Gemeinsamer Bundesausschuss

Zusammenfassende Dokumentation

über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie:
Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V)
Eliglustat (neues Anwendungsgebiet: Morbus Gaucher Typ 1, ≥ 6 bis < 18 Jahre, ≥ 15 kg KG)

Vom 18. Juni 2025

Inhalt

A. Tragende Gründe und Beschluss 3
1. Rechtsgrundlage **3**
2. Eckpunkte der Entscheidung **4**
3. Bürokratiekostenermittlung **17**
4. Verfahrensablauf **17**
5. Beschluss **19**
6. Veröffentlichung im Bundesanzeiger **27**
B. Bewertungsverfahren 28
1. Bewertungsgrundlagen **28**
2. Bewertungsentscheidung **28**
2.1 Nutzenbewertung **28**
C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens **29**
1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens **30**
2. Ablauf der mündlichen Anhörung **34**
3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen **35**
4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung **35**
5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens **36**
5.1 Stellungnahme der Sanofi-Aventis Deutschland GmbH **36**
5.2 Stellungnahme der Takeda Pharma Vertrieb GmbH & Co. KG **67**
5.3 Stellungnahme des vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. **75**

5.4 Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin e.V. (DGKJ), Gesellschaft für Neuropädiatrie e. V. (GNP), Gesellschaft für angeborene Stoffwechselstörungen e. V. (GfAS)..... 79

D. Anlagen..... 83

1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung 83

A. Tragende Gründe und Beschluss

1. Rechtsgrundlage

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen aller erstattungsfähigen Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen.

Für Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drugs), die nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 zugelassen sind, gilt gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbsatz SGB V der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt. Nachweise zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie müssen nicht vorgelegt werden (§ 35a Absatz 1 Satz 11 2. Halbsatz SGB V). § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbsatz SGB V fingiert somit einen Zusatznutzen für ein zugelassenes Orphan Drug, obschon eine den in § 35a Absatz 1 Satz 3 Nr. 2 und 3 SGB V i.V.m. 5. Kapitel §§ 5 ff. der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) niedergelegten Grundsätzen entsprechende Bewertung des Orphan Drugs nicht durchgeführt worden ist. Unter Angabe der Aussagekraft der Nachweise ist gemäß § 5 Absatz 8 AM-NutzenV nur das Ausmaß des Zusatznutzens zu quantifizieren.

Die aus der gesetzlich angeordneten Bindung an die Zulassung resultierenden Beschränkungen bei der Nutzenbewertung von Orphan Drugs entfallen jedoch, wenn der Umsatz des Arzneimittels mit der gesetzlichen Krankenversicherung zu Apothekenverkaufspreisen sowie außerhalb der vertragsärztlichen Versorgung einschließlich Umsatzsteuer in den letzten zwölf Kalendermonaten einen Betrag von 30 Millionen Euro übersteigt. Dann hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß § 35a Absatz 1 Satz 12 SGB V innerhalb von drei Monaten nach Aufforderung durch den G-BA Nachweise gemäß 5. Kapitel § 5 Absatz 1 bis 6 VerfO, insbesondere zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zu der vom G-BA entsprechend 5. Kapitel § 6 VerfO festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie, zu übermitteln und darin den Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nachzuweisen.

Gemäß § 35a Absatz 2 SGB V entscheidet der G-BA, ob er die Nutzenbewertung selbst durchführt oder das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) beauftragt. Ausgehend von der gesetzlichen Vorgabe in § 35a Absatz 1 Satz 11 SGB V, dass der Zusatznutzen eines Orphan Drug durch die Zulassung als belegt gilt, hat der G-BA in seiner Sitzung vom 15. März 2012 das Verfahren der Nutzenbewertung von Orphan Drugs dahingehend modifiziert, dass bei Orphan Drugs zunächst keine eigenständige Festlegung einer zweckmäßigen Vergleichstherapie mehr durch den G-BA als Grundlage der insoweit allein rechtlich zulässigen Bewertung des Ausmaßes eines gesetzlich zu unterstellenden Zusatznutzens erfolgt. Vielmehr wird ausschließlich auf der Grundlage der Zulassungsstudien das Ausmaß des Zusatznutzens unter Angabe der Aussagekraft der Nachweise durch den G-BA bewertet.

Dementsprechend hat der G-BA in seiner Sitzung am 15. März 2012 den mit Beschluss vom 1. August 2011 erteilten Auftrag an das IQWiG zur Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 2 SGB V in der Weise abgeändert, dass bei Orphan Drugs eine Beauftragung des IQWiG mit der Durchführung einer Nutzenbewertung bei zuvor festgelegter Vergleichstherapie erst dann erfolgt, wenn der Umsatz des betreffenden Arzneimittels die Umsatzschwelle gemäß § 35a Absatz 1 Satz 12 SGB V überschritten hat und damit einer uneingeschränkten Nutzenbewertung unterliegt. Die Bewertung des G-BA ist nach § 35a Absatz 2 SGB V innerhalb von drei Monaten nach dem maßgeblichen Zeitpunkt für die Einreichung der Nachweise abzuschließen und im Internet zu veröffentlichen.

Nach § 35a Absatz 3 SGB V beschließt der G-BA über die Nutzenbewertung innerhalb von drei Monaten nach ihrer Veröffentlichung. Der Beschluss ist im Internet zu veröffentlichen und ist Teil der Arzneimittel-Richtlinie.

2. Eckpunkte der Entscheidung

Der Wirkstoff Eliglustat (Cerdelga) wurde am 1. April 2015 erstmals in der Großen Deutschen Spezialitäten-Taxe (Lauer-Taxe) gelistet.

Am 6. Dezember 2024 hat Eliglustat die Zulassung für ein neues Anwendungsgebiet erhalten, das als größere Änderung des Typs 2 nach Anhang 2 Nummer 2 Buchstabe a der Verordnung (EG) Nummer 1234/2008 der Kommission vom 24. November 2008 über die Prüfung von Änderungen der Zulassungen von Human- und Tierarzneimitteln (ABl. L 334 vom 12.12.2008, Satz 7) eingestuft wird.

Eliglustat zur Behandlung des Morbus Gaucher Typ 1 ist als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 zugelassen.

Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbsatz SGB V gilt der Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt. Das Ausmaß des Zusatznutzens und die Aussagekraft der Nachweise werden auf der Grundlage der Zulassungsstudien durch den G-BA bewertet.

Der pharmazeutische Unternehmer hat fristgerecht am 20. Dezember 2024, d.h. spätestens innerhalb von vier Wochen nach der Unterrichtung des pharmazeutischen Unternehmers über die Genehmigung für ein neues Anwendungsgebiet, ein Dossier gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 2 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 2 der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA zum Wirkstoff Eliglustat mit dem neuen Anwendungsgebiet „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“ eingereicht.

Der G-BA hat die Nutzenbewertung durchgeführt und das IQWiG mit der Bewertung der Angaben des pharmazeutischen Unternehmers in Modul 3 des Dossiers zu Therapiekosten und Patientenzahlen beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 1. April 2025 zusammen mit der Bewertung des IQWiG auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seinen Beschluss auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom G-BA durchgeführten Dossierbewertung, der vom IQWiG erstellten Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen (IQWiG G12-01) und der im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen sowie des vom G-BA erstellten Amendments zur Nutzenbewertung getroffen.

Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die für die Zulassung relevanten Studien nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Satz 1 Nummer 1 bis 4 VerfO festgelegten Kriterien in Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden[1] wurde in der Nutzenbewertung von Eliglustat nicht abgestellt.

1 Allgemeine Methoden, Version 7.0 vom 19.09.2023. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels

2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Eliglustat (Cerdelga) gemäß Fachinformation

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.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 18. Juni 2025):

siehe zugelassenes Anwendungsgebiet

2.1.2 Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Eliglustat wie folgt bewertet:

Kinder und Jugendliche ab 6 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 15 kg mit Morbus Gaucher Typ 1 (GD1), die mit einer Enzymersatztherapie stabilisiert und die in Bezug auf Cytochrom-P450 Typ 2D6 (CYP2D6) langsame (PMs), intermediäre (IMs) oder schnelle Metabolisierer (EMs) sind

Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zulässt.

Begründung:

Für die Nutzenbewertung legt der pharmazeutische Unternehmer Ergebnisse der Studie ELIKIDS vor. Hierbei handelt es sich um eine multizentrische, offene, nicht-kontrollierte und nicht-randomisierte Phase-III-Studie zur Untersuchung der Sicherheit, Wirksamkeit und Pharmakokinetik von Eliglustat.

In die Studie wurden insgesamt 57 Patientinnen und Patienten im Alter von ≥ 2 bis < 18 Jahren mit einem Körpergewicht von > 10 kg mit der klinischen Diagnose eines Morbus Gaucher Typ 1 (GD1) oder Typ 3 (GD3) eingeschlossen.

Die Studienpopulation war in zwei Kohorten unterteilt: In die für die vorliegende Nutzenbewertung relevante Kohorte 1 der Studie wurden 51 Patientinnen und Patienten (hiervon 46 mit GD1 und 5 mit GD3) eingeschlossen, die seit mindestens 24 Monaten eine Enzymersatztherapie (ERT) erhielten und keine schweren klinischen GD-bedingten Manifestationen (definiert anhand von definierten Kriterien auf Basis des Hämoglobinwertes, der Thrombozytenzahl, des Milz- und Lebervolumens sowie der Abwesenheit von GD-bedingten Lungen- und Knochenerkrankungen) aufwiesen. Gemäß zugelassenem Anwendungsgebiet soll Eliglustat bei Patientinnen und Patienten mit GD1, die mit einer ERT stabilisiert sind, eingesetzt werden. In der Fachinformation sind jedoch keine konkretisierenden Vorgaben bzgl. einer Definition des gemäß Zulassung vorausgesetzten stabilen Verlaufes unter einer ERT enthalten.

Da insgesamt nur ein geringer Anteil der in Kohorte 1 eingeschlossenen Patientinnen und Patienten in Bezug auf das Alter von < 6 Jahren (3 Patientinnen und Patienten entsprechend 6 Prozent) bzw. in Bezug auf den GD-Typ 3 (5 Patientinnen und Patienten entsprechend 10 Prozent) von der Zielpopulation des zugelassenen Anwendungsgebietes abweichen, werden vorliegend die Ergebnisse der Gesamtpopulation der Kohorte 1 herangezogen. Einschränkend ist weiterhin zu erwähnen, dass in die Studie ELIKIDS insgesamt nur jeweils eine bzw. ein CYP2D6 PM bzw. IM eingeschlossen wurde, wodurch nur wenige Ergebnisse zu dieser vom zugelassenen Anwendungsgebiet umfassten Teilpopulation vorliegen.

In Kohorte 2 wurden 6 Patientinnen und Patienten eingeschlossen, die trotz Behandlung mit einer ERT seit mindestens 36 Monaten präspezifizierte schwere klinische GD-bedingte Manifestationen aufwiesen. Diese Patientinnen und Patienten erhielten im Laufe der Studie Eliglustat in Kombination mit Imiglucerase. In Übereinstimmung mit der Einschätzung des pharmazeutischen Unternehmers im Dossier werden für die vorliegende Nutzenbewertung lediglich die Ergebnisse für die Kohorte 1 als relevant erachtet, da die Kohorte 2 durch das Vorliegen von schweren Krankheitsmanifestationen unter ERT nicht als „stabilisiert" eingeschätzt wird und somit nicht der vom zugelassenen Anwendungsgebiet umfassten Zielpopulation entspricht.

Nach dem Screening folgte die Hauptbehandlungsphase (HBP) bis Woche 52 und eine anschließende Langzeitbehandlungsphase (LBP) bis Woche 104 mit optionalem Übergang in eine Extensionsphase bis maximal Woche 364. Während der HBP und LBP erhielten die Patientinnen und Patienten der Kohorte 1 Eliglustat.
Im Falle einer klinischen Verschlechterung nach präspezifizierten Kriterien war ein Wechsel auf eine Rettungstherapie mit Imiglucerase möglich, wobei die Studienteilnahme und Weiterbeobachtung auch nach dem Wechsel auf eine Rettungstherapie fortzuführen waren. Insgesamt erhielten 3 Patientinnen und Patienten im Rahmen der HBP und 3 Patientinnen und Patienten im Rahmen der LBP eine Rettungstherapie. Begleitmedikationen, z.B. Analgetika, konnten im Rahmen der Studie ebenfalls zum Einsatz kommen.

Die primäre Analyse war zu Woche 52 nach dem Ende der HBP vorgesehen. Im Dossier wurde der Datenschnitt vom 21. Juni 2023 vorgelegt. Zu diesem Zeitpunkt hatten 48 Patientinnen und Patienten die HBP abgeschlossen und 3 Patientinnen und Patienten die HBP vorzeitig abgebrochen; die LBP hatten 38 Patientinnen und Patienten abgeschlossen und eine Patientin oder ein Patient vorzeitig abgebrochen. Vorliegend werden angesichts der zu Woche 104 nicht vollständig erreichten Datenreife die Ergebnisse zu Woche 52 herangezogen; die Ergebnisse zu Woche 104 werden ergänzend dargestellt. Zu den Endpunkten Lebensqualität und Fatigue mittels Pediatric Quality of Life Inventory (PedsQL) bzw. PedsQL Fatigue lagen die Rücklaufquoten zu Woche 104 allerdings bei jeweils nur 60,8 Prozent der Gesamtstudienpopulation, sodass die entsprechenden Ergebnisse nicht dargestellt werden.

Als primäre Endpunkte wurden Parameter der Pharmakokinetik und unerwünschte Ereignisse erhoben.

zum Dosierungsschema in der Studie ELIKIDS

Das initial vorgesehene Dosierungsschema für EMs und IMs mit einem Körpergewicht von 15 bis < 25 kg und 25 bis < 50 kg wurde im Verlauf der Studie als nicht geeignet bewertet, um die Zielexposition von Eliglustat zu erreichen. Da in der Folge das Dosierungsschema für die insgesamt 22 Patientinnen und Patienten der betroffenen Studienteilpopulation im Laufe der Studie durch Dosiserhöhung angepasst wurde und keine weiteren Angaben zur Anzahl und zum Zeitpunkt der Dosisanpassungen während der Studie vorliegen, ist unklar, über welchen Zeitraum die betroffenen Patientinnen und Patienten mit einer zulassungskonformen Dosis von Eliglustat im Rahmen der Studie behandelt wurden. Eine weitere Abweichung von der Zulassung ergibt sich darüber hinaus durch den Einsatz einer oralen Suspensionslösung (statt Hartkapseln) bei 4 Patientinnen und Patienten (entsprechend einem Anteil von 8 % der Gesamtstudienpopulation) im Rahmen der Studie.

Ergebnisse der Studie ELIKIDS zu Woche 52

Mortalität

Todesfälle wurden im Rahmen der Sicherheitserhebung erfasst. Bis zum Datenschnitt vom 21. Juni 2023 traten keine Todesfälle auf.

Aufgrund des einarmigen Studiendesigns ist eine vergleichende Bewertung der Daten nicht möglich; es kann keine Aussage zum Ausmaß des Zusatznutzens auf Basis des Endpunktes Mortalität getroffen werden.

Morbidität

Knochenschmerzen

Der Endpunkt Knochenschmerzen wurde im Rahmen der Studie ELIKIDS anhand einer patientenberichteten Frage nach der Intensität der Knochenschmerzen in den letzten 4 Wochen mit 6 vorgegebenen Antwortmöglichkeiten erhoben.

Zu Beginn der Studie hatten 96 % der Patientinnen und Patienten keine Schmerzen und 4 % sehr leichte Schmerzen. Nach 52 Wochen waren weiterhin 90 % der Patientinnen und Patienten schmerzfrei, während 4 % sehr leichte und 6 % leichte Schmerzen berichteten.

Während der Studie wurden sowohl Analgetika als auch topische Produkte für Gelenk- und Muskelschmerzen bei jeweils 45 % der Patientinnen und Patienten eingesetzt, was die Ergebnisse des Endpunktes verzerren kann.

Aufgrund des einarmigen Studiendesigns ist eine vergleichende Bewertung der Daten nicht möglich; es kann keine Aussage zum Ausmaß des Zusatznutzens auf Basis des Endpunktes Knochenschmerzen getroffen werden.

Fatigue mittels Pediatric Quality of Life Inventory Multidimensional Fatigue Scale (PedsQL Fatigue)

Bei der PedsQL Fatigue handelt es sich um ein Zusatzmodul zum PedsQL zur Erfassung der Fatigue, für das unterschiedliche Versionen je nach Alter und Vorliegen eines Kind- oder Elternberichtes existieren. Es sind Werte von 0 bis 100 erreichbar; höhere Werte deuten auf eine geringere Belastung durch Fatigue hin.

Für die Nutzenbewertung werden die auf Selbstberichten basierenden Auswertungen herangezogen, die für Patientinnen und Patienten ab 5 Jahren verfügbar sind. In Abweichung von 51 Patientinnen und Patienten der Gesamtpopulation wurden 47 Patientinnen und Patienten zum PedsQL Fatigue und Generic Core Scales bzw. 49 Patientinnen und Patienten zum PedsQL Pediatric Pain (siehe unten) befragt. Angaben zu den Gründen für die unvollständige Erhebung sind dem Dossier nicht zu entnehmen. Insgesamt liegen Ergebnisse für 46 Patientinnen und Patienten zum PedsQL Fatigue vor.

Zu Baseline lag der Mittelwert bei 76,6 Punkten und zu Woche 52 bei 75,4 Punkten. Es zeigten sich somit keine ausgeprägten numerischen Veränderungen im Laufe der Studie.

In Bezug auf die Veränderung gegenüber Baseline kann den Studienunterlagen keine konkrete Berechnungsmethode entnommen werden. Dies gilt auch für alle nachfolgend dargestellten Endpunkte der Kategorien Morbidität und Lebensqualität.

Aufgrund des einarmigen Studiendesigns ist eine vergleichende Bewertung der Daten nicht möglich; es kann keine Aussage zum Ausmaß des Zusatznutzens auf Basis des Endpunktes Fatigue getroffen werden.

Schmerzen mittels Pediatric Quality of Life Inventory (PedsQL) Pediatric Pain Questionnaire

Der PedsQL Pediatric Pain erfragt das Ausmaß der aktuellen Schmerzen („akuter Schmerz“) und der stärksten Schmerzen in den letzten 7 Tagen sowie die Schmerzlokalisation. Die ersten beiden Items werden anhand einer visuellen Analogskala (VAS) von 0 (nicht schmerzhaft/keine Schmerzen) bis 100 (sehr schmerzhaft/starke Schmerzen) erhoben.

Analog zum PedsQL Fatigue werden die auf Selbstberichten basierenden Auswertungen für die Endpunkte „akuter Schmerz“ und „stärkster Schmerz der letzten 7 Tage“ herangezogen; es liegen jeweils Ergebnisse für 49 Patientinnen und Patienten vor.

Für den aktuellen Schmerz lag der Mittelwert bei Baseline bei 9,1 Punkten und zu Woche 52 bei 10,0 Punkten. Die Mittelwerte für den stärksten Schmerz der letzten 7 Tage betrugen zu Baseline 13,2 Punkte und zu Woche 52 14,7 Punkte. Es zeigten sich somit keine ausgeprägten numerischen Veränderungen im Laufe der Studie.

Aufgrund des einarmigen Studiendesigns ist eine vergleichende Bewertung der Daten nicht möglich; es kann keine Aussage zum Ausmaß des Zusatznutzens auf Basis der Endpunkte „akuter Schmerz“ und „stärkster Schmerz der letzten 7 Tage“ getroffen werden.

Milzvolumen

In der Studie ELIKIDS wurde das Milzvolumen mittels abdominaler Magnetresonanztomographie (MRT) erhoben. Die Auswertung des Milzvolumens erfolgte durch die Berechnung des „Multiples of Normal“ (MN), in welches das individuelle Körpergewicht eingeht.

