

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Eliglustat (Cerdelga®)

Genzyme GmbH

Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Stand: 30.03.2015

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis.....	4
1 Modul 1 – allgemeine Informationen	6
1.1 Administrative Informationen.....	7
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	8
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels.....	10
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie.....	12
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen	13
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	25
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	28
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	31

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen	7
Tabelle 1-2: Zuständige Kontaktperson des für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmens.....	7
Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels	7
Tabelle 1-4: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	8
Tabelle 1-5: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	10
Tabelle 1-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	11
Tabelle 1-7: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	12
Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	17
Tabelle 1-9: Zusammenfassung der Ergebnisse zur Bestimmung des Ausmaß des Zusatznutzens von Eliglustat.....	18
Tabelle 1-10: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	27
Tabelle 1-11: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	27
Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	28
Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete)	28
Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	29
Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete).....	29
Tabelle 1-16: Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	30

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1-1: Wirkmechanismus von Eliglustat	9

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
€	Euro
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
BPI	<i>Brief Pain Inventory</i>
COMP	<i>Ausschuss für Arzneimittel für seltene Krankheiten (Committee for Orphan Medicinal Products)</i>
CYP2D6	Cytochrom P450 Typ 2D6
CYP3A	Cytochrom P450 Typ 3A
Elig	Eliglustat
EMA	Europäische Arzneimittel-Agentur (<i>European Medicines Agency</i>)
EMs	Schnelle Metabolisierer (<i>extensive metabolisers</i>)
ERT (EET)	Enzymersatztherapie
FSS	<i>Fatigue Severity Scale</i>
g/dL	Gramm je Deziliter
g/mol	Gramm pro Mol
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GD1	Morbus Gaucher Typ 1
GD1-DS3	<i>Disease Severity Scoring System für Morbus Gaucher Typ 1</i>
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
Hedges' g	Standardisierte Mittelwertdifferenz nach LV Hedges, berechnet aus den Ergebnissen der Kovarianzanalysen nach Borenstein (2009)
Imig	Imiglucerase
IMs	Intermediäre Metabolisierer (<i>intermediate metabolisers</i>)
KI	Konfidenzintervall
LSMD	Modellbasierte Mittelwertdifferenz nach der Methode der kleinsten Quadrate
mg	Milligramm
OR	Odds Ratio
p	Wahrscheinlichkeit (<i>probability</i>)
Peto-OR	Peto-Odds Ratio bestimmt nach Yusuf / Peto (1985)
Plac	Placebo
PMs	Langsame Metabolisierer (<i>poor metabolisers</i>)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

QTc	Frequenzkorrigierte QT-Zeit (corrected QT Interval)
RCT	<i>Randomized Controlled Trial</i>
RR	Risk Ratio (relatives Risiko)
SF-36	Short Form (36) Gesundheitsfragebogen (<i>short form (36) health survey</i>)
SGB	Sozialgesetzbuch
SOC	<i>System Organ Class</i>
SUE	schwerwiegende unerwünschte Ereignisse
UDP	nicht abbaubares Protein (un-degradable protein)
UE	unerwünschte Ereignisse
URMs	Ultraschnelle Metabolisierer (<i>ultrarapid metabolisers</i>)
VerfO	Verfahrensordnung

1 Modul 1 – allgemeine Informationen

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

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

1.1 Administrative Informationen

Benennen Sie in den nachfolgenden Tabellen (Tabelle 1-1 bis Tabelle 1-3) das für das Dossier verantwortliche pharmazeutische Unternehmen, die zuständige Kontaktperson sowie den Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels.

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Genzyme GmbH
Anschrift:	Siemensstraße 5b 63263 Neu-Isenburg

Tabelle 1-2: Zuständige Kontaktperson des für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmens

Name:	Dr. Renate Dörner
Position:	Director Corporate and Government Affairs
Adresse:	Siemensstraße 5b 63263 Neu-Isenburg
Telefon:	+49(0)6102 3674 950
Fax:	+49(0)6102 3674 511
E-Mail:	renate.doerner@genzyme.com

Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Genzyme Europe B.V.
Anschrift:	Gooimeer 10, 1411 DD Naarden, Niederlande

1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

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

Geben Sie in Tabelle 1-4 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code für das zu bewertende Arzneimittel an. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.1.1)

Tabelle 1-4: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

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

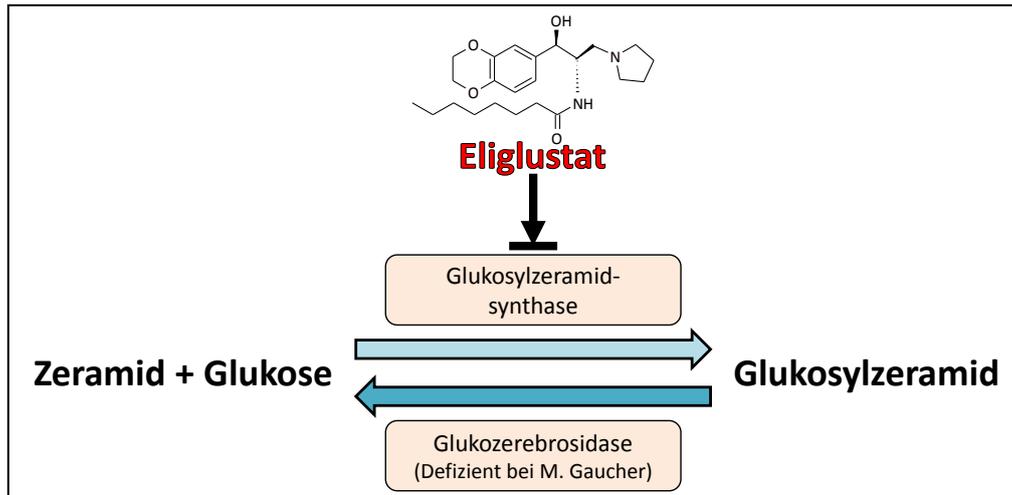
Beschreiben Sie zusammenfassend (maximal 1500 Zeichen) den Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels. Beschreiben Sie dabei auch, ob und inwieweit sich der Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels vom Wirkmechanismus anderer bereits in Deutschland zugelassener Arzneimittel unterscheidet. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.1.2)

Wirkmechanismus von Eliglustat

Eliglustat (Cerdelga[®]) ist eine Substratreduktionstherapie, die auf Ebene der Glukozerebrosid-Synthese wirkt. Dieser Wirkstoff ist das erste gezielt synthetisierte Zeramid-Analogon zur oralen Therapie von Patienten mit Morbus Gaucher Typ 1 (GD1). Durch die Analogie zur Zeramid-Einheit des Glukozerebrosids vermag Eliglustat die Glukozerebrosidsynthase² spezifisch und konzentrationsabhängig zu hemmen. Diese spezifische Blockade führt zu einer mengenmäßig verringerten Synthese von Glukozerebrosiden aus Zeramid und aktivierter Glukose (UDP-Glukose). Die Akkumulation von Glukozerebrosiden in Makrophagen als auch sekundäre klinische Manifestationen werden verhindert. Folgende Abbildung 1-1 illustriert die Wirkweise von Eliglustat.

¹ Eliglustat wird als Tartrat-Verbindung verabreicht. Das Tartrat optimiert die Bioverfügbarkeit und Stabilität von Eliglustat. Die chemische Bezeichnung für Eliglustat als Tartrat (CAS-Nummer: 928659-70-5) lautet: N-(1R,2R)[2-(2',3'-dihydro-Benzo[1,4]dioxin-6'-yl)-2-hydroxy-1-pyrrolidin-1-ylmethyl-ethyl]-Oktansäureamid-L-Tartrat mit der Summenformel $C_{23}H_{36}N_2O_4 + \frac{1}{2}(C_4H_6O_6)$. Dies entspricht einem Molekulargewicht von 479,59 g/mol. Im folgenden Dokument wird ausschließlich die Bezeichnung Eliglustat verwendet.

