg über einen Zeitraum von bis zu acht Jahren im Durchschnitt jährlich um 0,041 (95%-KI: 0,015 – 0,066, n = 183).

Bei den splenektomierten Switch-Patienten waren die klinischen Parameter im Laufe der Zeit stabil. Der Prozentsatz der Patienten, welche die therapeutischen Ziele erreichten, hat sich zwischen dem Ausgangswert zur Baseline und der letzten Bewertung für alle Parameter qualitativ erhöht oder ist gleichgeblieben.

Insgesamt stehen diese langfristigen RWE-Daten demnach im Einklang mit den klinischen Studien zu Eliglustat und der sich abzeichnenden realen klinischen Erfahrung in der Behandlung der GD.

In der Gesamtschau wird deutlich, dass Eliglustat eine sehr gute Wirksamkeit in der Behandlung von erwachsenen GD1-Patienten aufweist und zusätzlich über ein überschaubares Nebenwirkungsprofil verfügt. So führt eine Behandlung mit Eliglustat bei behandlungsnaiven Patienten zu einer Aufhebung der Manifestation der GD1 hinsichtlich des Milzvolumens, des Lebervolumens, des Hämoglobin-Werts und der Thrombozytenzahl sowie zur Erreichung der Therapieziele ohne die Notwendigkeit einer invasiven Administration, wie sie bei der ERT erforderlich ist. Zusätzlich ist Eliglustat den ERTs bei behandlingserfahrenen Patienten nicht unterlegen, sodass auch nach einem Wechsel von einer ERT zu einer Eliglustat-Behandlung die bisher mittels ERT erreichten Therapieziele erhalten bleiben. Bekräftigt werden diese Ergebnisse durch erste Daten auf Basis von RWE-Studien. Hinsichtlich der Sicherheit sind die meisten beobachteten UE leicht bis moderat, treten vor allem zu Behandlungsbeginn auf und stehen zumeist nicht im Zusammenhang mit der Eliglustat-Behandlung. Ein Behandlungsabbruch aufgrund von UE ist selten und Todesfälle sind nicht bekannt. Limitationen hinsichtlich der Aussagekraft der vorliegenden Evidenz zu Eliglustat ergeben sich aus den jeweiligen Studienpopulationen, da diese vorrangig erwachsene Patienten umfassen, jedoch nicht Patienten von 6–17 Jahren entsprechend des zu bewertenden Anwendungsgebiets.

Deckung des therapeutischen Bedarfs durch Eliglustat

Zusammenfassend ist mit der SRT Eliglustat für pädiatrische Patienten mit GD1 erstmalig eine kindgerechte peroral verfügbare Therapiealternative zu den bis dato ausnahmslos intravenös verabreichten ERTs Imiglucerase und Velaglucerase alfa zugelassen [40, 52, 53]. Auch nach Auffassung des COMP bietet Eliglustat einen erheblichen Nutzen für die betroffenen Patienten, was sich in der Erteilung der *Orphan Designation* zur Erstzulassung und der Bestätigung im Rahmen der Zulassungserweiterung widerspiegelt [59]. Durch die perorale Einnahme von Eliglustat wird die hohe Therapielast der invasiven Administration der ERT im Hinblick auf folgende Aspekte maßgeblich reduziert, welchen in Anbetracht der fehlenden kurativen Behandlung der GD und der lebenslang notwendigen Therapie vor allem für pädiatrische Patienten eine besondere Bedeutung zukommt:

- Vermeidung von infusionsbedingten Nebenwirkungen wie allergischen Reaktionen oder Risiken durch ZVK
- Ermöglichung einer Therapie für Patienten mit bestehender Kontraindikation für ERT
- Reduktion der psychosozialen Belastung durch den Wegfall der regelmäßig wiederkehrenden und zeitaufwendigen Infusionstermine, wodurch eine kindesübliche Teilnahme am Schulunterricht und an Freizeitaktivitäten ermöglicht wird
- Vermeidung von extremen Stresssituationen und Erhöhung der Therapieadhärenz für Kinder und Jugendliche mit Angst vor Nadelstichen und/oder schlechter Venenverfügbarkeit

Doch nicht nur für die betroffenen Patienten und ihre Angehörigen, sondern auch für die behandelnden Ärzte und die Kostenträger der Gesundheitsversorgung bedeutet die perorale Einnahme gegenüber einer regelmäßigen Verabreichung von Infusionen eine enorme Entlastung, da sich der Zeitaufwand und die Kosten der Behandlung reduzieren. Dabei zeigt Eliglustat eine mit der ERT vergleichbare Wirksamkeit und Sicherheit. Somit ist Eliglustat eine wirksame und sichere Therapiealternative, welche den hohen ungedeckten therapeutischen Bedarf für die Behandlung der besonders schützenswerten Population von Kindern und Jugendlichen mit GD1 adressiert.

3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

Geben Sie eine Schätzung für die Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung bzw. der Stadien der Erkrankung in Deutschland an, für die das Arzneimittel laut Fachinformation zugelassen ist. Geben Sie dabei jeweils einen üblichen Populationsbezug und zeitlichen Bezug (z. B. Inzidenz pro Jahr, Perioden- oder Punktprävalenz, jeweils mit Bezugsjahr) an. Bei Vorliegen alters- oder geschlechtsspezifischer Unterschiede oder von Unterschieden in anderen Gruppen sollen die Angaben auch für Altersgruppen, Geschlecht bzw. andere Gruppen getrennt gemacht werden. Weiterhin sind Angaben zur Unsicherheit der Schätzung erforderlich. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Kapitel 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.

Die GD ist eine sehr seltene Erkrankung, welche aufgrund des geringen Bekanntheitsgrads oftmals nicht in Differentialdiagnosen einbezogen wird. Zudem weist die Krankheit eine geringe Genotyp-Phänotyp-Korrelation auf, der Manifestationszeitpunkt der Erkrankung ist nicht einheitlich und der Schweregrad der Symptomatik variiert zwischen den Patienten. Hieraus ergibt sich, dass Schätzungen zur Prävalenz und Inzidenz mit großen Unsicherheiten behaftet sind.

Zunächst können Schätzungen zur Prävalenz und Inzidenz in Deutschland auf Basis von krankheitsspezifischen Patientenregistern gemacht werden. Diesbezüglich bildet das im

Jahr 1991 gegründete Gaucher-Register der ICGG (clinicaltrials.gov NCT00358943 [77]) eine relevante Datenquelle. Das ICGG-Register ist die größte fortlaufende internationale Längsschnittdatenbank, in der klinische, demografische, genetische, biochemische und therapeutische Merkmale von Patienten mit GD weltweit erfasst werden, unabhängig von der Schwere der Erkrankung, dem Behandlungsstatus oder der Wahl der Behandlung [78]. Dabei ist davon auszugehen, dass vor allem symptomatische Patienten in dem Register gelistet sind, sodass reine Mutationsträger ohne Krankheitslast nicht zu einer Verzerrung der Angaben führen. Geleitet wird das ICGG-Register von einer internationalen Gruppe ärztlicher Experten für GD, wobei es operative Unterstützung von Sanofi erhält. Seit seiner Gründung hat das Register zahlreiche Fragestellungen im Zusammenhang mit der GD bearbeitet und somit zweifelsohne maßgeblich zum Verständnis der Erkrankung beigetragen.

Im Rahmen der Erstellung des vorliegenden Dossiers wurde seitens Sanofi zur Herleitung der Prävalenz und Inzidenz eine Datenabfrage an das ICGG-Register gestellt. Diese Anfrage umfasste die Identifizierung der Anzahl an registrierten Patienten in Deutschland, Frankreich, Italien, dem Vereinigten Königreich und insgesamt innerhalb Europas. Dabei erfolgte eine Differenzierung des GD-Typs hinsichtlich der Alterspopulation der 6 – 17-Jährigen [82], entsprechend dem zu bewertenden Anwendungsgebiet, der pädiatrischen Patienten insgesamt [83] und der Gesamtanzahl der Patienten jeglichen Alters [84]. Hierbei konnten für Deutschland insgesamt 116 Patienten mit GD1 identifiziert werden, von denen sich lediglich ein Patient in der Alterspopulation von 6 – 17 Jahren befand. Auch in anderen europäischen Ländern ist die Anzahl an pädiatrischen Patienten mit GD1 gemäß ICCG-Abfrage äußerst gering, sodass insgesamt innerhalb Europas nur 32 GD1-Patienten in der Alterspopulation des zu bewertenden Anwendungsgebiets identifiziert werden konnten (vgl. Tabelle 3-4). Ursächlich für diese geringe Anzahl an Patienten kann unter anderem sein, dass das ICGG-Register wahrscheinlich nicht allen Patienten bekannt ist und keine Verpflichtung zur Registrierung besteht, wodurch hinsichtlich der Ergebnisse der Datenabfrage von einer Unterschätzung ausgegangen werden muss.

Tabelle 3-4: Anzahl der Patienten mit GD1 gemäß Abfrage des ICGG-Registers

Land	Patienten mit GD1 ¹	Pädiatrische Patienten mit GD1 ²	Patienten von 6–17 Jahren mit GD1 ³
Deutschland	116	2	1
Frankreich	95	5	5
Italien	165	12	10
Vereinigtes Königreich	196	5	5
Europa	938	36	32

¹ Anzahl der Patienten mit GD1 im ICGG-Register, die eine Einwilligungserklärung unterzeichnet haben und nicht verstorben sind zum 06.09.2024.

² Anzahl der Patienten mit GD1 in der Alterspopulation von 0 – 17 Jahren im ICGG-Register, die eine Einwilligungserklärung unterzeichnet haben und nicht verstorben sind zum 06.09.2024.

³ Anzahl der Patienten mit GD1 in der Alterspopulation von 6 – 17 Jahren im ICGG-Register, die eine Einwilligungserklärung unterzeichnet haben und nicht verstorben sind zum 06.09.2024.

Abkürzungen: GD1: Morbus Gaucher (Gaucher Erkrankung, *Gaucher's Disease*) Typ 1; ICGG: *International Collaborative Gaucher Group*

Quelle: International Collaborative Gaucher Group (ICGG) (2024a), International Collaborative Gaucher Group (ICGG) (2024b), International Collaborative Gaucher Group (ICGG) (2024c)

Aufgrund dieser Limitationen des ICGG-Registers wurde weiterhin eine orientierende Literaturrecherche durchgeführt. Dabei wurde eine Übersichtsarbeit von Castillon et al. (2022) identifiziert, welche die Ergebnisse einer systematischen Recherche in den Datenbanken MEDLINE und Embase im Hinblick auf epidemiologische Publikationen, die von Januar 2011 bis September 2020 indexiert wurden, einschließlich webbasierter Quellen und Kongressberichte bis Mai 2021, darlegt [85]. Für die GD allgemein, ohne Spezifizierung des Typs, ergibt sich für Europa basierend auf sechs identifizierten Studien⁵ eine Geburtenprävalenz, als Maß für die Inzidenzrate, von 2,0 – 7,82 Betroffenen pro 100.000 Lebendgeburten [86, 87]. Speziell für GD1 liegt nur eine einzige Studie aus Norditalien vor, in der auf Basis eines Neugeborenen-Screenings des Genotyps eine Geburtenprävalenz von 4,5 Betroffenen pro 100.000 Lebendgeburten angegeben wird [88]. Inzidenzangaben spezifisch für die deutsche Population konnten in der Übersichtsarbeit von Castillon et al. (2022) nicht identifiziert werden [85]. Die einzelnen Publikationen zu den genannten Inzidenzraten sind in Tabelle 3-5 zusammengefasst. Gleichartig zu den Inzidenzraten, wenn auch in einem geringeren absoluten Ausmaß, divergieren die dargestellten Prävalenzraten für GD in Europa von 0,11 – 0,92 Betroffenen pro 100.000 Einwohnern [85] (vgl. Tabelle 3-6). Dabei berechneten Castillon et al. (2022) den Großteil der Prävalenzraten basierend auf einer Publikation von Žnidar et al. (2014) unter Berücksichtigung der Bevölkerungszahl der jeweiligen Länder zum Zeitpunkt der Studie [85, 89]. Die Publikation von Žnidar et al. (2014) berichtet von den Ergebnissen einer Umfrage der *European Gaucher*

⁵ Im vorliegenden Dossier fand die von Castillon et al. (2022) referenzierte Quelle der Spanischen Gesellschaft für Hämatologie und Hämotherapie (*Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia*, SEHH) keine Berücksichtigung, da sie weder in deutscher noch in englischer Sprache verfügbar ist und es sich nicht um eine wissenschaftliche Publikation handelt.

Alliance (EGA), heute *International Gaucher Alliance* (IGA), dem Dachverband von nationalen Patientenorganisationen für GD. Für Deutschland wurde anhand von Angaben der Gaucher Gesellschaft Deutschland e. V. (GGD) eine Prävalenzrate von 0,42 Betroffenen pro 100.000 Einwohnern abgeleitet. Angaben zur Prävalenz der GD1 konnten in der Publikation von Castillon et al. (2022) nur für drei Länder anhand der berichteten Verteilung der GD-Typen berechnet werden: Rumänien mit 0,38 Betroffenen pro 100.000 Einwohnern [90], Frankreich mit 0,63 Betroffenen pro 100.000 Einwohnern [86] sowie spezifisch für Kinder und Jugendliche im Alter von 3 Monaten – 17 Jahren in Russland 0,26 Betroffene pro 100.000 minderjährige Einwohner [91].

Tabelle 3-5: Inzidenzraten der GD in Europa gemäß der Publikation von Castillon et al. (2022)

Quelle	Land	Inzidenzrate	Anmerkungen
Stirnemann et al. 2012 [86]	Frankreich	2,0 Betroffene/ 100.000 Lebendgeburten	Retrospektive Kohorte, Zeitraum: 1980 – 2015, GD (unspezifiziert)
Hult et al. 2014 [92]	Schweden	2,13 Betroffene/ 100.000 Lebendgeburten	Retrospektive Kohorte, Zeitraum: 1990 – 2009, GD (unspezifiziert)
Burlina et al. 2018 [88]	Italien	4,50 Betroffene/ 100.000 Lebendgeburten	Prospektive Kohorte, Zeitraum: 09.2015 – 01.2017, Neugeborenen-Screening, GD1
Mechtler et al. 2012 [93]	Österreich	5,76 Betroffene/ 100.000 Lebendgeburten	Prospektive Kohorte, Zeitraum: 01.2010 – 07.2010, Neugeborenen-Screening, GD (unspezifiziert)
Wittmann et al. 2012 [94]	Ungarn	7,5 Betroffene/ 100.000 Lebendgeburten	Prospektive Kohorte; Publikationsjahr: 2012, Neugeborenen-Screening, GD (unspezifiziert)
Burlina et al. 2020 [87]	Italien	7,82 Betroffene/ 100.000 Lebendgeburten	Prospektive Kohorte, Zeitraum: 09.2015 – 08.2019, Neugeborenen-Screening, GD (unspezifiziert)
Abkürzungen: GD1: Morbus Gaucher (Gaucher Erkrankung, <i>Gaucher's Disease</i>) Typ 1 Quelle: modifiziert nach Castillon et al. (2023)			

Tabelle 3-6: Prävalenzraten der GD in Europa gemäß der Publikation von Castillon et al. (2022)

Quelle	Land	Inzidenzrate	Anmerkungen
Žnidar et al. 2014 [89]	Bosnien und Herzegowina	0,11 Betroffene/ 100.000 Einwohner ^a	Umfrage der EGA (heute IGA), Zeitraum: Juni 2012 – April 2013, GD (unspezifiziert)
Žnidar et al. 2014 [89]	Dänemark	0,30 Betroffene/ 100.000 Einwohner ^a	Umfrage der EGA (heute IGA), Zeitraum: Juni 2012 – April 2013, GD (unspezifiziert)
Žnidar et al. 2014 [89]	Deutschland	0,42 Betroffene/ 100.000 Einwohner ^a	Umfrage der EGA (heute IGA), Zeitraum: Juni 2012 – April 2013, GD (unspezifiziert)
Žnidar et al. 2014 [89]	Estland	0,30 Betroffene/ 100.000 Einwohner ^a	Umfrage der EGA (heute IGA), Zeitraum: Juni 2012 – April 2013, GD (unspezifiziert)
Žnidar et al. 2014 [89]	Finnland	0,18 Betroffene/ 100.000 Einwohner ^a	Umfrage der EGA (heute IGA), Zeitraum: Juni 2012 – April 2013, GD (unspezifiziert)
Stirnemann et al. 2016 [95]	Frankreich	0,74 Betroffene/ 100.000 Einwohner ^b	Retrospektive Kohortenstudie, Zeitraum: 1980 – 2015, GD (unspezifiziert)
Stirnemann et al. 2016 [95]	Frankreich	0,63 Betroffene/ 100.000 Einwohner	Retrospektive Kohortenstudie, Zeitraum: 1980 – 2015, GD1
Žnidar et al. 2014 [89]	Griechenland	0,73 Betroffene/ 100.000 Einwohner ^a	Umfrage der EGA (heute IGA), Zeitraum: Juni 2012 – April 2013, GD (unspezifiziert)
Žnidar et al. 2014 [89]	Italien	0,40 Betroffene/ 100.000 Einwohner ^a	Umfrage der EGA (heute IGA), Zeitraum: Juni 2012 – April 2013, GD (unspezifiziert)
Žnidar et al. 2014 [89]	Lettland	0,15 Betroffene/ 100.000 Einwohner ^a	Umfrage der EGA (heute IGA), Zeitraum: Juni 2012 – April 2013, GD (unspezifiziert)
Žnidar et al. 2014 [89]	Litauen	0,27 Betroffene/ 100.000 Einwohner ^a	Umfrage der EGA (heute IGA), Zeitraum: Juni 2012 – April 2013, GD (unspezifiziert)
Žnidar et al. 2014 [89]	Mazedonien	0,58 Betroffene/ 100.000 Einwohner ^a	Umfrage der EGA (heute IGA), Zeitraum: Juni 2012 – April 2013, GD (unspezifiziert)
Žnidar et al. 2014 [89]	Österreich	0,24 Betroffene/ 100.000 Einwohner ^a	Umfrage der EGA (heute IGA), Zeitraum: Juni 2012 – April 2013, GD (unspezifiziert)
Bucerzan et al. 2017 [90]	Rumänien	0,40 Betroffene/ 100.000 Einwohner	Querschnittstudie, Zeitraum: 2017 ^c , GD (unspezifiziert)

Quelle	Land	Inzidenzrate	Anmerkungen
Bucerzan et al. 2017 [90]	Rumänien	0,38 Betroffene/ 100.000 Einwohner ^b	Querschnittstudie, Zeitraum: 2017 ^c , GD1
Movsisyan et al. 2017 [91]	Russland	0,32 betroffene Kinder und Jugendliche im Alter von 3 Monaten – 17 Jahren / 100.000 Minderjährigen ^b	Retrospektive Kohortenstudie, Zeitraum: 2006 – 2016, GD (unspezifiziert)
Movsisyan et al. 2017 [91]	Russland	0,26 betroffene Kinder und Jugendliche im Alter von 3 Monaten – 17 Jahren / 100.000 Minderjährigen	Retrospektive Kohortenstudie, Zeitraum: 2006 – 2016, GD1
Žnidar et al. 2014 [89]	Schweden	0,58 Betroffene/ 100.000 Einwohner ^a	Umfrage der EGA (heute IGA), Zeitraum: Juni 2012 – April 2013, GD (unspezifiziert)
Žnidar et al. 2014 [89]	Serbien	0,50 Betroffene/ 100.000 Einwohner ^a	Umfrage der EGA (heute IGA), Zeitraum: Juni 2012 – April 2013, GD (unspezifiziert)
Žnidar et al. 2014 [89]	Slowenien	0,92 Betroffene/ 100.000 Einwohner ^a	Umfrage der EGA (heute IGA), Zeitraum: Juni 2012 – April 2013, GD (unspezifiziert)
Žnidar et al. 2014 [89]	Spanien	0,64 Betroffene/ 100.000 Einwohner ^a	Umfrage der EGA (heute IGA), Zeitraum: Juni 2012 – April 2013, GD (unspezifiziert)
Castillon et al. 2022 [85] ^d	Vereinigtes Königreich	0,47 Betroffene/ 100.000 Einwohner	Gesellschaftsbericht, Zeitraum: 2016 ^c , GD (unspezifiziert)
<p>^a Castillon et al. (2023) berechneten die Prävalenzraten basierend auf der Publikation von Žnidar et al. (2014), unter Berücksichtigung der Bevölkerungszahl der jeweiligen Länder zum Zeitpunkt der Studie.</p> <p>^b Die Schätzungen wurden in der Publikation von Castillon et al. (2023) anhand der gemeldeten Prävalenz und Verteilung der GD-Typen berechnet.</p> <p>^c Jahr der Publikation.</p> <p>^d Bei der von Castillon et al. (2022) angegebenen Quelle handelt es sich um einen Gesellschaftsbericht für die Bevölkerung des Vereinigten Königreichs, der allerdings im Rahmen der Literaturrecherche nicht identifiziert werden konnte.</p> <p>Abkürzungen: GD1: Morbus Gaucher (Gaucher Erkrankung, <i>Gaucher's Disease</i>) Typ 1; EGA: <i>European Gaucher Alliance</i>; IGA: <i>International Gaucher Alliance</i></p> <p>Quelle: modifiziert nach Castillon et al. (2023)</p>			

Weitere Angaben zur Epidemiologie der GD lassen sich einer Meta-Analyse von Wang et al. (2023) [96] entnehmen, deren Studienpool zum Teil Überschneidungen mit den von Castillon et al. (2022) [85] identifizierten Studien aufweist. Die Meta-Analyse umfasst insgesamt 18 Publikationen aus den Datenbanken MEDLINE und Embase, die bis zum 21. Juli 2021 eingeschlossen und unter Verwendung eines logistischen *Random-Effects* Modells analysiert

wurden. Basierend auf den Ergebnissen ergibt sich für die Geburtenprävalenz der GD in Europa eine Rate von 1,7 Betroffenen pro 100.000 Lebendgeburten (Spanne: 0,4 – 5,8; basierend auf acht Studien) und spezifisch für die GD1 eine Rate von 1,5 Betroffenen pro 100.000 Lebendgeburten (Spanne: 1,3 – 1,6; basierend auf zwei Studien). Zusätzlich wird für Europa eine Prävalenzrate von 0,7 Betroffenen pro 100.000 Einwohnern (Spanne: 0,7 – 0,8; basierend auf drei Studien) hergeleitet.

Darüber hinaus ist in der Berichtsreihe des Orphanets, einer offiziellen Datenbank für *Orphan Diseases*, eine geschätzte Geburtenprävalenzrate von 1,3 Betroffenen pro 100.000 Lebendgeburten für die GD allgemein sowie eine Prävalenzrate von 1 Betroffenen pro 100.000 Einwohnern für die GD1 im speziellen für Europa angegeben [9]. Dabei zieht das Orphanet verschiedene Quellen heran, zu denen neben epidemiologischen Studien unter anderem auch medizinische Fachliteratur, Fachleute oder Gesundheitsinstitute zählen, die jedoch im Einzelfall nicht näher spezifiziert werden.

Insgesamt lässt sich festhalten, dass die Schätzungen zur Prävalenz und Inzidenz selbst unter Einschränkung auf Europa stark voneinander abweichen (vgl. Tabelle 3-7). Ein maßgeblicher Einflussfaktor könnte in Anbetracht von Fortschritten in der Diagnostik der jeweilige Erhebungszeitraum der Studien sein, wobei die Orphanet-Berichtsreihe [9] diesbezüglich keine Angaben enthält. Zudem sind die Publikationen mitunter hinsichtlich ihrer Methodik zur Schätzung der Inzidenz- und Prävalenzraten sehr heterogen. So basieren die niedrigsten Inzidenzraten in der Übersichtsarbeit von Castillon et al. (2022) [85] auf retrospektiven Kohortenstudien in den Ländern Frankreich und Schweden [86, 92]. Hingegen wurden höhere Inzidenzraten auf Grundlage von Neugeborenen-Screenings des Genotyps im Rahmen von prospektiven Kohortenstudien in den Ländern Italien, Österreich und Ungarn ermittelt [87, 93, 94]. Aufgrund der eingeschränkten Genotyp-Phänotyp-Korrelation sowie der unvollständigen Penetranz der GD (siehe Abschnitt 3.2.1) ist davon auszugehen, dass Angaben, die auf Neugeborenen-Screenings beruhen, eine deutliche Überschätzung darstellen. Diese Daten spiegeln *a priori* Laborbefunde von zum Zeitpunkt der Probennahme symptomfreier Säuglinge wider. Demnach erkranken Neugeborene, bei denen im Rahmen eines Screenings eine Mutation des *GBA*-Gens nachgewiesen wird, nicht zwangsweise im Laufe ihres Lebens an GD. Weiterhin ist auch für die Schätzung der Prävalenzrate aus der Orphanet-Berichtsreihe [9] anzunehmen, dass diese sich aufgrund der Heterogenität der eingeschlossenen Quellen sowohl auf symptomatische als auch auf symptomfreie Fälle bezieht, wobei zusätzlich hervorzuheben ist, dass eine Bewertung der Validität der Quellen von den Autoren nicht erfolgt. Neben diesen Unsicherheiten liegt die größte Herausforderung in der Ableitung von spezifischen Prävalenz- und Inzidenzraten für pädiatrische Patienten. So ist unklar, wie viele der in Neugeborenen-Screenings identifizierten Mutationsträger vor dem Erreichen des 18. Lebensjahres symptomatisch und behandlungsbedürftig sind. Zudem ist anhand der Veröffentlichungen von Castillon et al. (2022) [85] und Wang et al. (2023) [96] sowie der Orphanet-Berichtsreihe keine Differenzierung von pädiatrischen Patienten mit GD1 in Deutschland möglich. Somit wird deutlich, dass eine angemessene Schätzung der Inzidenz und Prävalenz für pädiatrische Patienten mit GD1 in Deutschland eine enorme methodische Herausforderung darstellt, die auf Basis der bisher dargelegten Evidenz mit zahlreichen Unsicherheiten behaftet ist.

