

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Eliglustat (Cerdelga®)

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Modul 4 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

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	4
Abbildungsverzeichnis	6
Abkürzungsverzeichnis	7
4 Modul 4 – allgemeine Informationen	10
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4.....	11
4.2 Methodik	24
4.2.1 Fragestellung	24
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung	30
4.2.3 Informationsbeschaffung	30
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers	30
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche	31
4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken	31
4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA.....	33
4.2.3.5 Selektion relevanter Studien	34
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise.....	34
4.2.5 Informationssynthese und -analyse	35
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien	35
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien.....	36
4.2.5.3 Meta-Analysen.....	37
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen.....	38
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren.....	38
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche	39
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen	42
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	42
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	42
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	42
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche.....	44
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....	46
4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA	47
4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	48
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	49
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen	49
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene.....	52
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	53
4.3.1.3.1 <Endpunkt xxx> – RCT	53
4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT.....	59

4.3.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien - RCT	61
4.3.2	Weitere Unterlagen.....	62
4.3.2.1	Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien	62
4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche	62
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche.....	62
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen	63
4.3.2.1.3.1	<Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT	63
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT	66
4.3.2.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT.....	66
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien	66
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien	66
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	67
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien	68
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	68
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien	70
4.3.2.2.4	Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien	70
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen.....	70
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen	70
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen	71
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen	71
4.3.2.3.3.1	<Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen	72
4.3.2.3.3.2	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen	72
4.3.2.3.4	Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen.....	73
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....	74
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	74
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....	74
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	101
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	101
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	101
4.5.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	101
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen	102
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten	102
4.6	Referenzliste.....	103
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche		108
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....		110
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche).....		111
Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken).....		112

Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT 113
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten 116

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 4-1: Wirksamkeitsergebnisse zum Abschluss der Hauptbehandlungsphase in Woche 52 und zum Abschluss der Langzeitbehandlungsphase in Woche 104 der Kohorte 1 der Studie ELIKIDS	14
Tabelle 4-2: Sicherheitsergebnisse für GD1-Patienten in Kohorte 1 der Studie ELIKIDS	20
Tabelle 4-3: Dosierung von Eliglustat im zu bewertenden Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation	27
Tabelle 4-4: Dosierung von Eliglustat nach CYP2D6-Metabolisierungsstatus sowie nach Alter und Körpergewicht in der Studie ELIKIDS	28
Tabelle 4-5: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	43
Tabelle 4-6: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	43
Tabelle 4-7: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	46
Tabelle 4-8: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	47
Tabelle 4-9: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	48
Tabelle 4-10: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	50
Tabelle 4-11: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	51
Tabelle 4-12: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	51
Tabelle 4-13: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	52
Tabelle 4-14: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	53
Tabelle 4-15: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>	56
Tabelle 4-16: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	57
Tabelle 4-17: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	58
Tabelle 4-18 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen	60
Tabelle 4-19: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für <Studie> und <Effektmodifikator>	60
Tabelle 4-20: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche	63

Tabelle 4-21: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	64
Tabelle 4-22: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	64
Tabelle 4-23: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche	65
Tabelle 4-24: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche.....	65
Tabelle 4-25: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien	67
Tabelle 4-26: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien	68
Tabelle 4-27: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	68
Tabelle 4-28: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien	69
Tabelle 4-29: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen	71
Tabelle 4-30: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen.....	72
Tabelle 4-31: Therapieziele für pädiatrische Patienten mit GD1	76
Tabelle 4-32: Wirksamkeitsergebnisse zum Abschluss der Hauptbehandlungsphase in Woche 52 und zum Abschluss der Langzeitbehandlungsphase in Woche 104 der Kohorte 1 der Studie ELIKIDS	80
Tabelle 4-33: Sicherheitsergebnisse für GD1-Patienten in Kohorte 1 der Studie ELIKIDS ...	97
Tabelle 4-34: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....	101
Tabelle 4-35 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie <Studienbezeichnung> ...	114
Tabelle 4-36 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie <Studienbezeichnung>.....	117

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	45
Abbildung 2: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie>	58

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ASIM	Arbeitsgemeinschaft für angeborene Stoffwechselstörungen in der Inneren Medizin
BID	Zweimal täglich (<i>bis in die</i>)
BMB	Knochenmarkinfiltration (<i>Bone Marrow Burden</i>)
BMD	Knochendichte (<i>Bone Mineral Density</i>)
BMI	<i>Body Mass Index</i>
COMP	Ausschuss für Arzneimittel für seltene Leiden (<i>Committee for Orphan Medicinal Products</i>)
CONSORT	<i>Consolidated Standards of Reporting Trials</i>
CSR	Klinischer Studienbericht (<i>Clinical Study Report</i>)
CTCAE	<i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>
CYP2D6	Cytochrom-P450 Typ 2D6
DGS	Düsseldorf Gaucher Score
DGVS	Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
DXA	Dual-Röntgen-Absorptiometrie (<i>Dual Energy X-Ray Absorptiometry</i>)
E	Einheiten
EC	Europäische Kommission (<i>European Commission</i>)
EG	Europäische Gemeinschaft
EMs	Schnelle Metabolisierer (<i>Extensive Metabolisers</i>)
EMA	Europäische Arzneimittel-Agentur (<i>European Medicines Agency</i>)
ERT	Enzymersatztherapie (<i>Enzyme Replacement Therapy</i>)
FAS	<i>Full Analysis Set</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

GGD	Gaucher Gesellschaft Deutschland e. V.
ILD	Interstitielle Lungenerkrankung (<i>Interstitial Lung Disease</i>)
IMs	Intermediäre Metabolisierer (<i>Intermediate Metabolisers</i>)
ITT	<i>Intention-to-Treat</i>
IQC	<i>Instrument Quality Control</i>
KI	Konfidenzintervall
MedDRA	<i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i>
MID	<i>Minimal Important Difference</i>
MMRM	<i>Mixed effect Model Repeat Measurement</i>
MN	Vielfaches des Normalwerts (<i>Multiples of Normal</i>)
MRT	Magnetresonanztomographie
MTC	<i>Mixed Treatment Comparison</i>
n	Anzahl der Patienten mit Messwert/Ereignis
N	Gesamtzahl der Patienten
N/A	Nicht verfügbar (<i>Not Available</i>)
PBPK	Physiologie-basierte Pharmakokinetik
PedsQL	<i>Pediatric Quality of Life InventoryTM</i>
PK	Pharmakokinetik
PMs	Langsame Metabolisierer (<i>Poor Metabolisers</i>)
PT	<i>Preferred Terms</i> nach MedDRA
QD	Einmal täglich (<i>quaque die</i>)
RCT	<i>Randomized Controlled Trial</i>
SAS	<i>Safety Analysis Set</i>
SD	Standardabweichung (<i>Standard Deviation</i>)
SGB V	Sozialgesetzbuch Fünftes Buch
SMQs	<i>Standardised MedDRA Queries</i>
SOC	Systemorganklasse (<i>System Organ Class</i>) nach MedDRA
SRT	Substratreduktionstherapie (<i>Substrate Reduction Therapy</i>)
STE	<i>Surrogate Threshold Effects</i>
STROBE	<i>Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology</i>
SUE	Schwerwiegendes UE

TREND	<i>Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design</i>
UE	Unerwünschtes Ereignis
UESI	UE von speziellem Interesse
VAS	Visuelle Analogskala
VerfO	Verfahrensordnung
WHO	<i>World Health Organization</i>
Xcal	<i>Cross Calibration</i>
ZVK	Zentraler Venenverweilkatheter

4 Modul 4 – allgemeine Informationen

Modul 4 enthält folgende Angaben:

- Zusammenfassung (Abschnitt 4.1)
- Angaben zur Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens (Abschnitt 4.2)
- Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen (Abschnitt 4.3)
- eine abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens, einschließlich der Angabe von Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht (Abschnitt 4.4)
- ergänzende Informationen zur Begründung der vorgelegten Unterlagen (Abschnitt 4.5)

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 Module 3, 4 und 5 zu verwenden.

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

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

4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

Stellen Sie eine strukturierte Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4 zur Verfügung.

Fragestellung

Das vorliegende Dossier bezieht sich auf eine Indikationserweiterung von Eliglustat (Cerdelga®) für die Behandlung von Kindern und Jugendlichen mit Morbus Gaucher (Gaucher Erkrankung, *Gaucher's Disease*, GD) Typ 1 (GD1), 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].

Weiterhin ist Eliglustat für die Langzeitbehandlung von Erwachsenen mit GD1 bestimmt, die in Bezug auf CYP2D6 PMs, IMs oder EMs sind [1]. In diesem Anwendungsgebiet ist Eliglustat bereits vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) hinsichtlich des medizinischen Nutzens und medizinischen Zusatznutzens bewertet worden (Vorgangsnummer 2015-04-01-D-159) [2].

Eliglustat ist als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (*Orphan Drug*) gemäß Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates anerkannt [3, 4]. Der medizinische Zusatznutzen gilt bei *Orphan Drugs* gemäß § 35a Abs.1 Satz 11 Sozialgesetzbuch Fünftes Buch (SGB V) bereits durch die Zulassung als belegt [5]. Daher müssen entsprechend Abs. 1.3 der Anlage II.1 zum 5. Kapitel der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA keine Nachweise zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie vorgelegt werden [6, 7]. Lediglich das Ausmaß des Zusatznutzens ist für die Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, nachzuweisen.

Ziel des vorliegenden Moduls 4 ist die Beurteilung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Eliglustat hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte für die Behandlung von Kindern und Jugendlichen mit GD1, im Alter von 6 Jahren und älter mit einem Körpergewicht von mindestens 15 kg, die mit einer ERT stabilisiert und CYP2D6 PMs, IMs oder EMs sind.

Datenquellen

Grundlage für die Darstellung des therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzens bildet die zulassungsbegründende multizentrische, prospektive, offene, nicht-randomisierte, nicht kontrollierte Phase-III-Studie ELIKIDS (NCT03485677 [8]), in die Kinder und Jugendliche im Alter von 2 – <18 Jahren mit GD1 und GD3 eingeschlossen werden konnten, welche sowohl eine Mutation im Glukozerebrosidase-Gen (*GBA*-Gen) als auch eine Defizienz der β -Glukozerebrosidase-Aktivität aufwiesen. In der für die Nutzenbewertung relevanten Kohorte 1 (Eliglustat-Monotherapie) mussten die Patienten vor dem Einschluss in die Studie mindestens für eine Dauer von 24 Monaten eine ERT, die von mindestens einer Zulassungsbehörde autorisiert ist, in einer monatlichen Gesamtdosis gleichwertig zu 30 Einheiten (E)/kg bis 130 E/kg Körpergewicht Imiglucerase (Cerezyme®) erhalten haben und

sich während des Screenings noch in Behandlung befinden. Zusätzlich war die Erreichung vordefinierter Therapieziele hinsichtlich Hämoglobinkonzentration, Thrombozytenzahl, Milz- und Lebertvolumen sowie der Abwesenheit einer GD-bedingten Lungenerkrankung und symptomatischen Knochenkrankung Voraussetzung für den Studieneinschluss.

In der Studie ELIKIDS erhielt die Kohorte 1 peroral eine Monotherapie mit Eliglustat in Form von 21 mg, 42 mg und 84 mg Hartkapseln. Patienten, welche keine Hartkapseln schlucken konnten, wurde eine Eliglustat-Suspensionslösung zur Verfügung gestellt. Die Dosierung von Eliglustat richtete sich nach dem CYP2D6-Metabolisierungsstatus, dem Alter und dem Körpergewicht der Patienten sowie nach den Ergebnissen einer präspezifizierten Pharmakokinetik (PK)-Analyse.

Die Studiendauer gliedert sich in vier Zeiträume: (1) einer Screening-Phase von 60 Tagen, (2) einer Hauptbehandlungsphase bis Woche 52 sowie (3) einer Langzeitbehandlungsphase von Woche 53 bis 104 und (4) einer Extensionsphase bis zum Ende der Studie in Woche 364, an der Patienten teilnehmen konnten, bei denen Eliglustat weiterhin einen klinischen Nutzen zeigte. In der Haupt- und Langzeitbehandlungsphase wurde die Wirksamkeit von Eliglustat hinsichtlich der viszeralen, hämatologischen und ossären Manifestationen untersucht. Weiterhin wurden Endpunkte zur körperlichen Entwicklung, gesundheitsbezogenen Lebensqualität und Sicherheit erhoben.

Basierend auf dem letzten verfügbaren Datenschnitt vom 21. Juni 2023 umfasst die bewertungsrelevante Kohorte 1 (Eliglustat-Monotherapie) insgesamt 51 Patienten, davon 46 Patienten mit GD1 und fünf Patienten mit GD3. Insgesamt haben 38 Patienten in der Kohorte 1 die Langzeitbehandlungsphase beendet, davon 36 Patienten unter einer Eliglustat-Monotherapie und zwei Patienten nach Wechsel zu einer Rescue-Therapie. Weitere neun Patienten befanden sich zum Zeitpunkt des Datenschnitts noch in der Langzeitbehandlungsphase, davon sieben Patienten mit Eliglustat-Monotherapie und zwei Patienten unter einer Rescue-Therapie¹.

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Nicht zutreffend. Eliglustat ist als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (*Orphan Drug*) gemäß Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates anerkannt [3, 4]. Entsprechend den Vorgaben des G-BA bezüglich der Unterlagen, die im Rahmen eines Dossiers zur Nutzenbewertung einzureichen sind, müssen damit für Eliglustat in Modul 4 nur die Abschnitte 4.4.2 und 4.4.3 ausgefüllt werden [7].

¹ Eine differenzierte Beschreibung der individuellen Gründe für die Initiierung der Rescue-Therapie erfolgt bei der Ergebnisbeschreibung und Interpretation zur Endpunktdimension Sicherheit.

Methoden zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise und zur Synthese von Ergebnissen

Nicht zutreffend. Eliglustat ist als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (*Orphan Drug*) gemäß Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates anerkannt [3, 4]. Entsprechend den Vorgaben des G-BA bezüglich der Unterlagen, die im Rahmen eines Dossiers zur Nutzenbewertung einzureichen sind, müssen damit für Eliglustat in Modul 4 nur die Abschnitte 4.4.2 und 4.4.3 ausgefüllt werden [7].

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Beschreibung und Interpretation der Wirksamkeitsergebnisse der Studie ELIKIDS

Grundlage der Wirksamkeitsergebnisse bildet das *Full Analysis Set* (FAS), welches alle eingeschlossenen Patienten umfasst, die mindestens eine Dosis der Studienbehandlung erhalten haben. Sofern für einzelne Endpunkte differenzierte Daten vorliegen, erfolgt eine spezifische Darstellung der Ergebnisse für Patienten mit GD1. Die wichtigsten Wirksamkeitsergebnisse der Kohorte 1 zum Ende der Hauptbehandlungsphase in Woche 52 und zum Ende der Langzeitbehandlungsphase in Woche 104 sind nachfolgend in Tabelle 4-1 dargestellt.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-1: Wirksamkeitsergebnisse zum Abschluss der Hauptbehandlungsphase in Woche 52 und zum Abschluss der Langzeitbehandlungsphase in Woche 104 der Kohorte 1 der Studie ELIKIDS

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

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

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

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Viszerale, hämatologische und ossäre Manifestationen (Endpunktdimension: Morbidität)

Hinsichtlich der **viszeralen Manifestationen** der GD1 zeigte sich sowohl für das Milz- als auch das Lebervolumen im Mittel bis zum Abschluss der Langzeitbehandlungsphase keine Verschlechterung mit klinisch relevantem Ausmaß. Lediglich ein Patient qualifizierte sich aufgrund einer Erhöhung des Milzvolumens für eine Rescue-Therapie, das absolute Milzvolumen lag jedoch weiterhin im Bereich von 2 – 8 des Vielfachen des Normalwerts (*Multiples of Normal, MN*).

Für die **hämatologischen Manifestationen** der GD1, abgebildet durch die Bestimmung der Hämoglobinkonzentration und der Thrombozytenzahl, wurde ebenfalls im Mittel keine klinisch relevante Verschlechterung bis zum Abschluss der Langzeitbehandlungsphase beobachtet. Zwar traten vereinzelt milde bis moderate Thrombozytopenien auf, der Schwellenwert für eine Rescue-Therapie wurde allerdings von keinem Patienten erreicht.

Mit Blick auf die **ossären Manifestationen** ist festzuhalten, dass die Studienpopulation zur Baseline weitgehend bereits eine Knochenmarkinfiltration (*Bone Marrow Burden, BMB*) im mittelschweren bis schweren Bereich und eine von der Norm abweichende Knochendichte (*Bone Mineral Density, BMD*) mit Einstufung als Osteopenie oder Osteoporose aufwies. Da die Patienten bereits über mehrere Jahre mit einer ERT vortherapiert wurden, ist die ausbleibende Verringerung der Knochenmarkinfiltration sowie die nur unwesentliche Verbesserung der Knochendichte durch die Eliglustat-Monotherapie in der Studie ELIKIDS zu erwarten gewesen. Weiterhin ist hervorzuheben, dass aufgrund der ossären Manifestation kein GD1-Patient die Kriterien für eine Rescue-Therapie erfüllt hat.

Insgesamt konnten bei dem Therapiewechsel von einer intravenös zu verabreichenden ERT auf das peroral verfügbare Eliglustat die Therapieziele für pädiatrische GD1-Patienten (vgl. Abschnitt 4.4.2, Tabelle 4-31) hinsichtlich der viszeralen und hämatologischen Manifestationen erfüllt werden. Weiterhin hat sich gezeigt, dass die ossären Manifestationen bei einem Wechsel von einer ERT auf Eliglustat im Wesentlichen stabil geblieben sind und Eliglustat demnach eine wirksame Therapieoption darstellt.

Körperliche Entwicklung (Endpunktdimension: Morbidität)

Im Studienverlauf nahmen erwartungsgemäß sowohl das Knochenalter als auch das Körpergewicht und die Körpergröße der pädiatrischen Patienten zu. Darüber hinaus ist der Z-Score der Körpergröße, welcher die Körpergröße eines Patienten mit der einer gesunden Referenzpopulation desselben Alters, Geschlechts und derselben ethnischen Zugehörigkeit vergleicht, über den Studienverlauf konstant geblieben. Zudem zeigt die relative Konstanz des *Body Mass Index (BMI)* von 20 – 21 kg/m², dass die Patienten zum Großteil als normalgewichtig einzuordnen waren.

Zusammenfassend wird deutlich, dass pädiatrische Patienten nach Wechsel von einer invasiv zu verabreichenden ERT auf das peroral verfügbare Eliglustat eine regelgerechte körperliche Entwicklung in Bezug auf das Körpergewicht, die Körpergröße und den Pubertätsstatus durchlaufen.

Pediatric Quality of Life InventoryTM (Endpunktdimension: gesundheitsbezogene Lebensqualität)

Über keines der herangezogenen Module des *Pediatric Quality of Life InventoryTM* (PedsQL) wurde eine klinisch relevante Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität festgestellt. Hinsichtlich der ausbleibenden Verbesserung ist hervorzuheben, dass für den Nachweis von Vorteilen in der gesundheitsbezogenen Lebensqualität ein großes Patientenkollektiv notwendig ist, welches über einen langen Zeitraum beobachtet wird. Dies ist im vorliegenden Anwendungsgebiet eines seltenen Leidens (*Orphan Disease*) und insbesondere bei pädiatrischen Patienten nicht zu bewerkstelligen. Darüber hinaus existiert für die GD kein krankheitsspezifischer Fragebogen, um die gesundheitsbezogene Lebensqualität der Patienten objektiv mit der notwendigen Sensitivität zu bestimmen. Zudem wurden die in der Studie ELIKIDS eingeschlossenen Patienten im Durchschnitt bereits für 7,2 Jahre mit einer ERT vorbehandelt und erfüllten vordefinierte Therapieziele (vgl. Abschnitt 4.2.1). Die Patienten wiesen zu Studienbeginn bereits zum Großteil eine Knochenmarkinfiltration im mittelschweren bis schweren Bereich und eine deutlich von der Norm abweichende Knochendichte mit Einstufung als Osteopenie oder Osteoporose auf. In Anbetracht der langjährigen Vorbehandlung der Patienten mit einer ERT und dem bereits limitierten therapeutischen Effekt auf die ossären Manifestationen, die sich unter anderem in Schmerzen äußern und die Lebensqualität beeinträchtigen, war eine weitere Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität demnach als unwahrscheinlich anzusehen. Abschließend ist festzuhalten, dass die intravenöse Therapie mit einer ERT ein invasiver körperlicher Eingriff ist, welcher weitreichende Auswirkungen auf den Alltag der Patienten hat. Demnach besteht durch die Option einer peroralen Therapie ein bedeutender Vorteil sowohl auf physischer als auch auf psychischer Ebene.

Beschreibung und Interpretation der Sicherheitsergebnisse der Studie ELIKIDS

Grundlage der Sicherheitsergebnisse bildet das *Safety Analysis Set* (SAS), welches alle eingeschlossenen Patienten mit mindestens einer Dosis der Studienbehandlung umfasst. Dabei wurden die Patienten entsprechend der Behandlung ausgewertet, die sie tatsächlich erhalten haben. Die Sicherheitsergebnisse für die Gesamtraten von unerwünschten Ereignissen (UE) der pädiatrischen GD1-Patienten in Kohorte 1 der Studie ELIKIDS sind nachfolgend in Tabelle 4-2 zusammenfassend dargestellt.

Tabelle 4-2: Sicherheitsergebnisse für GD1-Patienten in Kohorte 1 der Studie ELIKIDS

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

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

Insgesamt zeigt sich, dass Eliglustat bei pädiatrischen Patienten ein gut handhabbares Sicherheitsprofil besitzt. Zwar verzeichnete ein Großteil der GD1-Patienten mit Eliglustat-Monotherapie mindestens ein UE im Studienverlauf (93,5 %), jedoch traten schwerwiegende UE (SUE) und schwere UE nur bei wenigen Patienten (8,7 % bzw. 6,5 %) auf. Zusätzlich haben nur vier Patienten (8,7 %) aufgrund von UE die Therapie mit Eliglustat abgebrochen und kein Patient ist aufgrund eines UE verstorben. Weiterhin bestand entsprechend der Bewertung der Prüfarzte nur bei 14 Patienten (30,4 %) ein Zusammenhang zwischen einem UE und der Eliglustat-Therapie. Für die präspezifizierten UE von speziellem Interesse (UESI) der *Preferred Terms* (PT) Synkope, Sinustachykardie und unabsichtliche Überdosierung wurde jeweils nur ein Ereignis beobachtet.

Darüber hinaus haben sich über die gesamte Studiendauer lediglich vier GD1-Patienten in Kohorte 1 für eine Rescue-Therapie mit 60 E/kg Imiglucerase qualifiziert. Allerdings zeigte bei zwei der vier Patienten auch die Rescue-Therapie eine mangelnde Wirksamkeit, wodurch diese Patienten aus der Studie ausgeschieden sind.

Allgemein ist bei einer Multisystemerkrankung mit vielschichtiger Symptomatik wie der GD1 davon auszugehen, dass im Studienkontext auch erkrankungsbezogene UE miterfasst werden und somit UE aufgrund der Therapie nicht mit ausreichender Sicherheit von UE auf Basis von Symptomen der Grunderkrankung differenziert werden können, sodass die Sicherheitsergebnisse nicht nur die Verträglichkeit von Eliglustat, sondern auch dessen Wirksamkeit widerspiegeln.

In einer Publikation von Peterschmitt et al. (2019) ist das Sicherheitsprofil von Eliglustat bei erwachsenen GD1-Patienten basierend auf den Studien ENGAGE (NCT00891202 [9]),

ENCORE (NCT00943111 [10]), EDGE (NCT01074944 [11]) und der Phase-2-Studie NCT00358150 [12] analysiert und zusammenfassend dargestellt worden [13]. Anhand dieser Analyse, welche ein Patientenkollektiv von insgesamt 393 Patienten einschloss, zeigt sich, dass in der Studie ELIKIDS keine neuen Sicherheitssignale identifiziert wurden und das Sicherheitsprofil von erwachsenen und pädiatrischen Patienten miteinander vergleichbar ist. Die dokumentierten UE in der Studie ELIKIDS waren im Wesentlichen von leichter sowie vorübergehender Natur. Insgesamt besitzt Eliglustat somit auch für pädiatrische Patienten ein klinisch gut handhabbares Sicherheitsprofil.

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Die GD ist die häufigste lysosomale Speicherkrankheit, einer Gruppe von seltenen hereditären Stoffwechselerkrankungen, bei denen ein funktioneller Mangel von lysosomalen Enzymen oder Membrantransportern vorliegt [14, 15]. Grundlage der GD sind fast ausschließlich autosomal-rezessiv vererbte Mutationen im *GBA*-Gen, die in einem Defizit oder einer stark reduzierten enzymatischen Aktivität der β -Glukozerebrosidase² und somit in einer Akkumulation von Glukozerebrosid resultieren [14]. Aufgrund der fehlenden kurativen Behandlung fokussieren sich die Therapieziele für pädiatrische Patienten mit GD1 vorrangig auf eine Senkung der Symptomlast und eine Vermeidung von langfristigen sowie möglicherweise irreversiblen Komplikationen (vgl. Abschnitt 4.4.2, Tabelle 4-31) [16-19]. Dabei wird ein Rückgang bzw. eine dauerhafte Normalisierung der viszeralen, hämatologischen und ossären Manifestationen angestrebt, welche von einer normalen Entwicklung der betroffenen Kinder sowie Jugendlichen und insgesamt von einer Verbesserung des allgemeinen Wohlbefindens begleitet werden sollte [18-20].