² Für das Enzym Glukozerebrosidsynthase [EC 2.4.1.80] werden in der Literatur weitere Bezeichnungen verwendet: Glukosylzeramidsynthase, Zeramid: UDP-Glukose Glukosyltransferase, UDP-Glukose: N-Acylsphingosin-Glukosyltransferase oder Zeramidglukosyltransferase. In diesem Dokument wird ausschließlich die Bezeichnung Glukozerebrosidsynthase verwendet.



Quelle: eigene Darstellung

Abbildung 1-1: Wirkmechanismus von Eliglustat

Abgrenzung zu anderen Arzneimitteln

Eliglustat ist als spezifische Therapieoption zur oralen Langzeitbehandlung in der Erstlinie für Patienten mit Morbus Gaucher Typ 1 anzusehen. Im Vergleich zur Enzyersatztherapie (ERT) wird die hohe Therapielast der Patienten, hervorgerufen durch die invasive Darreichungsform der ERT, reduziert. Im Vergleich zu Miglustat – ein Arzneimittel für die Zweitlinienbehandlung – ist durch die spezifische Hemmung der Glukozerebrosidsynthase die Wirksamkeit und Sicherheit deutlich verbessert worden. Schon daraus ergibt sich ein erheblicher Nutzen von Eliglustat im Vergleich zu den bereits bestehenden Behandlungsoptionen für GD1, welches mit der Vergabe der Orphan Drug Designation durch die Europäische Arzneimittel-Agentur (EMA - European Medicines Agency) bestätigt wurde.

1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

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

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-5 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht, einschließlich der Kodierung, die im Dossier für jedes Anwendungsgebiet verwendet wird. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.1)

Tabelle 1-5: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier^a
Cerdelga ist für die Langzeitbehandlung von erwachsenen Patienten mit Morbus Gaucher Typ 1 (GD1) bestimmt, die in Bezug auf Cytochrom-P450 Typ 2D6 (CYP2D6) langsame Metabolisierer (<i>poor metabolisers</i> , PMs), intermediäre Metabolisierer (<i>intermediate metabolisers</i> , IMs) oder schnelle Metabolisierer (<i>extensive metabolisers</i> , EMs) sind.	19.01.2015	A
a: Angabe „A“ bis „Z“.		

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-6 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.2)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
kein weiteres Anwendungsgebiet	-

1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

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

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-7 die zweckmäßige Vergleichstherapie. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.1)

Tabelle 1-7: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Morbus Gaucher Typ 1	Nicht zutreffend, da Orphan Drug

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

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

Bei Eliglustat handelt es sich um ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V; der Zusatznutzen gilt bereits durch die Zulassung als belegt. Nachweise gemäß § 35a Abs. 1 Satz 3 Nummer 2 und 3 SGB V über den medizinischen Nutzen und Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie müssen nicht erbracht werden. Lediglich das Ausmaß des Zusatznutzens ist für die Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, nachzuweisen (5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO des G-BA).

Der Status als Orphan Drug ist insofern besonders, da bereits mit Imiglucerase, Velaglucerase alfa sowie, mit einer Einschränkung auf eine Zweitlinienbehandlung, Miglustat Arzneimittel zur Behandlung des Morbus Gaucher Typ 1 zugelassen sind und darüber hinaus Velaglucerase alfa seit dem Jahre 2010 eine Orphan Drug Designation hält. Daher muss Eliglustat einen erheblichen Nutzen für Patienten dieser Erkrankung aufweisen, um den Orphan Drug Status zu erlangen. Diesen erheblichen Nutzen hat der Ausschuss für Arzneimittel für seltene Krankheiten (COMP - Committee for Orphan Medicinal Products) im bedeutsamen Unterschied zwischen dem Wirkmechanismus von Eliglustat sowie den bereits zugelassenen Arzneimitteln gesehen. Die Patienten können Eliglustat oral zu sich nehmen. Diese Darreichungsform bietet eine leicht zu handhabende Alternative zu der bis dato ausnahmslos verwendeten Enzyersatztherapie, die zweiwöchentliche Infusionen erfordert. Der Orphan Drug Status wurde am 19.01.2015 mit der europäischen Zulassung bestätigt.

1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

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

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

Es wurden zwei randomisierte, kontrollierte Studien für die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens zugrunde gelegt.

RCT ENGAGE

Die Studie ENGAGE ist eine randomisierte, doppel-blinde, kontrollierte, multizentrische, multinationale, parallele Phase-III-Studie. Es werden die Ergebnisse des Full Analysis Set für die Wirksamkeitsendpunkte und des Safety Set für die unerwünschten Ereignisse herangezogen.

RCT ENCORE

Die Studie ENCORE ist eine randomisierte, offene, aktiv-kontrollierte, multizentrische, multinationale, parallele Phase-III-Studie. Es handelt sich hierbei um eine Nicht-Unterlegenheitsstudie. Es werden die Ergebnisse des Full Analysis Set³ und des Per Protocol Set für die Wirksamkeitsendpunkte sowie des Safety Set für die unerwünschte Ereignisse herangezogen. Weiterhin wurden die Ergebnisse der Subpopulation 100 mg zweimal pro Tag⁴ im Rahmen des Dossiers dargestellt.

³ In Modul 1 werden ausschließlich die Ergebnisse des Full Analysis Set (Wirksamkeitsendpunkte) der Studie ENCORE dargestellt.

⁴ Der Anteil der Studienteilnehmer mit Morbus Gaucher Typ 1, die mit 100 mg zweimal pro Tag gemäß Fachinformation behandelt wurden, entspricht in der Studie ENCORE nur 32 %. Laut IQWiG-Methodenpapier ist bei diesem Sachverhalt (Anteil der relevanten Population unter 80 %) die Darstellung einer Subpopulation erforderlich. Um die gegebenen Anforderungen zu erfüllen, wurden daher neben den Ergebnissen für die Gesamtpopulation der Studie die Ergebnisse der gemäß Fachinformation behandelten Patienten, die mit 100 mg Eliglustat zweimal pro Tag behandelt wurden, aufgezeigt und diskutiert. Bei Betrachtung aller Endpunkte unterscheiden sich die Ergebnisse bezüglich der Subgruppe, die gemäß Fachinformation zweimal pro Tag mit 100 mg Eliglustat behandelt wurde, nicht wesentlich von den Ergebnissen bezüglich des Full Analysis Set, was die robuste Wirksamkeit von Eliglustat bestätigt.

Morbidität

Es wurden unterschiedliche patientenrelevante Endpunkte, die der Morbidität zuzuordnen sind, im Rahmen der Phase-III-Studien ENGAGE und ENCORE erhoben.

Bei therapie-naiven Patienten der Studie ENGAGE konnte eine signifikante Verbesserung des Milzvolumens (LSMD: -30,03 %; 95 % KI [-36,82; -23,24]; p-Wert < 0,0001) und Lebertolumens (LSMD: -6,64 %; 95 % KI [-11,37; -1,91]; p-Wert = 0,0072) sowie des Hämoglobinspiegels (LSMD: +1,22 g/dL; 95 % KI [0,57; 1,88]; p-Wert = 0,0006) und der Thrombozytenzahl (LSMD: +41,06 %; 95 % KI [23,95; 58,17]; p-Wert < 0,0001) unter einer Therapie mit Eliglustat im Vergleich zu Placebo erreicht werden. Beim Milzvolumen (Peto-OR_{Plac/Elig}: 0,08; 95 % KI [0,02; 0,35]; p-Wert = 0,0008), bei der Thrombozytenzahl (Peto-OR_{Plac/Elig}: 0,11; 95 % KI [0,02; 0,69]; p-Wert = 0,0183) sowie beim Hämoglobinspiegel (Peto-OR_{Elig/Plac} von 0,11 (95 % KI [0,015; 0,88]; p-Wert = 0,0374; post-hoc Analyse) konnten mit Eliglustat bei einem signifikant höheren Anteil der Patienten die therapeutischen Ziele erreicht werden als unter Placebo und damit ein klinisch relevanter Effekt von Eliglustat nachgewiesen werden.