Tabelle 3-7: Zusammenfassung der Inzidenz- und Prävalenzraten der GD in Europa

Quelle	Inzidenzrate	Anmerkungen
Inzidenzraten		
Castillon et al. (2022) [85]	2,0 – 7,82 Betroffene/ 100.000 Lebendgeburten	GD (unspezifiziert), Angaben für Europa basierend auf sechs identifizierten Publikationen
Wang et al. (2023) [96]	0,4 – 5,8 Betroffene/ 100.000 Lebendgeburten	GD (unspezifiziert), Angaben für Europa basierend auf acht identifizierten Publikationen
Wang et al. (2023) [96]	1,3 – 1,6 Betroffene/ 100.000 Lebendgeburten	GD1, Angaben für Europa basierend auf zwei identifizierten Publikationen
Orphanet Berichtsreihe (2024) [9]	1,3 Betroffene/ 100.000 Lebendgeburten	GD (unspezifiziert), Angaben zu den herangezogenen Quellen sind nicht verfügbar
Prävalenzraten		
Castillon et al. (2022) [85]	0,11 – 0,92 Betroffene/ 100.000 Einwohner	GD (unspezifiziert), Angaben für Europa basierend auf vier identifizierten Publikationen
Castillon et al. (2022) [85]	0,26 – 0,63 Betroffene/ 100.000 Einwohner ^a	GD1, Angaben für Europa basierend auf drei identifizierten Publikationen
Wang et al. (2023) [96]	0,7 – 0,8 Betroffene/ 100.000 Einwohner	GD (unspezifiziert), Angaben für Europa basierend auf drei identifizierten Studien
Orphanet Berichtsreihe (2024) [9]	1 Betroffener/ 100.000 Einwohner	GD1, Angaben zu den herangezogenen Quellen sind nicht verfügbar
Abkürzungen: GD1: Morbus Gaucher (Gaucher Erkrankung, <i>Gaucher's Disease</i>) Typ 1		
^a Die untere Grenze der Spanne bezieht sich auf die Publikation von Movsisyan et al. 2017 [91], aus der eine Prävalenz von 0,26 betroffenen Kindern und Jugendlichen im Alter von 3 Monaten – 17 Jahren pro 100.000 Minderjährigen in Russland von Castillon et al. (2022) [85] abgeleitet wurde.		

Weiterhin konnte über die orientierende Literaturrecherche eine kürzlich veröffentlichte Publikation von Niederau et al. (2023) [97] zu einer Umfrage identifiziert werden, an der elf der insgesamt 19 von den Autoren ermittelten in Deutschland ansässigen Gaucher-Expertenzentren teilgenommen haben. Als Expertenzentren wurden Arztpraxen und Kliniken definiert, in denen mehrere Patienten mit GD behandelt werden. Die Auswahl der Expertenzentren erfolgte anhand von Tagungen, wissenschaftlicher Literatur und auf Basis der Bekanntheit unter den Autoren sowie den anderen Expertenzentren. Im Rahmen der Umfrage wurden 257 Patienten mit GD erfasst, von denen 11 der 17 pädiatrische Patienten eine GD1 aufwiesen. Ferner wird in der Publikation dargelegt, dass von einer Anzahl von insgesamt 350 Patienten mit GD in Deutschland ausgegangen wird, wobei sich diese Angabe auf ein Interview mit dem Vorstandsvorsitzenden der GGD bezieht, welches zu einem unbekanntem Zeitpunkt abgehalten wurde [98]. Demgegenüber gab die GGD in der o. g. Umfrage der EGA

von Žnidar et al. (2014) [89] an, dass zum damaligen Zeitpunkt 335 GD-Patienten, von denen 35 Patienten zur pädiatrischen Population zählten, in Deutschland lebten. Hieraus ergibt sich ein Anstieg um 15 GD-Patienten von der Angabe gemäß Publikation von Žnidar et al. (2014) [89] zu der Angabe gemäß Interview mit dem GGD-Vorstandsvorsitzenden [98], auf die sich die Umfrage von Niederau et al. (2023) [97] bezieht. Dieser Zuwachs ist möglicherweise auf Fortschritte in der Diagnosestellung der GD zurückzuführen.

Insgesamt ist davon auszugehen, dass die Umfrage von Niederau et al. (2023) [97] aufgrund ihrer Aktualität sowie die Angaben der GGD insbesondere im Hinblick auf die vielfältigen Limitationen der zuvor beschriebenen Informationsquellen die bestmögliche Schätzung der Prävalenz in Deutschland erlauben. Da lediglich 257 von insgesamt 350 GD-Patienten in Deutschland (gemäß Interview mit dem GGD-Vorstandsvorsitzenden [98]) von der Umfrage erfasst wurden, erfolgte eine Extrapolation der 11 identifizierten Patienten mit GD1 im pädiatrischen Alter auf die Gesamtanzahl an GD-Patienten. Hierbei ergibt sich eine Anzahl von 15 GD1-Patienten mit einem Lebensalter von <18 Jahren (Untergrenze) [99]. Der Publikation von Žnidar et al. (2014) ist zu entnehmen, dass von insgesamt 335 GD-Patienten in Deutschland 35 GD-Patienten der pädiatrischen Population zuzuordnen sind. Unter Berücksichtigung eines Anteils von 94 % für GD1-Patienten [8, 9] und der Extrapolation auf die Gesamtanzahl von 350 GD-Patienten in Deutschland gemäß aktuellster Angabe der GGD [98], errechnet sich eine Anzahl von maximal 34 pädiatrischen GD1-Patienten (Obergrenze). Die Berechnung ist der beigefügten Excel-Datei [99] zu entnehmen (vgl. Schritt 1 und 2). Entsprechend kann die **Prävalenz in Deutschland auf 15 – 34 Patienten mit GD1 in der pädiatrischen Population** geschätzt werden. Somit ergibt sich basierend auf 14.480.900 Minderjährigen Einwohnern gemäß dem vorausberechneten Bevölkerungsstand (Variante G2L2W2) für das Jahr 2024 [100] eine **Prävalenzrate von 0,10 – 0,24 Patienten pro 100.000 Minderjährigen Einwohnern** in der deutschen Gesamtbevölkerung [99].

Diese verhältnismäßig große Spanne könnte zunächst darauf zurückzuführen sein, dass hinsichtlich der nicht an der Umfrage von Niederau et al. (2023) [97] teilnehmenden Gaucher-Expertenzentren Unklarheiten bestehen, inwieweit der Anteil pädiatrischer Patienten für alle Zentren repräsentativ ist. Weiterhin geht aus der Publikation von Žnidar et al. (2014) [89] nicht hervor, wie die GGD ihre berichteten Patientenzahlen abgeleitet hat. Abschließend bestehen Unsicherheiten aufgrund der Diskrepanz in den Erhebungszeiträumen der beiden Umfragen. Durch die Bildung einer Spanne, basierend auf den extrapolierten Angaben der Umfrage von Niederau et al. (2023) [97] in der Untergrenze und der EGA-Umfrage aus der Publikation von Žnidar et al. (2014) [89] in der Obergrenze, finden die Limitationen der Veröffentlichungen Berücksichtigung. Die Berechnung ist der beigefügten Excel-Datei für die entsprechenden Modulabschnitte zu entnehmen [99].

Obgleich diese Spanne der bestmöglichen Schätzung entspricht, verbleiben auch an dieser Stelle Unsicherheiten, welche auf die Erkrankung selbst zurückzuführen sind. So erleben GD-Patienten trotz der Verfügbarkeit von Diagnosealgorithmen und präziser, minimal-invasiver Diagnosetests (wie z. B. Enzymtests für periphere weiße Blutkörperchen) aufgrund der zu Krankheitsbeginn unspezifischen Symptome, der heterogenen Krankheitsausprägung sowie möglicher Differenzialdiagnosen (siehe Abschnitt 3.2.1) häufig erhebliche diagnostische

Verzögerungen [7, 35, 101]. Die mediane Verzögerung vom Eintreten der ersten Symptome bis zur Diagnose liegt auf Basis mehrerer Studien bei >7 Jahren, wobei diesbezüglich eine hohe Variabilität vorliegt. Demnach existiert eine Dunkelziffer an symptomatischen pädiatrischen Patienten, welche erst im Erwachsenenalter eine Diagnose für GD erhalten. Auf der anderen Seite herrschen in der pädiatrischen Population Unsicherheiten hinsichtlich der Differenzierung von GD1 und GD3, da sich die Typen zu Krankheitsbeginn oftmals ähneln und eine Manifestation der neuronopathischen Symptomatik der GD3 häufig erst im späteren Krankheitsverlauf eintritt [11, 20], wodurch davon auszugehen ist, dass ein Teil der Patienten zunächst eine Fehldiagnose für GD1 erhält.

Alters- und Geschlechtsspezifische Unterschiede

Hinsichtlich altersspezifischer Unterschiede ist im Gegensatz zu vielen anderen Erkrankungen bei der GD nicht nur der Zeitpunkt des Symptombeginns, sondern vielmehr der Zeitpunkt der Diagnosestellung maßgebend. Aus einer Publikation von Charrow et al. (2000) [8] geht hervor, dass von 1.141 Patienten im ICGG-Register, 49 % im Alter zwischen 0 – 10 Jahren und 17 % im Alter zwischen 11 – 20 Jahren diagnostiziert wurden. Dabei ist jedoch hervorzuheben, dass sich diese Verteilung aufgrund von Fortschritten in der Diagnosestellung hingehend zu einer früheren Diagnose verschoben haben könnte. Gemäß den Publikationen von Niederau et al. (2023) [97] (17 minderjährige Patienten von 257 GD-Patienten) und Žnidar et al. (2014) [89] (35 minderjährige Patienten von 335 GD-Patienten) liegt der Anteil der pädiatrischen Patienten in Deutschland bei 6,6 – 10,4 %. Demgegenüber sind für die GD in der Literatur keine geschlechtsspezifischen Unterschiede beschrieben, wodurch davon ausgegangen werden kann, dass die Erkrankung bei Patienten männlichen und weiblichen Geschlechts annähernd gleich häufig auftritt [86].

Geben Sie nachfolgend an, ob und, wenn ja, welche wesentlichen Änderungen hinsichtlich Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland innerhalb der nächsten 5 Jahre zu erwarten sind. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch die Angabe von Quellen.

Bei der Abschätzung der Prävalenz- und Inzidenzentwicklung innerhalb der nächsten 5 Jahre sind mehrere Faktoren zu berücksichtigen. An erster Stelle ist festzuhalten, dass die GD eine genetische Erkrankung ist, welche dementsprechend nicht von Umweltfaktoren beeinflusst wird. Hinsichtlich der Diagnosestellung finden sich in der Literatur keine Hinweise, dass in den nächsten Jahren eine Verbesserung zu erwarten ist (z. B. ist die Einführung eines Neugeborenen-Screenings bis dato nicht geplant). Es kann daher davon ausgegangen werden, dass sich der Anteil der tatsächlich diagnostizierten und damit behandelbaren Patienten nicht wesentlich verändern wird. Somit ist für eine Abschätzung der Prävalenz- und Inzidenzentwicklung lediglich die Bevölkerungsentwicklung in Deutschland zu berücksichtigen. Gemäß der Bevölkerungsvorausberechnung des statistischen Bundesamtes (Variante G2L2W2) wird die Anzahl der Einwohner in Deutschland im Alter von

0 – <18 Jahren von derzeit 14.480.900 Einwohnern bis zum Jahr 2029 auf 14.799.300 Einwohnern ansteigen [100] (vgl. Tabelle 3-8). Dies entspricht einem Wachstum von lediglich etwa 2,2 %, sodass insbesondere unter Berücksichtigung der sehr geringen Anzahl an GD-Patienten von konstanten Inzidenz- und Prävalenzraten innerhalb der nächsten fünf Jahre auszugehen ist.

Tabelle 3-8: Bevölkerungsvorausberechnung des statistischen Bundesamtes für 0 – 17-Jährige in den Jahren 2024 – 2029 (Variante G2L2W2)

Alter	Anzahl der Einwohner im jeweiligen Jahr					
	2024	2025	2026	2027	2028	2029
unter 1 Jahr	770.200	773.300	775.400	776.300	776.300	775.400
1-Jährige	772.400	776.300	779.100	780.900	781.500	781.200
2-Jährige	770.100	778.100	781.800	784.300	785.900	786.200
3-Jährige	823.300	775.700	783.500	786.900	789.200	790.500
4-Jährige	813.400	828.900	781.100	788.600	791.800	793.800
5-Jährige	822.400	818.900	834.100	786.100	793.400	796.300
6-Jährige	837.100	827.100	823.300	838.300	790.100	797.200
7-Jährige	846.000	842.500	832.300	828.300	843.000	794.600
8-Jährige	853.000	851.800	848.000	837.600	833.300	847.800
9-Jährige	828.800	858.900	857.500	853.500	842.700	838.200
10-Jährige	820.700	834.600	864.400	862.800	858.500	847.500
11-Jährige	793.400	826.400	840.100	869.700	867.700	863.200
12-Jährige	791.500	799.000	831.800	845.200	874.500	872.300
13-Jährige	774.200	796.800	804.000	836.600	849.800	878.800
14-Jährige	791.400	779.400	801.800	808.700	841.100	854.100
15-Jährige	780.000	797.100	784.700	806.900	813.600	845.700
16-Jährige	799.500	786.600	803.300	790.700	812.500	818.900
17-Jährige	793.500	805.700	792.500	809.000	796.100	817.600
Gesamt	14.480.900	14.557.100	14.618.700	14.690.400	14.741.000	14.799.300

Quelle: modifiziert nach Statistisches Bundesamt (Destatis) (2024)

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-9 die Anzahl der Patienten in der GKV an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel in dem Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation). Die Angaben sollen sich auf einen Jahreszeitraum beziehen. Berücksichtigen Sie auch, dass das zu bewertende Arzneimittel ggf. an bisher nicht therapierten Personen zur Anwendung kommen kann; eine lediglich auf die bisherige Behandlung begrenzte Beschreibung der Zielpopulation kann zu einer Unterschätzung der Zielpopulation führen. Bitte beachten Sie hierzu auch die

weiteren Hinweise unter Kapitel 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu.

Generell sollen für die Bestimmung des Anteils der Versicherten in der GKV Kennzahlen der Gesetzlichen Krankenversicherung basierend auf amtlichen Mitgliederstatistiken verwendet werden (www.bundesgesundheitsministerium.de).

Tabelle 3-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)
Eliglustat (Cerdelga®) ^b	10 – 33	8 – 29
^a Anzahl der Patienten in der GKV ermittelt unter Verwendung eines GKV-Anteils von 87,7 %.		
^b Anzahl der Patienten in der Zielpopulation des zu bewertenden Anwendungsgebiets (pädiatrische Indikation).		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-9 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel-Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. Alle Annahmen und Kalkulationsschritte sind darzustellen und zu begründen. Die Berechnungen müssen auf Basis dieser Angaben nachvollzogen werden können. Machen Sie auch Angaben zur Unsicherheit, z. B. Angabe einer Spanne.

Anwendungsgebiet von Eliglustat

Eliglustat (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 ERT stabilisiert und CYP2D6 PMs, IMs oder EMs sind [40].

Beschreibung des epidemiologischen Modells zur Herleitung der Zielpopulation

Die Zielpopulation von Eliglustat ist entsprechend dem zugelassenen Anwendungsgebiet durch folgende Eigenschaften charakterisiert:

- Patienten mit GD1
- Alter von 6 – 17 Jahren
- Körpergewicht ≥ 15 kg
- CYP2D6 PMs, IMs oder EMs
- Stabilisiert mit einer ERT

Demnach umfasst die Zielpopulation von Eliglustat nur einen Teil der insgesamt an GD1 erkrankten Patienten. Zur Herleitung der Größe der (GKV-)Zielpopulation wurde ein epidemiologisches Modell aufgestellt, dessen Berechnungsschritte in Abbildung 3-5 zusammenfassend dargestellt sind und nachfolgend im Detail erläutert werden. Die Eingrenzung auf ein Körpergewicht von ≥ 15 kg bleibt im Modell unberücksichtigt, da entsprechend der Veröffentlichung des Robert Koch-Instituts (RKI) zu Referenzperzentilen für anthropometrische Maßzahlen und Blutdruck aus der Studie zur Gesundheit von Kindern und Jugendlichen in Deutschland (KiGGS) [102] nicht davon auszugehen ist, dass ein relevanter Anteil der Patienten dadurch ausgeschlossen wird. So ist das 3. Perzentil des Körpergewichts bei Jungen im Alter von 6 Jahren mit 17,15 kg und bei Mädchen im Alter von 6 Jahren mit 16,78 kg angegeben. Weiterhin ist davon auszugehen, dass zum aktuellen Zeitpunkt alle diagnostizierten pädiatrischen Patienten mit einer ERT stabilisiert sind, sodass die Vorbehandlung der Patienten ebenfalls keine Berücksichtigung findet.

Für die im epidemiologischen Modell herangezogenen Zahlenwerte wurden Daten aus verschiedenen Publikationen zusammengetragen. Zur Berücksichtigung der zugrundeliegenden Unsicherheiten werden für die einzelnen Schritte, soweit möglich, Spannen für die ermittelten Anteile verwendet und als Ober- und Untergrenze dargestellt. Die genauen Berechnungsschritte sind der beigefügten Excel-Datei für die entsprechenden Modulabschnitte zu entnehmen [99].



Abbildung 3-5: Epidemiologisches Modell zur Herleitung der Anzahl an Patienten in der Zielpopulation des zu bewertenden Anwendungsgebiets

Abkürzungen: CYP2D6: Cytochrom-P450 Typ 2D6; EMs: Schnelle Metabolisierer (*Extensive Metabolisers*); GD1: Morbus Gaucher (Gaucher Erkrankung, *Gaucher's Disease*) Typ 1; GGD: Gaucher Gesellschaft Deutschland e. V.; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; IMs: Intermediäre Metabolisierer (*Intermediate Metabolisers*); PMs: Langsame Metabolisierer (*Poor Metabolisers*)

Schritt 1: Anzahl pädiatrischer Patienten mit GD1 in Deutschland

Wie in Abschnitt 3.2.3 ausführlich erläutert wurde, wird für die Bestimmung der Anzahl pädiatrischer Patienten mit GD1 in Deutschland für die Untergrenze die von Niederau et al. (2023) [97] durchgeführte Umfrage herangezogen. An der Umfrage haben 11 der insgesamt 19 ermittelten in Deutschland ansässigen Gaucher-Expertenzentren teilgenommen. Als Expertenzentren wurden Arztpraxen und Kliniken definiert, die mehrere GD-Patienten behandeln und anhand von Tagungen, wissenschaftlicher Literatur und auf Basis der

Bekanntheit unter den Autoren sowie den anderen Expertenzentren ermittelt wurden. Insgesamt wurden von der Umfrage 257 Patienten mit GD erfasst. Unter diesen 257 Patienten konnten 17 pädiatrische Patienten identifiziert werden, von denen 11 Patienten eine GD1 aufwiesen. Für die Obergrenze wird die EGA-Umfrage aus der Publikation von Žnidar et al. (2014) [89] herangezogen, in der die GGD angab, dass in Deutschland 35 pädiatrische Patienten mit GD leben. Zur Herleitung der Anzahl von Patienten mit GD1 wird ein Anteil von 94 % zugrunde gelegt (vgl. Abschnitt 3.2.3), woraus sich in der Obergrenze eine Anzahl von 33 GD1-Patienten in der pädiatrischen Population ergibt.

Somit wird als Grundlage für die Berechnung der Anzahl an Patienten in der Zielpopulation im ersten Schritt eine Spanne von **11 – 33 pädiatrischen Patienten mit GD1 in Deutschland** berücksichtigt.

Schritt 2: Extrapolierte Gesamtzahl pädiatrischer Patienten mit GD1

In der Umfrage von Niederau et al. (2023) [97] wurden aufgrund der unvollständigen Teilnahme der identifizierten Gaucher-Expertenzentren lediglich 257 GD-Patienten erfasst, allerdings wird die Gesamtanzahl an GD-Patienten in Deutschland vom Vorstandsvorsitzenden der GGD mit 350 angegeben [98]. Daher wird im zweiten Berechnungsschritt zur Bestimmung der Untergrenze die Anzahl von 11 pädiatrischen Patienten aus Schritt 1 (von insgesamt 257 erfassten GD-Patienten) auf die Gesamtzahl von 350 Patienten mit GD in Deutschland extrapoliert.

Gleichartig erfolgt auch bei der Herleitung der Obergrenze anhand der Publikation von Žnidar et al. (2014) [89], bei der die Gesamtanzahl an GD-Patienten in Deutschland mit 335 angegeben wurde, eine Extrapolation der 33 pädiatrischen Patienten mit GD1 aus Schritt 1 auf die Gesamtanzahl von 350 GD-Patienten gemäß der aktuellsten Angabe der GGD.

Demnach ergibt sich, dass in Deutschland schätzungsweise **insgesamt zwischen 15 – 34 pädiatrische Patienten** von der GD1 betroffen sind.

Schritt 3: Pädiatrische Patienten im Alter von 6 – 17 Jahren

Im dritten Berechnungsschritt erfolgt eine Eingrenzung der Patientenzahl auf die Alterspopulation der 6 – 17-Jährigen, die entsprechend dem zu bewertenden Anwendungsgebiet festgelegt ist. Aus der Bevölkerungsvorausberechnung des statistischen Bundesamtes (Variante G2L2W2) ergibt sich für das Jahr 2024 [100], dass 67,0 % der Minderjährigen in Deutschland dieser Alterspopulation zuzuordnen sind (vgl. Tabelle 3-10). Angerechnet auf die Anzahl von 15 pädiatrischen Patienten in der Untergrenze resultieren potenziell 10 Patienten in der Alterspopulation von 6 – 17 Jahren. Allerdings ist davon auszugehen, dass aufgrund der teilweise erst später eintretenden Symptomatik und der beschriebenen diagnostischen Verzögerungen (siehe Abschnitt 3.2.3) voraussichtlich nur ein geringer Anteil der Patienten vor dem 6. Lebensjahr diagnostiziert wird, sodass diese Patientenzahl eine Untergrenze für die Größe der Zielpopulation darstellt. Für die Obergrenze

wird hingegen die Annahme getroffen, dass alle im zweiten Berechnungsschritt hergeleiteten Patienten in die Alterspopulation der 6 – 17-Jährigen fallen, um die Unsicherheiten hinsichtlich des Zeitpunkts der Diagnosestellung zu berücksichtigen.

Insgesamt ergibt sich somit eine Spanne von **10 – 34 Patienten** im **Alter** von **6 – 17 Jahren** mit GD1 in Deutschland.

Tabelle 3-10: Bevölkerungsvorausberechnung des statistischen Bundesamtes für 6 – 17-Jährige im Jahr 2024 (Variante G2L2W2)

Alter	Anzahl der Einwohner im Jahr 2024
unter 1 Jahr	770.200
1-Jährige	772.400
2-Jährige	770.100
3-Jährige	823.300
4-Jährige	813.400
5-Jährige	822.400
6-Jährige	837.100
7-Jährige	846.000
8-Jährige	853.000
9-Jährige	828.800
10-Jährige	820.700
11-Jährige	793.400
12-Jährige	791.500
13-Jährige	774.200
14-Jährige	791.400
15-Jährige	780.000
16-Jährige	799.500
17-Jährige	793.500
Gesamt (0 – 17 Jahre)	14.480.900
Gesamt (6 – 17 Jahre)	9.709.100
Anteil der Minderjährigen im Alter von 6 – 17 Jahren an der gesamten minderjährigen Bevölkerung in Deutschland	67,0 %
Quelle: modifiziert nach Statistisches Bundesamt (Destatis) (2024)	

Schritt 4: Patienten mit CYP2D6-Metabolisierungsstatus gemäß Anwendungsgebiet (PMs, IMs oder EMs)

Der Abbau von Eliglustat wird primär über CYP2D6 katalysiert [40, 41], wodurch Arzneimittelinteraktionen oder Polymorphismen, welche die Aktivität von CYP2D6 beeinflussen, einen relevanten Einfluss auf die Pharmakokinetik des Wirkstoffs haben. Im Anwendungsgebiet von Eliglustat sind demnach nur Patienten eingeschlossen, die bezüglich der mittels Genotypisierung bestimmten CYP2D6-Polymorphismen PMs, IMs oder EMs sind. Demgegenüber ist die Anwendung von Eliglustat für URMs sowie für Patienten mit unklarem CYP2D6-Metabolisierungsstatus nicht indiziert [40].