Es liegen Auswertungen für 46 Patientinnen und Patienten vor. Zu Baseline betrug der Durchschnittswert in MN 3,35, zu Woche 52 3,25. Insgesamt blieb das Milzvolumen im Laufe der Studie somit weitestgehend stabil.

Eine langanhaltende Verringerung des pathologisch erhöhten Milzvolumens verbunden mit einer für Patientinnen bzw. Patienten spürbaren Abnahme beeinträchtigender Krankheitssymptome und Verbesserung der Lebensqualität wird als patientenrelevant erachtet. Eine langanhaltende Verringerung des pathologisch erhöhten Milzvolumens ist im vorliegenden Anwendungsgebiet patientenrelevant aufgrund des Risikos einer Splenektomie und der Gefahr einer Milzruptur.

Allerdings ist vorliegend eine vergleichende Bewertung der Daten aufgrund des einarmigen Studiendesigns nicht möglich. Es kann keine Aussage zum Ausmaß des Zusatznutzens auf Basis des Endpunktes Milzvolumen getroffen werden.

Körpergewicht und Körpergröße

Anthropometrische Parameter werden insbesondere bei Kindern mit charakteristischen, krankheitsbedingten Wachstumsstörungen als patientenrelevante Morbiditätsparameter eingeschätzt. Dabei sind Angaben, welche für Alter und Geschlecht adjustiert wurden, gegenüber absoluten Werten bevorzugt heranzuziehen.

Zum Endpunkt Körpergewicht liegen lediglich Ergebnisse in kg vor, die nicht für Alter und Geschlecht adjustiert wurden.

Zur Körpergröße liegen nach Geschlecht getrennte Auswertungen vor, die gemäß den Angaben des pharmazeutischen Unternehmers im Stellungnahmeverfahren anhand von Referenzdaten der Weltgesundheitsorganisation (WHO) standardisiert wurden. Für beide Geschlechter ist zu Baseline und zu Woche 52 allerdings ein ungewöhnlich hoher maximaler z-Score angegeben, welcher auf einen Berechnungsfehler hindeuten könnte. Wie bereits

dargelegt, kann den Studienunterlagen in Bezug auf die Veränderung gegenüber Baseline zudem keine konkrete Berechnungsmethode entnommen werden.

Darüber hinaus weisen die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Angaben Unsicherheiten in Bezug auf die Operationalisierung auf. Das Dossier enthält keine konkreten Angaben zur Durchführung der Erhebung von Körpermaßen im Rahmen der Studie. Es bleibt beispielsweise unklar, ob pro Erhebungszeitpunkt lediglich eine Messung erfolgte oder ob mehrere Messungen stattfanden, die anschließend gemittelt wurden.

Vor dem Hintergrund der beschriebenen Limitationen werden die Daten zu Körpergewicht und Körpergröße vorliegend nicht herangezogen.

Mobilität

Der Endpunkt Mobilität wird grundsätzlich als patientenrelevant im vorliegenden Anwendungsgebiet erachtet.

Allerdings liegen auf Basis des Dossiers und unter Berücksichtigung des Stellungnahmeverfahrens zum Teil widersprüchliche Angaben zur Operationalisierung des Endpunktes vor. Es kann nicht abschließend nachvollzogen werden, ob die Erhebung des Mobilitätsstatus auf einer Selbstbeurteilung durch die Patientinnen und Patienten oder auf einer prüfärztlichen Fremdbeurteilung basiert und ob eine standardisierte Fragestellung verwendet wurde. Aufgrund der unzureichend spezifizierten Angaben ist auch der Bezugszeitraum nicht eindeutig ersichtlich. Insgesamt kann nicht sicher von einer uneingeschränkten Vergleichbarkeit der einzelnen Erhebungen ausgegangen werden. Auch die Validität kann aufgrund der Unklarheiten in Bezug auf die Operationalisierung nicht beurteilt werden.

Vor dem Hintergrund der genannten Limitationen werden die Auswertungen zum Endpunkt Mobilität vorliegend nicht herangezogen.

<u>Lebensqualität</u>

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde mittels des Pediatric Quality of Life Inventory (PedsQL) erhoben.

Das Modul Generic Core Scales erfragt physische, emotionale und soziale Aspekte und wird vorliegend als geeignet im Rahmen der Kategorie Lebensqualität erachtet. Für den Fragebogen existieren unterschiedliche Versionen je nach Alter und Vorliegen eines Kind- oder Elternberichtes. Es sind Werte von 0 bis 100 erreichbar; höhere Werte deuten auf eine höhere Lebensqualität hin.
Das Family Impact Modul hingegen erfasst Auswirkungen chronischer Erkrankungen auf die Angehörigen und findet vor dem Hintergrund der fehlenden Patientenrelevanz keine Berücksichtigung.

Analog zum PedsQL Fatigue und Pediatric Pain werden vorliegend die auf Selbstberichten basierenden Auswertungen herangezogen; es liegen Ergebnisse für 46 Patientinnen und Patienten vor.

Zu Baseline lag der Mittelwert bei 80,3 Punkten und zu Woche 52 bei 79,5 Punkten. Es zeigten sich somit keine ausgeprägten numerischen Veränderungen im Laufe der Studie.

Aufgrund des einarmigen Studiendesigns ist eine vergleichende Bewertung der Daten nicht möglich; es kann keine Aussage zum Ausmaß des Zusatznutzens für die Kategorie Lebensqualität getroffen werden.

Nebenwirkungen

Neben Parametern der Pharmakokinetik wurden Nebenwirkungen als primäre Endpunkte der Studie ELIKIDS erfasst. Die vorliegenden Auswertungen umfassen nur unerwünschte Ereignisse (UE), die unter einer Behandlung mit Eliglustat im Rahmen der Studie auftraten. UE nach dem Wechsel auf die Rettungstherapie sind in der Darstellung nicht erfasst. Die Ergebnisse beziehen sich auf den Erhebungszeitraum bis zum Datenschnitt vom 21. Juni 2023.

Bei 4 Patientinnen und Patienten (8 %) trat ein schweres UE auf; 5 Patientinnen und Patienten (10 %) erlitten ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (SUE) und 7 Patientinnen und Patienten (14 %) ein UE, das zum Abbruch der Studienmedikation führte.

Aufgrund des einarmigen Studiendesigns ist eine vergleichende Bewertung der Daten nicht möglich; es kann keine Aussage zum Ausmaß des Zusatznutzens für die Kategorie Nebenwirkungen getroffen werden.

Gesamtbewertung

Der Nutzenbewertung von Eliglustat zur Behandlung von Kindern und Jugendlichen ab 6 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 15 kg mit Morbus Gaucher Typ 1, die mit einer Enzymersatztherapie stabilisiert und die in Bezug auf Cytochrom-P450 Typ 2D6 (CYP2D6) langsame (PMs), intermediäre (IMs) oder schnelle Metabolisierer (EMs) sind, werden Ergebnisse der einarmigen Studie ELIKIDS zugrunde gelegt.

Es liegen Ergebnisse zur Mortalität, zum Gesundheitszustand, zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität und zu Nebenwirkungen vor. Aufgrund des einarmigen Studiendesigns lassen sich keine vergleichenden Aussagen treffen, sodass auf Basis der vorgelegten Daten eine Quantifizierung des Ausmaßes des Zusatznutzens nicht möglich ist.

In der Gesamtbewertung der vorliegenden Ergebnisse stuft der G-BA das Ausmaß des Zusatznutzens von Eliglustat zur Behandlung von Kindern und Jugendlichen ab 6 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 15 kg mit Morbus Gaucher Typ 1, die mit einer Enzymersatztherapie stabilisiert und die in Bezug auf Cytochrom-P450 Typ 2D6 langsame, intermediäre oder schnelle Metabolisierer sind, als nicht quantifizierbar ein, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zulässt.

Aussagekraft der Nachweise

Der vorliegenden Nutzenbewertung liegen einarmige Daten zugrunde. Das Verzerrungspotenzial wird vor dem Hintergrund des fehlenden Vergleiches auf Studien- und Endpunktebene als hoch eingeschätzt. Darüber hinaus weist die Studie weitere Limitationen auf, insbesondere durch Abweichungen von der Zulassung in Bezug auf die Studienpopulation sowie auf die in der Studie eingesetzte Dosierung von Eliglustat in Hinblick auf die Anpassung des Dosierungsschemas im Laufe der Studie bei einer Studienteilpopulation.

Die Aussagekraft der Nachweise wird zusammenfassend als „Anhaltspunkt“ eingestuft.

2.1.3 Kurzfassung der Bewertung

Vorliegend handelt es sich um die Nutzenbewertung eines neuen Anwendungsgebietes für den Wirkstoff Eliglustat. Das Arzneimittel Cerdelga wurde als Orphan Drug zugelassen. Das vorliegend bewertete Anwendungsgebiet lautet: „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."

Für die Nutzenbewertung legt der pharmazeutische Unternehmer Ergebnisse der multizentrischen, einarmigen, offenen Phase-III-Studie ELIKIDS zur Untersuchung der Sicherheit, Pharmakokinetik und Wirksamkeit von Eliglustat bei Kindern und Jugendlichen mit Morbus Gaucher Typ 1 vor.

Aufgrund des einarmigen Studiendesigns der Studie ELIKIDS lassen sich auf Basis der vorgelegten Ergebnisse keine Aussagen zum Ausmaß des Zusatznutzens ableiten. Darüber hinaus weist die Studie weitere Limitationen auf, insbesondere durch Abweichungen von der Zulassung in Bezug auf die Studienpopulation und die in der Studie eingesetzte Dosierung von Eliglustat.

In der Gesamtschau wird ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen von Eliglustat zur Behandlung von Kindern und Jugendlichen ab 6 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 15 kg mit Morbus Gaucher Typ 1, die mit einer Enzymersatztherapie stabilisiert und die in Bezug auf Cytochrom-P450 Typ 2D6 langsame, intermediäre oder schnelle Metabolisierer sind, festgestellt, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zulässt.

2.2 Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Bei den Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).

Dem Beschluss werden die Angaben zu den Patientenzahlen aus dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers zugrunde gelegt. Diese basieren auf einer Ermittlung der Anzahl von pädiatrischen Patientinnen und Patienten mit Morbus Gaucher Typ 1 (GD1) in Deutschland anhand u.a. von Ergebnissen einer im Jahr 2021 in Gaucher-Zentren durchgeführten Umfrage (Untergrenze) und einer 2012 bis 2013 bei der European Gaucher Alliance (heute International Gaucher Alliance) durchgeführten Umfrage (Obergrenze). In weiteren Schritten werden die Anteile der Patientinnen und Patienten im Alter von 6 bis 17 Jahren sowie derjenigen, die CYP2D6 PMs, IMs oder EMs sind, ermittelt.

Limitationen dieser Herangehensweise ergeben sich durch Unsicherheiten in Bezug auf die zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten mit GD1 herangezogene Datengrundlage. Insgesamt sind die Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit Unsicherheiten behaftet.

2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Cerdelga (Wirkstoff: Eliglustat) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 15. Mai 2025):

https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/cerdelga-epar-product-information_de.pdf

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Eliglustat sollte durch in der Therapie von Patientinnen und Patienten mit Morbus Gaucher erfahrene Fachärztinnen und Fachärzte erfolgen.

Vor Beginn einer Behandlung mit Eliglustat muss bei den Patientinnen und Patienten eine CYP2D6-Genotypisierung vorgenommen werden, um den CYP2D6-Metabolisierungsstatus zu bestimmen. Eliglustat sollte bei Patientinnen und Patienten, die in Bezug auf CYP2D6 ultraschnelle Metabolisierer sind (ultra-rapid metabolisers, URMs), oder bei Patientinnen und Patienten mit unklarem Metabolisierungstyp nicht angewendet werden.

Gemäß den Vorgaben der EMA hinsichtlich zusätzlicher Maßnahmen zur Risikominimierung ist seitens des pharmazeutischen Unternehmers Schulungsmaterial, welches Informationen für medizinisches Fachpersonal und für Patientinnen und Patienten einschließlich eines Therapiepasses enthält, zur Verfügung zu stellen.

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 1. Juni 2025).

Behandlungsdauer:
Ist in der Fachinformation keine maximale Therapiedauer angegeben, wird als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr (365 Tage) angenommen, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich und/oder durchschnittlich kürzer ist. Für die Berechnung der „Anzahl Behandlungen/Patient/Jahr“, Zeitintervalle zwischen einzelnen Behandlungen und für die maximale Therapiedauer, sofern in der Fachinformation angegeben, wird die Zeiteinheit „Tage“ verwendet.

Bezeichnung der Therapie	Behandlungs-modus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungs-dauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungs-tage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Eliglustat	kontinuierlich, 1 - 2 x täglich	365,0	1	365,0

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behand-lungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behand-lungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchschnitts-verbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Kinder und Jugendliche ab 6 Jahren mit einem Körpergewicht ≥ 25 kg; EMs und IMs					
Eliglustat	84 mg	168 mg	2 x 84 mg	365,0	730 x 84 mg
Kinder und Jugendliche ab 6 Jahren mit einem Körpergewicht ≥ 50 kg; PMs					
Eliglustat	84 mg	84 mg	1 x 84 mg	365,0	365 x 84 mg
Kinder und Jugendliche ab 6 Jahren mit einem Körpergewicht ≥ 25 bis < 50 kg; PMs					
Eliglustat	42 mg	42 mg	2 x 21 mg	365,0	730 x 21 mg

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behand-lungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behand-lungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchschnitts-verbrauch nach Wirkstärke
Kinder und Jugendliche ab 6 Jahren mit einem Körpergewicht ≥ 15 bis < 25 kg; EMs und IMs					
Eliglustat	42 mg	84 mg	4 x 21 mg	365,0	1 460 x 21 mg
Kinder und Jugendliche ab 6 Jahren mit einem Körpergewicht ≥ 15 bis < 25 kg; PMs					
Eliglustat	21 mg	21 mg	1 x 21 mg	365,0	365 x 21 mg

Kosten:
Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 und § 130a SGB V erhoben. Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten wurde zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Packungen nach Wirkstärke ermittelt. Mit der Anzahl an Packungen nach Wirkstärke wurden dann die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, berechnet. Sofern Festbeträge in der Kostendarstellung abgebildet wurden, stellen diese ggf. nicht die günstigste verfügbare Alternative dar.

Da das Arzneimittel Cerdelga® mit dem Wirkstoff Eliglustat derzeit nicht in einer Wirkstärke von 21 mg in Deutschland verfügbar ist, sind die Kosten hierfür nicht bezifferbar.

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Packungs-größe	Kosten (Apotheken abgabe-preis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschrie-bener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Eliglustat 84 mg	196 HKP	88 912,50 €	1,77 €	0,00 €	88 910,73 €
Eliglustat 21 mg	nicht bezifferbar				
Abkürzungen: HKP = Hartkapseln					

Stand Lauer-Taxe: 1. Juni 2025

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:
Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels entsprechend der Fachinformation regelhaft Kosten bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen entstehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.
Ärztliche Behandlungskosten, ärztliche Honorarleistungen, sowie für Routineuntersuchungen (z.B. regelhafte Laborleistungen wie Blutbilduntersuchungen) anfallende Kosten, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, werden nicht abgebildet.

Gemäß der Fachinformation von Cerdelga® ist bei allen Patientinnen und Patienten vor

Beginn der Behandlung mit Eliglustat eine CYP2D6-Genotypisierung zur Bestimmung des Metabolisierungsstatus durchzuführen. Für die Kostendarstellung wird diese entsprechend als zusätzlich notwendige GKV-Leistung berücksichtigt.

Bezeichnung der Therapie	Bezeichnung der Leistung	Anzahl	Kosten pro Einheit	Kosten pro Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel				
Eliglustat	Genotypisierung zur Bestimmung des CYP2D6-Metabolisierungsstatus			
	GOP 32865	1	308,50 €	308,50 €

2.5 Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können

Gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 benennt der G-BA alle Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, die aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden können.

Grundlagen auf Seiten des bewerteten Arzneimittels

Eine Benennung gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfordert, dass auf Basis der Fachinformation für das bewertete Arzneimittel geprüft wird, ob dieses in einer Kombinationstherapie mit anderen Arzneimitteln im bewerteten Anwendungsgebiet eingesetzt werden kann. Die Prüfung erfolgt im ersten Schritt auf Grundlage aller Abschnitte der aktuell gültigen Fachinformation für das bewertete Arzneimittel.

Sofern das bewertete Arzneimittel im Anwendungsgebiet des Beschlusses (bewertetes Anwendungsgebiet) einen Wirkstoff oder eine fixe Kombination von Wirkstoffen enthält und ausschließlich zum Einsatz in Monotherapie zugelassen ist, kommt eine Kombinationstherapie aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung nicht in Betracht, weshalb keine Benennung erfolgt.

Eine Benennung kommt ebenfalls nicht in Betracht, sofern der G-BA für das bewertete Arzneimittel gemäß § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V eine Freistellung als Reserveantibiotikum beschlossen hat. Hat der G-BA eine Freistellung für ein Reserveantibiotikum nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V beschlossen, gilt der Zusatznutzen als belegt; das Ausmaß des Zusatznutzens und seine therapeutische Bedeutung sind vom G-BA nicht zu bewerten. Aufgrund des fehlenden Bewertungsauftrags des G-BA nach Beschluss über eine Freistellung nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V im Hinblick auf das Ausmaß des Zusatznutzens und die therapeutische Bedeutung des zu bewertenden Reserveantibiotikums besteht durch die verfahrensrechtliche Privilegierung der pharmazeutischen Unternehmer eine Limitation dahingehend, dass für freigestellte Reserveantibiotika weder der Nachweis eines bestehenden noch eines erwartbaren mindestens beträchtlichen Zusatznutzens in den Verfahren nach § 35a Absatz 1 oder 6 SGB V bzw. § 35a Absatz 1d SGB V möglich ist. Die verfahrensrechtliche Privilegierung der nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V freigestellten Reserveantibiotika muss daher, um Wertungswidersprüche zu vermeiden, auch auf der Ebene der Benennung nach § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V berücksichtigt werden.

Hinsichtlich der weiteren Prüfschritte wird zwischen einer „bestimmten“ oder „unbestimmten“ Kombination differenziert, die gegebenenfalls auch die Grundlage für eine Benennung darstellt.

Dabei liegt eine „bestimmte Kombination“ vor, wenn konkret ein oder mehrere einzelne Wirkstoffe genannt werden, die in Kombination mit dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet eingesetzt werden können.

Eine „unbestimmte Kombination“ liegt vor, wenn zwar Angaben zu einer Kombinationstherapie vorhanden sind, jedoch keine konkreten Wirkstoffe genannt werden. Eine unbestimmte Kombination kann vorliegen, wenn in den Angaben zu einer Kombinationstherapie

- eine Wirkstoffklasse oder -gruppe genannt wird, aus welcher einzelne, nicht näher konkretisierte Wirkstoffe in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können oder
- keine Wirkstoffe, Wirkstoffklassen oder -gruppen genannt werden, jedoch das bewertete Arzneimittel zusätzlich zu einer, in der jeweiligen Fachinformation näher beschriebenen therapeutischen Anwendung, für die jedoch keine Angaben zu Wirkstoffen im Rahmen dieser therapeutischen Anwendung aus der Fachinformation hervorgehen, angewendet wird.

Kombinationspartner

Der Kombinationspartner ist ein Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, das in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden kann.

Damit ein Arzneimittel als Kombinationspartner in Betracht kommen kann, muss es zum Beschlussdatum des vorliegenden Beschlusses als Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gemäß § 2 Absatz 1 AM-NutzenV i.V.m den entsprechenden Regelungen im 5. Kapitel VerfO des G-BA einzuordnen sein. Zudem muss das Arzneimittel in dem bewerteten Anwendungsgebiet zugelassen sein, wobei eine Zulassung nur für ein Teilgebiet des bewerteten Anwendungsgebiets ausreichend ist.

Auf der Grundlage einer „unbestimmten Kombination“ muss der Kombinationspartner den Angaben zu der Wirkstoffklasse oder -gruppe oder der therapeutischen Anwendung laut Fachinformation des bewerteten Arzneimittels im bewerteten Anwendungsgebiet zuzuordnen sein, wobei für die Definition einer Wirkstoffgruppe die entsprechenden Angaben in der Fachinformation des bewerteten Arzneimittels zugrunde gelegt werden.