Bezüglich der Knochenmarkinfiltration konnte bei Eliglustat-behandelten Patienten in der Studie ENGAGE im Vergleich zu Placebo eine signifikante Verbesserung gezeigt werden (Punktzahl Bone Marrow Burden Score gesamt, LSMD: -1,1 Punkte; 95 % KI [-1,73; -0,39]; p-Wert = 0,0021). Dieser Effekt, der sich bereits nach 39 Behandlungswochen zeigte, kann als bedeutender Therapieerfolg gewertet werden.

Zusätzlich wurde in der Studie ENGAGE der Endpunkt Knochendichte untersucht. Eine klinisch relevante Verbesserung der Knochendichte ist erst nach drei bis fünf Jahren zu erwarten. Dementsprechend konnte nach 39 Wochen der primären Behandlungsphase keine signifikante Änderung im Vergleich zu Placebo abgeleitet werden.

Zusätzlich wurden die Schmerzen der Patienten in der Studie ENGAGE mittels des Brief Pain Inventory (BPI) sowie das Ausmaß der Erschöpfung mit Hilfe der Fatigue Severity Scale (FSS) bestimmt. Beide Messinstrumente sind keine für Morbus Gaucher validierten Instrumente und wurden gewählt, weil bis dato aufgrund der Seltenheit der Erkrankung keine krankheitsspezifischen Instrumente zur Bestimmung der Symptomatik (Schmerzen und Fatigue) bei Morbus Gaucher zur Verfügung stehen. Bezüglich der Schmerzen konnten demnach keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungen nachgewiesen werden. Bei der Bestimmung der Fatigue wurde im Vergleich zu Placebo eine signifikante Verschlechterung unter Eliglustat zum Messzeitpunkt nachgewiesen (LSMD: 0,7 Punkte; 95 % KI [0,02; 1,33]; p-Wert = 0,0434).

Eliglustat-behandelte Patienten der Studie ENGAGE wiesen zu Studienbeginn eine schwere Symptomatik – gemessen mit dem Disease Severity Scoring System – auf, die sich nach 39 Wochen signifikant im Vergleich zu Placebo verbesserte (Gesamtpunktzahl, LSMD: -0,34 Punkte; 95 % KI [-0,67; -0,01]; p-Wert = 0,0452).

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Zusammenfassend konnte eine Behandlung mit Eliglustat bei therapienaiven Patienten in der Studie ENGAGE eine signifikante und klinisch relevante Verbesserung des Gesundheitszustandes im Vergleich zu Placebo bewirken.

Die Wirkung von Eliglustat bei mit Enzymersatztherapie vorbehandelten Patienten, die bereits zum Studieneinschluss einen stabilen Gesundheitszustand aufwiesen, wurde im Rahmen der Nicht-Unterlegenheitsstudie ENCORE im Vergleich zu Imiglucerase untersucht. Über einen Zeitraum von einem Jahr konnte unter einer Therapie mit Eliglustat im Vergleich zu Imiglucerase der stabile Gesundheitszustand (kombinierter Endpunkt aus Milz- und Lebervolumen, Hämoglobinspiegel und Thrombozytenzahl) aufrechterhalten und damit das primäre Ziel der Studie erreicht werden. Im Rahmen der Erhebung des Milz- und Lebervolumens sowie der Thrombozytenzahl gab es keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungen. Der Hämoglobinspiegel reduzierte sich leicht bei Eliglustat-behandelten Patienten. Im Vergleich zu Imiglucerase war dieser Effekt signifikant (LSMD: -0,33; 95 % KI -0,59; -0,07]; p-Wert = 0,0016).

Bezüglich der ossären Manifestationen (Knochendichte und Knochenmarkinfiltration) konnte in der Studie ENCORE der Gesundheitszustand stabil gehalten werden. Auch bezüglich der Schmerzen und Fatigue wurde kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen nachgewiesen.

Die unterschiedlichen, mittleren Behandlungsdifferenzen zwischen Eliglustat und Imiglucerase waren in der Studie ENCORE bei der Messung des Schweregrades von Morbus Gaucher Typ 1 mittels Disease Severity Scoring System statistisch nicht signifikant.

Lebensqualität

Zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurde der Fragebogen SF-36 hinzugezogen. Es handelt sich dabei um einen generischen Fragebogen, der nicht spezifisch für Patienten mit Morbus Gaucher Typ 1 validiert wurde. Ein krankheitsspezifisches gesundheitsbezogenes Lebensqualitätsmessinstrument steht für Morbus Gaucher bis dato nicht zur Verfügung.

Therapienaive Patienten der Studie ENGAGE zeigten nach 39 Behandlungswochen unabhängig von der Behandlungsgruppe leichte Veränderungen in den unterschiedlichen Dimensionen und den Summenskalen. Bei der körperlichen Funktionsfähigkeit kann ein signifikanter Vorteil der Behandlung mit Eliglustat im Vergleich zu Placebo abgeleitet werden (LSMD: 13,2 Punkte; 95 % KI [0,45; 26,01]; p-Wert = 0,0110).

Mit Enzymersatztherapie vorbehandelte Studienteilnehmer der Studie ENCORE zeigten nach 52 Behandlungswochen unabhängig von der Behandlungsgruppe leichte Veränderungen in den unterschiedlichen Dimensionen und den Summenskalen. Bei der Auswertung des Full Analysis Sets konnte ein signifikanter Vorteil der Behandlung mit Imiglucerase im Vergleich

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

zu Eliglustat in der allgemeinen Gesundheitswahrnehmung nachgewiesen werden (LSMD: -4,76 Punkte; 95 % KI [-9,10; -0,41]; p-Wert = 0,0320)⁵.

Zusammenfassend ist weder für therapienaive noch für mit Enzyersatztherapie vorbehandelte Studienteilnehmer mit Morbus Gaucher Typ 1 ein quantifizierbarer Effekt der Therapie mit Eliglustat in Bezug auf gesundheitsbezogene Lebensqualität im Vergleich zum jeweiligen Komparator abzuleiten.

Sicherheit

Die aufgetretenen unerwünschten Ereignisse unter Eliglustat waren vorwiegend von leichter und vorübergehender Natur.

Bei zu Eliglustat randomisierten Teilnehmern der Studie ENGAGE zeigten sich bis auf mittelschwere unerwünschte Ereignisse keine signifikanten Unterschiede im Vergleich zu Placebo. Bei den Studienteilnehmern der ENGAGE traten weder schwerwiegende unerwünschte Ereignisse noch Todesfälle auf.

Bei Teilnehmern der Studie ENCORE traten bei signifikant mehr Patienten therapieassoziierte unerwünschte Ereignisse unter Eliglustat auf im Vergleich zu Imiglucerase (RR: 3,33; 95 % KI [1,51; 7,36]; p-Wert = 0,0004). Weiterhin sind mehr nicht mit der Therapie assoziierte schwerwiegende unerwünschte Ereignisse bei zu Eliglustat randomisierten Studienteilnehmern der ENCORE im Vergleich zu Imiglucerase aufgetreten (Peto-OR=4,91 (95 % KI [1,27; 19,00]; p=0,0213). In der Studie ENCORE sind keine Todesfälle aufgetreten.