CYP2D6 zeichnet sich gegenüber anderen CYP-Enzymen durch eine 10 – 50-fach höhere Variabilität der Enzymaktivität aus. Der zentrale Faktor dieser Variabilität sind pharmakogenetisch bedingte Aktivitätsveränderungen [103]. So ist CYP2D6 eines der wichtigsten polymorphen Gene, die am Arzneimittelstoffwechsel beteiligt sind [104]. Es wurden bisher über 100 Stern-Allele beschrieben, wobei jedem Allel auf der Grundlage seiner Funktion ein Aktivitätswert von 0 bis 1 zugewiesen werden kann, der wiederum regelhaft zur Bestimmung des CYP2D6-Metabolisierungsstatus verwendet wird [105]. Aufgrund der Abhängigkeit vom Genotyp sind deutliche regionale und ethnische Unterschiede für die Prävalenz der verschiedenen Klassen des CYP2D6-Metabolisierungsstatus beschrieben [104, 105]. Für Europa respektive Westeuropa kann davon ausgegangen werden, dass zwischen 2,0 – 5,5 % der Patienten als URMs einzustufen sind [106-108]. Gleichartig deckt sich diese Spanne mit den berichteten Anteilen von 3,5 – 4,3 %, die in Veröffentlichungen zu deutschen Patientenkollektiven ermittelt wurden [109-112]. Weiterhin geht aus den Publikationen hervor, dass zwischen 7 – 9,6 % der Patienten als PMs identifiziert wurden. Zusammen mit der angegebenen Spanne für URMs ergibt sich somit, dass zwischen 86,1 – 89,5 % der Patienten als IMs oder EMs einzustufen sind. Für den Anteil an Patienten mit unklarem CYP2D6-Metabolisierungsstatus konnten hingegen keine Publikationen identifiziert werden. Es kann jedoch davon ausgegangen werden, dass der CYP2D6-Metabolisierungsstatus bei fast allen Patienten mit den verfügbaren Methoden zur Genotypisierung bestimmt werden kann. Daher wird der Anteil im vorliegenden Dossier auf weniger als 1 % geschätzt und bei der Berechnung der Anzahl der Patienten in der Zielpopulation nicht berücksichtigt. Insgesamt kann der Anteil der Patienten, die bezüglich des CYP2D6-Metabolisierungsstatus PMs, IMs oder EMs sind, somit ausschließlich durch Angaben zu den Anteilen der URMs abgeleitet werden. Demnach wird im vierten Berechnungsschritt basierend auf Angaben zu deutschen Patientenkollektiven angenommen, dass 95,7 – 96,5 % der Patienten als PMs, IMs oder EMs einzustufen sind und diese Anteile für die Berechnung der Anzahl an Patienten in der Zielpopulation für das zu bewertende Anwendungsgebiet herangezogen werden, wohingegen 3,5 – 4,3 % der Patienten URMs sind und damit nicht vom zu bewertenden Anwendungsgebiet umfasst werden.

Entsprechend ergibt sich eine Anzahl von **10 – 33 Patienten** im Alter von 6 – 17 Jahren mit GD1 in Deutschland, die hinsichtlich ihres **CYP2D6-Metabolisierungsstatus PMs, IMs oder EMs** sind.

Schritt 5: Patienten in der GKV

Das Bundesministerium für Gesundheit (BMG) gibt in seiner aktuellen Veröffentlichung für das Jahr 2023 eine Zahl von 74.256.932 GKV-Versicherten an [113]. Basierend auf einer Anzahl von 84.669.326 Einwohnern in der deutschen Gesamtbevölkerung gemäß statistischem Bundesamt [114], beträgt der Anteil GKV-Versicherter 87,7 %. Unter der Annahme eines konsistenten Anteils von GKV-Versicherten an der Gesamtbevölkerung für das Jahr 2024 und eines vergleichbaren Anteils in der Altersgruppe von 6 – 17 Jahren ergibt sich durch Einbeziehung des Anteils von 87,7% auf die Patientenzahlen der Ober- und Untergrenze aus Schritt 3 eine Spanne von **8 – 29 Patienten** im Alter von 6 – 17 Jahren mit GD1 in Deutschland, die in der **GKV versichert** sind.

Zusammenfassung

Insgesamt ergibt sich für Deutschland eine Anzahl von 10 – 33 Patienten in der Zielpopulation im zu bewertenden Anwendungsgebiet, von denen 8 – 29 Patienten in der GKV versichert sind. Ausgangspunkt der Herleitung sind die Publikationen von Niederau et al. (2023) [97] und von Žnidar et al. (2014) [89], wobei im Weiteren die Gesamtanzahl an GD-Patienten in Deutschland, das Alter der Patienten sowie der CYP2D6-Metabolisierungsstatus berücksichtigt wurden. Eine Übersicht über die Berechnung der GKV-Zielpopulation ist nachfolgend in Tabelle 3-11 dargelegt. Die genauen Berechnungsschritte sind der beigefügten Excel-Datei für die entsprechenden Modulabschnitte zu entnehmen [99].

Tabelle 3-11: Berechnung der Anzahl an Patienten in der GKV-Zielpopulation im zu bewertenden Anwendungsgebiet

Berechnungsschritt	Anteil		Patientenzahl	
	UG	OG	UG	OG
Schritt 1: Anzahl pädiatrischer Patienten mit GD1 in Deutschland	-	-	11	33
Schritt 2: Extrapolierte Gesamtzahl pädiatrischer Patienten mit GD1	136,2 %	104,5 %	15	34
Schritt 3: Pädiatrische Patienten im Alter von 6 – 17 Jahren	67,0 %	100 %	10	34
Schritt 4: Patienten mit CYP2D6-Metabolisierungsstatus gemäß Anwendungsgebiet (PMs, IMs oder EMs)	95,7 %	96,5 %	10	33
Schritt 5: Patienten in der GKV	87,7 %	87,7 %	8	29
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; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; IMs: Intermediäre Metabolisierer (<i>Intermediate Metabolisers</i>); OG: Obergrenze; PMs: Langsame Metabolisierer (<i>Poor Metabolisers</i>); UG: Untergrenze Hinweis: Dargestellt sind die gerundeten Zahlenwerte. Die exakten Zahlenwerte sind der beigefügten Excel-Datei zu entnehmen [99].				

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-12 die Anzahl der Patienten an, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, und zwar innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht. Die hier dargestellten Patientengruppen sollen sich unmittelbar aus der Nutzenbewertung in Modul 4 ergeben. Ziehen Sie hierzu die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 heran und differenzieren Sie ggf. zwischen Patientengruppen mit unterschiedlichem Ausmaß des Zusatznutzens. Fügen Sie für jede Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-12: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Eliglustat (Cerdelga®) Pädiatrische Indikation	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

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-12 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.

Im Abschnitt 3.2.4 wurde die Größe der GKV-Zielpopulation mittels eines epidemiologischen Modells hergeleitet. Für Eliglustat ist in der pädiatrischen Indikation im Rahmen der Nutzenbewertung in der Gesamtschau aller betrachteten patientenrelevanten Endpunkte ein nicht quantifizierbarer Zusatznutzen abzuleiten. Die der Nutzenbewertung zugrunde liegenden patientenrelevanten Endpunkte sind in Modul 4 B des vorliegenden Dossiers dargestellt.

3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Sollten keine offiziellen Quellen verfügbar sein, sind umfassende Informationen zum methodischen Vorgehen bei der Datengewinnung und Auswertung erforderlich (u. a. Konkretisierung der Fragestellung, Operationalisierungen, Beschreibung der Datenbasis [u. a. Umfang und Ursprung der Datenbasis, Erhebungsjahr/e, Ein- und Ausschlusskriterien], Patientenrekrutierung, Methode der Datenauswertung, Repräsentativität), die eine Beurteilung der Qualität und Repräsentativität der epidemiologischen Informationen erlauben. Bitte orientieren Sie sich im Falle einer Sekundärdatenanalyse an den aktuellen Fassungen der Leitlinien Gute Praxis

Sekundärdatenanalyse und Guter Epidemiologischer Praxis sowie an STROSA, dem Berichtsformat für Sekundärdatenanalysen.

Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/ Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten bzw. Publikationen berücksichtigt bzw. aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.

Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.1 und 3.2.2

Für die Beschreibung der Erkrankung und die Darstellung des therapeutischen Bedarfs wurden Originalartikel und Übersichtsarbeiten zur GD im Allgemeinen sowie für die pädiatrische Indikation im Speziellen herangezogen. Hierzu wurde eine orientierende Literaturrecherche in der medizinischen Datenbank PubMed durchgeführt. Es wurde der Suchbegriff „Gaucher“ verwendet und ggf. mit „pediatric“ oder „children“ verknüpft. Zudem wurden die für das Anwendungsgebiet relevanten Fachinformationen herangezogen [40, 52, 53].

Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.3 bis 3.2.5

Zur Herleitung der Inzidenz und Prävalenz wurde eine orientierende Literaturrecherche in der medizinischen Datenbank PubMed durchgeführt. Es wurde der Suchbegriff „Gaucher“ mit „prevalence“, „incidence“ oder „epidemiology“ verknüpft. Weiterhin wurden öffentliche Quellen des Orphanets hinzugezogen [9] und es erfolgte eine Datenabfrage beim ICGG-Register [82]. Für die Prognose der Inzidenz und Prävalenz wurde die Bevölkerungsvorausberechnung des statistischen Bundesamtes herangezogen [100].

Zu Schritt 1 und 2: Anzahl/extrapolierte Gesamtzahl pädiatrischer Patienten mit GD1 in Deutschland

Die Angaben entstammen den Publikationen von Niederau et al. (2023) [97] und Žnidar et al. (2014) [89], welche im Rahmen der Literaturrecherche identifiziert wurde. Der Anteil an Patienten mit GD1 basiert auf der Publikation von Charrow et al. (2000) [8] und der Orphanet-Berichtsreihe [9]. Weiterhin wurde für die Gesamtzahl an Patienten mit GD ein Interview mit dem Vorstandsvorsitzenden der GGD herangezogen [98].

Zu Schritt 3: Pädiatrische Patienten im Alter von 6 – 17 Jahren

Die Angaben sind der Bevölkerungsvorausberechnung des statistischen Bundesamtes entnommen [100].

Zu Schritt 4: Patienten mit CYP2D6-Metabolisierungsstatus gemäß Anwendungsgebiet (PMs, IMs oder EMs)

Für die Identifizierung des Anteils von Patienten mit entsprechendem CYP2D6-Metabolisierungsstatus wurde eine orientierende Literaturrecherche in der medizinischen Datenbank PubMed durchgeführt. Es wurde der Suchbegriff „CYP2D6“ mit „status“, „ultra“, „frequency“, „Germany“ und/oder „Europe“ verknüpft.

Zu Schritt 5: Patienten in der GKV

Der Anteil der GKV-Versicherten wurde aus den offiziellen Statistiken des BMG [113] und des statistischen Bundesamtes berechnet [114].

3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. 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.
2. Grabowski GA. Gaucher disease and other storage disorders. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2012;2012:13-8.
3. Elstein D, Abrahamov A, Hadas-Halpern I, Zimran A. Gaucher's disease. *Lancet.* 2001;358(9278):324-7.
4. Gupta P, Pastores G. Pharmacological treatment of pediatric Gaucher disease. *Expert Rev Clin Pharmacol.* 2018;11(12):1183-94.
5. Grabowski GA. Phenotype, diagnosis, and treatment of Gaucher's disease. *Lancet.* 2008;372(9645):1263-71.
6. 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.
7. 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.
8. 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.
9. 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].*
10. 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.

11. 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.
12. 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.
13. 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.
14. 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.
15. 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.
16. Horowitz M, Pasmanik-Chor M, Borochowitz Z, Falik-Zaccai T, Heldmann K, Carmi R, et al. Prevalence of glucocerebrosidase mutations in the Israeli Ashkenazi Jewish population. *Hum Mutat*. 1998;12(4):240-4.
17. Grabowski GA. Gaucher disease: gene frequencies and genotype/phenotype correlations. *Genet Test*. 1997;1(1):5-12.
18. Becker JG, Pastores GM, Di Rocco A, Ferraris M, Graber JJ, Sathe S. Parkinson's disease in patients and obligate carriers of Gaucher disease. *Parkinsonism Relat Disord*. 2013;19(1):129-31.
19. Mistry PK, Cappellini MD, Lukina E, Ozsan H, Mach Pascual S, Rosenbaum H, et al. Consensus Conference: A reappraisal of Gaucher disease-diagnosis and disease management algorithms. *Am J Hematol*. 2011;86(1):110-5.
20. Grabowski GA, Zimran A, Ida H. Gaucher disease types 1 and 3: Phenotypic characterization of large populations from the ICGG Gaucher Registry. *Am J Hematol*. 2015;90(Suppl 1):S12-8.
21. Lachmann RH, Grant IR, Halsall D, Cox TM. Twin pairs showing discordance of phenotype in adult Gaucher's disease. *Qjm*. 2004;97(4):199-204.
22. Pastores GM, Weinreb NJ, Aerts H, Andria G, Cox TM, Giral M, et al. Therapeutic goals in the treatment of Gaucher disease. *Semin Hematol*. 2004;41(Suppl 5):4-14.
23. Grabowski GA, Petsko GA, Kolodny EH. Gaucher Disease. *The Online Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease*; 2010. Verfügbar unter: <https://ommbid.mhmedical.com/content.aspx?bookid=2709§ionid=225546056> [Zugriff am: 23.01.2024].
24. 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.
25. 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.
26. Masek BJ, Sims KB, Bove CM, Korson MS, Short P, Norman DK. Quality of life assessment in adults with type 1 Gaucher disease. *Qual Life Res*. 1999;8(3):263-8.

27. Weinreb N, Barranger J, Packman S, Prakash-Cheng A, Rosenbloom B, Sims K, et al. Imiglucerase (Cerezyme) improves quality of life in patients with skeletal manifestations of Gaucher disease. *Clin Genet.* 2007;71(6):576-88.
28. Giraldo P, Solano V, Pérez-Calvo JI, Giralt M, Rubio-Félix D. Quality of life related to type 1 Gaucher disease: Spanish experience. *Qual Life Res.* 2005;14(2):453-62.
29. Carubbi F, Cappellini MD, Fargion S, Fracanzani AL, Nascimbeni F. Liver involvement in Gaucher disease: A practical review for the hepatologist and the gastroenterologist. *Dig Liver Dis.* 2020;52(4):368-73.
30. Bossù G, Pedretti L, Bertolini L, Esposito S. Pediatric Gaucher Disease Presenting with Massive Splenomegaly and Hepatic Gaucheroma. *Children.* 2023;10(5):869.
31. Mikosch P, Hughes D. An overview on bone manifestations in Gaucher disease. *Wien Med Wochenschr.* 2010;160(23-24):609-24.
32. Goker-Alpan O. Therapeutic approaches to bone pathology in Gaucher disease: past, present and future. *Mol Genet Metab.* 2011;104(4):438-47.
33. Hughes D, Cappellini MD, Berger M, Van Droogenbroeck J, de Fost M, Janic D, et al. Recommendations for the management of the haematological and onco-haematological aspects of Gaucher disease. *Br J Haematol.* 2007;138(6):676-86.
34. Weinreb NJ, Charrow J, Andersson HC, Kaplan P, Kolodny EH, Mistry P, et al. Effectiveness of enzyme replacement therapy in 1028 patients with type 1 Gaucher disease after 2 to 5 years of treatment: a report from the Gaucher Registry. *Am J Med.* 2002;113(2):112-9.
35. Mehta A, Belmatoug N, Bembi B, Deegan P, Elstein D, Göker-Alpan Ö, et al. Exploring the patient journey to diagnosis of Gaucher disease from the perspective of 212 patients with Gaucher disease and 16 Gaucher expert physicians. *Mol Genet Metab.* 2017;122(3):122-9.
36. Pession A, Di Rocco M, Venturelli F, Tappino B, Morello W, Santoro N, et al. GAU-PED study for early diagnosis of Gaucher disease in children with splenomegaly and cytopenia. *Orphanet J Rare Dis.* 2023;18(1):151.
37. Mehta A, Kuter DJ, Salek SS, Belmatoug N, Bembi B, Bright J, et al. Presenting signs and patient co-variables in Gaucher disease: outcome of the Gaucher Earlier Diagnosis Consensus (GED-C) Delphi initiative. *Intern Med J.* 2019;49(5):578-91.
38. Dardis A, Michelakakis H, Rozenfeld P, Fumic K, Wagner J, Pavan E, et al. Patient centered guidelines for the laboratory diagnosis of Gaucher disease type 1. *Orphanet J Rare Dis.* 2022;17(1):442.
39. Maas M, van Kuijk C, Stoker J, Hollak CE, Akkerman EM, Aerts JF, et al. Quantification of bone involvement in Gaucher disease: MR imaging bone marrow burden score as an alternative to Dixon quantitative chemical shift MR imaging - initial experience. *Radiology.* 2003;229(2):554-61.
40. Sanofi B. V. Fachinformation Cerdelga® 21 mg/84 mg (Eliglustat). Stand: Dezember 2024. 2024.
41. 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.
42. 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.

43. Mistry P, Germain DP. Therapeutic goals in Gaucher disease. *Rev Med Interne*. 2006;27(Suppl 1):S30-S3.
44. Bembi B, Zambito Marsala S, Sidransky E, Ciana G, Carrozzi M, Zorzon M, et al. Gaucher's disease with Parkinson's disease: clinical and pathological aspects. *Neurology*. 2003;61(1):99-101.
45. Arends M, van Dussen L, Biegstraaten M, Hollak CE. Malignancies and monoclonal gammopathy in Gaucher disease; a systematic review of the literature. *Br J Haematol*. 2013;161(6):832-42.
46. 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.
47. 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.
48. 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.
49. 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.
50. Maas M, Poll LW, Terk MR. Imaging and quantifying skeletal involvement in Gaucher disease. *Br J Radiol*. 2002;75(Suppl 1):A13-24.
51. National Institute of Arthritis and Musculoskeletal and Skin Diseases (NIAMS). Bone Mineral Density Tests: What the Numbers Mean. 2023. Verfügbar unter: <https://www.niams.nih.gov/health-topics/bone-mineral-density-tests-what-numbers-mean> [Zugriff am: 01.10.2024].
52. 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].
53. 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].
54. Shayman JA. Eliglustat Tartrate: Glucosylceramide Synthase Inhibitor Treatment of Type 1 Gaucher Disease. *Drugs Future*. 2010;35(8):613-20.
55. ClinicalTrials.gov. A Study of Eliglustat Tartrate (Genz-112638) in Patients With Gaucher Disease Who Have Reached Therapeutic Goals With Enzyme Replacement Therapy (ENCORE). NCT00943111. 2009. Verfügbar unter: <https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT00943111> [Zugriff am: 01.10.2024].
56. ClinicalTrials.gov. A Study of Eliglustat Tartrate (Genz-112638) in Patients With Gaucher Disease (ENGAGE). NCT00891202. 2009. Verfügbar unter: <https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT00891202> [Zugriff am: 01.10.2024].
57. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). CADTH Common Drug Reviews: Clinical Review Report: Eliglustat (Cerdelga): (Sanofi Genzyme): Indication: Gaucher Disease Type 1. 2017. Verfügbar unter: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK534691/pdf/Bookshelf_NBK534691.pdf [Zugriff am: 01.10.2024].
58. McLenon J, Rogers MAM. The fear of needles: A systematic review and meta-analysis. *J Adv Nurs*. 2019;75(1):30-42.
59. 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].
60. 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].
61. 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].
62. ClinicalTrials.gov. A Study of the Efficacy and Safety of Eliglustat Tartrate (Genz-112638) in Type 1 Gaucher Patients. NCT00358150. 2006. Verfügbar unter: <https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT00358150> [Zugriff am: 01.10.2024].
63. Lukina E, Watman N, Arreguin EA, Banikazemi M, Dragosky M, Iastrebner M, et al. A phase 2 study of eliglustat tartrate (Genz-112638), an oral substrate reduction therapy for Gaucher disease type 1. *Blood*. 2010;116(6):893-9.
64. Lukina E, Watman N, Dragosky M, Lau H, Avila Arreguin E, Rosenbaum H, et al. Outcomes after 8 years of eliglustat therapy for Gaucher disease type 1: Final results from the Phase 2 trial. *Am J Hematol*. 2019;94(1):29-38.
65. Weinreb NJ, Cappellini MD, Cox TM, Giannini EH, Grabowski GA, Hwu WL, et al. A validated disease severity scoring system for adults with type 1 Gaucher disease. *Genet Med*. 2010;12(1):44-51.
66. Mistry PK, Lukina E, Ben Turkia H, Amato D, Baris H, Dasouki M, et al. Effect of oral eliglustat on splenomegaly in patients with Gaucher disease type 1: the ENGAGE randomized clinical trial. *Jama*. 2015;313(7):695-706.
67. Mistry PK, Lukina E, Ben Turkia H, Shankar SP, Baris Feldman H, Ghosn M, et al. Clinical outcomes after 4.5 years of eliglustat therapy for Gaucher disease type 1: Phase 3 ENGAGE trial final results. *Am J Hematol*. 2021;96(9):1156-65.
68. Cox TM, Drelichman G, Cravo R, Balwani M, Burrow TA, Martins AM, et al. Eliglustat compared with imiglucerase in patients with Gaucher's disease type 1 stabilised on enzyme replacement therapy: a phase 3, randomised, open-label, non-inferiority trial. *Lancet*. 2015;385(9985):2355-62.
69. Cox TM, Drelichman G, Cravo R, Balwani M, Burrow TA, Martins AM, et al. Eliglustat maintains long-term clinical stability in patients with Gaucher disease type 1 stabilized on enzyme therapy. *Blood*. 2017;129(17):2375-83.
70. ClinicalTrials.gov. A Study of Eliglustat Tartrate (Genz-112638) in Patients With Gaucher Disease to Evaluate Once Daily Versus Twice Daily Dosing (EDGE). NCT01074944. 2010. Verfügbar unter: <https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT01074944> [Zugriff am: 01.10.2024].
71. Charrow J, Fraga C, Gu X, Ida H, Longo N, Lukina E, et al. Once- versus twice-daily dosing of eliglustat in adults with Gaucher disease type 1: The Phase 3, randomized, double-blind EDGE trial. *Mol Genet Metab*. 2018;123(3):347-56.

72. Peterschmitt MJ, Freisens S, Underhill LH, Foster MC, Lewis G, Gaemers SJM. Long-term adverse event profile from four completed trials of oral eliglustat in adults with Gaucher disease type 1. *Orphanet J Rare Dis.* 2019;14(1):128.
73. Nabizadeh A, Amani B, Kadivar M, Toroski M, Asl AA, Bayazidi Y, et al. The Clinical Efficacy of Imiglucerase versus Eliglustat in Patients with Gaucher's Disease Type 1: A Systematic Review. *J Res Pharm Pract.* 2018;7(4):171-7.
74. Pleat R, Cox TM, Burrow TA, Giraldo P, Goker-Alpan O, Rosenbloom BE, et al. Stability is maintained in adults with Gaucher disease type 1 switched from velaglucerase alfa to eliglustat or imiglucerase: A sub-analysis of the eliglustat ENCORE trial. *Mol Genet Metab Rep.* 2016;9:25-8.
75. Ibrahim J, Underhill LH, Taylor JS, Angell J, Peterschmitt MJ. Clinical response to eliglustat in treatment-naïve patients with Gaucher disease type 1: Post-hoc comparison to imiglucerase-treated patients enrolled in the International Collaborative Gaucher Group Gaucher Registry. *Mol Genet Metab Rep.* 2016;8:17-9.
76. Mistry P, Amato D, Dasouki M, Packman S, Pastores G, Assouline S, et al. ENGAGE — A phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled, multi-center study to investigate the efficacy and safety of eliglustat in adults with Gaucher disease type 1: Results after 18 months. *Molecular Genetics and Metabolism.* 2015;114:S81-S2.
77. ClinicalTrials.gov. International Collaborative Gaucher Group (ICGG) Gaucher Disease Registry & Pregnancy Sub-registry. NCT00358943. 1991. Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT00358943> [Zugriff am: 01.10.2024].
78. Weinreb NJ, Kaplan P. The history and accomplishments of the ICGG Gaucher registry. *Am J Hematol.* 2015;90(Suppl 1):S2-5.
79. Leonart LP, Fachi MM, Böger B, Silva MRD, Szpak R, Lombardi NF, et al. A Systematic Review and Meta-analyses of Longitudinal Studies on Drug Treatments for Gaucher Disease. *Ann Pharmacother.* 2023;57(3):267-82.
80. Mistry PK, Balwani M, Charrow J, Kishnani P, Niederau C, Underhill LH, et al. Real-world effectiveness of eliglustat in treatment-naïve and switch patients enrolled in the International Collaborative Gaucher Group Gaucher Registry. *Am J Hematol.* 2020;95(9):1038-46.
81. Mistry PK, Balwani M, Charrow J, Lorber J, Niederau C, Carwile JL, et al. Long-term effectiveness of eliglustat treatment: A real-world analysis from the International Collaborative Gaucher Group Gaucher Registry. *Am J Hematol.* 2024;99(8):1500-10.
82. International Collaborative Gaucher Group (ICGG). Data Analysis Request Report. ICGG Gaucher Registry DAR Committee. Information on Gaucher population in Europe, UK, Italy, France, and Germany 6 to <18 years of age. 2024.
83. International Collaborative Gaucher Group (ICGG). Data Analysis Request Report. ICGG Gaucher Registry DAR Committee. Information on Gaucher population in Europe, UK, Italy, France, and Germany <18 years of age. 2024.
84. International Collaborative Gaucher Group (ICGG). Data Analysis Request Report. ICGG Gaucher Registry DAR Committee. Information on Gaucher population in Europe, UK, Italy, France, and Germany <99 years of age. 2024.
85. Castillon G, Chang SC, Moride Y. Global Incidence and Prevalence of Gaucher Disease: A Targeted Literature Review. *J Clin Med.* 2023;12(1):85.
86. 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.