Die derzeitige Behandlung der GD erfolgt ausschließlich durch medikamentöse Therapien, welche darauf abzielen, die Akkumulation von Glukozerebrosid zu verringern. Für die Behandlung von pädiatrischen Patienten mit GD1 waren bisher mit Imiglucerase (Cerezyme[®]) und Velaglucerase alfa (VPRIV[®]) ausschließlich die intravenös zu verabreichenden ERTs zugelassen, deren Wirkprinzip auf einer Verstärkung des Glukozerebrosid-Abbaus durch den Ausgleich des Mangels an aktiver β -Glukozerebrosidase basiert [19, 21, 22]. Die intravenöse Behandlung erfolgt in einem zwei-wöchentlichen Rhythmus und ist für die Patienten aufgrund der reinen Infusionszeit von ungefähr ein bis zwei Stunden [21, 22] sowie zusätzlichen etwaigen An- und Abreisewegen zu den behandelnden Ärzten, Wartezeiten und notwendigen Vor- sowie Nachuntersuchungen mit einem hohen Zeitaufwand verbunden. Demgegenüber ist das peroral verfügbare Eliglustat eine Substratreduktionstherapie (*Substrate Reduction Therapy*, SRT), welche durch eine spezifische und konzentrationsabhängige Inhibition der Glukozerebrosid-Synthase die Glukozerebrosid-Synthese reduziert [23, 24]. Die Einnahme der Kapsel erfolgt in der häuslichen Umgebung, wodurch die regelmäßigen und zeitintensiven Arztbesuche zur Durchführung einer ERT-Behandlung sowie die damit einhergehenden Risiken (bspw.

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

Infektionen an der Einstichstelle, infusionsbedingte Nebenwirkungen wie allergische Reaktionen oder Risiken durch einen zentralen Venenverweilkatheter [ZVK]) vermieden werden und Einschränkungen im alltäglichen Leben wesentlich reduziert sind.

Eliglustat wurde als peroral verfügbare Therapieoption bereits im Jahr 2015 für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit GD1 zugelassen und vom G-BA hinsichtlich des medizinischen Nutzens und medizinischen Zusatznutzens (Vorgangsnummer 2015-04-01-D-159) bewertet [1, 2]. Mit der Zulassungserweiterung von Eliglustat zur Behandlung von Kindern und Jugendlichen mit GD1, im Alter von 6 Jahren und älter mit einem Körpergewicht von mindestens 15 kg, die mit einer ERT stabilisiert und CYP2D6 PMs, IMs oder EMs sind, steht somit nun erstmals auch für pädiatrische Patienten eine peroral verfügbare, wirksame und sichere Therapieoption zu Verfügung.

Eliglustat ist als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (*Orphan Drug*) gemäß Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates anerkannt [3, 4]. Gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen bei *Orphan Drugs* bereits durch die Zulassung als belegt [5]. Daher müssen entsprechend Abs. 1.3 der Anlage II.1 zum 5. Kapitel der Verfo des G-BA keine Nachweise zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie vorgelegt werden [6, 7]. Lediglich das Ausmaß des Zusatznutzens ist für die Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, nachzuweisen.

Grundlage für die Darstellung des therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzens bildet die zulassungsbegründende multizentrische, prospektive, offene, nicht-randomisierte, nicht kontrollierte Phase-III-Studie ELIKIDS (NCT03485677 [8]). In der Studie wird die Wirksamkeit von Eliglustat hinsichtlich der viszeralen, hämatologischen und ossären Manifestationen untersucht. Weiterhin werden Endpunkte zur körperlichen Entwicklung, gesundheitsbezogenen Lebensqualität und Sicherheit erhoben. In der Gesamtschau der Endpunkte in den Dimensionen Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit wird für Eliglustat – für die Behandlung von Kindern und Jugendlichen mit GD1, im Alter von 6 Jahren und älter mit einem Körpergewicht von mindestens 15 kg, die mit einer ERT stabilisiert und CYP2D6 PMs, IMs oder EMs sind – ein **nicht quantifizierbarer Zusatznutzen** abgeleitet.

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

Nahezu alle pädiatrischen Patienten in der Studie ELIKIDS zeigten nach einem Wechsel von einer ERT auf Eliglustat über einen Zeitraum von zwei Jahren einen stabilen Erkrankungsstatus. Dies spiegelt sich in den patientenrelevanten Endpunkten hinsichtlich der viszeralen, hämatologischen und ossären Manifestationen sowie der körperlichen Entwicklung und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wider. In Anbetracht der Verringerung der Therapielast durch die perorale Darreichungsform von Eliglustat gegenüber der invasiven Administration der ERT ist dies als maßgeblicher Therapieerfolg anzusehen. Auch nach Auffassung des Ausschusses für Arzneimittel für seltene Leiden (*Committee for Orphan Medicinal Products*,

COMP) bietet Eliglustat einen erheblichen Nutzen für die betroffenen Patienten, was sich in der Erteilung der *Orphan Designation* im Rahmen der Erstzulassung von Eliglustat für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit GD1 widerspiegelt [4], obwohl mit der ERT Imiglucerase sowie der SRT Miglustat bereits zwei Arzneimittel im Anwendungsgebiet zugelassen waren [21, 25]. Der *Orphan Drug Status* und folglich der erhebliche Nutzen von Eliglustat wurde im Rahmen der Zulassungserweiterung ebenso für pädiatrische Patienten anerkannt. Darüber hinaus waren die dokumentierten UE in der Studie ELIKIDS im Wesentlichen von leichter sowie vorübergehender Natur, sodass die Sicherheit von Eliglustat für die pädiatrische Population bestätigt werden konnte.

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

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

All diesen Aspekte kommt aufgrund der fehlenden kurativen Behandlung der GD und der lebenslang notwendigen Therapie vor allem für pädiatrische Patienten eine immense Bedeutung zu. Kinder und Jugendliche sind eine besonders schützenswerte Patientenpopulation, wodurch klinische Studien vor zusätzliche Herausforderungen gestellt werden. So ist insbesondere bei *Orphan Diseases* die Rekrutierung einer adäquaten Zahl an pädiatrischen Patienten nur schwierig zu bewerkstelligen. Insgesamt zeigt der Nachweis einer stabilen Erkrankung über einen Zeitraum von zwei Jahren, dass Eliglustat den hohen ungedeckten medizinischen Bedarf an einer wirksamen und sicheren peroral verfügbaren Therapieoption für die Behandlung von Kindern und Jugendlichen mit GD1 decken kann.

4.2 Methodik

Abschnitt 4.2 soll die Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens beschreiben. Der Abschnitt enthält Hilfestellungen für die Darstellung der Methodik sowie einige Vorgaben, die aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin abgeleitet sind. Eine Abweichung von diesen methodischen Vorgaben ist möglich, bedarf aber einer Begründung.

4.2.1 Fragestellung

Nach den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin soll eine Bewertung unter einer definierten Fragestellung vorgenommen werden, die mindestens folgende Komponenten enthält:

- Patientenpopulation
- Intervention
- Vergleichstherapie
- Endpunkte
- Studientypen

Unter Endpunkte sind dabei alle für die frühe Nutzenbewertung relevanten Endpunkte anzugeben (d. h. nicht nur solche, die ggf. in den relevanten Studien untersucht wurden).

Die Benennung der Vergleichstherapie in Modul 4 muss zur Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie im zugehörigen Modul 3 konsistent sein.

Geben Sie die Fragestellung der vorliegenden Aufarbeitung von Unterlagen zur Untersuchung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens des zu bewertenden Arzneimittels an. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

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 [1]. Weiterhin ist Eliglustat für die Behandlung von Erwachsenen mit GD1 bestimmt, die in Bezug auf CYP2D6 PMs, IMs oder EMs sind [1]. Das vorliegende Dossier bezieht sich auf die Zulassungserweiterung für Eliglustat auf die pädiatrische Population. In dem Anwendungsgebiet zur Behandlung der adulten Population ist Eliglustat bereits vom G-BA bewertet worden [2].

Im Rahmen der Erstzulassung von Eliglustat für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit GD1 wurde, basierend auf der Empfehlung des 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 [4]. 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 [26]. 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 SRT Miglustat bereits zwei Arzneimittel im Anwendungsgebiet zugelassen waren [21, 25], 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 [4]. Der *Orphan Drug* Status und folglich der erhebliche Nutzen von Eliglustat wurde im Rahmen der Zulassungserweiterung ebenso für pädiatrische Patienten anerkannt. Darüber hinaus gilt für *Orphan Drugs*, die nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 zugelassen sind, der medizinische Zusatznutzen gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V durch die Zulassung als belegt [5]. Nachweise gemäß § 35a Abs. 1 Satz 3 Nummer 2 und 3 SGB V über den medizinischen Nutzen und Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie müssen vorbehaltlich eines Beschlusses nach § 35a Abs. 3b SGB V nicht vorgelegt werden [5]. Daher müssen gemäß § 12 Nummer 1 Satz 2 des 5. Kapitels der G-BA VerFO lediglich das Ausmaß des Zusatznutzens für die Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, nachgewiesen werden [6]. Entsprechend müssen auch gemäß Abs. 1.3 der Anlage II.1 zum 5. Kapitel der G-BA VerFO keine Nachweise zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie vorgelegt werden [7].

Ziel des vorliegenden Moduls 4 ist die Beurteilung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Eliglustat hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte für die Behandlung von Kindern und Jugendlichen mit GD1, im Alter von 6 Jahren und älter mit einem Körpergewicht von mindestens 15 kg, die mit einer ERT stabilisiert und CYP2D6 PMs, IMs oder EMs sind. Da gemäß Abs. 1.3 der Anlage II.1 zum 5. Kapitel der G-BA VerFO das Ausmaß des Zusatznutzens auf Grundlage der Zulassung und der die Zulassung begründenden Studien bewertet wird [7], ist neben der Fragestellung folgend auch das Studiendesign der zulassungsbegründenden Studie ELIKIDS (NCT03485677 [8]) dargestellt.

Patientenpopulation

Die Patientenpopulation umfasst Kinder und Jugendliche 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.

In die Studie ELIKIDS wurden Kinder und Jugendliche im Alter von 2 – <18 Jahren mit GD1 und GD3 eingeschlossen, die sowohl eine Mutation im *GBA*-Gen als auch eine Defizienz der β -Glukozerebrosidase-Aktivität³ aufwiesen.

In der für die Nutzenbewertung relevanten Kohorte 1 (Eliglustat-Monotherapie) mussten die Patienten vor dem Einschluss in die Studie mindestens für eine Dauer von 24 Monaten eine ERT, die von mindestens einer Zulassungsbehörde autorisiert ist, in einer monatlichen Gesamtdosis gleichwertig zu 30 E/kg bis 130 E/kg Körpergewicht Imiglucerase (Cerezyme®) erhalten haben und sich während des Screenings noch in Behandlung befinden. Zusätzlich mussten die Patienten die folgenden vordefinierten Therapieziele erreicht haben:

- Hämoglobinwert im Alter von 2 bis <12 Jahren: $\geq 11,0$ g/dL;
Hämoglobinwert für Frauen im Alter von 12 bis <18 Jahren: $\geq 11,0$ g/dL;
Hämoglobinwert für Männer im Alter von 12 bis <18 Jahren: $\geq 12,0$ g/dL,
und
- Thrombozytenzahl $\geq 100.000/\text{mm}^3$,
und
- Milzvolumen <10,0 MN
und
- Lebertvolumen <1,5 MN,
und
- Kein Aufweisen einer GD-bedingten Lungenerkrankung wie der interstitiellen Lungenerkrankung (*Interstitial Lung Disease*, ILD). Die Diagnose einer ILD musste durch das Vorhandensein von retikulonodulären Verdichtungen im Röntgenbild der Brust bestätigt werden.
und
- Kein Aufweisen einer symptomatischen Knochenerkrankung, gekennzeichnet durch pathologische Frakturen, Osteonekrose, Osteopenie/Osteoporose oder Knochenkrisen, die in den letzten 12 Monaten vor der Aufnahme in die Studie aufgetreten sind.

Die Intervention der Kohorte 2 der Studie ELIKIDS umfasste eine Kombinationstherapie bestehend aus Eliglustat und Imiglucerase, die in Deutschland für das zu bewertende Anwendungsgebiet nicht zugelassen ist. Damit ist die Kohorte 2 für die Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens nicht geeignet. Zusätzlich unterschieden sich die für den Einschluss in die Studie ELIKIDS vordefinierten Therapieziele der Kohorte 2 gegenüber denjenigen der Kohorte 1, sodass kein adäquater Vergleich zwischen den beiden Kohorten möglich ist.

³ Das Enzym Glukozerebrosidase wird in der Literatur auch als Glucosylceramidase bezeichnet.

Intervention

Die Dosierung von Eliglustat im zu bewertenden Anwendungsgebiet erfolgt gemäß Fachinformation in Abhängigkeit vom CYP2D6-Metabolisierungsstatus und dem Körpergewicht der Patienten [1]:

Tabelle 4-3: 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. (2024)

In der Studie ELIKIDS erhielt die Kohorte 1 peroral eine Monotherapie mit Eliglustat. Eliglustat wurde in Form von 21 mg, 42 mg und 84 mg Hartkapseln verabreicht. Patienten, welche keine Hartkapseln schlucken konnten, wurde eine Eliglustat-Suspensionslösung zur Verfügung gestellt. Die Dosierung von Eliglustat richtete sich nach dem CYP2D6-Metabolisierungsstatus sowie nach dem Alter und Körpergewicht der Patienten. In Woche 2 wurde eine präspezifizierte PK-Analyse der ersten 10 EMs in den beiden Altersgruppen 2 bis <12 Jahre und 12 bis <18 Jahre durchgeführt, um die Eliglustat-Exposition zu bewerten und festzustellen, ob das Dosierungsschema zu Studienbeginn geeignet war, die Zielexposition von Eliglustat zu erreichen. Die Zielexposition war definiert als die Exposition von Eliglustat, die den von der Physiologie-basierten Pharmakokinetik (PBPK)-Modellierung hergeleiteten PK-Parametern für Erwachsene auf Grundlage des CYP2D6-Metabolisierungsstatus entsprach. Basierend auf den PK-Ergebnissen wurde das Dosierungsschema für EMs und IMs in den Gewichtsklassen ≥15 kg bis <25 kg und ≥25 kg bis <50 kg in allen Altersgruppen auf die nächsthöhere Dosisstufe angepasst (vgl. Tabelle 4-4). Diese Dosisanpassung wurde auch für alle Patienten vorgenommen, die nach der PK-Analyse in die Studie eingeschlossen wurden. Demgegenüber erfolgte in der Studie ELIKIDS keine Dosisanpassung für PMs, da lediglich ein Patient mit dem entsprechenden Metabolisierungsstatus eingeschlossen wurde und somit keine adäquate PK-Analyse durchgeführt werden konnte. Die in der Fachinformation abweichende Dosierung gegenüber der Dosierung in der Studie ELIKIDS für PMs basiert demnach im Wesentlichen auf PBPK-Modellierungen und einem Populations-PK-Modell. Darüber hinaus wurde die Eliglustat-Dosis individuell für Patienten mit beliebigem CYP2D6-Metabolisierungsstatus angepasst, wenn aufgrund einer Gewichtszunahme die Gewichtskriterien für die nächsthöhere Dosierung erfüllt waren. Weiterhin waren individuelle Dosisanpassungen bis zu 126 mg Eliglustat zweimal täglich basierend auf den PK-Ergebnissen möglich.

Tabelle 4-4: Dosierung von Eliglustat nach CYP2D6-Metabolisierungsstatus sowie nach Alter und Körpergewicht in der Studie ELIKIDS

Alter	Körpergewicht	CYP2D6-Metabolisierungsstatus	
		EMs und IMs	PMs
Dosierung zu Studienbeginn			
12 bis <18 Jahre	≥50 kg	84 mg BID	42 mg QD ^a
	25 – <50 kg	42 mg BID	21 mg QD
2 bis <12 Jahre	25 – <50 kg	42 mg BID	21 mg QD
	15 – <25 kg	21 mg BID	12,6 mg QD
Angepasste Dosierung nach präspezifizierter PK-Analyse in Woche 2 ^b			
12 bis <18 Jahre	≥50 kg	84 mg BID	42 mg QD ^a
	25 – <50 kg	84 mg BID	21 mg QD
2 bis <12 Jahre	25 – <50 kg	84 mg BID	21 mg QD
	15 – <25 kg	42 mg BID	12,6 mg QD
^a PM-Patienten erhielten 84 mg QD, nachdem sie das 18. Lebensalter erreicht hatten (entspricht der zugelassenen Dosis für erwachsene Patienten während des Zeitraums der Studie). ^b In Woche 2 wurde eine präspezifizierte PK-Analyse der ersten 10 EMs in den beiden Altersgruppen 2 bis <12 Jahre und 12 bis <18 Jahre durchgeführt, um die Eliglustat-Exposition zu bewerten und festzustellen, ob das Dosierungsschema zu Studienbeginn geeignet war, die Zielexposition von Eliglustat zu erreichen. Die Zielexposition war definiert als die Exposition von Eliglustat, die den von der PBPK-Modellierung hergeleiteten PK-Parametern für Erwachsene auf Grundlage des CYP2D6-Metabolisierungsstatus entspricht. Abkürzungen: BID: zweimal täglich (<i>bis in die</i>); CYP2D6: Cytochrom-P450 Typ 2D6; EMs: Schnelle Metabolisierer (<i>Extensive Metabolisers</i>), IMs: Intermediäre Metabolisierer (<i>Intermediate Metabolisers</i>); PBPK: Physiologie-basierten Pharmakokinetik; PK: Pharmakokinetik; PMs: Langsame Metabolisierer (<i>Poor Metabolisers</i>); QD: einmal täglich (<i>quaque die</i>) Quelle: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH (2020), Sanofi-Aventis Deutschland GmbH (2023)			

Vergleichstherapie

Nicht zutreffend. Eliglustat ist gemäß der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens [3, 4]. Gemäß § 35a Abs. 1 Satz 3 Nummer 2 und 3 SGB V müssen Nachweise über den medizinischen Nutzen und Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, vorbehaltlich eines Beschlusses nach § 35a Abs. 3b SGB V, nicht vorgelegt werden [5]. Damit einhergehend ist auch gemäß Abs. 1.3 der Anlage II.1 zum 5. Kapitel der G-BA VerFO kein Nachweis zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie zu erbringen [7].

Endpunkte

Das Ausmaß des Zusatznutzens von Eliglustat wird anhand patientenrelevanter Endpunkte der Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit beurteilt.

Nachfolgend sind die von Sanofi für das vorliegende Anwendungsgebiet als patientenrelevant eingestuften Endpunkte aufgeführt, die in der zulassungsbegründenden Studie ELIKIDS erhoben wurden:

Morbidität

- Milzvolumen
- Lebertvolumen
- Hämoglobinkonzentration
- Thrombozytenzahl
- Knochenmarkinfiltration (*Bone Marrow Burden [BMB]-Score*)
- Knochendichte (*Bone Mineral Density, BMD*)
- GD-spezifische Analysen (Mobilität, Knochenkrisen und Knochenschmerzen)
- Körperliche Entwicklung (Knochenalter, Körpergewicht, Körpergröße, BMI)

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

- *Pediatric Quality of Life Inventory* (PedsQL)

Sicherheit

- Gesamtraten unerwünschter Ereignisse (UE) und unerwünschter Ereignisse von speziellem Interesse (UESI):
 - Patienten mit mind. einem UE
 - Patienten mit mind. einem schwerwiegenden UE (SUE)
 - Patienten mit mind. einem schweren UE (*Common Terminology Criteria for Adverse Events [CTCAE]-Grad ≥ 3*)
 - Patienten mit mind. einem UESI
- Patienten mit mind. einem Eliglustat-bedingten UE
- Patienten mit einem UE, das zum Therapieabbruch führte
- Patienten mit einem UE, das zum Tod führte

Studientyp

Die Studie ELIKIDS ist eine multizentrische, prospektive, offene, nicht-randomisierte, nicht kontrollierte Phase-III-Studie. Die Studiendauer gliederte sich in vier Zeiträume: (1) Einer Screening-Phase von 60 Tagen, (2) einer Hauptbehandlungsphase bis Woche 52 sowie (3) einer Langzeitbehandlungsphase von Woche 53 bis 104, in denen die Sicherheit und Wirksamkeit von Eliglustat untersucht wurde, und (4) einer Extensionsphase bis zum Ende der Studie in Woche 364, an der Patienten teilnehmen konnten, bei denen Eliglustat weiterhin einen klinischen Nutzen zeigte.

4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung

Die Untersuchung der in Abschnitt 4.2.1 benannten Fragestellung soll auf Basis von klinischen Studien vorgenommen werden. Für die systematische Auswahl von Studien für diese Untersuchung sollen Ein- und Ausschlusskriterien für die Studien definiert werden. Dabei ist zu beachten, dass eine Studie nicht allein deshalb ausgeschlossen werden soll, weil keine in einer Fachzeitschrift veröffentlichte Vollpublikation vorliegt. Eine Bewertung der Studie kann beispielsweise auch auf Basis eines ausführlichen Ergebnisberichts aus einem Studienregister/ einer Studienergebnisdatenbank erfolgen, während ein Kongressabstrakt allein in der Regel nicht für eine Studienbewertung ausreicht.

Benennen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen. Machen Sie dabei mindestens Aussagen zur Patientenpopulation, zur Intervention, zur Vergleichstherapie, zu den Endpunkten, zum Studientyp und zur Studiendauer und begründen Sie diese. Stellen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien zusammenfassend in einer tabellarischen Übersicht dar. Erstellen Sie dabei für unterschiedliche Themen der Recherche (z. B. unterschiedliche Fragestellungen) jeweils eine separate Übersicht.

Nicht zutreffend. Eliglustat ist als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (*Orphan Drug*) gemäß Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates anerkannt [3, 4]. Gemäß den Vorgaben des G-BA und Abs. 1.3 der Anlage II.1 zum 5. Kapitel der G-BA VerfO sind lediglich die Abschnitte 4.4.2 und 4.4.3 auszufüllen [7].

4.2.3 Informationsbeschaffung

In den nachfolgenden Abschnitten ist zu beschreiben, nach welcher Methodik Studien identifiziert wurden, die für die Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens in dem in diesem Dokument bewerteten Anwendungsgebiet herangezogen werden. Dies bezieht sich sowohl auf publizierte als auch auf unpublizierte Studien. Die Methodik muss dazu geeignet sein, die relevanten Studien (gemäß den in Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien) systematisch zu identifizieren (systematische Literaturrecherche).

4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Für die Identifikation der Studien des pharmazeutischen Unternehmers ist keine gesonderte Beschreibung der Methodik der Informationsbeschaffung erforderlich. Die vollständige Auflistung aller Studien, die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie aller Studien, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, erfolgt in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils im Unterabschnitt „Studien des pharmazeutischen Unternehmers“. Die Darstellung soll auf Studien mit Patienten in dem Anwendungsgebiet, für das das vorliegende Dokument erstellt wird, beschränkt werden.

4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche

Die Durchführung einer bibliografischen Literaturrecherche ist erforderlich, um sicherzustellen, dass ein vollständiger Studienpool in die Bewertung einfließt.

Eine bibliografische Literaturrecherche muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine bibliografische Literaturrecherche immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die bibliografische Literaturrecherche soll mindestens in den Datenbanken MEDLINE (inklusive „in-process & other non-indexed citations“) und EMBASE sowie in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Datenbanken (z. B. CINAHL, PsycINFO etc.) durchgeführt werden.

Die Suche soll in jeder Datenbank einzeln und mit einer für die jeweilige Datenbank adaptierten Suchstrategie durchgeführt werden. Die Suchstrategien sollen jeweils in Blöcken, insbesondere getrennt nach Indikation, Intervention und ggf. Studientypen, aufgebaut werden. Wird eine Einschränkung der Strategien auf bestimmte Studientypen vorgenommen (z. B. randomisierte kontrollierte Studien), sollen aktuelle validierte Filter hierfür verwendet werden. Alle Suchstrategien sind in Anhang 4-A zu dokumentieren.

Beschreiben Sie nachfolgend für alle durchgeführten Recherchen, in welchen Datenbanken eine bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, wenn bei der Recherche generelle Einschränkungen vorgenommen wurden (z. B. Sprach- oder Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.

Nicht zutreffend. Eliglustat ist als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (*Orphan Drug*) gemäß Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates anerkannt [3, 4]. Gemäß den Vorgaben des G-BA und Abs. 1.3 der Anlage II.1 zum 5. Kapitel der G-BA VerFO sind lediglich die Abschnitte 4.4.2 und 4.4.3 auszufüllen [7].

4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Eine Suche in öffentlich zugänglichen Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken ist grundsätzlich durchzuführen, um sicherzustellen, dass laufende Studien sowie abgeschlossene Studien auch von Dritten vollständig identifiziert werden und in Studienregistern /

Studienergebnisdatenbanken vorliegende Informationen zu Studienmethodik und –ergebnissen in die Bewertung einfließen.

Eine Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine Suche in Studienregistern sowie Studienergebnisdatenbanken immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Suche soll mindestens in den Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) (www.clinicaltrials.gov), EU Clinical Trials Register (EU-CTR, www.clinicaltrialsregister.eu), International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal), Suchportal der WHO, Clinical Data Suchportal der European Medicines Agency (<https://clinicaldata.ema.europa.eu>) sowie dem Arzneimittel-Informationssystem (AMIS, <https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/arsneimittel-informationssystem/index.html>) durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken (z. B. krankheitsspezifische Studienregister oder Studienregister einzelner pharmazeutischer Unternehmen) durchgeführt werden. Die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken anderer pharmazeutischer Unternehmer ist insbesondere bei indirekten Vergleichen sinnvoll, wenn Studien zu anderen Arzneimitteln identifiziert werden müssen.

Die Suche soll in jedem Studienregister/ Studienergebnisdatenbank einzeln und mit einer für das jeweilige Studienregister/ Studienergebnisdatenbank adaptierten Suchstrategie durchgeführt werden. Die Suche soll abgeschlossene, abgebrochene und laufende Studien erfassen. Alle Suchstrategien sind in Anhang 4-B zu dokumentieren.

Für Clinical Data (Suchportal der European Medicines Agency) und das Arzneimittel-Informationssystem (AMIS) genügt hingegen die Suche nach Einträgen mit Ergebnisberichten zu Studien, die bereits anderweitig (z.B. über die bibliografische Literaturrecherche und Studienregistersuche) identifiziert wurden. Eine Dokumentation der zugehörigen Suchstrategie ist nicht erforderlich.

Beschreiben Sie nachfolgend für alle durchgeführten Recherchen, in welchen Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken die Suche durchgeführt wurde. Begründen Sie dabei Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, wenn bei der Recherche generelle Einschränkungen vorgenommen wurden (z. B. Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.