Die meisten berichteten unerwünschten Ereignisse konnten den Organklassen (SOC) Infektionen, Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, Erkrankungen des Nervensystems und Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen zugeordnet werden.

Hier wurden im Rahmen der Studie ENGAGE keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen in den vier SOC nachgewiesen.

Im Verlauf der Studie ENCORE berichteten insgesamt mehr Eliglustat-behandelte Patienten im Vergleich zu Patienten der Imiglucerase-Gruppe unerwünschte Ereignisse, die den vier SOC zugeordnet werden können. Bezüglich der Infektionen (RR: 1,55; 95 % KI [1,04; 2,31]; p-Wert = 0,02), der Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (RR: 3,17; 95 % KI [1,70; 5,89]; p-Wert < 0,001) sowie der Erkrankungen des Nervensystems (RR: 3,7; 95 % KI [1,54; 8,86]; p-Wert = 0,001) war dieser Effekt statistisch signifikant.

Weiterhin wurden Analysen durchgeführt, welche den Anteil Patienten mit unerwünschten Ereignissen im Rahmen der primären Behandlungsphase im Zeitverlauf abbilden. Der Anteil der zu Eliglustat randomisierten Studienteilnehmer, die unerwünschte Ereignisse berichten,

⁵ Diese mittlere Behandlungsdifferenz war bei der Auswertung der Per-Protocol-Set-Population und der Subpopulation 100 mg zweimal täglich - nicht signifikant.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

nimmt im Zeitverlauf ab. Unerwünschte Ereignisse treten vor allem in den ersten drei Monaten auf. Dieser Effekt wird bei den therapieassoziierten unerwünschten Ereignissen besonders deutlich. Während in den ersten 3 Monaten bei einem Anteil von 35 % (ENGAGE) bzw. 23,6 % (ENCORE) der zu Eliglustat-randomisierten Studienteilnehmer Therapiebedingte unerwünschte Ereignisse auftraten, sind in den nachfolgenden drei Monaten jeweils lediglich 15 % (ENGAGE) bzw. 10,4 % (ENCORE) der Eliglustat-Patienten betroffen.

In der Subgruppe der Studie ENCORE mit der Dosierung Eliglustat 100 mg zweimal täglich kann eine vergleichbare Tendenz abgeleitet werden.

Zusammenfassend zeigten zu Eliglustat randomisierte Studienteilnehmer vorwiegend unerwünschte Ereignisse von leichter und vorübergehender Natur, wie Infektionen, Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts oder Erkrankungen des Nervensystems. Mit der Therapie assoziierte schwerwiegende unerwünschte Ereignisse und Todesfälle sind nicht aufgetreten.

Geben Sie in Tabelle 1-8 für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils an, ob Sie die Anerkennung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beanspruchen. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Morbus Gaucher Typ 1	Ja
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Angabe „ja“ oder „nein“.		

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-9: Zusammenfassung der Ergebnisse zur Bestimmung des Ausmaß des Zusatznutzens von Eliglustat

Bezeichnung des Endpunkts	Effektmaß [95 % KI] p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzens
Morbidität		
Milzvolumen	ENGAGE: Vorteil gegenüber Placebo LSMD (%) = -30,03 [-36,82; -23,24] p< 0,0001 Hedges' g = -2,67 [-3,51; -1,83] <u>relevanter sehr großer Effekt</u> Peto-OR _{Elig/Plac} : 12,38 [2,86; 53,61] p=0,0008 Peto-OR _{Plac/Elig} : 0,08 [0,02; 0,35] p=0,0008 <u>beträchtlicher Effekt</u>	Beträchtlich
	ENCORE: kein signifikanter Unterschied	
Lebervolumen	ENGAGE: Vorteil gegenüber Placebo LSMD (%) = -6,64 [-11,37; -1,91] p=0,0072 Hedges' g = -0,84 [-1,45; -0,23] <u>relevanter kleiner Effekt</u>	Gering
	ENCORE: kein signifikanter Unterschied	
Hämoglobinspiegel	ENGAGE: Vorteil gegenüber Placebo LSMD (g/dL) = 1,22 [0,57; 1,88] p=0,0006 Hedges' g = 1,14 [0,50; 1,79] <u>relevanter kleiner Effekt</u> Peto-OR _{Elig/Plac} : 0,11 [0,015; 0,88]; p = 0,0374 <u>geringer Effekt</u>	Gering
	ENCORE: Nachteil gegenüber Imiglucerase LSMD = -0,33 [-0,59; -0,07] p=0,0016 Hedges' g = -0,41 [-0,73; -0,09] <u>kein relevanter Effekt</u>	
Thrombozytenzahl	ENGAGE: Vorteil gegenüber Placebo LSMD (%) = 41,06 [23,95; 58,17] p<0,0001 Hedges' g = 1,48 [0,79; 2,17] <u>relevanter mittlerer Effekt</u> Peto-OR _{Elig/Plac} = 9,29 [1,46; 59,09] p=0,0183 Peto-OR _{Plac/Elig} = 0,11 [0,02; 0,69] p= 0,0183 <u>beträchtlicher Effekt</u>	Beträchtlich
	ENCORE: kein signifikanter Unterschied	
Stabilität des Gesundheitszustandes	ENGAGE: nicht erhoben ENCORE: kein signifikanter Unterschied (nicht unterlegen)	Nicht quantifizierbar
Knochenmark-infiltration (Bone Marrow Burden Score)	ENGAGE: Vorteil gegenüber Placebo LSMD = -1,1 [-1,73; -0,39] p=0,0021 Hedges' g = -0,95 [-1,57; -0,33] <u>relevanter kleiner Effekt</u>	Gering
	ENCORE: kein signifikanter Unterschied	
Knochendichte	ENGAGE: kein signifikanter Unterschied ENCORE: kein signifikanter Unterschied	Nicht quantifizierbar
Mobilität, Knochenkrisen, Knochenschmerzen	ENGAGE: keine Effektmaße; reine deskriptive Darstellung ENCORE: keine Effektmaße; reine deskriptive Darstellung	Nicht quantifizierbar
Schmerzen (Brief Pain Inventory)	ENGAGE: kein signifikanter Unterschied ENCORE: kein signifikanter Unterschied	Nicht quantifizierbar