87. Burlina A, Polo G, Gueraldi D, Rubert L, Cazzorla C, Giuliani A, et al. High incidence of Gaucher disease in northeast Italy: Results from lysosomal newborn screening. *Molecular Genetics and Metabolism*. 2019;129(2):S36.
88. Burlina AB, Polo G, Salviati L, Duro G, Zizzo C, Dardis A, et al. Newborn screening for lysosomal storage disorders by tandem mass spectrometry in North East Italy. *J Inher Metab Dis*. 2018;41(2):209-19.
89. Žnidar I, Collin-Histed T, Niemeyer P, Parkkinen J, Lauridsen AG, Zariņa S, et al. The European Gaucher Alliance: a survey of member patient organisations' activities, healthcare environments and concerns. *Orphanet J Rare Dis*. 2014;9:134.
90. Bucerzan S, AlKhrouz C, Nascu I, Zimmerman A, Popp R, Lazea C, et al. OC-87 Gaucher disease in romania–baseline characteristics, specific diagnosis. treatment and outcome. *Arch Dis Child*. 2017;102(Suppl 2):A34-A5.
91. Movsisyan GB, Gundobina OS, Namazova-Baranova LS, Savostyanov KV, Pushkov AA, Chernikov VV, et al. P234 Demographic, clinical and genetic characteristics of children with Gaucher disease: The data of paediatric registry in Russia. *Arch Dis Child*. 2017;102(Suppl 2):A125.
92. Hult M, Darin N, von Döbeln U, Månsson JE. Epidemiology of lysosomal storage diseases in Sweden. *Acta Paediatr*. 2014;103(12):1258-63.
93. Mechtler TP, Stary S, Metz TF, De Jesús VR, Greber-Platzer S, Pollak A, et al. Neonatal screening for lysosomal storage disorders: feasibility and incidence from a nationwide study in Austria. *Lancet*. 2012;379(9813):335-41.
94. Wittmann J, Karg E, Turi S, Legnini E, Wittmann G, Giese AK, et al. Newborn screening for lysosomal storage disorders in hungary. *JIMD Rep*. 2012;6:117-25.
95. Stirnemann J, Hamroun D, Bengherbia M, Yousfi K, Berger J, Brassier A, et al. 35 The French Gaucher Disease Registry: Clinical characteristics, complications and treatment of 616 patients. *Molecular Genetics and Metabolism*. 2016;2(117):S25-S6.
96. Wang M, Li F, Zhang J, Lu C, Kong W. Global Epidemiology of Gaucher Disease: an Updated Systematic Review and Meta-analysis. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2023;45(4):181-8.
97. Niederau C, Regenbogen C, Fruehauf HM, Merkel M, Ziaqaki A, Mengel E, et al. Management, vaccination status and COVID-19 morbidity of patients with Gaucher disease in Germany during the COVID-19 pandemic. *Z Gastroenterol*. 2023;61(4):375-80.
98. seltenkrankheiten.de. Morbus Gaucher: Vielfältige Symptome erschweren die Diagnose. 0000. Verfügbar unter: <https://www.seltenkrankheiten.de/krankheitsbilder/morbus-gaucher-vielfaltige-symptome-erschweren-die-diagnose/> [Zugriff am: 01.10.2024].
99. Sanofi-Aventis Deutschland GmbH. Berechnung zur Epidemiologie und Zielpopulation von Eliglustat (Cerdelga®). 2024.
100. Statistisches Bundesamt (Destatis). Datenbankabfrage: Vorausberechneter Bevölkerungsstand: Deutschland, Stichtag, Varianten der Bevölkerungsvorausberechnung, Geschlecht, Altersjahre. 2024. Verfügbar unter: <https://www-genesis.destatis.de/genesis/online?operation=statistic&levelindex=0&levelid=1706614768428&code=12421#abreadcrumb> [Zugriff am: 01.10.2024].
101. Nalysnyk L, Rotella P, Simeone JC, Hamed A, Weinreb N. Gaucher disease epidemiology and natural history: a comprehensive review of the literature. *Hematology*. 2017;22(2):65-73.

102. Robert Koch-Institut (RKI). Referenzperzentile für anthropometrische Maßzahlen und Blutdruck aus der Studie zur Gesundheit von Kindern und Jugendlichen in Deutschland (KiGGS). 2013. Verfügbar unter: <https://edoc.rki.de/bitstream/handle/176904/3254/28jWMa04ZjppM.pdf?sequence=1> [Zugriff am: 01.10.2024].
103. Anzenbacher P, Anzenbacherová E. Cytochromes P450 and metabolism of xenobiotics. *Cell Mol Life Sci.* 2001;58(5-6):737-47.
104. Cascorbi I. Pharmacogenetics of cytochrome p4502D6: genetic background and clinical implication. *Eur J Clin Invest.* 2003;33(Suppl 2):17-22.
105. Kane M, Dean L. Eliglustat Therapy and CYP2D6 Genotype. In: Pratt VM, Scott SA, Pirmohamed M, Esquivel B, Kattman BL, Malheiro AJ, editors. *Medical Genetics Summaries*. Bethesda (MD): National Center for Biotechnology Information (US); 2020.
106. Koopmans AB, Braakman MH, Vinkers DJ, Hoek HW, van Harten PN. Meta-analysis of probability estimates of worldwide variation of CYP2D6 and CYP2C19. *Transl Psychiatry.* 2021;11(1):141.
107. Gaedigk A, Sangkuhl K, Whirl-Carrillo M, Klein T, Leeder JS. Prediction of CYP2D6 phenotype from genotype across world populations. *Genet Med.* 2017;19(1):69-76.
108. Ingelman-Sundberg M. Genetic polymorphisms of cytochrome P450 2D6 (CYP2D6): clinical consequences, evolutionary aspects and functional diversity. *Pharmacogenomics J.* 2005;5(1):6-13.
109. Stingl JC, Esslinger C, Tost H, Bilek E, Kirsch P, Ohmle B, et al. Genetic variation in CYP2D6 impacts neural activation during cognitive tasks in humans. *Neuroimage.* 2012;59(3):2818-23.
110. Stamer UM, Musshoff F, Kobilay M, Madea B, Hoefl A, Stuber F. Concentrations of tramadol and O-desmethyltramadol enantiomers in different CYP2D6 genotypes. *Clin Pharmacol Ther.* 2007;82(1):41-7.
111. Sachse C, Brockmüller J, Bauer S, Roots I. Cytochrome P450 2D6 variants in a Caucasian population: allele frequencies and phenotypic consequences. *Am J Hum Genet.* 1997;60(2):284-95.
112. Bertilsson L, Dahl ML, Dalén P, Al-Shurbaji A. Molecular genetics of CYP2D6: clinical relevance with focus on psychotropic drugs. *Br J Clin Pharmacol.* 2002;53(2):111-22.
113. Bundesministerium für Gesundheit (BMG). Gesetzliche Krankenversicherung - Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand, Jahresdurchschnitt 2023 (Stand: 7. Mai 2024). 2024. Verfügbar unter: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statis-tiken/GKV/Mitglieder_Versicherte/KM1_JD_2023.pdf [Zugriff am: 01.10.2024].
114. Statistisches Bundesamt (Destatis). Datenbankabfrage: Bevölkerung: Deutschland, Stichtag. 2024. Verfügbar unter: <https://www-genesis.destatis.de/genesis//online?operation=table&code=12411-0001&bypass=true&levelindex=0&levelid=1708529078199#abreadcrumb> [Zugriff am: 01.10.2024].

3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Im Abschnitt 3.3 wird an mehreren Stellen gefordert, Spannen anzugeben, wenn dies an den entsprechenden Stellen zutrifft. Mit diesen Spannen ist in den nachfolgenden Tabellen konsequent weiterzurechnen, sodass daraus in Tabelle 3-10 Angaben für Jahrestherapiekosten pro Patient mit einer Unter- und Obergrenze resultieren.

Die Kosten sind sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für alle vom Gemeinsamen Bundesausschuss als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmten Therapien anzugeben.

Therapieabbrüche sind in den Tabellen 3-1 bis 3-10 nicht zu veranschlagen; sie sind im Abschnitt 3.3.6 darzustellen.

3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-13 an, nach welchem Behandlungsmodus (z. B. kontinuierlich, in Zyklen, je Episode, bei Bedarf) das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie eingesetzt werden. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation sowie für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Geben Sie die Anzahl der Behandlungen pro Patient **pro Jahr**, die Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen sowie die daraus resultierenden Behandlungstage **pro Jahr** an. Falls eine Therapie länger als ein Jahr dauert, jedoch zeitlich begrenzt ist, soll zusätzlich die Gesamttherapiedauer angegeben werden. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.*

Zur Ermittlung der Kosten der Therapie müssen Angaben zur Behandlungsdauer auf Grundlage der Fachinformation gemacht werden. Zunächst ist auf Grundlage der Fachinformation zu prüfen, ob es unterschiedliche Behandlungssituationen oder Behandlungsdauern gibt. Mit einer Behandlungssituation ist gemeint, dass für Patienten aufgrund unterschiedlicher Eigenschaften unterschiedliche Behandlungsdauern veranschlagt werden, z. B. 12 Wochen vs. 24 Wochen. Mit Behandlungsdauer ist hier gemeint, dass unabhängig von diesen in der Fachinformation vorgegebenen Patienteneigenschaften eine Spanne der Behandlungsdauer gewählt werden kann, z. B. 12 bis 15 Wochen. Die Angaben sind für jede Behandlungssituation einzeln zu machen. Ist für eine Behandlungssituation keine eindeutige Behandlungsdauer angegeben, sondern eine Zeitspanne, dann ist die jeweilige Unter- und Obergrenze anzugeben und bei den weiteren Berechnungen zu verwenden. Wenn aus der Fachinformation keine maximale Behandlungsdauer hervorgeht, ist die Behandlung grundsätzlich für ein Jahr anzusetzen, ansonsten die zulässige Anzahl an Gaben, z. B. maximal mögliche Anzahl der Zyklen pro Jahr.

Tabelle 3-13: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Eliglustat (Cerdelga®) Hartkapsel 21 mg *	Patientengruppe 1: ^a GD1-Patienten im Alter von 6 Jahren und älter, die mit einer ERT stabilisiert sind; Körpergewicht: 15 – <25 kg; CYP2D6: PMs	Kontinuierlich; 1 mal täglich 21 mg peroral (1 Hartkapsel à 21 mg)	365	1
Eliglustat (Cerdelga®) Hartkapsel 21 mg *	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	Kontinuierlich; 2 mal täglich 42 mg peroral (4 Hartkapseln à 21 mg)	365	1
Eliglustat (Cerdelga®) Hartkapsel 21 mg *	Patientengruppe 3: ^c GD1-Patienten im Alter von 6 Jahren und älter, die mit einer ERT stabilisiert sind; Körpergewicht: 25 – <50 kg; CYP2D6: PMs	Kontinuierlich; 1 mal täglich 42 mg peroral (2 Hartkapseln à 21 mg)	365	1
Eliglustat (Cerdelga®) Hartkapsel 84 mg	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	Kontinuierlich; 2 mal täglich 84 mg peroral (2 Hartkapseln à 84 mg)	365	1
Eliglustat (Cerdelga®) Hartkapsel 84 mg	Patientengruppe 5: ^e GD1-Patienten im Alter von 6 Jahren und älter, die mit einer ERT stabilisiert sind; Körpergewicht: ≥50 kg; CYP2D6: PMs	Kontinuierlich; 1 mal täglich 84 mg peroral (1 Hartkapsel à 84 mg)	365	1
Eliglustat (Cerdelga®) Hartkapsel 84 mg	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	Kontinuierlich; 2 mal täglich 84 mg peroral (2 Hartkapseln à 84 mg)	365	1

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Therapiealternativen				
Imiglucerase (Cerezyme®) Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung	Langfristige Enzymsubstitutionstherapie bei Patienten mit bestätigter Diagnose der nicht neuronopathischen (Typ 1) oder der chronisch neuronopathischen (Typ 3) Gaucher-Krankheit mit klinisch signifikanten nicht neurologischen Manifestationen der Krankheit	Kontinuierlich; Alle 14 Tage 60 Einheiten pro kg Körpergewicht als intravenöse Infusion	26,1 Zyklen	1
Velaglucerase alfa (VPRIV®) Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung	Langzeit-Enzymersatztherapie (EET) bei Patienten mit Morbus Gaucher Typ 1	Kontinuierlich; Alle 14 Tage 60 Einheiten pro kg Körpergewicht als intravenöse Infusion	26,1 Zyklen	1
<p><i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i></p>				
<p>Hinweis: Die Wirkstoffe, die neben dem zu bewertenden Arzneimittel in der obigen Tabelle aufgeführt werden, sind Therapiealternativen in der Indikation, aber keine zweckmäßige Vergleichstherapie im Sinne des 5. Kapitels § 6 der G-BA VerfO.</p> <p>^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.</p> <p>^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.</p> <p>^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.</p> <p>^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.</p> <p>^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.</p> <p>^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.</p> <p>* 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.</p> <p>Abkürzungen: CYP2D6: Cytochrom-P450 Typ 2D6; EET: Enzymersatztherapie (Synonym: ERT); EMs: Schnelle Metabolisierer (<i>Extensive Metabolisers</i>); ERT: Enzymersatztherapie (<i>Enzyme Replacement Therapy</i>; Synonym: EET); 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>); VerfO: Verfahrensordnung</p>				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-13 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Zu bewertendes Arzneimittel Eliglustat (Cerdelga®)

Die Zielpopulation von Eliglustat (Cerdelga®) umfasst gemäß Fachinformation 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 [1]. Ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht für die gesamte Zielpopulation, sodass im Folgenden keine Unterscheidung zwischen der Zielpopulation und der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen vorgenommen wird. Bei der GD1 handelt es sich um eine genetische Erkrankung, die zum aktuellen Zeitpunkt nicht heilbar ist, sodass die Therapie über das gesamte Patientenleben erfolgt.

Die Darstellung der Jahrestherapiekosten von Eliglustat erfolgt auf Basis von sechs Patientengruppen, da der Behandlungsmodus gemäß Fachinformation von dem CYP2D6-Metabolisierungsstatus und dem Körpergewicht der Patienten abhängig ist (vgl. Tabelle 3-15). Da sich Eliglustat 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.

- Patientengruppe 1: 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:
1 mal täglich 21 mg Eliglustat peroral (1 Hartkapsel à 21 mg)
- Patientengruppe 2: 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:
2 mal täglich 42 mg Eliglustat peroral (4 Hartkapseln à 21 mg)
- Patientengruppe 3: 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:
1 mal täglich 42 mg Eliglustat peroral (2 Hartkapseln à 21 mg)
- Patientengruppe 4: 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:
2 mal täglich 84 mg Eliglustat peroral (2 Hartkapseln à 84 mg)
- Patientengruppe 5: 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:
1 mal täglich 84 mg Eliglustat peroral (1 Hartkapsel à 84 mg)

Patientengruppe 6: 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:

2 mal täglich 84 mg Eliglustat peroral (2 Hartkapseln à 84 mg)

In Abschnitt 3.2.4 wurde eine GKV-Zielpopulation von 8 – 29 Patienten hergeleitet, welche gemäß dem zugelassenen Anwendungsgebiet PMs, IMs und EMs umfasst. Zur Berücksichtigung der unterschiedlichen Behandlungsmodi von Eliglustat ist bei der Darstellung der Jahrestherapiekosten weiterhin der Anteil von PMs (Patientengruppen 1, 3 und 5) sowie der gemeinsame Anteil von IMs und EMs (Patientengruppen 2, 4 und 6) abzugrenzen. Aus den im vierten Berechnungsschritt der Herleitung der Anzahl an Patienten in der Zielpopulation herangezogenen Publikationen mit deutschen Patientenkollektiven geht hervor, dass zwischen 7 – 9,6 % der Patienten als PMs identifiziert wurden [2-4]. Zusammen mit der angegebenen Spanne von 3,5 – 4,3 % für URM s ergibt sich somit, dass zwischen 86,1 – 89,5 % der Patienten als IMs oder EMs einzustufen sind. Angewendet auf die 10 – 34 pädiatrischen Patienten im Alter von 6 – 17 Jahren aus dem dritten Berechnungsschritt der Herleitung der Anzahl an Patienten in der Zielpopulation und unter Berücksichtigung des GKV-Anteils von 87,3 % folgt, dass in der GKV-Zielpopulation 1 – 3 Patienten PMs und 8 – 27 Patienten IMs oder EMs sind⁶. Die entsprechende Berechnung ist der beigefügten Excel-Datei zu entnehmen [5].

Darüber hinaus ist das Körpergewicht der Patienten entscheidend für die unterschiedlichen Behandlungsmodi. Das durchschnittliche Körpergewicht nach Altersjahren ist der Gesundheitsberichterstattung des Bundes für das Berichtsjahr 2017 zu entnehmen [6] – zu aktuelleren Berichtsjahren liegen für Kinder keine Angaben vor. Unter Einbezug einer Anzahl von insgesamt 9.709.100 Einwohnern im Alter zwischen 6 – 17 Jahren in der deutschen Gesamtbevölkerung gemäß der Bevölkerungsvorausberechnung für das Jahr 2024 (Variante G2L2W2) [7] ergeben sich die in Tabelle 3-14 dargestellten Anteile in der Bevölkerung je Altersjahr. Entsprechend weisen 8,62 % der Population ein durchschnittliches Körpergewicht zwischen 15 – <25 kg (Alterspopulation: 6 – <7 Jahre), 50,81 % der Population ein durchschnittliches Körpergewicht zwischen 25 – <50 kg (Alterspopulation: 7 – <13 Jahre) und 40,57 % der Population ein durchschnittliches Körpergewicht ≥ 50 kg (Alterspopulation: 13 – <18 Jahre) auf. Das gewichtete durchschnittliche Körpergewicht in der Alterspopulation von 6 – 17 Jahren in der deutschen Gesamtbevölkerung beträgt 45 kg. Die entsprechende Berechnung ist der beigefügten Excel-Datei zu entnehmen [5].

⁶ Die Diskrepanz zwischen der Gesamtzahl an Patienten in der GKV-Zielpopulation in Abschnitt 3.2.4 und der nach CYP2D6-Metabolisierungsstatus aufgeschlüsselten Patientenzahl in Abschnitt 3.3.1 ist auf die Berechnung mit ungerundeten Werten zurückzuführen.

Tabelle 3-14: Körpergewicht und Anzahl der Einwohner im Alter von 6 –17 Jahren in der deutschen Gesamtbevölkerung

Lebensalter	Durchschnittliches Körpergewicht	Anzahl an Einwohner	Prozentualer Anteil an der deutschen Gesamtbevölkerung im Alter von 6 – 17 Jahren
6 Jahre	23,6 kg	837.100	8,62 %
7 Jahre	26,6 kg	846.000	8,71 %
8 Jahre	30,0 kg	853.000	8,79 %
9 Jahre	33,8 kg	828.800	8,54 %
10 Jahre	37,6 kg	820.700	8,45 %
11 Jahre	42,1 kg	793.400	8,17 %
12 Jahre	47,1 kg	791.500	8,15 %
13 Jahre	52,4 kg	774.200	7,97 %
14 Jahre	57,3 kg	791.400	8,15 %
15 Jahre	61,5 kg	780.000	8,03 %
16 Jahre	65,2 kg	799.500	8,23 %
17 Jahre	67,0 kg	793.500	8,17 %
Quellen: Statistisches Bundesamt (Destatis) (2024) und Gesundheitsberichterstattung (GBE) des Bundes (2024)			

Nachfolgend ist in Tabelle 3-15 die Anzahl an Patienten in der GKV-Population pro Patientengruppe dargestellt, welche sich unter Berücksichtigung des CYP2D6-Metabolisierungsstatus und des Körpergewichts ergibt. Die entsprechende Berechnung ist der beigefügten Excel-Datei zu entnehmen [5].

Tabelle 3-15: Anzahl an Patienten in der GKV pro Patientengruppe entsprechend den Behandlungsmodi gemäß Fachinformation von Eliglustat

Patientengruppe	Anzahl an GKV-Patienten	Behandlungsmodus
Patientengruppe 1: 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	0	1 mal täglich 21 mg Eliglustat peroral (1 Hartkapsel à 21 mg) *
Patientengruppe 2: 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	1 – 2	2 mal täglich 42 mg Eliglustat peroral (4 Hartkapseln à 21 mg) *
Patientengruppe 3: 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	0 – 2	1 mal täglich 42 mg Eliglustat peroral (2 Hartkapseln à 21 mg) *
Patientengruppe 4: 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	4 – 14	2 mal täglich 84 mg Eliglustat peroral (2 Hartkapseln à 84 mg)
Patientengruppe 5: 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	0 – 1	1 mal täglich 84 mg Eliglustat peroral (1 Hartkapsel à 84 mg)
Patientengruppe 6: 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	3 – 11	2 mal täglich 84 mg Eliglustat peroral (2 Hartkapseln à 84 mg)
<p>* 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.</p> <p>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>)</p>		

Therapiealternativen

Zur Beschreibung des Behandlungsmodus und der Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr der Therapiealternativen Imiglucerase (Cerezyme®) und Velaglucerase alfa (VPRIV®) wurden die jeweiligen Fachinformationen herangezogen [8, 9].

Imiglucerase (Cerezyme®)

Imiglucerase (Cerezyme®) ist zugelassen zur langfristigen Enzymsubstitutionstherapie bei Patienten mit bestätigter Diagnose der nicht neuronopathischen (Typ 1) oder der chronisch neuronopathischen (Typ 3) Gaucher-Krankheit mit klinisch signifikanten nicht neurologischen Manifestationen der Krankheit. Basierend auf einer Besserung der hämatologischen und viszeralen Parameter innerhalb von 6 Monaten, wird eine Initialdosis von 60 Einheiten pro kg Körpergewicht alle zwei Wochen empfohlen [8]. Zusätzlich führt eine Dauertherapie mit dieser Dosis entweder zu einer Besserung der Knochenerkrankung oder hält die Progression auf. Weiterhin wird in der Fachinformation ausgeführt, dass eine Dosis von 15 Einheiten pro kg Körpergewicht zwar auch die hämatologischen Parameter und Organomegalie bessern, jedoch nicht die Knochenparameter. Da das Therapieziel der Behandlung der GD1 mit Imiglucerase eine Verbesserung aller klinischen Manifestationen ist, wird nachfolgend ausschließlich eine Dosis von 60 Einheiten pro kg Körpergewicht dargestellt. Eine Dosisanpassung für Kinder und Jugendliche ist nicht erforderlich, da diese der Erwachsenenendosis entspricht. Bei einer Administration alle zwei Wochen (14 Tage) ergeben sich insgesamt gerundet 26,1 Behandlungszyklen pro Jahr:

$$\frac{365 \text{ Tage pro Jahr}}{\text{Administration alle 14 Tage}} = 26,07 \text{ Zyklen} \approx 26,1 \text{ Zyklen}$$

Velaglucerase alfa (VPRIV®)

Velaglucerase alfa (VPRIV®) ist zugelassen zur Langzeit-Enzymersatztherapie (EET) bei Patienten mit Morbus Gaucher Typ 1. Hierbei wird ebenfalls eine Dosis von 60 Einheiten pro kg Körpergewicht alle zwei Wochen empfohlen [9]. Eine Dosisanpassung für Kinder und Jugendliche ist nicht erforderlich, jedoch ist die Sicherheit und Wirksamkeit bei Kindern im Alter von unter 4 Jahren nicht erwiesen. Gegenstand der Nutzenbewertung ist die Behandlung von Kindern und Jugendlichen ab 6 Jahren, sodass sich hieraus kein Einfluss auf die Jahrestherapiekosten ergibt. Entsprechend der obigen Berechnung ergeben sich gerundet 26,1 Behandlungszyklen pro Jahr.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-16 die Behandlungstage pro Patient pro Jahr für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie an. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Die Behandlungstage pro Patient pro Jahr ergeben sich aus der Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr und der Behandlungsdauer je Behandlung (siehe Tabelle 3-13). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-16: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel			
Eliglustat (Cerdelga®) Hartkapsel 21 mg *	Patientengruppe 1: ^a GD1-Patienten im Alter von 6 Jahren und älter, die mit einer ERT stabilisiert sind; Körpergewicht: 15 – <25 kg; CYP2D6: PMs	Kontinuierlich; 1 mal täglich 21 mg peroral (1 Hartkapsel à 21 mg)	365
Eliglustat (Cerdelga®) Hartkapsel 21 mg *	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	Kontinuierlich; 2 mal täglich 42 mg peroral (4 Hartkapseln à 21 mg)	365
Eliglustat (Cerdelga®) Hartkapsel 21 mg *	Patientengruppe 3: ^c GD1-Patienten im Alter von 6 Jahren und älter, die mit einer ERT stabilisiert sind; Körpergewicht: 25 – <50 kg; CYP2D6: PMs	Kontinuierlich; 1 mal täglich 42 mg peroral (2 Hartkapseln à 21 mg)	365
Eliglustat (Cerdelga®) Hartkapsel 84 mg	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	Kontinuierlich; 2 mal täglich 84 mg peroral (2 Hartkapseln à 84 mg)	365
Eliglustat (Cerdelga®) Hartkapsel 84 mg	Patientengruppe 5: ^e GD1-Patienten im Alter von 6 Jahren und älter, die mit einer ERT stabilisiert sind; Körpergewicht: ≥50 kg; CYP2D6: PMs	Kontinuierlich; 1 mal täglich 84 mg peroral (1 Hartkapsel à 84 mg)	365
Eliglustat (Cerdelga®) Hartkapsel 84 mg	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	Kontinuierlich; 2 mal täglich 84 mg peroral (2 Hartkapseln à 84 mg)	365

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Therapiealternativen			
Imiglucerase (Cerezyme®) Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung	Langfristige Enzymsubstitutionstherapie bei Patienten mit bestätigter Diagnose der nicht neuronopathischen (Typ 1) oder der chronisch neuronopathischen (Typ 3) Gaucher-Krankheit mit klinisch signifikanten nicht neurologischen Manifestationen der Krankheit	Kontinuierlich; Alle 14 Tage 60 Einheiten pro kg Körpergewicht als intravenöse Infusion	26,1
Velaglucerase alfa (VPRIV®) Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung	Langzeit-Enzymersatztherapie (EET) bei Patienten mit Morbus Gaucher Typ 1	Kontinuierlich; Alle 14 Tage 60 Einheiten pro kg Körpergewicht als intravenöse Infusion	26,1
<i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i>			
Hinweis: Die Wirkstoffe, die neben dem zu bewertenden Arzneimittel in der obigen Tabelle aufgeführt werden, sind Therapiealternativen in der Indikation, aber keine zweckmäßige Vergleichstherapie im Sinne des 5. Kapitels § 6 der G-BA VerfO.			
<p>^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.</p> <p>^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.</p> <p>^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.</p> <p>^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.</p> <p>^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.</p> <p>^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.</p> <p>* 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.</p> <p>Abkürzungen: CYP2D6: Cytochrom-P450 Typ 2D6; EET: Enzymersatztherapie (Synonym: ERT); EMs: Schnelle Metabolisierer (<i>Extensive Metabolisers</i>); ERT: Enzymersatztherapie (<i>Enzyme Replacement Therapy</i>; Synonym: EET); 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>); VerfO: Verfahrensordnung</p>			