Zudem dürfen auf Seiten des Kombinationspartners keine Ausschlussgründe für eine Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel vorliegen, insbesondere keine ausschließliche Zulassung als Monotherapie.

Zudem wird auf Grundlage aller Abschnitte der aktuell gültigen Fachinformation des in Betracht kommenden Kombinationspartners geprüft, ob Angaben enthalten sind, nach denen ein Einsatz in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet im zulassungsrechtlichen Sinn ausgeschlossen ist. Entsprechende Angaben können beispielsweise Dosierungsangaben oder Warnhinweise sein. Für den Fall, dass das Arzneimittel im Rahmen einer bestimmten oder unbestimmten Kombination angewendet wird, welche das bewertete Arzneimittel nicht umfasst, so ist eine Kombination mit dem bewerteten Arzneimittel ausgeschlossen.

Darüber hinaus dürfen auf Seiten des bewerteten Arzneimittels laut dessen Fachinformation keine spezifischen Angaben enthalten sein, die einen Einsatz in Kombinationstherapie mit dem in Betracht kommenden Kombinationspartner im bewerteten Anwendungsgebiet im zulassungsrechtlichen Sinn ausschließen.

Nicht als Kombinationspartner in Betracht kommen Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für die der G-BA gemäß § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V eine Freistellung als Reserveantibiotikum beschlossen hat. Die verfahrensrechtliche Privilegierung der nach § 35a Absatz 1c Satz 1

SGB V freigestellten Reserveantibiotika gilt auch für das als Kombinationspartner in Betracht kommende Arzneimittel entsprechend.

Benennung

Die Arzneimittel, welche als Kombinationspartner nach den voranstehenden Prüfungspunkten bestimmt worden sind, werden durch Angabe des jeweiligen Wirkstoffes und des Handelsnamens benannt. Die Benennung kann mehrere Wirkstoffe umfassen, sofern mehrere Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen in derselben Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können oder aber unterschiedliche Kombinationen mit verschiedenen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen der Benennung zugrunde liegen.

Sofern der vorliegende Beschluss zu dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet mehrere Patientengruppen enthält, erfolgt die Benennung von Kombinationspartnern für jede einzelne Patientengruppe gesondert.

Ausnahme von der Benennung

Von der Benennung wurden Kombinationstherapien ausgenommen, für die – patientengruppenbezogen - ein beträchtlicher oder erheblicher Zusatznutzen in einem Beschluss nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V festgestellt worden ist oder nach § 35a Absatz 1d Satz 1 SGB V festgestellt wurde, dass die Kombination einen mindestens beträchtlichen Zusatznutzen erwarten lässt. Dabei muss die Kombinationstherapie, die von der Benennung ausgenommen wird, in der Regel identisch sein mit der Kombinationstherapie, die den voranstehenden Feststellungen zugrunde lag.

Bei Benennungen auf der Grundlage von unbestimmten Kombinationen werden nur jene Kombinationspartner aufgrund eines Beschlusses nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V für das bewertete Arzneimittel, in dem ein beträchtlicher oder erheblicher Zusatznutzen festgestellt worden war, von der Benennung ausgenommen, die zum Zeitpunkt dieses Beschlusses zugelassen waren.

Rechtswirkungen der Benennung

Die Benennung von Kombinationen erfolgt gemäß den gesetzlichen Vorgaben nach § 35a Absatz 3 Satz 4 und dient ausschließlich der Umsetzung des Kombinationsabschlages nach § 130e SGB V zwischen Krankenkassen und pharmazeutischen Unternehmern. Mit der Benennung ist keine Aussage dahingehend verbunden, inwieweit eine Therapie mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Kombination mit benannten Arzneimitteln dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse entspricht. Die Prüfung wurde ausschließlich auf Grundlage der arzneimittelzulassungsrechtlichen Möglichkeit eines Einsatzes der Arzneimittel in Kombinationstherapie im bewerteten Anwendungsgebiet auf der Grundlage von Fachinformationen vorgenommen; der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse oder die Anwendung der Arzneimittel in der Versorgungsrealität waren aufgrund des fehlenden Bewertungsauftrages des G-BA im Rahmen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V nicht Gegenstand der Prüfung.

Die getroffenen Feststellungen schränken weder den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum ein, noch treffen sie Aussagen über Zweckmäßigkeit oder Wirtschaftlichkeit.

Begründung für die Feststellungen zur Benennung im vorliegenden Beschluss:

Kinder und Jugendliche ab 6 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 15 kg mit Morbus Gaucher Typ 1 (GD1), die mit einer Enzymersatztherapie stabilisiert und die in Bezug auf Cytochrom-P450 Typ 2D6 (CYP2D6) langsame (PMs), intermediäre (IMs) oder schnelle Metabolisierer (EMs) sind

- Kein in Kombinationstherapie einsetzbares Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für das die Voraussetzungen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfüllt sind.

Referenzen:
Fachinformation zu Eliglustat (Cerdelga); Cerdelga ® 21 mg/84 mg; Stand: Dezember 2024

3. Bürokratiekostenermittlung

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel VerfO und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

4. Verfahrensablauf

Am 20. Dezember 2024 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 2 Satz 2 VerfO fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Eliglustat beim G-BA eingereicht.

Die Nutzenbewertung des G-BA wurde am 1. April 2025 zusammen mit der Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen des IQWiG auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 22. April 2025.

Die mündliche Anhörung fand am 5. Mai 2025 statt.

Ein Amendment zur Nutzenbewertung mit einer ergänzenden Bewertung wurde am 30. Mai 2025 vorgelegt.

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe (AG § 35a) beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, der vom GKV-Spitzenverband benannten Mitglieder sowie Vertreterinnen und Vertreter der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreterinnen und Vertreter des IQWiG an den Sitzungen teil.

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 11. Juni 2025 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 18. Juni 2025 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	25. März 2025	Kenntnisnahme der Nutzenbewertung des G-BA
AG § 35a	30. April 2025	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	5. Mai 2025	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	14. Mai 2025 4. Juni 2025	Beratung über die Dossierbewertung des G-BA, die Bewertung des IQWiG zu Therapiekosten und Patientenzahlen sowie die Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	11. Juni 2025	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	18. Juni 2025	Beschlussfassung über die Änderung der AM-RL

Berlin, den 18. Juni 2025

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

Beschluss

des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):
Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGBV)
Eliglustat (neues Anwendungsgebiet: Morbus Gaucher Typ 1, ≥ 6 bis < 18 Jahre, ≥ 15 kg KG)

Vom 18. Juni 2025

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 18. Juni 2025 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), die zuletzt durch die Bekanntmachung des Beschlusses vom 5. Juni 2025 (BAnz AT 11.07.2025 B1) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

I. In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Eliglustat gemäß dem Beschluss vom 1. Oktober 2015 nach Nr. 4 folgende Angaben angefügt:

Eliglustat

Beschluss vom: 18. Juni 2025
In Kraft getreten am: 18. Juni 2025
BAnz AT 28.07.2025 B1

Neues Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 6. Dezember 2024):

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.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 18. Juni 2025):

Siehe neues Anwendungsgebiet laut Zulassung.

1. Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise

Eliglustat ist zugelassen als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden. Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbsatz SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt.

Der G-BA bestimmt gemäß dem 5. Kapitel § 12 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) i.V.m. § 5 Absatz 8 Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) unter Angabe der Aussagekraft der Nachweise das Ausmaß des Zusatznutzens für die Anzahl der Patientinnen und Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Diese Quantifizierung des Zusatznutzens erfolgt am Maßstab der im 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Nummer 1 bis 4 VerfO festgelegten Kriterien.

Kinder und Jugendliche ab 6 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 15 kg mit Morbus Gaucher Typ 1 (GD1), die mit einer Enzymersatztherapie stabilisiert und die in Bezug auf Cytochrom-P450 Typ 2D6 (CYP2D6) langsame (PMs), intermediäre (IMs) oder schnelle Metabolisierer (EMs) sind

Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise von Eliglustat:

Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zulässt.

Studienergebnisse nach Endpunkten:[2]

Kinder und Jugendliche ab 6 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 15 kg mit Morbus Gaucher Typ 1 (GD1), die mit einer Enzymersatztherapie stabilisiert und die in Bezug auf Cytochrom-P450 Typ 2D6 (CYP2D6) langsame (PMs), intermediäre (IMs) oder schnelle Metabolisierer (EMs) sind

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	n. b.	Die Daten sind nicht bewertbar.
Morbidität	n. b.	Die Daten sind nicht bewertbar.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	n. b.	Die Daten sind nicht bewertbar.
Nebenwirkungen	n. b.	Die Daten sind nicht bewertbar.
Erläuterungen: ↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied ∅: Es liegen keine Daten vor. n. b.: nicht bewertbar		

Studie ELIKIDS: einarmige offene Phase-III-Studie zu Eliglustat; vorliegend Daten zu Woche 52 (Ende der Hauptbehandlungsphase) dargestellt; Langzeitbehandlungsphase bis Woche 104 nicht abgeschlossen

Mortalität

Endpunkt	Eliglustat N = 51
	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)
Gesamtmortalität	
Es traten keine Todesfälle auf.[a]	

Morbidität

Endpunkt	Eliglustat N = 51	
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n

2 Daten aus der Dossierbewertung des G-BA (veröffentlicht am 1. April 2025) und dem Amendment zur Dossierbewertung vom 30. Mai 2025, sofern nicht anders indiziert.

		(%)
Knochenschmerzen		
Baseline		
Keine Schmerzen	51	49 (96,1)
Sehr leichte Schmerzen	51	2 (3,9)
Leichte Schmerzen	51	0
Mittelstarke Schmerzen	51	0
Starke Schmerzen	51	0
Sehr starke Schmerzen	51	0
Woche 52[b]		
Keine Schmerzen	51	46 (90,2)
Sehr leichte Schmerzen	51	2 (3,9)
Leichte Schmerzen	51	3 (5,9)
Mittelstarke Schmerzen	51	0
Starke Schmerzen	51	0
Sehr starke Schmerzen	51	0
Woche 104[c] (ergänzend)		
Keine Schmerzen	*36*	*33 (64,7)*
Sehr leichte Schmerzen	*36*	*1 (2,0)*
Leichte Schmerzen	*36*	*1 (2,0)*
Mittelstarke Schmerzen	*36*	*1 (2,0)*
Starke Schmerzen	*36*	*0*
Sehr starke Schmerzen	*36*	*0*
Endpunkt	**Eliglustat N = 51**	
	N	**MW (SD)**
Fatigue mittels Pediatric Quality of Life Inventory Multidimensional Fatigue Scale (PedsQL Fatigue)[d]		
Baseline	46	76,6 (17,7)
Woche 52[b]	46	75,4 (20,1)
Veränderung zu Baseline[e]	45	-1,2 (13,0)
Akuter Schmerz mittels Pediatric Quality of Life Inventory (PedsQL) Pediatric Pain Questionnaire[f]		
Baseline	49	9,1 (20,1)
Woche 52[b]	49	10,0 (19,5)
Veränderung zu Baseline[e]	49	0,9 (21,5)
Woche 104[c] (ergänzend)	*36*	*11,5 (22,0)*

Veränderung zu Baseline[e]	*36*	*1,3 (21,0)*
Stärkster Schmerz der letzten 7 Tage mittels Pediatric Quality of Life Inventory (PedsQL) Pediatric Pain Questionnaire[f]		
Baseline	49	13,2 (22,1)
Woche 52[b]	49	14,7 (24,4)
Veränderung zu Baseline[e]	49	1,4 (23,9)
Woche 104[c] (ergänzend)	*36*	*24,6 (31,8)*
Veränderung zu Baseline[e]	*36*	*11,0 (33,7)*
Milzvolumen in Multiples of Normal[g]		
Baseline	46	3,35 (1,42)
Woche 52[b]	46	3,25 (1,33)
Veränderung zu Baseline[e]	46	-0,09 (0,84)
Woche 104[c] (ergänzend)	*36*	*3,09 (1,40)*
Veränderung zu Baseline[e]	*36*	*-0,29 (0,81)*

Lebensqualität

Endpunkt	**Eliglustat N = 51**	
	N	**MW (SD)**
Lebensqualität mittels Pediatric Quality of Life Inventory (PedsQL)[h]		
Baseline	45	80,3 (16,8)
Woche 52[b]	46	79,5 (19,2)
Veränderung zu Baseline[e]	44	-1,0 (10,6)

Nebenwirkungen[i, j]

Endpunkt MedDRA-Systemorganklassen/UE von besonderem Interesse	**Eliglustat N = 51**	
	N	**Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)**
Unerwünschte Ereignisse gesamt (ergänzend dargestellt)	51	48 (94,1)
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)	51	5 (9,8)
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3 oder 4)[k]	51	4 (7,8)
Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen	51	7 (13,7)
Schwere unerwünschte Ereignisse nach MedDRA-Systemorganklasse (mit einer Inzidenz ≥ 10 %)		
Keine schweren UE mit einer Inzidenz ≥ 10 %		
SUE nach MedDRA-Systemorganklasse (mit einer Inzidenz ≥ 10 %)		
Keine SUE mit einer Inzidenz ≥ 10 %		
UE von besonderem Interesse[l] (mit einer Inzidenz ≥ 10 %)		

Endpunkt MedDRA-Systemorganklassen/UE von besonderem Interesse	**Eliglustat** **N = 51**	
	N	**Patientinnen und Patienten mit Ereignis** **n (%)**
Keine UE von besonderem Interesse mit einer Inzidenz ≥ 10 %		

a. Das Ergebnis bezieht sich auf den Erhebungszeitraum bis zum Datenschnitt vom 21. Juni 2023. Zu diesem Zeitpunkt hatten 48 Patientinnen und Patienten die Hauptbehandlungsphase und 38 Patientinnen und Patienten die Langzeitbehandlungsphase abgeschlossen.
b. Bei fehlenden Werten in Woche 52 oder Studienabbruch bzw. Wechsel zur Rettungstherapie vor Woche 52 wurden die letzten verfügbaren Werte der Eliglustat-Monotherapie für die Analyse verwendet.
c. Es wurden nur die Patientinnen und Patienten in die Analysen einbezogen, die zu Woche 104 nicht fehlende Werte aufwiesen.
d. Skala von 0 bis 100; höhere Werte deuten auf eine geringere Belastung durch Fatigue hin.
e. Gemäß Protokoll wurden die deskriptiven Ergebnisse für die Veränderung gegenüber Baseline anhand parametrischer und non-parametrischer Methoden in Abhängigkeit der Verteilungen der beobachteten Werte berechnet. Eine konkrete Berechnungsmethode zur Ermittlung der Veränderung gegenüber Baseline konnte den Studienunterlagen nicht entnommen werden.
f. Item-Range jeweils von 0 bis 100. Es erfolgte keine Berechnung eines Gesamtscores, die Darstellung erfolgt pro Item. Höhere Werte reflektieren dabei eine größere Schmerzintensität.
g. Milz-MN = Volumen (cm^3) / 2 x Gewicht (kg)
h. Skala von 0 bis 100; höhere Werte deuten auf eine höhere Lebensqualität hin.
i. Die Sicherheits-Endpunkte waren der primäre Endpunkt der Studie ELIKIDS.
j. Vorliegend werden nur UE abgebildet, die unter der primären Eliglustat-Monotherapie auftraten. UE nach dem Wechsel auf die Rettungstherapie sind in der Darstellung nicht erfasst. Die Ergebnisse beziehen sich auf den Erhebungszeitraum bis zum Datenschnitt vom 21. Juni 2023.
k. In Modul 4 erfolgt die Darstellung anhand CTCAE, wobei unklar bleibt, ob diese Zuordnung post hoc vorgenommen wurde.
l. Ergebnisse für das UE von besonderem Interesse „Periphere Neuropathie" konnten den Studienunterlagen nicht entnommen werden.

Verwendete Abkürzungen:
CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events (gemeinsame Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse); MN = Multiples of Normal; MW = Mittelwert; N = Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n = Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; PedsQL = Pediatric Quality of Life Inventory; SD = Standardabweichung; SUE = schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE = unerwünschtes Ereignis; vs. = versus

2. Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Kinder und Jugendliche ab 6 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 15 kg mit Morbus Gaucher Typ 1 (GD1), die mit einer Enzymersatztherapie stabilisiert und die in Bezug auf Cytochrom-P450 Typ 2D6 (CYP2D6) langsame (PMs), intermediäre (IMs) oder schnelle Metabolisierer (EMs) sind

circa 10 - 30 Patientinnen und Patienten

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Cerdelga (Wirkstoff: Eliglustat) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 15. Mai 2025):

https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/cerdelga-epar-product-information_de.pdf

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Eliglustat sollte durch in der Therapie von Patientinnen und Patienten mit Morbus Gaucher erfahrene Fachärztinnen und Fachärzte erfolgen.

Vor Beginn einer Behandlung mit Eliglustat muss bei den Patientinnen und Patienten eine CYP2D6-Genotypisierung vorgenommen werden, um den CYP2D6-Metabolisierungsstatus zu bestimmen. Eliglustat sollte bei Patientinnen und Patienten, die in Bezug auf CYP2D6 ultraschnelle Metabolisierer sind (ultra-rapid metabolisers, URMs), oder bei Patientinnen und Patienten mit unklarem Metabolisierungstyp nicht angewendet werden.

Gemäß den Vorgaben der EMA hinsichtlich zusätzlicher Maßnahmen zur Risikominimierung ist seitens des pharmazeutischen Unternehmers Schulungsmaterial, welches Informationen für medizinisches Fachpersonal und für Patientinnen und Patienten einschließlich eines Therapiepasses enthält, zur Verfügung zu stellen.

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

Kinder und Jugendliche ab 6 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 15 kg mit Morbus Gaucher Typ 1 (GD1), die mit einer Enzymersatztherapie stabilisiert und die in Bezug auf Cytochrom-P450 Typ 2D6 (CYP2D6) langsame (PMs), intermediäre (IMs) oder schnelle Metabolisierer (EMs) sind

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Eliglustat[3]	165 573,55 €[4] - 331 147,11 €[5]
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:	308,50 €
Gesamt:	165 882,05 €[4] - 331 455,61 €[5]

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 1. Juni 2025)

3 Da Cerdelga® in Deutschland bislang nicht in der Wirkstärke von 21 mg verfügbar ist, können die Jahrestherapiekosten für Kinder und Jugendliche mit einem Körpergewicht von ≥ 15 bis < 25 kg (unabhängig vom Metabolisierungsstatus) bzw. jene mit einem Körpergewicht von ≥ 25 bis < 50 kg, die langsame CYP2D6-Metabolisierer (PMs) sind, vorliegend nicht berechnet werden.
4 Die niedrigsten vorliegend darstellbaren Jahrestherapiekosten ergeben sich für Kinder und Jugendliche ab 6 Jahren mit einem Körpergewicht von ≥ 50 kg, die langsame CYP2D6-Metabolisierer (PMs) sind.
5 Die höchsten vorliegend darstellbaren Jahrestherapiekosten ergeben sich für Kinder und Jugendliche ab 6 Jahren mit einem Körpergewicht ≥ 25 kg, die intermediäre CYP2D6-Metabolisierer (IMs) oder schnelle CYP2D6-Metabolisierer (EMs) sind.

5. Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können

Im Rahmen der Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V werden die folgenden Feststellungen getroffen:

Kinder und Jugendliche ab 6 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 15 kg mit Morbus Gaucher Typ 1 (GD1), die mit einer Enzymersatztherapie stabilisiert und die in Bezug auf Cytochrom-P450 Typ 2D6 (CYP2D6) langsame (PMs), intermediäre (IMs) oder schnelle Metabolisierer (EMs) sind

- Kein in Kombinationstherapie einsetzbares Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für das die Voraussetzungen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfüllt sind.