Nicht zutreffend. Eliglustat ist als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (*Orphan Drug*) gemäß Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates anerkannt [3, 4]. Gemäß den Vorgaben des G-BA und Abs. 1.3 der Anlage II.1 zum 5. Kapitel der G-BA VerfO sind lediglich die Abschnitte 4.4.2 und 4.4.3 auszufüllen [7].

4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA

Die Internetseite des G-BA ist grundsätzlich zu durchsuchen, um sicherzustellen, dass alle vorliegenden Daten zu Studienmethodik und –ergebnissen von relevanten Studien in die Bewertung einfließen.

Auf der Internetseite des G-BA werden Dokumente zur frühen Nutzenbewertung nach §35a SGB V veröffentlicht. Diese enthalten teilweise anderweitig nicht veröffentlichte Daten zu Studienmethodik und –ergebnissen⁴. Solche Daten sind dabei insbesondere in den Modulen 4 der Dossiers pharmazeutischer Unternehmer, in IQWiG-Nutzenbewertungen sowie dem Beschluss des G-BA einschließlich der Tragenden Gründe und der Zusammenfassenden Dokumentation zu erwarten.

Die Suche auf der Internetseite des G-BA muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine Suche auf der G-BA Internetseite immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird. Die Suche ist dann sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie durchzuführen. Es genügt die Suche nach Einträgen zu Studien, die bereits anderweitig (z.B. über die bibliografische Literaturrecherche und Studienregistersuche) identifiziert wurden. Eine Dokumentation der zugehörigen Suchstrategie ist nicht erforderlich.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Beschreiben Sie nachfolgend das Vorgehen für die Suche. Benennen Sie die Wirkstoffe und die auf der Internetseite des G-BA genannten zugehörigen Vorgangsnummern, zu denen Sie eine Suche durchgeführt haben.

Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Nicht zutreffend. Eliglustat ist als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (*Orphan Drug*) gemäß Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates

⁴ Köhler M, Haag S, Biester K, Brockhaus AC, McGauran N, Grouven U, Kölsch H, Seay U, Hörn H, Moritz G, Staack K, Wieseler B. Information on new drugs at market entry: retrospective analysis of health technology assessment reports, journal publications, and registry reports. *BMJ* 2015;350:h796

anerkannt [3, 4]. Gemäß den Vorgaben des G-BA und Abs. 1.3 der Anlage II.1 zum 5. Kapitel der G-BA Verfo sind lediglich die Abschnitte 4.4.2 und 4.4.3 auszufüllen [7].

4.2.3.5 Selektion relevanter Studien

Beschreiben Sie das Vorgehen bei der Selektion relevanter Studien aus dem Ergebnis der in den Abschnitten 4.2.3.2, 4.2.3.3 und 4.2.3.4 beschriebenen Rechenschritte. Begründen Sie das Vorgehen, falls die Selektion nicht von zwei Personen unabhängig voneinander durchgeführt wurde.

Nicht zutreffend. Eliglustat ist als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (*Orphan Drug*) gemäß Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates anerkannt [3, 4]. Gemäß den Vorgaben des G-BA und Abs. 1.3 der Anlage II.1 zum 5. Kapitel der G-BA Verfo sind lediglich die Abschnitte 4.4.2 und 4.4.3 auszufüllen [7].

4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise

Zur Bewertung der Aussagekraft der im Dossier vorgelegten Nachweise sollen Verzerrungsaspekte der Ergebnisse für jede eingeschlossene Studie beschrieben werden, und zwar separat für jeden patientenrelevanten Endpunkt. Dazu sollen insbesondere folgende endpunktübergreifende (A) und endpunktspezifische (B) Aspekte systematisch extrahiert werden (zur weiteren Erläuterung der einzelnen Aspekte siehe Bewertungsbogen in Anhang 4-F):

A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

- Erzeugung der Randomisierungssequenz (*bei randomisierten Studien*)
- Verdeckung der Gruppenzuteilung (*bei randomisierten Studien*)
- zeitliche Parallelität der Gruppen (*bei nicht randomisierten vergleichenden Studien*)
- Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. Berücksichtigung prognostisch relevanter Faktoren (*bei nicht randomisierten vergleichenden Studien*)
- Verblindung des Patienten sowie der behandelnden Personen
- ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- sonstige Aspekte

B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

- Verblindung der Endpunkterheber
- Umsetzung des ITT-Prinzips
- ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- sonstige Aspekte

Für randomisierte Studien soll darüber hinaus das Verzerrungspotenzial bewertet und als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft werden. Ein niedriges Verzerrungspotenzial liegt dann vor, wenn mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden kann, dass die Ergebnisse relevant verzerrt sind. Unter einer relevanten Verzerrung ist zu verstehen, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll nicht für nicht randomisierte Studien erfolgen.

Für die Bewertung eines Endpunkts soll für randomisierte Studien zunächst das Verzerrungspotenzial endpunktübergreifend anhand der unter A aufgeführten Aspekte als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft werden. Falls diese Einstufung als „hoch“ erfolgt, soll das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt in der Regel auch als „hoch“ bewertet werden, Abweichungen hiervon sind zu begründen. Ansonsten sollen die unter B genannten endpunktspezifischen Aspekte Berücksichtigung finden.

Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials des Ergebnisses für einen Endpunkt als „hoch“ soll nicht zum Ausschluss der Daten führen. Die Klassifizierung soll vielmehr der Diskussion heterogener Studienergebnisse und der Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise dienen. Für nicht randomisierte Studien können für solche Diskussionen einzelne Verzerrungsaspekte herangezogen werden.

Beschreiben Sie die für die Bewertung der Verzerrungsaspekte und des Verzerrungspotenzials eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Nicht zutreffend. Eliglustat ist als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (*Orphan Drug*) gemäß Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates anerkannt [3, 4]. Gemäß den Vorgaben des G-BA und Abs. 1.3 der Anlage II.1 zum 5. Kapitel der G-BA VerfO sind lediglich die Abschnitte 4.4.2 und 4.4.3 auszufüllen [7].

4.2.5 Informationssynthese und -analyse

4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien

Das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien soll in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils in den Unterabschnitten „Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien“ und den dazugehörigen Anhängen, dargestellt werden. Die Darstellung der Studien soll für randomisierte kontrollierte Studien mindestens die Anforderungen des CONSORT-Statements erfüllen (Items 2b bis 14, Informationen aus dem CONSORT-Flow-Chart)⁵. Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer

⁵ Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMJ* 2010; 340: c332.

Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-⁶ bzw. STROBE-Statements⁷ folgen. Design und Methodik weiterer Untersuchungen sollen gemäß den verfügbaren Standards dargestellt werden.

Beschreiben Sie, nach welchen Standards und mit welchen Informationen (Items) Sie das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien in Modul 4 dargestellt haben. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Nicht zutreffend. Eliglustat ist als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (*Orphan Drug*) gemäß Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates anerkannt [3, 4]. Gemäß den Vorgaben des G-BA und Abs. 1.3 der Anlage II.1 zum 5. Kapitel der G-BA VerFO sind lediglich die Abschnitte 4.4.2 und 4.4.3 auszufüllen [7].

4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

Die Ergebnisse der einzelnen Studien sollen in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 in den entsprechenden Unterabschnitten zunächst für jede eingeschlossene Studie separat dargestellt werden. Die Darstellung soll die Charakteristika der Studienpopulationen sowie die Ergebnisse zu allen in den eingeschlossenen Studien berichteten patientenrelevanten Endpunkten (Verbesserung des Gesundheitszustands, Verkürzung der Krankheitsdauer, Verlängerung des Überlebens, Verringerung von Nebenwirkungen, Verbesserung der Lebensqualität) umfassen. Anforderungen an die Darstellung werden in den Unterabschnitten beschrieben.

Benennen Sie die Patientencharakteristika und patientenrelevanten Endpunkte, die in den relevanten Studien erhoben wurden. Begründen Sie, wenn Sie von den oben benannten Vorgaben abgewichen sind. Beschreiben Sie für jeden Endpunkt, warum Sie ihn als patientenrelevant einstufen, und machen Sie Angaben zur Validität des Endpunkts (z. B. zur Validierung der eingesetzten Fragebögen). Geben Sie für den jeweiligen Endpunkt an, ob unterschiedliche Operationalisierungen innerhalb der Studien und zwischen den Studien verwendet wurden. Benennen Sie die für die Bewertung herangezogene(n) Operationalisierung(en) und begründen Sie die Auswahl. Beachten Sie bei der Berücksichtigung von Surrogatendpunkten Abschnitt 4.5.4.

Sofern zur Berechnung von Ergebnissen von Standardverfahren und –software abgewichen wird (insbesondere beim Einsatz spezieller Software oder individueller Programmierung), sind die Berechnungsschritte und ggf. verwendete Software explizit abzubilden. Insbesondere der Programmcode ist in lesbarer Form anzugeben.

⁶ Des Jarlais DC, Lyles C, Crepaz N. Improving the reporting quality of nonrandomized evaluations of behavioral and public health interventions: the TREND statement. *Am J Publ Health* 2004; 94(3): 361-366.

⁷ Von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtsche PC, Vandenbroucke JP. The strengthening the reporting of observational studies in epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *Ann Intern Med* 2007; 147(8): 573-577.

Nicht zutreffend. Eliglustat ist als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (*Orphan Drug*) gemäß Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates anerkannt [3, 4]. Gemäß den Vorgaben des G-BA und Abs. 1.3 der Anlage II.1 zum 5. Kapitel der G-BA VerfO sind lediglich die Abschnitte 4.4.2 und 4.4.3 auszufüllen [7].

4.2.5.3 Meta-Analysen

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse quantitativ zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z.B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Für Meta-Analysen soll die im Folgenden beschriebene Methodik eingesetzt werden.

Für die statistische Auswertung sollen primär die Ergebnisse aus Intention-to-treat-Analysen, so wie sie in den vorliegenden Dokumenten beschrieben sind, verwendet werden. Die Meta-Analysen sollen in der Regel auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten nach der Knapp-Hartung-Methode mit der Paule-Mandel-Methode zur Heterogenitätsschätzung⁸ erfolgen. Im Fall von sehr wenigen Studien ist die Heterogenität nicht verlässlich schätzbar. Liegen daher weniger als 5 Studien vor, ist auch die Anwendung eines Modells mit festem Effekt oder eine qualitative Zusammenfassung in Betracht zu ziehen. Kontextabhängig können auch alternative Verfahren wie z. B. Bayes'sche Verfahren oder Methoden aus dem Bereich der generalisierten linearen Modelle in Erwägung gezogen werden. Falls die für eine Meta-Analyse notwendigen Schätzer für Lage und Streuung in den Studienunterlagen nicht vorliegen, sollen diese nach Möglichkeit aus den vorhandenen Informationen eigenständig berechnet beziehungsweise näherungsweise bestimmt werden.

Für kontinuierliche Variablen soll die Mittelwertdifferenz, gegebenenfalls standardisiert mittels Hedges' g, als Effektmaß eingesetzt werden. Bei binären Variablen sollen Meta-Analysen primär sowohl anhand des Odds Ratios als auch des Relativen Risikos durchgeführt werden. In begründeten Ausnahmefällen können auch andere Effektmaße zum Einsatz kommen. Bei kategorialen Variablen soll ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und den verfügbaren Daten verwendet⁹ werden.

Die Effektschätzer und Konfidenzintervalle aus den Studien sollen mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt werden. Anschließend soll die Einschätzung einer möglichen Heterogenität der Studienergebnisse anhand geeigneter statistische Maße auf Vorliegen von

⁸ Veroniki AA, Jackson D, Viechtbauer W, Bender R, Knapp G, Kuss O et al. Recommendations for quantifying the uncertainty in the summary intervention effect and estimating the between-study heterogeneity variance in random-effects meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev* 2015: 25-27.

⁹ Deeks JJ, Higgins JPT, Altman DG. Analysing data and undertaking meta-analyses. In: Higgins JPT, Green S (Ed). *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions*. Chichester: Wiley; 2008. S. 243-296.

Heterogenität^{10, 8} erfolgen. Die Heterogenitätsmaße sind unabhängig von dem Ergebnis der Untersuchung auf Heterogenität immer anzugeben. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam (z. B. p-Wert für Heterogenitätsstatistik $\geq 0,05$), soll der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt werden. Bei bedeutsamer Heterogenität sollen die Ergebnisse nur in begründeten Ausnahmefällen gepoolt werden. Außerdem soll untersucht werden, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise erklären könnten. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt 4.2.5.4) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 4.2.5.5).

Beschreiben Sie die für Meta-Analysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Nicht zutreffend. Es werden keine Meta-Analysen dargestellt.

4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen

Zur Einschätzung der Robustheit der Ergebnisse sollen Sensitivitätsanalysen hinsichtlich methodischer Faktoren durchgeführt werden. Die methodischen Faktoren bilden sich aus den im Rahmen der Informationsbeschaffung und -bewertung getroffenen Entscheidungen, zum Beispiel die Festlegung von Cut-off-Werten für Erhebungszeitpunkte oder die Wahl des Effektmaßes. Insbesondere die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse in die Kategorien „hoch“ und „niedrig“ soll für Sensitivitätsanalysen verwendet werden.

Das Ergebnis der Sensitivitätsanalysen kann die Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise beeinflussen.

Begründen Sie die durchgeführten Sensitivitätsanalysen oder den Verzicht auf Sensitivitätsanalysen. Beschreiben Sie die für Sensitivitätsanalysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Nicht zutreffend.

4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Die Ergebnisse sollen hinsichtlich potenzieller Effektmodifikatoren, das heißt klinischer Faktoren, die die Effekte beeinflussen, untersucht werden. Dies können beispielsweise direkte Patientencharakteristika (Subgruppenmerkmale) sowie Spezifika der Behandlungen (z. B. die Dosis) sein. Im Gegensatz zu den in Abschnitt 4.2.5.4 beschriebenen methodischen Faktoren für Sensitivitätsanalysen besteht hier das Ziel, mögliche Effektunterschiede zwischen Patientengruppen und Behandlungsspezifika aufzudecken. Eine potenzielle Effektmodifikation

¹⁰ Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. BMJ 2003;327(7414):557-560.

soll anhand von Homogenitäts- bzw. Interaktionstests oder von Interaktionstermen aus Regressionsanalysen (mit Angabe von entsprechenden Standardfehlern) untersucht werden. Subgruppenanalysen auf der Basis individueller Patientendaten haben in der Regel eine größere Ergebnissicherheit als solche auf Basis von Meta-Regressionen oder Meta-Analysen unter Kategorisierung der Studien bezüglich der möglichen Effektmodifikatoren, sie sind deshalb zu bevorzugen. Es sollen, soweit sinnvoll, folgende Faktoren bezüglich einer möglichen Effektmodifikation berücksichtigt werden:

- Geschlecht
- Alter
- Krankheitsschwere bzw. –stadium
- Zentrums- und Ländereffekte

Sollten sich aus den verfügbaren Informationen Anzeichen für weitere mögliche Effektmodifikatoren ergeben, können diese ebenfalls begründet einbezogen werden. Die Ergebnisse von in Studien a priori geplanten und im Studienprotokoll festgelegten Subgruppenanalysen für patientenrelevante Endpunkte sind immer darzustellen (zu ergänzenden Kriterien zur Darstellung siehe Abschnitt 4.3.1.3.2).

Bei Identifizierung möglicher Effektmodifikatoren kann gegebenenfalls eine Präzisierung der aus den für die Gesamtgruppe beobachteten Effekten abgeleiteten Aussagen erfolgen. Ergebnisse von Subgruppenanalysen können die Identifizierung von Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen unterstützen.

Benennen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen. Begründen Sie die Wahl von Trennpunkten, wenn quantitative Merkmale kategorisiert werden. Verwenden Sie dabei nach Möglichkeit die in dem jeweiligen Gebiet gebräuchlichen Einteilungen und begründen Sie etwaige Abweichungen. Begründen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen bzw. die Untersuchung von Effektmodifikatoren oder den Verzicht auf solche Analysen. Beschreiben Sie die für diese Analysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Nicht zutreffend. Eliglustat ist als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (*Orphan Drug*) gemäß Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates anerkannt [3, 4]. Gemäß den Vorgaben des G-BA und Abs. 1.3 der Anlage II.1 zum 5. Kapitel der G-BA VerFO sind lediglich die Abschnitte 4.4.2 und 4.4.3 auszufüllen [7].

4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

Zurzeit sind international Methoden in der Entwicklung, um indirekte Vergleiche zu ermöglichen. Es besteht dabei internationaler Konsens, dass Vergleiche einzelner Behandlungsgruppen aus verschiedenen Studien ohne Bezug zu einem gemeinsamen Komparator (häufig als nicht adjustierte indirekte Vergleiche bezeichnet) regelhaft keine valide

Analysemethode darstellen¹¹. Eine Ausnahme kann das Vorliegen von dramatischen Effekten sein. An Stelle von nicht adjustierten indirekten Vergleichen sollen je nach Datenlage einfache adjustierte indirekte Vergleiche¹² oder komplexere Netzwerk-Meta-Analysen (auch als „Mixed Treatment Comparison [MTC] Meta-Analysen“ oder „Multiple Treatment Meta-Analysen“ bezeichnet) für den simultanen Vergleich von mehr als zwei Therapien unter Berücksichtigung sowohl direkter als auch indirekter Vergleiche berechnet werden. Aktuelle Verfahren wurden beispielsweise von Lu und Ades (2004)¹³ und Rücker (2012)¹⁴ vorgestellt.

Alle Verfahren für indirekte Vergleiche gehen im Prinzip von den gleichen zentralen Annahmen aus. Hierbei handelt es sich um die Annahmen der Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien, der Homogenität der paarweisen Vergleiche und der Konsistenz zwischen direkter und indirekter Evidenz innerhalb des zu analysierenden Netzwerkes. Als Inkonsistenz wird dabei die Diskrepanz zwischen dem Ergebnis eines direkten und eines oder mehreren indirekten Vergleichen verstanden, die nicht mehr nur durch Zufallsfehler oder Heterogenität erklärbar ist¹⁵.

Das Ergebnis eines indirekten Vergleichs kann maßgeblich von der Auswahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren abhängen. Als Brückenkomparatoren sind dabei insbesondere Interventionen zu berücksichtigen, für die sowohl zum bewertenden Arzneimittel als auch zur zweckmäßigen Vergleichstherapie mindestens eine direkt vergleichende Studie vorliegt (Brückenkomparatoren ersten Grades).

Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik für alle relevanten Endpunkte genau und reproduzierbar zu beschreiben und die zentralen Annahmen zu untersuchen^{16, 17, 18}

¹¹ Bender R, Schwenke C, Schmoor C, Hauschke D. Stellenwert von Ergebnissen aus indirekten Vergleichen - Gemeinsame Stellungnahme von IQWiG, GMDS und IBS-DR [online]. [Zugriff: 31.10.2016]. URL: http://www.gmds.de/pdf/publikationen/stellungnahmen/120202_IQWIG_GMDS_IBS_DR.pdf.

¹² Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Epidemiol* 1997; 50(6): 683-691.

¹³ Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. *Stat Med* 2004; 23(20): 3105-3124.

¹⁴ Rücker G. Network meta-analysis, electrical networks and graph theory. *Res Synth Methods* 2012; 3(4): 312-324.

¹⁵ Schöttker B, Lüthmann D, Boukhemair D, Raspe H. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.

¹⁶ Song F, Loke YK, Walsh T, Glenny AM, Eastwood AJ, Altman DJ. Methodological problems in the use of indirect comparisons for evaluating healthcare interventions: survey of published systematic reviews. *BMJ* 2009; 338: b1147.

¹⁷ Song F, Xiong T, Parekh-Bhurke S, Loke YK, Sutton AJ, Eastwood AJ et al. Inconsistency between direct and indirect comparisons of competing interventions: meta-epidemiological study *BMJ* 2011; 343 :d4909

¹⁸ Donegan S, Williamson P, D'Alessandro U, Tudur Smith C. Assessing key assumptions of network meta-analysis: a review of methods. *Res Synth Methods* 2013; 4(4): 291-323.

Beschreiben Sie detailliert und vollständig die zugrunde liegende Methodik des indirekten Vergleichs. Dabei sind mindestens folgende Angaben notwendig:

- *Benennung aller potentiellen Brückenkomparatoren ersten Grades und ggf. Begründung für die Auswahl.*
- *Genauere Spezifikation des statistischen Modells inklusive aller Modellannahmen. Bei Verwendung eines Bayes'schen Modells sind dabei auch die angenommenen A-priori-Verteilungen (falls informative Verteilungen verwendet werden, mit Begründung), die Anzahl der Markov-Ketten, die Art der Untersuchung der Konvergenz der Markov-Ketten und deren Startwerte und Länge zu spezifizieren.*
- *Art der Prüfung der Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien.*
- *Art der Prüfung der Homogenität der Ergebnisse direkter paarweiser Vergleiche.*
- *Art der Prüfung der Konsistenzannahme im Netzwerk.*
- *Bilden Sie den Code des Computerprogramms inklusive der einzulesenden Daten in lesbarer Form ab und geben Sie an, welche Software Sie zur Berechnung eingesetzt haben (ggf. inklusive Spezifizierung von Modulen, Prozeduren, Packages etc.; siehe auch Modul 5 zur Ablage des Programmcodes).*
- *Art und Umfang von Sensitivitätsanalysen.*

Nicht zutreffend. Es werden keine indirekten Vergleiche dargestellt.

4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen

In den nachfolgenden Abschnitten sind die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zu beschreiben. Abschnitt 4.3.1 enthält dabei die Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien, die mit dem zu bewertenden Arzneimittel durchgeführt wurden (Evidenzstufen Ia/Ib).

Abschnitt 4.3.2 enthält weitere Unterlagen anderer Evidenzstufen, sofern diese aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers zum Nachweis des Zusatznutzens erforderlich sind. Diese Unterlagen teilen sich wie folgt auf:

- Randomisierte, kontrollierte Studien für einen indirekten Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sofern keine direkten Vergleichsstudien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen (Abschnitt 4.3.2.1)
- Nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2)
- Weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3)

Falls für die Bewertung des Zusatznutzens mehrere Komparatoren (z.B. Wirkstoffe) herangezogen werden, sind die Aussagen zum Zusatznutzen primär gegenüber der Gesamtheit der gewählten Komparatoren durchzuführen (z. B. basierend auf Meta-Analysen unter gemeinsamer Betrachtung aller direkt vergleichender Studien). Spezifische methodische Argumente, die gegen eine gemeinsame Analyse sprechen (z. B. statistische oder inhaltliche Heterogenität), sind davon unbenommen. Eine zusammenfassende Aussage zum Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist in jedem Fall erforderlich.

4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Nachfolgend sollen alle Studien (RCT), die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie alle Studien (RCT), für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, benannt werden. Beachten Sie dabei folgende Konkretisierungen:

- *Es sollen alle RCT, die der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier übermittelt wurden und deren Studienberichte im Abschnitt 5.3.5 des Zulassungsdossiers enthalten sind, aufgeführt werden. Darüber hinaus sollen alle RCT, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, aufgeführt werden.*

- *Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle nur solche RCT, die ganz oder teilweise innerhalb des in diesem Dokument beschriebenen Anwendungsgebiets durchgeführt wurden. Fügen Sie dabei für jede Studie eine neue Zeile ein.*

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Angabe „Zulassungsstudie ja/nein“, Angabe über die Beteiligung (Sponsor ja/nein), Studienstatus (abgeschlossen, abgebrochen, laufend), Studiendauer, Angabe zu geplanten und durchgeführten Datenschnitten und Therapiearme. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-5: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer ggf. Datenschnitt	Therapiearme
<Studie 1>	ja	ja	abgeschlossen	12 Monate	Medikament A, Medikament B, Placebo

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-5 hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Nicht zutreffend.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-5 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-6: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie

4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der bibliografischen Literaturrecherche. Illustrieren Sie den Selektionsprozess und das Ergebnis der Selektion mit einem Flussdiagramm. Geben Sie dabei an, wie viele Treffer sich insgesamt (d. h. über alle durchsuchten Datenbanken) aus der bibliografischen Literaturrecherche ergeben haben, wie viele Treffer sich nach Entfernung von Dubletten ergeben haben, wie viele Treffer nach Sichtung von Titel und, sofern vorhanden, Abstract als nicht relevant angesehen wurden, wie viele Treffer im Volltext gesichtet wurden, wie viele der im Volltext gesichteten Treffer nicht relevant waren (mit Angabe der Ausschlussgründe) und wie viele relevante Treffer verblieben. Geben Sie zu den relevanten Treffern an, wie vielen Einzelstudien diese zuzuordnen sind. Listen Sie die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-C.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Geben Sie im Flussdiagramm auch das Datum der Recherche an. Die Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Orientieren Sie sich bei der Erstellung des Flussdiagramms an dem nachfolgenden Beispiel.