3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-17 den Verbrauch pro Gabe und den Jahresverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in gebräuchlichem Maß (z. B. mg) gemäß der Fachinformation falls erforderlich als Spanne an. Falls die zweckmäßige Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung ist, geben Sie ein anderes im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchliches Maß für den Jahresdurchschnittsverbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-17: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Eliglustat (Cerdelga®) Hartkapsel 21 mg *	Patientengruppe 1: ^a GD1-Patienten im Alter von 6 Jahren und älter, die mit einer ERT stabilisiert sind; Körpergewicht: 15 – <25 kg; CYP2D6: PMs	365	1 Hartkapsel	365 Hartkapseln
Eliglustat (Cerdelga®) Hartkapsel 21 mg *	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	365	4 Hartkapseln	1.460 Hartkapseln
Eliglustat (Cerdelga®) Hartkapsel 21 mg *	Patientengruppe 3: ^c GD1-Patienten im Alter von 6 Jahren und älter, die mit einer ERT stabilisiert sind; Körpergewicht: 25 – <50 kg; CYP2D6: PMs	365	2 Hartkapseln	730 Hartkapseln

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Eliglustat (Cerdelga®) Hartkapsel 84 mg	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	365	2 Hartkapseln	730 Hartkapseln
Eliglustat (Cerdelga®) Hartkapsel 84 mg	Patientengruppe 5: ^e GD1-Patienten im Alter von 6 Jahren und älter, die mit einer ERT stabilisiert sind; Körpergewicht: ≥50 kg; CYP2D6: PMs	365	1 Hartkapsel	365 Hartkapseln
Eliglustat (Cerdelga®) Hartkapsel 84 mg	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	365	2 Hartkapseln	730 Hartkapseln

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Therapiealternativen				
Imiglucerase (Cerezyme®) Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung	Langfristige Enzymsubstitutionstherapie bei Patienten mit bestätigter Diagnose der nicht neuronopathischen (Typ 1) oder der chronisch neuronopathischen (Typ 3) Gaucher-Krankheit mit klinisch signifikanten nicht neurologischen Manifestationen der Krankheit	26,1	7 Durchstechflaschen #	182,7 Durchstechflaschen
Velaglucerase alfa (VPRIV®) Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung	Langzeit-Enzymersatztherapie (EET) bei Patienten mit Morbus Gaucher Typ 1	26,1	7 Durchstechflaschen #	182,7 Durchstechflaschen
<p>Hinweis: Die Wirkstoffe, die neben dem zu bewertenden Arzneimittel in der obigen Tabelle aufgeführt werden, sind Therapiealternativen in der Indikation, aber keine zweckmäßige Vergleichstherapie im Sinne des 5. Kapitels § 6 der G-BA VerFO.</p> <p>^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.</p> <p>^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.</p> <p>^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.</p> <p>^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.</p> <p>^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.</p> <p>^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.</p> <p>* 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.</p> <p># Zur Berechnung des Verbrauchs pro Gabe der ERTs wurde der gewichtete Mittelwert des durchschnittlichen Körpergewichts je Lebensalter von Kindern und Jugendlichen im Alter von 6 – 17 Jahren von 45,0 kg basierend auf der Bevölkerungsvorausberechnung des Statistischen Bundesamts für das Jahr 2024 (Variante G2L2W2) [7] sowie auf Angaben des Mikrozensus 2017 – Körpermaße der Bevölkerung errechnet [6]. Die entsprechende Berechnung ist der</p>				

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
<p>beigefügten Excel-Datei zu entnehmen [5]. Gemäß Fachinformation von Imiglucerase können kleinere Dosisanpassungen gelegentlich erfolgen, wenn das Verwerfen von Teilmengen vermieden werden soll. Die Dosis kann zur nächsten vollen Durchstechflasche gerundet werden, solange die monatliche Dosis insgesamt unverändert bleibt [8]. Gemäß dem gewichteten Mittelwert des durchschnittlichen Körpergewichts je Lebensalter von Kindern und Jugendlichen im Alter von 6 – 17 Jahren von 45,0 kg ergibt sich ein Verbrauch von 6,8 Durchstechflaschen pro Gabe. Der monatliche Verbrauch beträgt somit 13,6 Durchstechflaschen, sodass ein Verwurf unvermeidbar ist und daher bei der Berechnung der Jahrestherapiekosten berücksichtigt wird. Die Dosierung von Velaglucerase alfa erfolgt analog zu Imiglucerase und jede Durchstechflasche enthält ebenfalls 400 Einheiten [9].</p> <p>Abkürzungen: CYP2D6: Cytochrom-P450 Typ 2D6; EET: Enzyersatztherapie (Synonym: ERT); EMs: Schnelle Metabolisierer (<i>Extensive Metabolisers</i>); ERT: Enzyersatztherapie (<i>Enzyme Replacement Therapy</i>; Synonym: EET); 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>); VerfO: Verfahrensordnung</p> <p>Quellen: Statistisches Bundesamt (Destatis) (2024), Gesundheitsberichterstattung (GBE) des Bundes (2024) und Sanofi-Aventis Deutschland GmbH (2024)</p>				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-17 unter Nennung der verwendeten Quellen. Nehmen Sie ggf. Bezug auf andere Verbrauchsmaße, die im Anwendungsgebiet gebräuchlich sind (z. B. IU [International Unit], Dosierung je Quadratmeter Körperoberfläche, Dosierung je Kilogramm Körpergewicht).

Jahresverbrauch für das zu bewertende Arzneimittel Eliglustat

Die Dosis und die Häufigkeit der Anwendung pro Tag von Eliglustat erfolgt gemäß Fachinformation in Abhängigkeit vom Körpergewicht und dem CYP2D6-Metabolisierungsstatus der Patienten (siehe Tabelle 3-18).

Tabelle 3-18: Dosierung von Eliglustat im zu bewertenden Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation

Körpergewicht	CYP2D6-Metabolisierungsstatus	
	EMs und IMs	PMs
≥50 kg	84 mg BID	84 mg QD
25 –< 50 kg	84 mg BID	42 mg QD
15 –< 25 kg	42 mg BID	21 mg QD

Abkürzungen: BID: zweimal täglich (*bis in die*); CYP2D6: Cytochrom-P450 Typ 2D6; EMs: Schnelle Metabolisierer (*Extensive Metabolisers*), IMs: Intermediäre Metabolisierer (*Intermediate Metabolisers*); PMs: Langsame Metabolisierer (*Poor Metabolisers*) QD: einmal täglich (*quaque die*)

Quelle: Sanofi B. V. (2023)

Jahresverbrauch für die Therapiealternativen

Die Therapiealternativen Imiglucerase und Velaglucerase alfa werden als Infusion verabreicht. Dazu wird die zu infundierende Dosis des Wirkstoffes bzw. die Anzahl der Durchstechflaschen anhand des Körpergewichts des Patienten berechnet. Zur Berechnung des Verbrauchs pro Gabe der ERTs wurde der gewichtete Mittelwert des durchschnittlichen Körpergewichts je Lebensalter von Kindern und Jugendlichen im Alter von 6–17 Jahren von 45,0 kg herangezogen. Der gewichtete Mittelwert des durchschnittlichen Körpergewichts basiert auf der Bevölkerungsvorausberechnung des Statistischen Bundesamts für das Jahr 2024 (Variante G2L2W2) [7] sowie auf Angaben des Mikrozensus 2017 – Körpermaße der Bevölkerung [6].

Bei einer Dosierung von 60 Einheiten pro kg Körpergewicht ergibt sich für jede Imiglucerase-Gabe eine Dosis von 2.700 Einheiten [8]. Da eine Durchstechflasche 400 Einheiten enthält, werden demnach für jede Behandlung 6,8 Durchstechflaschen benötigt. Zwar können gemäß Fachinformation gelegentlich kleinere Dosisanpassungen zur Vermeidung eines Verwurfs von Teilmengen vorgenommen werden, die monatliche Dosis muss allerdings unverändert bleiben. Bei einer Verabreichung im zweiwöchentlichen Rhythmus beträgt der monatliche Verbrauch 13,6 Durchstechflaschen. Diese Dosis ermöglicht folglich keine Anpassung, sodass die weitere Berechnung mit 7 Durchstechflaschen pro Gabe (2.800 Einheiten) erfolgt. Im Laufe eines Behandlungsjahres (365 Tage) wird Imiglucerase an 26,1 Tagen verabreicht (alle 14 Tage), wodurch pro Jahr und Patient somit insgesamt 182,7 Durchstechflaschen mit insgesamt 73.080 Einheiten Imiglucerase verbraucht werden. Die Dosierung von Velaglucerase alfa erfolgt analog zu Imiglucerase und jede Durchstechflasche enthält ebenfalls 400 Einheiten [9].

3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Geben Sie in Tabelle 3-19 an, wie hoch die Apothekenabgabepreise für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind. Generell soll(en) die für die Behandlungsdauer zweckmäßigste(n) und wirtschaftlichste(n) verordnungsfähige(n) Packungsgröße(n) gewählt werden. Sofern Festbeträge vorhanden sind, müssen diese angegeben werden. Sofern keine Festbeträge bestehen, soll das günstigste Arzneimittel gewählt werden. Importarzneimittel sollen nicht berücksichtigt werden. Geben Sie zusätzlich die den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten an. Dazu ist der Apothekenabgabepreis nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (siehe § 130 und § 130a SGB V mit Ausnahme der in § 130a Absatz 8 SGB V genannten Rabatte) anzugeben. Im Falle einer nichtmedikamentösen zweckmäßigen Vergleichstherapie sind entsprechende Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive zu machen. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein. Sofern eine Darlegung der Kosten gemessen am Apothekenabgabepreis nicht möglich ist, sind die Kosten auf Basis anderer geeigneter Angaben darzulegen.

Tabelle 3-19: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (z.B. Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel		
Patientengruppe 1 – 3: ^{a-c} Eliglustat (Cerdelga [®]) 21 mg Hartkapseln	Derzeit noch nicht verfügbar *	Derzeit noch nicht verfügbar *
Patientengruppe 4 – 6: ^{d-f} Eliglustat (Cerdelga [®]) 84 mg Hartkapseln 196 Stück, N3 PZN: 10938210	AVP: 88.912,50 €	88.910,50 € [0,00 € #; 2,00 € ‡]
Therapiealternativen		
Imiglucerase (Cerezyme [®]) 400 Einheiten Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung 25 Durchstechflaschen, N3 PZN: 00663255	AVP: 71.458,27 €	67.375,87 € [4.080,40 € #; 2,00 € ‡]
Velaglucerase alfa (VPRIV [®]) 400 Einheiten Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung 25 Durchstechflaschen, N3 PZN: 07676700	AVP: 68.875,17 €	64.942,99 € [3.930,18 € #; 2,00 € ‡]
Hinweis: Die Wirkstoffe, die neben dem zu bewertenden Arzneimittel in der obigen Tabelle aufgeführt werden, sind Therapiealternativen in der Indikation, aber keine zweckmäßige Vergleichstherapie im Sinne des 5. Kapitels § 6 der G-BA VerfO.		
^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.		
* 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.		

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (z.B. Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
<p># Herstellerrabatt nach § 130a Abs. 1 SGB V (entnommen aus der Lauer-Taxe)</p> <p>‡ Apothekenrabatt nach § 130 Abs. 1a SGB V</p> <p>Abkürzungen: AVP: Apothekenverkaufspreis; CYP2D6: Cytochrom-P450 Typ 2D6; EMs: Schnelle Metabolisierer (<i>Extensive Metabolisers</i>); ERT: Enzyersatztherapie (<i>Enzyme Replacement Therapy</i>); Synonym: EET); G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; 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>); PZN: Pharmazentralnummer; SGB V: Sozialgesetzbuch Fünftes Buch; VerfO: Verfahrensordnung</p>		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-19 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die Angaben zur Darreichungsform und Packungsgröße, sowie der Apothekenverkaufspreis (AVP) auf Brutto-Ebene und der Herstellerrabatt wurden der Lauer-Taxe (Stand: 01.10.2024) entnommen. Dargestellt wurden die Dosierungen mit den wirtschaftlichsten Packungsgrößen, welche für die gemäß Fachinformation angegebenen Behandlungsmodi erforderlich sind. Dabei wurden nur auf dem deutschen Arzneimittelmarkt befindliche Originalpackungen (keine Importe) berücksichtigt. Die Kosten pro Packung wurden in Tabelle 3-19 für das zu bewertende Arzneimittel und die Therapiealternativen basierend auf dem jeweiligen AVP unter Abzug folgender gesetzlich vorgeschriebener Rabatte errechnet:

- Apothekenrabatt nach § 130 Abs. 1 SGB V: Für die Ermittlung der Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte wurde für Fertigarzneimittel und Zubereitungen jeweils der gemäß § 130 Abs. 1a SGB V ab 1. Februar 2023 bis 31. Januar 2025 gültige Apothekenabschlag von 2,00 € abgezogen.
- Herstellerrabatt nach § 130a Abs. 1 SGB V: Bei Arzneimitteln ohne Festbetrag wurde der Herstellerrabatt nach § 130a Abs. 1 und 1a SGB V abgezogen. Der Herstellerrabatt nach § 130a SGB V wurde der Lauer-Taxe mit Stand vom 01. Oktober 2024 entnommen.

Kosten der Eliglustat-Handelsform (Cerdelga®)

Der Abgabepreis des pharmazeutischen Unternehmers (APU) für Cerdelga® beträgt für eine N3-Packung mit 196 Hartkapseln à 84 mg Eliglustat 72.493,15 €. Dabei handelt es sich um die wirtschaftlichste Packungsgröße, welche für die gemäß Fachinformation angegebenen Behandlungsmodi für die Patientengruppen 4 bis 6 in Abhängigkeit vom Körpergewicht und CYP2D6-Metabolisierungstatus der Patienten erforderlich ist. Der AVP für die Einzelpackungen beträgt 88.912,50 € für eine N3-Packung mit 196 Hartkapseln à 84 mg Eliglustat. Unter Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte ergeben sich tatsächliche Kosten für die GKV in Höhe von 88.910,50 € für eine N3-Packung mit 196 Hartkapseln à 84 mg Eliglustat.

Da sich Eliglustat 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.

Kosten der Imiglucerase-Handelsform (Cerezyme®)

Der APU für Cerezyme® beträgt für eine N3-Packung mit 25 Durchstechflaschen à 400 Einheiten Imiglucerase 58.291,47 €. Der AVP für die Einzelpackung beträgt 71.458,27 €. Unter Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte ergeben sich tatsächliche Kosten für die GKV in Höhe von 67.375,87 €.

Kosten der Velaglucerase alfa-Handelsform (VPRIV®)

Der APU für VPRIV® beträgt für eine N3-Packung mit 25 Durchstechflaschen à 400 Einheiten Velaglucerase alfa 56.145,48 €. Der AVP für die Einzelpackung beträgt 68.875,17 €. Unter Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte ergeben sich tatsächliche Kosten für die GKV in Höhe von 64.942,99 €.

3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Bestehen bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sind diese bei den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten zu berücksichtigen. Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Im nachfolgenden Abschnitt werden die Kosten dieser zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen dargestellt.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-20 an, welche zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (notwendige regelhafte Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV) bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation entstehen. Geben Sie dabei auch an, wie häufig die Verordnung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen pro Patient erforderlich ist: Wenn die Verordnung abhängig vom Behandlungsmodus (Episode, Zyklus, kontinuierlich) ist, soll dies vermerkt werden. Die Angaben müssen sich aber insgesamt auf einen Jahreszeitraum beziehen. Machen Sie diese Angaben sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Fügen Sie für jede Therapie, jede Population bzw. Patientengruppe und jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein. Begründen Sie ihre Angaben zu Frequenz und Dauer.

Tabelle 3-20: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Eliglustat (Cerdelga®) Hartkapsel 21 mg *	Patientengruppe 1: ^a GD1-Patienten im Alter von 6 Jahren und älter, die mit einer ERT stabilisiert sind; Körpergewicht: 15 – <25 kg; CYP2D6: PMs	Bestimmung des CYP2D6-Metabolisierungsstatus (EBM-Ziffer 32865)	Einmal (vor Behandlungsbeginn)	0 – 1
Eliglustat (Cerdelga®) Hartkapsel 21 mg *	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	Bestimmung des CYP2D6-Metabolisierungsstatus (EBM-Ziffer 32865)	Einmal (vor Behandlungsbeginn)	0 – 1
Eliglustat (Cerdelga®) Hartkapsel 21 mg *	Patientengruppe 3: ^c GD1-Patienten im Alter von 6 Jahren und älter, die mit einer ERT stabilisiert sind; Körpergewicht: 25 – <50 kg; CYP2D6: PMs	Bestimmung des CYP2D6-Metabolisierungsstatus (EBM-Ziffer 32865)	Einmal (vor Behandlungsbeginn)	0 – 1
Eliglustat (Cerdelga®) Hartkapsel 84 mg	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	Bestimmung des CYP2D6-Metabolisierungsstatus (EBM-Ziffer 32865)	Einmal (vor Behandlungsbeginn)	0 – 1

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Eliglustat (Cerdelga®) Hartkapsel 84 mg	Patientengruppe 5: ^e GD1-Patienten im Alter von 6 Jahren und älter, die mit einer ERT stabilisiert sind; Körpergewicht: ≥50 kg; CYP2D6: PMs	Bestimmung des CYP2D6-Metabolisierungsstatus (EBM-Ziffer 32865)	Einmal (vor Behandlungsbeginn)	0 – 1
Eliglustat (Cerdelga®) Hartkapsel 84 mg	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	Bestimmung des CYP2D6-Metabolisierungsstatus (EBM-Ziffer 32865)	Einmal (vor Behandlungsbeginn)	0 – 1
Therapiealternativen				
Imiglucerase (Cerezyme®) Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung	Langfristige Enzymsubstitutionstherapie bei Patienten mit bestätigter Diagnose der nicht neuronopathischen (Typ 1) oder der chronisch neuronopathischen (Typ 3) Gaucher-Krankheit mit klinisch signifikanten nicht neurologischen Manifestationen der Krankheit	Zuschlag für die Herstellung einer sonstigen parenteralen Lösung (Hilfstaxe Anlage 3)	Pro Infusion (alle 14 Tage)	26,1
		Infusionstherapie mit einer Dauer von mindestens 10 Minuten Verabreichung (EBM-Ziffer 02100) oder Infusionstherapie mit einer Dauer von mindestens 60 Minuten Verabreichung (EBM-Ziffer 02101)	Pro Infusion (alle 14 Tage)	26,1

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Velaglucerase alfa (VPRIV®) Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung	Langzeit-Enzymersatztherapie (EET) bei Patienten mit Morbus Gaucher Typ 1	Zuschlag für die Herstellung einer sonstigen parenteralen Lösung (Hilfstaxe Anlage 3)	Pro Infusion (alle 14 Tage)	26,1
		Infusionstherapie mit einer Dauer von mindestens 60 Minuten Verabreichung (EBM-Ziffer 02101)	Pro Infusion (alle 14 Tage)	26,1
<p>Hinweis: Die Wirkstoffe, die neben dem zu bewertenden Arzneimittel in der obigen Tabelle aufgeführt werden, sind Therapiealternativen in der Indikation, aber keine zweckmäßige Vergleichstherapie im Sinne des 5. Kapitels § 6 der G-BA VerfO.</p> <p>^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.</p> <p>^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.</p> <p>^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.</p> <p>^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.</p> <p>^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.</p> <p>^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.</p> <p>* 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.</p> <p>Abkürzungen: CYP2D6: Cytochrom-P450 Typ 2D6; EBM: Einheitlicher Bewertungsmaßstab; EET: Enzymersatztherapie (Synonym: ERT); EMs: Schnelle Metabolisierer (<i>Extensive Metabolisers</i>); ERT: Enzymersatztherapie (<i>Enzyme Replacement Therapy</i>; Synonym: EET); G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; 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>); VerfO: Verfahrensordnung</p> <p>Quellen: Spitzenverband Bund der Krankenkassen (GKV-SV) (2024) und Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV) (2024)</p>				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-20 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.

Die Aufstellung bezieht sich gemäß § 4 Abs. 8 AM-NutzenV auf zusätzlich notwendige GKV-Leistungen, bei denen es regelhaft Unterschiede zwischen den zu vergleichenden Interventionen gibt. Dabei werden nur direkt mit der Anwendung des zu bewertenden

Arzneimittels und der Therapiealternativen unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Die Informationen zu den anfallenden zusätzlichen GKV-Leistungen stammen aus den aktuellen Fachinformationen der entsprechenden Arzneimittel [1, 8, 9]. Angaben zu den resultierenden Kosten wurden den folgenden Nachschlagewerken in der jeweils aktuellen Fassung entnommen:

- Hilfstaxe, Anlage 3 zum Vertrag über die Preisbildung von Stoffen und Zubereitungen aus Stoffen, Preisbildung für parenterale Lösungen, Stand: 15. Juli 2024 [10]
- Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM) der Kassenärztlichen Bundesvereinigung (KBV), Stand: 4. Quartal 2024 [11]

Die in Tabelle 3-20 aufgeführten zusätzlichen GKV-Leistungen werden nachfolgend getrennt für das zu bewertende Arzneimittel Eliglustat (Cerdelga[®]) und die Therapiealternativen Imiglucerase (Cerezyme[®]) und Velaglucerase alfa (VPRIV[®]) im Detail erläutert.

Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Eliglustat (Cerdelga[®])

Bestimmung des CYP2D6-Metabolisierungsstatus

Gemäß der Fachinformation ist Eliglustat für Patienten vorgesehen, die bezüglich des CYP2D6-Metabolisierungsstatus PMs, IMs oder EMs sind [1]. Bei URM- sowie Patienten mit unklarem CYP2D6-Metabolisierungsstatus ist Eliglustat hingegen kontraindiziert, sodass vor Beginn der Therapie einmalig ein CYP2D6-Test durchzuführen ist. Die Leistung wird somit mit der EBM-Ziffer 32865 „Genotypisierung zur Bestimmung des CYP2D6-Metabolisierungsstatus vor Gabe von Inhibitoren der Glukozerebrosid-Synthase bei Morbus Gaucher Typ 1 gemäß der Zusammenfassung der Merkmale eines Arzneimittels (Fachinformation)“ angesetzt [11].

Verhütung oral hormonal

Laut Fachinformation sollte eine Einnahme von Eliglustat während der Schwangerschaft vermieden werden. Eine zusätzliche Empfängnisverhütung wird jedoch nicht gefordert. Folglich besteht keine zwingende Voraussetzung für die zusätzliche Gabe einer Empfängnisverhütung und ist nicht Teil der Berechnung der zusätzlichen GKV-Leistungen.

Fazit

Für das zu bewertende Arzneimittel wird als zusätzliche GKV-Leistung der CYP2D6-Test angesetzt. Die Empfängnisverhütung stellt gemäß Fachinformation keine zusätzliche GKV-Leistung dar.

Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Imiglucerase (Cerezyme®)***Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung***

Für die Herstellung einer sonstigen parenteralen Lösung fällt als sonstige GKV-Leistung ein Zuschlag pro Infusionslösung an. Zur Berechnung dieser Kosten wird die Hilfstaxe (Anlage 3 zum Vertrag über die Preisbildung von Stoffen und Zubereitungen aus Stoffen, Preisbildung für parenterale Lösungen) herangezogen [10].

Verabreichung der Infusion in der Arztpraxis

Es wird angenommen, dass der Patient die Imiglucerase-Infusion jede zweite Woche in der Arztpraxis erhält, da eine aseptische Technik bei dem Auflösen und Infundieren anzuwenden ist. Laut Fachinformation sollte Imiglucerase bei den ersten Infusionen mit einer Rate von nicht mehr als 0,5 Einheiten je Kilogramm Körpergewicht pro Minute verabreicht werden (= 90 Minuten bei einem durchschnittlichen Körpergewicht von 45 kg) [8]. Bei nachfolgenden Infusionen kann die Infusionsrate erhöht werden, sie sollte jedoch 1 Einheit (E) je Kilogramm Körpergewicht pro Minute nicht überschreiten (= 45 Minuten bei einem durchschnittlichen Körpergewicht von 45 kg). Folglich wird bei der Dauer der Infusion von einer Spanne von 45 – 90 Minuten ausgegangen. Die Leistung wird somit in der Untergrenze mit der EBM-Ziffer 02100 „Infusionstherapie mit einer Dauer von mindestens 10 Minuten“ und in der Obergrenze mit der EBM-Ziffer 02101 „Infusionstherapie mit einer Dauer von mindestens 60 Minuten“ angesetzt [11].

Fazit

Für die Therapiealternative Imiglucerase fallen Zuschläge für die Herstellung einer sonstigen parenteralen Lösung und die Verabreichung der Infusion in der Arztpraxis als zusätzliche Leistungen für die GKV an.

Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Velaglucerase alfa (VPRIV®)***Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung***

Für die Herstellung einer sonstigen parenteralen Lösung fällt als sonstige GKV-Leistung zusätzlich ein Zuschlag pro Infusionslösung an. Zur Berechnung dieser Kosten wird die Hilfstaxe (Anlage 3 zum Vertrag über die Preisbildung von Stoffen und Zubereitungen aus Stoffen, Preisbildung für parenterale Lösungen) herangezogen [10].

Verabreichung der Infusion in der Arztpraxis

Es wird angenommen, dass der Patient die Velaglucerase alfa-Infusion jede zweite Woche in der Arztpraxis erhält, da eine aseptische Technik bei dem Auflösen und Infundieren anzuwenden ist. Laut Fachinformation sollte Velaglucerase alfa über einen Zeitraum von 60 Minuten verabreicht werden [9]. Die Leistung wird somit mit der EBM-Ziffer 02101 „Infusionstherapie mit einer Dauer von mindestens 60 Minuten“ angesetzt [11].

Fazit

Für die Therapiealternative Velaglucerase alfa fallen Zuschläge für die Herstellung einer sonstigen parenteralen Lösung und die Verabreichung der Infusion in der Arztpraxis als zusätzliche Leistungen für die GKV an.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-21 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-20 benannten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Einheit jeweils sind. Geben Sie, so zutreffend, EBM-Ziffern oder OPS Codes an. Fügen Sie für jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-21: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel	
Eliglustat (Cerdelga®)	
Bestimmung des CYP2D6-Metabolisierungsstatus (EBM-Ziffer 32865)	308,50 €
Therapiealternativen	
Imiglucerase (Cerezyme®)	
Zuschlag für die Herstellung einer sonstigen parenteralen Lösung (Hilfstaxe Anlage 3)	54,00 €
Infusionstherapie mit einer Dauer von mindestens 10 Minuten Verabreichung (EBM-Ziffer 02100)	8,00 €
Infusionstherapie mit einer Dauer von mindestens 60 Minuten Verabreichung (EBM-Ziffer 02101)	19,69 €
Velaglucerase alfa (VPRIV®)	
Zuschlag für die Herstellung einer sonstigen parenteralen Lösung (Hilfstaxe Anlage 3)	54,00 €
Infusionstherapie mit einer Dauer von mindestens 60 Minuten Verabreichung (EBM-Ziffer 02101)	19,69 €
Abkürzungen: CYP2D6: Cytochrom-P450 Typ 2D6; EBM: Einheitlicher Bewertungsmaßstab; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung Quellen: Spitzenverband Bund der Krankenkassen (GKV-SV) (2024) und Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV) (2024)	

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-21 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die Bestimmung des CYP2D6-Metabolisierungsstatus vor Behandlungsbeginn mit Eliglustat (Cerdelga®) ist entsprechend EBM-Katalog einmal im Krankheitsfall mit 308,50 € (EBM-Ziffer 32865) abrechenbar [11]. Hieraus ergibt sich eine Kostenspanne von 0 – 308,50 € pro Patient pro Jahr. Für die Herstellung der parenteralen Lösungen von Imiglucerase (Cerezyme®) und Velaglucerase alfa (VPRIV®) fallen gemäß der Hilfstaxe (Anlage 3 zum Vertrag über die Preisbildung von Stoffen und Zubereitungen aus Stoffen, Preisbildung für parenterale

Lösungen) Zuschläge in Höhe von 54,00 € pro applikationsfertiger Einheit an. Mit dem Zuschlag sind auch die Sach- und Verwaltungskosten, insbesondere für Verbrauchsmaterial, Entsorgung und Dokumentation abgegolten [10]. Unter Einbezug von 26,1 Behandlungstagen pro Jahr ergeben sich hieraus Kosten in Höhe von 1.409,40 €. Darüber hinaus sind die Infusionen gemäß EBM-Katalog mit 8,00 € bei einer Dauer von mindestens 10 Minuten (EBM-Ziffer 02100) und mit 19,69 € bei einer Dauer von mindestens 60 Minuten (EBM-Ziffer 02101) je Behandlungstag abrechenbar [11]. Bei 26,1 Behandlungstagen pro Jahr betragen die Jahreskosten 208,80 € – 513,91 €.

Geben Sie in Tabelle 3-22 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation pro Jahr pro Patient sind. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-20 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen) und Tabelle 3-21 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population bzw. Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-22: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel			
Eliglustat (Cerdelga®) Hartkapsel 21 mg *	Patientengruppe 1: ^a GD1-Patienten im Alter von 6 Jahren und älter, die mit einer ERT stabilisiert sind; Körpergewicht: 15 – <25 kg; CYP2D6: PMs	Bestimmung des CYP2D6-Metabolisierungsstatus (EBM-Ziffer 32865)	0 € – 308,50 € #
Eliglustat (Cerdelga®) Hartkapsel 21 mg *	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	Bestimmung des CYP2D6-Metabolisierungsstatus (EBM-Ziffer 32865)	0 € – 308,50 € #

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV- Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
Eliglustat (Cerdelga®) Hartkapsel 21 mg *	Patientengruppe 3: ^c GD1-Patienten im Alter von 6 Jahren und älter, die mit einer ERT stabilisiert sind; Körpergewicht: 25 – <50 kg; CYP2D6: PMs	Bestimmung des CYP2D6- Metabolisierungsstatus (EBM-Ziffer 32865)	0 € – 308,50 € #
Eliglustat (Cerdelga®) Hartkapsel 84 mg	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	Bestimmung des CYP2D6- Metabolisierungsstatus (EBM-Ziffer 32865)	0 € – 308,50 € #
Eliglustat (Cerdelga®) Hartkapsel 84 mg	Patientengruppe 5: ^e GD1-Patienten im Alter von 6 Jahren und älter, die mit einer ERT stabilisiert sind; Körpergewicht: ≥50 kg; CYP2D6: PMs	Bestimmung des CYP2D6- Metabolisierungsstatus (EBM-Ziffer 32865)	0 € – 308,50 € #
Eliglustat (Cerdelga®) Hartkapsel 84 mg	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	Bestimmung des CYP2D6- Metabolisierungsstatus (EBM-Ziffer 32865)	0 € – 308,50 € #

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV- Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
Therapiealternativen			
Imiglucerase (Cerezyme®) Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung	Langfristige Enzymsubstitutions- therapie bei Patienten mit bestätigter Diagnose der nicht neuronopathischen (Typ 1) oder der chronisch neuronopathischen (Typ 3) Gaucher- Krankheit mit klinisch signifikanten nicht neurologischen Manifestationen der Krankheit	Zuschlag für die Herstellung einer sonstigen parenteralen Lösung (Hilfstaxe Anlage 3)	1.409,40 €
		Infusionstherapie mit einer Dauer von mindestens 10 Minuten Verabreichung (EBM- Ziffer 02100) oder Infusionstherapie mit einer Dauer von mindestens 60 Minuten Verabreichung (EBM- Ziffer 02101)	208,80 € – 513,91 €
Velaglucerase alfa (VPRIV®) Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung	Langzeit- Enzymersatztherapie (EET) bei Patienten mit Morbus Gaucher Typ 1	Zuschlag für die Herstellung einer sonstigen parenteralen Lösung (Hilfstaxe Anlage 3)	1.409,40 €
		Infusionstherapie mit einer Dauer von mindestens 60 Minuten Verabreichung (EBM- Ziffer 02101)	513,91 €
<p>Hinweis: Die Wirkstoffe, die neben dem zu bewertenden Arzneimittel in der obigen Tabelle aufgeführt werden, sind Therapiealternativen in der Indikation, aber keine zweckmäßige Vergleichstherapie im Sinne des 5. Kapitels § 6 der G-BA VerfO.</p> <p>^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.</p> <p>^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.</p> <p>^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.</p> <p>^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.</p> <p>^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.</p> <p>^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.</p> <p>* 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.</p> <p># Die Bestimmung des CYP2D6-Metabolisierungsstatus (EBM-Ziffer 32865) erfolgt einmal vor Behandlungsbeginn. Demnach fallen nach dem ersten Therapiejahr keine zusätzlichen Kosten an, sodass sich eine Untergrenze von 0 € ergibt.</p> <p>Abkürzungen: CYP2D6: Cytochrom-P450 Typ 2D6; EBM: Einheitlicher Bewertungsmaßstab; EET: Enzymersatztherapie (Synonym: ERT); EMs: Schnelle Metabolisierer (<i>Extensive Metabolisers</i>); ERT: Enzymersatztherapie (<i>Enzyme</i>)</p>			

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
<i>Replacement Therapy</i> ; Synonym: EET); G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; 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>); VerFO: Verfahrensordnung Quellen: Spitzenverband Bund der Krankenkassen (GKV-SV) (2024) und Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV) (2024)			

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-23 die Jahrestherapiekosten für die GKV durch Zusammenführung der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4 entwickelten Daten an, und zwar getrennt für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Weisen sie dabei bitte auch die Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr und Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Jahr sowie Kosten gemäß Hilfstaxe pro Jahr getrennt voneinander aus. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. Unsicherheit sowie variierende Behandlungsdauern sollen in Form von Spannen ausgewiesen werden.

Tabelle 3-23: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in €	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel					
Eliglustat (Cerdelga®) Hartkapsel 21 mg	Patientengruppe 1: ^a GD1-Patienten im Alter von 6 Jahren und älter, die mit einer ERT stabilisiert sind; Körpergewicht: 15 – <25 kg; CYP2D6: PMs	Derzeit noch nicht verfügbar *	0 € – 308,50 € #	0 €	Derzeit noch nicht verfügbar *

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in €	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Eliglustat (Cerdelga®) Hartkapsel 21 mg	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	Derzeit noch nicht verfügbar *	0 € – 308,50 € #	0 €	Derzeit noch nicht verfügbar *
Eliglustat (Cerdelga®) Hartkapsel 21 mg	Patientengruppe 3: ^c GD1-Patienten im Alter von 6 Jahren und älter, die mit einer ERT stabilisiert sind; Körpergewicht: 25 – <50 kg; CYP2D6: PMs	Derzeit noch nicht verfügbar *	0 € – 308,50 € #	0 €	Derzeit noch nicht verfügbar *
Eliglustat (Cerdelga®) Hartkapsel 84 mg	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 €	0 € – 308,50 € #	0 €	331.146,25 € – 331.454,75 €

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in €	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Eliglustat (Cerdelga®) Hartkapsel 84 mg	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 €	0 € – 308,50 € #	0 €	165.573,13 € – 165.881,63 €
Eliglustat (Cerdelga®) Hartkapsel 84 mg	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 €	0 € – 308,50 € #	0 €	331.146,25 € – 331.454,75 €
Therapiealternativen					
Imiglucerase (Cerezyme®) Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung	Langfristige Enzym-substitutions-therapie bei Patienten mit bestätigter Diagnose der nicht neuronopathischen (Typ 1) oder der chronisch neuronopathischen (Typ 3) Gaucher-Krankheit mit klinisch signifikanten nicht neurologischen	492.382,86 €	208,80 € – 513,91 €	1409,40 €	494.001,06 € – 494.306,17 €

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patienten-Gruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in €	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
	Manifestationen der Krankheit				
Velaglycerase alfa (VPRIV®) Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung	Langzeit-Enzymersatztherapie (EET) bei Patienten mit Morbus Gaucher Typ 1	474.603,37 €	513,91 €	1409,40 €	476.526,68 €
<p>Hinweis: Die Wirkstoffe, die neben dem zu bewertenden Arzneimittel in der obigen Tabelle aufgeführt werden, sind Therapiealternativen in der Indikation, aber keine zweckmäßige Vergleichstherapie im Sinne des 5. Kapitels § 6 der G-BA VerfO.</p> <p>^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.</p> <p>^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.</p> <p>^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.</p> <p>^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.</p> <p>^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.</p> <p>^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.</p> <p>* 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.</p> <p># Die Bestimmung des CYP2D6-Metabolisierungsstatus (EBM-Ziffer 32865) erfolgt einmal vor Behandlungsbeginn. Demnach fallen nach dem ersten Therapiejahr keine zusätzlichen Kosten an, sodass sich eine Untergrenze von 0 € ergibt.</p> <p>Abkürzungen: CYP2D6: Cytochrom-P450 Typ 2D6; EBM: Einheitlicher Bewertungsmaßstab; EET: Enzymersatztherapie (Synonym: ERT); EMs: Schnelle Metabolisierer (<i>Extensive Metabolisers</i>); ERT: Enzymersatztherapie (<i>Enzyme Replacement Therapy</i>; Synonym: EET); G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; 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>); VerfO: Verfahrensordnung</p> <p>Quellen: Spitzenverband Bund der Krankenkassen (GKV-SV) (2024) und Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV) (2024)</p>					

Die Kalkulationen für die Jahrestherapiekosten sind als Excel-Tabelle und als pdf-Datei beigefügt [5].

3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

Beschreiben Sie unter Bezugnahme auf die in Abschnitt 3.2.3 dargestellten Daten zur aktuellen Prävalenz und Inzidenz, welche Versorgungsanteile für das zu bewertende Arzneimittel innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, zu erwarten sind. Nehmen Sie bei Ihrer Begründung auch Bezug auf die derzeit gegebene Versorgungssituation mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Beschreiben Sie insbesondere auch, welche Patientengruppen wegen Kontraindikationen nicht mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden sollten. Weiterhin ist zu erläutern, welche Raten an Therapieabbrüchen in den Patientengruppen zu erwarten sind. Im Weiteren sollen bei dieser Abschätzung auch der Versorgungskontext und Patientenpräferenzen berücksichtigt werden. Differenzieren Sie nach ambulantem und stationärem Versorgungsbereich. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Versorgungssituation

Die Behandlung der GD1 erfolgt bei Patienten der pädiatrischen Population ambulant, wobei bis zur Zulassung von Eliglustat im zu bewertenden Anwendungsgebiet ausschließlich die ERTs Imiglucerase und Velaglucerase alfa als Therapieoptionen zur Verfügung standen. Eine umfassende quantitative Einschätzung der zu erwartenden Versorgungsanteile ist derzeit noch nicht möglich, da für die pädiatrische Indikation bisher keine belastbaren Daten vorliegen. Im Folgenden werden demnach lediglich mögliche Einflussfaktoren auf die zu erwartenden Versorgungsanteile, wie Kontraindikationen, Therapieabbrüche und die Patientenpräferenz, qualitativ diskutiert.

Kontraindikationen

Der Abbau von Eliglustat wird primär über CYP2D6 und in geringerem Maße über Cytochrom-P450 Typ 3A4 (CYP3A4) katalysiert [1, 12]. Dementsprechend können Polymorphismen oder Arzneimittelinteraktionen, 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 URMs sowie für Patienten mit unklarem CYP2D6-Metabolisierungsstatus nicht indiziert [1]. Hinsichtlich der Arzneimittelinteraktionen ist Eliglustat weiterhin kontraindiziert bei IMs und EMs, die einen starken oder mäßig starken CYP2D6-Inhibitor gleichzeitig mit einem starken oder mäßig starken Cytochrom-P450 Typ 3A (CYP3A)-Inhibitor einnehmen, sowie bei PMs, welche einen starken CYP3A-Inhibitor einnehmen. Darüber hinaus wird die gleichzeitige Gabe von Eliglustat und CYP3A-Induktoren nicht empfohlen [1]. Die Eigenschaft der Metabolisierung über Cytochrom-P450 ist kein Klassenmerkmal. In der Regel stehen dem Patienten für die gegebenenfalls zur Therapie anderer Erkrankungen notwendige Begleitmedikation alternative Wirkstoffe zur Verfügung, die nicht über Cytochrom-P450 verstoffwechselt werden. Insgesamt wird daher davon ausgegangen, dass nur eine geringe Anzahl an Patienten aufgrund dieser Einschränkung für eine Therapie mit Eliglustat nicht geeignet ist.

Therapieabbrüche

In der für das vorliegende Dossier bewertungsrelevanten klinischen offenen multizentrischen Phase-3 Studie ELIKIDS (NCT03485677 [13]) haben sich bis zum aktuellen Datenschnitt vom 21. Juni 2023 insgesamt 4 der 46 GD1-Patienten in der bewertungsrelevanten Kohorte 1 (Eliglustat-Monotherapie) aufgrund einer Verschlechterung des GD-Status für eine *Rescue*-Therapie mit Imiglucerase qualifiziert. Detaillierte Informationen zu den Gründen der Therapieabbrüche sind Modul 4 Abschnitt 4.4.2 zu entnehmen.

Patientenpräferenz

Vor der Zulassung von Eliglustat stand den pädiatrischen Patienten im zugrundeliegenden Anwendungsgebiet ausschließlich die ERT als Behandlungsoption zur Verfügung. Aufgrund der intravenösen Verabreichung der ERT alle zwei Wochen geht die Behandlung insbesondere in Anbetracht der lebenslang notwendigen Therapie mit einer hohen Belastung für die Patienten einher. Durch die perorale Einnahme von Eliglustat wird die hohe Therapielast der invasiven Administration der ERT im Hinblick auf infusionsbedingte Nebenwirkungen, psychosoziale Belastung und Therapieadhärenz maßgeblich reduziert (vgl. Abschnitt 3.2.2). Demnach könnte Eliglustat als peroral verfügbare Therapieoption mit gleichbleibender Wirksamkeit und Sicherheit zukünftig von manchen Patienten bevorzugt werden.

Beschreiben Sie auf Basis der von Ihnen erwarteten Versorgungsanteile, ob und, wenn ja, welche Änderungen sich für die in Abschnitt 3.3.5 beschriebenen Jahrestherapiekosten ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Da derzeit keine umfassende quantitative Einschätzung der zu erwartenden Versorgungsanteile möglich ist, kann deren Einfluss auf die Jahrestherapiekosten nicht ermittelt werden. Es ist grundsätzlich davon auszugehen, dass die Jahrestherapiekosten von Eliglustat für die GKV deutlich geringer ausfallen werden, als in Abschnitt 3.3.5 dargelegt.

3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.6 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und ggf. zu diskutieren. Sofern erforderlich können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen.

Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/ Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten bzw. Publikationen

berücksichtigt bzw. aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.

Die Angaben der Abschnitte 3.3.1 bis 3.3.6 stützen sich im Wesentlichen auf die Angaben aus der Lauer-Taxe (Stand: 01.10.2024), auf die Fachinformationen des zu bewertenden Arzneimittels sowie der Therapiealternativen [1, 8, 9], auf den aktuellen EBM-Katalog (Stand: 4. Quartal 2024) [11] und auf die Hilfstaxe Anlage 3 zum Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen, Preisbildung für parenterale Lösungen (Stand: 15. Juli 2024) [10]. Angaben zum Körpergewicht sind dem Mikrozensus 2017 – Körpermaße der Bevölkerung entnommen [6]. Die Bevölkerungszahlen stammen aus der Bevölkerungsvorausberechnung für das Jahr 2024 (Variante G2L2W2) [7].

3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.7 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Sanofi B. V. Fachinformation Cerdelga[®] 21 mg/84 mg (Eliglustat). Stand: Dezember 2024. 2024.
2. Stingl JC, Esslinger C, Tost H, Bilek E, Kirsch P, Ohmle B, et al. Genetic variation in CYP2D6 impacts neural activation during cognitive tasks in humans. *Neuroimage*. 2012;59(3):2818-23.
3. Stamer UM, Musshoff F, Kobilay M, Madea B, Hoeft A, Stuber F. Concentrations of tramadol and O-desmethyltramadol enantiomers in different CYP2D6 genotypes. *Clin Pharmacol Ther*. 2007;82(1):41-7.
4. Sachse C, Brockmüller J, Bauer S, Roots I. Cytochrome P450 2D6 variants in a Caucasian population: allele frequencies and phenotypic consequences. *Am J Hum Genet*. 1997;60(2):284-95.
5. Sanofi-Aventis Deutschland GmbH. Berechnung der Jahrestherapiekosten von Eliglustat (Cerdelga[®]). 2024.
6. Gesundheitsberichterstattung (GBE) des Bundes. Durchschnittliche Körpermaße der Bevölkerung (Größe in m, Gewicht in kg). Gliederungsmerkmale: Jahre, Deutschland, Alter, Geschlecht. Jahr: 2017. 2024. Verfügbar unter: https://www.gbe-bund.de/gbe/!isgbe.indikatoren_set_orientation?p_uid=gast&p_aid=79843038&p_sprache=D&p_help=2&p_indnr=223&p_ansnr=80308642&p_version=10&p_thema_id=127&p_thema_id2=1&p_thema_id3=&p_thema_id4=&D.000=3&D.002=2&D.003=3&D.100=1 [Zugriff am: 01.10.2024].

7. Statistisches Bundesamt (Destatis). Datenbankabfrage: Vorausberechneter Bevölkerungsstand: Deutschland, Stichtag, Varianten der Bevölkerungsvorausberechnung, Geschlecht, Altersjahre. 2024. Verfügbar unter: <https://www-genesis.destatis.de/genesis/online?operation=statistic&levelindex=0&levelid=1706614768428&code=12421#abreadcrumb> [Zugriff am: 01.10.2024].
8. 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].
9. 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].
10. Spitzenverband Bund der Krankenkassen (GKV-SV). Hilfstaxe, Anlage 3 zum Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen, Preisbildung für parenterale Lösungen. Stand: 15. Juli 2024. 2024. Verfügbar unter: https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung_1/arzneimittel/rahmenvertrage/hilfstaxe/Rechtlich_unverbindliche_Lesefassung_Anlage_3_zur_Hilfstaxe_idF_3_3_Ergaenzungsvereinbarung_gueltig_ab_15.07.2024.pdf [Zugriff am: 01.10.2024].
11. Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV). Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM). Stand: 4. Quartal 2024. 2024. Verfügbar unter: https://www.kbv.de/media/sp/EBM_Gesamt_-_Stand_4_Quartal_2024.pdf [Zugriff am: 14.10.2024].
12. 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.
13. ClinicalTrials.gov. Safety and Efficacy of Eliglustat With or Without Imiglucerase in Pediatric Patients With Gaucher Disease (GD) Type 1 and Type 3 (ELIKIDS). NCT03485677. 2018. Verfügbar unter: <https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03485677> [Zugriff am: 01.10.2024].

3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus der Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Beschreiben Sie insbesondere Anforderungen an die Diagnostik, die Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen und des weiteren medizinischen Personals, die Infrastruktur und die Behandlungsdauer. Geben Sie auch an, ob kurz- oder langfristige Überwachungsmaßnahmen durchgeführt werden müssen, ob die behandelnden Personen oder Einrichtungen für die Durchführung spezieller Notfallmaßnahmen ausgerüstet sein müssen und ob Interaktionen mit anderen Arzneimitteln oder Lebensmitteln zu beachten sind. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Die folgenden Angaben zu den Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung wurden der Fachinformation von Eliglustat (Cerdelga[®]) mit Stand vom Dezember 2024 wörtlich entnommen [1]. Sofern innerhalb der Fachinformation auf eine Tabelle verwiesen wurde, ist diese ebenfalls dargestellt. Ergänzungen zum besseren Verständnis sind in kursiv markiert.

Anforderungen an die Diagnostik

Dosierung und Art der Anwendung (Abschnitt 4.2 der Fachinformation)

Auswahl der Patienten

Vor Beginn einer Behandlung mit Cerdelga 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 sind (*ultra-rapid metabolisers*, URM), oder bei Patienten mit unklarem Metabolisierungstyp nicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation).

Anforderungen an die Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen und des weiteren medizinischen Personals

Dosierung und Art der Anwendung (Abschnitt 4.2 der Fachinformation)

Die Therapie mit Cerdelga sollte von einem Arzt eingeleitet und überwacht werden, der mit der Behandlung der Gaucher-Krankheit vertraut ist.

Anforderungen an die Infrastruktur, Lagerung und Entsorgung

Inkompatibilitäten (Abschnitt 6.2 der Fachinformation)

Nicht zutreffend.

Dauer der Haltbarkeit (Abschnitt 6.3 der Fachinformation)*Cerdelga 21 mg Hartkapsel*

2 Jahre

Cerdelga 84 mg Hartkapsel

3 Jahre

Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung (Abschnitt 6.4 der Fachinformation)

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung (Abschnitt 6.6 der Fachinformation)

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

Anforderungen an die Dosierung und Art der Anwendung***Dosierung und Art der Anwendung (Abschnitt 4.2 der Fachinformation)***DosierungErwachsene

Die empfohlene Dosis beträgt 84 mg Eliglustat zweimal täglich für in Bezug auf CYP2D6 IMs und EMs.

Die empfohlene Dosis beträgt 84 mg Eliglustat einmal täglich für in Bezug auf CYP2D6 PMs.

*Kinder und Jugendliche (im Alter von 6 bis < 18 Jahren) mit einem Körpergewicht ≥ 15 kg*Tabelle 1 der Fachinformation: 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

Cerdelga ist für die orale Einnahme bei Kindern, die Kapseln im Ganzen schlucken können, bestimmt.

Vergessene Einnahme

Wird die Einnahme versäumt, sollte die verschriebene Dosis zum nächsten planmäßigen Zeitpunkt eingenommen werden; dabei sollte die folgende Dosis nicht verdoppelt werden.

Ältere Patienten

Es gibt begrenzte Erfahrung in der Behandlung älterer Patienten mit Eliglustat. Die Daten deuten darauf hin, dass eine Dosisanpassung nicht erforderlich ist (siehe Abschnitte 5.1 und 5.2 der Fachinformation).

Patienten mit Leberfunktionsstörung

Tabelle 2 der Fachinformation: Patienten mit Leberfunktionsstörung

CYP2D6-Metabolisierungstyp	Leberfunktionsstörung	Inhibitoren	Dosisanpassung
EM	Leicht (Child-Pugh-Stadium A)	Eliglustat allein	Keine Dosisanpassung erforderlich
	Mittelschwer (Child-Pugh-Stadium B)	Eliglustat allein	Anwendung nicht empfohlen (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation)
	Schwer (Child-Pugh-Stadium C)	Eliglustat allein Eliglustat + jeglicher CYP-Inhibitor	Anwendung kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.3 und 5.2 der Fachinformation)
	Leicht (Child-Pugh-Stadium A) oder mittelschwer (Child-Pugh-Stadium B)	Eliglustat + starker oder mäßig starker CYP2D6-Inhibitor	Anwendung kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.3 und 5.2 der Fachinformation)
	Leicht (Child-Pugh-Stadium A)	Eliglustat + schwacher CYP2D6-Inhibitor; oder starker, mäßig starker oder schwacher CYP3A-Inhibitor	Einmal tägliche Dosis sollte in Betracht gezogen werden (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2 der Fachinformation)
IM oder PM	Jeder Schweregrad	Nicht zutreffend	Anwendung nicht empfohlen (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation)

Patienten mit Nierenfunktionsstörung

Tabelle 3 der Fachinformation: Patienten mit Nierenfunktionsstörung

CYP2D6-Metabolisierungstyp	Nierenfunktionsstörung	Dosisanpassung
EM	Leicht, mittelschwer oder schwer	Keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2 der Fachinformation)
	Terminale Niereninsuffizienz (<i>end stage renal disease</i> , ESRD)	Anwendung nicht empfohlen (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2 der Fachinformation)
IM oder PM	Leicht, mittelschwer oder schwer oder ESRD	Anwendung nicht empfohlen (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2 der Fachinformation)

Kinder und Jugendliche (im Alter von < 6 Jahren) mit einem Körpergewicht < 15 kg

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. Zurzeit vorliegende Daten werden in Abschnitt 5.1 der Fachinformation beschrieben.

Art der Anwendung

Cerdelga 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 (siehe Abschnitt 4.5 der Fachinformation).

Das Mischen des Kapselinhalts (Eliglustat-Pulver) mit Nahrungsmitteln oder Getränken wurde nicht untersucht.

Gegenanzeigen (Abschnitt 4.3 der Fachinformation)

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 der Fachinformation genannten sonstigen Bestandteile.

Cerdelga ist kontraindiziert bei Patienten, die in Bezug auf CYP2D6 IMs oder EMs sind und einen starken oder mäßig starken CYP2D6-Inhibitor gleichzeitig mit einem starken oder mäßig starken CYP3A-Inhibitor einnehmen, sowie bei Patienten, die in Bezug auf CYP2D6 PMs sind und einen starken CYP3A-Inhibitor einnehmen (siehe Abschnitt 4.5 der Fachinformation).

Cerdelga ist kontraindiziert bei in Bezug auf CYP2D6 EMs mit schwerer Leberfunktionsstörung und bei in Bezug auf CYP2D6 EMs mit leichter oder mittelschwerer

Leberfunktionsstörung, die einen starken oder mäßig starken CYP2D6-Inhibitor einnehmen (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2 *der Fachinformation*).

Überdosierung (Abschnitt 4.9 der Fachinformation)

Die bisher höchste beobachtete Plasmakonzentration von Eliglustat wurde in einer Einzeldosis-Dosiseskalationsstudie der Phase 1 mit gesunden Probanden gemessen, in der ein Proband eine Dosis einnahm, die etwa dem 21-Fachen der für M.-Gaucher-Typ-1-Patienten empfohlenen Dosis entspricht. Zum Zeitpunkt der höchsten Plasmakonzentration (59-mal höher als unter normalen therapeutischen Bedingungen) traten bei dem Probanden Schwindelgefühle auf, die sich in Gleichgewichtsstörungen, Hypotonie, Bradykardie, Übelkeit und Erbrechen äußerten.

Im Falle einer akuten Überdosierung muss der Patient sorgfältig überwacht werden und eine symptomatische Behandlung sowie unterstützende Betreuung erhalten.

Kurz- oder langfristige Überwachungs- und Vorsichtsmaßnahmen

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung (Abschnitt 4.4 der Fachinformation)

Patienten mit kardialen Vorerkrankungen

Die Anwendung von Eliglustat bei Patienten mit kardialen Vorerkrankungen wurde in klinischen Studien nicht untersucht. Da Eliglustat bei erheblich erhöhten Plasmakonzentrationen voraussichtlich leichte Verlängerungen der 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 Leberfunktionsstörung und gleichzeitige Anwendung mit anderen Arzneimitteln

Die gleichzeitige Anwendung von Eliglustat mit CYP2D6- oder CYP3A4-Inhibitoren kann bei in Bezug auf CYP2D6 EMs mit leichter Leberfunktionsstörung zu einer weiteren Steigerung der Eliglustat-Plasmakonzentrationen führen. Das Ausmaß dieser Wirkung ist abhängig vom gehemmten Enzym und der Wirkstärke des Inhibitors. Bei in Bezug auf CYP2D6 EMs mit leichter Leberfunktionsstörung, die einen schwachen CYP2D6-Inhibitor oder einen starken, mäßig starken oder schwachen CYP3A-Inhibitor einnehmen, wird eine einmal tägliche Dosis empfohlen (z. B. bei der Einnahme einer Dosis von 84 mg Eliglustat zweimal täglich sollte auf 84 mg Eliglustat einmal täglich angepasst werden) (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2 *der Fachinformation*).

Patienten mit Nierenfunktionsstörung

Es liegen nur begrenzt oder keine Daten bei in Bezug auf CYP2D6 EMs, IMs oder PMs mit terminaler Niereninsuffizienz (ESRD) und bei in Bezug auf CYP2D6 IMs oder PMs mit

leichter, mittelschwerer oder schwerer Niereninsuffizienz vor; die Anwendung von Eliglustat wird bei diesen Patienten nicht empfohlen (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2 *der Fachinformation*).

Überwachung des klinischen Ansprechens

Einige therapienaive Patienten zeigten eine Verringerung des Milzvolumens um weniger als 20 % (suboptimale Ergebnisse) nach 9 Behandlungsmonaten (siehe Abschnitt 5.1 *der Fachinformation*). Für diese Patienten sollte eine Überwachung hinsichtlich einer weiteren Verbesserung oder eine alternative Behandlungsmethode in Betracht gezogen werden.

Bei Patienten mit stabilem Krankheitsverlauf, die von einer Enzyersatztherapie 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 Enzyersatztherapie oder eine alternative Behandlungsmethode sollte im Einzelfall bei Patienten in Betracht gezogen werden, die unzureichend ansprechen.

Lactose

Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit (Abschnitt 4.6 der Fachinformation)

Schwangerschaft

Bisher liegen keine oder nur sehr begrenzte Daten zur Anwendung von Eliglustat bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien ergeben keine Hinweise auf direkte oder indirekte gesundheitsschädliche Wirkungen in Bezug auf die Reproduktionstoxizität (siehe Abschnitt 5.3 *der Fachinformation*). Aus Vorsichtsgründen soll eine Anwendung von Cerdelga während der Schwangerschaft vermieden werden.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Eliglustat/Metaboliten in die Muttermilch übergehen. Die zur Verfügung stehenden pharmakodynamischen/toxikologischen Daten vom Tier zeigten, dass Eliglustat in die Milch übergeht (siehe Abschnitt 5.3 *der Fachinformation*). Ein Risiko für das Neugeborene/den Säugling kann nicht ausgeschlossen werden. Es muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen zu unterbrechen ist oder ob auf die Behandlung mit Cerdelga verzichtet werden soll bzw. die Behandlung mit Cerdelga zu unterbrechen ist. Dabei ist sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie für die Frau zu berücksichtigen.

Fertilität

Bei Ratten wurden Wirkungen auf die Hoden und eine reversible Hemmung der Spermatogenese beobachtet (siehe Abschnitt 5.3 *der Fachinformation*). Die Relevanz dieser Beobachtungen für den Menschen ist nicht bekannt.

Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen (Abschnitt 4.7 der Fachinformation)

Cerdelga kann bei Patienten, die nach der Anwendung unter Schwindel leiden, einen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen haben.

Interaktionen mit anderen Arzneimitteln oder Lebensmitteln***Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung (Abschnitt 4.4 der Fachinformation)******Patienten mit Leberfunktionsstörung und gleichzeitige Anwendung mit anderen Arzneimitteln***

Die gleichzeitige Anwendung von Eliglustat mit CYP2D6- oder CYP3A4-Inhibitoren kann bei in Bezug auf CYP2D6 EMs mit leichter Leberfunktionsstörung zu einer weiteren Steigerung der Eliglustat-Plasmakonzentrationen führen. Das Ausmaß dieser Wirkung ist abhängig vom gehemmten Enzym und der Wirkstärke des Inhibitors. Bei in Bezug auf CYP2D6 EMs mit leichter Leberfunktionsstörung, die einen schwachen CYP2D6-Inhibitor oder einen starken, mäßig starken oder schwachen CYP3A-Inhibitor einnehmen, wird eine einmal tägliche Dosis empfohlen (z. B. bei der Einnahme einer Dosis von 84 mg Eliglustat zweimal täglich sollte auf 84 mg Eliglustat einmal täglich angepasst werden) (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2 der Fachinformation).

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen (Abschnitt 4.5 der Fachinformation)

Eliglustat wird primär über CYP2D6 und in geringerem Maße über CYP3A4 metabolisiert. Eine gleichzeitige Einnahme von Substanzen, die die Aktivität von CYP2D6 oder CYP3A4 beeinflussen, kann die Plasmakonzentration von Eliglustat verändern. Eliglustat hat sich in vitro als Inhibitor von P-gp und CYP2D6 erwiesen; die gleichzeitige Einnahme von Eliglustat mit Substanzen, die Substrate von P-gp oder CYP2D6 sind, kann die Plasmakonzentrationen dieser Substanzen erhöhen.

Die Liste der Substanzen in Abschnitt 4.5 der Fachinformation ist keine vollständige Auflistung und dem verschreibenden Arzt wird angeraten, die Fachinformation aller weiteren verschriebenen Arzneimittel in Bezug auf mögliche Arzneimittelwechselwirkungen mit Eliglustat zu prüfen.

Wirkstoffe, die die Eliglustat-Konzentration erhöhen können

Cerdelga ist kontraindiziert bei Patienten, die in Bezug auf CYP2D6 IMs oder EMs sind und einen starken oder mäßig starken CYP2D6-Inhibitor gleichzeitig mit einem starken oder mäßig starken CYP3A-Inhibitor einnehmen, sowie bei Patienten, die in Bezug auf CYP2D6 PMs sind und einen starken CYP3A-Inhibitor einnehmen (siehe Abschnitt 4.3 der Fachinformation). Die Anwendung von Eliglustat führt unter diesen Bedingungen zu erheblich erhöhten Plasmakonzentrationen von Eliglustat.

CYP2D6-Inhibitoren bei IMs und EMs

Nach wiederholter, zweimal täglicher Gabe von 84 mg Eliglustat an Nicht-PMs führte die gleichzeitige, wiederholte, einmal tägliche Gabe von 30 mg Paroxetin, einem starken CYP2D6-Inhibitor, zu einer 7,3 bzw. 8,9-fachen Erhöhung der C_{\max} und der AUC_{0-12} von Eliglustat. Bei IMs und EMs wird eine einmal tägliche Dosierung von Eliglustat empfohlen, wenn gleichzeitig ein starker CYP2D6-Inhibitor (z. B. Paroxetin, Fluoxetin, Chinidin, Bupropion) bei IMs und EMs angewendet wird.

Bei einer zweimal täglichen Dosierung von 84 mg Eliglustat an Nicht-PMs würde die gleichzeitige Anwendung von mäßig starken CYP2D6-Inhibitoren (z. B. Duloxetin, Terbinafin, Moclobemid, Mirabegron, Cinacalcet, Dronedaron) die Eliglustat-Konzentration voraussichtlich um etwa das bis zu 4-Fache erhöhen. Vorsicht ist geboten bei der Anwendung von mäßig starken CYP2D6-Inhibitoren bei IMs und EMs.

CYP2D6-Inhibitoren bei EMs mit leichter oder mittelschwerer Leberfunktionsstörung

Siehe Abschnitte 4.2, 4.3 und 4.4 der Fachinformation.

CYP2D6-Inhibitoren bei EMs mit schwerer Leberfunktionsstörung

Siehe Abschnitte 4.2 und 4.3 der Fachinformation.

CYP3A-Inhibitoren bei IMs und EMs

Nach wiederholter, zweimal täglicher Gabe von 84 mg Eliglustat an Nicht-PMs führte die gleichzeitige, wiederholte, einmal tägliche Gabe von 400 mg Ketoconazol, einem starken CYP3A-Inhibitor, zu einer 3,8- bzw. 4,3-fachen Erhöhung der C_{\max} und der AUC_{0-12} von Eliglustat. Ähnliche Wirkungen wären bei anderen starken CYP3A-Inhibitoren (z. B. Clarithromycin, Ketoconazol, Itraconazol, Cobicistat, Indinavir, Lopinavir, Ritonavir, Saquinavir, Telaprevir, Tipranavir, Posaconazol, Voriconazol, Telithromycin, Conivaptan, Boceprevir) zu erwarten. Vorsicht ist geboten bei der Anwendung von starken CYP3A-Inhibitoren bei IMs und EMs.

Bei einer zweimal täglichen Gabe von 84 mg Eliglustat an Nicht-PMs würde die gleichzeitige Anwendung von mäßig starken CYP3A-Inhibitoren (z. B. Erythromycin, Ciprofloxacin, Fluconazol, Diltiazem, Verapamil, Aprepitant, Atazanavir, Darunavir, Fosamprenavir, Imatinib, Cimetidin) die Eliglustat-Konzentration voraussichtlich bis auf das 3-Fache erhöhen. Vorsicht ist geboten bei der Anwendung von mäßig starken CYP3A-Inhibitoren bei IMs und EMs.

CYP3A-Inhibitoren bei EMs mit leichter Leberfunktionsstörung

Siehe Abschnitte 4.2 und 4.4 der Fachinformation.

CYP3A-Inhibitoren bei EMs mit mittelschwerer oder schwerer Leberfunktionsstörung

Siehe Abschnitte 4.2 und 4.3 der Fachinformation.

CYP3A-Inhibitoren bei PMs

Bei einer einmal täglichen Dosierung von 84 mg Eliglustat bei PMs wird erwartet, dass die gleichzeitige Anwendung von starken CYP3A-Inhibitoren (z. B. Ketoconazol, Clarithromycin, Itraconazol, Cobicistat, Indinavir, Lopinavir, Ritonavir, Saquinavir, Telaprevir, Tipranavir, Posaconazol, Voriconazol, Telithromycin, Conivaptan, Boceprevir) zu einer errechneten Erhöhung der C_{\max} um das bis zu 4,3-Fache und der AUC_{0-24} um das bis zu 6,2-Fache führen kann. Die Anwendung starker CYP3A-Inhibitoren ist bei PMs kontraindiziert.

Bei einer einmal täglichen Dosierung von 84 mg Eliglustat bei PMs wird erwartet, dass die gleichzeitige Anwendung von mäßig starken CYP3A-Inhibitoren (z. B. Erythromycin, Ciprofloxacin, Fluconazol, Diltiazem, Verapamil, Aprepitant, Atazanavir, Darunavir, Fosamprenavir, Imatinib, Cimetidin) zu einer errechneten Erhöhung der C_{\max} um das bis zu 2,4-Fache und der AUC_{0-24} um das bis zu 3,0-Fache führen kann. Die Anwendung eines mäßig starken CYP3A-Inhibitors wird bei PMs nicht empfohlen.

Vorsicht ist geboten bei der Anwendung von schwachen CYP3A-Inhibitoren (z. B. Amlodipin, Cilostazol, Fluvoxamin, Hydrastiswurzel (Kanadische Gelbwurz), Isoniazid, Ranitidin, Ranolazin) bei PMs.

Gleichzeitige Anwendung von CYP2D6-Inhibitoren und CYP3A-Inhibitoren

Bei IMs und EMs:

Bei einer zweimal täglichen Dosierung von 84 mg Eliglustat an Nicht-PMs wird erwartet, dass die gleichzeitige Anwendung von starken oder mäßig starken CYP2D6-Inhibitoren und starken oder mäßig starken CYP3A-Inhibitoren zu einer Erhöhung der C_{\max} um das bis zu 17-Fache und der AUC_{0-12} um das bis zu 25-Fache führen kann. Die gleichzeitige Anwendung eines starken oder mäßig starken CYP2D6-Inhibitors zusammen mit einem starken oder mäßig starken CYP3A-Inhibitor ist bei IMs und EMs kontraindiziert.

Grapefruit-Produkte enthalten einen oder mehrere Inhaltsstoffe, die CYP3A hemmen und die Plasmakonzentrationen von Eliglustat erhöhen können. Der Verzehr von Grapefruits oder deren Saft sollte vermieden werden.

Wirkstoffe, die die Eliglustat-Konzentration verringern können

Starke CYP3A-Induktoren

Nach wiederholter, zweimal täglicher Gabe von 127 mg Eliglustat an Nicht-PMs führte die gleichzeitige, wiederholte, einmal tägliche Gabe von 600 mg Rifampicin (einem starken Induktor von CYP3A wie auch des Efflux-Transporters P-gp) zu einer etwa 85%igen Verringerung der Eliglustat-Konzentration. Nach wiederholter, zweimal täglicher Gabe von 84 mg Eliglustat bei langsamen Metabolisierern (PMs) führte die gleichzeitige, wiederholte, einmal tägliche Gabe von 600 mg Rifampicin zu einer etwa 95%igen Verringerung der Eliglustat-Konzentration. Die Anwendung eines starken CYP3A-Induktors (z. B. Rifampicin, Carbamazepin, Phenobarbital, Phenytoin, Rifabutin und Johanniskraut) zusammen mit Eliglustat wird bei IMs, EMs und PMs nicht empfohlen.

Wirkstoffe, deren Verfügbarkeit durch Eliglustat erhöht werden kann

P-gp-Substrate

Nach einer Einzeldosis von 0,25 mg Digoxin, einem P-gp-Substrat, führte die gleichzeitige, zweimal tägliche Gabe von 127 mg Eliglustat zu einer 1,7- bzw. 1,5-fachen Erhöhung der C_{\max} und der AUC_{last} von Digoxin. Eine Verringerung der Dosis kann bei P-gp-Substraten (z. B. Digoxin, Colchicin, Dabigatran, Phenytoin, Pravastatin) erforderlich sein.

CYP2D6-Substrate

Nach einer Einzeldosis von 50 mg Metoprolol, einem CYP2D6-Substrat, führte die gleichzeitige, wiederholte, zweimal tägliche Gabe von 127 mg Eliglustat zu einer 1,5- bzw. 2,1-fachen Erhöhung der C_{\max} und der AUC von Metoprolol. Eine Verringerung der Dosis kann bei CYP2D6-Substraten erforderlich sein. Hierzu gehören bestimmte Antidepressiva (trizyklische Antidepressiva, z. B. Nortriptylin, Amitriptylin, Imipramin und Desipramin), Phenothiazin, Dextromethorphan und Atomoxetin.

Nebenwirkungen

Nebenwirkungen (Abschnitt 4.8 der Fachinformation)

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die unter Eliglustat am häufigsten berichtete Nebenwirkung ist Dyspepsie, die bei etwa 6 % der gepoolten erwachsenen Patienten in klinischen Studien berichtet wurde und bei 10,5 % (für beide Kohorten) bei Kindern und Jugendlichen der ELIKIDS-Studie. 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.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die Klassifizierung der Nebenwirkungen erfolgt nach Systemorganklassen und Häufigkeit: sehr häufig ($\geq 1/10$); häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$); gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); sehr selten ($< 1/10.000$). Nebenwirkungen aus Daten von klinischen Langzeitstudien, die bei mindestens 4 Patienten auftraten, sind in Tabelle 4 der *Fachinformation* aufgeführt. Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe sind die Nebenwirkungen nach absteigendem Schweregrad geordnet.

Tabelle 4 der Fachinformation: Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Systemorganklasse	Häufig
Erkrankung des Nervensystems	Kopfschmerzen*, Schwindel*, Dysgeusie
Herzerkrankungen	Palpitationen
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Rachenreizung, Husten
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Dyspepsie, Schmerzen im Oberbauch*, Diarrhö*, Übelkeit, Obstipation, Bauchschmerzen*, gastroösophageale Refluxerkrankung, aufgetriebener Bauch*, Gastritis, Dysphagie, Erbrechen*, Mundtrockenheit, Flatulenz
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	Trockene Haut, Urtikaria*
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	Arthralgie, Schmerz in einer Extremität*, Rückenschmerzen*
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Fatigue

* Diese Nebenwirkung trat in der placebokontrollierten Zulassungsstudie unter Placebo genauso häufig oder häufiger auf als unter Eliglustat.

Kinder und Jugendliche

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 (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.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Für Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen bestehen keine abweichenden Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.

3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus Annex IIB (Bedingungen der Genehmigung für das Inverkehrbringen) des European Assessment Reports (EPAR) des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Gemäß Anhang IIB des zur Dossiereinreichung aktuellen *European Public Assessment Reports* (EPAR) wird auf eine eingeschränkte ärztliche Verschreibung hingewiesen und auf Abschnitt 4.2 der Fachinformation verwiesen [2]. Abschnitt 4.2 der Fachinformation besagt, dass die Therapie mit Cerdelga von einem Arzt eingeleitet und überwacht werden sollte, der mit der Behandlung der Gaucher-Krankheit vertraut ist [1]. Folgend dargestellt sind die Angaben für eine qualitätsgesicherte Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels, die aus den Anhängen IIB und IIC der zur Dossiereinreichung aktuellen EPAR-Produktinformation entnommen wurden [2]:

B. Bedingungen oder Einschränkungen für die Abgabe und den Gebrauch

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2)

C. Sonstige Bedingungen und Auflagen der Genehmigung für das Inverkehrbringen

Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte [Periodic Safety Update Reports (PSURs)]

Die Anforderungen an die Einreichung von PSURs für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) – und allen künftigen Aktualisierungen – festgelegt.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Für Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen bestehen keine abweichenden Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.

3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels

Sofern im zentralen Zulassungsverfahren für das zu bewertende Arzneimittel ein Annex IV (Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels, die von den Mitgliedsstaaten umzusetzen sind) des EPAR erstellt wurde, benennen Sie die dort genannten Anforderungen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Es liegt kein Anhang IV des zur Dossiereinreichung aktuellen EPAR vor. Die folgenden Informationen zu Bedingungen oder Einschränkungen für die sichere und wirksame

Anwendung des Arzneimittels wurden Anhang IID der zur Dossiereinreichung aktuellen EPAR-Produktinformation entnommen [2].

D. Bedingungen oder Einschränkungen für die sichere und wirksame Anwendung des Arzneimittels

Risikomanagement-Plan (RMP)

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung)

Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung

Vor dem Beginn der Vermarktung von Cerdelga in jedem der Mitgliedsstaaten muss der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen den Inhalt und das Format des Schulungsprogramms mit der zuständigen nationalen Behörde vereinbaren, einschließlich der Kommunikationsmedien, Vertriebsmodalitäten und aller anderer Aspekte des Programms.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen muss sicherstellen, dass in jedem Mitgliedsstaat, in dem Cerdelga vertrieben wird, alle Ärzte, die voraussichtlich Cerdelga verschreiben werden, den Leitfaden für Ärzte erhalten.

Der Leitfaden für Ärzte muss die folgenden Schlüsselemente enthalten:

- Cerdelga ist zur Langzeitbehandlung von erwachsenen Patienten mit Morbus Gaucher Typ 1 (GD1) indiziert.
- Vor Beginn der Cerdelga-Behandlung muss bei den Patienten eine CYP2D6-Genotypisierung zur Bestimmung des CYP2D6-Metabolisierungstyps durchgeführt werden. Cerdelga ist bei Patienten indiziert, die langsame Metabolisierer (*poor metabolisers*, PMs), intermediäre Metabolisierer (*intermediate metabolisers*, IMs) oder schnelle Metabolisierer (*extensive metabolisers*, EMs) in Bezug auf CYP2D6 sind.