Die Benennung von Kombinationen dient ausschließlich der Umsetzung des Kombinationsabschlags nach § 130e SGB V zwischen Krankenkassen und pharmazeutischen Unternehmern. Die getroffenen Feststellungen schränken weder den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum ein, noch treffen sie Aussagen über Zweckmäßigkeit oder Wirtschaftlichkeit.

II. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung auf den Internetseiten des G-BA am 18. Juni 2025 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 18. Juni 2025

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

6. Veröffentlichung im Bundesanzeiger

BAnz AT 28.07.2025 B1
(https://www.bundesanzeiger.de/pub/de/amtlicher-teil?0)

B. Bewertungsverfahren

1. Bewertungsgrundlagen

Eliglustat zur Behandlung der Morbus Gaucher Typ 1, ≥ 6 bis < 18 Jahre, ≥ 15 kg KG ist als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 zugelassen.

Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbsatz SGB V gilt der Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt. Das Ausmaß des Zusatznutzens wird auf der Grundlage der Zulassungsstudien durch den G-BA bewertet.

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 20. Dezember 2024 ein Dossier zum Wirkstoff Eliglustat eingereicht.

Die Nutzenbewertung des G-BA und die vom IQWiG erstellte Bewertung der Angaben in Modul 3 des Dossiers zu Therapiekosten und Patientenzahlen wurden am 1. April 2025 auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de zur Stellungnahme veröffentlicht. Vom G-BA wurde mit Datum vom 30. Mai 2025 ein Amendment zur Dossierbewertung erstellt.

2. Bewertungsentscheidung

2.1 Nutzenbewertung

Der G-BA ist nach den Beratungen des Unterausschusses Arzneimittel zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers, der vom G-BA durchgeführten Dossierbewertung und der vom IQWiG erstellten Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen sowie nach Auswertung der schriftlichen Stellungnahmen und der mündlichen Anhörung zu dem Ergebnis gekommen, wie folgt über die Nutzenbewertung zu beschließen:

2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels“

2.2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.2 "Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.3 "Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung“

2.2.4 Therapiekosten

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.4 "Therapiekosten“

C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens

Gemäß § 92 Absatz 3a SGB V ist den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztegesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben.

Auf der Grundlage von §§ 35a Absatz 3 S. 2, 92 Absatz 3a SGB V i.V.m. § 7 Absatz 4 S. 1 AM-NutzenV ist auch Gelegenheit zur mündlichen Stellungnahme zu geben.

Die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens sowie die Informationen zur mündlichen Anhörung wurden auf der Internetseite des G-BA bekannt gegeben.

1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens

Gemeinsamer Bundesausschuss

Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Eliglustat (Neues Anwendungsgebiet: Morbus Gaucher Typ 1, ≥ 6 bis < 18 Jahre, ≥ 15 kg KG)

Steckbrief

- **Wirkstoff:** Eliglustat
- **Handelsname:** Cerdelga
- **Therapeutisches Gebiet:** Morbus Gaucher Typ 1 (Stoffwechselkrankheiten)
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
- **Orphan Drug:** ja

Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 01.01.2025
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 01.04.2025
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 22.04.2025
- **Beschlussfassung:** Mitte Juni 2025
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

Bemerkungen

Nutzenbewertung nach 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 2 VerfO
Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug)

Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2025-01-01-D-1136)

Modul 1
(PDF 480,55 kB)

Modul 2
(PDF 451,35 kB)

Modul 3
(PDF 1,88 MB)

Modul 4
(PDF 1,61 MB)

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung wurde am 01.04.2025 veröffentlicht:

Nutzenbewertung G-BA
(PDF 1,05 MB)

Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen IQWiG
(PDF 328,31 kB)

Benennung Kombinationen – Entwurf für Stellungnahmeverfahren
(PDF 245,00 kB)

Stellungnahmen

Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 22.04.2025
- Mündliche Anhörung: 05.05.2025

Bitte melden Sie sich bis zum 28.04.2025 **per E-Mail** unter Angabe der Dossiernummer an.

Stellungnahme abgeben

Die Stellungnahme ist elektronisch über das **Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V** zu übermitteln.

Bitte verwenden Sie ausschließlich die folgenden Dokumentvorlagen und verzichten Sie auf formgebende Formatierungen und Endnotes:

Anlage III - Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V Word
(Word 37,34 kB)

Informationen

Mit der Veröffentlichung der Nutzenbewertung im Internet gibt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) gemäß § 92 Abs. 3a SGB V den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztegesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit, Stellung zu nehmen. Zum Zwecke der Klarstellung wird darauf hingewiesen, dass die Patientenvertretung nach § 140f SGB V nicht zum Kreis der in diesem Verfahren Stellungnahmeberechtigten gehört.

Ihre Stellungnahme ist bis zum **22.04.2025** elektronisch bevorzugt über das Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V einzureichen. Alternativ ist eine Einreichung per E-Mail möglich (nutzenbewertung35a@g-ba.de mit Betreffzeile *Stellungnahme - Eliglustat - 2025-01-01-D-1136*). Es gilt das Eingangsdatum; später bei uns eingegangene Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt. Eingangsbestätigungen werden nach Ablauf der Abgabefrist versandt. Für die Stellungnahme selbst ist ausschließlich Anlage III zu verwenden und dem G-BA als Word-Format zu übermitteln.

Jede Stellungnahme ist durch Literatur (z. B. relevante Studien) zu begründen. Die zitierte Literatur ist obligat im Volltext inklusive eines standardisierten und vollständigen Literatur- bzw. Anlagenverzeichnisses der Stellungnahme beizufügen. Nur Literatur, die im Volltext beigefügt ist, wird berücksichtigt. Die zitierten Literaturstellen sind in einer zusätzlichen Datei im RIS-Format zu übermitteln.

Mit Abgabe der Stellungnahme erklärt sich der Stellungnehmer einverstanden, dass diese in der zusammenfassenden Dokumentation § 5 Abs.4 VerfO wiedergegeben und anschließend veröffentlicht werden kann.

Die mündliche Anhörung am 05.05.2025 wird als Videokonferenz durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 28.04.2025 unter nutzenbewertung35a@g-ba.de unter Angabe der Dossiernummer an. Sie erhalten weitere Informationen und Ihre Zugangsdaten nach Bestätigung Ihrer Teilnahme.

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt über die Nutzenbewertung innerhalb von 3 Monaten (Termin: Mitte Juni 2025). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

Beschlüsse

Zugehörige Verfahren

Weitere Bewertungsverfahren zu diesem Wirkstoff:

Verfahren vom 01.04.2015 (Verfahren abgeschlossen)

Letzte Änderungen | **als RSS-Feed** (Tipps zur Nutzung)

2. Ablauf der mündlichen Anhörung

Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 5. Mai 2025 um 10:30 Uhr beim Gemeinsamen Bundesausschuss

Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Absatz 2 Verfahrensordnung des G-BA

Wirkstoff Eliglustat

Ablauf

1) **Allgemeine Aspekte**

2) **Zweckmäßige Vergleichstherapie[1]**

3) **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit[1] des Zusatznutzens**

4) **Anzahl der Patienten bzw. Patientengruppen**

5) **Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**

6) **Therapiekosten, auch im Vergleich[1] zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

[1]Entfällt bei Arzneimitteln für seltene Leiden (Orphan Drugs).

3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
Sanofi-Aventis Deutschland GmbH	17.04.2025
Takeda Pharma Vertrieb GmbH & Co. KG	22.04.2025
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.	22.04.2025
Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin e.V. (DGKJ) Gesellschaft für Neuropädiatrie e. V. (GNP) Gesellschaft für angeborene Stoffwechselstörungen e. V. (GfAS)	02.05.2025

4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
Sanofi-Aventis Deutschland GmbH						
Hr. Dr. Kienitz	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Fr. Dr. Kube	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Fr. Dr. Menz	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Hr. Dr. Dos Santos Capelo	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Takeda Pharma Vertrieb GmbH & Co. KG						
Fr. Dr. Oppenheim	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Fr. Dr. Novotny	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.						
Hr. Bussilliat	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin e.V. (DGKJ)						
Hr. Dr. Tuncel	Ja	Ja	Ja	Nein	Ja	Ja

5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

Die Auswertung der Stellungnahmen entspricht dem Stand der Beratung zur Beschlussfassung.

5.1 Stellungnahme der Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Datum	17.04.2025
Stellungnahme zu	Eliglustat (Cerdelga®)
Stellungnahme von	Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Die Sanofi-Aventis Deutschland GmbH (Sanofi) nimmt zu der am 01.04.2025 veröffentlichten Nutzenbewertung des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) zum Nutzenbewertungsverfahren von Eliglustat (Cerdelga®) mit der Vorgangsnummer 2025-01-01-D-1136 Stellung. Eliglustat (Cerdelga®) ist für Kinder und Jugendliche mit Morbus Gaucher (Gaucher Erkrankung, *Gaucher's Disease*, GD) Typ 1 (GD1) bestimmt, im Alter von 6 Jahren und älter mit einem Körpergewicht von mindestens 15 kg, die mit einer Enzymersatztherapie (*Enzyme Replacement Therapy*, ERT) stabilisiert und Cytochrom-P450 Typ 2D6 (CYP2D6) langsame Metabolisierer (*Poor Metabolisers*, PMs), intermediäre Metabolisierer (*Intermediate Metabolisers*, IMs) oder schnelle Metabolisierer (*Extensive Metabolisers*, EMs) sind [1]. Bei dem vorliegenden Anwendungsgebiet handelt es sich um eine Indikationserweiterung für Eliglustat, welches bereits für die Behandlung von erwachsenen GD1-Patienten ein Nutzenbewertungsverfahren durchlief (Vorgangsnummer: 2015-04-01-D-159) [2]. Durch die Erweiterung der Zulassung haben erstmals auch pädiatrische GD1-Patienten eine peroral verfügbare Therapieoption, wodurch die	Die einleitenden Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Notwendigkeit einer lebenslangen regelmäßigen invasiven Behandlung mit einer ERT vermieden werden kann.	
Patientenrelevanz der dargestellten Endpunkte Durch die Akkumulation von Glukozerebrosid in diversen Geweben und Organen äußert sich die GD als Multisystemerkrankung mit vielschichtiger Symptomatik, welche insbesondere geprägt ist von viszeralen, hämatologischen und ossären Manifestationen [3-5]. Die chronisch-progrediente GD1 ist mit etwa 94 % der Fälle die häufigste Form in Europa [6, 7]. 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 [8, 9]. Die derzeitige kausale Behandlung der GD1 erfolgt ausschließlich durch medikamentöse Therapien, welche darauf abzielen, die Akkumulation von Glukozerebrosid zu verringern. Für die Behandlung von pädiatrischen Patienten mit GD1 waren vor der Zulassungserweiterung von Eliglustat 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 [9-11]. Demgegenüber ist das peroral verfügbare Eliglustat eine Substratreduktionstherapie (SRT), welche durch eine spezifische und	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
konzentrationsabhängige Inhibition der Glukozerebrosid-Synthase die Glukozerebrosid-Synthese reduziert [12, 13]. 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 [9, 14-16]. 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 sollten [9, 16, 17]. Die Patientenrelevanz der erhobenen Endpunkte ergibt sich somit unmittelbar aus den definierten Therapiezielen für pädiatrische Patienten. Die Progression der GD1 führt aufgrund der viszeralen, hämatologischen und ossären Manifestationen unweigerlich zu Komplikationen, die unmittelbar von den Patienten spürbar sind und sich insbesondere bei Kindern und Jugendlichen häufig schon frühzeitig in einer entsprechenden Symptomatik äußern [18]. Spezifisch für den Endpunkt „Milzvolumen“ ist hervorzuheben, dass die Milz aufgrund der progredienten Infiltration von Gaucher-Zellen in schweren Fällen über das 15-fache der Norm vergrößert sein kann. Dies birgt neben massiven Beschwerden einschließlich Schmerzen im Oberbauch zusätzlich das Risiko einer Milzruptur [18]. Darüber hinaus gehen mit dem aus der Splenomegalie resultierenden Hypersplenismus	Eine langanhaltende Verringerung des pathologisch erhöhten Milzvolumens, verbunden mit einer für Patientinnen bzw. Patienten spürbaren Abnahme beeinträchtigender Krankheitssymptome und Verbesserung der Lebensqualität, wird seitens des G-BA als patientenrelevant erachtet. Eine langanhaltende Verringerung des pathologisch erhöhten Milzvolumens ist im vorliegenden

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
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 [19]. In Anbetracht der vielfältigen negativen Auswirkungen einer Splenomegalie zählt die Aufrechterhaltung eines Milzvolumens vom 2 – 8-fachen des Normalwerts (*Multiples of Normal*, MN), die Verhinderung von Hypersplenismus und somit die Vermeidung einer Splenektomie gemäß Konsens internationaler Experten zu den primären Therapiezielen in der Behandlung von pädiatrischen Patienten mit GD1 [9, 16, 17]. 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 aufgrund des Risikos einer Splenektomie und der Gefahr einer Milzruptur im vorliegenden Anwendungsgebiet patientenrelevant ist [20]. Zudem hat der G-BA in seinem Beschluss zum Nutzenbewertungsverfahren von Olipudase alfa (Xenpozyme®) (Vorgangsnummer: 2022-10-01-D-869) bei Patienten mit Mangel an saurer Sphingomyelinase (*Acid Sphingomyelinase Deficiency*, ASMD) – einer anderen lysosomalen Speicherkrankheit mit vergleichbarer	Anwendungsgebiet patientenrelevant aufgrund des Risikos einer Splenektomie und der Gefahr einer Milzruptur. Allerdings ist in Bezug auf die Auswertungen auf Basis der Studie ELIKIDS eine vergleichende Bewertung der Daten aufgrund des einarmigen Studiendesigns nicht möglich. Es kann keine Aussage zum Ausmaß des Zusatznutzens auf Basis des Endpunktes Milzvolumen getroffen werden.

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Pathophysiologie – ebenfalls die Patientenrelevanz des Endpunkts "Milzvolumen" explizit anerkannt [21]. Daher ist der Endpunkt „Milzvolumen“ als patientenrelevant anzusehen.	
Vorliegende Evidenz Eliglustat ist als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (*Orphan Drug*) gemäß Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates anerkannt [22, 23]. Der medizinische Zusatznutzen gilt bei *Orphan Drugs* gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 SGB V bereits durch die Zulassung als belegt [24]. Daher müssen entsprechend Absatz 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 [25, 26]. 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 im Dossier bildet die zulassungsbegründende Studie ELIKIDS (NCT03485677) [27]. Dabei handelt es sich um eine multizentrische, offene, nicht-randomisierte, nicht kontrollierte Phase-III-Studie, in die Kinder und Jugendliche mit GD1 und GD3 nach einer mehrjährigen Vorbehandlung mit einer ERT und nach Erreichung	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Für die Nutzenbewertung legt der pharmazeutische Unternehmer Ergebnisse der multizentrischen, einarmigen, offenen Phase-III-Studie ELIKIDS zur Untersuchung der Sicherheit, Pharmakokinetik und Wirksamkeit von Eliglustat bei Kindern und Jugendlichen mit Morbus Gaucher Typ 1 vor. Aufgrund des einarmigen Studiendesigns der Studie ELIKIDS lassen sich auf Basis der vorgelegten Ergebnisse keine Aussagen zum Ausmaß des Zusatznutzens ableiten. Darüber hinaus weist die Studie weitere Limitationen auf, insbesondere durch Abweichungen von der Zulassung in Bezug auf die Studienpopulation und die in der Studie eingesetzte Dosierung von Eliglustat. In der Gesamtschau wird ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen von Eliglustat zur Behandlung von Kindern und Jugendlichen ab 6 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 15 kg mit Morbus Gaucher Typ 1, die mit einer Enzymersatztherapie stabilisiert und die in Bezug auf Cytochrom-P450 Typ 2D6 langsame, intermediäre oder schnelle Metabolisierer sind, festgestellt, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zulässt.

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
vordefinierter Therapieziele eingeschlossen wurden. Die bewertungsrelevante Kohorte 1 erhielt peroral eine Eliglustat-Monotherapie. Es erfolgte demnach mit Studienbeginn ein Therapiewechsel von einer ERT auf eine SRT mit Eliglustat. Insofern ist die ausbleibende Veränderung gegenüber der Vortherapie, d. h. gegenüber *Baseline*, ein Beleg für die Wirksamkeit und den medizinischen Nutzen von Eliglustat. Hinsichtlich der viszeralen und hämatologischen Manifestationen, d. h. Milz- und Lebervolumen sowie Hämoglobinkonzentration und Thrombozytenzahl, zeigte sich in der Studie ELIKIDS im Mittel bis zum Abschluss der Langzeitbehandlungsphase keine klinisch relevante Verschlechterung gegenüber der mehrjährigen Vorbehandlung mit einer ERT, sodass die Therapieziele für pädiatrische GD1-Patienten erfüllt werden konnten. Mit Blick auf die ossären Manifestationen ist hervorzuheben, dass die Studienpopulation zur Baseline trotz Vortherapie mit einer ERT in vielen Fällen bereits eine Knochenmarkinfiltration im mittelschweren bis schweren Bereich und eine von der Norm abweichende Knochendichte mit Einstufung als Osteopenie oder Osteoporose aufwies. Nach dem Wechsel von einer regelmäßig intravenös zu verabreichenden ERT auf die peroral verfügbare SRT mit Eliglustat sind diese ossären Manifestationen überwiegend stabil geblieben. Weiterhin zeigten die Kinder und Jugendlichen eine regelgerechte körperliche Entwicklung in Bezug auf	

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
das Körpergewicht, die Körpergröße und den Pubertätsstatus. Auch im *Pediatric Quality of Life Inventory*™ (PedsQL) konnte keine klinisch relevante Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität festgestellt werden. Darüber hinaus waren die dokumentierten unerwünschten Ereignisse (UE) in der Studie ELIKIDS üblicherweise von leichter sowie vorrübergehender Natur. Dabei war das Sicherheitsprofil mit dem von erwachsenen Patienten aus vorherigen Studien vergleichbar. Demnach wurde bestätigt, dass Eliglustat auch für pädiatrische Patienten ein klinisch gut handhabbares Sicherheitsprofil aufweist. In der Gesamtschau der Endpunkte in den Dimensionen Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit ergibt sich im vorliegenden Anwendungsgebiet ein **nicht quantifizierbarer Zusatznutzen**.	
Mehrwert von Eliglustat über einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen hinaus Ungeachtet dessen, dass die Kriterien der Nutzenbewertung eine Quantifizierung des medizinischen Zusatznutzens auf Basis der pivotalen Studie ELIKIDS nicht zulassen, sind folgende wichtige Aspekte hervorzuheben: Nahezu alle pädiatrischen Patienten in der Studie ELIKIDS zeigten nach dem Wechsel von einer ERT auf die SRT Eliglustat bis zum Ende der	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Langzeitbehandlungsphase, also über einen Zeitraum von zwei Jahren, einen stabilen Erkrankungsstatus. Dies spiegelt sich in den erhobenen 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. Durch die perorale Einnahme von Eliglustat können infusionsbedingte Nebenwirkungen wie allergische Reaktionen oder Risiken durch einen zentralen Venenverweilkatheter (ZVK) vermieden werden. Der Wegfall der regelmäßig wiederkehrenden und zeitaufwendigen Infusionstermine ermöglicht zudem eine kindes- und jugendübliche Teilnahme am Schulunterricht und an Freizeitaktivitäten. Darüber hinaus wird der nennenswerte Anteil von pädiatrischen Patienten mit Angst vor Nadelstichen nicht mehr jede zweite Woche einer mitunter extremen Stresssituation ausgesetzt. Vor dem Hintergrund der nicht mehr notwendigen Infusionen ist demnach zu erwarten, 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.	