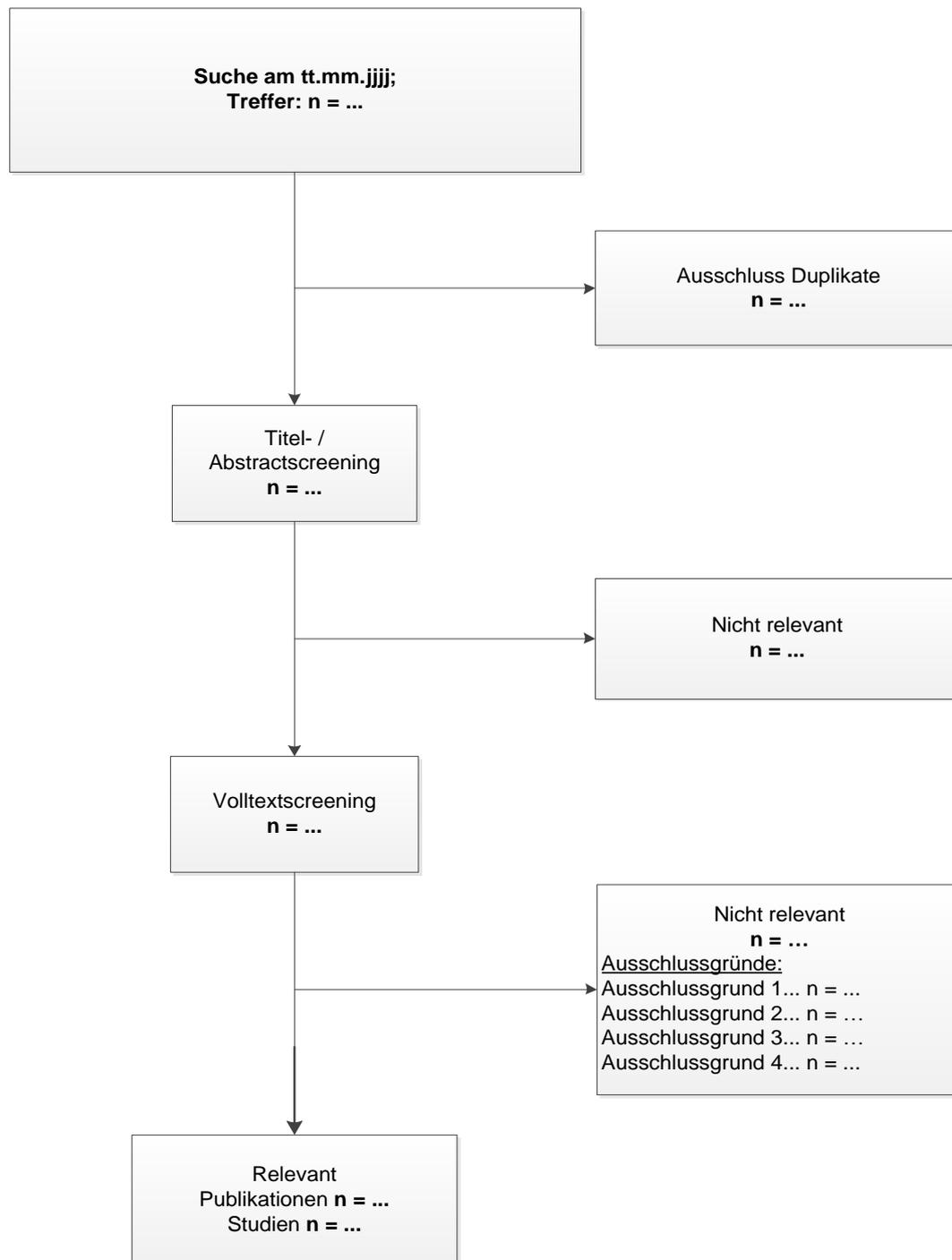


Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Nicht zutreffend. Eliglustat ist als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (*Orphan Drug*) gemäß Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates anerkannt [3, 4]. Gemäß den Vorgaben des G-BA und Abs. 1.3 der Anlage II.1 zum 5. Kapitel der G-BA Verfo sind lediglich die Abschnitte 4.4.2 und 4.4.3 auszufüllen [7].

4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister / Studienergebnisdatenbank die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-5) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-D.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an der beispielhaften ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-7: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters/ der Studienergebnisdatenbank und Angabe der Zitate ^a)	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
<Studie 1>	NCT 12345 [6, 7]	ja	nein	abgeschlossen
	EudraCT 1223456 [8, 9]			

a: Zitat des Studienregistereintrags, die Studienregisternummer (NCT-Nummer, EudraCT-Nummer) sowie, falls vorhanden, der im Studienregister/in der Studienergebnisdatenbank aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.

Nicht zutreffend. Eliglustat ist als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (*Orphan Drug*) gemäß Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates anerkannt [3, 4]. Gemäß den Vorgaben des G-BA und Abs. 1.3 der Anlage II.1 zum 5. Kapitel der G-BA Verfo sind lediglich die Abschnitte 4.4.2 und 4.4.3 auszufüllen [7].

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-7 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Nicht zutreffend. Eliglustat ist als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (*Orphan Drug*) gemäß Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates

anerkannt [3, 4]. Gemäß den Vorgaben des G-BA und Abs. 1.3 der Anlage II.1 zum 5. Kapitel der G-BA VerfO sind lediglich die Abschnitte 4.4.2 und 4.4.3 auszufüllen [7].

4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Sichtung der Internetseite des G-BA identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, welche Dokumente dort hinterlegt sind (z. B. Dossier eines anderen pharmazeutischen Unternehmers, IQWiG Nutzenbewertung). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-5) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche bzw. Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbank identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an der beispielhaften ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-8: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Relevante Quellen ^a	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Studie durch Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken identifiziert (ja/nein)
<Studie 1>	Dossier, Modul 4 (Vorgangsnummer 2013-10-01-D-076) [8] IQWiG Nutzenbewertung (A13-35) [9]	Ja	Nein	Ja

a: Quellen aus der Suche auf der Internetseite des G-BA

Nicht zutreffend. Eliglustat ist als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (*Orphan Drug*) gemäß Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates anerkannt [3, 4]. Gemäß den Vorgaben des G-BA und Abs. 1.3 der Anlage II.1 zum 5. Kapitel der G-BA VerfO sind lediglich die Abschnitte 4.4.2 und 4.4.3 auszufüllen [7].

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-8 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dokuments maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Nicht zutreffend. Eliglustat ist als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (*Orphan Drug*) gemäß Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates anerkannt [3, 4]. Gemäß den Vorgaben des G-BA und Abs. 1.3 der Anlage II.1 zum 5. Kapitel der G-BA VerFO sind lediglich die Abschnitte 4.4.2 und 4.4.3 auszufüllen [7].

4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle den aus den verschiedenen Suchschritten (Abschnitte 4.3.1.1.1, 4.3.1.1.2, 4.3.1.1.3 und 4.3.1.1.4) resultierenden Pool relevanter Studien (exklusive laufender Studien) für das zu bewertende Arzneimittel, auch im direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Führen Sie außerdem alle relevanten Studien einschließlich aller verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.3.1.4 auf. Alle durch die vorhergehenden Schritte identifizierten und in der Tabelle genannten Quellen der relevanten Studien sollen für die Bewertung dieser Studien herangezogen werden.

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Studienkategorie und verfügbare Quellen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Hierbei sollen die Studien durch Zwischenzeilenüberschriften ggf. sinnvoll angeordnet werden, beispielsweise nach Therapieschema (Akut-/Langzeitstudien) und jeweils separat nach Art der Kontrolle (Placebo, zweckmäßige Vergleichstherapie, beides). Sollten Sie eine Strukturierung des Studienpools vornehmen, berücksichtigen Sie diese auch in den weiteren Tabellen in Modul 4.

Tabelle 4-9: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienberichte (ja/nein [Zitat])	Register-einträge ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen ^d (ja/nein [Zitat])
ggf. Zwischenüberschrift zur Strukturierung des Studienpools						
placebokontrolliert						
<Studie 1>	ja	ja	nein	ja [5]	ja [6, 7]	ja [8]

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienberichte (ja/nein [Zitat])	Register-einträge ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen ^d (ja/nein [Zitat])
aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)						
<p>a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.6 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.3.1.4 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.</p> <p>b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.</p> <p>c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.</p> <p>d: Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.</p>						

Nicht zutreffend. Eliglustat ist als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (*Orphan Drug*) gemäß Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates anerkannt [3, 4]. Gemäß den Vorgaben des G-BA und Abs. 1.3 der Anlage II.1 zum 5. Kapitel der G-BA VerfO sind lediglich die Abschnitte 4.4.2 und 4.4.3 auszufüllen [7].

4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

Beschreiben Sie das Studiendesign und die Studienpopulation der in die Bewertung eingeschlossenen Studien mindestens mit den Informationen in den folgenden Tabellen. Falls Teilpopulationen berücksichtigt werden, ist die Charakterisierung der Studienpopulation auch für diese Teilpopulation durchzuführen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Geben Sie bei den Datenschnitten auch den Anlass des Datenschnittes an. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Weitere Informationen zu Studiendesign, Studienmethodik und Studienverlauf sind in Anhang 4-E zu hinterlegen.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-10: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
<Studie 1>	RCT, doppelblind, parallel	Jugendliche und Erwachsene, leichtes bis mittelschweres Asthma	<Gruppe 1> (n= 354) <Gruppe 2> (n= 347)	Run-in: 2 Wochen Behandlung: 6 Monate 1. Datenschnitt: 1.7.2015 (z.B. geplante Interimsanalyse) 2. Datenschnitt: 1.1.2016 (z.B. Anforderung EMA, ungeplant)	Europa (Deutschland, Frankreich, Polen) 9/2003 – 12/2004	FEV1; Asthma-Symptome, Exazerbationen, gesundheitsbezogene Lebensqualität, unerwünschte Ereignisse

Nicht zutreffend. Eliglustat ist als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (*Orphan Drug*) gemäß Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates anerkannt [3, 4]. Gemäß den Vorgaben des G-BA und Abs. 1.3 der Anlage II.1 zum 5. Kapitel der G-BA Verfo sind lediglich die Abschnitte 4.4.2 und 4.4.3 auszufüllen [7].

Tabelle 4-11: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	<Gruppe 1>	<Gruppe 2>	<i>ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.</i>
<Studie 1>	xxx 250 µg, 1 Inhalation bid + Placebo 2 Inhalationen bid	yyy 200 µg, 2 Inhalationen bid + Placebo 1 Inhalation bid	Vorbehandlung: zzz 1000 µg pro Tag, 4 Wochen vor Studienbeginn Bedarfsmedikation: aaa

Nicht zutreffend. Eliglustat ist als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (*Orphan Drug*) gemäß Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates anerkannt [3, 4]. Gemäß den Vorgaben des G-BA und Abs. 1.3 der Anlage II.1 zum 5. Kapitel der G-BA VerFO sind lediglich die Abschnitte 4.4.2 und 4.4.3 auszufüllen [7].

Tabelle 4-12: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie Gruppe	N	Alter (Jahre)	Geschlecht w/m (%)	<i>ggf. weitere Spalten mit Populationscharakteristika z. B. Dauer der Erkrankung, Schweregrad, Therapieabbrucher, Studienabbrucher, weitere Basisdaten projektabhängig</i>
<Studie 1> <Gruppe 1> <Gruppe 2>				

Nicht zutreffend. Eliglustat ist als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (*Orphan Drug*) gemäß Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates anerkannt [3, 4]. Gemäß den Vorgaben des G-BA und Abs. 1.3 der Anlage II.1 zum 5. Kapitel der G-BA VerFO sind lediglich die Abschnitte 4.4.2 und 4.4.3 auszufüllen [7].

Beschreiben Sie die Studien zusammenfassend. In der Beschreibung der Studien sollten Informationen zur Behandlungsdauer sowie zu geplanter und tatsächlicher Beobachtungsdauer enthalten sein. Sofern sich die Beobachtungsdauer zwischen den relevanten Endpunkten unterscheidet, sind diese unterschiedlichen Beobachtungsdauern endpunktbezogen anzugeben.

Beschreiben Sie zudem, ob und aus welchem Anlass verschiedene Datenschnitte durchgeführt wurden oder noch geplant sind. Geben Sie dabei auch an, ob diese Datenschnitte jeweils vorab (d.h. im statistischen Analyseplan) geplant waren. In der Regel ist nur die Darstellung von a priori geplanten oder von Zulassungsbehörden geforderten Datenschnitten erforderlich. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Sollte es Unterschiede zwischen den Studien geben, weisen Sie in einem erläuternden Text darauf hin.

Nicht zutreffend. Eliglustat ist als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (*Orphan Drug*) gemäß Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates anerkannt [3, 4]. Gemäß den Vorgaben des G-BA und Abs. 1.3 der Anlage II.1 zum 5. Kapitel der G-BA VerFO sind lediglich die Abschnitte 4.4.2 und 4.4.3 auszufüllen [7].

4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der RCT auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-13: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>	<hoch / niedrig>

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend. Eliglustat ist als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (*Orphan Drug*) gemäß Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates

anerkannt [3, 4]. Gemäß den Vorgaben des G-BA und Abs. 1.3 der Anlage II.1 zum 5. Kapitel der G-BA Verfo sind lediglich die Abschnitte 4.4.2 und 4.4.3 auszufüllen [7].

4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens beruht. Geben Sie dabei an, welche dieser Endpunkte in den relevanten Studien jeweils untersucht wurden. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-14: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
<Studie 1>	nein	ja	ja	ja	nein

Nicht zutreffend. Eliglustat ist als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (*Orphan Drug*) gemäß Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates anerkannt [3, 4]. Gemäß den Vorgaben des G-BA und Abs. 1.3 der Anlage II.1 zum 5. Kapitel der G-BA Verfo sind lediglich die Abschnitte 4.4.2 und 4.4.3 auszufüllen [7].

4.3.1.3.1 <Endpunkt xxx> – RCT

Die Ergebnisdarstellung für jeden Endpunkt umfasst 3 Abschnitte. Zunächst soll für jede Studie das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene in einer Tabelle zusammengefasst werden. Dann sollen die Ergebnisse der einzelnen Studien zu dem Endpunkt tabellarisch dargestellt und in einem Text zusammenfassend beschrieben werden. Anschließend sollen die Ergebnisse, wenn möglich und sinnvoll, in einer Meta-Analyse zusammengefasst und beschrieben werden.

Die tabellarische Darstellung der Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt soll mindestens die folgenden Angaben enthalten:

- Ergebnisse der ITT-Analyse
- Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind inkl. Angaben zur Häufigkeit von und zum Umgang mit nicht oder nicht vollständig beobachteten Patienten (bei Verlaufsbeobachtungen pro Messzeitpunkt)
- dem Endpunkt entsprechende Kennzahlen pro Behandlungsgruppe
- bei Verlaufsbeobachtungen Werte zu Studienbeginn und Studienende inklusive

Standardabweichung

- bei dichotomen Endpunkten die Anzahlen und Anteile pro Gruppe sowie Angabe des relativen Risikos, des Odds Ratios und der absoluten Risikoreduktion
- entsprechende Maße bei weiteren Messniveaus
- Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler
- Angabe der verwendeten statistischen Methodik inklusive der Angabe der Faktoren, nach denen ggf. adjustiert wurde.

Unterschiedliche Beobachtungszeiten zwischen den Behandlungsgruppen sollen durch adäquate Analysen (z.B. Überlebenszeitanalysen) adressiert werden, und zwar für alle Endpunkte (einschließlich UE nach den nachfolgend genannten Kriterien), für die eine solche Analyse aufgrund deutlich unterschiedlicher Beobachtungszeiten erforderlich ist.

Bei Überlebenszeitanalysen soll die Kaplan-Meier-Kurve einschließlich Angaben zu den Patienten unter Risiko im Zeitverlauf (zu mehreren Zeitpunkten) abgebildet werden. Dabei ist für jeden Endpunkt, für den eine solche Analyse durchgeführt wird, eine separate Kaplan-Meier-Kurve darzustellen.

Zu mit Skalen erhobenen patientenberichteten Endpunkten (z.B. zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität oder zu Symptomen) sind immer auch die Werte im Studienverlauf anzugeben, auch als grafische Darstellung, sowie eine Auswertung, die die über den Studienverlauf ermittelten Informationen vollständig berücksichtigt (z.B. als Symptomlast über die Zeit, geschätzt mittels MMRM-Analyse [falls aufgrund der Datenlage geeignet]). Die Auswertung von Responderanalysen mittels klinischer Relevanzschwellen bei komplexen Skalen soll nach dem folgenden Vorgehen erfolgen:

1. Falls in einer Studie Responderanalysen unter Verwendung einer MID präspezifiziert sind und das Responsekriterium mindestens 15 % der Skalenspannweite des verwendeten Erhebungsinstruments entspricht, sind diese Responderanalysen für die Bewertung darzustellen.
2. Falls präspezifiziert Responsekriterien im Sinne einer MID unterhalb von 15 % der Skalenspannweite liegen, bestehen in diesen Fällen und solchen, in denen gar keine Responsekriterien präspezifiziert wurden, aber stattdessen Analysen kontinuierlicher Daten zur Verfügung stehen, verschiedene Möglichkeiten. Entweder können post hoc spezifizierte Analysen mit einem Responsekriterium von genau 15 % der Skalenspannweite dargestellt werden. Alternativ können Analysen der kontinuierlichen Daten dargestellt werden, für die Relevanzbewertung ist dabei auf ein allgemeines statistisches Maß in Form von standardisierten Mittelwertdifferenzen (SMDs, in Form von Hedges' g) zurückzugreifen. Dabei ist eine Irrelevanzschwelle als Intervall von -0,2 bis 0,2 zu verwenden: Liegt das zum Effektschätzer korrespondierende Konfidenzintervall vollständig außerhalb dieses Irrelevanzbereichs, wird davon ausgegangen, dass die Effektstärke nicht in einem sicher irrelevanten Bereich liegt. Dies soll gewährleisten, dass der Effekt hinreichend sicher mindestens als klein angesehen werden kann.

3. Liegen sowohl geeignete Responderanalysen (Responsekriterium präspezifiziert mindestens 15 % der Skalenspannweite oder post hoc genau 15 % der Skalenspannweite) als auch Analysen stetiger Daten vor, sind die Responderanalysen darzustellen.

Zu unerwünschten Ereignissen (UE) sind folgende Auswertungen vorzulegen:

1. Gesamtrate UE,

2. Gesamtrate schwerwiegender UE (SUE),

3. Gesamtrate der Abbrüche wegen UE,

4. Gesamtraten von UE differenziert nach Schweregrad, sofern dies in der/den relevante/n Studie/n erhoben wurde (z.B. gemäß CTCAE und/oder einer anderen etablierten bzw. validierten indikationsspezifischen Klassifikation) einschließlich einer Abgrenzung schwerer und nicht schwerer UE,

5. zu den unter 1, 2 und 4 genannten Kategorien (UE ohne weitere Differenzierung, SUE, UE differenziert nach Schweregrad) soll zusätzlich zu den Gesamtraten die Darstellung nach Organsystemen und Einzelereignissen (als System Organ Class [SOCs] und Preferred Terms [PT] nach MedDRA) jeweils nach folgenden Kriterien erfolgen:

- UE (unabhängig vom Schweregrad): Ereignisse, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind

- Schwere UE (z.B. CTCAE-Grad ≥ 3) und SUE: Ereignisse, die bei mindestens 5% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind

- zusätzlich für alle Ereignisse unabhängig vom Schweregrad: Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten UND bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind.

6. A priori definierte UE von besonderem Interesse [AESI]) sowie prädefinierte SOC-übergreifende UE-Auswertungen (z.B. als Standardised MedDRA Queries, SMQs) sollen unabhängig von der Ereignisrate dargestellt werden und zwar differenziert nach Schweregrad (dargestellt als Gesamtrate und differenziert nach Schweregrad, nicht schwer, schwer, schwerwiegend).

7. zu Kategorie 3: Die Abbruchgründe auf SOC/PT-Ebene müssen vollständig, jedoch nur deskriptiv dargestellt werden.

Sofern bei der Erhebung unerwünschter Ereignisse erkrankungsbezogenen Ereignisse (z. B. Progression, Exazerbation) berücksichtigt werden (diese Ereignisse also in die UE-Erhebung eingehen), sollen für die Gesamtraten (UE, schwere UE und SUE) zusätzliche UE-Analysen durchgeführt werden, bei denen diese Ereignisse unberücksichtigt bleiben. Alle Auswertungen zu UE können auch in einem separaten Anhang des vorliegenden Modul 4 dargestellt werden. Dabei kann die Ausgabe der Statistik-Software unverändert verwendet werden, sofern diese

alle notwendigen Angaben enthält. Eine Darstellung ausschließlich in Modul 5 ist nicht ausreichend. Davon unbenommen sind die Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbrüche wegen UE), sowie die für die Gesamtaussage zum Zusatznutzen herangezogenen Ergebnisse im vorliegenden Abschnitt darzustellen.

Auswertungen zu den im Abschnitt 4.3.1.2.1 aufgeführten Datenschnitten sollen vollständig, d.h. für alle erhobenen relevanten Endpunkte, durchgeführt und vorgelegt werden. Das gilt auch dann wenn ein Datenschnitt ursprünglich nur zur Auswertung einzelner Endpunkte geplant war. Auf die Darstellung der Ergebnisse einzelner Endpunkte eines Datenschnitts bzw. eines gesamten Datenschnitts kann verzichtet werden, wenn hierdurch kein wesentlicher Informationsgewinn gegenüber einem anderen Datenschnitt zu erwarten ist (z. B. wenn die Nachbeobachtung zu einem Endpunkt bereits zum vorhergehenden Datenschnitt nahezu vollständig war oder ein Datenschnitt in unmittelbarer zeitlicher Nähe zu einem anderen Datenschnitt liegt).

Falls für die Auswertung eine andere Population als die ITT-Population herangezogen wird, soll diese benannt (z.B. Safety-Population) und definiert werden.

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z. B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Sofern die vorliegenden Studien für eine Meta-Analyse geeignet sind, sollen die Meta-Analysen als Forest-Plot dargestellt werden. Die Darstellung soll ausreichende Informationen zur Einschätzung der Heterogenität der Ergebnisse zwischen den Studien in Form von geeigneten statistischen Maßzahlen enthalten (siehe Abschnitt 4.2.5.3). Eine Gesamtanalyse aller Patienten aus mehreren Studien ohne Berücksichtigung der Studienzugehörigkeit (z. B. Gesamt-Vierfeldertafel per Addition der Einzel-Vierfeldertafeln) soll vermieden werden, da so die Heterogenität nicht eingeschätzt werden kann.

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-15: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

Nicht zutreffend. Eliglustat ist als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (*Orphan Drug*) gemäß Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates anerkannt [3, 4]. Gemäß den Vorgaben des G-BA und Abs. 1.3 der Anlage II.1 zum 5. Kapitel der G-BA VerfO sind lediglich die Abschnitte 4.4.2 und 4.4.3 auszufüllen [7].

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-16: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
<Studie 1>	<hoch / niedrig>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>	<hoch / niedrig>

Nicht zutreffend. Eliglustat ist als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (*Orphan Drug*) gemäß Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates anerkannt [3, 4]. Gemäß den Vorgaben des G-BA und Abs. 1.3 der Anlage II.1 zum 5. Kapitel der G-BA VerFO sind lediglich die Abschnitte 4.4.2 und 4.4.3 auszufüllen [7].

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend. Eliglustat ist als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (*Orphan Drug*) gemäß Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates anerkannt [3, 4]. Gemäß den Vorgaben des G-BA und Abs. 1.3 der Anlage II.1 zum 5. Kapitel der G-BA VerFO sind lediglich die Abschnitte 4.4.2 und 4.4.3 auszufüllen [7].

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-17: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung oben)
<Studie 1>	

Nicht zutreffend. Eliglustat ist als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (*Orphan Drug*) gemäß Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates anerkannt [3, 4]. Gemäß den Vorgaben des G-BA und Abs. 1.3 der Anlage II.1 zum 5. Kapitel der G-BA VerFO sind lediglich die Abschnitte 4.4.2 und 4.4.3 auszufüllen [7].

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

<Abbildung Meta-Analyse>

Abbildung 2: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie>

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT

Für die Darstellung der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung von Ergebnissen aus Gesamtpopulationen in Abschnitt 4.3.1.3.1.¹⁹

Darüber hinaus sind folgende Kriterien zu berücksichtigen:

- Subgruppenanalysen sind nur für die Merkmale (z.B. Alter) durchzuführen, bei denen die resultierenden Subgruppen jeweils mindestens 10 Patienten umfassen.
- Subgruppenanalysen sind für binäre Ereignisse je Merkmal nur dann durchzuführen, wenn in einer der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse aufgetreten sind.
- Für Überlebenszeitanalysen müssen Kaplan-Meier-Kurven zu den einzelnen Subgruppen nur für Subgruppenanalysen mit statistisch signifikantem Interaktionsterm ($p < 0,05$) dargestellt werden.
- Ergebnisse zu UE nach SOC und PT müssen nur dargestellt werden, wenn das jeweilige Ergebnis für die Gesamtpopulation statistisch signifikant ist. Zu a priori definierten Ereignissen (z.B. AESI, SMQs) sowie den UE-Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbrüche wegen UE) müssen Subgruppenanalysen unabhängig vom Vorliegen statistischer Signifikanz in der Gesamtpopulation dargestellt werden.
- Bei Vorliegen mehrerer Studien und Durchführung von Metaanalysen zu diesen Studien gelten die zuvor genannten Kriterien für die jeweilige Metaanalyse, nicht für die Einzelstudien.
- Für Studien des pharmazeutischen Unternehmers sind entsprechende Analysen für alle benannten Effektmodifikatoren zu allen relevanten Endpunkten nach den zuvor genannten Kriterien vorzulegen und daher ggf. posthoc durchzuführen.
- Wird für die Nutzenbewertung nur die Teilpopulation einer Studie herangezogen (z.B. wegen Zulassungsbeschränkungen, aufgrund von durch den G-BA bestimmte Teilpopulationen), so gelten die genannten Kriterien für diese Teilpopulation, und die Subgruppenanalysen sind für die Teilpopulation und nicht für die Gesamtpopulation der Studie durchzuführen.
- Subgruppenanalysen, bei denen der Interaktionsterm nicht statistisch signifikant ist, können auch in einem separaten Anhang des vorliegenden Modul 4 dargestellt werden. Dabei kann die Ausgabe der Statistik-Software unverändert verwendet werden, sofern diese alle notwendigen Angaben enthält. Eine ausschließliche Darstellung in Modul 5 ist aber nicht ausreichend.

¹⁹ unbesetzt

Beschreiben Sie die Ergebnisse von Subgruppenanalysen. Stellen Sie dabei zunächst tabellarisch dar, zu welchen der in Abschnitt 4.2.5.5 genannten Effektmodifikatoren Subgruppenanalysen zu den relevanten Endpunkten vorliegen, und ob diese a priori geplant und im Studienprotokoll festgelegt waren oder posthoc durchgeführt wurden.

Orientieren Sie sich an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-18 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen

Endpunkt Studie	Alter	Geschlecht	<Effektmo- difikator-a>	<Effektmo- difikator-b>	<Effektmo- difikator-c>	<Effektmo- difikator-d>
Gesamtmortalität						
<Studie 1>	●	●	●	○	○	○
<Studie 2>	●	●	○	n.d.	n.d.	n.d.
<Endpunkt 2>						
...						
●: A priori geplante Subgruppenanalyse. ○: Posthoc durchgeführte Subgruppenanalyse. n.d.: Subgruppenanalyse nicht durchgeführt.						