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Bezeichnung des Endpunkts	Effektmaß [95 % KI] p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzens
Fatigue Severity Scale (FSS)	ENGAGE: Nachteil gegenüber Placebo LSMD = 0,7 [0,02; 1,33] p=0,0434 Hedges' g = 0,59 [0,02; 1,15] <u>kein relevanter Effekt</u>	Nicht quantifizierbar
	ENCORE: kein signifikanter Unterschied	
Schweregradklassifikation (GD1-DS3)	ENGAGE: Vorteil gegenüber Placebo LSMD: -0,34 [-0,67; -0,01] p=0,0452 Hedges' g = -0,50 [-0,98; -0,01] <u>kein relevanter Effekt</u>	Nicht quantifizierbar
	ENCORE: kein signifikanter Unterschied	
Lebensqualität		
Short Form 36 (SF-36)	ENGAGE: Bei Dimension körperliche Funktionsfähigkeit: Vorteil gegenüber Placebo LSMD = 13,2 [0,45; 26,01] p=0,0110 Hedges' g = 0,65 [0,02; 1,27] <u>kein relevanter Effekt</u>	Nicht quantifizierbar
	ENCORE: Bei Dimension allgemeine Gesundheitswahrnehmung: Nachteil gegenüber Imiglucerase (nur beim Full Analysis Set) LSMD: -4,76 [-9,10; -0,41] p=0,0320 Hedges' g = -0,33 [-0,63; -0,03] <u>kein relevanter Effekt</u>	
Sicherheit		
Unerwünschte Ereignisse (UE)	ENGAGE: Kein signifikanter Unterschied; Ausnahme: Mittelschwere UE, hier Nachteil gegenüber Placebo RR _{Elig/Imig} = 2,5 [1,22; 5,11] p=0,01 RR _{Imig/Elig} = 0,40 [0,20; 0,82] <u>geringer Effekt</u>	Nicht quantifizierbar
	ENCORE: Nachteil gegenüber Imiglucerase Mit der Therapie assoziierte UE RR _{Elig/Imig} = 3,33 [1,51; 7,36] p=0,0004 RR _{Imig/Elig} = 0,30 [0,14; 0,66] Nicht mit der Therapie assoziierte SUE Peto-OR _{Elig/Imig} = 4,91 [1,27; 19,00] p=0,0213 Peto-OR _{Imig/Elig} = 0,20 [0,05; 0,79] Infektionen RR _{Elig/Imig} = 1,55 [1,04; 2,31] p=0,02 RR _{Imig/Elig} = 0,64 [0,43; 0,96] Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts RR _{Elig/Imig} = 3,17 [1,70; 5,89] p<0,001 RR _{Imig/Elig} = 0,32 [0,17; 0,59] Erkrankungen des Nervensystems RR _{Elig/Imig} = 3,70 [1,54; 8,86] p=0,001 RR _{Imig/Elig} = 0,27 [0,11; 0,65] <u>Beträchtliche Effekte (hohes Verzerrungspotential)</u>	
Allgemein: Der medizinische Zusatznutzen von Orphan Drugs gilt gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V als belegt. Somit wird lediglich eine Bewertung des Ausmaßes (gering, beträchtlich, erheblich, nicht quantifizierbar) des Zusatznutzens erfolgen.		

Orphan Drug Status

Der medizinische Zusatznutzen von Orphan Drugs gilt gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V als belegt. Der Status als Orphan Drug ist insofern besonders, da bereits Arzneimittel zur Behandlung des Morbus Gaucher Typ 1 zugelassen sind und darüber hinaus Velaglucerase alfa seit 2010 eine Orphan Drug Designation hält. Daher muss Eliglustat einen erheblichen Nutzen für Patienten dieser Erkrankung aufweisen, um den Orphan Drug Status zu erlangen. Diesen erheblichen Nutzen hat der Ausschuss für Arzneimittel für seltene Krankheiten (Committee for Orphan Medicinal Products, COMP) der Europäischen Arzneimittel-Agentur im Jahre 2007 durch die Vergabe der Orphan Drug Designation bestätigt und sieht einen bedeutenden Vorteil des spezifischen Wirkmechanismus von Eliglustat im Vergleich zu den bereits zugelassenen Arzneimitteln. Die Patienten können Eliglustat oral zu sich nehmen. Diese Verabreichungsform bietet eine leicht zu handhabende Alternative in einer Erstlinie zu der bis dato ausnahmslos verwendeten Enzymersatztherapie, die zweiwöchentliche Infusionen erfordert. Im Jahre 2010 erhielt Velaglucerase alfa von der Europäischen Arzneimittel-Agentur zusammen mit einer Orphan Drug Designation die Zulassung zur Langzeit-Enzymersatztherapie bei Patienten mit Gaucher-Krankheit vom Typ 1. Dennoch wurde für Eliglustat der Orphan Drug Status mit der europäischen Zulassung am 19.01.2015 bestätigt. Somit setzte sich Eliglustat als orale Darreichungsform gegen die Orphan Drug Designation von Velaglucerase alfa im gleichen Anwendungsgebiet durch.

Interpretation der Ergebnisse zu Morbidität

Bei therapienaiven Patienten der Studie ENGAGE konnte eine signifikante Verbesserung des Milzvolumens und Leberolumens sowie des Hämoglobinspiegels und der Thrombozytenzahl unter einer Therapie mit Eliglustat im Vergleich zu Placebo erreicht werden. Beim Milzvolumen und bei der Thrombozytenzahl konnte unter Bezugnahme auf die jeweiligen Responderraten und das 95 % KI für $Peto-OR_{Placebo/Eliglustat}$ ein beträchtlicher Zusatznutzen (obere Grenze $< 0,8$) einer Therapie mit Eliglustat abgeleitet werden. Die signifikanten Effekte von Eliglustat bezüglich Hämoglobinspiegel und Leberolumen wurden unter Bezugnahme der 95 % KI der entsprechenden Hedges' g als relevant aber klein bewertet. Zusätzlich wurde bei der post-hoc Analyse zum Hämoglobinspiegel unter Bezugnahme auf die jeweiligen Responderraten und das 95 % KI für $Peto-OR_{Eliglustat/Placebo}$ ein geringer Zusatznutzen einer Therapie mit Eliglustat abgeleitet.

Bezüglich der Knochenmanifestationen lagen ausschließlich stetige Effektmaße vor, so dass zur Bewertung der Relevanz die entsprechenden Hedges' g herangezogen wurden. Die Verbesserung der Knochenmarkinfiltration unter Eliglustat im Vergleich zu Placebo bei therapienaiven Studienteilnehmern der ENGAGE wurde als relevanter kleiner Effekt gewertet. Bei der Untersuchung der Knochendichte wurden keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen nachgewiesen. Gründe hierfür können die eingeschlossene Studienpopulation (Patienten mit einer geringen Knochenbeteiligung als Basiswert) sowie die kurze Dauer der Studie ENGAGE (verzögertes Ansprechen der Knochen aufgrund des vergleichsweise langsamen Knochenstoffwechsels) sein. Somit ist der Zusatznutzen für den Endpunkt Knochendichte nicht quantifizierbar.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Zudem wurden die Schmerzen der Patienten mittels BPI und die Fatigue-Symptomatik mittels FSS erhoben. Auf Basis der verwendeten Fragebögen BPI und FSS kann aufgrund der fehlenden Validierung für die Erkrankung Morbus Gaucher Typ 1 lediglich eine Tendenz des Effekts von Eliglustat abgeleitet werden. Bezüglich der Fatigue (FSS) wurde zwar ein statistisch signifikanter Nachteil von Eliglustat im Rahmen der Studie ENGAGE nachgewiesen, unter Betrachtung des Hedges' g wurde dieser Effekt jedoch als nicht relevant bewertet. Eine Quantifizierung des Ausmaßes des Zusatznutzens ist daher nicht möglich.

Zuletzt wurde der Schweregrad der Patienten in der Studie ENGAGE mittels GD1-DS3 (Disease Severity Scoring System für Morbus Gaucher Typ 1) klassifiziert. Es wurde eine statistisch signifikante Verbesserung durch Eliglustat im Vergleich zu Placebo nach 39 Wochen erreicht. Dieser Effekt wurde unter Betrachtung des Hedges' g jedoch als nicht relevant bewertet. Somit ist der Zusatznutzen für den Endpunkt Schweregrad des Morbus Gaucher Typ 1 nicht quantifizierbar.

Die Wirkung von Eliglustat bei mit Enzymersatztherapie vorbehandelten Studienteilnehmern, die bereits zum Studieneinschluss einen stabilen Gesundheitszustand aufwiesen, wurde im Rahmen der Nicht-Unterlegenheitsstudie ENCORE im Vergleich zu Imiglucerase untersucht. Über einen Zeitraum von einem Jahr konnte unter einer Therapie mit Eliglustat im Vergleich zu Imiglucerase der stabile Gesundheitszustand aufrechterhalten und damit der primäre Studienendpunkt (kombinierter Endpunkt aus Milz- und Lebertumoren, Hämoglobinspiegel und Thrombozytenzahl) erreicht werden. Die nachgewiesene Nicht-Unterlegenheit gegenüber der Enzymersatztherapie mit Imiglucerase kann als bedeutender therapeutischer Effekt interpretiert werden, da die Enzymersatztherapie das fehlende Enzym ersetzt und auf diese Weise physiologisch über den gleichen Wirkmechanismus wie das körpereigene Enzym seine therapeutische Wirkung erzielt. Die Substratreduktionstherapie Eliglustat wirkt über einen völlig anderen Mechanismus, erzielt aber die gleiche Wirksamkeit.

In Bezug auf den Hämoglobinspiegel konnte in der Studie ENCORE zwar formal ein signifikanter Nachteil der Behandlung mit Eliglustat gegenüber Imiglucerase nachgewiesen werden, dieser wurde aber unter Bezugnahme des Hedges' g als nicht relevant eingestuft.

Alle übrigen morbiditätsbezogenen Endpunkte in der Studie ENCORE zeigten keine signifikanten Unterschiede zwischen Eliglustat und Imiglucerase.

Eliglustat ermöglicht zusammenfassend betrachtet eine bis dahin nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens im Sinne des 5. Kapitel, § 3 Abs. 1 VerfO und konnte insbesondere eine „Abschwächung schwerwiegender Symptome“ und „eine für die Patientinnen und Patienten spürbare Linderung der Erkrankung“ bewirken.

Interpretation der Ergebnisse zu Lebensqualität

Zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurde der Fragebogen SF-36 herangezogen. Es handelt sich dabei um einen generischen Fragebogen, der nicht speziell für Patienten mit Morbus Gaucher Typ 1 validiert wurde. Ein krankheitsspezifisches Messinstrument steht bis dato aufgrund der Seltenheit der Erkrankung nicht zur Verfügung.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Im Rahmen der Studien ENGAGE und ENCORE wurden unterschiedliche signifikante Effektrichtungen von Eliglustat nachgewiesen, die unter Betrachtung des 95 % KI des Hedges' g als nicht relevant bewertet wurden. Weiterhin kann bezüglich der Studie ENCORE eine Verzerrung aufgrund der unverblindeten Gruppenzugehörigkeit nicht ausgeschlossen werden. Zusammenfassend wird bezüglich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität ein nicht quantifizierbarer Zusatznutzen abgeleitet.

Interpretation der Ergebnisse zu Sicherheit

Eliglustat-behandelte Patienten berichteten nicht schwerwiegende, unerwünschte Ereignisse (UE) von leichter und vorübergehender Natur, wie beispielsweise Infektionen, Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, Erkrankungen des Nervensystems oder muskuläre Beschwerden.

Im Behandlungsvergleich zeigte sich ein ambivalentes Bild. Therapienaive, verblindete Patienten (ENGAGE) zeigten in Bezug auf alle gemeldeten UE keinen statistisch signifikanten Unterschied im Vergleich zu Placebo. Einzig bei den als mittelschwer klassifizierten UE traten bei Eliglustat-behandelten Patienten in der Studie ENGAGE im Vergleich zu Placebo signifikant mehr Ereignisse auf. Dagegen zeigten signifikant mehr Eliglustat-behandelte Patienten, die für mindestens drei Jahre mit einer Enzyersatztherapie vorbehandelt und in Bezug auf Gruppenzugehörigkeit nicht verblindet waren (ENCORE), unerwünschte Ereignisse im Vergleich zu Imiglucerase-behandelten Patienten. Bei mit der Therapie assoziierten UE, nicht mit der Therapie assoziierten SUE, Infektionen, Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts und Erkrankungen des Nervensystems kann formal bei der Studie ENCORE unter Bezugnahme der 95 % KI ein beträchtlicher Effekt abgeleitet werden.

Den Unterschieden in den Ergebnissen zwischen den Studien können verschiedene Ursachen zugrunde liegen. Durch das offene Studiendesign von ENCORE liegt generell ein hohes Verzerrungspotential in diesem patientenbezogenen Endpunkt vor. Hinzu kommt, dass auch die Studienteilnehmer in der Kontrollgruppe bereits mindestens drei Jahre (im Mittel zehn Jahre) mit der Enzyersatztherapie vorbehandelt waren, so dass eine Therapiegewöhnung vorlag. Unerwünschte Ereignisse, die seinerzeit bei Initiierung der Enzyersatztherapie aufgetreten sein könnten, sind bei allen Studienteilnehmern nach durchschnittlich fast zehn Jahren Enzyersatztherapie nicht mehr vorhanden. Dagegen erfuhren die Studienteilnehmer, die zu Eliglustat randomisiert wurden, eine Therapieumstellung auf ein neues Wirkprinzip. Es war zu erwarten, dass die Studienteilnehmer bei dieser Therapieumstellung ungewohnte Empfindungen und Reaktionen des Körpers wahrgenommen haben, die als unerwünschte Ereignisse interpretiert wurden. Dadurch ließe sich die Häufung unerwünschter Ereignisse in den ersten Monaten erklären, die sich im weiteren Studienverlauf reduzierte.

Der Wirkmechanismus der Substratreduktionstherapie bei Morbus Gaucher ist auf Seiten der Ärzte als auch der Patienten mit negativen Erwartungen in Bezug auf unerwünschte Ereignisse behaftet. Gemäß Fachinformation treten bei Miglustat unerwünschte Ereignisse des gastrointestinalen Systems (Diarrhoe, Blähungen) sowie Tremor, Bauchschmerzen, vermindertem Appetit und Gewichtsverlust sehr häufig auf, d. h. bei mehr als einem von 10

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Patienten. Psychiatrische Erkrankungen wie Depressionen und Schlaflosigkeit sowie neurologische Nebenwirkungen wie periphere Neuropathie, Ataxie, Amnesie oder Parästhesie zählen ebenfalls zu häufigen Nebenwirkungen von Miglustat. Mit diesem Wissen und einer sich daraus ergebenden erhöhten Aufmerksamkeit, insbesondere in Hinblick auf unerwünschte Ereignisse, nahmen die zu Eliglustat randomisierten Studienteilnehmer die Therapie mit dem neuen Wirkstoff auf. Die Studienteilnehmer als auch die Prüfarzte konnten diese Einstellung erst nach und nach im Studienverlauf durch eigene Erfahrungen revidieren.

Weniger als 2 % der mit Cerdelga behandelten Studienteilnehmer brachen die Behandlung aufgrund von unerwünschten Ereignissen dauerhaft ab.

Am Ende der primären Studienphase maßen die Studienteilnehmer den aufgetretenen unerwünschten Ereignissen offensichtlich wenig Bedeutung bei, da fast alle Studienteilnehmer der ENGAGE als auch der ENCORE nach der primären Studienphase die Therapie mit Eliglustat in der nicht randomisierten Langzeitphase fortsetzten (ENGAGE: 95 % und ENCORE: 95 %). Die Studienteilnehmer der ENGAGE, die zu Placebo randomisiert wurden, und die Studienteilnehmer der ENCORE, die zu Imiglucerase randomisiert waren, konnten nach der primären Behandlungsphase auf Wunsch zu Eliglustat wechseln. Diese Option wurde von fast allen Studienteilnehmern in Anspruch genommen (ENGAGE: 100 % und ENCORE: 96 %). Dies unterstreicht die hohe Akzeptanz von Eliglustat durch die Studienteilnehmer, welches als orale Verabreichungsform eine leicht zu handhabende Alternative in einer Erstlinie zu der bis dato ausnahmslos verwendeten invasiven Enzyersatztherapie bietet. Das Verhalten der Teilnehmer der Studien ENGAGE als auch ENCORE bestätigt zudem die Einschätzung der Europäischen Zulassungsbehörde, dass die aufgetretenen unerwünschten Ereignisse vorwiegend von leichter und vorübergehender Natur waren.