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
All diesen Aspekten kommt aufgrund der fehlenden kurativen Behandlungsmöglichkeit der GD und der daraus resultierenden lebenslang notwendigen Therapie vor allem für pädiatrische Patienten eine immense Bedeutung zu. Des Weiteren ist zu berücksichtigen, dass Kinder und Jugendliche eine besonders schützenswerte Patientenpopulation sind, wodurch klinische Studien vor zusätzliche Herausforderungen gestellt werden. Daher ist insbesondere bei *Orphan Diseases* die Rekrutierung einer adäquaten Zahl an pädiatrischen Patienten für eine randomisierte, kontrollierte Studie nur schwierig zu bewerkstelligen. Mit der Zulassungserweiterung von Eliglustat, existiert nun erstmals für pädiatrische Patienten eine peroral verfügbare, wirksame und sichere Therapieoption, die den hohen ungedeckten medizinischen Bedarf in der Indikation Morbus Gaucher bei dieser Patientengruppe decken kann.	
Stellungnahme zu spezifischen Aspekten Sanofi geht in dieser Stellungnahme auf die folgenden spezifischen Aspekte ein: • Endpunkte „Körpergröße“ und „Körpergewicht“: Einfluss von Eliglustat auf die körperliche Entwicklung der Patienten • Endpunkt „GD-spezifische Analysen“ zur Komponente „Mobilität“: Operationalisierung	

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
• Endpunkte zum PedsQL: Anzahl von Patienten im Alter von <5 Jahren • Endpunkte zum PedsQL: Rücklaufquoten • Endpunkt „PedsQL *Pediatric Pain“*: Patienten mit sehr starken Schmerzen • Endpunkt „Unerwünschtes Ereignis von speziellem Interesse (UESI)“: Patienten mit dem Ereignis „Periphere Neuropathie“	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 22, Z. 27 ff.	**Endpunkte „Körpergröße“ und „Körpergewicht“: Einfluss von Eliglustat auf die körperliche Entwicklung der Patienten** **<u>G-BA Nutzenbewertung:</u>** *„Die Pathologie von Morbus Gaucher kann Wachstumsbeeinträchtigungen zur Folge haben [5]. Der anthropometrische Parameter „Körpergröße“ wird bei Erkrankungen, die die körperliche Entwicklung beeinflussen, als patientenrelevant angesehen. Jedoch lassen sich die zugrundeligenden Krankheitsmerkmale, welche Wachstumstörungen verursachen können, gemäß Daten des ICGG Gaucher Registry durch eine ERT in der Regel gut kontrollieren, sodass bei Patientinnen und Patienten unter ERT nicht mehr regelhaft mit Auswirkungen auf die körperliche Entwicklung zu rechnen ist [1,6,13]. Es ist jedoch denkbar, dass ein Wechsel auf eine Substratreduktionstherapie (SRT) mit Eliglustat nach erfolgreicher*	

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 23, Z. 17 ff.	*Stabilisierung mittels ERT das Wachstum nachteilig beeinflussen könnte. Allerdings ist unklar, ob der Studienzeitraum von 2 Jahren ausreichend ist, um mögliche Veränderungen durch den Wechsel auf Eliglustat zu erfassen, da die Erkrankung selbst nur einen indirekten Effekt auf die körperliche Entwicklung hat."* *„Es ist denkbar, dass ein Wechsel auf eine SRT mit Eliglustat nach erfolgreicher Stabilisierung mittels ERT die körperliche Entwicklung nachteilig beeinflussen könnte. Jedoch ist unklar, ob der Studienzeitraum von 2 Jahren ausreichend ist, um nach erfolgreicher Stabilisierung mittels ERT mögliche Veränderungen im Körpergewicht durch den Wechsel auf eine SRT mit Eliglustat zu erfassen, da die Erkrankung selbst nur einen indirekten Effekt auf die körperliche Entwicklung hat."* **<u>Position von Sanofi:</u>** Die körperliche Entwicklung von pädiatrischen Patienten mit GD1 steht im engen Zusammenhang mit den ossären Manifestationen. Obwohl manche der Symptome aufgrund der langsamen	Anthropometrische Parameter werden insbesondere bei Kindern mit charakteristischen, krankheitsbedingten Wachstumsstörungen als patientenrelevante Morbiditätsparameter eingeschätzt. Dabei sind Angaben, welche für Alter und Geschlecht adjustiert wurden, gegenüber absoluten Werten bevorzugt heranzuziehen. Zum Endpunkt Körpergewicht liegen lediglich Ergebnisse in kg vor, die nicht für Alter und Geschlecht adjustiert wurden.

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	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 [18]. Für die betroffenen Kinder und Jugendlichen bedeutet die Verzögerung des Wachstums und der Pubertät eine erhebliche psychische Belastung [14, 28]. Im zu bewertenden Anwendungsgebiet kommt somit der Aufrechterhaltung einer regelgerechten Entwicklung eine besondere Bedeutung zu, die sich daher auch in den Therapiezielen widerspiegelt [9, 14-16]. Eine Verzögerung des Wachstums und der Pubertät sowie die damit einhergehende psychische Belastung sind für die Patienten direkt spürbar und somit unmittelbar patientenrelevant. Die oben zitierte Ausführung des G-BA ist nicht nachvollziehbar. In der Studie ELIKIDS konnte bis zum Ende der Langzeitbehandlungsphase, also über einen Zeitraum von zwei Jahren, in keinem der erhobenen Endpunkte eine Verschlechterung hinsichtlich der viszeralen-, hämatologischen und ossären	Zur Körpergröße liegen nach Geschlecht getrennte Auswertungen vor, die gemäß den Angaben des pharmazeutischen Unternehmers im Stellungnahmeverfahren anhand von Referenzdaten der Weltgesundheitsorganisation (WHO) standardisiert wurden. Für beide Geschlechter ist zu Baseline und zu Woche 52 allerdings ein ungewöhnlich hoher maximaler z-Score angegeben, welcher auf einen Berechnungsfehler hindeuten könnte. Den Studienunterlagen kann in Bezug auf die Veränderung gegenüber Baseline zudem keine konkrete Berechnungsmethode entnommen werden. Darüber hinaus weisen die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Angaben Unsicherheiten in Bezug auf die Operationalisierung auf. Das Dossier enthält keine konkreten Angaben zur Durchführung der Erhebung von Körpermaßen im Rahmen der Studie. Es bleibt beispielsweise unklar, ob pro Erhebungszeitpunkt lediglich eine Messung erfolgte oder ob mehrere Messungen stattfanden, die anschließend gemittelt wurden. Vor dem Hintergrund der beschriebenen Limitationen werden die Daten zu Körpergewicht und Körpergröße vorliegend nicht herangezogen.

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Manifestationen beobachtet werden. Zudem deuten alle erhobenen Daten zu Körpergewicht, Körpergröße, BMI, Tanner-Stadien und Knochenalter auf eine regelgerechte körperliche Entwicklung der Patienten hin. Aus Sicht von Sanofi belegt die ELIKIDS-Studie eindeutig, dass die körperliche Entwicklung unter Eliglustat nicht beeinträchtigt wird. Die umfassenden Daten zur körperlichen Entwicklung belegen somit, dass Eliglustat eine sichere Therapieoption für pädiatrische Patienten darstellt, die keine negativen Auswirkungen auf Wachstum und Entwicklung hat. **<u>Vorgeschlagene Änderung:</u>** Die Behandlung mit Eliglustat ist mit einer regelgerechten körperlichen Entwicklung der Patienten verbunden.	

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 25, Z. 17 ff.	**Endpunkt „GD-spezifischen Analysen“ zur Komponente „Mobilität“: Operationalisierung** **<u>G-BA Nutzenbewertung:</u>** *„Die Operationalisierung kann nicht nachvollzogen werden. Den Studienunterlagen ist nicht zu entnehmen, welche konkrete Frage den Patientinnen und Patienten zu den Antwortmöglichkeiten gestellt wurde. Falls keine standardisierte Frage für die Erhebung des Endpunkts festgelegt war, könnten Schwankungen in der Formulierung der Frage die Antworten der Studienteilnehmenden beeinflussen. Es wird zudem kein Bezugszeitraum spezifiziert. Es ist denkbar, dass die Mobilität der Patientinnen und Patienten über einen gewissen Zeitraum hinweg fluktuiert, weshalb die Angabe des Bezugszeitraums zentral ist für die Bewertung. Zudem bestehen Unklarheiten in Bezug auf die Erhebung bei altersbedingten Einschränkungen. Die Studie schloss Kinder und Jugendliche im Alter von 2 bis < 18 Jahren ein. Es ist nicht ersichtlich, ob jüngere Kinder bei*	

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	der Beantwortung des Items Unterstützung durch einen Erziehungsberechtigten erhielten." **<u>Position von Sanofi:</u>** Bei dem vorliegenden Endpunkt wurde der aktuelle Mobilitätsstatus der Patienten erfragt und die Angaben vom Prüfarzt in einem einheitlichen Fragebogen festgehalten. Für die Patienten waren folgende Antwortmöglichkeiten vorgegeben: • Uneingeschränkte Mobilität • Eingeschränkt beim Gehen • Gehen unter Zuhilfenahme einer orthopädischen Hilfe • Notwendigkeit eines Rollstuhls • Bettlägerigkeit Hieraus wird ersichtlich, dass sich die Antwortmöglichkeiten hinsichtlich des Mobilitätsstatus der Patienten deutlich unterscheiden. Eine Verzerrung der Ergebnisse aufgrund von	Der Endpunkt Mobilität wird grundsätzlich als patientenrelevant im vorliegenden Anwendungsgebiet erachtet. Allerdings liegen auf Basis des Dossiers und unter Berücksichtigung des Stellungnahmeverfahrens zum Teil widersprüchliche Angaben zur Operationalisierung des Endpunktes vor. Es kann nicht abschließend nachvollzogen werden, ob die Erhebung des Mobilitätsstatus auf einer Selbstbeurteilung durch die Patientinnen und Patienten oder auf einer prüfärztlichen Fremdbeurteilung basiert und ob eine standardisierte Fragestellung verwendet wurde. Aufgrund der unzureichend spezifizierten Angaben ist auch der Bezugszeitraum nicht eindeutig ersichtlich. Insgesamt kann nicht sicher von einer uneingeschränkten Vergleichbarkeit der einzelnen Erhebungen ausgegangen werden. Auch die Validität kann aufgrund der Unklarheiten in Bezug auf die Operationalisierung nicht beurteilt werden.

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	potenziellen Variationen in der Fragestellung ist daher auszuschließen. Zusätzlich ist auch eine Verzerrung der Ergebnisse aufgrund von Fluktuationen des Mobilitätsstatus unwahrscheinlich. So zeigte sich bis zum Ende der Langezeitbehandlungsphase lediglich zu zwei Visiten überhaupt eine Einschränkung der Mobilität, die nur einen bzw. zwei Patienten betrafen. Darüber hinaus erfolgte die Erhebung zu jeder Visite, d. h. in einem Abstand von 13 Wochen ± 14 Tagen, sodass durch diese regelmäßige Erfassung potenzielle Schwankungen der Mobilität zuverlässig hätten dokumentiert werden können. Abschließend bleibt festzuhalten, dass es zwischen den Altersgruppen keine relevanten Unterschiede in der Erhebung gab. Auf Basis der deutlichen Unterschiede bei den vorgegebenen Antwortmöglichkeiten konnte der Prüfarzt den Mobilitätsstatus der Patienten unabhängig vom Alter objektiv einordnen. **<u>Vorgeschlagene Änderung:</u>**	Vor dem Hintergrund der genannten Limitationen werden die Auswertungen zum Endpunkt Mobilität im Rahmen der vorliegenden Nutzenbewertung nicht herangezogen.

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Der Endpunkt „GD-spezifischen Analyse: Mobilität“ ist patientenrelevant. Die Operationalisierung ist nachvollziehbar und valide.	
S. 27, Z. 41 ff.	**Endpunkte zum PedsQL: Anzahl von Patienten im Alter von <5 Jahren** **<u>G-BA Nutzenbewertung:</u>** *„Die patientenberichteten Versionen wurden bei allen Teilnehmenden zwischen 5 und < 18 Jahren durchgeführt, womit die zulassungskonforme Altersspanne von 6 bis < 18 Jahren vollständig abgedeckt ist. Die ausschließliche Darstellung der Selbstberichte führt dazu, dass für die Kinder in der Studie ELIKIDS, die jünger als 5 Jahre waren, keine Ergebnisse für die PedsQL Fatigue dargestellt werden. Tabelle 9 kann entnommen werden, dass 3 Kinder unter 6 Jahren eingeschlossen wurden. Es ist jedoch unklar, wie viele Kinder davon jünger waren als 5 Jahre.“*	

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<u>Position von Sanofi:</u> Wie der G-BA festgehalten hat, ist die zulassungskonforme Altersspanne von 6 bis <18 Jahren in der Studie ELIKIDS vollständig abgedeckt. Weiterhin wurden in die Studie ELIKIDS lediglich 3 Patienten im Alter von <6 Jahren eingeschlossen: Ein männlicher GD1-Patient im Alter von 5 Jahren, eine weibliche GD3-Patientin im Alter 4 Jahren und ein männlicher GD1-Patient im Alter von 3 Jahren. Diese geringe Anzahl ist bei insgesamt 51 Patienten in Kohorte 1 nicht bedeutsam, sodass nicht von einer Verzerrung der Ergebnisse auszugehen ist. **<u>Vorgeschlagene Änderung:</u>** Die drei in die Studie ELIKIDS eingeschlossenen Patienten im Alter von <6 Jahren haben keinen Einfluss auf das Gesamtfazit zu den PedsQL-Fragebögen.	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 46, Z. 5 ff. S. 57, Z. 4 ff.	**Endpunkte zum PedsQL: Rücklaufquoten** **<u>G-BA Nutzenbewertung:</u>** *„Insgesamt geht hinsichtlich aller PedsQL-Endpunkte (PedsQL Fatigue, PedsQL Pediatric Pain und PedsQL) aus den Studienunterlagen nicht eindeutig hervor, weshalb sich die Ergebnisse der patientenberichten Versionen auf N = 47 beziehen (für den PedsQL Pediatric Pain auf N = 49) statt auf das FAS und aus welchen Gründen der Fragebogen bei den restlichen Personen ggf. keine Anwendung fand.“* *„Die Diskrepanz zwischen dem FAS (N = 51) und der Bezugspopulation für die PedsQL Fatigue (N = 47) lässt sich anhand der Studienunterlagen nicht eindeutig erklären. Ein möglicher Grund hierfür könnte u. a. die fehlende Anwendung des Selbstberichts bei Kindern unter 5 Jahren sein. So wurden in die Studie zwar 3 Kinder unter 6 Jahren eingeschlossen (das minimal eingeschlossene Alter lag bei 3 Jahren), jedoch bleibt unklar, wie viele der Teilnehmenden konkret jünger als 5 Jahre waren und ob weitere Gründe für die*	

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Nichtanwendung der PedsQL Fatigue bei einzelnen Personen vorlagen." **<u>Position von Sanofi:</u>** Die Rücklaufquoten der PedsQL-Fragebögen liegen zu allen Messzeitpunkten über 70 % und erfüllen somit die Kriterien für eine Berücksichtigung gemäß IQWiG-Methodenpapier [29]. **<u>Vorgeschlagene Änderung:</u>** Die Rücklaufquoten der PedsQL-Fragebögen erfüllen die Kriterien des IQWiG-Methodenpapiers. Die Endpunkte werden zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen und liefern valide Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität der pädiatrischen Patienten unter Eliglustat-Therapie.	Für die Nutzenbewertung werden die auf Selbstberichten basierenden Auswertungen zu den mittels PedsQL-Fragebögen erhobenen Endpunkten herangezogen, die für Patientinnen und Patienten ab 5 Jahren verfügbar sind. In Abweichung von 51 Patientinnen und Patienten der Gesamtpopulation wurden 47 Patientinnen und Patienten zum PedsQL Fatigue und Generic Core Scales bzw. 49 Patientinnen und Patienten zum PedsQL Pediatric Pain befragt. Angaben zu den Gründen für die unvollständige Erhebung sind dem Dossier nicht zu entnehmen. Aufgrund des einarmigen Studiendesigns ist eine vergleichende Bewertung der Daten nicht möglich; es kann keine Aussage zum Ausmaß des Zusatznutzens auf Basis der mittels PedsQL-Fragebögen erhobenenen Endpunkte getroffen werden.

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 57, Z. 28 ff.	**Endpunkt „PedsQL *Pediatric Pain*“: Patienten mit sehr starken Schmerzen** **<u>G-BA Nutzenbewertung:</u>** *„Die Mittelwerte und Mediane für den akuten sowie den stärksten Schmerz der letzten 7 Tage waren zu Studienbeginn eher im unteren Bereich der Skala, was auf eine tendenziell geringe Schmerzbelastung zu Studienbeginn hindeutet. Für den Selbstbericht des akuten Schmerzes zeigten sich numerisch weder im Mittelwert (Baseline: 9,1; Woche 52: 10,0) noch im Median (Baseline: 1,0; Woche 52: 2,0) ausgeprägte Veränderungen. Dies gilt ebenso für den Mittelwert (Baseline: 13,2; Woche 52: 14,7) und den Median (Baseline: 2,0; Woche 52: 2,0) des stärksten Schmerzes der letzten 7 Tage. Mittelwert und Median waren in Anbetracht der Skalenrange von 0 bis 100 zu allen dargestellten Auswertungszeitpunkten niedrig. Maxima und Standardabweichung deuten jedoch daurauf hin, dass einzelne Kinder sehr starke Schmerzen hatten.“*	

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<u>Position von Sanofi:</u> Der G-BA stellt fest, dass sich numerisch weder im Mittelwert noch im Median ausgeprägte Veränderungen in den Fragebögen PedsQL *Pediatric Pain* zeigen. Die Aussage, dass die Standardabweichungen und Maximalwerte auf sehr starke Schmerzen bei einzelnen Patienten hindeuten, ist ohne die Angabe des Berichtszeitpunkts missverständlich. So wurden zur *Baseline* ähnliche Standardabweichungen und Maximalwerte wie zu Woche 52 und 104 berichtet (siehe Tabelle 1 und Abbildung 1). Demnach ist festzuhalten, dass bereits zu Studienbeginn einzelne Patienten sehr starke Schmerzen hatten. Dies kann folglich nicht auf die Behandlung mit Eliglustat zurückzuführen sein, sondern liegt vielmehr in der klinischen Manifestation des Morbus Gaucher begründet.	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Zum PedsQL Pediatric Pain liegen Ergebnisse für 49 Patientinnen und Patienten vor. Für den aktuellen Schmerz lag der Mittelwert bei Baseline bei 9,1 Punkten und zu Woche 52 bei 10,0 Punkten. Die Mittelwerte für den stärksten Schmerz der letzten 7 Tage betrugen zu Baseline 13,2 Punkte und zu Woche 52 14,7 Punkte. Es zeigten sich somit keine ausgeprägten numerischen Veränderungen im Laufe der Studie. Aufgrund des einarmigen Studiendesigns ist eine vergleichende Bewertung der Daten nicht möglich; es kann keine Aussage zum Ausmaß des Zusatznutzens auf Basis der Endpunkte „akuter Schmerz“ und „stärkster Schmerz der letzten 7 Tage“ getroffen werden.