Nicht zutreffend. Eliglustat ist als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (*Orphan Drug*) gemäß Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates anerkannt [3, 4]. Gemäß den Vorgaben des G-BA und Abs. 1.3 der Anlage II.1 zum 5. Kapitel der G-BA VerFO sind lediglich die Abschnitte 4.4.2 und 4.4.3 auszufüllen [7].

Stellen Sie anschließend in Tabelle 4-19 die Ergebnisse der Interaktionsterme für alle Subgruppenanalysen je Endpunkt in tabellarischer Form dar, und zwar für jede einzelne Studie separat. Kennzeichnen Sie dabei statistisch signifikante ($p < 0,05$) Interaktionsterme.

Tabelle 4-19: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für <Studie> und <Effektmodifikator>

Endpunkt Studie	Alter	Geschlecht	<Effektmo- difikator-a>	<Effektmo- difikator-b>	<Effektmo- difikator-c>	<Effektmo- difikator-d>
Gesamtmortalität						
<Studie 1>	p=0,345	p=0,321	p=0,003	p=0,041	p=0,981	p=0,212
<Studie 2>	p=0,634	p=0,212	p<0,001	k.A.	k.A.	k.A.
<Endpunkt 2>						
...						
k.A.: keine Angabe.						

Nicht zutreffend. Eliglustat ist als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (*Orphan Drug*) gemäß Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates anerkannt [3, 4]. Gemäß den Vorgaben des G-BA und Abs. 1.3 der Anlage II.1 zum 5. Kapitel der G-BA VerFO sind lediglich die Abschnitte 4.4.2 und 4.4.3 auszufüllen [7].

Stellen Sie schließlich alle Subgruppenergebnisse dar.

Sofern eine Effektmodifikation für mehr als ein Subgruppenmerkmal vorliegt, kann eine Untersuchung auf eine Wechselwirkung höherer Ordnung sinnvoll sein. Dies gilt insbesondere dann, wenn diese Effektmodifikation konsistent über mehrere Endpunkte besteht. Zur Interpretation der Ergebnisse sollte dann für diese Endpunkte zusätzlich eine Subgruppenanalyse durchgeführt werden, die die Merkmale mit Effektmodifikation kombiniert. Beispiel: Für die Endpunkte Mortalität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und schwere unerwünschte Ereignisse liegt sowohl für das Merkmal Geschlecht (mit den Ausprägungen „weiblich“ und „männlich“) als auch für das Merkmal Schweregrad (mit den Ausprägungen „niedrig“ und „hoch“) eine Effektmodifikation vor. Die zusätzliche Subgruppenanalyse erfolgt dann für die 3 genannten Endpunkte für das kombinierte Merkmal Geschlecht/Schweregrad mit den 4 Ausprägungen weiblich/niedrig, weiblich/hoch, männlich/niedrig und männlich/hoch.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Ergebnisse mithilfe einer Meta-Analyse quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analyse (als Forest-Plot) dar.

Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.

Nicht zutreffend. Eliglustat ist als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (*Orphan Drug*) gemäß Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates anerkannt [3, 4]. Gemäß den Vorgaben des G-BA und Abs. 1.3 der Anlage II.1 zum 5. Kapitel der G-BA VerFO sind lediglich die Abschnitte 4.4.2 und 4.4.3 auszufüllen [7].

4.3.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien - RCT

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Nicht zutreffend. Eliglustat ist als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (*Orphan Drug*) gemäß Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates anerkannt [3, 4]. Gemäß den Vorgaben des G-BA und Abs. 1.3 der Anlage II.1 zum 5. Kapitel der G-BA VerFO sind lediglich die Abschnitte 4.4.2 und 4.4.3 auszufüllen [7].

4.3.2 Weitere Unterlagen

4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn indirekte Vergleiche als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen. Das ist dann möglich, wenn keine direkten Vergleichsstudien für das zu bewertende Arzneimittel gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen.

4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu Studien für indirekte Vergleiche. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken*
- *Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

Nicht zutreffend. Es wurden keine indirekten Vergleiche durchgeführt.

4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche

Charakterisieren Sie nachfolgend die Studien, die für indirekte Vergleiche identifiziert wurden und bewerten Sie darüber hinaus deren Ähnlichkeit. Begründen Sie darauf basierend den Ein- bzw. Ausschluss von Studien für die von Ihnen durchgeführten indirekten Vergleiche. Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der für indirekte Vergleiche herangezogenen Studien. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

Nicht zutreffend. Es wurden keine indirekten Vergleiche durchgeführt.

4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus indirekten Vergleichen beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-20: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
<Studie 1>	nein	ja	ja	ja	nein

Nicht zutreffend. Es wurden keine indirekten Vergleiche durchgeführt.

4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT

Für die indirekten Vergleiche soll zunächst für jeden Endpunkt eine Übersicht über die verfügbaren Vergleiche gegeben werden. Anschließend soll die Darstellung der Ergebnisse in drei Schritten erfolgen: 1) Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene pro Studie, 2) tabellarische Darstellung der Ergebnisse der einzelnen Studien, 3) Darstellung des indirekten Vergleichs. **Für die Punkte 1 und 2 gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung der Ergebnisse der direkten Vergleiche in Abschnitt 4.3.1.3.1.**

Nicht zutreffend. Es wurden keine indirekten Vergleiche durchgeführt.

Geben Sie für den im vorliegenden Abschnitt präsentierten Endpunkt einen Überblick über die in den Studien verfügbaren Vergleiche. Beispielhaft wäre folgende Darstellung denkbar:

Tabelle 4-21: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Studie	Intervention	<Vergleichs-therapie 1>	<Vergleichs-therapie 2>	<Vergleichs-therapie 3>
1	<Studie 1>	•		•	•
2	<Studie 2>	•		•	
	<Studie 3>	•		•	
1	<Studie 4>		•	•	•
etc.	etc.	etc.	etc.		

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Nicht zutreffend. Es wurden keine indirekten Vergleiche durchgeführt.

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-22: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-23: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
<Studie 1>	<hoch / niedrig>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>	<hoch / niedrig>

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend. Es wurden keine indirekten Vergleiche durchgeführt.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-24: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung in Abschnitt 4.3.1.3.1)
<Studie 1>	

Nicht zutreffend. Es wurden keine indirekten Vergleiche durchgeführt.

Stellen Sie die Ergebnisse der indirekten Vergleiche in tabellarischer Form dar. Optional können die Ergebnisse zusätzlich auch grafisch illustriert werden. Orientieren Sie sich dabei an der üblichen Darstellung metaanalytischer Ergebnisse. Gliedern Sie die Ergebnisse nach folgenden Punkten:

- *Homogenität der Ergebnisse: Stellen Sie die Ergebnisse der paarweisen Meta-Analysen dar. Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.*

- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*
- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere inkonsistente Ergebnisse.*

Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend. Es wurden keine indirekten Vergleiche durchgeführt.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt für den ein indirekter Vergleich vorgenommen wird fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen auf Basis indirekter Vergleiche aus RCT. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.

Nicht zutreffend. Es wurden keine indirekten Vergleiche durchgeführt.

4.3.2.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Nicht zutreffend. Es wurden keine indirekten Vergleiche durchgeführt.

4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn nicht randomisierte vergleichende Studien als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu nicht randomisierten vergleichenden Studien. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und

stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken
- Studien aus der Suche auf der G-BA Internetseite
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Nicht zutreffend. Eliglustat ist als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (*Orphan Drug*) gemäß Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates anerkannt [3, 4]. Gemäß den Vorgaben des G-BA und Abs. 1.3 der Anlage II.1 zum 5. Kapitel der G-BA VerFO sind lediglich die Abschnitte 4.4.2 und 4.4.3 auszufüllen [7].

4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien

Charakterisieren Sie nachfolgend die nicht randomisierten vergleichenden Studien. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte der nicht randomisierten vergleichenden Studie auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Beschreibung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-25: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

Studie	Zeitliche Parallelität der Gruppen	Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
			Patient	Behandelnde Personen		
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.

Nicht zutreffend. Eliglustat ist als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (*Orphan Drug*) gemäß Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates anerkannt [3, 4]. Gemäß den Vorgaben des G-BA und Abs. 1.3 der Anlage II.1 zum 5. Kapitel der G-BA VerFO sind lediglich die Abschnitte 4.4.2 und 4.4.3 auszufüllen [7].

4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus nicht randomisierten vergleichenden Studien beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-26: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
<Studie 1>	nein	ja	ja	ja	nein

Nicht zutreffend. Eliglustat ist als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (*Orphan Drug*) gemäß Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates anerkannt [3, 4]. Gemäß den Vorgaben des G-BA und Abs. 1.3 der Anlage II.1 zum 5. Kapitel der G-BA VerFO sind lediglich die Abschnitte 4.4.2 und 4.4.3 auszufüllen [7].

4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-27: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-28: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Nicht zutreffend. Eliglustat ist als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (*Orphan Drug*) gemäß Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates anerkannt [3, 4]. Gemäß den Vorgaben des G-BA und Abs. 1.3 der Anlage II.1 zum 5. Kapitel der G-BA VerFO sind lediglich die Abschnitte 4.4.2 und 4.4.3 auszufüllen [7].

Stellen Sie die Ergebnisse der nicht randomisierten vergleichenden Studien gemäß den Anforderungen des TREND- bzw. des STROBE-Statements dar. Machen Sie dabei auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend. Eliglustat ist als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (*Orphan Drug*) gemäß Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates anerkannt [3, 4]. Gemäß den Vorgaben des G-BA und Abs. 1.3 der Anlage II.1 zum 5. Kapitel der G-BA VerFO sind lediglich die Abschnitte 4.4.2 und 4.4.3 auszufüllen [7].

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus nicht randomisierten vergleichenden Studien fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus nicht randomisierten vergleichenden Studien. **Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.**

Nicht zutreffend. Eliglustat ist als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (*Orphan Drug*) gemäß Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates anerkannt [3, 4]. Gemäß den Vorgaben des G-BA und Abs. 1.3 der Anlage II.1 zum 5. Kapitel der G-BA VerFO sind lediglich die Abschnitte 4.4.2 und 4.4.3 auszufüllen [7].

4.3.2.2.4 Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Nicht zutreffend. Eliglustat ist als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (*Orphan Drug*) gemäß Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates anerkannt [3, 4]. Gemäß den Vorgaben des G-BA und Abs. 1.3 der Anlage II.1 zum 5. Kapitel der G-BA VerFO sind lediglich die Abschnitte 4.4.2 und 4.4.3 auszufüllen [7].

4.3.2.3 Weitere Untersuchungen

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn über die in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 genannten Studien hinausgehende Untersuchungen als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung nach Untersuchungen, die nicht in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 aufgeführt sind. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie**

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

- Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken
- Studien aus der Suche auf der G-BA Internetseite
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Nicht zutreffend. Eliglustat ist als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (*Orphan Drug*) gemäß Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates anerkannt [3, 4]. Gemäß den Vorgaben des G-BA und Abs. 1.3 der Anlage II.1 zum 5. Kapitel der G-BA VerFO sind lediglich die Abschnitte 4.4.2 und 4.4.3 auszufüllen [7].

4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen

Charakterisieren Sie nachfolgend die weiteren Untersuchungen und bewerten Sie deren Verzerrungsaspekte.

Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

Nicht zutreffend. Eliglustat ist als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (*Orphan Drug*) gemäß Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates anerkannt [3, 4]. Gemäß den Vorgaben des G-BA und Abs. 1.3 der Anlage II.1 zum 5. Kapitel der G-BA VerFO sind lediglich die Abschnitte 4.4.2 und 4.4.3 auszufüllen [7].

4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus weiteren Untersuchungen beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-29: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
<Studie 1>	nein	ja	ja	ja	nein

4.3.2.3.3.1 <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-30: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Nicht zutreffend. Eliglustat ist als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (*Orphan Drug*) gemäß Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates anerkannt [3, 4]. Gemäß den Vorgaben des G-BA und Abs. 1.3 der Anlage II.1 zum 5. Kapitel der G-BA VerFO sind lediglich die Abschnitte 4.4.2 und 4.4.3 auszufüllen [7].

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend. Eliglustat ist als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (*Orphan Drug*) gemäß Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates anerkannt [3, 4]. Gemäß den Vorgaben des G-BA und Abs. 1.3 der Anlage II.1 zum 5. Kapitel der G-BA VerFO sind lediglich die Abschnitte 4.4.2 und 4.4.3 auszufüllen [7].

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus weiteren Untersuchungen fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.3.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen

*Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus weiteren Untersuchungen. **Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.***

Nicht zutreffend. Eliglustat ist als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (*Orphan Drug*) gemäß Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates

anerkannt [3, 4]. Gemäß den Vorgaben des G-BA und Abs. 1.3 der Anlage II.1 zum 5. Kapitel der G-BA Verfo sind lediglich die Abschnitte 4.4.2 und 4.4.3 auszufüllen [7].

4.3.2.3.4 Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Nicht zutreffend. Eliglustat ist als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (*Orphan Drug*) gemäß Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates anerkannt [3, 4]. Gemäß den Vorgaben des G-BA und Abs. 1.3 der Anlage II.1 zum 5. Kapitel der G-BA Verfo sind lediglich die Abschnitte 4.4.2 und 4.4.3 auszufüllen [7].

4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

Legen Sie für alle im Dossier eingereichten Unterlagen die Evidenzstufe dar. Beschreiben Sie zusammenfassend auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 präsentierten Ergebnisse die Aussagekraft der Nachweise für einen Zusatznutzen unter Berücksichtigung der Studienqualität, der Validität der herangezogenen Endpunkte sowie der Evidenzstufe.

Nicht zutreffend. Eliglustat ist als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (*Orphan Drug*) gemäß Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates anerkannt [3, 4]. Gemäß den Vorgaben des G-BA und Abs. 1.3 der Anlage II.1 zum 5. Kapitel der G-BA VerFO sind lediglich die Abschnitte 4.4.2 und 4.4.3 auszufüllen [7].

4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß

Führen Sie die in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse zum Zusatznutzen auf Ebene einzelner Endpunkte zusammen und leiten Sie ab, ob sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen des zu bewertenden Arzneimittels im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ergibt. Berücksichtigen Sie dabei auch die Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext. Liegt ein Zusatznutzen vor, beschreiben Sie worin der Zusatznutzen besteht.

Stellen Sie die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens dar, d. h., beschreiben und begründen Sie unter Berücksichtigung der in Abschnitt 4.4.1 dargelegten Aussagekraft der Nachweise die Ergebnissicherheit der Aussage zum Zusatznutzen.

Beschreiben Sie außerdem das Ausmaß des Zusatznutzens unter Verwendung folgender Kategorisierung (in der Definition gemäß AM-NutzenV):

- *erheblicher Zusatznutzen*
- *beträchtlicher Zusatznutzen*
- *geringer Zusatznutzen*
- *nicht quantifizierbarer Zusatznutzen*
- *kein Zusatznutzen belegbar*
- *der Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels ist geringer als der Nutzen der zweckmäßigen Vergleichstherapie*

Berücksichtigen Sie bei den Aussagen zum Zusatznutzen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen.

Therapeutischer Bedarf bei pädiatrischen Patienten mit GD1

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 [1]. GD ist die häufigste lysosomale Speicherkrankheit, einer Gruppe von seltenen hereditären Stoffwechselerkrankungen, bei denen ein funktioneller Mangel von lysosomalen Enzymen oder Membrantransportern vorliegt [14, 15]. Ursächlich für die GD sind fast ausschließlich autosomal-rezessiv vererbte Mutationen im *GBA*-Gen, die in einem Defizit oder einer stark reduzierten enzymatischen Aktivität der β -Glukozerebrosidase²⁰ und somit in einer Akkumulation von Glukozerebrosid resultieren [14]. Die Folgeerscheinungen der Akkumulation von Glukozerebrosid in den betroffenen Geweben und Organen äußern sich als Multisystemerkrankung mit vielschichtiger Symptomatik, welche insbesondere geprägt ist von viszeralen, hämatologischen und ossären Manifestationen [29-31]. Die chronisch-progrediente GD1 ist mit etwa 94 % der Fälle die häufigste Form in Europa [26, 32]. In Abgrenzung zur GD2 und GD3 ist das Nervensystem bei der Pathogenese der GD1 nicht primär involviert, weshalb die GD1 auch als nicht-neuronopathischer Typ bezeichnet wird [19, 33]. Weiterhin kann die GD1 im Gegensatz zu den anderen beiden Typen in jedem Alter in Erscheinung treten, der Großteil der Patienten erkrankt allerdings vor dem 18. Lebensjahr [32].

Die derzeitige Behandlung der GD erfolgt ausschließlich durch medikamentöse Therapien, welche darauf abzielen, die Akkumulation von Glukozerebrosid zu verringern. Für die Behandlung von pädiatrischen Patienten mit GD1 sind bisher mit Imiglucerase (Cerezyme®) und Velaglucerase alfa (VPRIV®) ausschließlich intravenös zu verabreichende ERTs zugelassen, deren Wirkprinzip auf einer Verstärkung des Glukozerebrosid-Abbaus durch den Ausgleich des Mangels an aktiver β -Glukozerebrosidase basiert [19, 21, 22]. Die intravenöse Behandlung erfolgt in einem zwei-wöchentlichen Rhythmus und ist für die Patienten aufgrund der reinen Infusionszeit von ungefähr ein bis zwei Stunden sowie zusätzlichen etwaigen An- und Abreisewegen zu den behandelnden Ärzten, Wartezeiten und notwendigen Vor- sowie Nachuntersuchungen mit einem hohen Zeitaufwand verbunden [21, 22]. Demgegenüber ist das peroral verfügbare Eliglustat eine SRT, welche durch eine spezifische und konzentrationsabhängige Inhibition der Glukozerebrosid-Synthase die Glukozerebrosid-Synthese reduziert [23, 24]. Die Einnahme der Kapsel erfolgt in der häuslichen Umgebung, wodurch die regelmäßigen und zeitintensiven Arztbesuche zur Durchführung einer ERT-Behandlung sowie die damit einhergehenden Risiken (bspw. Infektionen an der Einstichstelle, infusionsbedingte Nebenwirkungen wie allergische Reaktionen oder Risiken durch einen ZVK) vermieden werden und Einschränkungen im alltäglichen Leben wesentlich reduziert sind.

Aufgrund der fehlenden kurativen Behandlung fokussieren sich die Therapieziele für pädiatrische Patienten mit GD1 vorrangig auf eine Senkung der Symptomlast und eine Vermeidung von langfristigen sowie möglicherweise irreversiblen Komplikationen (vgl. Tabelle 4-31) [16-19]. Dabei wird ein Rückgang bzw. eine dauerhafte Normalisierung der viszeralen, hämatologischen und ossären Manifestationen angestrebt, welche von einer

²⁰ Das Enzym Glukozerebrosidase wird in der Literatur auch Glucosylceramidase genannt.

normalen Entwicklung der betroffenen Kinder sowie Jugendlichen und insgesamt von einer Verbesserung des allgemeinen Wohlbefindens begleitet werden sollten [18-20].

Tabelle 4-31: 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. • Milde 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 mit 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. • 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 Knochenmarkbeteiligung, gemessen anhand eines lokal verwendeten Scoring-Systems (z. B. <i>Bone Marrow Burden</i> [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)] >-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.

	<ul style="list-style-type: none"> 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. 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>¹ Der BMB-Score und der DGS sind semi-quantitative MRT-Scoring-Systeme zur Beurteilung des Ausmaßes der Knochenmarkbeteiligung bei der GD [34, 35].</p> <p>² Der BMD T-Score dient der Beurteilung der Knochendichte. Bei Patienten mit Werten von >-1 wird die Knochendichte als normal betrachtet [36].</p> <p>Abkürzungen: BMB: Knochenmarkinfiltration (<i>Bone Marrow Burden</i>); BMD: Knochendichte (<i>Bone Mineral Density</i>); DGS: Düsseldorf Gaucher Score; DXA: Dual-Röntgen-Absorptiometrie (<i>Dual Energy X-Ray Absorptiometry</i>); GD1: Morbus Gaucher (Gaucher Erkrankung, <i>Gaucher's Disease</i>) Typ 1; 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>	

Beim zugrundeliegenden Anwendungsgebiet handelt es sich um eine Indikationserweiterung für Eliglustat, welches bereits für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit GD1 ein Nutzenbewertungsverfahren (Vorgangsnummer: 2015-04-01-D-159) durchlief und in dessen Rahmen mit Beschluss des G-BA vom 01. Oktober 2015 ein nicht quantifizierbarer Zusatznutzen zugesprochen wurde [2]. Durch die Erweiterung der Zulassung haben erstmals auch pädiatrische Patienten mit GD1 eine peroral verfügbare Therapieoption, wodurch die Notwendigkeit einer lebenslangen regelmäßigen invasiven Behandlung mit einer ERT vermieden werden kann.

Ergebnisse der Studie ELIKIDS

Eliglustat ist als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (*Orphan Drug*) gemäß Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates anerkannt [3, 4]. Der medizinische Zusatznutzen gilt bei *Orphan Drugs* gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V bereits durch die Zulassung als belegt [5]. Daher müssen entsprechend Abs. 1.3 der Anlage II.1 zum 5. Kapitel der Verfo des G-BA keine Nachweise zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie vorgelegt werden [6, 7]. Lediglich das Ausmaß des Zusatznutzens ist für die Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, nachzuweisen.

Grundlage für die Darstellung des therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzens bildet die zulassungsbegründende multizentrische, prospektive, offene, nicht-randomisierte, nicht kontrollierte Phase-III-Studie ELIKIDS (NCT03485677) [8], in die Kinder und Jugendliche im Alter von 2 – <18 Jahren mit GD1 und GD3 eingeschlossen werden konnten, welche sowohl eine Mutation im Glukozerebrosidase-Gen als auch eine Defizienz der β -Glukozerebrosidase-Aktivität aufwiesen. Dabei mussten die Patienten vor dem Einschluss in die Studie für eine Dauer von mindestens 24 Monaten mit einer ERT behandelt worden sein, sich während des Screenings noch in Behandlung mit einer ERT befinden und vordefinierte Therapieziele erreicht haben (siehe Abschnitt 4.2.1). In der Studie wird die Wirksamkeit von Eliglustat hinsichtlich der viszeralen, hämatologischen und ossären Manifestationen untersucht. Weiterhin werden Endpunkte zur körperlichen Entwicklung, gesundheitsbezogenen Lebensqualität und Sicherheit erhoben.

Die bewertungsrelevante Kohorte 1 (Eliglustat-Monotherapie) umfasst insgesamt 51 Patienten, davon 46 Patienten mit GD1 und fünf Patienten mit GD3. 30 der 46 GD1-Patienten besaßen zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses ein Lebensalter zwischen 12 – <18 Jahren, 14 GD1-Patienten zwischen 6 – <12 Jahren sowie 2 GD1-Patienten zwischen 2 – <6 Jahren. Hinsichtlich des CYP2D6-Metabolisierungsstatus waren 45 der 46 GD1-Patienten in Kohorte 1 EMs, der verbleibende GD1-Patient war ein PM. Im Durchschnitt wurden die Patienten der Kohorte 1 vor Studieneinschluss bereits für 7,2 Jahre mit einer ERT behandelt. Die 52-wöchige Hauptbehandlungsphase wurde von 45 der 46 GD1-Patienten in Kohorte 1 abgeschlossen, davon 44 Patienten unter einer Eliglustat-Monotherapie und ein Patient nach Wechsel zu einer Rescue-Therapie mit 60 E/kg Imiglucerase. Von den insgesamt 51 Patienten in Kohorte 1 mit

GD1 oder GD3 schlossen 46 Patienten die Hauptbehandlungsphase unter einer Eliglustat-Monotherapie ab. Weitere zwei Patienten beendeten die Hauptbehandlungsphase mit einer Rescue-Therapie. Nach Abschluss der Hauptbehandlungsphase nahmen alle verbleibenden 48 Patienten der Kohorte 1 an der 52-wöchigen Langzeitbehandlungsphase teil. Zum Zeitpunkt des zugrundeliegenden Datenschnitts vom 21. Juni 2023 hatten insgesamt 38 Patienten in der Kohorte 1 die Langzeitbehandlungsphase beendet, davon 36 Patienten unter einer Eliglustat-Monotherapie und zwei Patienten nach Wechsel zu einer Rescue-Therapie. Weitere neun Patienten befanden sich zum Zeitpunkt des Datenschnitts noch in der Langzeitbehandlungsphase, davon sieben Patienten mit Eliglustat-Monotherapie und zwei Patienten unter einer Rescue-Therapie²¹.

Beschreibung und Interpretation der Wirksamkeitsergebnisse der Studie ELIKIDS

Aufgrund der unterschiedlichen Einschlusskriterien der bewertungsrelevanten Kohorte 1 (Eliglustat-Monotherapie) und der Kohorte 2 (Eliglustat/Imiglucerase-Kombinationstherapie) (siehe Abschnitt 4.2.1) ist lediglich die Darstellung deskriptiver Statistik für Kohorte 1 möglich. Die wichtigsten Wirksamkeitsergebnisse der Kohorte 1 zum Ende der Hauptbehandlungsphase in Woche 52 und zum Ende der Langzeitbehandlungsphase in Woche 104 sind in Tabelle 4-32 dargestellt. Grundlage der Wirksamkeitsergebnisse bildet das FAS, welches alle eingeschlossenen Patienten umfasst, die mindestens eine Dosis der Studienbehandlung erhalten haben. Sofern für einzelne Endpunkte differenzierte Daten vorliegen, erfolgt eine spezifische Darstellung der Ergebnisse für Patienten mit GD1. Wenn Patienten vor Abschluss der Hauptbehandlungsphase auf eine Rescue-Therapie gewechselt haben, zum Abschluss der Hauptbehandlungsphase keine Erhebung erfolgte oder Patienten die Studie vorher abgebrochen haben, wurden die letzten verfügbaren Werte der Wirksamkeitsergebnisse während der Eliglustat-Monotherapie für die Wirksamkeitsanalysen in Woche 52 verwendet.