Zusammenfassend werden die aufgetretenen unerwünschten Ereignisse als für die Patienten unbedeutend und kontrollierbar eingestuft und für den Endpunkt Sicherheit ein nicht quantifizierbarer Zusatznutzen abgeleitet.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Studienpopulationen der Studien ENGAGE und ENCORE entsprechen im Allgemeinen der in Deutschland zu erwartenden Patientenpopulationen für Eliglustat. Es wird neu diagnostizierte Patienten geben, die sich bei Therapieinitiation für die orale Behandlungsoption entscheiden. Dieses Patientenkollektiv ist in der Studie ENGAGE umfassend abgebildet. Außerdem kann davon ausgegangen werden, dass einige mit der Enzyersatztherapie vorbehandelte Patienten eine orale Therapieoption bevorzugen, um der Invasivität der Infusionen und den Unannehmlichkeiten im Alltag, die mit der Verabreichung der ERT zusammenhängen, zu entgehen. Daher werden nach Markteinführung von Eliglustat Patienten, die bereits mit einer ERT behandelt werden, zu einer Therapie mit Eliglustat wechseln. Dieser Wechsel bei Patienten, die bereits einen stabilen Gesundheitszustand aufweisen und diese Stabilität durch einen Wechsel der Therapie aufrechterhalten, ist in der Nicht-Unterlegenheitsstudie ENCORE abgebildet.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Zusammenfassend sind durch die Studienpopulationen sowohl neu diagnostizierte als auch vorbehandelte Patienten eingeschlossen, die sich im Wesentlichen aus Patienten kaukasischer Abstammung zusammensetzten und damit der in Deutschland zu erwartenden Patientenpopulationen entsprechen.

Abschließende Bewertung

In der Gesamtschau der Endpunkte Morbidität, Lebensqualität und unerwünschte Ereignisse wird für Eliglustat ein beträchtlicher Zusatznutzen abgeleitet. Es konnte bezüglich einzelner Endpunkte der Morbidität – insbesondere für die Reduktion des Milzvolumens und Erhöhung der Thrombozytenzahl – ein beträchtlicher Zusatznutzen von Eliglustat gegenüber Placebo nachgewiesen werden. Die Datenlage zu den Endpunkten Lebensqualität und Sicherheit - dabei insbesondere die ambivalenten, hoch verzerrten Ergebnisse zu den unerwünschten Ereignissen – lassen eine Quantifizierung nicht zu. In der Gesamtschau werden die unerwünschten Ereignisse als für die Patienten unbedeutend und kontrollierbar eingestuft. Insbesondere auch unter Berücksichtigung der Schwere der Erkrankung sowie des Mangels einer oralen Therapieoption der Erstlinie führen die aufgetretenen unerwünschten Ereignisse in der Bewertung nicht zu einer Herabstufung des Ausmaßes des Zusatznutzens.

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

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

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

Der Morbus Gaucher zählt zu den seltenen, vererbaren lysosomalen Speicherkrankheiten. Die Erkrankung wird durch einen Mangel oder Fehlfunktion der sauren β -Glukozerebrosidase⁶, einer lysosomalen Hydrolase, verursacht. Das Enzym β -Glukozerebrosidase ist für den Abbau von Glukozerebrosiden⁷ im Lysosom verantwortlich und spaltet diese in Glukose und Zeramide. Bei einem Mangel der Enzymaktivität der β -Glukozerebrosidase reichern sich die nicht abgebauten Glukozerebroside als Speichersubstanz in den Lysosomen der Makrophagen an. Mit zunehmender Substratspeicherung schwellen die Makrophagen zu sogenannten Gaucher-Zellen massiv an.

Diese Gaucher-Zellen sammeln sich in allen Körpergeweben, in denen Makrophagen normalerweise vorzufinden sind und führen dort durch die Infiltration und die stoffwechselaktive Natur der Gaucher-Zellen zu komplexen sekundären pathologischen Folgeerscheinungen. Primäre Substratspeicherungen in den Gaucher-Zellen finden sich vor allem viszeral (Milz und Leber) und ossär (Knochenmark). Die Folgeerscheinungen der Substratspeicherung in den Gaucher-Zellen und die pathologische Infiltration der Organe äußern sich als Multiorganerkrankung mit viszeralen, hämatologischen und ossären Symptomen, die unterschiedliche Krankheitsbilder initiieren können und von Patient zu Patient unterschiedlich stark ausgeprägt sind. Oftmals begleitet von einer Vergrößerung der Leber, ist die Splenomegalie mit Hypersplenismus und den damit verbundenen typischen Blutbildveränderungen mit Thrombozytopenie und Anämie, die mit erhöhter Blutungsneigung und Abgeschlagenheit einhergehen, sehr auffällig. Verstärkt werden die hämatologischen Manifestationen durch eine gestörte Blutbildung infolge der Infiltration des Knochenmarks mit Gaucher-Zellen. Darüber hinaus führt die Infiltration des Knochenmarks mit Gaucher-Zellen zu weiteren vielschichtigen skelettalen Manifestationen bis hin zu irreversiblen Knochenschäden. Unbehandelt verläuft der Morbus Gaucher chronisch progredient mit einer schwerwiegenden Morbidität und möglichen körperlichen Behinderungen hervorgerufen durch Knochenmanifestationen.

⁶ Das Enzym Glukozerebrosidase wird in der Literatur auch Glucosylceramidase genannt.

⁷ Ein gebräuchliches Synonym für Glukozerebrosid lautet Glukosylzeramid.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

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

Eliglustat, als Wirkstoff zur Behandlung eines seltenen Leidens hat durch den Ausschuss für Arzneimittel für seltene Krankheiten der EMA im Jahr 2007 den Status eines Orphan Drugs erhalten. Der Orphan Drug Status von Eliglustat ist insofern besonders, da bereits Arzneimittel in diesem Anwendungsgebiet zugelassen sind. Daher muss Eliglustat einen erheblichen Nutzen für Patienten dieser Erkrankung aufweisen, um die Kriterien zu erfüllen, zumal Velaglucerase alfa seit dem Jahre 2010 eine Orphan Drug Designation hält.

Diesen erheblichen Nutzen bekommt Eliglustat aufgrund seines im Vergleich zu den anderen Arzneimitteln unterschiedlichen Wirkmechanismus zugesprochen, damit den Patienten eine vollwertige orale Therapiealternative der Erstlinie zur Verfügung steht.

Therapeutischer Bedarf aus der Perspektive des Patienten

Patienten und Patientenorganisationen fordern seit langem eine orale Therapie zur Behandlung des Morbus Gaucher Typ 1, die in Bezug auf die Wirksamkeit und Sicherheit mit der ERT vergleichbar ist. Die ERT, die als Infusion alle zwei Wochen in einer Praxis verabreicht werden muss, ist mit einem höheren Zeitaufwand und teilweise mit einem langen Anfahrtsweg und Abwesenheit vom Arbeitsplatz verbunden. Der Zugang zu einer wirksamen Therapie wird mit der oralen Behandlungsoption erleichtert und der Patient erreicht ein hohes Maß an Flexibilität in Bezug auf die Erfordernisse aus Beruf und Familie.

Therapeutischer Bedarf aus der Perspektive des Mediziners

Die invasive Darreichungsform der ERT alle zwei Wochen ist auch für den Praxisalltag eine herausfordernde Belastung. Ein ärztliches Monitoring ist zwar bei jedem Morbus Gaucher Patienten unabhängig von der Art der Therapie erforderlich, doch unterscheiden sich Zeitaufwand und die Betreuung in Bezug auf die Darreichungsform des Arzneimittels.

Therapeutischer Bedarf aus Perspektive der Gesundheitsversorgung

Mit der ERT sind durch die regelmäßige Verabreichung der Infusion medizinische Leistungen (wie Infusionsbesteck, sterile Lösungen zur Herstellung der Infusion) zu erbringen. Zudem ist die Infrastruktur im Gesundheitswesen vorzuhalten, wie beispielsweise die limitierte Kapazität der Arztpraxen für die Infusionsüberwachung, die das Gesundheitssystem belasten.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-10 die Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4)

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

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Morbus Gaucher Typ 1	149 bis 166
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.		

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

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

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Morbus Gaucher Typ 1	Erwachsene Patienten, die 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.	Beträchtlich	149 bis 166
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.				

1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

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

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

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

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung		
A	Morbus Gaucher Typ 1	194.978,48 € bis 390.053,13 €	55.914.282 € - 62.607.607 €

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

Geben Sie in Tabelle 1-13 für das zu bewertende Arzneimittel die Summe der Jahrestherapiekosten (GKV insgesamt) über alle Anwendungsgebiete in der Zielpopulation an. Summieren Sie dazu die entsprechenden Angaben in Tabelle 1-12.

Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete)

Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
55.914.282 € - 62.607.607 €

Geben Sie in Tabelle 1-14 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Morbus Gaucher Typ 1	Langzeitbehandlung von erwachsenen Patienten mit Morbus Gaucher Typ 1 (GD1), die in Bezug auf Cytochrom-P450 Typ 2D6 (CYP2D6) intermediäre Metabolisierer (IMs) oder schnelle Metabolisierer (EMs) sind ^b	389.634,19 € - 390.053,13 €	53.769.518 € - 60.458.235 €
A	Morbus Gaucher Typ 1	Langzeitbehandlung von erwachsenen Patienten mit Morbus Gaucher Typ 1 (GD1), die in Bezug auf Cytochrom-P450 Typ 2D6 (CYP2D6) langsame Metabolisierer (PMs) sind ^c	194.978,48 € - 195.397,42 €	2.144.763 € - 2.149.372 €

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.
b: 138 – 155 Patienten, die IMs und EMs sind
c: 11 Patienten, die PMs sind

Geben Sie in Tabelle 1-15 für das zu bewertende Arzneimittel die Summe der Jahrestherapiekosten (GKV insgesamt) über alle Anwendungsgebiete für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen an. Summieren Sie dazu die entsprechenden Angaben in Tabelle 1-14.

Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete)

Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
55.914.282 € - 62.607.607 €

Geben Sie in Tabelle 1-16 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen bzw. Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-16: Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung				
Therapiealternativen					
A	Morbus Gaucher Typ 1	Imiglucerase (Cerezyme [®])	Langfristige Enzymsubstitutions-therapie von Patienten mit bestätigter Diagnose der nicht-neuronopathischen (Typ 1) Gaucher-Krankheit	676.153,95 € - 677.075,13 €	100.746.939 € - 112.394.472 €
A	Morbus Gaucher Typ 1	Velaglucerase alfa (VPRIV [®])	Langzeit-Enzymersatz-therapie (EET) bei Patienten mit Gaucher-Krankheit des Typs 1	665.471,93 €	99.155.318 € - 110.468.340 €
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.</p> <p>Hinweis: Die Wirkstoffe, die in der obigen Tabelle aufgeführt werden, sind Therapiealternativen in der Indikation, aber keine zweckmäßige Vergleichstherapie im Sinne des 5. Kapitels § 6 VerfO G-BA.</p>					

1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

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

Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen

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

Besondere Patientengruppen

Cerdelga sollte bei Patienten, die CYP2D6 ultraschnelle Metabolisierer sind (URMs) oder bei Patienten mit unklarem CYP2D6 Metabolisierungsstatus nicht angewendet werden.

Cerdelga wurde bei Patienten mit Leberfunktionsstörung oder Nierenfunktionsstörung nicht untersucht. Es können deshalb keine Dosisempfehlungen gegeben werden.

In die klinischen Studien wurde nur eine begrenzte Anzahl von Patienten im Alter von 65 Jahren oder älter aufgenommen. Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede in den Wirksamkeits- und Sicherheitsprofilen der älteren und jüngeren Patienten.

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Cerdelga bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Einleitung der Therapie: CYP2D6-Genotypisierung

Vor Beginn einer Behandlung mit Cerdelga muss bei den Patienten eine CYP2D6-Genotypisierung vorgenommen werden, um deren CYP2D6-Metabolisierungsstatus zu bestimmen.

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln

Cerdelga ist kontraindiziert bei Patienten, die in Bezug auf CYP2D6 intermediäre Metabolisierer (IMs) oder schnelle Metabolisierer (EMs) sind und einen starken oder mäßig starken CYP2D6-Inhibitor gleichzeitig mit einem starken oder mäßig starken CYP3A-Inhibitor einnehmen, sowie Patienten, die in Bezug auf CYP2D6 langsame Metabolisierer (PMs) sind und einen starken CYP3A-Inhibitor einnehmen. Unter diesen Bedingungen sind die beiden wichtigsten Stoffwechselwege für die Verstoffwechslung von Eliglustat beeinträchtigt und es sind erheblich erhöhte Plasmakonzentrationen von Eliglustat zu erwarten.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Die Anwendung von Cerdelga zusammen mit starken CYP3A-Induktoren senkt die Verfügbarkeit von Eliglustat erheblich, was den therapeutischen Effekt von Eliglustat verringern kann. Aus diesem Grund wird eine gleichzeitige Gabe nicht empfohlen.

Wirkung auf das QT-Intervall

Ein besonderes Augenmerk bei der Behandlung mit Eliglustat lag nach Angaben der EMA auf mögliche QTc-Verlängerungen. In einer umfassenden QT-Studie traten an gesunden Freiwilligen keine signifikanten QTc-Verlängerungen auf. Basierend auf Pharmakokinetik/Pharmakodynamik-Modellen können Eliglustat Überdosierungen, die beispielsweise das 11-Fache der erwarteten C_{max} betragen, voraussichtlich zu leicht verlängerten PR-, QRS- und QTc-Intervallen führen. Dennoch hob die EMA die obere Sicherheitsgrenze der Eliglustat Plasmakonzentration von 150 ng/ml auf 500 ng/ml an, da auf Basis der klinischen Daten eine kausale Beziehung zwischen Bradykardie bzw. Herzleistung und Eliglustat nicht hergestellt werden konnte.

Nebenwirkungen

Die meisten Nebenwirkungen sind von leichter und vorübergehender Natur. Die unter Cerdelga am häufigsten berichtete Nebenwirkung ist Durchfall (bei etwa 6 % der Patienten). Weniger als 2 % der mit Cerdelga behandelten Patienten brachen die Behandlung aufgrund von Nebenwirkungen dauerhaft ab.

Das in klinischen Studien am häufigsten berichtete schwerwiegende unerwünschte Ereignis war eine Synkope (0,76 %). Alle Ereignisse standen mit prädisponierenden Risikofaktoren in Zusammenhang und schienen vasovagaler Natur zu sein. Keines dieser Ereignisse führte in den Studien zu einem Therapieabbruch.

Informationen zum Risk-Management-Plan

Als zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung werden ein Leitfaden für Ärzte sowie ein Therapiepass zur Verfügung gestellt.