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

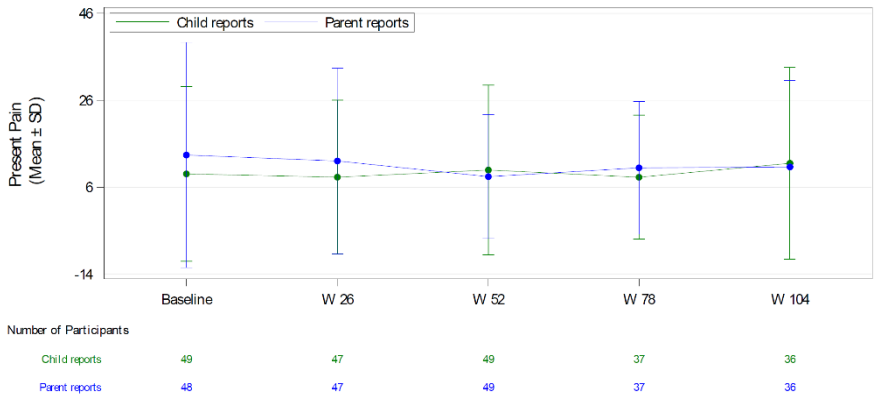
Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)

Tabelle 1: Ergebnisse der selbstberichteten Fragebögen PedsQL *Pediatric Pain* hinsichtlich der Subskalen *Present Pain* und *Worst pain in the past 7 days* für Kohorte 1 der Studie ELIKIDS

	Baseline	**Woche 52**	**Woche 104**
PedsQL *Present Pain* [mm] (Selbstbericht)*			
n/N	49/49	49/49	36/49
Mittelwert	9,1	10	11,5
Median	1	2	1,5
SD	20,1	19,5	22
Minimum	0	0	0
Maximum	95	80	72
PedsQL *Worst pain in the past 7 days* [mm] (Selbstbericht)*			
n/N	49/49	49/49	36/49
Mittelwert	13,2	14,7	24,6
Median	2	2	4,5
SD	22,1	24,4	31,8
Minimum	0	0	0
Maximum	99	100	98

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	*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. Abkürzungen: n: Anzahl der Patienten mit Messwert; N: Gesamtzahl der Patienten; PedsQL: *Pediatric Quality of Life Inventory*™; SD: Standardabweichung (*Standard Deviation*)	

	 Abbildung 1: Mittlere absolute Werte des Fragebogens PedsQL *Pediatric Present Pain* [mm] im Zeitverlauf für Kohorte 1 der Studie ELIKIDS **<u>Vorgeschlagene Änderung:</u>** Es zeigte sich bis zum Ende der Langzeitbehandlungsphase keine klinisch relevante Verschlechterung in den Fragebögen PedsQL *Pediatric Pain*. Die von einzelnen Patienten berichteten sehr starken Schmerzen sind auf die Grunderkrankung zurückzuführen.	
S. 58, Z. 20 ff.	**Endpunkt „Unerwünschtes Ereignis von speziellem Interesse“ (UESI): Patienten mit dem Ereignis „Periphere Neuropathie“** **<u>G-BA Nutzenbewertung:</u>** *„Ergebnisse für das UE von besonderem Interesse „Periphere Neuropathie“ konnten den Studienunterlagen nicht entnommen*	

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	werden. Es ist nicht eindeutig ersichtlich, ob das UE tatsächlich nicht auftrat oder ob aus anderen Gründen keine Ergebnisse vorliegen." **<u>Position von Sanofi:</u>** Mit der Version 4 des *Risk-Management-Plans* (RMP) vom 13. April 2017 wurde das UESI „Periphere Neuropathie" als wichtiges potenzielles Risiko aus diesem entfernt. Zudem ist in der Studie ELIKIDS das UESI „Periphere Neuropathie" nicht aufgetreten. **<u>Vorgeschlagene Änderung:</u>** Eliglustat zeigt für pädiatrische Patienten ein klinisch gut handhabbares Sicherheitsprofil.	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Literaturverzeichnis

1. Sanofi B. V. Fachinformation Cerdelga® 21 mg/84 mg (Eliglustat). Stand: Dezember 2024. 2024. Verfügbar unter: https://www.fachinfo.de/fi/pdf/020532/cerdelga-r-21-mg-cerdelga-84-mg [Zugriff am: 08.04.2025].
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: 08.04.2025].
3. 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.
4. 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.
5. 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.
6. 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.
7. 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: 08.04.2025].
8. 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.
9. 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.
10. 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: 08.04.2025].
11. Takeda Pharmaceuticals International AG. Fachinformation VPRIV® 400 Einheiten (Velaglucerase alfa). Stand: November 2024. 2024. Verfügbar unter: https://www.fachinfo.de/fi/pdf/012657/vpriv [Zugriff am: 08.04.2025].
12. Peterschmitt MJ, Burke A, Blankstein L, Smith SE, Puga AC, Kramer WG, et al. Safety, tolerability, and pharmacokinetics of eliglustat tartrate (Genz-112638) after single doses, multiple doses, and food in healthy volunteers. J Clin Pharmacol. 2011;51(5):695-705.
13. Shayman JA. Eliglustat Tartrate: Glucosylceramide Synthase Inhibitor Treatment of Type 1 Gaucher Disease. Drugs Future. 2010;35(8):613-20.

14. 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.

15. Mistry P, Germain DP. Therapeutic goals in Gaucher disease. Rev Med Interne. 2006;27(Suppl 1):S30-S3.

16. 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.

17. 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.

18. 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.

19. 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&sectionid=225546056 [Zugriff am: 23.01.2024].

20. 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: 08.04.2025].

21. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Olipudase alfa (Mangel an saurer Sphingomyelinase (ASMD) Typ A/B oder Typ B). 2023. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-9343/2023-03-16_AM-RL-XII_Olipudase-alfa_D-869_TrG.pdf [Zugriff am: 14.04.2025].

22. Europäisches Parlament. Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden. Amtsblatt L 18 vom 22.01.2000. Geändert durch Verordnung (EG) Nr. 596/2009 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 18. Juni 2009. 2000. Verfügbar unter: https://eurlex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=CONSLEG:2000R0141:20090807:DE:PDF [Zugriff am: 08.04.2025].

23. 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: 08.04.2025].

24. 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: 08.04.2025].

25. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses. Zuletzt geändert durch den Beschluss vom 5. Dezember 2024; veröffentlicht im Bundesanzeiger BAnz AT 19.03.2025 B3; in Kraft getreten am 20. März 2025. 2025. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-3762/VerfO_2024-12-05_iK_2025-03-20.pdf [Zugriff am: 08.04.2025].

26. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses. Anlage II.1 zum 5. Kapitel – Format und Gliederung des Dossiers, einzureichende Unterlagen, Vorgaben für technische Standards. Version vom 20.03.2025. 2025. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/17-98-4827/2021-08-03_Anl2_1_Erstellung-Einreichung-Dossier.pdf [Zugriff am: 08.04.2025].

27. 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: 08.04.2025].

28. Kauli R, Zaizov R, Lazar L, Pertzelan 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.

29. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Allgemeine Methoden. Version 7.0 vom 19.09.2023. 2023. Verfügbar unter: https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden_version-7-0.pdf [Zugriff am: 08.04.2025].

5.2 Stellungnahme der Takeda Pharma Vertrieb GmbH & Co. KG

Datum	22. April 2025
Stellungnahme zu	Eliglustat/ Cerdelga
Stellungnahme von	*Takeda Pharma Vertrieb GmbH & Co. KG*

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Takeda Pharma Vertrieb GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Takeda Pharma Vertrieb GmbH & Co.KG (nachfolgend Takeda) hat das Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V der Sanofi-Aventis Deutschland GmbH (nachfolgend Sanofi) und die Nutzenbewertung des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) zum laufenden Verfahren von Eliglustat für die Langzeitbehandlung von Kindern und Jugendlichen mit 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 CYP2D6 PMs, IMs oder EMs sind, zur Kenntnis genommen . Takeda vermarktet unter anderem das Arzneimittel VPRIV (Velaglucerase alfa), welches zur Langzeit-Enzymersatztherapie (EET) bei Patienten mit Morbus Gaucher Typ 1 angewendet wird . Somit überlappen sich die Indikationsgebiete von Eliglustat und Velaglucerase alfa . Gemäß dem 5. Kapitel §19 Absatz 1 Satz 1 VerfO ist Takeda daher als betroffener pharmazeutischer Unternehmer zur Stellungnahme berechtigt. Von diesem Recht macht Takeda Gebrauch und nimmt nachfolgend Stellung zur Nutzenbewertung für den Wirkstoff Eliglustat.	Die einleitenden und weiteren Ausführungen der Stellungnahme werden zur Kenntnis genommen.
Grundlage der Nutzenbewertung für Orphan Drugs, Eliglustat vom G-BA mit Stand vom 01.04.2025 bildet die multinationale, offene, nicht kontrollierte Phase-III-Studie ELIKDIS (Kinder und Jugendliche im Alter zwischen 2 und < 18 Jahren, mit einer klinischen Diagnose der GD1 oder GD3, die entweder EMs, IMs oder PMs waren sowie ein Gewicht von ≥	

Stellungnehmer: Takeda Pharma Vertrieb GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
10 kg aufweisen mussten). Mit dieser Stellungnahme verweist Takeda auf das Referenzverfahren der initialen Zulassung (erwachsene Patientinnen und Patienten mit GD1, die CYP2D6-PMs, -IMs oder -EMs sind), in dem die Nichtunterlegenheit von Eliglustat gegenüber Imiglucerase im Rahmen der Studie ENCORE (GZGD02607) demonstriert und durch den Erhalt der Zulassung belegt wurde. Vor dem Hintergrund, dass im aktuellen Verfahren die pädiatrische Indikationserweiterung von Eliglustat bewertet wird, hält es Takeda für sachgerecht, die Evidenz aus dem Referenzverfahren im Kontext einer totalen Evidenzbetrachtung für einen potentiellen Evidenztransfer heranzuziehen. Die vorgelegten Daten zur Sicherheit und Wirksamkeit der Eliglustat-Behandlung bei pädiatrischen GD1-Patienten im Alter von 6 bis < 18 Jahren unterstützen gemäß der europäischen Arzneimittelagentur (EMA) die Extrapolation, da die Wirksamkeit und Sicherheit von Eliglustat auf der Grundlage der eingebrachten Pharmakokinetik-Modellierung von Erwachsenen mit GD1 extrapoliert werden kann . Angesichts der Seltenheit von GD1 und der pädiatrischen Indikationserweiterung sollte die Nutzenbewertung des vorliegenden Verfahrens auf Basis der bestverfügbaren Evidenz erfolgen.	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Takeda Pharma Vertrieb GmbH & Co. KG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 8; S. 9; S. 39	**Anmerkung Takeda:** Bei der zu bewertenden Kohorte 1 der Studienpopulation stimmt Takeda zu, dass die Patientinnen und Patienten nach Vorbehandlung von min. 24 Monaten mit einer ERT eine Patientenpopulation umfasste, die keine schweren klinischen Manifestationen der Gaucher-Erkrankung aufwiesen. Vielmehr entsprach die Studienpopulation nach Tabelle 9 (S. 39) entsprechend der klinischen Parameter für die Hämoglobinspiegel, Thrombozytenanzahl, Milz- und Lebervolumen vom Mittelwert oder Median den nach Pastores et al. 2004 definierten langfristigen Therapiezielen und sogar den strengeren Therapiezielen nach Zimran et al. 2018, die einer Normalisierung der Krankheitsparameter entsprechen. **Vorgeschlagene Änderung:** Keine.	

Stellungnehmer: Takeda Pharma Vertrieb GmbH & Co. KG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 11; S. 52	**Anmerkung Takeda:** Takeda stimmt zu, dass die gemäß der Fachinformation von Eliglustat definierte Patientengruppe, die durch eine ERT stabilisiert wurden, unklar ist. Es ist nicht weiter ausgeführt, welche Kriterien für die Stabilisierung erfüllt sein müssen. Dies ist vor allem im Hinblick auf die in der Literatur unterschiedlich hinterlegten Therapieziele und die in der Studie ELIKIDS davon teilweise abweichenden Therapieziele relevant. **Vorgeschlagene Änderung:** Keine.	
S. 13; S. 36; S. 37; S. 42	**Anmerkung Takeda:** An der Studie ELIKIDS teilnehmende Patientinnen und Patienten konnten während der Hauptbehandlungsphase (HBP) und Langzeitbehandlungsphase (LBP) aufgrund einer Verschlechterung des GD-Status auf eine Imiglucerase-Monotherapie umgestellt werden. Dabei ist zu beachten, dass Patientinnen und Patienten, die min. eines der Rettungskriterien erfüllten (z.B. Hämoglobinwert < 8,0 g/dl, Thrombozytenzahl < 45.000/mm^3 oder eine Zunahme des Milz-/Lebervolumens um 35 %) eine erhebliche	

Stellungnehmer: Takeda Pharma Vertrieb GmbH & Co. KG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Verschlechterung der Therapieziele bei einer zu Beginn stabilisierten Patientengruppe darstellt. Die aggregierte Anzahl an dauerhaften Abbrüchen und Wechslern auf eine Rettungstherapie mit > 10 % ist vor allem vor dem Hintergrund der Rettungstherapie mit Imiglucerase relevant, da die Patientenpopulation zu Beginn der Studie stabile bzw. nach Zimran et al. 2018 sogar größtenteils normalisierte klinische Parameter Werte aufwies . **Vorgeschlagene Änderung:** Keine.	
S. 45; S. 47; S. 41; S. 56	**Anmerkung Takeda:** Takeda kann in Bezug auf die Knochenschmerzen die Äußerung, dass die Mehrzahl der Patientinnen und Patienten während der gesamten Studiendauer schmerzfrei blieb, nicht vollständig nachvollziehen. Aus Tabelle 13 geht hervor, dass der Anteil der schmerzfreien Patientinnen und Patienten von Baseline (96,1 %), über Woche 52 (90,2 %) bis hin zu Woche 104 mit 64,7 % schrittweise abzunehmen scheint. Aus Tabelle 15 zum PedsQL Pediatric Pain geht weiterhin vor, dass der stärkste Schmerz der letzten 7 Tage mit 24,6 im Mittelwert	

Stellungnehmer: Takeda Pharma Vertrieb GmbH & Co. KG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	(Woche 104) im Vergleich zu 14,7 (MW) nach 52 Wochen und zur Baseline mit 13,2 (MW) schrittweise leicht zugenommen hat. Die Zunahme der Schmerzen in dieser Patientenpopulation ist insbesondere verwunderlich, da bei 23 Studienteilnehmenden (45 %) sowohl Analgetika als auch Produkte für Gelenk- und Muskelschmerzen eingesetzt wurden (siehe S. 41) und somit die Ergebnisse im Hinblick auf die „Knochenschmerzen“ und „PedsQL Pediatric Pain“ zusätzlich positiv beeinflusst haben könnte. Vor dem Hintergrund, dass noch nicht alle Studienteilnehmer die LBP abgeschlossen haben, sind die Daten zu Woche 104 mit Unsicherheiten behaftet. **Vorgeschlagene Änderung:** Keine.	

Literaturverzeichnis

1. Gemeinsamer Bundesausschuss. Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 11 i. V. m. Kapitel 5 § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO Wirkstoff: Eliglustat, Neues Anwendungsgebiet: Kinder und Jugendliche mit Morbus Gaucher Typ 1, die mit einer Enzymersatztherapie stabilisiert sind,. Nutzenbewertung für Orphan Drugs,. 2025.

2. Takeda Pharmaceuticals International AG. Fachinformation VPRIV 400 Einheiten Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung [Stand: November 2024]. 2024.

3. Sanofi B. V. Fachinformation Cerdelga® 21 mg Cerdelga® 84 mg [Stand: Dezember 2024]. 2024.

4. Europäische Arzneimittel-Agentur (EMA). Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP), Cerdelga Assessment report Procedure No. EMEA/H/C/003724/X/0036/G,

. 2024;EMA/516361/2024.

5. 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(4 Suppl 5):4-14.

6. Zimran A, Elstein D, Gonzalez DE, Lukina EA, Qin Y, Dinh Q, et al. Treatment-naive Gaucher disease patients achieve therapeutic goals and normalization with velaglucerase alfa by 4years in phase 3 trials. Blood Cells Mol Dis. 2018;68:153-9.

7. 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.

5.3 Stellungnahme des vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Datum	22.04.2025
Stellungnahme zu	Eliglustat (Cerdelga)
Stellungnahme von	*vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.* *Hausvogteiplatz 13* *10117 Berlin* *Dr. Andrej Rasch, Paul Bussilliat*

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Hintergrund Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 1. April 2025 eine Nutzenbewertung zu Eliglustat (Cerdelga) von Sanofi-Aventis Deutschland GmbH veröffentlicht. Das Orphan Drug Eliglustat ist zugelassen zur Behandlung von Kindern und Jugendlichen mit Morbus Gaucher Typ 1 (GD1), im Alter von 6 bis < 18 Jahrenmit einem Körpergewicht von ≥ 15 kg, die mit einer Enzymersatztherapie (enzyme replacement therapy, ERT) stabilisiert und in Bezug auf Cytochrom-P450 Typ 2D6 (CYP2D6) langsame Metabolisierer (poor metabolisers, PMs), intermediäre Metabolisierer (intermediate metabolisers, IMs) oder schnelle Metabolisierer (extensive metabolisers, EMs) sind. Der Hersteller legt eine prospektive, offene, nicht-randomisierte und nicht-kontrollierte Phase III-Studie vor, dessen Ergebnisse der G-BA lediglich deskriptiv darlegt.	Die einleitenden und weiteren Ausführungen der Stellungnahme werden zur Kenntnis genommen.
Relevante Teile der zulassungsbegründenden und nutzen-tragenden Evidenz in der Bewertung der G-BA-Geschäftsstelle als nicht bewertungsrelevant eingestuft Festzustellen ist, dass in der Nutzenbewertung des G-BA unter anderem die relevanten Endpunkte Hämoglobinwert, Thrombozytenzahl, Lebervolumen, Knochenmarkinfiltration und Knochendichte nicht berücksichtigt wurden. Der Ausschluss dieser Endpunkte widerspricht u.a. der Feststellung der Zulassungsbehörde, die diese Studienendpunkte als bewertungsrelevant und nutzentragend einstuft.	

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Die ausgeschlossenen Endpunkte sind nach Auffassung des vfa unmittelbar patientenrelevant. Sie sollten in der Nutzenbewertung berücksichtigt werden. Generell ist zudem zu kritisieren, dass Nichtberücksichtigung der best verfügbaren Evidenz insgesamt der in der Nutzenbewertung verankerten Vorgabe des G-BA widerspricht, eine Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens „auf der Grundlage der Zulassung und der die Zulassung begründenden Studien“ durchzuführen. Eine Bewertung, in der die zulassungsbegründen Studienergebnisse ausgeschlossen wird, genügt jedoch nicht dieser Vorgabe. Die vorliegende Nutzenbewertung erfolgt vielmehr auf Basis eines selektiven Ausschnitts der für die Zulassung relevanten Ergebnisse. Zugleich ist kritisch anzumerken, dass auch bei diesem Verfahren die Besonderheiten bei der Studiendurchführung für Kinderarzneimittel in der Nutzenbewertung nicht hinreichend berücksichtigt werden.	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Literatur:

5.4 Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin e.V. (DGKJ), Gesellschaft für Neuropädiatrie e. V. (GNP), Gesellschaft für angeborene Stoffwechselstörungen e. V. (GfAS)

Datum	02. Mai 2025
Stellungnahme zu	Nutzenbewertung nach § 35 a SGB V zum **Wirkstoff Eliglustat zur Behandlung von Kindern und Jugendlichen mit Morbus Gaucher Typ 1**
Stellungnahme von	Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin e.V. (DGKJ), Gesellschaft für Neuropädiatrie e. V. (GNP), Gesellschaft für angeborene Stoffwechselstörungen e. V. (GfAS)

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin e.V. (DGKJ), Gesellschaft für Neuropädiatrie e. V. (GNP), Gesellschaft für angeborene Stoffwechselstörungen e. V. (GfAS)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Die DGKJ befürwortet die Zulassung der Substratreduktionstherapie (SRT) mit Eliglustat bereits ab 6 Jahren und einem Körpergewicht ≥ 15 kg bei Kindern und Jugendlichen mit Morbus Gaucher, die mit einer Enzymersatztherapie stabilisiert sind. Hierzu gibt es die publizierte Studie von Ul Ain und Kollegen (2025) sowie die ELIKIDS-Studie (Clinical Trials ID: NCT 03485677). Wichtig ist, dass vor Beginn einer Therapie durch eine genetische Analyse des *CYP2D6*-Gens „der Metabolisiererstatus“ vorliegt. Eliglustat darf bei Patienten, die in Bezug auf CYP2D6 ultraschnelle Metabolisierer sind (ultra-rapid metabolisers, URMs), oder bei Patienten mit unklarem Metabolisierungstyp nicht angewendet werden. Die Therapie und deren Überwachung sollte in spezialisierten Stoffwechselzentren mit ausreichender Erfahrung im Bereich der lysosomalen Speichererkrankungen bei Kindern und Jugendlichen erfolgen.	Die einleitenden und weiteren Ausführungen der Stellungnahme werden zur Kenntnis genommen.
Die DGKJ begrüßt auch ein künftiges Neugeborenenscreening auf M. Gaucher (1 in 50.000 – 100.000), damit die Patient:innen mit viszeraler Beteiligung (M. Gaucher Typ 1 und 3; > 95% aller M. Gaucher Patienten) bereits vor Auftreten der krankheitsspezifischen Symptome mit einer spezifischen Therapie behandelt werden können.	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin e.V. (DGKJ), Gesellschaft für Neuropädiatrie e. V. (GNP), Gesellschaft für angeborene Stoffwechselstörungen e. V. (GfAS)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Literaturverzeichnis

Safety and Efficacy of Eliglustat With or Without Imiglucerase in Pediatric Patients With Gaucher Disease (GD) Type 1 and Type 3 (ELIKIDS). https://clinicaltrials.gov/study/NCT03485677 [abgerufen am 28.04.2025]

Ain NU, Saith A, Ruan A, Yang R, Burton A, Mistry PK. Eliglustat substrate reduction therapy in children with Gaucher disease type 1. Front Pediatr. 2025 Feb 27;13:1543136. doi: 10.3389/fped.2025.1543136. PMID: 40083427; PMCID: PMC11903696.