²¹ Eine differenzierte Beschreibung der individuellen Gründe für die Initiierung der Rescue-Therapie erfolgt bei der Ergebnisbeschreibung und Interpretation zur Endpunktdimension Sicherheit.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-32: Wirksamkeitsergebnisse zum Abschluss der Hauptbehandlungsphase in Woche 52 und zum Abschluss der Langzeitbehandlungsphase in Woche 104 der Kohorte 1 der Studie ELIKIDS

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

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

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

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

*Viszerale Manifestationen (Endpunktdimension: Morbidität)*Milzvolumen

Aufgrund der progredienten Infiltration von Gaucher-Zellen im Milzgewebe zählt die Splenomegalie zu den vorrangigen klinischen Befunden der GD1, wobei das Milzvolumen in schweren Fällen über das 15-fache der Norm vergrößert sein kann. Dies birgt neben massiven Beschwerden des Oberbauchs zusätzlich das Risiko einer Milzruptur [37]. 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 [38]. In Anbetracht der vielfältigen negativen Auswirkungen einer Splenomegalie zählt die Aufrechterhaltung eines Milzvolumens von 2 – 8 MN, die Verhinderung von Hypersplenismus und somit die Vermeidung einer Splenektomie zu den primären Therapiezielen in der Behandlung von pädiatrischen Patienten mit GD1 (vgl. Abschnitt 4.4.2, Tabelle 4-31) [18-20]. Weiterhin wurde bereits vom G-BA im Rahmen des früheren Nutzenbewertungsverfahrens zu Eliglustat (Vorgangsnummer: 2015-04-01-D-159) hinsichtlich der Behandlung der adulten Population bestätigt, dass eine lang anhaltende Verringerung des pathologisch erhöhten Milzvolumens im vorliegenden Anwendungsgebiet patientenrelevant ist [39]. Daher ist der Endpunkt Milzvolumen als patientenrelevant anzusehen.

Das Milzvolumen wurde in der Studie ELIKIDS mittels Magnetresonanztomographie (MRT) des Abdomens durch einen Prüfer, der gegenüber der Studienteilnehmer-ID und der Behandlungswoche verblindet war, bestimmt. Das Ausmaß einer Splenomegalie wurde in MN angegeben. Bei Werten von $\leq 5,0$ MN erfolgte eine Einstufung als keine/milde Splenomegalie, bei Werten zwischen $>5,0 - \leq 15,0$ MN als moderate und bei Werten $>15,0$ MN als schwere Splenomegalie.

Im Mittel wurde bis zum Ende der Langzeitbehandlungsphase keine klinisch relevante Verschlechterung beobachtet. Zur Baseline betrug das durchschnittliche Milzvolumen (Standardabweichung, SD) in Kohorte 1 spezifisch für GD1-Patienten 3,35 (1,42) MN, wobei bereits 6 GD1-Patienten eine moderate Splenomegalie aufwiesen. Zum Abschluss der Hauptbehandlungsphase betrug das Milzvolumen 3,25 (1,33) MN und zum Abschluss der Langzeitbehandlungsphase 3,09 (1,40) MN. Die absolute Veränderung zwischen Baseline und Abschluss der Langzeitbehandlungsphase lag im Mittel bei -0,29 (0,81) MN (95 %-Konfidenzintervall [KI]: [-0,56; -0,01]), was einer prozentualen Veränderung von -5,96 (18,52) % (95 %-KI: [-12,23; 0,30]) entspricht (vgl. Abschnitt 4.4.2, Tabelle 4-32). Zum Ende der Hauptbehandlungsphase wurde bei drei GD1-Patienten mit moderater Splenomegalie zur Baseline eine Reduktion des Milzvolumens in den normalen bis mild erhöhten Bereich festgestellt. Weitere drei GD1-Patienten mit moderater Splenomegalie zu Studienbeginn zeigten keine relevante Veränderung des Milzvolumens. Bei zwei GD1-

Patienten mit keiner/milder Splenomegalie zur Baseline vergrößerte sich das Milzvolumen bis zum Ende der Hauptbehandlungsphase auf das Niveau einer moderaten Splenomegalie. Zusätzlich qualifizierte sich ein GD1-Patient vor Abschluss der Hauptbehandlungsphase aufgrund einer Zunahme des Milzvolumens um $\geq 35\%$ basierend auf den MN-Werten gegenüber dem Ausgangswert zur Baseline für eine Rescue-Therapie. Bei dem betroffenen Patienten wurde eine Erhöhung des Milzvolumens um 53,4 % bestimmt, wobei das absolute Milzvolumen mit 6,03 MN weiterhin innerhalb der Spanne von 2 – 8 MN gemäß der Therapieziele für pädiatrische GD1-Patienten lag (vgl. Abschnitt 4.4.2, Tabelle 4-31).

In der Langzeitbehandlungsphase reduzierte sich das Milzvolumen von einem GD1-Patienten mit moderater Splenomegalie zum Ende der Hauptbehandlungsphase in den normalen bis mild erhöhten Bereich. Bei zwei GD1-Patienten mit moderater Splenomegalie zeigte sich keine relevante Veränderung des Milzvolumens bis zum Ende der Langzeitbehandlungsphase. Weiterhin zeigte ein Patient mit einem moderaten Anstieg des Milzvolumens bis zum Ende der Hauptbehandlungsphase keine relevante Veränderung bis zum Abschluss der Langzeitbehandlungsphase.

Insgesamt hat bis zum vorliegenden Datenschnitt kein Patient das vordefinierte therapeutische Ziel für den Studieneinschluss von $< 10,0$ MN des Milzvolumens überschritten (vgl. Abschnitt 4.2.1).

Lebervolumen

Neben einer Splenomegalie entwickeln nahezu alle Patienten aufgrund der Infiltration von Gaucher-Zellen in die Leber eine Hepatomegalie, wodurch mitunter eine Vergrößerung des Lebervolumens über das 2,5-fache der Norm zu beobachten ist [37]. In schweren Fällen führt eine pathologische Vergrößerung zu einer Leberinsuffizienz oder einer Leberzirrhose, infolgedessen ein Leberversagen auftreten kann [38, 40]. Demnach zählen zu den Therapiezielen in der Behandlung der GD die Aufrechterhaltung eines (nahezu) normalen Lebervolumens und die Verhinderung einer Leberfibrose, Leberzirrhose und portaler Hypertension [18-20]. Daher ist der Endpunkt Lebervolumen als patientenrelevant anzusehen.

Ebenso wie das Milzvolumen wurde in der Studie ELIKIDS auch das Lebervolumen mittels MRT des Abdomens durch einen Prüfer, der gegenüber der Studienteilnehmer-ID und der Behandlungswoche verblindet war, bestimmt. Das Ausmaß einer Hepatomegalie wurde in MN angegeben. Bei Werten von $\leq 1,25$ MN erfolgte eine Einstufung als keine/milde Hepatomegalie, bei Werten zwischen $> 1,25 - \leq 2,5$ MN als moderate und bei Werten $> 2,5$ MN als schwere Hepatomegalie.

Im Mittel wurde bis zum Ende der Langzeitbehandlungsphase keine klinisch relevante Verschlechterung beobachtet. Zur Baseline betrug das durchschnittliche Lebervolumen (SD) in Kohorte 1 spezifisch für GD1-Patienten 0,96 (0,17) MN, allerdings zeigten drei GD1-Patienten eine moderate Hepatomegalie. Zum Abschluss der Hauptbehandlungsphase betrug das Lebervolumen 0,97 (0,20) MN und zum Abschluss der Langzeitbehandlungsphase 0,92 (0,17) MN. Die absolute Veränderung zwischen Baseline und Abschluss der Langzeitbehandlungsphase lag im Mittel bei -0,03 (0,11) MN (95 %-KI: [-0,07; 0,00]), was einer prozentualen Veränderung von -3,07 (11,53) % (95 %-KI: [-6,97; 0,83]) entspricht

(vgl. Abschnitt 4.4.2, Tabelle 4-32).

Zum Ende der Hauptbehandlungsphase sank das Lebertvolumen bei einem GD1-Patienten mit moderater Hepatomegalie zu Studienbeginn in den normalen bis mild erhöhten Bereich. Bei zwei GD1-Patienten mit moderater Hepatomegalie zur Baseline zeigte sich keine relevante Veränderung des Lebertvolumens. Drei GD1-Patienten wiesen bis zum Ende der Hauptbehandlungsphase eine Zunahme des Lebertvolumens von keiner/milder Hepatomegalie zu einer moderaten Hepatomegalie auf. Aufgrund des Lebertvolumens qualifizierte sich kein Patient für eine Rescue-Therapie und somit trat keine Zunahme des Lebertvolumens um $\geq 35\%$ basierend auf den MN-Werten gegenüber dem Ausgangswert zur Baseline auf. Bei einem Patienten lag das Lebertvolumen während der Hauptbehandlungsphase außerhalb des vordefinierten therapeutischen Ziels für den Studieneinschluss von $< 1,5$ MN (vgl. Abschnitt 4.2.1), kehrte aber bis zum Ende der Hauptbehandlungsphase wieder auf das normal bis mild erhöhte Niveau zurück.

Zum Ende der Langzeitbehandlungsphase zeigte ein GD1-Patient mit moderater Hepatomegalie in der Hauptbehandlungsphase eine Reduktion des Lebertvolumens in den normalen bis mild erhöhten Bereich von $\leq 1,25$ MN. Bei zwei GD1-Patienten blieb das Lebertvolumen von Beginn bis Abschluss der Langzeitbehandlungsphase auf einem moderat erhöhten Niveau. Während der Langzeitbehandlungsphase qualifizierte sich keiner der Patienten basierend auf dem Lebertvolumen für eine Rescue-Therapie.

Fazit zu den Ergebnissen der viszeralen Manifestationen

In der Gesamtschau wird deutlich, dass hinsichtlich der viszeralen Manifestationen der GD1 sich sowohl das Milz- als auch das Lebertvolumen im Mittel bis zum Abschluss der Langzeitbehandlungsphase nicht in klinisch relevantem Ausmaß verändert haben. Lediglich ein Patient qualifizierte sich aufgrund einer Erhöhung des Milzvolumens für eine Rescue-Therapie, das absolute Milzvolumen lag jedoch weiterhin im Bereich von 2 – 8 MN. Folglich konnten bei dem Therapiewechsel von einer intravenös zu verabreichenden ERT auf das peroral verfügbare Eliglustat die oben genannten Therapieziele für pädiatrische GD-Patienten hinsichtlich der viszeralen Manifestationen erfüllt werden (vgl. Abschnitt 4.4.2, Tabelle 4-31).

Hämatologische Manifestationen (Endpunktdimension: Morbidität)

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 und sich typischerweise insbesondere in Anämie-assoziierten Symptomen wie Erschöpfung oder Thrombozytopenie-assoziierten Symptomen wie einer verstärkten Blutungsneigung und/oder Hämatomen widerspiegelt [38, 41]. Die Patientenrelevanz der Endpunkte Hämoglobinkonzentration und Thrombozytenzahl liegt demnach in den assoziierten Symptomen begründet. Die Therapieziele für pädiatrische GD1-Patienten definieren hinsichtlich der Anämie die Erreichung, respektive Aufrechterhaltung, einer Hämoglobinkonzentration von $> 11,0$ g/dL ($\cong > 6,83$ mmol/L), die Verringerung von Müdigkeit und Dyspnoe sowie die Vermeidung der Abhängigkeit von Bluttransfusionen (vgl. Abschnitt 4.4.2, Tabelle 4-31). Hinsichtlich der Thrombozytopenie definieren die Therapieziele

für Patienten mit intakter Milz die Erreichung, respektive Aufrechterhaltung, einer Thrombozytenzahl von $\geq 100.000/\text{mm}^3$ ($\hat{=} \geq 100 \times 10^9/\text{L}$) sowie die Verringerung der langfristigen erhöhten Blutungsneigung.

Hämoglobinkonzentration

Für die Bestimmung der Hämoglobinkonzentration wurde der Durchschnittswert von zwei Hämoglobin-Testergebnissen innerhalb von 12 – 36 Stunden bei jeder Visite herangezogen. Falls nur ein Hämoglobin-Test durchgeführt wurde, wurde stattdessen das Ergebnis des einzelnen Tests für die Analysen verwendet. Die Klassifizierung als Anämie basierte in der Studie ELIKIDS auf alters- und geschlechtsspezifischen Schwellenwerten: im Alter von >2 Jahren bis ≤ 12 Jahren: $<10,5$ g/dL ($\hat{=} <6,52$ mmol/L); für männliche Patienten im Alter von >12 Jahren: <12 g/dL ($\hat{=} <7,45$ mmol/L); für weibliche Patienten im Alter von >12 Jahren: <11 g/dL ($\hat{=} <6,83$ mmol/L).

Im Mittel wurde bis zum Ende der Langzeitbehandlungsphase keine klinisch relevante Verschlechterung beobachtet. Zur Baseline betrug die durchschnittliche Hämoglobinkonzentration (SD) in Kohorte 1 spezifisch für GD1-Patienten 8,48 (0,65) mmol/L, zum Abschluss der Hauptbehandlungsphase 8,23 (0,75) mmol/L und zum Abschluss der Langzeitbehandlungsphase 8,41 (0,73) mmol/L. Die absolute Veränderung zwischen Baseline und Abschluss der Langzeitbehandlungsphase lag im Mittel bei -0,13 (0,60) mmol/L (95 %-KI: [-0,33; 0,08]), was einer prozentualen Veränderung von -1,33 (6,95) % (95 %-KI: [-3,69; 1,02]) entspricht (vgl. Abschnitt 4.4.2, Tabelle 4-32).

Bei dem Großteil der GD1-Patienten lag die Hämoglobinkonzentration bis zum Abschluss der Langzeitbehandlungsphase im Normalbereich. Lediglich bei zwei Patienten sank der Hämoglobinwert in der Hauptbehandlungsphase auf das Niveau einer Anämie, wobei auch hinsichtlich weiterer Wirksamkeitsendpunkte der viszeralen und hämatologischen Manifestationen eine Verschlechterung auftrat. Dem ungeachtet schlossen beide Patienten die Hauptbehandlungsphase ab und setzten ihre Behandlung mit einer Eliglustat-Monotherapie in der Langzeitbehandlungsphase fort. Es qualifizierte sich kein Patient aufgrund der Hämoglobin-Konzentration für eine Rescue-Therapie, da kein Abfall auf einen Wert von $<8,0$ g/dL ($\hat{=} <4,97$ mmol/L) beobachtet wurde.

Thrombozytenzahl

Für die Bestimmung der Thrombozytenzahl wurde der Durchschnittswert von zwei Thrombozyten-Testergebnissen innerhalb von 12 – 36 Stunden bei jeder Visite herangezogen. Falls nur ein Thrombozyten-Test durchgeführt wurde, wurde stattdessen das Ergebnis des einzelnen Tests für die Analysen verwendet. Die Klassifizierung als milde Thrombozytopenie erfolgte in der Studie ELIKIDS bei einer Thrombozytenzahl von $\geq 120 - <150 \times 10^9/\text{L}$ ($\hat{=} \geq 120.000 - <150.000/\text{mm}^3$) und als moderate Thrombozytopenie bei einer Thrombozytenzahl von $\geq 60 - <120 \times 10^9/\text{L}$ ($\hat{=} \geq 60.000 - <120.000/\text{mm}^3$). Entsprechend war der Normbereich durch eine Thrombozytenzahl von $\geq 150 \times 10^9/\text{L}$ ($\hat{=} \geq 150.000/\text{mm}^3$) definiert.

Im Mittel wurde bis zum Ende der Langzeitbehandlungsphase keine klinisch relevante Verschlechterung beobachtet. Zur Baseline betrug die durchschnittliche Thrombozytenzahl

(SD) in Kohorte 1 spezifisch für GD1-Patienten $211,16 (49,27) \times 10^9/L$, wobei bereits vier GD1-Patienten eine milde oder moderate Thrombozytopenie aufwiesen. Zum Abschluss der Hauptbehandlungsphase wurde eine Thrombozytenzahl von $196,49 (64,34) \times 10^9/L$ und zum Abschluss der Langzeitbehandlungsphase von $193,36 (61,60) \times 10^9/L$ bestimmt. Die absolute Veränderung zwischen Baseline und Abschluss der Langzeitbehandlungsphase lag im Mittel bei $-10,92 (46,35) \times 10^9/L$ (95 %-KI: [-26,60; 4,76]), was einer prozentualen Veränderung von $-5,04 (19,76) \%$ (95 %-KI: [-11,73; 1,64]) entspricht (vgl. Abschnitt 4.4.2, Tabelle 4-32). Bis zum Ende der Hauptbehandlungsphase verbesserte sich bei einem GD1-Patienten mit milder Thrombozytopenie zur Baseline die Thrombozytenzahl in den Normalbereich. Fünf GD1-Patienten mit normalen Thrombozytenzahlen bei Studienbeginn entwickelten eine milde Thrombozytopenie. Jeweils ein weiterer GD1-Patient mit normaler Thrombozytenzahl und milder Thrombozytopenie zur Baseline wies am Ende der Hauptbehandlungsphase eine moderate Thrombozytopenie auf.

Zum Ende der Langzeitbehandlungsphase stieg die Thrombozytenzahl von drei GD1-Patienten, die während der Hauptbehandlungsphase eine milde Thrombozytopenie aufwiesen, in den Normalbereich. Bei zwei GD1-Patienten mit milder Thrombozytopenie von Baseline bis zum Ende der Hauptbehandlungsphase sowie bei einem GD1-Patienten mit milder Thrombozytopenie zum Ende der Hauptbehandlungsphase wurde keine relevante Veränderung bis zum Abschluss der Langzeitbehandlungsphase beobachtet. Drei weitere Patienten mit normalen Werten zum Ende der Hauptbehandlungsphase wiesen zum Ende der Langzeitbehandlungsphase eine milde Thrombozytopenie auf. Darüber hinaus wurde die Langzeitbehandlungsphase von zwei GD1-Patienten, deren Thrombozytenzahl zum Ende der Hauptbehandlungsphase im Bereich der milden oder moderaten Thrombozytopenie lag, nicht abgeschlossen. Diese Patienten qualifizierten sich für eine Rescue-Therapie aufgrund einer Verschlechterung des GD-Status. Dabei war die Verschlechterung zum Teil auf die Abnahme der Thrombozytenzahl zurückzuführen, der Schwellenwert für eine Rescue-Therapie von $<45 \times 10^9/L$ ($\hat{=} <45.000/mm^3$) wurde allerdings nicht erreicht.

Fazit zu den Ergebnissen der hämatologischen Manifestationen

In der Gesamtschau wird deutlich, dass hinsichtlich der hämatologischen Manifestationen der GD1 im Mittel keine klinisch relevante Verschlechterung der Hämoglobinkonzentration und der Thrombozytenzahl bis zum Abschluss der Langzeitbehandlungsphase beobachtet wurde. Zwar traten vereinzelt milde bis moderate Thrombozytopenien auf, der Schwellenwert für eine Rescue-Therapie wurde allerdings nicht erreicht. Insgesamt konnten bei dem Therapiewechsel von einer intravenös zu verabreichenden ERT auf das peroral verfügbare Eliglustat die oben genannten Therapieziele für pädiatrische GD-Patienten hinsichtlich der hämatologischen Manifestationen erfüllt werden (vgl. Abschnitt 4.4.2, Tabelle 4-31).

Ossäre Manifestationen (Endpunktdimension: Morbidität)

Zusätzlich zu den viszeralen und hämatologischen Manifestationen leidet ein Großteil der Patienten mit GD1 an ossären Manifestationen, wobei die Symptome aufgrund der langsamen Progredienz mitunter erst während der Pubertät in Erscheinung treten. Auslöser der ossären

Manifestationen ist eine Infiltration des Knochenmarks mit Gaucher-Zellen, infolgedessen vielschichtige skelettale Ausprägungen wie Knochenschmerzen, Knochenkrisen²², Knocheninfarkte, Osteopenie bzw. Osteoporose und/oder der für die GD charakteristischen Erlenmeyer-Deformität auftreten können, die im schlimmsten Fall in irreversiblen Knochen- sowie Gelenkschäden und Gehbehinderungen resultieren. Die mit den ossären Manifestationen assoziierten Schmerzen sowie Mobilitätseinschränkungen zählen zu den am häufigsten geäußerten Beschwerden und haben im Regelfall den größten negativen Einfluss auf die Lebensqualität [16, 37, 42-45]. Sie sind von den betroffenen Patienten direkt spürbar und demnach zweifelsohne als patientenrelevant anzusehen. Übereinstimmend damit zählen unter anderem eine Verbesserung der BMD, das Erreichen einer normalen oder idealen maximalen Skelettmasse, die Verhinderung von Knochenkomplikationen, Osteopenie und Osteoporose, die Verringerung der Knochenmarkinfiltration, die Linderung oder Aufhebung von Knochenschmerzen sowie die Aufrechterhaltung einer normalen Mobilität zu den Therapiezielen für pädiatrische Patienten mit GD1 (vgl. Abschnitt 4.4.2, Tabelle 4-31).

Knochenmarkinfiltration (Bone Marrow Burden [BMB]-Score)

Die Knochenmarkinfiltration durch Gaucher-Zellen wurde in der Studie ELIKIDS mittels MRT durch einen Prüfer, der gegenüber der Studienteilnehmer-ID und der Behandlungswoche verblindet war, bestimmt. Das verwendete BMB-Scoring-System dient der semiquantitativen Bewertung der Knochenmarkinfiltration der Lendenwirbelsäule und des Femurs. Der BMB-Gesamtscore ist die Summe der BMB-Scores der Lendenwirbelsäule und des Femurs, wobei die Bewertung auf einer Skala von 0 – 16 Skalenpunkten (leicht: 0 – 4; mittelschwer: 5 – 8; schwer: 9 – 16) bewertet wird.

Im Mittel wurde bis zum Ende der Langzeitbehandlungsphase keine klinisch relevante Verschlechterung beobachtet. Zur Baseline betrug der durchschnittliche BMB-Gesamtscore (SD) in Kohorte 1 9,24 (2,23) Skalenpunkte, zum Abschluss der Hauptbehandlungsphase 8,98 (1,96) Skalenpunkte und zum Abschluss der Langzeitbehandlungsphase 8,58 (2,17) Skalenpunkte. Die absolute Veränderung zwischen Baseline und Abschluss der Langzeitbehandlungsphase lag im Mittel bei -0,32 (1,47) Skalenpunkten (vgl. Abschnitt 4.4.2, Tabelle 4-32). Zur Baseline wiesen bereits 20 Patienten einen BMB-Gesamtscore im mittelschweren Bereich und 28 Patienten einen BMB-Gesamtscore im schweren Bereich auf. Ein BMB-Gesamtscore im leicht erhöhten Bereich wurde lediglich bei zwei Patienten zur Baseline bestimmt. Der Großteil der Patienten (42 von 50 Patienten mit Messwert zum Ende der Hauptbehandlungsphase) zeigte im Verlauf der Studie eine Verbesserung oder einen Erhalt des BMB-Gesamtscores.

Knochendichte (Bone Mineral Density, BMD)

Die BMD wurde mittels Dual-Röntgen-Absorptiometrie (*Dual Energy X-Ray Absorptiometry, DXA*) der Lendenwirbelsäule und des Gesamtkörpers bestimmt. Der BMD Z-Score vergleicht die Knochendichte eines Patienten mit der einer gesunden Referenzpopulation desselben Alters,

²² Fieberhafte Knochenbeschwerden mit intensiven, akuten Schmerzen und schwerem Krankheitsgefühl [38].

Geschlechts, Körpergewichts und derselben ethnischen Zugehörigkeit. Bei Abweichungen gegenüber der Referenzpopulation von ≤ -1 SD bis $> -2,5$ SD erfolgte in der Studie ELIKIDS eine Einstufung als Osteopenie, ab einer Abweichung von $\leq -2,5$ SD als Osteoporose. Ein Z-Score von > -1 SD wurde in der Studie ELIKIDS hinsichtlich der Knochendichte als normal betrachtet.

Im Mittel wurde bis zum Ende der Langzeitbehandlungsphase eine leichte Verbesserung der Knochendichte beobachtet. Zur Baseline betrug der durchschnittliche BMD Z-Score (SD) in Kohorte 1 $-2,67$ ($1,79$), zum Abschluss der Hauptbehandlungsphase $-2,36$ ($1,87$) und zum Abschluss der Langzeitbehandlungsphase $-1,83$ ($1,53$). Die absolute Veränderung zwischen Baseline und Abschluss der Langzeitbehandlungsphase betrug im Mittel $0,50$ ($0,79$) SD (vgl. Abschnitt 4.4.2, Tabelle 4-32).

Von den 44 Patienten mit Messwert zur Baseline lag bereits bei 14 Patienten ein BMD Z-Score im Bereich einer Osteopenie vor. Bei weiteren 26 Patienten wurde ein BMD Z-Score im Bereich einer Osteoporose bestimmt.

Von den 14 Patienten mit Osteopenie zur Baseline zeigten zehn Patienten bis zum Abschluss der Hauptbehandlungsphase einen verbesserten oder unveränderten BMD Z-Score. Gleichartig wurde bei 15 Patienten, die zur Baseline eine Osteoporose aufwiesen, eine Verbesserung oder ein Erhalt des zur Baseline gemessenen BMD Z-Scores beobachtet. In der Langzeitbehandlungsphase blieb der BMD Z-Score bei einem Großteil der Patienten ebenfalls erhalten oder verbesserte sich.

Wirbelsäulenkrümmung

Die Wirbelsäulenkrümmung wurde mittels Röntgenaufnahme der Brust bestimmt. Bei vier GD1-Patienten wurde im Verlauf der Studie eine Wirbelsäulenverkrümmung festgestellt, die zur Baseline nicht bestand. Zwei dieser Patienten zeigten zum Abschluss der Hauptbehandlungsphase eine Skoliose, wobei sich diese bei einem Patienten bis zum Ende der Langzeitbehandlungsphase normalisierte. Bei den anderen zwei Patienten wurde eine Skoliose zum Abschluss der Langzeitbehandlungsphase festgestellt.

GD-spezifische Analysen (Mobilität, Knochenschmerzen, Knochenkrisen)

Bei fortgeschrittener Knochenmarkinfiltration und einer geringen Knochendichte leiden GD1-Patienten unter einer eingeschränkten Mobilität und/oder dem Auftreten von Knochenschmerzen bis hin zu Knochenkrisen [16, 37, 42, 43].