- Die empfohlene Dosis ist 84 mg Eliglustat zweimal täglich bei intermediären Metabolisierern (IMs) und schnellen Metabolisierern (EMs) in Bezug auf CYP2D6. Die empfohlene Dosis ist 84 mg Eliglustat einmal täglich bei langsamen Metabolisierern (PMs) in Bezug auf CYP2D6.
- Patienten müssen darüber informiert werden, dass der Verzehr von Grapefruits oder Grapefruitsaft vermieden werden soll.
- Eliglustat ist kontraindiziert bei Patienten, die intermediäre Metabolisierer (IMs) oder schnelle Metabolisierer (EMs) in Bezug auf CYP2D6 sind und einen starken oder mäßig starken CYP2D6-Inhibitor gleichzeitig mit einem starken oder mäßig starken CYP3A-Inhibitor einnehmen. Eliglustat ist ebenfalls kontraindiziert bei Patienten, die langsame Metabolisierer (PMs) in Bezug auf CYP2D6 sind und einen starken CYP3A-Inhibitor einnehmen. Die Verwendung von Eliglustat unter diesen Bedingungen führt zu erheblich erhöhten Eliglustat-Plasmakonzentrationen. Das kann geringe Verlängerungen der PR-, QRS- und QTc-Intervalle verursachen.
- Die Verwendung von Eliglustat mit starken CYP3A-Induktoren verringert die Eliglustat-Konzentration erheblich, was die therapeutische Wirkung verringern kann. Daher wird eine gleichzeitige Gabe nicht empfohlen. Die Anwendung eines mäßig starken CYP3A-Inhibitors mit Eliglustat wird bei PMs nicht empfohlen.
- Es sollte eine Dosis von 84 mg Eliglustat einmal täglich in Betracht gezogen werden, wenn gleichzeitig ein starker CYP2D6-Inhibitor bei intermediären Metabolisierern (IMs) und schnellen Metabolisierern (EMs) angewendet wird.
- Bei der Anwendung von mäßig starken CYP2D6-Inhibitoren bei intermediären Metabolisierern (IMs) und schnellen Metabolisierern (EMs) ist Vorsicht geboten. Bei der Anwendung von starken oder mäßig starken CYP3A-Inhibitoren bei intermediären Metabolisierern (IMs) und schnellen Metabolisierern (EMs) ist Vorsicht geboten. Bei der Anwendung von schwachen CYP3A-Inhibitoren bei langsamen Metabolisierern (PMs) ist Vorsicht geboten.
- Cerdelga ist kontraindiziert bei in Bezug auf CYP2D6 schnellen Metabolisierern (EMs) mit schwerer Leberfunktionsstörung. Cerdelga ist kontraindiziert bei in Bezug auf CYP2D6 schnellen Metabolisierern (EMs) mit leichter oder mittelschwerer Leberfunktionsstörung, die einen starken oder mäßig starken CYP2D6-Inhibitor einnehmen.
- Bei in Bezug auf CYP2D6 schnellen Metabolisierern (EMs) mit leichter Leberfunktionsstörung, die einen schwachen CYP2D6-Inhibitor oder einen starken, mäßig starken oder schwachen CYP3A-Inhibitor einnehmen, sollte eine Dosis von 84 mg Eliglustat einmal täglich in Betracht gezogen werden.
- Cerdelga wird bei in Bezug auf CYP2D6 intermediären Metabolisierern (IMs) oder langsamen Metabolisierern (PMs) mit Leberfunktionsstörung jeden Schweregrades nicht empfohlen.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen muss sicherstellen, dass in jedem Mitgliedsstaat, in dem Cerdelga vertrieben wird, alle Patienten, denen Cerdelga verschrieben wird, einen Therapiepass erhalten. Der Therapiepass muss die folgenden Schlüsselemente enthalten:

Informationen für medizinisches Fachpersonal:

- Dieser Patient nimmt Eliglustat (Cerdelga) zur Behandlung des Morbus Gaucher Typ 1 (GD1) ein.
- Eliglustat sollte nicht gleichzeitig mit Arzneimitteln eingenommen werden, die einen Einfluss auf die Leberenzyme haben könnten, die eine Rolle im Eliglustat-Stoffwechsel spielen. Darüber hinaus kann die Leber- oder Nierenfunktion des Patienten Einfluss auf den Metabolismus von Eliglustat haben.
- Die Verwendung von Eliglustat zusammen mit solchen Arzneimitteln oder bei Patienten mit Leber- oder Nierenfunktionsstörung kann zu einer Verringerung der Wirksamkeit von Eliglustat führen oder die Eliglustat-Plasmakonzentration des Patienten erhöhen.

Informationen für den Patienten:

- Wenden Sie sich immer an den Arzt, der Eliglustat verschrieben hat, bevor Sie mit der Einnahme anderer Arzneimittel beginnen.
- Verzehren Sie keine Grapefruitprodukte.

Verpflichtung zur Durchführung von Maßnahmen nach der Zulassung

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen schließt innerhalb des festgelegten Zeitrahmens folgende Maßnahmen ab:

Beschreibung	Fällig am
Zur Untersuchung der Langzeit-Sicherheit von Eliglustat bei Patienten, denen Eliglustat verschrieben wurde, muss der MAH eine Subregisterstudie des Gaucher-Registers der International Collaborative Gaucher Group (ICGG) durchführen, um Sicherheitsdaten gemäß einem vereinbarten Protokoll zu sammeln.	Berichte der Subregisterstudie müssen mit jedem PSUR eingereicht werden.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Für Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen bestehen keine abweichenden Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.

3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan

Benennen Sie die vorgeschlagenen Maßnahmen zur Risikominimierung („proposed risk minimization activities“), die in der Zusammenfassung des EU-Risk-Management-Plans beschrieben und im European Public Assessment Report (EPAR) veröffentlicht sind. Machen Sie auch Angaben zur Umsetzung dieser Maßnahmen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Die in Tabelle 3-24 dargestellten Maßnahmen zur Risikominimierung wurden der Zusammenfassung des EU-Risk-Management-Plans (RMP) des zur Dossiereinreichung aktuellen EPAR entnommen [3]. Angaben zur Umsetzung der Maßnahmen basieren auf der Fachinformation von Eliglustat [1].

Tabelle 3-24: EU-Risk-Management-Plan – Vorgeschlagene Maßnahmen zur Risikominimierung

Sicherheitsbedenken	Routine-Maßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
Wichtige potenzielle Risiken		
Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln: Anwendung mit CYP2D6 und/oder CYP3A Inhibitoren – Anwendung mit starken CYP3A Induktoren – Anwendung mit P-Glycoprotein (P-gp) oder CYP2D6 Substraten	<p>Maßnahmen zur routinemäßigen Risikominimierung sind in den folgenden Abschnitten der Fachinformation beschrieben:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Abschnitt 4.2 „Dosierung und Art der Anwendung“ • Abschnitt 4.3 „Gegenanzeigen“ • Abschnitt 4.4 „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“ • Abschnitt 4.5 „Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen“ • Abschnitt 5.2 „Pharmakokinetische Eigenschaften“ <p>Weiterhin sind Maßnahmen zur routinemäßigen Risikominimierung in folgenden Abschnitten der Packungsbeilage beschrieben:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Abschnitt 2 „Was sollten Sie vor der Einnahme von Cerdelga beachten?“ • Abschnitt 3 „Wie ist Cerdelga einzunehmen?“ 	<p>Zusätzliche Maßnahmen zur routinemäßigen Risikominimierung umfassen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Leitfaden für Ärzte • Therapiepass

Sicherheitsbedenken	Routine-Maßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
	<p><u>Fachinformation:</u></p> <p>Abschnitt 4.2 „Dosierung und Art der Anwendung“ beschreibt die Dosierung in Abhängigkeit vom CYP2D6-Metabolisierungstyp und Körpergewicht.</p> <p>Abschnitt 4.3 „Gegenanzeigen“ und Abschnitt 4.4 „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“ weisen darauf hin, dass Cerdelga kontraindiziert ist bei Patienten, die in Bezug auf CYP2D6 IMs oder EMs sind, und einen starken oder mäßig starken CYP2D6-Inhibitor gleichzeitig mit einem starken oder mäßig starken CYP3A-Inhibitor einnehmen, sowie bei Patienten, die in Bezug auf CYP2D6 PMs sind, und einen starken CYP3A-Inhibitor einnehmen. Zudem ist Cerdelga kontraindiziert bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung, die in Bezug auf CYP2D6 EMs sind, sowie bei Patienten mit leichter oder mittelschwerer Leberfunktionsstörung, die einen starken oder mäßig starken CYP2D6-Inhibitor einnehmen.</p> <p>Abschnitt 4.5 „Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen“ beinhaltet Informationen zu Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen (gleichzeitige Anwendung von starken oder mäßig starken CYP2D6-Inhibitoren; gleichzeitige Anwendung von starken oder mäßig starken CYP3A-Inhibitoren; gleichzeitige Anwendung von starken oder mäßig starken CYP2D6-Inhibitoren zusammen mit starken oder mäßig starken CYP3A4-Inhibitoren; gleichzeitige Anwendung von starken CYP3A-Induktoren; gleichzeitige Anwendung von P-gp- und CYP2D6-Substraten; gleichzeitige Anwendung von mehreren CYP2D6-Substraten; CYP2D6-Inhibitoren bei EMs mit leichter oder mittelschwerer oder schwerer</p>	

Sicherheitsbedenken	Routine-Maßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
	<p>Leberfunktionsstörung; CYP3A-Inhibitoren bei EMs mit leichter oder mittelschwerer oder schwerer Leberfunktionsstörung).</p> <p>Abschnitt 5.2 „Pharmakokinetische Eigenschaften“ beschreibt die Resorption, Verteilung, Biotransformation sowie Elimination von Cerdelga sowie dessen Eigenschaften in Abhängigkeit des CYP2D6-Metabolisierungstyps.</p> <p><u>Packungsbeilage:</u></p> <p>Abschnitt 2 „Was sollten Sie vor der Einnahme von Cerdelga beachten?“ führt aus, in welchen Fällen Cerdelga nicht eingenommen werden darf, und enthält Warnhinweise sowie Vorsichtsmaßnahmen.</p> <p>Abschnitt 3 „Wie ist Cerdelga einzunehmen?“ umfasst Hinweise für die Einnahme von Cerdelga.</p>	
Anwendung von Eliglustat bei Patienten, deren CYP2D6 Status nicht bestimmbar ist oder die nicht genotypisiert sind	<p>Maßnahmen zur routinemäßigen Risikominimierung sind in den folgenden Abschnitten der Fachinformation beschrieben:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Abschnitt 4.1 „Anwendungsgebiete“ • Abschnitt 4.2 „Dosierung und Art der Anwendung“ • Abschnitt 5.2 „Pharmakokinetische Eigenschaften“ <p>Weiterhin sind Maßnahmen zur routinemäßigen Risikominimierung in folgenden Abschnitten der Packungsbeilage beschrieben:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Abschnitt 2 „Was sollten Sie vor der Einnahme von Cerdelga beachten?“ • Abschnitt 3 „Wie ist Cerdelga einzunehmen?“ <p><u>Fachinformation:</u></p> <p>Abschnitt 4.1 „Anwendungsgebiete“ spezifiziert welche Patientengruppen für die Anwendung von Cerdelga geeignet sind.</p>	<p>Zusätzliche Maßnahmen zur routinemäßigen Risikominimierung umfassen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Leitfaden für Ärzte

Sicherheitsbedenken	Routine-Maßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
	<p>Abschnitt 4.2 „Dosierung und Art der Anwendung“ weist darauf hin, dass vor dem Beginn einer Behandlung mit Cerdelga eine CYP2D6-Genotypisierung durchgeführt werden muss. Weiterhin beschreibt Abschnitt 4.2 die Dosierung in Abhängigkeit vom CYP2D6-Metabolisierungstyp und Körpergewicht sowie, dass Cerdelga bei Patienten, die in Bezug auf CYP2D6 ultraschnelle Metabolisierer sind (URMs), oder bei Patienten mit unklarem Metabolisierungstyp nicht angewendet werden sollte.</p> <p>Abschnitt 5.2 „Pharmakokinetische Eigenschaften“ beschreibt die Resorption, Verteilung, Biotransformation sowie Elimination von Cerdelga sowie dessen Eigenschaften in Abhängigkeit des CYP2D6-Metabolisierungstyps.</p> <p><u>Packungsbeilage:</u></p> <p>Abschnitt 2 „Was sollten Sie vor der Einnahme von Cerdelga beachten?“ führt aus, in welchen Fällen Cerdelga nicht eingenommen werden darf, und enthält Warnhinweise sowie Vorsichtsmaßnahmen.</p> <p>Abschnitt 3 „Wie ist Cerdelga einzunehmen?“ umfasst Hinweise für die Einnahme von Cerdelga.</p>	
Kardiale Erkrankungen und Arrhythmien	<p>Maßnahmen zur routinemäßigen Risikominimierung sind in den folgenden Abschnitten der Fachinformation beschrieben:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Abschnitt 4.3 „Gegenanzeigen“ • Abschnitt 4.4 „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“ • Abschnitt 4.5 „Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen“ 	Keine Vorschläge.

Sicherheitsbedenken	Routine-Maßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
	<p>Weiterhin sind Maßnahmen zur routinemäßigen Risikominimierung in dem folgenden Abschnitt der Packungsbeilage beschrieben:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Abschnitt 2 „Was sollten Sie vor der Einnahme von Cerdelga beachten?“ <p><u>Fachinformation:</u> Abschnitt 4.3 „Gegenanzeigen“ erläutert, dass Cerdelga kontraindiziert ist bei Patienten, die eine Überempfindlichkeit gegenüber dem Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile des Arzneimittels aufweisen. Weiterhin wird dargelegt, dass Cerdelga kontraindiziert ist bei Patienten, die in Bezug auf CYP2D6 IMs oder EMs sind, und einen starken oder mäßig starken CYP2D6-Inhibitor gleichzeitig mit einem starken oder mäßig starken CYP3A-Inhibitor einnehmen, sowie Patienten, die in Bezug auf CYP2D6 PMs sind, und einen starken CYP3A-Inhibitor einnehmen. Zudem ist Cerdelga kontraindiziert bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung, die in Bezug auf CYP2D6 EMs sind, sowie bei Patienten mit leichter oder mittelschwerer Leberfunktionsstörung, die einen starken oder mäßig starken CYP2D6-Inhibitor einnehmen.</p> <p>Abschnitt 4.4 „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“ erläutert, dass 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 sollte.</p> <p>Abschnitt „4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige</p>	

Sicherheitsbedenken	Routine-Maßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
	<p>Wechselwirkungen“ führt Informationen zu Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen an (gleichzeitige Anwendung von starken oder mäßig starken CYP2D6-Inhibitoren; gleichzeitige Anwendung von starken oder mäßig starken CYP3A-Inhibitoren; gleichzeitige Anwendung von starken oder mäßig starken CYP2D6-Inhibitoren zusammen mit starken oder mäßig starken CYP3A4-Inhibitoren; gleichzeitige Anwendung von starken CYP3A-Induktoren; gleichzeitige Anwendung von P-gp- und CYP2D6-Substraten; gleichzeitige Anwendung von mehreren CYP2D6-Substraten; CYP2D6-Inhibitoren bei EMs mit leichter oder mittelschwerer oder schwerer Leberfunktionsstörung; CYP3A-Inhibitoren bei EMs mit leichter oder mittelschwerer oder schwerer Leberfunktionsstörung).</p> <p><u>Packungsbeilage:</u> Abschnitt 2 „Was sollten Sie vor der Einnahme von Cerdelga beachten?“ führt aus, in welchen Fällen Cerdelga nicht eingenommen werden darf, und enthält Warnhinweise sowie Vorsichtsmaßnahmen.</p>	
Fehlende Informationen		
<p>Anwendung bei Patienten mit hohem, kardiovaskulärem Risiko (kurz zurückliegender oder akuter Herzinfarkt oder Herzversagen, klinisch signifikanter Arrhythmie oder Störungen der Erregungsleitung)</p>	<p>Maßnahmen zur routinemäßigen Risikominimierung sind in dem folgenden Abschnitt der Fachinformation beschrieben:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Abschnitt 4.4 „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“ <p>Weiterhin sind Maßnahmen zur routinemäßigen Risikominimierung in dem folgenden Abschnitt der Packungsbeilage beschrieben:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Abschnitt 2 „Was sollten Sie vor der Einnahme von Cerdelga beachten?“ 	Keine Vorschläge.

Sicherheitsbedenken	Routine-Maßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
	<p><u>Fachinformation:</u> Abschnitt 4.4 „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“ führt an, dass 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 sollte.</p> <p><u>Packungsbeilage:</u> Abschnitt 2 „Was sollten Sie vor der Einnahme von Cerdelga beachten?“ führt aus, in welchen Fällen Cerdelga nicht eingenommen werden darf, und enthält Warnhinweise sowie Vorsichtsmaßnahmen.</p>	
Anwendung während Schwangerschaft und Stillzeit	<p>Maßnahmen zur routinemäßigen Risikominimierung sind in dem folgenden Abschnitt der Fachinformation beschrieben:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Abschnitt 4.6 „Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit“ <p>Weiterhin sind Maßnahmen zur routinemäßigen Risikominimierung in dem folgenden Abschnitt der Packungsbeilage beschrieben:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Abschnitt 2 „Was sollten Sie vor der Einnahme von Cerdelga beachten?“ <p><u>Fachinformation:</u> Abschnitt 4.6 „Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit“ führt an, dass bisher keine oder nur sehr begrenzte Daten zur Anwendung von Eliglustat bei Schwangeren vorliegen und daher aus Vorsichtsgründen die Anwendung von Cerdelga während der Schwangerschaft vermieden werden sollte. Weitergehend ist nicht bekannt, ob Eliglustat/Metaboliten in die Muttermilch übergehen, wodurch ein</p>	Keine Vorschläge.

Sicherheitsbedenken	Routine-Maßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
	<p>Risiko für das Neugeborene/den Säugling nicht ausgeschlossen werden kann.</p> <p><u>Packungsbeilage:</u> Abschnitt 2 „Was sollten Sie vor der Einnahme von Cerdelga beachten?“ verweist darauf, dass hinsichtlich Schwangerschaft und Stillzeit ärztlicher Rat eingeholt werden sollte.</p>	
Sicherheit in der Langzeitanwendung	Es sind keine Maßnahmen zur routinemäßigen Risikominimierung in der Fachinformation beschrieben.	Keine Vorschläge.
Anwendung bei Patienten, die CYP2D6 ultraschnelle Metabolisierer sind	<p>Maßnahmen zur routinemäßigen Risikominimierung sind in folgenden Abschnitten der Fachinformation beschrieben:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Abschnitt 4.2 „Dosierung und Art der Anwendung“ • Abschnitt 4.4 „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“ <p>Weiterhin sind Maßnahmen zur routinemäßigen Risikominimierung in dem folgenden Abschnitt der Packungsbeilage beschrieben:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Abschnitt 2 „Was sollten Sie vor der Einnahme von Cerdelga beachten?“ <p><u>Fachinformation:</u> Abschnitt 4.2 „Dosierung und Art der Anwendung“ weist darauf hin, dass vor dem Beginn einer Behandlung mit Cerdelga eine CYP2D6-Genotypisierung durchgeführt werden muss. Weiterhin beschreibt Abschnitt 4.2 die Dosierung in Abhängigkeit vom CYP2D6-Metabolisierungstyp und Körpergewicht sowie, dass Cerdelga bei Patienten, die in Bezug auf CYP2D6 ultraschnelle Metabolisierer (URMs) sind, oder bei Patienten mit unklarem Metabolisierungstyp nicht angewendet werden sollte.</p>	Keine Vorschläge.

Sicherheitsbedenken	Routine-Maßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
	<p>Abschnitt 4.4 „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“ enthält in der aktuellen Version keine Hinweise mehr für die Anwendung bei Patienten, die CYP2D6 ultraschnelle Metabolisierer (URMs) sind.</p> <p><u>Packungsbeilage:</u> Abschnitt 2 „Was sollten Sie vor der Einnahme von Cerdelga beachten?“ führt aus, dass Cerdelga nicht eingenommen werden darf, wenn der Körper der Patienten Arzneimittel mit hoher Geschwindigkeit abbaut.</p>	
<p>Abkürzungen: CYP2D6: Cytochrom-P450 Typ 2D6; CYP3A: Cytochrom-P450 Typ 3A; CYP3A4: Cytochrom-P450 Typ 3A4; EMs: Schnelle Metabolisierer (<i>Extensive Metabolisers</i>); IMs: Intermediäre Metabolisierer (<i>Intermediate Metabolisers</i>); P-gp: P-Glycoprotein; PMs: Langsame Metabolisierer (<i>Poor Metabolisers</i>); URMs: Ultraschnelle Metabolisierer (<i>Ultrarapid Metabolisers</i>)</p>		

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Für Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen bestehen keine abweichenden Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.

3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Benennen Sie weitere Anforderungen, die sich aus Ihrer Sicht hinsichtlich einer qualitätsgesicherten Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels ergeben, insbesondere bezüglich der Dauer eines Therapieversuchs, des Absetzens der Therapie und ggf. notwendiger Verlaufskontrollen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Es bestehen keine weiteren Anforderungen.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Für Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen bestehen keine abweichenden Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.

3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Die Angaben in Modul 3 Abschnitt 3.4 beziehen sich auf die Fachinformation zu Eliglustat (Cerdelga®) [1], dem Anhang IIB – IID der zur Dossiereinreichung aktuellen EPAR-Produktinformation [2] sowie der zur Dossiereinreichung aktuellen Zusammenfassung des RMP [3].

3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Sanofi B. V. Fachinformation Cerdelga® 21 mg/84 mg (Eliglustat). Stand: Dezember 2024. 2024.
2. European Medicines Agency (EMA). Cerdelga (Eliglustat): EPAR - Produktinformation Stand: 12.08.2024. 2024. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/cerdelga-epar-product-information_de.pdf [Zugriff am: 01.10.2024].
3. European Medicines Agency (EMA). Summary of risk management plan for CERDELGA (Eliglustat). Stand: 25. Juli 2023. 2023. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/rmp-summary/cerdelga-epar-risk-management-plan-summary_en.pdf [Zugriff am: 01.10.2024].

3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V

Die Angaben in diesem Abschnitt betreffen die Regelung in § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V, nach der der EBM zeitgleich mit dem Beschluss nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V anzupassen ist, sofern die Fachinformation des Arzneimittels zu seiner Anwendung eine zwingend erforderliche Leistung vorsieht, die eine Anpassung des EBM erforderlich macht.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-25 zunächst alle ärztlichen Leistungen an, die laut aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind. Berücksichtigen Sie auch solche ärztlichen Leistungen, die ggf. nur bestimmte Patientenpopulationen betreffen oder nur unter bestimmten Voraussetzungen durchzuführen sind. Geben Sie für jede identifizierte ärztliche Leistung durch das entsprechende Zitat aus der Fachinformation den Empfehlungsgrad zur Durchführung der jeweiligen Leistung an. Sofern dieselbe Leistung mehrmals angeführt ist, geben Sie das Zitat mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad an, auch wenn dies ggf. nur bestimmte Patientenpopulationen betrifft. Geben Sie in Tabelle 3-25 zudem für jede ärztliche Leistung an, ob diese aus Ihrer Sicht für die Anwendung des Arzneimittels als zwingend erforderliche und somit verpflichtende Leistung einzustufen ist.

Tabelle 3-25: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind

Nr.	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann / sollte / soll / muss / ist etc.) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)
1	CYP2D6-Genotypisierung	„Vor Beginn einer Behandlung mit Cerdelga muss bei den Patienten eine CYP2D6-Genotypisierung vorgenommen werden, um deren CYP2D6-Metabolisierungstyp zu bestimmen.“ (Seite 2, Abschnitt 4.2)	ja
2	Überwachung von Patienten mit suboptimalen Ergebnissen hinsichtlich der Verringerung des Milzvolumens	„Einige therapienaive Patienten zeigten eine Verringerung des Milzvolumens um weniger als 20 % (suboptimale Ergebnisse) nach 9 Behandlungsmonaten (siehe Abschnitt 5.1). Für diese Patienten sollte eine Überwachung hinsichtlich einer weiteren Verbesserung oder eine alternative Behandlungsmethode in Betracht gezogen werden.“ (Seite 5, Abschnitt 4.4)	ja

3	Überwachung auf Krankheitsmanifestationen des Morbus Gaucher	„Bei Patienten mit stabilem Krankheitsverlauf, die von einer Enzymersatztherapie 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.“ (Seite 5, Abschnitt 4.4)	ja
4	Schwangerschaftstest bei Patientinnen im gebärfähigen Alter	„Bisher liegen keine oder nur sehr begrenzte Daten zur Anwendung von Eliglustat bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien ergeben keine Hinweise auf direkte oder indirekte gesundheitsschädliche Wirkungen in Bezug auf die Reproduktionstoxizität (siehe Abschnitt 5.3). Aus Vorsichtsgründen soll eine Anwendung von Cerdelga während der Schwangerschaft vermieden werden.“ (Seite 7, Abschnitt 4.6)	nein
5	Überwachung, Behandlung und Betreuung bei Überdosierung	„Im Falle einer akuten Überdosierung muss der Patient sorgfältig überwacht werden und eine symptomatische Behandlung sowie unterstützende Betreuung erhalten.“ (Seite 9, Abschnitt 4.9)	ja

Geben Sie den Stand der Information der Fachinformation an.

Die Informationen in Tabelle 3-25 haben den Stand von Dezember 2024 [1].

Benennen Sie nachfolgend solche zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen aus Tabelle 3-25, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht oder nicht vollständig im aktuell gültigen EBM abgebildet sind. Begründen Sie jeweils Ihre Einschätzung. Falls es Gebührenordnungspositionen gibt, mittels derer die ärztliche Leistung bei anderen Indikationen und/oder anderer methodischer Durchführung erbracht werden kann, so geben Sie diese bitte an. Behalten Sie bei Ihren Angaben die Nummer und Bezeichnung der ärztlichen Leistung aus Tabelle 3-25 bei.

Nicht zutreffend.

Geben Sie die verwendete EBM-Version (Jahr/Quartal) an.

Die Verfügbarkeit entsprechender Gebührenordnungspositionen für die in Tabelle 3-25 aufgeführten ärztlichen Leistungen wurde auf Basis des EBM mit dem Stand vom 4. Quartal 2024 geprüft [2].

Legen Sie nachfolgend für jede der zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht (vollständig) im aktuell gültigen EBM abgebildet sind, detaillierte Informationen zu Art und Umfang der Leistung dar. Benennen Sie Indikationen für die Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die Häufigkeit der Durchführung für die Zeitpunkte vor, während und nach Therapie. Falls die ärztliche Leistung nicht für alle Patienten gleichermaßen erbracht werden muss, benennen und definieren sie abgrenzbare Patientengruppen.

Stellen Sie detailliert Arbeits- und Prozessschritte bei der Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die ggf. notwendigen apparativen Anforderungen dar. Falls es verschiedene Verfahren gibt, so geben Sie bitte alle an. Die Angaben sind durch Quellen (z. B. Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen) zu belegen, so dass die detaillierten Arbeits- und Prozessschritte zweifelsfrei verständlich werden.

Nicht zutreffend.

3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen), die Sie im Abschnitt 3.5 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Sämtliche Quellen sind im Volltext beizufügen.

1. Sanofi B. V. Fachinformation Cerdelga[®] 21 mg/84 mg (Eliglustat). Stand: Dezember 2024. 2024.
2. Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV). Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM). Stand: 4. Quartal 2024. 2024. Verfügbar unter: https://www.kbv.de/media/sp/EBM_Gesamt_-_Stand_4_Quartal_2024.pdf [Zugriff am: 14.10.2024].