D. Anlagen

1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

Mündliche Anhörung

Gemeinsamer Bundesausschuss

gemäß 5. Kapitel § 19 Absatz 2 Verfahrensordnung
des Gemeinsamen Bundesausschusses

hier: Eliglustat

Videokonferenz im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 5. Mai 2025
von 10:30 Uhr bis 11:05 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Sanofi-Aventis Deutschland GmbH**:

Herr Dr. Kienitz

Frau Dr. Kube

Frau Dr. Menz

Herr Dr. Dos Santos Capelo

Angemeldeter Teilnehmender der **Deutschen Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin e. V. (DGKJ)**:

Herr Dr. Tuncel

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Takeda Pharma Vertrieb GmbH & Co. KG**:

Frau Dr. Oppenheim

Frau Dr. Novotny

Angemeldeter Teilnehmender des **Verbandes Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa)**:

Herr Bussilliat

Beginn der Anhörung: 10:30 Uhr

Herr Niemann (stellv. Vors.): Meine sehr verehrten Damen und Herren! Herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses! Es ist wieder Anhörungsmontag, und ich begrüße Sie herzlich zu unserer ersten Anhörung heute Morgen. Mein Name ist Jörg Niemann. Ich bin stellvertretendes unparteiisches Mitglied im Gemeinsamen Bundesausschuss und stellvertretender Vorsitzender des Unterausschusses Arzneimittel. Ich vertrete heute Herrn Professor Hecken.

Unsere heutige Anhörung bezieht sich auf die Nutzenbewertung des Wirkstoffs Eliglustat. Es handelt sich um ein Orphan, hier in einem neuen Anwendungsgebiet, und zwar für Kinder und Jugendliche mit Morbus Gaucher im Alter von sechs Jahren und älter mit einem Körpergewicht von mindestens 15 Kilogramm.

Basis der heutigen Anhörung sind die Dossierbewertung der Fachberatung Medizin vom 1. April 2025 und das zugrunde liegende Dossier des pharmazeutischen Unternehmers. Stellungnahmen sind eingegangen vom pharmazeutischen Unternehmer Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, von der Deutschen Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin e. V. (DGKJ) und von einem weiteren pharmazeutischen Unternehmer, der Takeda Pharma Vertrieb GmbH & Co. KG sowie vom Verband Forschender Arzneimittelhersteller.

Ich muss zunächst die Anwesenheit feststellen, da wir heute wieder ein Wortprotokoll führen. Für den pharmazeutischen Unternehmer Sanofi-Aventis müssten anwesend sein Herr Dr. Kienitz, Frau Dr. Kube, Frau Dr. Menz und Herr Dr. Dos Santos Capelo, für die Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin Herr Dr. Tuncel, für Takeda Pharma Frau Dr. Oppenheim und Frau Dr. Novotny

> (Frau Dr. Oppenheim, Takeda: Ich bin anwesend, meine Kollegin ist leider kurzfristig erkrankt.)

– okay, Frau Novotny ist nicht anwesend – sowie für den vfa Herr Bussilliat. Ist noch jemand in der Leitung, der nicht aufgerufen wurde? – Das ist erkennbar nicht der Fall.

Damit erhält zunächst der pharmazeutische Unternehmer Gelegenheit, in das Thema einzuführen. Danach treten wir in die Frage-und-Antwort-Runde ein. Wer macht das für den pharmazeutischen Unternehmer?

Herr Dr. Kienitz (Sanofi-Aventis): Das mache ich, Herr Niemann.

Herr Niemann (stellv. Vors.): Bitte schön.

Herr Dr. Kienitz (Sanofi-Aventis): Sehr geehrter Herr Niemann! Sehr geehrte Damen und Herren! Zunächst einmal vielen Dank für die einleitenden Worte und die Gelegenheit, heute die Nutzenbewertung von Eliglustat im Anwendungsgebiet der Behandlung des Morbus Gaucher bei Kindern und Jugendlichen mit Ihnen erörtern und auf offene Fragen eingehen zu können. Zu Beginn möchte ich Ihnen allerdings das anwesende Team von Sanofi vorstellen, das für den heutigen Austausch zur Verfügung steht: Herr Dr. Dos Santos Capelo aus dem Bereich Market Access, der Hauptverantwortliche für die Erstellung des Nutzendossiers. Weiterhin sind Frau Dr. Kube, ebenfalls aus dem Bereich Market Access, sowie unsere medizinische Expertin Frau Dr. Menz dabei. Mein Name ist Dr. Kienitz, und ich bin bei Sanofi Leiter des Bereichs EbM HEOR für den Bereich Onkologie und seltene Erkrankungen.

Wie erwähnt, sprechen wir heute über die Nutzenbewertung unseres Orphan Drugs Eliglustat, Handelsname Cerdelga, zur Behandlung von Kindern und Jugendlichen mit Morbus Gaucher Typ 1, kurz GD1, im Alter von sechs Jahren und älter mit einem Körpergewicht von mindestens 15 Kilogramm, die mit einer Enzymersatztherapie, kurz ERT, stabilisiert und in Bezug auf Cytochrom-P450 Typ 2D6 langsame, intermediäre oder schnelle

Metabolisierer sind. Im Folgenden möchte ich den hohen ungedeckten medizinischen Bedarf im vorliegenden Anwendungsgebiet aufzeigen und den Mehrwert von Eliglustat als neue Therapieoption für die betroffenen Kinder und Jugendlichen mit diesem seltenen Leiden erörtern.

Der Morbus Gaucher ist die häufigste Erkrankung aus der Gruppe der sogenannten lysosomalen Speicherkrankheiten. Im Fall des Morbus Gaucher führt eine Genmutation zu einer stark reduzierten Aktivität des körpereigenen Enzyms Beta-Glukozerebrosidase, wodurch es zu einer intrazellulären Anreicherung von Glukozerebrosid kommt. Folge dieser Akkumulation ist eine Multisystemerkrankung, die insbesondere von viszeralen, hämatologischen und ossären Manifestationen geprägt ist. Insbesondere für pädiatrische Patienten stehen dabei Oberbauchbeschwerden im Vordergrund des klinischen Bildes. Darüber hinaus kommt es bei Kindern häufig zu Wachstumsretardierungen, wodurch diese, insbesondere auch in der Pubertät, einer erheblichen psychischen Belastung ausgesetzt sind.

Unbehandelt nimmt die Erkrankung bei nahezu allen Patienten einen chronisch progredienten Verlauf, der unter anderem zu irreversiblen Knochenschäden führen kann – mit entsprechend schwerwiegenden Folgen für die weitere Entwicklung. Man unterscheidet drei Typen des Morbus Gaucher, wobei der hier diskutierte, nicht-neuropathische Typ 1 über 90 Prozent aller Fälle ausmacht. Für die kausale Behandlung von pädiatrischen GD1-Patienten waren mit Imiglucerase und Velaglucerase alpha bisher lediglich Enzymersatztherapien zugelassen. Wie diese Bezeichnung bereits verrät, basiert hierbei das Wirkprinzip darauf, den notwendigen Abbau des Glukozerebrosids durch die externe Zuführung alternativer Enzyme zu gewährleisten. Diese Therapien erfordern jedoch regelmäßige intravenöse Infusionen, typischerweise alle zwei Wochen, die jeweils mehrere Stunden in Anspruch nehmen und damit für die jungen Patienten eine hohe Therapielast darstellen.

Demgegenüber handelt es sich bei Eliglustat um eine Substratreduktionstherapie, SRT. Hierbei wird durch die Hemmung der Glucosylceramid-Synthase die Bildung von Glukozerebrosid selbst reduziert. Eliglustat bietet dabei den Vorteil der oralen Verfügbarkeit, wodurch die hohe Therapielast der ERT von den Kindern und Jugendlichen mit GD1 genommen werden kann; denn durch den Wegfall der regelmäßigen und zeitaufwendigen Infusionstermine wird eine kindes- und jugendübliche Teilnahme am Schulunterricht und an Freizeitaktivitäten ermöglicht, was die psychosoziale Belastung langfristig deutlich reduziert. Auch können durch die perorale Einnahme von Eliglustat infusionsbedingte Nebenwirkungen bzw. Komplikationen vermieden werden. Insgesamt wird durch Eliglustat also eine deutliche Verbesserung der Versorgungssituation in der GD1-Therapie erreicht. Dies stellt einen erheblichen Wert dar, der für die Betroffenen sowie deren Familien nicht zu unterschätzen ist.

Da keine kurativen Behandlungsmöglichkeiten für GD1 existieren, fokussieren sich die Therapieziele, speziell auch für pädiatrische Patienten, vorrangig auf eine Senkung der Symptomlast und eine Vermeidung von langfristigen sowie möglicherweise irreversiblen Komplikationen. Dabei wird ein Rückgang bzw. eine dauerhafte Normalisierung der Krankheitsmanifestation angestrebt und damit eine normale Entwicklung der betroffenen Kinder und Jugendlichen sowie eine Verbesserung des allgemeinen Wohlbefindens. Die formulierten Therapieziele sind unter klinischen Experten Konsens und werden sowohl von diesen als auch von Patientenorganisationen gleichermaßen als patientenrelevant angesehen.

Eliglustat ist geeignet, die soeben beschriebenen Behandlungsziele zu erreichen. Das zeigt sich eindrücklich in den Ergebnissen der zulassungsbegründenden ELIKIDS Studie, in die überwiegend Kinder und Jugendliche mit GD1 eingeschlossen wurden und in der mit Studienbeginn ein Therapiewechsel von einer intravenösen Therapie, ERT-Therapie, auf die orale SRT mit Eliglustat stattfand. Die ELIKIDS Studie zeigte, dass unter der oralen Eliglustat-

Therapie bis zum Abschluss der Langzeitbehandlungsphase nach zwei Jahren hinsichtlich viszeraler und hämatologischer Manifestation keine klinisch relevante Verschlechterung gegenüber der mehrjährigen Vorbehandlung mit einer ERT eintrat. Schon die Stabilisierung dieser Parameter ist bei einer progredienten Erkrankung wie Morbus Gaucher als therapeutischer Erfolg zu werten.

Spezifisch für das Milzvolumen, eines der Hauptsymptome der GD1, ist hervorzuheben, dass in schweren Fällen eine Vergrößerung über das 15-fache der Norm auftreten kann. Dies birgt neben massiven Beschwerden einschließlich Schmerzen im Oberbauch zusätzlich das Risiko der Notwendigkeit einer Splenektomie oder des Auftretens einer Milzruptur. Die Stabilisierung bzw. Reduktion des Milzvolumens ist daher gemäß Konsens internationaler Experten ein zentrales Therapieziel. Darüber hinaus dürfte sich eine Verkleinerung der Milz im Besonderen bei Kindern und Jugendlichen unmittelbar positiv auf das Wohlbefinden und die Lebensqualität der Patienten auswirken. Insofern ist dieser Endpunkt unserer Einschätzung nach als höchst patientenrelevant einzustufen.

Auch hinsichtlich ossärer Manifestationen konnten im Wesentlichen keine Verschlechterungen beobachtet werden, obwohl die Studienpopulation zu Baseline trotz Vortherapie mit einer ERT weitgehend bereits eine Knochenmarkinfiltration im mittelschweren bis schweren Bereich und eine verringerte Knochendichte aufwies. Dies ist besonders bedeutsam, da Knochenmanifestationen zu den schwerwiegendsten und am schwersten behandelbaren Aspekten der Erkrankung gehören und irreversible Schäden verursachen können.

Gleichermaßen konnte im Pediatric Quality of Life Inventory keine klinisch relevante Verschlechterung festgestellt werden, was die Aufrechterhaltung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität trotz Wechsel der Therapieform belegt. Darüber hinaus zeigten die Kinder und Jugendlichen in der Studie ELIKIDS eine regelgerechte körperliche Entwicklung in Bezug auf das Körpergewicht, die Körpergröße und den Pubertätsstatus. Dies ist ein entscheidender Aspekt bei der Behandlung pädiatrischer Patienten mit Morbus Gaucher, da Wachstumsstörungen und eine verzögerte Pubertät zu den charakteristischen Merkmalen der Erkrankung gehören und eine erhebliche psychosoziale Belastung für die betroffenen Kinder und Jugendlichen darstellen können. Bezüglich des Sicherheitsprofils von Eliglustat konnten in der ELIKIDS Studie keine abweichenden Signale im Vergleich zur Erwachsenenpopulation festgestellt werden, sodass dies insgesamt auch für pädiatrische Patienten als günstig eingestuft werden kann.

Damit möchte ich schließen und zusammenfassend festhalten, dass aus unserer Sicht mit Eliglustat nunmehr auch für Kinder und Jugendliche mit GD1 eine wirksame, gut verträgliche und aufgrund der oralen Applikation auch einfach zu handhabende Therapieoption zur Verfügung steht, die geeignet ist, zentrale Therapieziele bei gleichzeitiger Reduktion der Therapielast zu erreichen. Damit bedanke ich mich für Ihre Aufmerksamkeit und stehe jetzt mit meinem Team für Ihre Fragen zur Verfügung.

Herr Niemann (stellv. Vors.): Vielen Dank, Herr Dr. Kienitz. Ich beginne mit einer Frage an die Kliniker: Können Sie uns den typischen Krankheitsverlauf von Kindern und Jugendlichen mit Morbus Gaucher Typ 1 unter Enzymersatztherapie beschreiben? Welche Therapieziele sind nach einem Wechsel auf eine Substratreduktionstherapie anzustreben? Welche Symptome und klinische Ereignisse stehen bei Kindern und Jugendlichen mit Morbus Gaucher Typ 1 im Vordergrund? Die Frage richtet sich wohl an Herrn Dr. Tuncel.

Herr Dr. Tuncel (DGKJ): Bin ich der einzige Kliniker? – Herzlichen Dank für die Einladung. Der typische Verlauf von Morbus Gaucher nach Beginn der Enzymersatztherapie ist so, dass die Patienten zum Zeitpunkt der Diagnose bei uns in Deutschland oft eine ausgeprägte Hepatomegalie und eine Splenomegalie aufweisen. Im Blutbild sind auch oft eine Anämie und Thrombozytopenie zu sehen. Was den Eltern oft auffällt, ist zusätzlich, dass die Kinder im Vergleich zu ihren Altersgenossen kleinwüchsig sind. Nach Beginn der

Enzymersatztherapie erholt sich innerhalb sechs bis zwölf Monaten die Hepatosplenomegalie. Also das Volumen der Milz und der Leber reduziert sich drastisch. Die Anämie und die Thrombozytopenie normalisieren sich in der Regel bei einer Großzahl der Patienten. Das Ziel mit Eliglustat soll wohl sein, dass das dann aufrechterhalten wird, was durch die Enzymersatztherapie erreicht wurde. Das heißt, Eliglustat wird nicht als Initialtherapie begonnen, sondern die Kinder müssen erst einmal mit der Enzymersatztherapie stabilisiert werden. Es müssen eine gleichmäßige oder eine kontinuierliche Milzvolumenreduktion, Lebervolumenreduktion, eine Normalisierung von Hämoglobin und Thrombozytenzahl erreicht werden. Daraufhin soll dann mit Eliglustat begonnen und das dann aufrechterhalten werden.

Herr Niemann (stellv. Vors.): Vielen Dank. Die Fragerunde ist eröffnet. Wer möchte? – Frau Keuntje von der KBV, bitte.

Frau Keuntje (KBV): Schönen guten Tag! Ich habe eine Frage an den pharmazeutischen Unternehmer, und zwar geht es dabei um die Dosierung. Es wurde von der Fachberatung Medizin kritisch angemerkt, dass bei 22 der 51 Patienten zu Beginn die Eliglustat-Dosis etwas zu niedrig war und dass es hier keine Angaben gab, wann und bei wie vielen Patienten letztendlich die Dosis angepasst worden ist, die der Fachinformation entspricht. Vielleicht kann der pU dazu noch Angaben machen und sich äußern. Das wäre sehr nett.

Herr Niemann (stellv. Vors.): Danke, Frau Keuntje. – Wer möchte für den pU antworten? – Frau Dr. Menz.

Frau Dr. Menz (Sanofi-Aventis): Zunächst ist hervorzuheben, dass bei Studien mit pädiatrischen Patienten eine Anpassung der Dosierung im Studienverlauf basierend auf der Pharmakokinetik nicht unüblich ist und auch dem wissenschaftlichen Standard entspricht. Dies ist insbesondere bei seltenen Erkrankungen mit begrenzter Patientenzahl von Bedeutung, um die bestmögliche Evidenz zu generieren. Eliglustat wurde in der Studie ELIKIDS als Hartkapsel in verschiedenen Dosierungen verabreicht, wobei sich die individuelle Dosis nach dem CYP2D6-Metabolisierungsstatus, dem Alter und dem Körpergewicht der Patienten richtete. So ist es auch in der Fachinformation beschrieben.

Weiterhin war die Dosierung abhängig von den Ergebnissen einer präspezifizierten Pharmakokinetik (PK)-Analyse. Es wurde eine PK-Analyse der ersten zehn Extensive Mobilizers in den beiden Altersgruppen 2 bis 12 Jahre, 12 bis 18 Jahre durchgeführt, um die Eliglustat-Exposition zu bewerten und festzustellen, ob das Dosierungsschema geeignet war, die Zielexposition von Eliglustat zu erreichen. Dies war definiert als die Exposition von Eliglustat, die den von der Physiologie-basierten Pharmakokinetik-Modellierung hergeleiteten PK-Parametern für Erwachsene auf Grundlage des CYP2D6-Metabolisierungsstatus entsprach.

Herr Niemann (stellv. Vors.): Frau Keuntje, beantwortet das Ihre Frage?

Frau Keuntje: Nicht so ganz. Vielleicht habe ich mich auch unklar ausgedrückt. Ab welchem Zeitpunkt waren diese Patienten, die zunächst unterdosiert waren, in der Hauptbehandlungsphase auf der korrekten, auf der Zieldosis der Studie eingestellt?

Herr Niemann (stellv. Vors.): Frau Dr. Menz.

Frau Dr. Menz (Sanofi-Aventis): Das ist mir nicht bekannt. Es tut mir leid.

Herr Dr. Kienitz (Sanofi-Aventis): Ich möchte ergänzen.

Herr Niemann (stellv. Vors.): Herr Kienitz.

Herr Dr. Kienitz (Sanofi-Aventis): Aufgrund des Clinical Study Reports (CSR) oder der Daten, die wir zu der Studie haben, haben wir tatsächlich keine Kenntnis.

Herr Niemann (stellv. Vors.): Okay. Frau Keuntje, die Frage ist beantwortet.

Frau Keuntje (KBV): Ja. Vielen Dank.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Herr Hälbig vom GKV-Spitzenverband, bitte.

Herr PD Dr. Hälbig: Ich habe eine Frage zu dem Aspekt, der eben von dem klinischen Experten, Herrn Dr. Tuncel, schon kurz beleuchtet wurde, und zwar betrifft das die Stabilisierung unter Enzymersatztherapie. Tatsächlich ist es so, dass die Fachinformation als notwendige Bedingung für den Einsatz von Eliglustat diese Stabilisierung fordert, und einige Kriterien wurden schon genannt. Für uns ist die Frage, ob diese Kriterien in der Studie hinreichend berücksichtigt wurden. Man kann auch übersetzen: Entspricht die Studienpopulation an der Stelle der Zielpopulation, wie sie sich in der Versorgung darstellt und wie das auch medizinisch wissenschaftlich sinnvoll wäre.

Herr Niemann (stellv. Vors.): Wer möchte für den pharmazeutischen Unternehmer antworten?

Herr Dr. Dos Santos Capelo (Sanofi-Aventis): Ich meine, die Frage war an den Kliniker gerichtet.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Sie haben recht, das stimmt. – Herr Tuncel.

Herr Dr. Tuncel (DGKJ): Ich kann gerne anfangen, aber ich glaube, die Kollegen von Sanofi können auch helfen. Es gibt keine Publikation zu der ELIKIDS Studie. Bin ich richtig? Ich habe im „PubMed“ nichts gefunden, kann aber aus eigener Erfahrung etwas sagen. Ich war bei dem letzten World Congress in San Diego, der im Februar stattgefunden hat. Dort wurden die Studienergebnisse ausführlich präsentiert. Die Kinder wurden in zwei Kohorten aufgeteilt. In der ersten Kohorte haben die Kinder zwei Jahre lang eine Enzymersatztherapie bekommen und in der zweiten Kohorte drei Jahre lang. Da hat man ganz gut nachweisen oder zeigen können, dass diese Parameter, also Milzvolumen, Lebervolumen, Hämoglobin-Konzentration und Thrombozytenzahl, tatsächlich über die Jahre stabil waren, sodass die auf Eliglustat umgeswitcht worden sind, und man hat auch Rescue-Mechanismen in der Studie eingebaut. Wenn die Kinder auf Eliglustat umgestellt wurden und sich verschlechtert hätten, dann hätte man wieder zurück zur Enzymersatztherapie switchen können.

Herr Niemann (stellv. Vors.): Herr Hälbig, ist das soweit beantwortet?

Herr PD Dr. Hälbig: Vielleicht könnte der pharmazeutische Unternehmer dazu auch noch Stellung nehmen? Vielen Dank erst einmal. Ich verstehe jetzt, dass sozusagen die Milz-Parameter und die hämatologischen Parameter, die Sie als relevant erachten, hier abgebildet waren und damit gewährleistet war, dass die Patienten tatsächlich stabilisiert waren und somit für die Eliglustat-Therapie infrage kamen.

Herr Dr. Tuncel (DGKJ): Kurz noch eine Anmerkung: Sorry, dass ich dazwischenrede.

Herr Niemann (stellv. Vors.): Ja. Herr Tuncel.

Herr Dr. Tuncel (DGKJ): Es gibt auch noch die Speichersubstanz Lyso-Gb1, was bei Morbus Gaucher gespeichert wird. Das war genauso stabil. Das sehen wir bei den Patienten mit Morbus Gaucher. Die sind vor einer Therapie exorbitant erhöht, und nach einer Therapie geht das dann peu a peu herunter, und irgendwann erreicht man einen Steady State. Wir wissen zum Beispiel, wenn ich das sechs bis zwölf Monate habe, dass der Krankheitsverlauf stabilisiert ist. Das ist noch mal ein Marker, der in der Studie gezeigt wurde.

Herr Niemann (stellv. Vors.): Danke. Dann wäre jetzt der pharmazeutische Unternehmer an der Reihe.

Frau Dr. Menz (Sanofi-Aventis): Für die erwachsenen Patienten liegen auch Langzeitdaten über einen Zeitraum von bis zu acht Jahren vor, die eine anhaltende Wirksamkeit und Sicherheit von Eliglustat belegen. Die Phase-II-Studie, hier mit behandlungsnaiven erwachsenen Patienten, zeigt nach acht Jahren eine anhaltende Verbesserung oder Stabilisierung aller klinisch relevanten Parameter. Basierend auf dem gleichen

Wirkmechanismus und ähnlichen pharmakokinetischen Eigenschaften bei pädiatrischen und erwachsenen Patienten ist eigentlich davon auszugehen, dass die Langzeitwirksamkeit bei pädiatrischen Patienten ähnlich gut sein wird.

Herr Niemann (stellv. Vors.): Danke schön, Frau Dr. Menz. Gibt es weitere Fragen? – Frau Keuntje noch einmal.

Frau Keuntje (KBV): Ich hätte noch eine Frage zum Milzvolumen, und zwar an die Kliniker gerichtet: Wie beurteilen Sie das Milzvolumen bei den Patienten in der vorliegenden Studie in der Versorgung? Welche praktische Relevanz hat das?

Herr Dr. Tuncel (DGKJ): Ich kann die Frage gerne beantworten, aber ich bin nicht Teil der Studie. Das muss man einmal sagen. Ich weiß nicht, wie die das in der Studie gemacht haben. In der Klinik machen wir das mit Sonographie. Das ist das Kostengünstigste, sage ich einmal, und am Einfachsten durchzuführen. Es gibt Zentren, die initial ein MRT des Abdomens machen, damit die das besser darstellen können. Das ist aber bei uns nicht die Regel. Das machen wir sozusagen nur bei Komplikationen. In der Regel ist Sonographie der Verlauf.

Herr Niemann (stellv. Vors.): Danke schön, Herr Tuncel. Ist die Frage beantwortet? – Frau Menz.

Frau Dr. Menz (Sanofi-Aventis): Ich hätte noch hinzugefügt, die Patientenrelevanz der Endpunkte ist durch internationale Konsensusleitlinien belegt und spiegelt sich auch in den etablierten Therapiezielen, die publiziert wurden, wider: Pastores 2004, Biegstraaten 2018 und Weinreb 2022. Aufgrund der progredienten Infiltration von Gaucherzellen im Milzgewebe zählt die Splenomegalie zu den vorrangigen klinischen Befunden von Gaucher Typ 1, wobei das Milzvolumen in schweren Fällen, wie Herr Kienitz im Eingangsstatement ausgeführt hat, über das 15-fache der Norm vergrößert sein kann. Das birgt neben massiven Beschwerden des Oberbauchs zusätzlich das Risiko einer Milzruptur, und im weiteren Verlauf kann es zu irreversiblen Veränderungen der Milz durch Infarkte, Nekrosen, Fibrosen und in der Folge auch abdominelle Symptome mit leichten Schmerzen und sogar akutem Abdomen mit Fieber kommen.

Herr Niemann (stellv. Vors.): Danke, Frau Menz. – Frau Keuntje, ist die Frage beantwortet?

Frau Keuntje (KBV): Könnte sich dazu vielleicht noch ein Kliniker äußern, wie das in der Versorgung gesehen wird?

Herr Niemann (stellv. Vors.): Herr Tuncel, es läuft alles auf Sie hinaus.

Herr Dr. Tuncel (DGKJ): Ich verstehe Ihre Frage nicht, tut mir leid. Können Sie sie noch einmal wiederholen?

Frau Keuntje (KBV): Welche Relevanz hat ein vergrößertes Milzvolumen in der Versorgung in Bezug auf die Patienten und auf den Verlauf der Erkrankung?

Herr Dr. Tuncel (DGKJ): Wir sehen sehr viele Patienten im ersten oder zweiten Lebensjahr mit einem Morbus Gaucher Typ 1. Die haben ein distendiertes Abdomen. Es ist nicht nur die Milz, sondern auch die Leber. Wenn das längere Zeit anhält, schränkt es das Kind von der Motorik her ein. Wie wir wissen, lernen die Kinder in den ersten zwei, drei Jahren zum Beispiel sehr viel durch Exploration. Dadurch kommt es zu einer motorischen Entwicklungsstörung. Wenn ältere Kinder eine Milzvergrößerung haben, auch wenn wir jetzt über sechs Jahre reden, dürfen sie keine Sportarten wie Fußball machen, was fast jedes Kind macht. Das heißt, alltägliche Aktivitäten, auch in der Schule etc., sind extremst eingeschränkt. Wenn wir mit der Enzymersatztherapie anfangen, Stand heute, dann reduziert sich dieses Volumen massiv, sodass die dann am Alltag wieder ganz gut teilnehmen können.

Herr Niemann (stellv. Vors.): Vielen Dank, Herr Tuncel. – Frau Keuntje, ist die Frage damit beantwortet?

Frau Keuntje (KBV): Ja.

Herr Niemann (stellv. Vors.): Prima. Frau Ziegler, bitte.

Frau Ziegler: Wir hätten insgesamt noch zu vier Themen Fragen. Ich würde die nacheinander stellen. Die erste Frage bezieht sich auf den Datenschnitt. In dem uns vorliegenden Datenschnitt vom 21. Juni 2023 befanden sich noch sieben Teilnehmende in der Langzeitbehandlungsphase unter Eliglustat Monotherapie. Laut Angaben in den eingereichten Studienunterlagen könnten inzwischen potenziell alle Teilnehmenden diese Langzeitbehandlungsphase abgeschlossen haben. Deshalb wollten wir wissen, ob mittlerweile ein aktuellerer Datenschnitt mit vollständigen Daten bis Woche 104 vorliegt.

Herr Niemann (stellv. Vors.): Danke, Frau Ziegler. Wer möchte zu der ersten Frage etwas sagen?

Herr Dr. Dos Santos Capelo (Sanofi-Aventis): Hierzu würde ich etwas sagen. Frau Ziegler, de facto liegen uns jetzt keine weiteren Daten vor.

Herr Niemann (stellv. Vors.): Zweite Frage, Frau Ziegler.

Frau Ziegler: Die zweite Frage bezieht sich auf den Endpunkt Körpergröße. Wir würden gerne wissen, auf welcher Referenzpopulation die Normwerte basieren, die zur Berechnung der Z-Werte für den Endpunkt Körpergröße herangezogen wurden. Könnten Sie bitte auch noch darauf eingehen, und wie sich die extrem hohen Maximalwerte der z-standardisierten Ergebnisse erklären?

Herr Niemann (stellv. Vors.): Herr Capelo.

Herr Dr. Dos Santos Capelo (Sanofi-Aventis): Wir haben uns auf die WHO-Standardgröße referenziert. Die zweite Frage war?

Frau Ziegler: Wir hatten festgestellt, dass bei der Körpergröße für die z-Werte sehr hohe Extremwerte – – Die lagen teilweise bei 45 oder 42 maximal für die z-Werte, wie die zustande gekommen sind.

Herr Dr. Dos Santos Capelo (Sanofi-Aventis): Dazu können wir nichts sagen, weil die aus dem CSR auch nicht hervorgehen.

Herr Niemann (stellv. Vors.): Okay. Nächste Frage, bitte.

Frau Ziegler: Zum Endpunkt Mobilität: Für uns war die Operationalisierung des Endpunktes Mobilität noch nicht vollständig nachvollziehbar. Insbesondere war uns unklar, welche konkrete Frage den Patientinnen und Patienten gestellt wurde, welcher Bezugszeitraum da zugrunde lag und ob das Vorgehen einfach generell standardisiert wurde. Könnten Sie hierzu noch ausführen?

Herr Dr. Dos Santos Capelo (Sanofi-Aventis): Auch hierzu kann ich etwas ausführen. Das hatten wir in der Stellungnahme bereits angeführt. Es ist so, dass die Antwortmöglichkeiten, Frau Ziegler, standardisiert waren. Das heißt, es gab fünf Antwortmöglichkeiten, sprich: eine uneingeschränkte Mobilität, eine eingeschränkte beim Gehen, bettlägerig, Notwendigkeit eines Rollstuhls oder Gehen unter Zuhilfenahme einer orthopädischen Hilfe. Das heißt, dies war vorgegeben, und der Erhebungszeitraum war immer alle 13 Wochen plus/minus 14 Tage.

Herr Niemann (stellv. Vors.): Danke, Herr Dos Santos Capelo. – Jetzt wieder Frau Ziegler.

Frau Ziegler: Wenn ich es richtig verstehe: Die Frage selbst war nicht standardisiert, nur die Antwortmöglichkeiten.

Herr Dr. Dos Santos Capelo (Sanofi-Aventis): Die Frage war standardisiert, es war nicht als Frage formuliert, sondern es war sozusagen als Item, und dann waren die Antwortmöglichkeiten standardisiert. Es war keine Frage in dem Sinn, es war wirklich ein Item, und es war standardisiert.

Frau Ziegler: Okay.

Herr Dr. Kienitz (Sanofi-Aventis): Ich würde noch ergänzen: Wie Herr Capelo schon sagte, die Frage war quasi nur: Wie ist der Mobilitätsstatus? Dann gab es diese fünf Antwortmöglichkeiten. Es ist auch im Prinzip mehr ein explorativer Endpunkt gewesen. Insofern ist kein standardisierter oder validierter Fragebogen oder so etwas in der Hinsicht verwendet worden. Es war einfach Bestandteil des erhobenen Fragebogens, und der wurde immer bei den Besuchen, bei den Visitationen abgefragt.

Herr Niemann (stellv. Vors.): Danke, Herr Kienitz. – Frau Ziegler?

Frau Ziegler: Beim Bezugszeitraum wurde sich quasi der Zustand zum Zeitpunkt der Visite angeschaut und jetzt nicht der der letzten Woche.

Herr Dr. Kienitz (Sanofi-Aventis): Ja, genau. Das bezog sich auf den aktuellen Ist-Zustand des Patienten, wenn er vor dem Investigator saß, wie seine Mobilität zu dem Zeitpunkt war.

Herr Niemann (stellv. Vors.): Danke, Herr Kienitz. – Frau Ziegler?

Frau Ziegler: Dann noch die letzte Frage zu den PedsQL-Fragebögen: Und zwar wurden laut den Angaben in Modul 4 für die PedsQL-Fatigue und die PedsQL-Generic Core Scales jeweils 47 Teilnehmende befragt, während für den PedsQL-Pediatric Pain 49 Teilnehmende befragt wurden, was eine Abweichung zu dem FAS ergibt. Das wären jeweils zwei Personen oder vier Personen, die nicht befragt wurden. Könnten Sie noch einmal darauf eingehen, warum die Personen nicht befragt wurden?

Herr Niemann (stellv. Vors.): Herr Capelo.

Herr Dr. Dos Santos Capelo (Sanofi-Aventis): Hier können wir tatsächlich nur eine Mutmaßung anstellen. Aus dem CSR geht es nicht hervor. Es ist aber so, dass wir uns das auch angesehen haben, und Sie haben recht, es sind zwei Patienten bzw. vier, die aber aufgrund dessen, dass es, sage ich mal, weniger als 10 Prozent sind, nicht wirklich ins Gewicht fallen, was die Aussagekraft angeht. Frau Ziegler, das ist uns definitiv auch aufgefallen.

Herr Niemann (stellv. Vors.): Frau Ziegler, ist das soweit erledigt?

Frau Ziegler: Ja, vielen Dank.

Herr Niemann (stellv. Vors.): Gibt es weitere Fragen? – Frau Keuntje.

Frau Keuntje (KBV): Ich habe noch eine Frage zur Begleitmedikation: Im Studienverlauf haben circa 86 Prozent der Patienten eine Begleitmedikation erhalten und 45 Prozent darunter Schmerzmittel oder topische Präparate. Haben Sie erfasst, wie die Begleitmedikation unter der vorangegangenen Enzymersatztherapie war, also insbesondere zu Baseline?

Herr Dr. Dos Santos Capelo (Sanofi-Aventis): Dazu, Frau Keuntje, gibt es keine Daten.

Frau Keuntje (KBV): Dürfte ich in dem Zusammenhang noch eine Frage an Herrn Tuncel stellen?

Herr Niemann (stellv. Vors.): Selbstverständlich.

Frau Keuntje (KBV): Danke schön. Wie sieht das in der Praxis unter der Enzymersatztherapie aus? Ist es durchaus üblich, dass auch unter der Enzymersatztherapie solche Begleitmedikamente gegeben werden, also sprich: die Analgetika oder auch die topischen Präparate zur Behandlung von Gelenk- und Muskelschmerzen?

Herr Niemann (stellv. Vors.): Herr Tuncel.

Herr Dr. Tuncel (DGKJ): Bei Kindern sehen wir das eher weniger, aber wenn die Patienten ins Erwachsenenalter kommen, können sie Knochenschmerzen, Knochenödeme oder Knochennekrosen haben, sodass die Begleitmedikation nichts Unübliches ist.

Frau Keuntje (KBV): Also auch jetzt, so wie in der Studie dargestellt, wie sich das gezeigt hat im Studienverlauf? Das sagen Sie, das ist – –

Herr Dr. Tuncel (DGKJ): Ich habe keine Studienergebnisse, deshalb kann ich Ihnen dazu nichts sagen. Da muss Sanofi Stellung nehmen. Aber es ist üblich, dass die Patienten wegen Knochenauffälligkeiten Begleitmedikamente nehmen.

Frau Keuntje (KBV): Okay, das auch unter der Enzymersatztherapie?

Herr Dr. Tuncel (DGKJ): Auch Vitamin D, auch Calcium, das auch unter Enzymersatztherapie. Ja.

Herr Dr. Dos Santos Capelo (Sanofi-Aventis): Ich würde hier kurz ergänzen: Wie Sie bereits erwähnt haben, haben 50 Prozent während der Studie, sage ich einmal, eine Begleitmedikation erhalten, und das ist, Herr Tuncel, Sie haben es gesagt, vor allem im heranwachsenden Alter nichts Ungewöhnliches.

Herr Niemann (stellv. Vors.): Frau Keuntje, ist das soweit okay? – Gut. Gibt es weitere Fragen? – Das scheint nicht der Fall zu sein. Es sind alle gut vorbereitet, es wurde intensiv diskutiert. Letzter Aufruf. Wenn es jetzt keine weiteren Fragen gibt, dann erst einmal vielen Dank an die Fragesteller und vor allem an Herrn Tuncel, dass Sie hier aus klinischer Sicht Stellung genommen haben. Damit soll jetzt der pharmazeutische Unternehmer die Gelegenheit haben, zusammenfassend das Schlusswort zu sprechen.

Herr Dr. Kienitz (Sanofi-Aventis): Vielen Dank, Herr Niemann. Das würde ich auch wieder machen. – Sehr geehrter Herr Niemann! Sehr geehrte Damen und Herren! Ich hoffe, wir konnten bezüglich der noch offenen Fragen etwas Klarheit bringen, soweit sich das anhand der Studiendaten beantworten lässt. Ich denke, es wurde deutlich, dass gerade das Thema Milzvolumen von klinischer Relevanz ist, sodass es sehr gut und wichtig ist, dass wir mit einer Therapie wie Eliglustat, die oral verfügbar und damit für die Patienten leichter handhabbar ist, diesen wichtigen Parameter letztendlich weitergehend eindämmen können. Herr Tuncel hat dargestellt, wie das für die Kinder ist, wenn sie viele Aktivitäten nicht mehr machen können. Insofern hoffe ich, wie gesagt, dass wir allen gute Antworten geben konnten und dass der Stellenwert von Eliglustat deutlich geworden ist. Das wäre es von meiner Seite.

Herr Niemann (stellv. Vors.): Vielen Dank. Damit sind wir am Ende der Anhörung. Ich bedanke mich noch einmal bei allen Beteiligten. Wir werden im Unterausschuss das heute Gehörte werten und diskutieren, was vorgetragen wurde, und dann zu einem entsprechenden Ergebnis kommen. Damit schließe ich die Anhörung, wünsche Ihnen allen noch einen schönen Start in die Woche; sonnig, fröhlich und engagiert. Frohes Schaffen! Danke. Tschüss.

Schluss der Anhörung: 11:05 Uhr