Die Bestimmung des Mobilitätsstatus erfolgte mittels Fragebogen. Dabei waren für die Patienten die folgenden Antwortmöglichkeiten vorgegeben: uneingeschränkte Mobilität, eingeschränkt beim Gehen, Gehen unter Zuhilfenahme einer orthopädischen Hilfe, Notwendigkeit eines Rollstuhls, Bettlägerigkeit. Zur Baseline bestand bei allen Patienten in Kohorte 1 eine uneingeschränkte Mobilität. Zum Ende der Hauptbehandlungsphase benötigte lediglich ein Patient aufgrund eines Sturzes mit Tibia- und Fibulafraktur kurzfristig einen Rollstuhl. Zum Ende der Langzeitbehandlungsphase bestand bei allen Patienten eine uneingeschränkte Mobilität.

Die Schwere der Knochenschmerzen wurde ebenfalls mittels Fragebogen erhoben. Zur Beurteilung der Knochenschmerzen in den letzten vier Wochen vor der Visite standen den Patienten folgende Antwortmöglichkeiten zur Verfügung: keine Schmerzen, sehr leichte Schmerzen, leichte Schmerzen, mittelstarke Schmerzen, starke Schmerzen, sehr starke Schmerzen. Schmerzen, die mehr als 4 Wochen vor der Visite auftraten, wurden als UE erfasst und nicht in den GD-spezifischen Analysen inkludiert.

Bei vier GD1-Patienten wurden einmal in der Studie Knochenschmerzen gemeldet: Zwei Patienten berichteten über sehr leichte Knochenschmerzen während der Hauptbehandlungsphase, bei einem von ihnen zeigte sich allerdings bereits in der Screening-Phase eine avaskuläre Nekrose. Ein Patient berichtete während der Langzeitbehandlungsphase über leichte Knochenschmerzen, die als UE gemeldet wurden und im Zusammenhang mit sportlichen Aktivitäten standen. Bei einem zweiten Patienten, der zum Ende der Langzeitbehandlungsphase leichte Knochenschmerzen angab, wurden die Schmerzen ebenfalls als UE gemeldet; es handelte sich um Muskelschmerzen nach dem Sport.

Fünf weitere GD1-Patienten berichteten mehr als einmal über Knochenschmerzen im Verlauf der Studie: Bei einem Patienten zeigten MRT-Aufnahmen des Skeletts in der Screening-Phase einen früheren Knocheninfarkt oder eine Knochenkrise. Ein zweiter Patient berichtete über Ostealgie der Beine in der medizinischen Vorgeschichte. Zudem wurde bei einem Patienten im Rahmen der Anamnese Arthralgie, Belastungsschmerzen in beiden Knien, Gelenkschmerzen im rechten Knöchel sowie Schmorl-Knötchen dokumentiert.

Knochenkrisen wurden jeweils seit der vergangenen Visite dokumentiert. Dabei wurden Knochenkrisen definiert als akut eintretende Knochenschmerzen, die eine Ruhigstellung des betroffenen Bereiches sowie Anästhetika zur Schmerzlinderung erfordern, und möglicherweise von einer Knochenhautabhebung, einer erhöhten Leukozytenzahl, Fieber und/oder Schwäche für >3 Tage begleitet sind. Zur Baseline wurde bei keinem Patienten der Kohorte 1 Knochenkrisen gemeldet. Bei einem GD1-Patienten trat sowohl in Woche 13 der Hauptbehandlungsphase als auch zum Ende der Langzeitbehandlungsphase eine Knochenkrise auf. Der betroffene Patient zeigte zur Baseline bereits eine Osteopenie und hatte bis zum Ende der Hauptbehandlungsphase eine Verbesserung des BMD-Gesamtscores und somit der Knochendichte, wobei jedoch der BMB-Gesamtscore, also die Knochenmarkinfiltration, abnahm. Weitere Knochenkrisen wurden weder in der Haupt- noch in der Langzeitbehandlungsphase festgestellt.

Fazit zu den Ergebnissen der ossären Manifestationen

Zusammenfassend ist hinsichtlich der ossären Manifestationen festzuhalten, dass die Studienpopulation zur Baseline weitgehend bereits eine Knochenmarkinfiltration im mittelschweren bis schweren Bereich und eine von der Norm abweichende Knochendichte mit Einstufung als Osteopenie oder Osteoporose aufwies. Da die Patienten bereits über mehrere Jahre mit einer ERT vortherapiert wurden, ist die ausbleibende Verringerung der Knochenmarkinfiltration sowie die nur unwesentliche Verbesserung der Knochendichte durch die Eliglustat-Monotherapie in der Studie ELIKIDS zu erwarten gewesen. Ebenso ist es in Anbetracht der ausgeprägten ossären Manifestationen zu Studienbeginn auch nicht überraschend, dass bei vereinzelt Patienten eine Wirbelsäulenkrümmung oder eine Skoliose

beobachtet wurde. Auch bei den GD-spezifischen Analysen zur Mobilität, Knochenschmerzen und Knochenkrisen sind insgesamt nur wenige Ereignisse eingetreten, welche im Wesentlichen als leicht eingestuft wurden. Ein Großteil der Ereignisse ist auf die medizinische Vorgeschichte der Patienten und spezifische Auslöser während des Studienverlaufs, wie sportlicher Aktivität, zurückzuführen. Die Ereignisse waren zudem von vorübergehender Dauer und haben bei keinem GD1-Patienten die Kriterien für eine Rescue-Therapie erfüllt.

Insgesamt hat sich gezeigt, dass die ossären Manifestationen bei einem Wechsel von einer ERT auf Eliglustat im Wesentlichen stabil geblieben sind und Eliglustat demnach eine wirksame Therapieoption darstellt.

Körperliche Entwicklung (Endpunktdimension: Morbidität)

Die körperliche Entwicklung von pädiatrischen Patienten mit GD1 steht im engen Zusammenhang mit den ossären Manifestationen. Obwohl manche der Symptome aufgrund der langsamen Progredienz ossärer Manifestationen mitunter erst während der Pubertät in Erscheinung treten, sind Wachstumsstörungen oftmals schon wesentlich früher offensichtlich. So liegt die Körpergröße von etwa einem Drittel der pädiatrischen Patienten unter der fünften Perzentile des jeweiligen Geschlechts und Alters [37]. Für die betroffenen Kinder und Jugendlichen bedeutet die Verzögerung des Wachstums und der Pubertät eine erhebliche psychische Belastung [16, 46]. Im zu bewertenden Anwendungsgebiet kommt somit der Aufrechterhaltung einer regelgerechten Entwicklung eine besondere Bedeutung zu, die sich daher auch in den Therapiezielen widerspiegelt (vgl. Abschnitt 4.4.2, Tabelle 4-31). Eine Verzögerung des Wachstums und der Pubertät sowie die damit einhergehende psychische Belastung sind für die Patienten direkt spürbar und somit unmittelbar patientenrelevant.

Knochenalter

Das Knochenalter wurde mittels Röntgenaufnahme der linken Hand, Finger und des Handgelenks bestimmt. Die Messwerte wurden in Jahre konvertiert. Zur Baseline betrug das mittlere Knochenalter (SD) in Kohorte 1 12,69 (3,35) Jahre, zum Abschluss der Hauptbehandlungsphase 13,64 (3,48) Jahre und zum Abschluss der Langzeitbehandlungsphase 15,49 (2,50) Jahre. Die absolute Veränderung des Knochenalters von Baseline bis zum Abschluss der Langzeitbehandlungsphase betrug im Mittel 2,08 (1,17) Jahre (vgl. Abschnitt 4.4.2, Tabelle 4-32). Demnach entspricht die Veränderung des Knochenalters ungefähr der Studiendauer bis zum Abschluss der Langzeitbehandlungsphase und somit der Veränderung des Lebensalters der Patienten, sodass von einer regelgerechten Knochenentwicklung der Patienten auszugehen ist.

Körpergewicht, Körpergröße und BMI

Sowohl das Körpergewicht als auch die Körpergröße der pädiatrischen Patienten nahmen im Studienverlauf zu. Insgesamt betrug die absolute Veränderung von Baseline bis zum Abschluss der Langzeitbehandlungsphase in Kohorte 1 im Mittel (SD) hinsichtlich des Körpergewichts bei weiblichen Patienten 4,83 (5,67) kg und bei männlichen Patienten 9,40 (6,46) kg sowie

hinsichtlich der Körpergröße bei weiblichen Patienten 5,28 (5,68) cm und bei männlichen Patienten 10,43 (5,56) cm (vgl. Abschnitt 4.4.2, Tabelle 4-32).

Der Z-Score der Körpergröße vergleicht die Körpergröße eines Patienten mit der einer gesunden Referenzpopulation desselben Alters, Geschlechts und derselben ethnischen Zugehörigkeit. Die absolute Veränderung der Z-Scores von Baseline bis zum Abschluss der Langzeitbehandlungsphase betrug in Kohorte 1 im Mittel (SD) bei weiblichen Patienten -0,19 (0,57) SD und bei männlichen Patienten -0,12 (0,80) SD. Hieraus folgt, dass sich die Körpergröße der Patienten über einen Zeitraum von zwei Jahren regelgerecht entwickelte.

Zur Baseline betrug der mittlere BMI (SD) in Kohorte 1 bei weiblichen Patienten 20,12 (3,49) kg/m² und bei männlichen Patienten 19,95 (3,89) kg/m², zum Abschluss der Hauptbehandlungsphase bei weiblichen Patienten 20,32 (3,89) kg/m² und bei männlichen Patienten 20,26 (3,99) kg/m² sowie zum Abschluss der Langzeitbehandlungsphase bei weiblichen Patienten 20,84 (4,68) kg/m² und bei männlichen Patienten 21,24 (4,24) kg/m². Die absolute Veränderung von Baseline bis zum Abschluss der Langzeitbehandlungsphase betrug in der Kohorte 1 bei weiblichen Patienten 0,80 (2,10) kg/m² und bei männlichen Patienten 0,72 (2,06) kg/m². Die relative Konstanz des mittlerem BMI von 20 – 21 kg/m² über die komplette Studiendauer indiziert, dass die Patienten zum Großteil als normalgewichtig einzuordnen waren.

Tanner-Stadien

Die Einteilung in Tanner-Stadien dient der Beurteilung der körperlichen Entwicklung während der Pubertät anhand primärer und sekundärer Geschlechtsmerkmale wie der weiblichen Brust (Thelarche), des männlichen Genitales (Gonadarche) und der Schambehaarung (Pubarche). Über den zweijährigen Studienverlauf von Baseline bis zum Abschluss der Langzeitbehandlungsphase nahm das ermittelte Tanner-Stadium erwartungsgemäß bei einigen Patienten zu.

Fazit zu den Ergebnissen der körperlichen Entwicklung

In der Gesamtschau wird deutlich, dass pädiatrische Patienten nach Wechsel von einer invasiv zu verabreichenden ERT auf das peroral verfügbare Eliglustat eine regelgerechte körperliche Entwicklung in Bezug auf das Körpergewicht, die Körpergröße und den Pubertätsstatus durchlaufen.

Pediatric Quality of Life InventoryTM (Endpunktdimension: gesundheitsbezogene Lebensqualität)

Die GD hat als Multisystemerkrankung mit einer vielschichtigen Symptomatik weitreichende negative Auswirkungen auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität der Patienten [29-31]. Dabei ist insbesondere der Knochenbefall mit den dadurch bedingten Knochen- und Gelenkveränderungen hervorzuheben. Weiterhin leiden die Patienten unter Symptomen wie

Abgeschlagenheit, leichter Ermüdbarkeit, Kraftlosigkeit und einer erhöhten Blutungsneigung, die durch pathologische Veränderungen des Blutbildes hervorgerufen werden. Für pädiatrische Patienten im speziellen stehen zudem auch Oberbauchbeschwerden im Vordergrund des klinischen Beschwerdebildes [16, 44, 45]. Darüber hinaus können Kinder und Jugendliche durch die Verzögerung des Wachstums und der Pubertät einer erheblichen psychischen Belastung ausgesetzt sein [16, 46]. Entsprechend § 2 Satz 3 Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) ist der Nutzen eines Arzneimittels „der patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustandes, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer Verbesserung der Lebensqualität“ [47]. Eine Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität ist demnach unmittelbar patientenrelevant.

Das PedsQL ist ein validiertes multidimensionales Messinstrument zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität von Kindern und Jugendlichen ab einem Alter von 2 Jahren [48]. Es umfasst sowohl generische als auch krankheitsspezifische Module, wobei je nach Modul altersspezifische Fragebögen für den Selbstreport der pädiatrischen Patienten und den Report durch die Eltern bzw. Angehörige verfügbar sind. In der Studie ELIKIDS wurden die *Generic Core Scales* Version 4.0, die *Pediatric Multidimensional Fatigue Scale* Version 2.0, das *Pediatric Pain Questionnaire* Version 3.0 und das *Family Impact Module* Version 2.0 erhoben.

Die PedsQL *Generic Core Scales* umfassen Subskalen in den Dimensionen physische Funktion (8 Items), emotionale Funktion (5 Items), soziale Funktion (5 Items) und schulische Funktion (3 Items für Kinder von 2 – 4 Jahren, 5 Items für Kinder ab 5 Jahren). In der Studie ELIKIDS wurden für die Altersspannen von 5 – 7 Jahren, 8 – 12 Jahren sowie 13 – 18 Jahren jeweils Patienten- und Elternfragebögen herangezogen. Für Kinder im Alter von 2 – 4 Jahren existiert hingegen nur ein Elternfragebogen. Die Fragebögen bestehen aus Likert-Skalen mit einer Spannweite von 3 – 5 Skalenpunkten, wobei ein Wert von 0 jeweils die beste Funktion bedeutet. Die Werte werden invertiert und in eine Skala von 0 – 100 transformiert, sodass höhere Werte eine höhere Lebensqualität anzeigen. Der Skalenwert der Subskalen wird berechnet als Summe der Items geteilt durch die Anzahl der beantworteten Items, um auch fehlende Daten zu berücksichtigen. Sofern mehr als 50 % der Items in einer Subskala fehlen, wird der Skalenwert nicht berechnet. Der Gesamtscore wird ebenfalls basierend auf der Summe aller Items geteilt durch die Anzahl der beantworteten Items auf allen Skalen berechnet [49]. In der Literatur wird als klinische Relevanzschwelle eine *Minimal Important Difference* (MID) von 4,4 für den Gesamtwert des Patientenfragebogens angegeben sowie eine MID von 4,5 für den Gesamtwert des Elternfragebogens [48].

Mit der PedsQL *Pediatric Multidimensional Fatigue Scale* werden Subskalen in den Dimensionen allgemeine Erschöpfung, Schlaf/Erholungsmüdigkeit und kognitive Erschöpfung abgefragt, welche jeweils sechs Items umfassen. In der Studie ELIKIDS wurden für die Altersspannen von 5 – 7 Jahren, 8 – 12 Jahren sowie 13 – 18 Jahren jeweils Patienten- und Elternfragebögen herangezogen. Für Kinder im Alter von 2 – 4 Jahren existiert hingegen nur

ein Elternfragebogen. Die Fragebögen bestehen aus Likert-Skalen mit einer Spannweite von 3 – 5 Skalenpunkten, deren Auswertung auf die gleiche Weise wie bei den PedsQL *Generic Core Scales* erfolgt [49].

Das PedsQL *Pediatric Pain Questionnaire* besteht aus den Subskalen *Present Pain* und *Worst Pain in the Past 7 Days* sowie eines Items zur Lokalisation des Schmerzes, wofür kein Scoring-System existiert. In der Studie ELIKIDS wurden für die Altersspannen von 5 – 7 Jahren, 8 – 12 Jahren sowie 13 – 18 Jahren jeweils Patienten- und Elternfragebögen herangezogen. Für Kinder im Alter von 2 – 4 Jahren wurde hingegen der Schmerz nicht erfasst. In den Fragebögen wird der Schmerz auf einer visuellen Analogskala (VAS) mit einer Länge von 100 mm angegeben, wobei 0 mm der Angabe „tut nicht weh / kein Unbehagen / keine Schmerzen“ und 100 mm der Angabe „tut sehr weh / sehr unangenehm / starke Schmerzen“ entsprechen. Im Gegensatz zu den anderen Modulen des PedsQL indizieren niedrigere Werte eine höhere gesundheitsbezogene Lebensqualität (weniger Schmerzen). Da die Subskalen jeweils aus einem einzelnen Item bestehen, werden keine Imputationen durchgeführt [49].

Das PedsQL *Family Impact Module* beinhaltet einen Fragebogen für die Eltern. Es umfasst Subskalen aus den Dimensionen physische Funktion (6 Items), emotionale Funktion (5 Items), soziale Funktion (4 Items), kognitive Funktion (5 Items), Kommunikation (3 Items), Sorgen (5 Items), tägliche Aktivität (3 Items) und Familienbeziehung (5 Items). Der Fragebogen besteht aus Likert-Skalen mit einer Spannweite von 5 Skalenpunkten, deren Auswertung auf die gleiche Weise wie bei den PedsQL *Generic Core Scales* erfolgt [49].

Die Fragebögen wurden von den Patienten bzw. den Eltern zur Baseline und anschließend alle 26 Wochen beantwortet. Für die einzelnen Patienten wurde über den gesamten Studienverlauf jeweils die entsprechenden altersspezifischen Versionen zu Studienbeginn herangezogen. Für die PedsQL *Generic Core Scales*, die PedsQL *Pediatric Multidimensional Fatigue Scale* und das PedsQL *Family Impact Module* sind im Dossier jeweils nur die Gesamtscores über alle Altersgruppen dargestellt.

Insgesamt wurden hinsichtlich des PedsQL keine relevanten Veränderungen festgestellt. Bei den Gesamtscores der PedsQL *Generic Core Scales*, der PedsQL *Pediatric Multidimensional Fatigue Scale* und des PedsQL *Family Impact Module* betrug die größte absolute Veränderung von Baseline bis zum Abschluss der Langzeitbehandlungsphase in Kohorte 1 im Mittel (SD) 3,1 (14,5) Prozentpunkte. Bezugnehmend auf den PedsQL *Pediatric Pain Questionnaire* betrug die absolute Veränderung von Studienbeginn bis zum Abschluss der Langzeitbehandlungsphase in Kohorte 1 im Mittel (SD) für die Subskala *Present Pain* 1,3 (21,0) mm (patientenberichtet) bzw. -0,2 (27,4) mm (elternberichtet) sowie für die der Subskala *Worst Pain in the Past 7 Days* 11,0 (33,7) mm (patientenberichtet) bzw. 11,4 (37,2) mm (elternberichtet) (vgl. Abschnitt 4.4.2, Tabelle 4-32).

Hinsichtlich der ausbleibenden relevanten Verbesserung der mittels PedsQL gemessenen gesundheitsbezogenen Lebensqualität sind folgende Aspekte hervorzuheben, die bereits in der mündlichen Anhörung zum Nutzenbewertungsverfahren von Eliglustat für die Anwendung bei erwachsenen Patienten (Vorgangsnummer 2015-04-01-D-159) von klinischen Experten, den beteiligten wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften (Arbeitsgemeinschaft für angeborene Stoffwechselstörungen in der Inneren Medizin [ASIM] sowie Deutsche

Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten [DGVS]) und der Patientenorganisation Gaucher Gesellschaft Deutschland e. V. (GGD) angeführt wurden [50]:

Es wurde erläutert, dass für den Nachweis von Vorteilen in der gesundheitsbezogenen Lebensqualität ein großes Patientenkollektiv notwendig ist, welches über einen langen Zeitraum beobachtet wird. Aus Sicht von Sanofi ist dies im vorliegenden Anwendungsgebiet eines seltenen Leidens (*Orphan Disease*) und insbesondere bei pädiatrischen Patienten nicht zu bewerkstelligen. In Bezug zu den Messinstrumenten ging aus der Anhörung hervor, dass für die GD kein krankheitsspezifischer Fragebogen existiert, um die gesundheitsbezogene Lebensqualität der Patienten objektiv mit der notwendigen Sensitivität zu bestimmen. Unspezifische Fragebögen sind im Regelfall mit einer höheren inter- und intraindividuellen Variation behaftet. Weiterhin wurde betont, dass Patienten hinsichtlich Verbesserungen in der gesundheitsbezogenen Lebensqualität offenbar nicht so sensibel sind, wie es für Verschlechterungen der Fall ist. Darüber hinaus ist die intravenöse Therapie mit einer ERT ein körperlicher Eingriff, welcher weitreichende Auswirkungen auf den Alltag der Patienten hat. Demnach besteht durch die Option einer peroralen Therapie ein bedeutender Vorteil sowohl auf physischer als auch auf psychischer Ebene.

In Ergänzung zu den Ausführungen der mündlichen Anhörung ist hervorzuheben, dass in die Studie ELIKIDS Patienten eingeschlossen wurden, die im Durchschnitt bereits für 7,2 Jahre mit einer ERT vorbehandelt wurden und vordefinierte Therapieziele erfüllten (vgl. Abschnitt 4.2.1). Zudem wiesen die Patienten zu Studienbeginn weitgehend bereits eine Knochenmarkinfiltration im mittelschweren bis schweren Bereich und eine deutlich von der Norm abweichende Knochendichte mit Einstufung als Osteopenie oder Osteoporose auf. In Anbetracht der langjährigen Vorbehandlung der Patienten mit einer ERT und dem bereits limitierten therapeutischen Effekt auf die ossären Manifestationen, die sich unter anderem in Schmerzen äußern und die Lebensqualität beeinträchtigen, war eine weitere Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität demnach als unwahrscheinlich anzusehen. Im Hinblick auf die psychosoziale Belastung, die durch die regelmäßige, zeitintensive und invasive Verabreichung einer ERT bei den Patienten besteht und durch einen Wechsel auf das peroral verfügbare Eliglustat entfällt, ist die ausbleibende Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität auch durch die Belastung infolge der Teilnahme an einer klinischen Studie zu erklären, welche aufgrund der fehlenden Vergleichsgruppe nicht abgebildet wird.

Beschreibung und Interpretation der Sicherheitsergebnisse der Studie ELIKIDS

Entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV ist der Nutzen eines Arzneimittels „der patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustandes, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer Verbesserung der Lebensqualität“ [47]. Da durch die Endpunktdimension Sicherheit das Auftreten bzw. die Verringerung von Nebenwirkungen beurteilt werden kann, sind die erhobenen UE und weitere Sicherheitssignale unmittelbar patientenrelevant.

In der Studie ELIKIDS wurden alle UE kontinuierlich erfasst, die ab dem Zeitpunkt der ersten Dosis der Studienbehandlung und bis zu zwei Wochen (± 2 Tage) nach Abbruch der Studienmedikation bzw. bis zu zwei Wochen (± 2 Tage) nach Beendigung der Studie auftraten. Die Kodierung der UE erfolgte gemäß *Medical Dictionary for Regulatory Activities* (MedDRA) Version 26.0. Der Schweregrad der UE wurde anhand der *Common Terminology Criteria for Adverse Events* (CTCAE) eingestuft. Als UESI wurden die PT Schwangerschaft, Periphere Neuropathie, Synkope, Sinustachykardie, Infusions-bedingte Reaktionen und unabsichtliche Überdosierung präspezifiziert. Die Sicherheitsergebnisse für die Gesamtraten von UE der pädiatrischen GD1-Patienten in Kohorte 1 der Studie ELIKIDS sind in Tabelle 4-33 zusammenfassend dargestellt. Grundlage der Sicherheitsergebnisse bildet das SAS, welches alle eingeschlossenen Patienten umfasst, die mindestens eine Dosis der Studienbehandlung erhalten haben. Dabei wurden die Patienten entsprechend der Behandlung ausgewertet, die sie tatsächlich erhalten haben. Zusätzlich wurden die UE von den Prüfern dahingehend bewertet, ob ein Zusammenhang mit der Eliglustat-Therapie bestand.

Tabelle 4-33: Sicherheitsergebnisse für GD1-Patienten in Kohorte 1 der Studie ELIKIDS

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

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

Insgesamt zeigt sich, dass Eliglustat auch bei pädiatrischen Patienten ein gut handhabbares Sicherheitsprofil besitzt. Zwar verzeichnete ein Großteil der GD1-Patienten mit Eliglustat-Monotherapie mindestens ein UE im Studienverlauf (93,5 %), jedoch traten SUE und schwere UE nur bei wenigen Patienten (8,7 % bzw. 6,5 %) auf. Zusätzlich haben nur vier Patienten (8,7 %) aufgrund von UE die Therapie mit Eliglustat abgebrochen und kein Patient ist aufgrund eines UE verstorben. Weiterhin bestand entsprechend der Bewertung der Prüfer nur bei 14 Patienten (30,4 %) ein Zusammenhang zwischen einem UE und der Eliglustat-Therapie. Für die präspezifizierten UESI der PT Synkope, Sinustachykardie und unabsichtliche

Überdosierung wurde jeweils nur ein Ereignis beobachtet. Allgemein ist bei einer Multisystemerkrankung mit vielschichtiger Symptomatik wie der GD1 davon auszugehen, dass im Studienkontext auch erkrankungsbezogene UE miterfasst werden und somit UE aufgrund der Therapie nicht mit ausreichender Sicherheit von UE auf Basis von Symptomen der Grunderkrankung differenziert werden können, sodass die Sicherheitsergebnisse nicht nur die Verträglichkeit von Eliglustat, sondern auch dessen Wirksamkeit widerspiegeln.

In einer Publikation von Peterschmitt et al. (2019) ist das Sicherheitsprofil von Eliglustat bei erwachsenen GD1-Patienten basierend auf den Studien ENGAGE (NCT00891202 [9]), ENCORE (NCT00943111 [10]), EDGE (NCT01074944 [11]) und der Phase-2-Studie NCT00358150 [12] analysiert und zusammenfassend dargestellt worden [13]. Anhand dieser Analyse, welche ein Patientenkollektiv von insgesamt 393 Patienten einschloss, zeigt sich, dass in der Studie ELIKIDS keine neuen Sicherheitssignale identifiziert wurden und das Sicherheitsprofil von erwachsenen und pädiatrischen Patienten miteinander vergleichbar ist. So traten UE jeglichen Schweregrads mit 94,9 % ebenfalls bei dem Großteil des erwachsenen Patientenkollektivs auf. Demgegenüber wurden SUE mit einem Anteil von 19,6 % bei mehr erwachsenen Patienten als bei pädiatrischen Patienten berichtet. Zudem bestand entsprechend der Bewertung der Prüferärzte bei 196 Patienten (49,9 %) ein Zusammenhang zwischen einem UE und der Eliglustat-Therapie.

Darüber hinaus ist für die Endpunktdimension Sicherheit von Relevanz, dass sich über die gesamte Studiendauer lediglich vier GD1-Patienten in Kohorte 1 für eine Rescue-Therapie mit 60 E/kg Imiglucerase qualifizierten. Eine Rescue-Therapie wurde eingeleitet, wenn eine Verschlechterung des GD-Status eintrat, wobei andere Gründe dafür ausgeschlossen wurden und eine Compliance von mindestens 90 % bestand, sowie eines der folgenden Kriterien erfüllt wurde:

- Verringerung der Hämoglobinkonzentration auf $<8,0$ g/dL ($\triangleq <4,97$ mmol/L) und Bestätigung des Ergebnisses bei einer Messung, die mindestens 2 Wochen später erfolgte
- Verringerung der Thrombozytenzahl auf $<45.000/\text{mm}^3$ ($\triangleq <45 \times 10^9/\text{L}$) und Bestätigung des Ergebnisses bei einer Messung, die mindestens 2 Wochen später erfolgte
- Auftreten einer klinisch signifikanten Blutungsepisode, die nach Einschätzung des Prüferarztes mit einer niedrigen Thrombozytenzahl im Zusammenhang stand
- Vergrößerung des Milzvolumens (basierend auf dem MN-Wert) um ≥ 35 % gegenüber der Baseline und Bestätigung des Ergebnisses bei einer Messung, die mindestens 4 Wochen später erfolgte
- Vergrößerung des Lebervolumens (basierend auf dem MN-Wert) um ≥ 35 % gegenüber der Baseline und Bestätigung des Ergebnisses bei einer Messung, die mindestens 4 Wochen später erfolgte

- Jede andere Verschlechterung des GD-Status, die nach Einschätzung des Prüfarztes eine Behandlung mit einer ERT rechtfertigt

Wie bei der Beschreibung der Wirksamkeitsendpunkte bereits erläutert, erhielt ein Patient eine Rescue-Therapie aufgrund einer Vergrößerung des Milzvolumens von $\geq 35\%$ gegenüber Baseline (basierend auf dem MN-Wert), wobei das absolute Milzvolumen mit 6,03 MN jedoch weiterhin innerhalb der Spanne von 2 – 8 MN gemäß der Therapieziele für pädiatrische GD1-Patienten lag. Bei den anderen drei Patienten wurde eine Rescue-Therapie auf Grundlage einer Verschlechterung des GD-Status eingeleitet: Bei einem Patienten bestand nach Einschätzung des Prüfarztes kein kausaler Bezug zur Behandlung mit Eliglustat. Für die anderen zwei Patienten wurde eine milde Erschöpfung mit moderat erhöhter Chitotriosidase sowie eine mild verringerte Thrombozytenzahl mit Auftreten des UESI PT Sinustachykardie berichtet. Bei den Patienten zeigte allerdings auch die Rescue-Therapie eine mangelnde Wirksamkeit, wodurch beide aus der Studie ausgeschieden sind.

In der Gesamtschau zeigt sich, dass in der Studie ELIKIDS für Kinder und Jugendliche keine neuen Sicherheitssignale im Vergleich zu erwachsenen Patienten beobachtet wurden und die dokumentierten UE im Wesentlichen von leichter sowie vorübergehender Natur waren. Insgesamt besitzt Eliglustat somit auch für pädiatrische Patienten ein klinisch gut handhabbares Sicherheitsprofil.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Aufgrund der intravenösen Verabreichung der ERT alle zwei Wochen geht die Behandlung der GD1 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 Infusions-bedingte Nebenwirkungen, psychosoziale Belastung und Therapieadhärenz maßgeblich reduziert (vgl. Modul 3, Abschnitt 3.2.2). Demnach ist davon auszugehen, dass Eliglustat als peroral verfügbare Therapieoption mit gleichbleibender Wirksamkeit und Sicherheit zukünftig von manchen Patienten bevorzugt wird. Vor der Zulassungserweiterung von Eliglustat bestand in Deutschland für pädiatrische Patienten mit GD1 ausschließlich die Möglichkeit einer Therapie mit ERTs. Der in der Studie ELIKIDS abgebildete Therapiewechsel von einer intravenös zu verabreichenden ERT auf das peroral verfügbare Eliglustat entspricht damit der aktuellen Versorgungssituation in Deutschland. Zudem besteht die Studienpopulation der Studie ELIKIDS vorrangig aus pädiatrischen GD1-Patienten im Alter von 6 – <18 Jahren, sodass die Studienpopulation der in Deutschland zu erwartenden Patientenpopulationen entspricht. Insgesamt sind die Ergebnisse der Studie ELIKIDS somit auf den deutschen Versorgungskontext im zugrundeliegenden Anwendungsgebiet übertragbar.

Schlussfolgerungen zum Ausmaß des medizinischen und therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzens

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

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

Nahezu alle pädiatrischen Patienten in der Studie ELIKIDS zeigten nach einem Wechsel von einer ERT auf Eliglustat über einen Zeitraum von zwei Jahren einen stabilen Erkrankungsstatus. Dies spiegelt sich in den patientenrelevanten Endpunkten hinsichtlich der viszeralen, hämatologischen und ossären Manifestationen sowie der körperlichen Entwicklung und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wider. In Anbetracht der Verringerung der Therapielast durch die perorale Darreichungsform von Eliglustat gegenüber der invasiven Administration der ERT ist dies als maßgeblicher Therapieerfolg anzusehen. Auch nach Auffassung des COMP bietet Eliglustat einen erheblichen Nutzen für die betroffenen Patienten, was sich in der Erteilung der *Orphan Designation* im Rahmen der Erstzulassung von Eliglustat für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit GD1 widerspiegelt [4], obwohl mit der ERT Imiglucerase sowie der SRT Miglustat bereits zwei Arzneimittel im Anwendungsgebiet zugelassen waren [21, 25]. Der *Orphan Drug* Status und folglich der erhebliche Nutzen von Eliglustat wurde im Rahmen der Zulassungserweiterung ebenso für pädiatrische Patienten anerkannt. Darüber hinaus waren die dokumentierten UE in der Studie ELIKIDS im Wesentlichen von leichter sowie vorübergehender Natur, sodass die Sicherheit von Eliglustat für die pädiatrische Population bestätigt werden konnte.

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

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

All diesen Aspekten kommt aufgrund der fehlenden kurativen Behandlung der GD und der lebenslang notwendigen Therapie vor allem für pädiatrische Patienten eine immense Bedeutung zu. Kinder und Jugendliche sind eine besonders schützenswerte Patientenpopulation, wodurch klinische Studien vor zusätzliche Herausforderungen gestellt werden. So ist insbesondere bei

Orphan Diseases die Rekrutierung einer adäquaten Zahl an pädiatrischen Patienten nur schwierig zu bewerkstelligen. Insgesamt zeigt der Nachweis einer stabilen Erkrankung über einen Zeitraum von zwei Jahren, dass Eliglustat den hohen ungedeckten medizinischen Bedarf an einer wirksamen und sicheren peroral verfügbaren Therapieoption für die Behandlung von Kindern und Jugendlichen mit GD1 decken kann.

4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

Geben Sie auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse und unter Berücksichtigung des in Abschnitt 4.4.2 dargelegten Zusatznutzens sowie dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß in der nachfolgenden Tabelle an, für welche Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Benennen Sie das Ausmaß des Zusatznutzens in Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Fügen Sie für jede Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-34: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
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
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>)	

4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

Sofern mit dem Dossier indirekte Vergleiche (Abschnitt 4.3.2.1) eingereicht wurden, begründen Sie dies. Begründen Sie dabei auch, warum sich die ausgewählten Studien jeweils für einen indirekten Vergleich gegenüber dem zu bewertenden Arzneimittel und damit für den Nachweis eines Zusatznutzens durch indirekten Vergleich eignen.

Nicht zutreffend.

4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

Sofern mit dem Dossier nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) oder weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) eingereicht wurden, nennen Sie die Gründe, nach

denen es unmöglich oder unangemessen ist, zu den in diesen Studien bzw. Untersuchungen behandelten Fragestellungen Studien höchster Evidenzstufe (randomisierte klinische Studien) durchzuführen oder zu fordern.

Nicht zutreffend.

4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen

Falls aus Ihrer Sicht valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten zum Zeitpunkt der Bewertung noch nicht vorliegen können, begründen Sie dies.

Nicht zutreffend.

4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Die Verwendung von Surrogatendpunkten bedarf einer Begründung (siehe Abschnitt 4.5.3). Zusätzlich soll dargelegt werden, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Meta-Analyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 2005²³, Molenberghs 2010²⁴). Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrundeliegende Anwendungsgebiet und das zu bewertende Arzneimittel sowie die Vergleichstherapie erlauben.

Eine Möglichkeit der Verwendung von Surrogatendpunkten ohne abschließende Validierung stellt die Anwendung des Konzepts eines sogenannten Surrogate-Threshold-Effekts (STE) (Burzykowski 2006²⁵) dar. Daneben besteht die Möglichkeit einer Surrogatvalidierung in der quantitativen Betrachtung geeigneter Korrelationsmaße von Surrogatendpunkt und interessierendem patientenrelevanten Endpunkt („individuelle Ebene“) sowie von Effekten auf den Surrogatendpunkt und Effekten auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt („Studienebene“). Dabei ist dann zu zeigen, dass die unteren Grenzen der entsprechenden 95%- Konfidenzintervalle für solche Korrelationsmaße ausreichend hoch sind. Die Anwendung

²³ Burzykowski T (Ed.): The evaluation of surrogate endpoints. New York: Springer; 2005.

²⁴ Molenberghs G, Burzykowski T, Alonso A, Assam P, Tilahun A, Buyse M: A unified framework for the evaluation of surrogate endpoints in mental-health clinical trials. Stat Methods Med Res 2010; 19(3): 205-236.

²⁵ Burzykowski T, Buyse M. Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. Pharm Stat 2006; 5(3): 173-186.

alternativer Methoden zur Surrogatvalidierung (siehe Weir 2006²⁶) soll ausreichend begründet werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

Berichten Sie zu den Studien zur Validierung oder zur Begründung für die Verwendung von Surrogatendpunkten mindestens folgende Informationen:

- Patientenpopulation
- Intervention
- Kontrolle
- Datenherkunft
- verwendete Methodik
- entsprechende Ergebnisse (abhängig von der Methode)
- Untersuchungen zur Robustheit
- ggf. Untersuchungen zur Übertragbarkeit

Sofern Sie im Dossier Ergebnisse zu Surrogatendpunkten eingereicht haben, benennen Sie die Gründe für die Verwendung von Surrogatendpunkten. Beschreiben Sie, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Nicht zutreffend.

4.6 Referenzliste

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge), die Sie im vorliegenden Dokument 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. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Eliglustat. 2015. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2350/2015-10-01_AM-RL-XII_Eliglustat_2015-04-01-D-159_BAnz.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:

²⁶ Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. *Stat Med* 2006; 25(2): 183-203.

- <https://eurlex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=CONSLEG:2000R0141:20090807:DE:PDF> [Zugriff am: 01.10.2024].
4. 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].
 5. 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].
 6. 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].
 7. 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_An12_1_Erstellung-Einreichung-Dossier.pdf [Zugriff am: 01.10.2024].
 8. 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].
 9. 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].
 10. 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].
 11. 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].
 12. 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].
 13. 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.
 14. 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.

15. Grabowski GA. Gaucher disease and other storage disorders. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2012;2012:13-8.
16. 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.
17. Mistry P, Germain DP. Therapeutic goals in Gaucher disease. Rev Med Interne. 2006;27(Suppl 1):S30-S3.
18. Pastores GM, Weinreb NJ, Aerts H, Andria G, Cox TM, Giralt M, et al. Therapeutic goals in the treatment of Gaucher disease. Semin Hematol. 2004;41(Suppl 5):4-14.
19. 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.
20. 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.
21. Sanofi B. V. Fachinformation Cerezyme® 400 Units (Imiglucerase). Stand: Mai 2023. 2023. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/fi/pdf/012025/cerezyme-r-400-units> [Zugriff am: 01.10.2024].
22. Takeda Pharmaceuticals International AG. Fachinformation VPRIV® 400 Einheiten (Velaglucerase alfa). Stand: Januar 2024. 2024. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/fi/pdf/012657/vpriv> [Zugriff am: 01.10.2024].
23. 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.
24. Shayman JA. Eliglustat Tartrate: Glucosylceramide Synthase Inhibitor Treatment of Type 1 Gaucher Disease. Drugs Future. 2010;35(8):613-20.
25. 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].
26. 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].
27. Sanofi-Aventis Deutschland GmbH. Amended Clinical Trial Protocol No. 04. Open label, two cohort (with and without imiglucerase), multicenter study to evaluate pharmacokinetics, safety, and efficacy of eliglustat in pediatric patients with Gaucher disease type 1 and type 3. Version 1. 30. Oktober 2020. 2020.
28. Sanofi-Aventis Deutschland GmbH. Clinical Study Report. Open label, two cohort (with and without imiglucerase), multicenter study to evaluate pharmacokinetics, safety, and efficacy of eliglustat in pediatric patients with Gaucher disease type 1 and type 3. Version 1. 08. November 2023. 2023.
29. 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.

30. 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.
31. 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.
32. 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.
33. 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.
34. 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.
35. Maas M, Poll LW, Terk MR. Imaging and quantifying skeletal involvement in Gaucher disease. *Br J Radiol.* 2002;75(Suppl 1):A13-24.
36. 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].
37. 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.
38. 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].
39. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Eliglustat. 1. Oktober 2015. 2015. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3381/2015-10-01_AM-RL-XII_Eliglustat_2015-04-01-D-159_TrG.pdf [Zugriff am: 01.10.2024].
40. 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.
41. 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.
42. Mikosch P, Hughes D. An overview on bone manifestations in Gaucher disease. *Wien Med Wochenschr.* 2010;160(23-24):609-24.
43. Goker-Alpan O. Therapeutic approaches to bone pathology in Gaucher disease: past, present and future. *Mol Genet Metab.* 2011;104(4):438-47.
44. 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.
45. 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.

46. 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.
47. Bundesministerium der Justiz (BMJ) und Bundesamt für Justiz (BfJ). Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung vom 28. Dezember 2010 (BGBl. I S. 2324), die zuletzt durch Artikel 6 des Gesetzes vom 19. Juli 2023 (BGBl. 2023 I Nr. 197) geändert worden ist. 2023. Verfügbar unter: <https://www.gesetze-im-internet.de/am-nutzenv/AM-NutzenV.pdf> [Zugriff am: 01.10.2024].
48. Varni JW, Burwinkle TM, Seid M, Skarr D. The PedsQL 4.0 as a pediatric population health measure: feasibility, reliability, and validity. *Ambul Pediatr.* 2003;3(6):329-41.
49. Varni JW. Scaling and Scoring for the Acute and Standard Versions of the Pediatric Quality of Life Inventory™ (PedsQL™). Version 21.3. März 2023. Verfügbar unter: <https://www.pedsq.org/PedsQL-Scoring.pdf> [Zugriff am: 01.10.2024].
50. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses. Wirkstoff Eliglustat. 11. August 2015. 2015. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-166/2015-08-11_Wortprotokoll_end_Eliglustat.pdf [Zugriff am: 01.10.2024].

Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die bibliografische(n) Literaturrecherche(n) an, und zwar getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.). Für jede durchsuchte Datenbank ist die verwendete Strategie separat darzustellen. Geben Sie dabei zunächst jeweils den Namen der durchsuchten Datenbank (z. B. EMBASE), die verwendete Suchoberfläche (z. B. DIMDI, Ovid etc.), das Datum der Suche, das Zeitsegment (z. B.: „1980 to 2010 week 50“) und die gegebenenfalls verwendeten Suchfilter (mit Angabe einer Quelle) an. Listen Sie danach die Suchstrategie einschließlich der resultierenden Trefferzahlen auf. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel (eine umfassende Suche soll Freitextbegriffe und Schlagwörter enthalten):

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	07.11.2016	
Zeitsegment	1974 to 2016 November 04	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle ²⁷] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	Diabetes Mellitus/	552986
2	Non Insulin Dependent Diabetes Mellitus/	195234
3	(diabet* or niddm or t2dm).ab,ti.	714228
4	or/1-3	847068
5	linagliptin*.mp.	1562
6	(random* or double-blind*).tw.	1193849
7	placebo*.mp.	388057
8	or/6-7	1382838
9	and/4,5,8	633

²⁷ Das Zitat zu dem hier beispielhaft angegebenen Suchfilter lautet wie folgt: Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455. Hinweis: Für die Suche in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ sollte kein Studienfilter verwendet werden.

Anhang 4-A1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die Suche(n) in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken an. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Für jede/s durchsuchte Studienregister/ Studienergebnisdatenbank ist eine separate Strategie darzustellen. Geben Sie dabei jeweils den Namen des durchsuchten Studienregisters/ Studienergebnisdatenbank (z. B. clinicaltrials.gov), die Internetadresse, unter der das/die Studienregister/ Studienergebnisdatenbank erreichbar ist (z. B. <http://www.clinicaltrials.gov>), das Datum der Suche, die verwendete Suchstrategie und die resultierenden Treffer an. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel:

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/
Datum der Suche	07.11.2016
Eingabeoberfläche	Standard Search
Suchstrategie	linagliptin OR BI 1356
Treffer	169

Anhang 4-B1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche)

Listen Sie nachfolgend die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente aus der /den bibliografischen Literaturrecherche(n) auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-C1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D: Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken)

Listen Sie nachfolgend die durch die Studienregistersuche(n)/ Studienergebnisdatenbanksuche(n) identifizierten, aber ausgeschlossenen Registereinträgen auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-D1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-E: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.5 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-35 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Sollten Sie im Dossier indirekte Vergleiche präsentieren, beschreiben Sie ebenfalls die Methodik jeder zusätzlich in den indirekten Vergleich eingeschlossenen Studie (Abschnitt 4.3.2.1). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-35 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Nicht zutreffend.

Tabelle 4-35 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie <Studienbezeichnung>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	
a: nach CONSORT 2010.		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

Nicht zutreffend.

Anhang 4-F: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten

Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen dient der Dokumentation der Einstufung des Potenzials der Ergebnisse für Verzerrungen (Bias). Für jede Studie soll aus diesem Bogen nachvollziehbar hervorgehen, inwieweit die Ergebnisse für die einzelnen Endpunkte als möglicherweise verzerrt bewertet wurden, was die Gründe für die Bewertung waren und welche Informationen aus den Quellen dafür Berücksichtigung fanden.

Der Bogen gliedert sich in zwei Teile:

- Verzerrungsaspekte auf Studienebene. In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.
- Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene. In diesem Teil sind die Kriterien aufgelistet, die für jeden Endpunkt separat zu prüfen sind.

Für jedes Kriterium sind unter „Angaben zum Kriterium“ alle relevanten Angaben aus den Quellen zur Bewertung einzutragen (Stichworte reichen ggf., auf sehr umfangreiche Informationen in den Quellen kann verwiesen werden).

Grundsätzlich sollen die Bögen studienbezogen ausgefüllt werden. Wenn mehrere Quellen zu einer Studie vorhanden sind, müssen die herangezogenen Quellen in der folgenden Tabelle genannt und jeweils mit Kürzeln (z. B. A, B, C ...) versehen werden. Quellenspezifische Angaben im weiteren Verlauf sind mit dem jeweiligen Kürzel zu kennzeichnen.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen ist die Blankoversion des Bogens. Dieser Blankobogen ist für jede Studie heranzuziehen. Im Anschluss daran ist ein Bewertungsbogen inklusive Ausfüllhinweisen abgebildet, der als Ausfüllhilfe dient, aber nicht als Vorlage verwendet werden soll.

Beschreiben Sie nachfolgend die Verzerrungsaspekte jeder eingeschlossenen Studie (einschließlich der Beschreibung für jeden berücksichtigten Endpunkt). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version des nachfolgend dargestellten Bewertungsbogens.

Nicht zutreffend.

Tabelle 4-36 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie <Studienbezeichnung>

Studie: _____

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

nein → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen**Patient:**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: _____

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen mit Ausfüllhinweisen dient nur als Ausfüllhilfe für den Blankobogen. Er soll nicht als Vorlage verwendet werden.

Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten (Ausfüllhilfe)

Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eingeschätzt werden (A: endpunkübergreifend; B: endpunktspezifisch).

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

nein: Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, oder die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anzeichen vor, die dem widersprechen (z. B. wenn eine alternierende Zuteilung erfolgte). Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll für nicht randomisierte Studien nicht vorgenommen werden.

→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien:

Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja: Die Gruppenzuteilung erfolgte rein zufällig, und die Erzeugung der Zuteilungssequenz ist beschrieben und geeignet (z. B. computergenerierte Liste).

unklar: Die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, die Angaben zur Erzeugung der Zuteilungssequenz fehlen jedoch oder sind ungenügend genau.

nein: Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:

Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja: Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.

unklar: Es finden sich keine oder ungenügend genaue diesbezügliche Angaben.

nein: Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien:**Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)** **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Zuteilung durch zentrale unabhängige Einheit (z. B. per Telefon oder Computer)
- Verwendung von für die Patienten und das medizinische Personal identisch aussehenden, nummerierten oder kodierten Arzneimitteln/Arzneimittelbehältern
- Verwendung eines seriennummerierten, versiegelten und undurchsichtigen Briefumschlags, der die Gruppenzuteilung beinhaltet

 unklar: Die Angaben der Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung fehlen oder sind ungenügend genau. **nein:** Die Gruppenzuteilung erfolgte nicht verdeckt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:**Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren** **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Es erfolgte ein Matching bzgl. der wichtigen Einflussgrößen und es gibt keine Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse durch weitere Einflussgrößen verzerrt sind.
- Die Gruppen sind entweder im Hinblick auf wichtige Einflussgrößen vergleichbar (siehe Baseline-Charakteristika), oder bestehende größere Unterschiede sind adäquat berücksichtigt worden (z. B. durch adjustierte Auswertung oder Sensitivitätsanalyse).

 unklar: Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau. **nein:** Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen**Patient:** **ja:** Die Patienten waren verblindet. **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben. **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja: Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, die primär behandelnde Person (z. B. Chirurg) zu verblinden, wird hier beurteilt, ob eine angemessene Verblindung der weiteren an der Behandlung beteiligten Personen (z. B. Pflegekräfte) stattgefunden hat.

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

nein: Aus den Angaben geht hervor, dass die behandelnden Personen nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

Falls die Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts von seiner Ausprägung (d. h. vom Resultat) abhängt, können erhebliche Verzerrungen auftreten. Je nach Ergebnis kann die Darstellung unterlassen worden sein (a), mehr oder weniger detailliert (b) oder auch in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt sein (c).

Beispiele zu a und b:

- *Der in der Fallzahlplanung genannte primäre Endpunkt ist nicht / unzureichend im Ergebnisteil aufgeführt.*
- *Es werden (signifikante) Ergebnisse von vorab nicht definierten Endpunkten berichtet.*
- *Nur statistisch signifikante Ergebnisse werden mit Schätzern und Konfidenzintervallen dargestellt.*
- *Lediglich einzelne Items eines im Methodenteil genannten Scores werden berichtet.*

Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter

- *Subgruppen*
- *Zeitpunkte/-räume*
- *Operationalisierungen von Zielkriterien (z. B. Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)*
- *Distanzmaße (z. B. Odds Ratio anstelle der Risikodifferenz)*
- *Cut-off-points bei Dichotomisierung*
- *statistischer Verfahren*

Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisgesteuerten Berichterstattung sollten folgende Punkte – sofern möglich – berücksichtigt werden:

- *Abgleich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).*
- *Abgleich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin.*

Zulässige Gründe sind:

- *erkennbar nicht ergebnisgesteuert, z. B. zu langsame Patientenrekrutierung*
- *Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe*
- *geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben*
- *Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.*
- *Ggf. prüfen, ob „übliche“ Endpunkte nicht berichtet sind.*

Anzumerken ist, dass Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts zu Verzerrungen der Ergebnisse der übrigen Endpunkte führen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, sind Verzerrungen für die anderen Endpunkte möglich. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Verzerrung der anderen Endpunkte; in diesem Fall ist die ergebnisgesteuerte Berichterstattung endpunktspezifisch unter Punkt B.3 (siehe unten) einzutragen. Des Weiteren ist anzumerken, dass die Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen üblicherweise ergebnisabhängig erfolgt (es werden nur Häufungen / Auffälligkeiten berichtet) und dies nicht zur Verzerrung anderer Endpunkte führt.

- ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.
- unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.
- nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrung führen können

z. B.

- zwischen den Gruppen unterschiedliche Begleitbehandlungen außerhalb der zu evaluierenden Strategien
- intransparenter Patientenfluss
- Falls geplante Interimanalysen durchgeführt wurden, so sind folgende Punkte zu beachten:
 - Die Methodik muss exakt beschrieben sein (z. B. alpha spending approach nach O'Brien Fleming, maximale Stichprobengröße, geplante Anzahl und Zeitpunkte der Interimanalysen).
 - Die Resultate (p-Wert, Punkt- und Intervallschätzung) des Endpunktes, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, sollten adjustiert worden sein.
 - Eine Adjustierung sollte auch dann erfolgen, wenn die maximale Fallzahl erreicht wurde.
 - Sind weitere Endpunkte korreliert mit dem Endpunkt, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, so sollten diese ebenfalls adäquat adjustiert werden.

- ja**
- nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte A.1 bis A.5. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

- niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch diese endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

- hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Die folgenden Punkte B.1 bis B.4 dienen der Einschätzung der endpunktspezifischen Aspekte für das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen. Diese Punkte sollten i. d. R. für jeden relevanten Endpunkt separat eingeschätzt werden (ggf. lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, z. B. Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen).

Endpunkt: _____

1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

- ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.
- unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.
- nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Kommen in einer Studie Patienten vor, die die Studie entweder vorzeitig abgebrochen haben oder wegen Protokollverletzung ganz oder teilweise aus der Analyse ausgeschlossen wurden, so sind diese ausreichend genau zu beschreiben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen zu berücksichtigen (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien). Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

- ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.

- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

unklar: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

nein: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

nein: Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

z. B.

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

ja

nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:
