

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

# Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

*Eliglustat (Cerdelga®)*

Genzyme GmbH

**Modul 3 A**

*Morbus Gaucher Typ 1*

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

Stand: 30.03.2015

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Tabelle 3-1: Klassifikation des Morbus Gaucher.....	13
Tabelle 3-2: Bewertungsbogen des Morbus Gaucher Typ 1 <i>disease severity scoring system</i> (DS3) .....	20
Tabelle 3-3: Übersicht der epidemiologischen Studien zu Morbus Gaucher Typ 1 .....	25
Tabelle 3-4: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation .....	27
Tabelle 3-5: Herleitung der GKV-Patienten in der Zielpopulation.....	27
Tabelle 3-6: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel) .....	32
Tabelle 3-7: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	39
Tabelle 3-8: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	42
Tabelle 3-9: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	44
Tabelle 3-10: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	47
Tabelle 3-11: AM-Kosten der zu bewertenden Arzneimittels und der Therapiealternativen für ein Behandlungsjahr .....	50
Tabelle 3-12: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	52
Tabelle 3-13: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit .....	57
Tabelle 3-14: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient und für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt) .....	59
Tabelle 3-15: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt).....	61
Tabelle 3-16: Verordnete DDD der Arzneimittel zur Behandlung des Morbus Gaucher.....	62
Tabelle 3-17: Übersicht der Versorgungsanteile.....	64
Tabelle 3-18: Zusammenfassung der Maßnahmen zur Risikominimierung [2] .....	75

**Abbildungsverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Abbildung 3-1: Gaucherzelle im Knochenmark .....	12
Abbildung 3-2: Manifestationen des Morbus Gaucher Typ 1 im Überblick .....	14
Abbildung 3-3: Massiv vergrößerte Milz mit Milz-Infarkt eines Patienten mit Morbus Gaucher Typ 1. Milzgewicht > 3 kg (normale Milz < 350 g) .....	15
Abbildung 3-4: Übersicht der ossären Manifestationen verursacht durch Infiltration des Knochenmarks mit Gaucher-Zellen .....	17
Abbildung 3-5: Pathologie des Knochengewebes und des Knochenmarks bei Morbus Gaucher: Normalbefund (a), Infiltriertes Knochengewebe/Knochenmark durch Gaucher-Zellen (b), irreversibler Knocheninfarkt der Tibia (c Pfeil) .....	18
Abbildung 3-6: CYP2D6-Aktivität - Häufigkeit von langsamen und ultraschnellen Metabolisierern.....	30

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis .....</b>	<b>1</b>
<b>Abbildungsverzeichnis .....</b>	<b>2</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis.....</b>	<b>4</b>
<b>3 Modul 3 – allgemeine Informationen .....</b>	<b>6</b>
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	7
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	8
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	8
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1 .....	10
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1.....	10
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen .....	11
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	11
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung .....	22
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland .....	24
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	27
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	31
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2 .....	32
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	33
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung .....	38
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	38
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie .....	42
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	46
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen .....	51
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten .....	60
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	61
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3 .....	64
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	64
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	67
3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation .....	67
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen .....	74
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	74
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan .....	74
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	78
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4 .....	78
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	78

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
ABDA	Bundesvereinigung Deutscher Apothekerverbände
ApU	Abgabepreis des pharmazeutischen Unternehmers
ATC	Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikationssystem ( <i>Anatomical Therapeutic Chemical / Defined Daily Dose Classification</i> )
AVP	Apothekenverkaufspreis
COMP	Ausschuss für Arzneimittel für seltene Krankheiten ( <i>Committee for Orphan Medicinal Products</i> )
CYP	Cytochrom P450
CYP2D6	Cytochrom P450 Typ 2D6
CYP3A	Cytochrom P450 Typ 3A
DBS	Trockenbluttest ( <i>Dry Blood Test</i> )
DDD	Angenommene Mittlere Tagesdosis ( <i>Defined Daily Dose</i> )
Destatis	Statistisches Bundesamt
DXA	Dual-Röntgen-Absorptiometrie ( <i>dual energy x-ray absorptiometry</i> )
DS3	<i>Disease Severity Scoring System</i>
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
EDTA	Ethylendiamintetraacetat
EET	Enzyersatztherapie
EG	Europäische Gemeinschaft
EGA	<i>European Gaucher Alliance</i>
EMs	Schnelle Metabolisierer ( <i>extensive metabolisers</i> )
EMA	Europäische Arzneimittel-Agentur ( <i>European Medicines Agency</i> ) <i>European Medicines Agency</i>
EPAR	Europäischer öffentlicher Bewertungs-Bericht ( <i>European Public Assessment Report</i> )
ERT	Enzyersatztherapie
EU	Europäische Union
GauSSI-I	<i>Gaucher Disease Severity Score Index – Type I</i>
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GD1	Morbus Gaucher Typ 1
GD1-DS3	<i>disease severity scoring system (DS3) für Morbus Gaucher Typ 1</i>

GEK	Gesetzliche Ersatzkasse
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GOP	Gebührenordnungsposition
ICD	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme ( <i>international statistical classification of diseases and related health problems</i> )
IgG	Immunglobulin G
IMs	Intermediäre Metabolisierer ( <i>intermediate metabolisers</i> )
IU	<i>international unit</i>
JTK	Jahrestherapiekosten
kg	Kilogramm
KG	Körpergewicht
MID	<i>minimal important difference</i>
ml	Milliliter
MRT	Magnetresonanztomographie
MwSt	Mehrwertsteuer
NCT	<i>National Clinical Trial</i>
PCS	Dimension der körperlichen Gesundheit ( <i>physical health component summary score</i> )
PMs	Langsame Metabolisierer ( <i>poor metabolisers</i> )
PZN	Pharmazentralnummer
Q	Quartal
RCT	randomisierte kontrollierte Studie ( <i>randomised controlled study</i> )
SD	Standardabweichung ( <i>standard deviation</i> )
SF-36	Short Form (36) Gesundheitsfragebogen ( <i>short form (36) health survey</i> )
SGB	Sozialgesetzbuch
URMs	Ultraschnelle Metabolisierer ( <i>ultrarapid metabolisers</i> )
UVP	Unverbindliche Preisempfehlung
VerfO	Verfahrensordnung

### 3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

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

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

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

Für jedes zu bewertende Anwendungsgebiet ist eine separate Version des vorliegenden Dokuments zu erstellen. Die Kodierung der Anwendungsgebiete ist in Modul 2 hinterlegt. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die übrigen Module des Dossiers zu verwenden.

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

### 3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

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

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

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

Für Arzneimittel einer Wirkstoffklasse ist unter Berücksichtigung der oben genannten Kriterien die gleiche zweckmäßige Vergleichstherapie heranzuziehen, um eine einheitliche Bewertung zu gewährleisten. Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss auch geeignet sein für Bewertungen von Arzneimitteln auf Veranlassung des Gemeinsamen Bundesausschusses nach § 35a Absatz 6 SGB V, die vor dem 1. Januar 2011 in den Verkehr gebracht worden sind.

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

### 3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

Das vorliegende Dossier bezieht sich auf das orale Therapeutikum Eliglustat für die Langzeitbehandlung von erwachsenen Patienten mit Morbus Gaucher Typ 1 (GD1), 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 [1].

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.

Die Nutzenbewertung von Eliglustat erfolgt bei erwachsenen Patienten mit Morbus Gaucher Typ 1 auf Basis der Zulassungsstudien. Es handelt sich um die randomisierten kontrollierten Studien GZGD02507 (ENCORE) mit der Vergleichsintervention Imiglucerase sowie GZGD02607 (ENGAGE) mit der Vergleichsintervention Placebo [1].

### 3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

Eliglustat, als Wirkstoff 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, hat durch das Committee for Orphan Medicinal Products (COMP) der European Medicines Agency (EMA) im Jahr 2009 den Status einer Orphan Drug erhalten [2]. Der Orphan Drug Status von Eliglustat ist insofern außerordentlich, da bereits mit Imiglucerase und Velaglucerase alfa wirksame Arzneimittel in diesem Anwendungsgebiet zugelassen sind. Um den Status als Orphan Drug zu erlangen, darf jedoch gemäß Artikel 3 der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 keine zufriedenstellende Methode für die Behandlung des betreffenden Leidens zugelassen worden sein oder das betreffende Arzneimittel – sofern eine solche Methode besteht – muss für diejenigen, die von diesem Leiden betroffen sind, von erheblichen Nutzen sein (Kriterium 1b) [3]. Somit muss Eliglustat einen erheblichen Nutzen für Patienten dieser Erkrankung aufweisen, um Kriterium 1b zu erfüllen. Diesen erheblichen Nutzen hat die COMP durch die Vergabe der Orphan designation bestätigt und argumentiert wie folgt:

“Given its different mechanism of action, (1R,2R)-octanoic acid[2-(2',3'-dihydrobenzo[1,4]dioxin-6'-yl)-2-hydroxy-1-pyrrolidin-1-ylmethyl-ethyl]-amide-L-tartaric acid salt may be of potential significant benefit over the currently authorised medicinal products. (...)” [2]. Der Status von Eliglustat als Orphan Drug wurde zudem am 19.01.2015 mit der Veröffentlichung des EPARs abschließend bestätigt [4].

Im Kontext der frühen Nutzenbewertung nehmen Orphan Drugs eine Sonderrolle (gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V) ein, da für diese Arzneimittel der Zusatznutzen bereits durch die Zulassung als belegt gilt, und Nachweise nach § 35a Abs. 1 Satz 3 Nummer 2 und 3 SGB V über medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht erbracht werden müssen.

In Bezug auf die genaue Umsetzung der Sonderregelungen hat ein Beratungsgespräch mit dem G-BA am 08.05.2014 stattgefunden. In der finalen Niederschrift (2014-B-025) vom 07.07.2014 äußert sich der G-BA wie folgt in Bezug auf die Besonderheit des Orphan Drug Status: „*Nachweise zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie müssen nicht vorgelegt 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). Ausgehend von dieser gesetzlichen Vorgabe bestimmt der G-BA bei Orphan Drugs, die den Umsatz (mit der gesetzlichen Krankenversicherung in Deutschland zu Apothekenverkaufspreisen einschließlich Umsatzsteuer) von 50 Millionen Euro in den letzten 12 Kalendermonaten nicht übersteigen, das Ausmaß des Zusatznutzens auf der Grundlage der Zulassung und der die Zulassung begründenden Studien*“ [5].

Entsprechend der Aussagen des G-BA erfolgt die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens bei Eliglustat auf Grundlage der Zulassungsstudien. Innerhalb der Studien wurde die Wirksamkeit und Sicherheit von Eliglustat bei Patienten mit Morbus Gaucher Typ 1 im Vergleich zu Imiglucerase (GZGD02607-ENCORE) und Placebo (GZGD02507-ENGAGE) untersucht [6, 7]

Die Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie gemäß 5. Kapitel § 6 Verfo G-BA für Eliglustat erfolgt für das vorliegende Dossier nicht.

*Falls ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ nicht stattgefunden hat oder in diesem Gespräch keine Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgte oder Sie trotz Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in dem Beratungsgespräch eine andere zweckmäßige Vergleichstherapie für die vorliegende Bewertung ausgewählt haben, begründen Sie die Wahl der Ihrer Ansicht nach zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie die vorhandenen Therapieoptionen im Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dossier bezieht. Äußern Sie sich bei der Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie aus diesen Therapieoptionen explizit zu den oben genannten Kriterien 1 bis 5. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Nicht zutreffend

### 3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1

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

Das Anwendungsgebiet von Eliglustat wurde der Fachinformation entnommen. Ausführungen zum Orphan Drug Status von Eliglustat im speziellen stammen aus der Orphan Designation und aus dem EPAR (European Public Assessment Report). Allgemeine Angaben zu Orphan Drugs wurden der EG Richtlinie des europäischen Parlaments und SGB V entnommen. Zusätzlich wurde die Niederschrift des G-BA-Beratungsgesprächs (2014-B-025) zitiert.

### 3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1

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

1. Genzyme Europe B.V. (2015): Cerdelga® 84 mg (Eliglustat); Fachinformation. Stand: Januar 2015.
2. European Medicines Agency - Committee for Orphan Medicinal Products (2007): 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: 01.07.2008 [Zugriff: 05.11.2014]. URL: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Orphan\\_designation/2009/10/WC500005306.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Orphan_designation/2009/10/WC500005306.pdf).
3. Europäisches Parlament (2000): Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden. Amtsblatt der Europäischen Gemeinschaften L 18 vom 22.01.2000; S. 1-5.
4. European Medicines Agency - Committee for Medicinal Products for Human Use (2014): Cerdelga (Eliglustat) - Assessment report for an initial marketing authorisation application - Procedure No. EMEA/H/C/003724. Stand: 20.11.2014 [Zugriff: 16.02.2015]. URL: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Public\\_assessment\\_report/human/003724/WC500182389.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/003724/WC500182389.pdf).
5. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2014): Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV - Beratungsanforderung 2014-B-025.
6. Jouvin MH (2014): Primary Analysis Period - Clinical Study Report: A Phase 3, Randomized, Multi-Center, Multi-National, Open-Label, Active Comparator Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Genz-112638 in Patients with Gaucher Disease Type 1 who have Reached Therapeutic Goals with Enzyme Replacement Therapy (ENCORE).
7. Peterschmitt JM (2013): Double-Blind Primary Analysis Period - Clinical Study Report: A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multi-Center Study Confirming the Efficacy and Safety of Genz-112638 in Patients with Gaucher Disease Type 1 (ENGAGE)

## 3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

### 3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

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

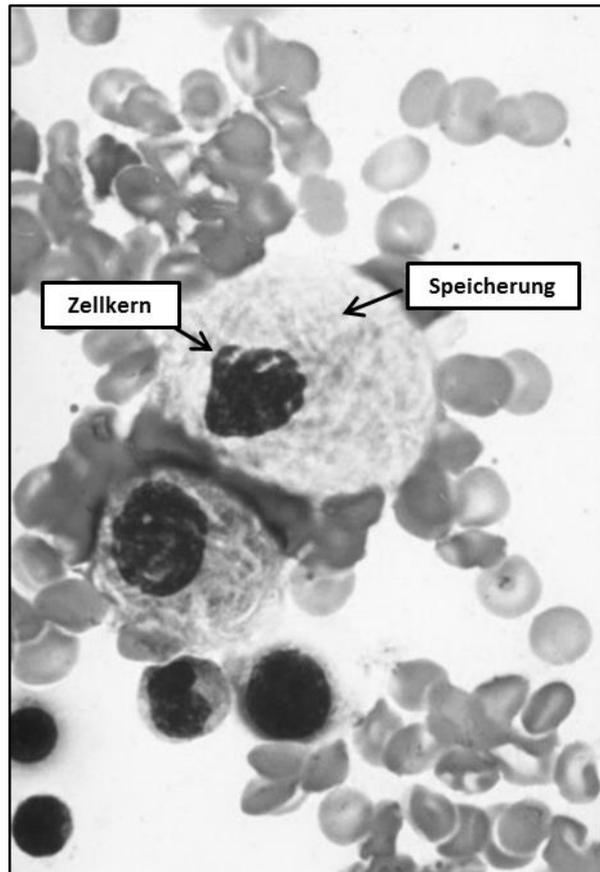
#### **Pathophysiologie des Morbus Gaucher**

Die Erkrankung Morbus Gaucher ist nach dem französischen Hautarzt Philippe Charles Ernest Gaucher (1854-1918) benannt, der 1882 als erster eine Patientin mit dieser Erkrankung beschrieb [1]. Der Morbus Gaucher zählt zu den seltenen, vererbaren lysosomalen Speicherkrankheiten. Die Erkrankung wird durch einen Mangel oder Fehlfunktion der sauren  $\beta$ -Glukozerebrosidase<sup>1</sup>, einer lysosomalen Hydrolase, verursacht. Das Enzym  $\beta$ -Glukozerebrosidase ist für den Abbau von Glukozerebrosiden<sup>2</sup> im Lysosom verantwortlich und spaltet diese in Glukose und Zeramid. Bei einem Mangel der Enzymaktivität der  $\beta$ -Glukozerebrosidase reichern sich die nicht abgebauten Glukozerebroside als Speichersubstanz in den Lysosomen der Makrophagen an [2]. Mit zunehmender Substratspeicherung schwellen die Makrophagen zu sogenannten Gaucher-Zellen massiv an (siehe Abbildung 3-1).

---

<sup>1</sup> Das Enzym Glukozerebrosidase wird in der Literatur auch Glucosylceramidase genannt.

<sup>2</sup> Ein gebräuchliches Synonym für Glukozerebrosid lautet Glukosylzeramid.



Quelle: modifiziert nach Elstein et al. (2001) [3]

Abbildung 3-1: Gaucherzelle im Knochenmark

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 unterschiedliche Knochenmanifestationen.

Es gibt drei verschiedene Formen des Morbus Gaucher, welche durch die Abwesenheit (Typ 1) oder das Vorhandensein und Ausmaß (Typ 2 oder Typ 3) der Beteiligung des Zentralnervensystems klassifiziert sind.

Der nicht-neuronopathische Morbus Gaucher (Typ 1) betrifft die Mehrzahl der Patienten (90 %), der durch Hepatosplenomegalie, hämatologische Veränderungen, Knochenmanifestationen und das Fehlen von neuronopathischen Manifestationen gekennzeichnet ist [4, 5]. Folgende Tabelle 3-1 zeigt eine Übersicht der unterschiedlichen Subtypen des Morbus Gaucher [2, 6]:

Tabelle 3-1: Klassifikation des Morbus Gaucher

	<b>Morbus Gaucher Typ 1</b>	<b>Morbus Gaucher Typ 2</b>	<b>Morbus Gaucher Typ 3</b>
Alter bei Ausbruch der Krankheit	Jedes Alter	Säuglingsalter	Kindheit
Lebenserwartung	6 bis < 80 Jahre	2 Jahre	2 bis 60 Jahre
Primäre Neuronopathische Manifestationen	Keine	schwere	leichte bis schwere (progressiv)
Viszerale Manifestationen	leichte bis schwere	moderate	leichte bis schwere
Hämatologische Manifestationen	leichte bis schwere	schwere	leichte bis schwere
Ossäre Manifestationen	keine bis schwere	keine	moderate bis schwere

Im Folgenden werden die Morbus Gaucher Subtypen 2 und 3 nicht umfassend beschrieben, da Eliglustat nur für das Anwendungsgebiet erwachsene Patienten Morbus Gaucher Typ 1 angezeigt ist, 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 [7].

### **Ätiologie - Ursache und Entstehung des Morbus Gaucher**

Der Morbus Gaucher wird autosomal-rezessiv vererbt. Die Ursache sind Mutationen im Glukozerebrosidase-Gen in der Chromosomenregion 1q21. Inzwischen sind über 350 Mutationen im Glukozerebrosidase-Gen (Punktmutationen, Insertionen/Deletionen, Umlagerungen) bekannt, die zu Morbus Gaucher führen können [8]. Die häufigsten Mutationen sind N370S, L444P, 84GG und IVS2+1 [9-11].

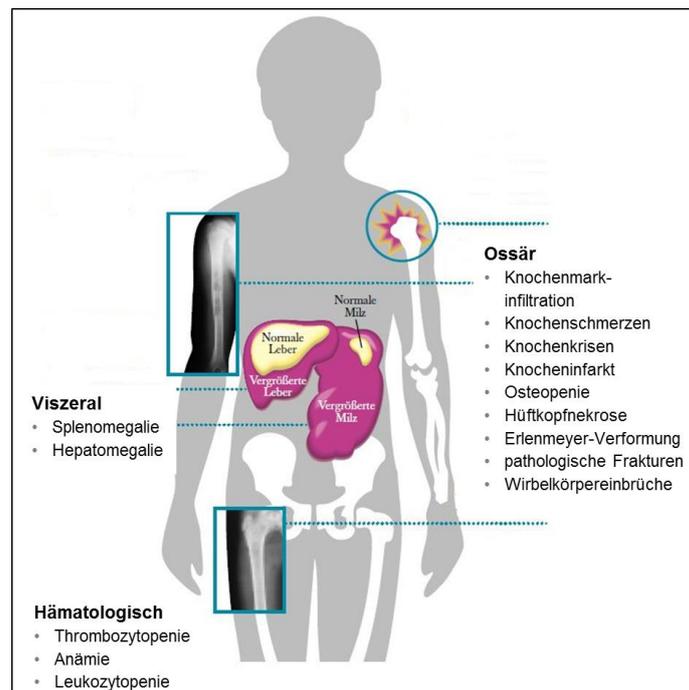
Die Genotyp-Phänotyp-Korrelation ist bei Morbus Gaucher eher schwach ausgeprägt [2]. Es wird angenommen, dass Compound-Heterozygote N370S/L444P am häufigsten in der europäischen Bevölkerung vorkommen. Dieser Genotyp ist im Vergleich zur N370S-Homozygotie mit einem schwerwiegenden Krankheitsverlauf assoziiert [12]. Bei Gaucher-Patienten ashkenazischer Herkunft ist die N370S Homozygotie der häufigste Genotyp. Dieser wird in der Literatur mit einem untypischen, leichten Krankheitsverlauf assoziiert [12].

Betroffene mit einer L444P Homozygotie entwickeln regelmäßig neuronopathische Symptome [13].

### **Natürlicher Verlauf und Symptomatik des Morbus Gaucher Typ 1**

Der Krankheitsbeginn und die Ausprägung der klinischen Manifestationen des Morbus Gaucher Typ 1 können beträchtlich variieren. Das klinische Bild ist gekennzeichnet durch viszerale Manifestationen (erhöhtes Leber- und Milz-Volumen), hämatologische Manifestationen und ossäre Manifestationen (Knochenbeteiligung) [2] (vgl. Abbildung 3-2). Neben einem allgemeinen Schwächegefühl, einer Blutungsneigung sowie unspezifischen Knochenschmerzen stehen häufig auch Oberbauchbeschwerden aufgrund der Milzvergrößerung (Splenomegalie) sowie Lebervergrößerung (Hepatomegalie) am Anfang des klinischen Beschwerdebildes. Die Knochenbeteiligung ist beim Morbus Gaucher Typ 1 die für die Patienten am stärksten beeinträchtigende, behindernde und krisenhaft schmerzhafteste Manifestation; bei unbehandelten Patienten können irreversible Knochenschäden zu Gehbehinderung führen. Überdies wird das Krankheitsbild des Morbus Gaucher Typ 1 von einem erhöhten Risiko für das Auftreten von Komorbiditäten begleitet. Hierzu zählen maligne Tumorerkrankungen [14], Gammopathie [15] oder Morbus Parkinson [16].

Im Folgenden wird die Symptomatik des Morbus Gaucher Typ 1 gegliedert nach viszeralen, hämatologischen und ossären Manifestationen näher beschrieben.



Quelle: Modifiziert nach Weinreb 2008 [17]; Bilder mit freundlicher Genehmigung von Prof. Dr. Ludger Poll, Duisburg

Abbildung 3-2: Manifestationen des Morbus Gaucher Typ 1 im Überblick

#### **Viszerale Manifestationen**

Infolge der progredienten Einlagerung von Gaucher-Zellen im Milzgewebe ist die Splenomegalie nicht selten eines der vorrangigen klinischen Symptome und zeigt generell

einen progredienten Verlauf. Da die Milz bis auf das 10- bis 20-fache der Norm vergrößert sein kann, sind unbehandelte Patienten mit Morbus Gaucher vital durch Blutungskomplikationen und Milzrupturen gefährdet [18].



Quelle: Cox 2010 [16]

Abbildung 3-3: Massiv vergrößerte Milz mit Milz-Infarkt eines Patienten mit Morbus Gaucher Typ 1. Milzgewicht > 3 kg (normale Milz < 350 g)

Bei fortschreitender Erkrankung kann es durch Infarkte, Nekrosen und Fibrosen in diesem Bereich auch zu irreversiblen Milzveränderungen kommen (siehe Abbildung 3-3). Gelegentliche noduläre Läsionen können auf Ansammlungen von Gaucher-Zellen, sogenannten Gaucheromen beruhen und Regenerationsbereiche infarzierter Areale darstellen. Noduläre Milzläsionen und -infarkte finden sich Schätzungen zufolge bei 20 % bis 40 % aller unbehandelten Patienten mit Morbus Gaucher [6]. Klinisch können Episoden von Milzinfarkten zu abdominalen Symptomen von leichten Schmerzen bis zum akuten Abdomen mit Fieber führen.

Die Milz reagiert auf die durch den Enzymdefekt bedingte Speicherung von Glukozerebrosiden mit einer Überfunktion (Hypersplenismus), bei der mehr Thrombozyten, Erythrozyten und gegebenenfalls auch Leukozyten abgebaut werden als vom hämatopoetischen System aufgrund dessen Infiltration mit Gaucher-Zellen nachgebildet werden können (Panzytopenie). Der Hypersplenismus führt zu Anämie, Blutungsneigung und Infektanfälligkeit (vgl. Beschreibung der hämatologischen Manifestationen).

In früheren Publikationen vor Einführung einer kausalen Therapieoption wurden Vergrößerungen der Milz bis auf das 60- bis 70-fache der Norm berichtet. Zur Therapie einer solch massiven Splenomegalie wurde die Milz operativ entfernt (Splenektomie) [4, 19]. Mit den heute verfügbaren Therapieoptionen ist eine Splenektomie regelmäßig nicht mehr angezeigt. Das Fehlen der Milz bewirkt beispielsweise eine Verschlechterung der Knochenmanifestationen oder eine erhöhte Infektionsgefahr [4].

Die Hepatomegalie infolge Infiltration der Leber mit Gaucher-Zellen wird bei nahezu allen Patienten mit Morbus Gaucher Typ 1 beobachtet und tritt genau wie die Splenomegalie bereits in der Jugend auf [18]. Vor Einführung einer kausalen Therapie wurden bis zu 10-fache Volumenzunahmen gegenüber der Normalgröße berichtet - insbesondere nach einer Splenektomie. Die Speicherung von Glukozerebrosid erfolgt primär in den Makrophagen,

während die Hepatozyten relativ wenig betroffen sind. Bei leichter Ausprägung der Erkrankung erscheint die Leberarchitektur weitgehend normal, während in schweren Fällen noduläre Läsionen und Fibrose beobachtet werden. Die Leberpathologie kann bis zur Leberzirrhose fortschreiten und von portaler Hypertonie, Aszites und Ösophagusvarizen begleitet werden. In seltenen Fällen können Blutungen von Ösophagusvarizen, portale Hypertension und Leberversagen zum Tode führen [18].

#### *Hämatologische Manifestationen*

Die Veränderung des Blutbildes kann beim Morbus Gaucher in allen Zellreihen des Blutes auftreten (Panzytopenie). Somit können gleichzeitig eine Anämie und eine Thrombozytopenie vorliegen [2]. Die Ursache für die Panzytopenie allgemein liegt zum einen an der pathologisch veränderten Milz, welche auf die Substratspeicherung mit Überaktivität reagiert und Blutzellen schneller abbaut als diese nachgebildet werden können. Zum anderen beeinträchtigt die Ansammlung von Gaucher-Zellen im Knochenmark die Blutbildung. Dabei weisen zum Zeitpunkt der Diagnose ca. 30 % der Patienten eine Anämie auf [6, 15]. Die Ursache einer Anämie bei Morbus Gaucher liegt dementsprechend im gesteigerten Abbau der Erythrozyten und der unzureichenden Neubildung aufgrund der Knochenmarkinfiltration sowie weiterer Faktoren wie Veränderungen im Eisenmetabolismus und Transport sowie Vitamin B 12 Mangel [15]. Annähernd alle Patienten zeigen eine Thrombozytopenie, was die Blutungsneigung erhöht [13]. Wie die Anämie ist die Entwicklung einer Thrombozytopenie mit der Knochenmarkinfiltration und/oder der vergrößerten Milz verbunden [15].

Durch die Veränderung des Blutbildes berichten die Betroffenen Anämie-abhängige Symptome (allgemeine Abgeschlagenheit, leichte Ermüdbarkeit, Kraftlosigkeit und erhebliche Einschränkung der Leistungsfähigkeit) sowie Thrombozytopenie-abhängige Symptome (verstärkte Blutungsneigung, Hämatome).

#### *Ossäre Manifestationen*

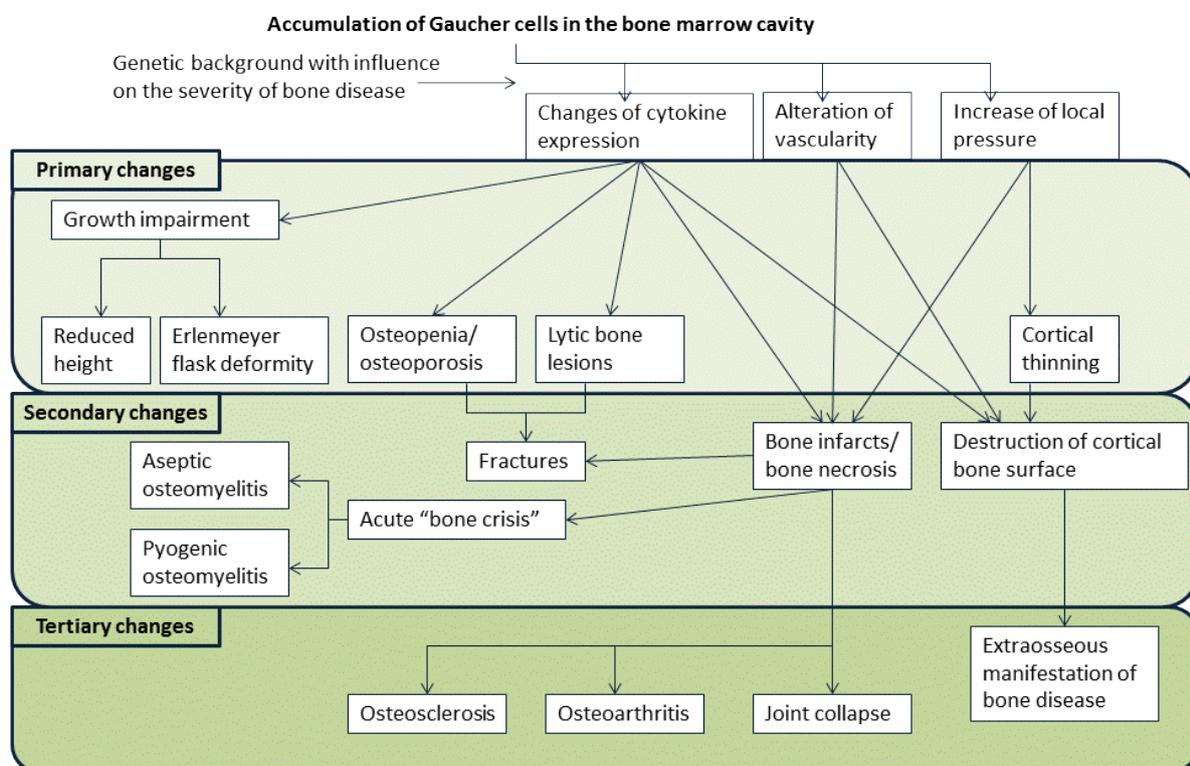
Die ossären Manifestationen werden durch die Infiltration des Knochenmarks mit Gaucher-Zellen verursacht [16]. Infolge der Verdrängung des gesunden Knochenmarks kann die Fähigkeit der Osteoblasten, neue Knochensubstanz zu bilden, beeinträchtigt sein. Der pathologisch veränderte Knochenmetabolismus mit Knochenumbaustörungen und Knochendemineralisierung führt im weiteren Verlauf zu progressiven Knochenmanifestationen.

Eine ossäre Manifestation ist bei 75 % – 90 % der Patienten mit Morbus Gaucher nachzuweisen [6]. Diese können in primäre, sekundäre und tertiäre Veränderungen unterteilt werden (vgl. Abbildung 3-4) [20].

Primäre Manifestationen, wie eine verringerte Knochendichte (Osteoporose) oder "Löcher" in der Knochenstruktur (lytische Läsionen), sind wahrscheinlich auf umfangreiche Prozesse im Knochenstoffwechsel zurückzuführen, wobei Entzündungsmediatoren wie Prostaglandine oder Zytokine Einfluss auf die Koordination von Osteoblasten und Osteoclasten nehmen, was wiederum zu einer abnormal hohen Rate von Knochenresorption und verminderter

Knochenbildung führt [21]. Diese pathologischen Veränderungen sind jedoch bei frühzeitigem Therapiebeginn zumindest teilweise reversibel.

Die Ursachen sekundärer Veränderungen, wie Knocheninfarkte, liegen in komplexen pathologischen Mechanismen, einschließlich einer veränderten Zytokin-Expression, Durchblutungsstörungen und/oder eines erhöhten lokalen Drucks, hervorgerufen durch die massive Glukozerebrosid-Akkumulation. Bei einem Knocheninfarkt handelt es sich um einen plötzlich auftretenden, punktuellen Verschluss der Knochen versorgenden Blutgefäße mit Mangelversorgung des nachfolgenden Knochengewebes mit Sauerstoff und Nähr- sowie Mineralstoffen. Klinisch betrachtet handelt es sich bei den sekundären Mechanismen um akute Ereignisse, die häufig von starken, sich wiederholenden Schmerzepisoden bis hin zu einer krisenhaften Verstärkung (sogenannte Knochenkrisen) begleitet werden.



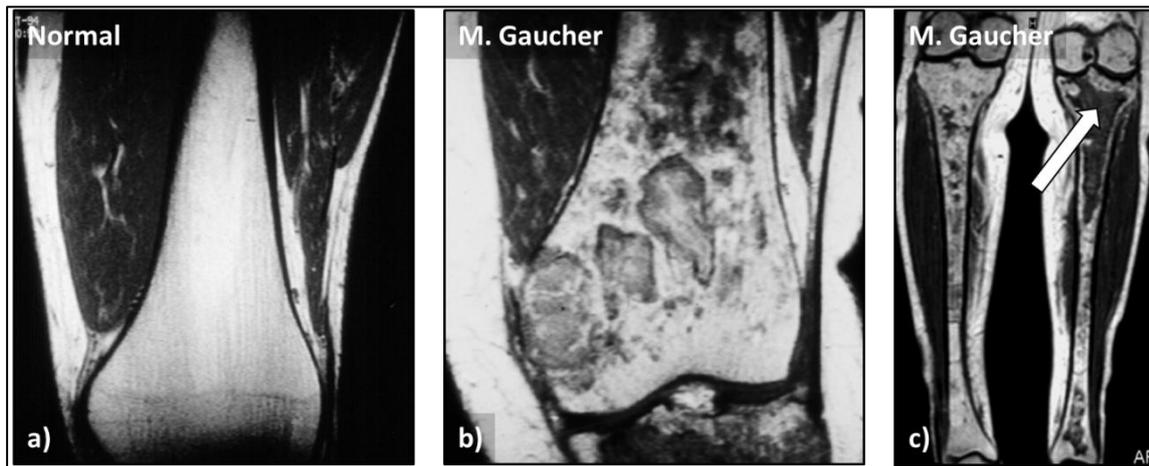
Quelle: modifiziert nach Mikosch 2011 [20]

Abbildung 3-4: Übersicht der ossären Manifestationen verursacht durch Infiltration des Knochenmarks mit Gaucher-Zellen

Tertiäre Manifestationen (Osteoarthritis, Osteosklerose) können zusammenfassend als die Chronifizierung der akuten sekundären Veränderungen gesehen werden. Sowohl die sekundären als auch tertiären Änderungen hinterlassen irreversible Nekrosen im Knochen und Knochenmark [20].

Abbildung 3-5 zeigt eindrücklich eine Infiltration des Knochenmarks und des Knochengewebes bei Morbus Gaucher Typ 1. Gegenüber einem Normalbefund (Abbildung 3-

5 a)) mit homogenem Gewebepild und glatten Knochengrenzen zeigt die Magnetresonanztomografie (MRT)-Aufnahme des Oberschenkels eines Patienten mit Morbus Gaucher (Abbildung 3-5 b)) eine ausgeprägte, destruktive Infiltration des Knochenmarks und des Knochengewebes durch Gaucher-Zellen. Die MRT-Darstellung (Abbildung 3-5 c)) zeigt einen durch die Infiltration mit Gaucher-Zellen bedingten irreversiblen, großen Knocheninfarkt der Tibia (Abbildung 3-5 Pfeil). Beidseits sind auf der gesamten Länge des Unterschenkelknochens multiple Gaucher-bedingte Läsionen erkennbar.



Quelle: Mit freundlicher Genehmigung des Institutes für Diagnostische Radiologie, Universitätsklinikum Düsseldorf

Abbildung 3-5: Pathologie des Knochengewebes und des Knochenmarks bei Morbus Gaucher: Normalbefund (a), Infiltriertes Knochengewebe/Knochenmark durch Gaucher-Zellen (b), irreversibler Knocheninfarkt der Tibia (c Pfeil)

Unbehandelt führt die pathologisch erhöhte Substratspeicherung von Glukozerebrosiden in Makrophagen zu chronischen und zum Teil irreversiblen Manifestationen, wie zum Beispiel dem Verlust der normalen Hüft- oder Schulterfunktion, der Ausbildung sekundärer degenerativer Arthritiden der Gelenke und Wirbelsinterungen. Gelenkprothesen können bei Patienten mit fortgeschrittener Knochenbeteiligung notwendig werden [22, 23]. Unbehandelt oder unzureichend behandelt führen diese Knochenmanifestationen zu einer dramatischen Einschränkung der Lebensqualität.

### ***Schweregrade des Morbus Gaucher Typ 1***

Gemäß Leitlinie der deutschen Expertengruppe aus dem Jahr 2006 gibt es keine allgemein anerkannte klinische Klassifikation der Schweregrade des Morbus Gaucher Typ 1 [2]. Ein zu diesem Zeitpunkt bereits vorgeschlagenes Klassifikationssystem von Zimran et al. wurde für die Praxis als zu kompliziert und nicht relevant beurteilt [24]. Als weiterer Kritikpunkt wurde die eingeschränkte Berücksichtigung der ossären Manifestationen genannt.

In den letzten Jahren wurden weitere unterschiedliche Klassifizierungsinstrumente der Schweregrade weiterentwickelt und veröffentlicht. Die Autoren Di Rocco et al. publizierten im Jahr 2008 den “Gaucher Disease Severity Score Index – Type I” (GauSSI-I) [25]. Die

Entwicklung des Bewertungsbogens erfolgte auf Basis publizierter Erkenntnisse und auf Basis klinischer Erfahrung. Er setzt sich aus sechs Domänen (ossär, hämatologisch, Biomarker, viszeral, Lunge, neurologisch) zusammen, welche die Schwere der Erkrankung bestmöglich abbilden sollen. Evaluiert wurde der GauSSI-I anhand von 53 Imiglucerase-behandelten Patienten mit Morbus Gaucher Typ 1. Es konnte eine höhere Sensitivität zur Beurteilung der Krankheitsschwere im Vergleich zu dem von Zimran et al. entwickelten System nachgewiesen werden [25]. Die Bestimmung einer *minimal important difference* (MID) und eine transparente, übersichtliche Korrelation der Klassifikationen mit den Schweregraden fehlen in allen oben beschriebenen Systemen.

Im Jahr 2010 publizierten die Autoren Weinreb et al. ein validiertes *disease severity scoring system* (DS3) für Morbus Gaucher Typ 1 (GD1-DS3), welches in klinischen Studien Verwendung findet [26]. Das Messinstrument wurde mittels Konsensusfindung durch eine klinische Expertengruppe entwickelt. Folgende Tabelle 3-2 zeigt den DS3 in der Übersicht.

Tabelle 3-2: Bewertungsbogen des Morbus Gaucher Typ 1 *disease severity scoring system* (DS3)

Domänen	Bewertete Symptome	Punktzahl der Symptomschwere					Punktzahl der Bewertung	Ø Punktzahl der jeweiligen Domäne
		0	2	5	8	10		
Ossär	Lytische Läsionen, avaskuläre Knochennekrosen oder Frakturen	nicht vorhanden			vorhanden		8	8,0
	Knochen-schmerzen	keine bis sehr leichte	leichte	moderate	starke	Sehr starke	10	
	Knochenkrisen (letzte 12 Monate)	0 bis 1	≥ 2				2	
	Knochenmark-infiltration	0-4 (leichte)			5-8 (moderate)	9-16 (starke)	10	
	Knochendichte (Z-Wert)	> -1	> -2 bis ≤ -1			≤ -2	10	
Hämatologisch	Thrombozyto-penie	≥ 120 x 10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup>	21 – 119 x 10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup>	< 20 x 10 <sup>9</sup> /L			5	6,0
	Blutungen	keine bis leichte Tendenz; Hämatome	moderate; keine Trans-fusionen		schwere; Trans-fusionen erforderlich		8	
	Anämie	> 12 g/dl (m); > 11 g/dl (w)	8 bis 12 g/dl (m); 8 bis 11 g/dl (w)	< 8g/dl			5	
Viszeral	Splenomegalie (V in MN)	≤ 5	> 5 bis ≤ 5	> 15 oder Splen-ektomie			5	5,0
	Hepatomegalie (V in MN)	≤ 2,5	> 2,5				2	
	Pulmonale Erkrankung	nicht vorhanden			vorhanden		8	
<b>Maximale Gesamt-Punktzahl Gaucher DS3</b>							<b>19,0</b>	
V: Volumen; MN: multiples of normal								

Das Messinstrument GD1-DS3 umfasst die Symptomatik des Morbus Gaucher Typ 1 aufgeteilt in ossäre, hämatologische und viszerale Manifestationen. Insgesamt ist eine Punktzahl von maximal 19 Punkten zu erreichen. Mit dem DS3 für Morbus Gaucher Typ 1 ist die Schwere der Symptomatik des Patienten abzuschätzen. Es wurden Grenzen für eine leichte (0 – 3), eine moderate (3 – 6), eine schwere (7 – 9) und eine sehr schwere

Symptomatik (> 9) festgelegt. Die berechnete MID beträgt -3,2 für eine Verbesserung und 3,9 für eine Verschlechterung der Symptomatik.

### **Diagnose und Monitoring des Morbus Gaucher**

Die Sicherung der Diagnose des Morbus Gaucher erfolgt mit der Messung der Glukozerebrosidase-Aktivität. Aus EDTA- (Ethylendiamintetraessigsäure bzw. Ethylendiamintetraacetat), Heparin-Blut oder dem Trockenbluttest (*dry blood test*, DBS) erfolgt die direkte Messung der  $\beta$ -Glukozerebrosidase-Aktivität in Leukozyten [2]. Ein Gentest zur Diagnose-Sicherung ist nicht zwingend erforderlich [2].

Das Krankheitsmanagement inklusive Monitoring der Multisystemerkrankung ist vielschichtig und sollte von einem Arzt durchgeführt werden, der mit der Behandlung der Gaucher-Krankheit vertraut ist. Als valider Biomarker hat sich die Chitotriosidase zur Therapieeinstellung und Verlaufskontrolle gezeigt, da die gemessenen Plasmawerte der Chitotriosidase die Gesamtmenge der im Körper gespeicherten Glukozerebrosiden widerspiegelt [2]. Die Chitotriosidase wird von den stoffwechselaktiven Gaucher-Zellen freigesetzt; die Plasmawerte sind bei Gaucher-Patienten massiv, oft um das 100- bis 1000-fache der Norm erhöht [27].

Weitere wichtige Verfahren zur Verlaufskontrolle der Knochenmanifestationen sind die MRT als sensitives Verfahren zur Beurteilung der Knochenmarkveränderungen und die Dual-Röntgen-Absorptiometrie (DXA) zur Bestimmung der Knochendichte [2].

### **Einfluss der Erkrankung auf die Lebensqualität**

Morbus Gaucher Typ 1 ist eine heterogene, multisystemische Erkrankung, die mit einer vielschichtigen Symptomatik verbunden ist. Die Patienten leiden unter dumpfen Knochenschmerzen, Abgeschlagenheit, leichter Ermüdbarkeit und Kraftlosigkeit, einer erhöhten Blutungsneigung sowie einer gesteigerten Infektanfälligkeit hervorgerufen durch pathologische Blutveränderungen, was die Lebensqualität stark beeinträchtigt. Die Minderung der Lebensqualität bei Patienten mit Morbus Gaucher Typ 1 wurde in unterschiedlichen Publikationen dargelegt [28-30]. Die Autoren Weinreb et al. zeigten beispielsweise, dass Patienten mit schweren ossären Manifestationen eine eingeschränkte Lebensqualität gemessen an der „Dimension der körperlichen Gesundheit (PCS-Score)“ des SF-36 Gesundheitsfragebogen (SF-36) aufwiesen. Diese Einschränkung konnte durch eine Therapie mit Imiglucerase verbessert werden [30]. Auch die Autoren Giraldo et al. untersuchten den Einfluss der Symptomatik des Morbus Gaucher Typ 1 auf die Lebensqualität mit Hilfe des SF-36 [29]. Die Ergebnisse zeigten eine negative Korrelation zwischen den körperlichen Aktivitäten und dem Ausmaß der durch Morbus Gaucher bedingter Knochenerkrankungen.

Zusammenfassend sind die Patienten mit Morbus Gaucher Typ 1 aufgrund von Schmerzepisoden und geringer Belastbarkeit in ihrer Lebensqualität stark eingeschränkt. Ein erst spät diagnostizierter Morbus Gaucher Typ 1 und damit eine späte Einleitung der Therapie ist teilweise mit irreversiblen Veränderungen der Knochen und Gelenke verbunden. Somit ist eine früh initiierte, kontinuierliche und wirksame Therapie des Morbus Gaucher Typ 1 unerlässlich, um die Lebensqualität der Patienten nachhaltig zu verbessern.

### **3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung**

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

Die Erkrankung zeichnet sich durch einen progressiven, heterogenen Krankheitsverlauf aus, der durch einen genetisch bedingten Mangel der Glukozerebrosidase und damit der pathogenen Speicherung von Glukozerebrosiden in Makrophagen einhergeht. Unbehandelt führt der Morbus Gaucher Typ 1 zu einer körperlichen Behinderung und reduzierten Lebenserwartung [31, 32]. Therapieziel ist die Reduktion der pathologisch erhöhten Menge an Glukozerebrosiden, wodurch die beschriebenen viszeralen, hämatologischen und ossären Manifestationen verringert werden. Die Leistungsfähigkeit und Mobilität der Gaucher-Patienten soll wieder hergestellt bzw. aufrechterhalten werden und damit eine Verbesserung der Lebensqualität erzielt werden [2].

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

Eliglustat, als Wirkstoff zur Behandlung eines seltenen Leidens hat durch das COMP der European Medicines Agency (EMA) im Jahr 2009 den Status eines Orphan Drugs erhalten [33]. Der Orphan Drug Status von Eliglustat ist insofern besonders, da bereits wirksame Arzneimittel mit Imiglucerase und Velaglucerase alfa in diesem Anwendungsgebiet zugelassen sind. Um den Status als Orphan Drug zu erlangen, darf jedoch gemäß Artikel 3 der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 keine zufriedenstellende Methode für die Behandlung des betreffenden Leidens zugelassen worden sein oder das betreffende Arzneimittel – sofern eine solche Methode besteht – muss für diejenigen, die von diesem Leiden betroffen sind, von erheblichen Nutzen sein (Kriterium 1b) [34]. Somit muss Eliglustat einen erheblichen Nutzen für Patienten dieser Erkrankung aufweisen, um Kriterium 1b zu erfüllen, zumal Velaglucerase alfa seit dem Jahre 2010 eine Orphan Drug Designation hält [35].

Diesen erheblichen Nutzen bekommt Eliglustat aufgrund seines im Vergleich zur Enzymersatztherapie und Miglustat unterschiedlichen Wirkmechanismus zugesprochen, damit den Patienten eine orale, verträgliche Therapiealternative in einer Erstlinie zur Verfügung steht (vgl. Modul 2).

#### ***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 Enzymersatztherapie vergleichbar ist. Dies wird beispielsweise darin deutlich, dass Patienten, die bereits erfolgreich mit der Enzymersatztherapie behandelt werden und einen

stabilen Gesundheitszustand aufweisen, trotz allem den Aufwand und Belastung einer klinischen Studie (ENCORE) auf sich nahmen, um frühzeitig auf eine orale Therapieoption wechseln zu können [36].

Die Enzyersatztherapie, die als Infusion alle zwei Wochen verabreicht werden muss, ist mit einem höheren Zeitaufwand und teilweise mit einem langen Anfahrtsweg verbunden. Berufstätige sind in der Ausführung ihrer Tätigkeit eingeschränkt und es kommt zu Arbeitsausfällen. Weiterhin ist die Infusion eine invasive Therapiemethode, welche die Patienten zusätzlich belastet. Zusammenfassend kann davon ausgegangen werden, dass Patienten eine orale Therapieoption bevorzugen, um die beschriebene Invasivität und Unannehmlichkeiten im Alltag zu vermeiden [37].

Eliglustat als Therapieoption in Form einer Kapsel kann zu Hause eingenommen werden. Der Arztbesuch zur Infusionen alle zwei Wochen ist damit nicht erforderlich. Die Einschränkung der täglichen Aktivitäten und der Mobilität wird erheblich reduziert, die Belastung durch die invasive Darreichungsform entfällt.

Der Zugang zur wirksamen Therapie wird mit der oralen Darreichungsform erleichtert und der Patient erreicht ein hohes Maß an Flexibilität in Bezug auf Anforderungen aus Beruf und Familie.

#### ***Therapeutischer Bedarf aus der Perspektive des behandelnden Arztes***

Die invasive Administration der Enzyersatztherapie alle zwei Wochen ist auch für das Praxisgeschehen eine herausfordernde Belastung. Ein umfangreiches, ärztliches Monitoring ist zwar bei jedem Morbus Gaucher Patienten unabhängig von der Art der Darreichungsform erforderlich, doch variieren Zeitaufwand und die notwendige Betreuung in Bezug auf die Verabreichung des Arzneimittels. Bei der Enzyersatztherapie sind durch die Verabreichung als Infusion eine Applikation in der Praxis und eine damit verbundene Überwachung erforderlich. Diese zusätzlichen Leistungen entfallen bei einer oralen Therapie. Auch wenn mit Miglustat bereits ein oral verfügbares Arzneimittel für die leichte bis mittelschwere Form des Morbus Gaucher Typ 1 bei Patienten, für die eine Enzyersatztherapie nicht geeignet ist, zugelassen ist, kommt diese Zeitlinientherapie in der Praxis nicht zum Einsatz. Die Therapie mit Miglustat ist mit einer geringeren Wirksamkeit im Vergleich zur ERT und beträchtlichen Nebenwirkungen verbunden, was durch die geringe Spezifität der inhibitorischen Wirkung erklärt werden kann (vgl. Modul 2) [38]. Somit fehlt bis dato eine echte orale Therapiealternative in der Erstlinie, die in der Wirkung und Sicherheit mit der Enzyersatztherapie vergleichbar ist.

Eliglustat kann diesen therapeutischen Bedarf decken: Es ist eine Substratreduktionstherapie, die bei gleicher Wirksamkeit einen unterschiedlichen Wirkmechanismus zur Enzyersatztherapie aufweist. Eliglustat wird als Kapsel oral verabreicht und weist ein gutes Sicherheitsprofil auf, so dass es für alle erwachsenen Patienten mit Morbus Gaucher Typ 1 zugelassen wurde, 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.

### ***Therapeutischer Bedarf aus Perspektive der Gesundheitsversorgung***

Mit der Enzyersatztherapie sind durch die regelmäßige Verabreichung der Infusion medizinische Leistungen (wie Infusionsbesteck, sterile Lösungen zur Herstellung der Infusion) zu erbringen. Außerdem ist die Infrastruktur im Gesundheitswesen vorzuhalten, wie beispielsweise die knappen Kapazitäten der Arztpraxen für die Infusionsüberwachung, die das Gesundheitssystem darüber hinaus belasten.

Ferner können angebrochene Durchstechflaschen nicht aufgehoben werden und müssen im Zweifelsfall verworfen werden, auch wenn Dosisanpassungen gemäß Fachinformation möglich sind<sup>3</sup>. Die Lagerung der Enzyersatztherapie (Imiglucerase, Velaglucerase alfa) muss bei 8°C erfolgen, was mit einem (kosten)aufwändigen Transport verbunden ist. Mit Eliglustat entfallen diese zusätzlichen Kosten, da die Patienten zu Hause die Kapsel oral anwenden und diese bei Raumtemperatur lagern können.

Zusammenfassend ist Eliglustat ein Arzneimittel, das sich im Wirkmechanismus (spezifische Substratreduktionstherapie) und in der Applikation (orale Gabe) von der bisher eingesetzten Enzyersatztherapie unterscheidet. Dabei zeigt Eliglustat eine mit der Enzyersatztherapie vergleichbare Wirksamkeit und Sicherheit. Somit steht den Patienten erstmals eine vollwertige orale Therapiealternative in einer Erstlinie zur Behandlung der sehr seltenen Erkrankung Morbus Gaucher Typ 1 zur Verfügung.

### **3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland**

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

### **Internationale Daten zur Prävalenz und Inzidenz des Morbus Gaucher Typ 1**

Morbus Gaucher ist eine sehr seltene Erkrankung, wodurch die Bestimmung der Prävalenz und Inzidenz erheblich erschwert ist. In einer orientierenden Recherche zur Prävalenz des Morbus Gaucher Typ 1 konnte keine deutsche Studie zur Häufigkeit der Erkrankung identifiziert werden. Die Tabelle 3-3 gibt eine Übersicht der identifizierten epidemiologischen Studien.

---

<sup>3</sup>In der Fachinformation heißt es wie folgt: Bei Imiglucerase können kleinere Dosisanpassungen gelegentlich erfolgen, wenn das Verwerfen von Teilmengen vermieden werden soll. Die Dosis kann zur nächsten vollen Durchstechflasche gerundet werden, solange die monatliche Dosis insgesamt unverändert bleibt [39].

Tabelle 3-3: Übersicht der epidemiologischen Studien zu Morbus Gaucher Typ 1

Prävalenz		Inzidenz		Region / Ethnie	Referenz
<b>Europa</b>					
	1,00:100.000			Europa	[40]
1:136.000	0,74:100.000	1:50.000	2,00:100.000	Frankreich	[41]
		1:40.247	2,48:100.000	Italien	[42]
	1,16:100.000			Niederlande	[43]
		1:17.368	5,76:100.000	Österreich	[44]
	1,80:100.000			Portugal	[45]
1:149.000	0,67:100.000			Spanien/Portugal	[46]
	1,13:100.000			Tschechien	[47]
<b>Andere Regionen</b>					
1:57.000	1,75:100.000	1:59.000	1,69:100.000	Australien	[48]

Tabelle 3-3 zeigt, dass die Ergebnisse der empirischen Studien zur Häufigkeit von Morbus Gaucher Typ 1 stark variieren. Die Schätzung als auch die Interpretation der Häufigkeit und Verteilung des Morbus Gaucher stellt eine methodische Herausforderung dar.

Wie in Abschnitt 3.2.1 erläutert, lässt sich beim Morbus Gaucher von der Genotyp/Phänotyp-Korrelation weder auf die Penetranz (prozentuale Wahrscheinlichkeit, mit der ein bestimmter Genotyp zur Ausbildung des Phänotyps führt) noch auf die Expressivität (Ausprägungsgrad) der Krankheit schließen. Morbus Gaucher ist durch eine unvollständige Penetranz gekennzeichnet, bei der sich die Merkmale des Phänotyps erst im Laufe des Lebens manifestieren. Auch die Expressivität ist beim Morbus Gaucher variabel, indem individuell unterschiedlich starke Ausprägungen der phänotypischen Merkmale auftreten.

Beim Screening, wie beispielsweise dem Neugeborenen-Screening von Stoffwechselstörungen, wird auf Genotyp bzw. Enzymmangel getestet. Diese Daten spiegeln a priori Laborbefunde von zum Zeitpunkt der Probennahme symptomfreier Säuglinge wieder. Aus dieser Herangehensweise folgt aufgrund der unvollständigen Penetranz – auch nach Durchführung confirmatorischer Labortests – das Risiko der Diagnose einer Pseudokrankheit. Dies wird am Beispiel der Inzidenz aus Österreich im Vergleich zu den Inzidenzen anderer Länder deutlich. Die Inzidenz aus Österreich ist im Vergleich ungewöhnlich hoch, was darauf zurückzuführen ist, dass hier ein Neugeborenen-Screening durchgeführt wurde [44].

Das epidemiologische Studiendesign, d. h. die Methodik der Erfassung der Datengrundlage hat großen Einfluss auf die Ergebnisse der Prävalenz-Bestimmung. Die Schätzungen der Autoren Stirnemann et al. beruhen beispielsweise auf französischen Registerdaten und erfolgten unter Berücksichtigung der Einwohnerzahl Frankreichs [41]. Voraussetzung für eine verlässliche Schätzung ist hier insbesondere, dass sich bei allen Betroffenen der Phänotyp ausgebildet hat, alle Betroffenen mit Morbus Gaucher Typ 1 diagnostiziert und zudem im

Register eingeschlossen sind. Diese drei Voraussetzungen dürften bei der Datengrundlage der Autoren Stirnemann et al. nicht durchgehend erfüllt sein. Gleiches gilt für die Publikation der Autoren Giraldo et al.; hier wurden ebenfalls Registerdaten sowie die Einwohnerzahl der iberischen Halbinsel zur Prävalenzbestimmung berücksichtigt [46]. Bei den epidemiologischen Studien aus Australien, Niederlande, Portugal und Tschechien wurde nicht auf Registerdaten zurückgegriffen, sondern nur diagnostizierte Fälle ohne Bezug auf die jeweilige Gesamtpopulation angegeben und damit Prävalenzen zwischen 1,13 – 1,80:100.000 geschätzt [43, 45, 47, 48].

Die Berichtsreihe des Orphanet als öffentliche Quelle bietet eine umfassende Schätzung der Prävalenz für Europa mit 1:100.000<sup>4</sup> [40]. Es kann davon ausgegangen werden, dass diese Prävalenz die Häufigkeit des Morbus Gaucher Typ 1 in Deutschland verlässlich widerspiegelt. Der Mittelwert der Prävalenzen der Nachbarländer Frankreich, Tschechien und Niederlande in Höhe von 1,01:100.000 [41, 43, 47] entspricht in guter Näherung der Prävalenz für Europa aus der Quelle Orphanet.

### **Alters- oder geschlechtsspezifischer Unterschiede**

In der Literatur finden sich keine Hinweise auf alters- oder geschlechtsspezifische Unterschiede bei Morbus Gaucher. Die Gaucher-Krankheit betrifft Männer und Frauen annähernd zu gleichen Teilen [41].

Es finden sich in der Literatur auch keine Hinweise auf Unterschiede in anderen Gruppen mit Ausnahme von Mensch ashkenasischer Herkunft. Auf Basis eines Träger-Screenings der Gaucher-spezifischen Mutationen in dieser Population wurde eine Prävalenz von 1:897 (111,5:100.000) berechnet [49]. Über die Ursachen dieser Häufung kann nur spekuliert werden [6].

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

Es handelt sich bei Morbus Gaucher um eine genetische Erkrankung, die von Änderungen in der Umwelt nicht beeinflusst wird. Somit ist lediglich die Veränderung der Geburtenrate und Sterberate heranzuziehen.

---

<sup>4</sup> Die Prävalenz 1:100.000 wird in der Orphanet Berichtsreihe sowohl für Morbus Gaucher Typ 1 als auch für Morbus Gaucher allgemein angegeben. Somit ist die Angabe für den Morbus Gaucher Typ 1 sicher als Überschätzung anzusehen, wobei nicht auszuschließen ist, dass es sich bei der Angabe zu Morbus Gaucher ebenfalls um eine Überschätzung handelt. Der Morbus Gaucher Typ 1 betrifft etwa 90 % der Morbus Gaucher Patienten. Diese Angabe ist für eine valide Schätzung der Zielpopulation notwendig und bei der Berechnung dieser zu berücksichtigen. [5].

Die Geburten- und Sterberate verläuft in den nächsten fünf Jahren, berechnet auf Basis der Jahre 2009-2012, nahezu konstant [50]. Somit ist auch von konstanten Inzidenz- und Prävalenzraten innerhalb der nächsten fünf Jahre auszugehen.

### 3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-4 die Anzahl der Patienten in der GKV an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel in dem Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation). Die Angaben sollen sich auf einen Jahreszeitraum beziehen. Berücksichtigen Sie auch, dass das zu bewertende Arzneimittel ggf. an bisher nicht therapierten Personen zur Anwendung kommen kann; eine lediglich auf die bisherige Behandlung begrenzte Beschreibung der Zielpopulation kann zu einer Unterschätzung der Zielpopulation führen.

Generell soll für die Bestimmung des Anteils der Versicherten in der GKV folgende Quelle verwendet werden: Gesetzliche Krankenversicherung – Kennzahlen und Faustformeln – ([http://www.bmg.bund.de/fileadmin/dateien/Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen\\_Daten/Kennzahlen\\_und\\_Faustformeln\\_GKV\\_2001-2012\\_120903.pdf](http://www.bmg.bund.de/fileadmin/dateien/Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/Kennzahlen_und_Faustformeln_GKV_2001-2012_120903.pdf)). Gibt es Hinweise, dass sich dies in einem Krankheitsbild anders verhält, kann unter Angabe der Gründe und entsprechender Nachweise davon abgewichen werden.

Tabelle 3-4: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)
Eliglustat (Cerdelga®)	175 bis 195	149 bis 166

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-4 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran. Alle Annahmen und Kalkulationsschritte sind darzustellen und zu begründen. Die Berechnungen müssen auf Basis dieser Angaben nachvollzogen werden können. Machen Sie auch Angaben zur Unsicherheit, z. B. Angabe einer Spanne.

Tabelle 3-5: Herleitung der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Zielpopulation	Anteil	Anzahl der GKV-Patienten
Diagnostizierte GKV-Versicherte mit Morbus Gaucher		210 bis 235
➤ Patienten mit Morbus Gaucher Typ 1	90 %	189 bis 212
➤ Erwachsene	81,8 %	155 bis 173
➤ Langsame, schnelle und intermediäre Metabolisierer	96 %	149 bis 166

## Herleitung der Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

### *Anzahl GKV-Versicherte mit Morbus Gaucher - Anzahl diagnostizierter Patienten*

Als Prävalenz für Patienten mit Morbus Gaucher kann die Angabe der Orphanet-Berichtsreihe in Höhe von 1:100.000<sup>4</sup> herangezogen werden [40]. Es handelt sich hierbei um eine öffentliche Quelle zur Prävalenz von Morbus Gaucher in Europa, von deren Übertragbarkeit auf Deutschland ausgegangen werden kann (vgl. Abschnitt 3.2.3).

Zur konservativen Schätzung der Anzahl Patienten mit Morbus Gaucher Typ 1 wurden zunächst als Grundlage die vom G-BA unter Abschnitt 3.2.4 angegebene Quelle herangezogen, in der im Jahr 2011 insgesamt 69.637.000 GKV-Versicherte verzeichnet sind. Mit den beschriebenen Angaben ergibt sich eine Anzahl von ca. 700 GKV-Versicherten mit Morbus Gaucher.

Die tatsächlich diagnostizierte Anzahl Patienten mit Morbus Gaucher wurde mit Hilfe einer Analyse von Verordnungsdaten geschätzt [51]. Diese beinhaltet Arzneimittelverordnungen zur Behandlung von Morbus Gaucher mit Patientenbezug zu Lasten der GKV für den Zeitraum 01.04.2013 bis 31.03.2014. In diese Analyse gingen neben ERT-behandelten Patienten auch Patienten ein, die mit Miglustat behandelt wurden. Für die indikationsspezifische Abgrenzung der Miglustat-Patienten wurde im Rahmen der Verordnungsdatenanalyse eine dosierungsspezifische Differenzierung angewandt, da Miglustat bei Niemann Pick Krankheit Typ C im Vergleich zu Morbus Gaucher Typ 1 doppelt so hoch dosiert wird<sup>5</sup>. Der angewandte Trennwert von 300 mg pro Tag, was der Dosierung von Miglustat bei Patienten mit Morbus Gaucher Typ 1 entspricht, ist jedoch mit großer Unsicherheit behaftet. Gemäß Fachinformation kann die Dosis von Miglustat bei Auftreten von unerwünschten Ereignissen reduziert werden. Den über Jahre hinweg gesammelten Markterfahrungen zufolge ist zudem mit hoher Wahrscheinlichkeit davon auszugehen, dass kein deutscher Patient mit Morbus Gaucher Typ 1 mit Miglustat behandelt wird. Dieses erfahrungsbasierte Wissen wird durch eine aktuelle, europaweite Befragung von Patientenorganisationen, unterstützt durch die *European Gaucher Alliance* (EGA), bestätigt [52]. Es kann davon ausgegangen werden, dass alle im Rahmen der Verordnungsdatenanalyse identifizierten mit Miglustat behandelten Patienten an der Niemann Pick Krankheit Typ C leiden. Entsprechend ergibt sich als Ausgangswert für die Bestimmung der Zielpopulation eine Anzahl von 210 bis 235 GKV-Patienten mit Morbus Gaucher.

Im Rahmen der oben erwähnten aktuellen, europaweiten Befragung von Patientenorganisationen wurden 335 diagnostizierte Patienten mit Morbus Gaucher Typ 1 in Deutschland identifiziert [52]. Weiterhin werden im Arzneimittelatlas 2014 für das Jahr 2012 189 behandelbare Patienten und für das Jahr 2013 209 behandelbare Patienten angegeben [53]. Die Ergebnisse dieser Erhebungen unterstützen die Ergebnisse der

---

<sup>5</sup>Dosierung (Miglustat) Morbus Gaucher Typ 1: 100 mg dreimal pro Tag  
Dosierung (Miglustat) Niemann Pick Krankheit Typ C: 200 mg dreimal pro Tag

Verordnungsdatenanalyse, die ebenfalls eine weit geringere Population aufgrund der Einschränkung auf diagnostizierte Patienten im Vergleich zur konservativen Berechnung auf Basis der Prävalenz von 1:100.000 ableitet. Keine der unterschiedlichen Erhebungen liefern Hinweise, dass bei der Indikation Morbus Gaucher ein Pool mit einer relevanten Anzahl von diagnostizierten aber bislang nicht behandelten Patienten existiert.

Die Differenz von zirka 450 Patienten<sup>6</sup> stellt eine Dunkelziffer von Patienten dar, die nicht diagnostiziert sind. Aufgrund der zeitlich variablen Penetranz hat sich bei einem Teil der Patienten mit Genotyp Morbus Gaucher der Phänotyp noch nicht herausgebildet. Ein weiterer Faktor ist die massive Unterdiagnose der Patienten. Es wurde beschrieben, dass in einer internationalen Befragung von 406 Ärzten aus dem Fachgebiet Hämatologie/Onkologie nur 20 % die Diagnose Morbus Gaucher Typ 1 auf Basis der Symptomatik (Zytopenie, Hepato- und Splenomegalie, Knochenschmerzen) in Erwägung zogen [54]. Aufgrund der Seltenheit des Morbus Gaucher sind die Betroffenen demnach nicht diagnostiziert, fehl-diagnostiziert oder werden erheblich verspätet diagnostiziert [54].

In der Literatur finden sich keine Hinweise, dass sich die Diagnosestellung in den nächsten Jahren verbessern (z. B. ist die Einführung eines Neugeborenen-Screenings bis dato nicht geplant) und es damit zu einem Anstieg der Inzidenz an Neuerkrankungen kommen wird. Es kann daher davon ausgegangen werden, dass die Anzahl der tatsächlich diagnostizierten und damit behandelbaren Patienten nicht in einem relevanten Maße ansteigen wird. Aus diesem Grund wird im Folgenden für die Herleitung der Zielpopulation die Anzahl der diagnostizierten Patienten – erhoben im Rahmen der Verordnungsdatenanalyse und bestätigt durch die Patientenbefragung – als Grundlage für die Berechnungen herangezogen.

### ***Morbus Gaucher Typ 1***

Das Anwendungsgebiet von Eliglustat ist auf den Morbus Gaucher Typ 1 beschränkt. Im Rahmen der Verordnungsdatenanalyse ließen sich die drei verschiedenen Formen des Morbus Gaucher (Typ 1, Typ 2 und Typ 3) nicht differenzieren. Der Morbus Gaucher Typ 1 ist mit einem Anteil von zirka 90 % die häufigste Form weltweit [4, 5]. Daraus errechnet sich eine Anzahl GKV-Patienten mit Morbus Gaucher Typ 1 von 189 bis 212.

### ***Erwachsene mit Morbus Gaucher***

Gemäß Fachinformation ist das Anwendungsgebiet von Eliglustat auf Erwachsene beschränkt. Gemäß Destatis Datenreport 2013 lag der Anteil der deutschen Bevölkerung unter 20 Jahren bei 18,2 % im Jahr 2011 [50]. Für die Schätzung der GKV-Zielpopulation wird angenommen, dass diese auf die deutsche Gesamtbevölkerung bezogene Angabe auf die GKV-Population übertragen und der Anteil der Patienten zwischen 18 und 20 Jahren vernachlässigt werden kann.

---

<sup>6</sup> Konservative Schätzung (700 Patienten) abzüglich der Patientenzahlen gemäß Verordnungsdatenanalyse / Publikationen [51-53].

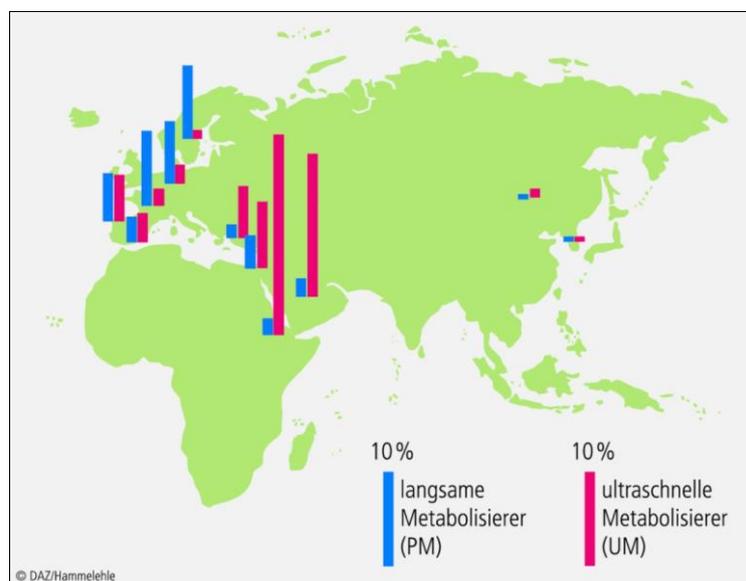
Daraus errechnen sich 155 bis 173 erwachsene diagnostizierte GKV-Versicherte mit Morbus Gaucher Typ 1.

### ***CYP2D6-Metabolisierer***

Bei Eliglustat handelt es sich um ein Substrat des Enzyms Cytochrom-P450-2D6 (CYP2D6) [55]. Allgemein können CYP-basierte Metabolismen zu drastisch erhöhten oder suboptimalen Plasmakonzentrationen der betreffenden Arzneimittel führen, welche unter anderen durch Polymorphismen der CYP-Enzyme hervorgerufen werden [7]. Als Polymorphismen bei CYP2D6 sind langsame, intermediäre, schnelle und ultraschnelle Metabolisierer bekannt.

Eliglustat ist gemäß Fachinformation ausschließlich für Patienten indiziert, die langsame Metabolisierer (*poor metabolisers*, PMs), intermediäre Metabolisierer (*intermediate metabolisers*, IMs) oder schnelle Metabolisierer (*extensive metabolisers*, EMs) sind [7]. Dagegen sollte Eliglustat nicht bei Patienten angewendet werden, die ultraschnelle Metabolisierer (*ultra-rapid metabolisers*, URM) sind.

In Bezug auf die Prävalenz der CYP2D6-Metabolisierer finden sich in der Literatur regionsspezifische Unterschiede [56]. So sind im Nahen Osten vermehrt ultraschnelle Metabolisierer anzutreffen. Dahingegen wurde in Westeuropa eine höhere Prävalenz der langsamen Metabolisierer beobachtet (siehe Abbildung 3-6).



Quelle: Reinecke 2012 [56]

Abbildung 3-6: CYP2D6-Aktivität - Häufigkeit von langsamen und ultraschnellen Metabolisierern

Entsprechend dieser Verteilung wird die Häufigkeit der langsamen Metabolisierer in Deutschland auf 5 bis 10 % geschätzt [57]. Eine weitere Publikation nennt eine Häufigkeit von 4 bis 8 % [58]. Dies ergibt im Mittel einen Anteil von 7 %. Ultraschnelle Metabolisierer

kommen in Anlehnung an Abbildung 3-6 mit einer Häufigkeit von 4 % weniger häufig vor [57].

Zum Anteil der Patienten mit unklarem Metabolisierungsstatus liegen keine Publikationen bzw. Erfahrungswerte vor. Es kann jedoch davon ausgegangen werden, dass mit den verfügbaren Methoden zur CYP-Genotypisierung bei fast allen Patienten der Metabolisierungsstatus bestimmt werden kann. Somit wird der Anteil kleiner als 1 % geschätzt und für die Berechnung der Anzahl Patienten in der Zielpopulation vernachlässigt.

Insgesamt ist somit ein Anteil von 4 % der Patienten nicht im Anwendungsgebiet von Eliglustat. Dementsprechend kann die Anzahl der Patienten in der Zielpopulation auf **149 bis 166** beziffert werden.

### **Herleitung der Anzahl der Patienten in der Zielpopulation**

Gemäß Tabelle 3-4 ist neben der Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation eine Aussage zu Patienten allgemein in der Zielpopulation zu treffen. Diese wird auf Basis der zuvor durchgeführten Berechnungen auf die Einwohnerzahl von Deutschland hochgerechnet. Die Einwohnerzahl in Deutschland in Höhe von 81.844.000 Einwohner ist um den Faktor 1,175 höher als die Anzahl GKV-Versicherte (69.637.000) [50]. Die Multiplikation dieses Faktors mit der Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation ergibt 175 bis 195 Erwachsene mit Morbus Gaucher Typ 1, die langsame, intermediäre oder schnelle Metabolisierer sind.

### **3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen**

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-6 die Anzahl der Patienten an, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, und zwar innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht. Die hier dargestellten Patientengruppen sollen sich unmittelbar aus der Nutzenbewertung in Modul 4 ergeben. Ziehen Sie hierzu die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 heran und differenzieren Sie ggf. zwischen Patientengruppen mit unterschiedlichem Ausmaß des Zusatznutzens. Fügen Sie für jede Patientengruppe eine neue Zeile ein.*

Tabelle 3-6: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Eliglustat (Cerdelga®)	Erwachsene Patienten mit Morbus Gaucher Typ 1 (GD1), 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.	Beträchtlich	149 bis 166

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-6 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.*

Die Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen entspricht der Definition der in Abschnitt 3.2.4 hergeleiteten Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation. Eine Aufteilung des Anwendungsgebietes erfolgte nicht, da sich innerhalb der in Modul 4 dargestellten Ergebnisse zur Wirksamkeit und Sicherheit von Eliglustat keine Belege für Effektmotifikatoren ergeben. Als Ausmaß des Zusatznutzens für die Zielpopulation wird „beträchtlich“ beansprucht. Die Herleitung ist in Modul 4 im Detail erläutert.

### **3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2**

*Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und ggf. zu diskutieren. Sofern erforderlich können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen.*

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

*Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe*

*Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.*

Zur Beschreibung der Erkrankung wurde eine orientierte Recherche in MEDLINE über Pubmed durchgeführt. Dazu wurden die Suchbegriffe „Gaucher Disease“ oder "Gaucher Disease"[Mesh] verwendet. Ergänzend fand eine Handsuche statt.

Zur Beschreibung der Inzidenz und Prävalenz wurde eine orientierte Recherche in MEDLINE über Pubmed durchgeführt. Es wurden die Suchbegriffe „Gaucher disease“ mit „prevalence“ oder „incidence“ oder „epidemiology“ verknüpft. Weiterhin wurden die Treffer nach „Gaucher disease“[Mesh] mit subheading „epidemiology“ durchsucht. Ergänzend fand eine Handsuche statt. Weiterhin wurden öffentliche Quellen des Orphanets hinzugezogen.

Zur Herleitung der Zielpopulation wurden zusätzlich die in Abschnitt 3.2.4 vom G-BA angegebene Quelle verwendet. Weiterhin wurde auf der Seite des statistischen Bundesamts nach den relevanten Kennzahlen der deutschen Bevölkerung recherchiert. Zur Ermittlung der diagnostizierten GKV-Patienten wurden die Ergebnisse einer Verordnungsdatenanalyse herangezogen.

### **3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2**

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

1. Gaucher PCE (1882): De l'épithélioma primitif de la rate, hypertrophie idiopathique de la rate sans leucémie (doctoral thesis). Faculté de Médecine de Paris: S. 1-38.
2. Beck M, vom Dahl S, Mengel E, Niederau C, Poll L, Rolfs A (2006): Diagnose und Therapie des Morbus Gaucher. Stand: Mai 2004 [Zugriff: 23.10.2013]. URL: [http://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/027-011.pdf](http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/027-011.pdf).
3. Elstein D, Abrahamov A, Hadas-Halpern I, Zimran A (2001): Gaucher's disease. *Lancet*; 358(9278):324-7.
4. Pastores GM, Weinreb NJ, Aerts H, Andria G, Cox TM, Giralt M, et al. (2004): Therapeutic goals in the treatment of Gaucher disease. *Seminars in hematology*; 41(4 Suppl 5):4-14.
5. Belmatoug N, Stirnemann J (2012): Gaucher disease type 1 (ORPHA77259). Stand: 01.02.2012 [Zugriff: 19.11.2014]. URL: [http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease\\_Search.php?lng=EN&data\\_id=11102&Disease\\_Disease\\_Search\\_disease\\_Group=gaucher-disease&Disease\\_Disease\\_Search\\_diseaseType=Pat&Disease%28s%29/group%20of%20diseases=Gaucher-disease-type-1&title=Gaucher-disease-type-1&search=Disease\\_Search\\_Simple](http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=EN&data_id=11102&Disease_Disease_Search_disease_Group=gaucher-disease&Disease_Disease_Search_diseaseType=Pat&Disease%28s%29/group%20of%20diseases=Gaucher-disease-type-1&title=Gaucher-disease-type-1&search=Disease_Search_Simple).
6. Grabowski GA, Petsko GA, Kolodny EH (2010): Chapter 146: Gaucher Disease. In: Part 16: Lysosomal Disorders. Mc Graw Hill: The Online Metabolic & Molecular Bases of Inherited Disease.
7. Genzyme Europe B.V. (2015): Cerdelga® 84 mg (Eliglustat); Fachinformation. Stand: Januar 2015.

8. Grabowski GA (2012): Gaucher disease and other storage disorders. Hematology / the Education Program of the American Society of Hematology American Society of Hematology Education Program; 2012:13-8.
9. Horowitz M, Pasmanik-Chor M, Borochowitz Z, Falik-Zaccai T, Heldmann K, Carmi R, et al. (1998): Prevalence of glucocerebrosidase mutations in the Israeli Ashkenazi Jewish population. Human mutation; 12(4):240-4.
10. Becker JG, Pastores GM, Di Rocco A, Ferraris M, Graber JJ, Sathe S (2013): Parkinson's disease in patients and obligate carriers of Gaucher disease. Parkinsonism & related disorders; 19(1):129-31.
11. Grabowski GA (1997): Gaucher disease: gene frequencies and genotype/phenotype correlations. Genetic testing; 1(1):5-12.
12. Mistry PK, Cappellini MD, Lukina E, Ozsan H, Mach Pascual S, Rosenbaum H, et al. (2010): A reappraisal of Gaucher disease-diagnosis and disease management algorithms. American journal of hematology; 86:110-5.
13. Deegan PB, Cox TM (2012): Imiglucerase in the treatment of Gaucher disease: a history and perspective. Drug design, development and therapy; 6:81-106.
14. de Fost M, Vom Dahl S, Weverling GJ, Brill N, Brett S, Haussinger D, et al. (2006): Increased incidence of cancer in adult Gaucher disease in Western Europe. Blood cells, molecules & diseases; 36(1):53-8.
15. Hughes D, Cappellini MD, Berger M, Van Droogenbroeck J, de Fost M, Janic D, et al. (2007): Recommendations for the management of the haematological and onco-haematological aspects of Gaucher disease. British journal of haematology; 138:S. 676-86.
16. Cox TM (2010): Gaucher disease: clinical profile and therapeutic developments. Biologics : targets & therapy; 4:299-313.
17. Weinreb NJ (2008): Imiglucerase and its use for the treatment of Gaucher's disease. Expert opinion on pharmacotherapy; 9:1987-2000.
18. Niederau C, Haussinger D (2000): Gaucher's disease: a review for the internist and hepatologist. Hepato-gastroenterology; 47:984-97.
19. Cox TM, Aerts JM, Belmatoug N, Cappellini MD, vom Dahl S, Goldblatt J, et al. (2008): Management of non-neuronopathic Gaucher disease with special reference to pregnancy, splenectomy, bisphosphonate therapy, use of biomarkers and bone disease monitoring. Journal of inherited metabolic disease; 31(3):319-36.
20. Mikosch P (2011): Gaucher disease and bone. Best practice & research Clinical rheumatology; 25(5):665-81.
21. Goker-Alpan O (2011): Therapeutic approaches to bone pathology in Gaucher disease: past, present and future. Molecular genetics and metabolism; 104(4):438-47.
22. Charrow J, Dulisse B, Grabowski GA, Weinreb NJ (2007): The effect of enzyme replacement therapy on bone crisis and bone pain in patients with type 1 Gaucher disease. Clinical genetics; 71(3):205-11.
23. Deegan PB, Pavlova E, Tindall J, Stein PE, Bearcroft P, Mehta A, et al. (2011): Osseous manifestations of adult Gaucher disease in the era of enzyme replacement therapy. Medicine; 90(1):52-60.
24. Zimran A, Sorge J, Gross E, Kubitz M, West C, Beutler E (1989): Prediction of severity of Gaucher's disease by identification of mutations at DNA level. Lancet; 2(8659):349-52.

25. Di Rocco M, Giona F, Carubbi F, Linari S, Minichilli F, Brady RO, et al. (2008): A new severity score index for phenotypic classification and evaluation of responses to treatment in type I Gaucher disease. *Haematologica*; 93(8):1211-8.
26. Weinreb NJ, Cappellini MD, Cox TM, Giannini EH, Grabowski GA, Hwu WL, et al. (2010): A validated disease severity scoring system for adults with type 1 Gaucher disease. *Genetics in medicine : official journal of the American College of Medical Genetics*; 12(1):44-51.
27. Hollak CE, van Weely S, van Oers MH, Aerts JM (1994): Marked elevation of plasma chitotriosidase activity. A novel hallmark of Gaucher disease. *The Journal of clinical investigation*; 93(3):1288-92.
28. Masek BJ, Sims KB, Bove CM, Korson MS, Short P, Norman DK (1999): Quality of life assessment in adults with type 1 Gaucher disease. *Quality of life research : an international journal of quality of life aspects of treatment, care and rehabilitation*; 8(3):263-8.
29. Giraldo P, Solano V, Perez-Calvo JI, Giralt M, Rubio-Felix D (2005): Quality of life related to type 1 Gaucher disease: Spanish experience. *Quality of life research*; 14(2):453-62.
30. Weinreb N, Barranger J, Packman S, Prakash-Cheng A, Rosenbloom B, Sims K, et al. (2007): Imiglucerase (Cerezyme) improves quality of life in patients with skeletal manifestations of Gaucher disease. *Clinical genetics*; 71(6):576-88.
31. Weinreb NJ, Deegan P, Kacena KA, Mistry P, Pastores GM, Velentgas P, et al. (2008): Life expectancy in Gaucher disease type 1. *American journal of hematology*; 83(12):896-900.
32. Mistry P (2006): Therapeutic goals in Gaucher disease. *La Revue de medecine interne / fondee par la Societe nationale francaise de medecine interne*:S30-3.
33. European Medicines Agency - Committee for Orphan Medicinal Products (2007): 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: 01.07.2008 [Zugriff: 05.11.2014]. URL: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Orphan\\_designation/2009/10/WC500005306.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Orphan_designation/2009/10/WC500005306.pdf).
34. Europäisches Parlament (2000): Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden. *Amtsblatt der Europäischen Gemeinschaften L 18* vom 22.01.2000; S. 1-5.
35. European Medicines Agency - Committee for Orphan Medicinal Products (2010): Public summary of opinion on orphan designation .Velaglucerase alfa for the treatment of Gaucher disease. Stand: 15.10.2010 [Zugriff: 22.11.2014]. URL: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Orphan\\_designation/2010/06/WC500094025.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Orphan_designation/2010/06/WC500094025.pdf).
36. Jouvin MH (2014): Primary Analysis Period - Clinical Study Report: A Phase 3, Randomized, Multi-Center, Multi-National, Open-Label, Active Comparator Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Genz-112638 in Patients with Gaucher Disease Type 1 who have Reached Therapeutic Goals with Enzyme Replacement Therapy (ENCORE).
37. Cox TM (2010): Eliglustat tartrate, an orally active glucocerebrosidase synthase inhibitor for the potential treatment of Gaucher disease and other lysosomal storage diseases. *Current opinion in investigational drugs*; 11(10):1169-81.

38. McEachern KA, Fung J, Komarnitsky S, Siegel CS, Chuang WL, Hutto E, et al. (2007): A specific and potent inhibitor of glucosylceramide synthase for substrate inhibition therapy of Gaucher disease. *Molecular genetics and metabolism*; 91:259-67.
39. Genzyme Europe B.V. (1997): Cerezyme® (Imiglucerase); Fachinformation. Stand: Oktober 2010 [Zugriff: 15.10.2014]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
40. Orphanet Berichtsreihe (2014): Prävalenzen seltener Krankheiten: Bibliographische Angaben - Aufgelistet nach absteigender Prävalenz oder Anzahl veröffentlichter Fälle. Stand: Mai 2014 [Zugriff: 01.08.2014]. URL: [http://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/DE/Pravalenzen\\_seltener\\_Krankheiten\\_absteigender\\_Pravalenz\\_oder\\_Falle.pdf](http://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/DE/Pravalenzen_seltener_Krankheiten_absteigender_Pravalenz_oder_Falle.pdf).
41. Stirnemann J, Vigan M, Hamroun D, Heraoui D, Rossi-Semerano L, Berger MG, et al. (2012): The French Gaucher's disease registry: clinical characteristics, complications and treatment of 562 patients. *Orphanet journal of rare diseases*; 7:77.
42. Dionisi-Vici C, Rizzo C, Burlina AB, Caruso U, Sabetta G, Uziel G, et al. (2002): Inborn errors of metabolism in the Italian pediatric population: a national retrospective survey. *The Journal of pediatrics*; 140(3):321-7.
43. Poorthuis BJ, Wevers RA, Kleijer WJ, Groener JE, de Jong JG, van Weely S, et al. (1999): The frequency of lysosomal storage diseases in The Netherlands. *Human genetics*; 105(1-2):151-6.
44. Mechtler TP, Stary S, Metz TF, De Jesus VR, Greber-Platzer S, Pollak A, et al. (2012): Neonatal screening for lysosomal storage disorders: feasibility and incidence from a nationwide study in Austria. *Lancet*; 379(9813):335-41.
45. Pinto R, Caseiro C, Lemos M, Lopes L, Fontes A, Ribeiro H, et al. (2004): Prevalence of lysosomal storage diseases in Portugal. *European journal of human genetics*; 12(2):87-92.
46. Giraldo P, Alfonso P, Irun P, Gort L, Chabas A, Vilageliu L, et al. (2012): Mapping the genetic and clinical characteristics of Gaucher disease in the Iberian Peninsula. *Orphanet journal of rare diseases*; 7:17.
47. Poupetova H, Ledvinova J, Berna L, Dvorakova L, Kozich V, Elleder M (2010): The birth prevalence of lysosomal storage disorders in the Czech Republic: comparison with data in different populations. *Journal of inherited metabolic disease*; 33(4):387-96.
48. Meikle PJ, Hopwood JJ, Clague AE, Carey WF (1999): Prevalence of lysosomal storage disorders. *Journal of the American Medical Association*; 281(3):249-54.
49. Balwani M, Fuerstman L, Kornreich R, Edelmann L, Desnick RJ (2010): Type 1 Gaucher disease: significant disease manifestations in "asymptomatic" homozygotes. *Archives of internal medicine*; 170(16):1463-9.
50. Bundeszentrale für politische Bildung, Statistisches Bundesamt (2013): Datenreport 2013 - Ein Sozialbericht für die Bundesrepublik Deutschland. Stand: 19.11.2013 [Zugriff: 13.08.2014]. URL: <https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Datenreport/Downloads/Datenreport2013.pdf?blob=publicationFile>.
51. Ecker + Ecker GmbH (2014): Auswertung von Verwaltungsdaten im Anwendungsgebiet Morbus Gaucher.
52. Znidar I, Collin-Histed T, Niemeyer P, Parkkinen J, Lauridsen AG, Zarina S, et al. (2014): The European Gaucher Alliance: a survey of member patient organisations' activities, healthcare environments and concerns. *Orphanet journal of rare diseases*; 9:134.

53. Häussler B, Höer A, Hempel E (2014): Kapitel 3.3: A16 Andere Mittel für das alimentäre System und den Stoffwechsel. In: Arzneimittel-Atlas 2014, Der Arzneimittelverbrauch in der GKV. Springer-Verlag; 74-86.
54. Mistry PK, Sadan S, Yang R, Yee J, Yang M (2007): Consequences of diagnostic delays in type 1 Gaucher disease: the need for greater awareness among hematologists-oncologists and an opportunity for early diagnosis and intervention. *American journal of hematology*; 82(8):697-701.
55. Peterschmitt MJ, Burke A, Blankstein L, Smith SE, Puga AC, Kramer WG, et al. (2011): Safety, tolerability, and pharmacokinetics of eliglustat tartrate (Genz-112638) after single doses, multiple doses, and food in healthy volunteers. *Journal of clinical pharmacology*; 51(5):695-705.
56. Reinecke K, Böhm R, Haen E, Cascorbi I, Herdegen T (2012): Arzneimittel und CYP2D6. *DAZ* 47: 60-66;
57. Hersberger M, Rentsch KM (2002): Cytochrom P450 2D6: vom Genotyp zur Dosis-Anpassung. *Schweizerisches Medizin-Forum*; 48:1158-61.
58. Hafner V, Grün B, Markert C, Czock D, Mikus G, Haefeli WE (2010): Arzneimittelinteraktionen. *Der Internist* 51:359-70.

### 3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

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

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

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. Die Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach 5. Kapitel § 6 VerfO G-BA entfällt entsprechend. In der vorliegenden Kostendarstellung werden neben den Kosten, die der GKV durch Eliglustat entstehen, die Kosten der für die Versorgung relevanten Therapiealternativen zur Behandlung von Morbus Gaucher Typ 1 dargestellt.

#### 3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-7 an, nach welchem Behandlungsmodus (z. B. kontinuierlich, in Zyklen, je Episode, bei Bedarf) das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie eingesetzt werden. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation sowie für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Geben Sie die Anzahl der Behandlungen pro Patient **pro Jahr**, die Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen sowie die daraus resultierenden Behandlungstage **pro Jahr** an. Falls eine Therapie länger als ein Jahr dauert, jedoch zeitlich begrenzt ist, soll zusätzlich die Gesamttherapiedauer angegeben werden. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.*

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

Tabelle 3-7: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>				
Eliglustat (Cerdelga®) Hartkapsel	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	2 mal täglich	kontinuierlich	365
Eliglustat (Cerdelga®) Hartkapsel	Langzeitbehandlung von erwachsenen Patienten mit Morbus Gaucher Typ 1 (GD1), die in Bezug auf Cytochrom-P450 Typ 2D6 (CYP2D6) langsame Metabolisierer (PMs) sind	1 mal täglich	kontinuierlich	365
<b>Therapiealternativen</b>				
Imiglucerase (Cerezyme®) Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung	Langfristige Enzymsubstitutionstherapie von Patienten mit bestätigter Diagnose der nicht-neuronopathischen (Typ 1) Gaucher-Krankheit <sup>1</sup>	Alle 14 Tage 60 Einheiten pro kg Körpergewicht	26 Zyklen	1
Velaglucerase alfa (VPRIV®) Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung	Langzeit-Enzymersatztherapie (EET) bei Patienten mit Gaucher-Krankheit des Typs 1	Alle 14 Tage 60 Einheiten pro kg Körpergewicht	26 Zyklen	1
<i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i>				
Hinweis: Die Wirkstoffe, die neben dem zu bewertenden Arzneimittel in der obigen Tabelle aufgeführt werden, sind Therapiealternativen in der Indikation, aber keine zweckmäßige Vergleichstherapie im Sinne des 5. Kapitels § 6 VerfO G-BA				
<sup>1</sup> Hinweis zur Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe laut Fachinformation: „Langfristige Enzymsubstitutionstherapie von Patienten mit bestätigter Diagnose der nicht-neuronopathischen (Typ 1) Gaucher-Krankheit oder der chronisch neuronopathischen (Typ 3) Gaucher Krankheit mit klinisch signifikanten nicht neurologischen Manifestationen der Krankheit“.				

Da für die gesamte Zielpopulation ein therapeutisch relevanter Zusatznutzen vorliegt, wird im Folgenden keine Unterscheidung zwischen der Zielpopulation und der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen vorgenommen.

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-7 unter Nennung der verwendeten Quellen.*

Da in der Fachinformation keine maximale Therapiedauer angegeben ist, „wird als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr angenommen, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich und/oder durchschnittlich kürzer ist“ [1].

Die für Eliglustat genannte Zielpopulation entspricht der Definition in Abschnitt 3.2.4. Für die Darstellung der Kosten von Eliglustat werden zwei Patientengruppen gebildet: Zum einen die intermediären (IMs) und schnellen Metabolisierer (EMs) und zum anderen die langsamen Metabolisierer (PMs). Diese Aufteilung wird vorgenommen, da sich auf Grundlage der Fachinformation zu Eliglustat bei diesen Patientengruppen Unterschiede im Behandlungsmodus ergeben, die Auswirkungen auf die Jahrestherapiekosten von Eliglustat haben [2]. Für Eliglustat beträgt die Anzahl der GKV-Patienten 149 bis 166 Patienten (siehe Tabelle 3-4). Die langsamen Metabolisierer (PM) machen im Mittel einen Anteil von 7 % aus (siehe Abschnitt 3.2.4), das entspricht 11 Patienten.<sup>7</sup> Folglich ergibt sich eine Spanne von 138 bis 155 Patienten der intermediären (IMs) und schnellen Metabolisierer (EMs).<sup>8</sup> Im nachfolgenden werden alle Angaben getrennt für die beiden Patientengruppen aufgeführt.

Laut aktueller Fachinformation wird Eliglustat von intermediären und schnellen Metabolisierern zweimal täglich oral eingenommen. Langsame Metabolisierer nehmen Eliglustat einmal täglich oral ein.

Zur Beschreibung des Behandlungsmodus und der Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr der Therapiealternativen wurden wirkstoffbezogen die entsprechenden Fachinformationen herangezogen [3, 4].

Für Imiglucerase beträgt die Initialdosis 60 Einheiten pro kg Körpergewicht. Zwar sind in der Fachinformation auch Dosen von 15 Einheiten pro kg Körpergewicht angegeben, diese verbessern jedoch nicht die klinisch relevanten Knochenparameter (vgl. Abschnitt 3.2.1). Bei einer Dosis von 30 Einheiten pro kg Körpergewicht konnte ebenfalls keine Verbesserung der Knochendichte erzielt werden [5]. Das Therapieziel der Behandlung mit Imiglucerase ist jedoch die Verbesserung aller klinischen Manifestationen (viszeral, hämatologisch, ossär) des Morbus Gaucher Typ 1. Folglich werden Dosen von 15 oder 30 Einheiten pro kg Körpergewicht nicht betrachtet, da dadurch ossäre Manifestationen nicht verbessert werden können. Die Dosis wird alle zwei Wochen (14 Tage) infundiert. Es ergeben sich folglich 26 Behandlungszyklen im Jahr (365 Tage im Jahr / alle 14 Tage = 26,07 ≈ 26).

---

<sup>7</sup> Rechnung: 7 % von 149 sind 10,43 und 7 % von 166 sind 11,62 Patienten →  $(10,43 + 11,62) / 2 = 11,025 \approx 11$  Patienten.

<sup>8</sup> Rechnung: 138 (149 – 11 Patienten) und 155 (166 – 11 Patienten).

Die empfohlene Dosis beträgt für Velaglucerase alfa 60 Einheiten pro kg Körpergewicht jede zweite Woche. Der Wirkstoff wird analog zu Imiglucerase 26-mal im Jahr infundiert.

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-8 die Behandlungstage pro Patient pro Jahr für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie an. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Die Behandlungstage pro Patient pro Jahr ergeben sich aus der Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr und der Behandlungsdauer je Behandlung (siehe Tabelle 3-7). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.*

Tabelle 3-8: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel			
Eliglustat (Cerdelga®) Hartkapsel	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	2 mal täglich	365
Eliglustat (Cerdelga®) Hartkapsel	Langzeitbehandlung von erwachsenen Patienten mit Morbus Gaucher Typ 1 (GD1), die in Bezug auf Cytochrom-P450 Typ 2D6 (CYP2D6) langsame Metabolisierer (PMs) sind	1 mal täglich	365
Therapiealternativen			
Imiglucerase (Cerezyme®) Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung	Langfristige Enzymsubstitutionstherapie von Patienten mit bestätigter Diagnose der nicht-neuronopathischen (Typ 1) Gaucher-Krankheit	Alle 14 Tage 60 Einheiten pro kg Körpergewicht	26
Velaglucerase alfa (VPRIV®) Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung	Langzeit-Enzymersatztherapie (EET) bei Patienten mit Gaucher-Krankheit des Typs 1	Alle 14 Tage 60 Einheiten pro kg Körpergewicht	26
<i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i>			
Hinweis: Die Wirkstoffe, die neben dem zu bewertenden Arzneimittel in der obigen Tabelle aufgeführt werden, sind Therapiealternativen in der Indikation, aber keine zweckmäßige Vergleichstherapie im Sinne des 5. Kapitels § 6 VerFO G-BA.			

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-9 den Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in DDD (Defined Daily Dose) an, d. h. Anzahl DDDs pro Jahr. Zusätzlich ist die festgelegte bzw. den

*Berechnungen zugrunde liegende Maßeinheit der jeweiligen DDD (z. B. 10 mg) anzugeben. Falls die zweckmäßige Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung ist, geben Sie ein anderes im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchliches Maß für den Jahresdurchschnittsverbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.*

Tabelle 3-9: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (DDD; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>				
Eliglustat (Cerdelga®) Hartkapsel	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	365	2 Hartkapseln mit 84 mg <sup>9</sup> täglich	730 Hartkapseln
Eliglustat (Cerdelga®) Hartkapsel	Langzeitbehandlung von erwachsenen Patienten mit Morbus Gaucher Typ 1 (GD1), die in Bezug auf Cytochrom-P450 Typ 2D6 (CYP2D6) langsame Metabolisierer (PMs) sind	365	1 Hartkapsel mit 84 mg <sup>9</sup> täglich	365 Hartkapseln
<b>Therapiealternativen</b>				
Imiglucerase (Cerezyme®) Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung	Langfristige Enzymsubstitutionstherapie von Patienten mit bestätigter Diagnose der nicht-neuronopathischen (Typ 1) Gaucher-Krankheit	26	11 und 12 Durchstechflaschen* im Wechsel	299 Durchstechflaschen
Velaglucerase alfa (VPRIV®) Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung	Langzeit-Enzymersatztherapie (EET) bei Patienten mit Gaucher-Krankheit des Typs 1	26	12 Durchstechflaschen*	312 Durchstechflaschen

<sup>9</sup> 100 mg des Arzneimittels Eliglustat (als Tartratverbindung) enthalten effektiv 84 mg der reinen, wirksamen Komponente Eliglustat.

Hinweis: Die Wirkstoffe, die neben dem zu bewertenden Arzneimittel in der obigen Tabelle aufgeführt werden, sind Therapiealternativen in der Indikation, aber keine zweckmäßige Vergleichstherapie im Sinne des 5. Kapitels § 6 VerfO G-BA.

\* Zur Berechnung des Verbrauchs pro Gabe der Enzyersatztherapien wurde ein durchschnittliches Körpergewicht von 75,6 kg („Mikrozensus 2009 – Körpermaße der Bevölkerung“) herangezogen.

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-9 unter Nennung der verwendeten Quellen. Nehmen Sie ggf. Bezug auf andere Verbrauchsmaße, die im Anwendungsgebiet gebräuchlich sind (z. B. IU [International Unit], Dosierung je Quadratmeter Körperoberfläche, Dosierung je Kilogramm Körpergewicht).*

Wie bereits in Abschnitt 3.3.1 erwähnt, sieht die Fachinformation von Eliglustat die Einnahme von jeweils einer Hartkapsel zweimal täglich für intermediäre (IMs) und schnelle Metabolisierer (EMs) und eine Hartkapsel einmal täglich für langsame Metabolisierer (PMs) vor. Aus der Multiplikation dieser Werte mit der Anzahl der Behandlungstage pro Patient pro Jahr ergibt sich ein Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient von 730 Hartkapseln für intermediäre (IMs) und schnelle Metabolisierer (EMs) und 365 Hartkapseln bei langsamen Metabolisierern (PMs).

Die Therapiealternativen Imiglucerase und Velaglucerase alfa werden mittels einer Infusion verabreicht. Die zu infundierende Dosis des Wirkstoffes bzw. die Anzahl der Durchstechflaschen wird anhand des Körpergewichts des Patienten berechnet. Bei Dosierungen in Abhängigkeit von Körpergewicht (KG) wurden die durchschnittlichen Körpermaße aus der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2009 – Körpermaße der Bevölkerung“ zugrunde gelegt [6]. Aufgrund des vorliegenden Anwendungsgebiets ist eine geschlechtsspezifische Betrachtung nicht angezeigt, weshalb die Körpermaße für Frauen und Männer nicht differenziert herangezogen wurden: 75,6 kg durchschnittliches Körpergewicht eines unisex-Standardpatienten. Daraus ergibt sich für Imiglucerase bei einer Dosierung je Behandlung von 60 Einheiten pro kg Körpergewicht eine Dosis von 4.536 Einheiten. Eine Durchstechflasche enthält 400 Einheiten. Gemäß Fachinformation können bei Imiglucerase gelegentlich kleinere Dosisanpassungen erfolgen, wenn das Verwerfen von Teilmengen vermieden werden soll [3]. Die Dosis kann zur nächsten vollen Durchstechflasche gerundet werden, solange die monatliche Dosis insgesamt unverändert bleibt. Diese Dosisanpassung wurde folgendermaßen umgesetzt: Für jede zweite Infusion wurde die Anzahl an zu infundierenden Durchstechflaschen im Wechsel aufgerundet bzw. abgerundet. Das heißt, im Monat wurden dem Patienten einmal 11 und einmal 12 Durchstechflaschen infundiert. In einem Behandlungsjahr (365 Tage) wird Imiglucerase an 26 Tagen (alle 14 Tage) appliziert. Folglich werden 299 Durchstechflaschen (an 13 Tagen 11 und an 13 Tagen 12 Durchstechflaschen) Imiglucerase pro Jahr pro Patient verbraucht.

Die Berechnung der Dosierung von Velaglucerase alfa erfolgt analog zu Imiglucerase und ergibt eine Dosis von 4.536 Einheiten pro Patient pro Behandlung. Bei Velaglucerase alfa wird jedoch mit Verwurf gerechnet, da laut Fachinformation die Durchstechflasche nur zum einmaligen Gebrauch bestimmt ist [4]. Ein Hinweis auf kleinere Dosisanpassungen ist in der

Fachinformation zu Velaglucerase alfa nicht enthalten. Eine Durchstechflasche enthält 400 Einheiten; 4.536 Einheiten pro Behandlung pro Patient entsprechen somit gerundet 12 Durchstechflaschen. In einem Behandlungsjahr entspricht dies 312 Durchstechflaschen (26 Behandlungszyklen à 12 Flaschen).

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

*Geben Sie in Tabelle 3-10 an, wie hoch die Apothekenabgabepreise für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind. Generell soll(en) die für die Behandlungsdauer zweckmäßigste(n) und wirtschaftlichste(n) verordnungsfähige(n) Packungsgröße(n) gewählt werden. Sofern Festbeträge vorhanden sind, müssen diese angegeben werden. Sofern keine Festbeträge bestehen, soll das günstigste Arzneimittel gewählt werden. Importarzneimittel sollen nicht berücksichtigt werden. Geben Sie zusätzlich die den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten an. Dazu ist der Apothekenabgabepreis nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (siehe § 130 und § 130a SGB V mit Ausnahme der in § 130a Absatz 8 SGB V genannten Rabatte) anzugeben. Im Falle einer nichtmedikamentösen zweckmäßigen Vergleichstherapie sind entsprechende Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive zu machen. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.*

Tabelle 3-10: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

<b>Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)</b>	<b>Kosten pro Packung (Apothekenabgabepreis in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)</b>	<b>Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro</b>
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>		
Eliglustat (Cerdelga®)	Cerdelga® 84 mg Hartkapseln, 56 Stück, N2, PZN: 10938204, AVP: 31.714,37 €	29.904,66 €  [1.807,94 €; 1,77 €]
Eliglustat (Cerdelga®)	Cerdelga® 84 mg Hartkapseln, 196 Stück, N3, PZN: 10938210, AVP: 110.857,02 €	104.527,45 €  [6.327,80 €; 1,77 €]
<b>Therapiealternativen</b>		
Imiglucerase (Cerezyme®)	Cerezyme® 400 U Trockensubstanz ohne Lösungsmittel, 25 Durchstechflaschen, N3, PZN: 00663255, AVP: 59.783,95 €	56.368,48 €  [3.413,70 €; 1,77 €]
Velaglucerase alfa (VPRIV®)	VPRIV® 400 Einheiten Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung, 25 Durchstechflaschen, N3, PZN: 07676700, AVP: 58.188,89 €	53.260,17 €  [3.319,91 € ; 1.607,04 €; 1,77 €]
Hinweis: Die Wirkstoffe, die neben dem zu bewertenden Arzneimittel in der obigen Tabelle aufgeführt werden, sind Therapiealternativen in der Indikation, aber keine zweckmäßige Vergleichstherapie im Sinne des 5. Kapitels § 6 VerfO G-BA.		

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-10 unter Nennung der verwendeten Quellen.*

Die Einzelpreise der Packungen des zu bewertenden Arzneimittels und der Therapiealternativen sind in Tabelle 3-10 dargestellt. Für Imiglucerase und Velaglucerase alfa ist nur eine Handelsform auf dem deutschen Markt vorhanden. Die Preisinformation und die jeweiligen Abschläge dieser Präparate wurden aus dem ABDA-Artikelstamm (Online-Version 16.12.2014) entnommen. Die Aktualisierung der Preise der bereits ausgewählten Packungen aus der ABDA-Datenbank erfolgte am 11.03.2015. Hierin können neben den gesetzlichen Rabatten für den pharmazeutischen Unternehmer und den Apotheker auch ein Preismoratorium nach § 130a Abs. 3a SGB V (Preiserhöhung) enthalten sein. Folgende gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte werden gegebenenfalls zur Ermittlung der realen Kosten von dem jeweiligen AVP abgezogen:

- Herstellerrabatt nach § 130a Abs. 1 SGB V (aktuell 7 % für patentgeschützte Produkte des pharmazeutischen Unternehmers)
- Herstellerrabatt nach § 130a Abs. 3a SGB V (Preismoratorium)
- Herstellerrabatt nach § 130a Abs. 3b SGB V für patentfreie, wirkstoffgleiche Arzneimittel (Generikarabatt)
- Apothekenabschlag nach § 130 Abs. 1 SGB V (1,77 Euro für verschreibungspflichtige Präparate)

Es werden für die Ermittlung der Jahrestherapiekosten nur auf dem Markt befindliche Originalpackungen (keine Importe) in den verschiedenen Wirkstärken-, Darreichungsformen-Kombinationen jeweils in der größten Packungsgröße, die für die betreffende Indikation eine Zulassung haben (ohne Krankenhauspackungen), gewählt. Mit den angeführten Preisen wurden alle weiteren Berechnungen durchgeführt.

Dieser beschriebene Rechenweg wird sowohl bei dem zu bewertenden Arzneimittel (Cerdelga<sup>®</sup>) als auch bei den Therapiealternativen (Cerezyme<sup>®</sup>; VPRIV<sup>®</sup>) verwendet.

#### **Kosten der Eliglustat-Handelsform (Cerdelga<sup>®</sup>)**

Der von Genzyme GmbH festgelegte Abgabepreis des pharmazeutischen Unternehmers (ApU) für Cerdelga<sup>®</sup> zur Markteinführung beträgt für die Packung mit 196 Hartkapseln à 84 mg 90.397,08 € und für die Packung mit 56 Hartkapseln à 84 mg 25.827,73 €. Der resultierende Apothekenverkaufspreis für die Einzelpackung ist auf der Basis der Arzneimittelpreisverordnung berechnet worden. Der Apothekenverkaufspreis (AVP) von Cerdelga<sup>®</sup> in der Packungsgröße mit 196 Hartkapseln à 84 mg Eliglustat beträgt 110.857,02 € (inkl. 19 % MwSt.) und für die Packung mit 56 Hartkapseln à 84 mg 31.714,37 €. Die N3-Packung mit 196 Hartkapseln ist die Basis für die weitere Berechnung der Jahrestherapiekosten (JTK). Nach Anrechnung aller gesetzlich vorgeschriebenen Zu- und Abschläge in Höhe von 6.329,57 € (Apothekenabschlag i. H. v. 1,77 € + 7 % Herstellerrabatt auf den ApU i. H. v. 6.327,80 €) ergeben sich damit tatsächliche Kosten für die GKV (Apothekenabgabepreis nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte) in Höhe von 104.527,45 € für die N3-Packung mit 196 Hartkapseln.

#### **Kosten der Imiglucerase-Handelsform (Cerezyme<sup>®</sup>)**

Der vom Hersteller festgesetzte Listenpreis für Cerezyme<sup>®</sup> beträgt für eine N3-Packung mit 25 Durchstechflaschen à 400 Einheiten 48.767,09 €. Der Apothekenverkaufspreis für die Einzelpackung beträgt 59.783,95 €. Nach Anrechnung aller gesetzlich vorgeschriebenen Zu- und Abschläge ergeben sich damit tatsächliche Kosten für die GKV (Apothekenabgabepreis nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte) in Höhe von 56.368,48 €. Die Preisdaten wurden aus dem ABDA-Artikelstamm entnommen.

**Kosten der Velaglucerase alfa-Handelsform (VPRIV®)**

Die N3-Packung von VPRIV® enthält ebenfalls 25 Durchstechflaschen à 400 Einheiten und ist mit einem ApU von 47.427,25 € in der ABDA-Datenbank gelistet. Der Apothekenverkaufspreis für die Einzelpackung beträgt 58.188,89 €. Nach Anrechnung aller gesetzlich vorgeschriebenen Zu- und Abschläge ergeben sich damit tatsächliche Kosten für die GKV (Apothekenabgabepreis nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte) in Höhe von 53.260,17 €. Die Preisdaten wurden aus dem ABDA-Artikelstamm entnommen.

Tabelle 3-11: AM-Kosten der zu bewertenden Arzneimittels und der Therapiealternativen für ein Behandlungsjahr

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Produkt	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (DDD; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)	Arzneimittel-Kosten pro Patient pro Jahr
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>				
Eliglustat (Cerdelga®) IMs und EMs	Cerdelga® 84 mg Hartkapseln, 196 Stück, N3, PZN: 10938210, AVP: 110.857,02 €	104.527,45 €	730 Hartkapseln	389.311,42 €
Eliglustat (Cerdelga®) PMs	Cerdelga® 84 mg Hartkapseln, 196 Stück, N3, PZN: 10938210, AVP: 110.857,02 €	104.527,45 €	365 Hartkapseln	194.655,71 €
<b>Therapiealternativen</b>				
Imiglucerase (Cerezyme®)	Cerezyme® 400 U Trockensubstanz ohne Lösungsmittel, 25 Durchstechflaschen, N3, PZN: 00663255, AVP: 59.783,95 €	56.368,48 €	299 Durchstechflaschen	674.167,03 €
Velaglucerase alfa (VPRIV®)	VPRIV® 400 Einheiten Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung, 25 Durchstechflaschen, N3, PZN: 07676700, AVP: 58.188,89 €	53.260,17 €	312 Durchstechflaschen	664.686,92 €
Hinweis: Die Wirkstoffe, die neben dem zu bewertenden Arzneimittel in der obigen Tabelle aufgeführt werden, sind Therapiealternativen in der Indikation, aber keine zweckmäßige Vergleichstherapie im Sinne des 5. Kapitels § 6 VerfO G-BA.				

Für die Berechnung der Arzneimittelkosten in Tabelle 3-11 wurde zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Packungen ermittelt. Mit der ermittelten Anzahl der benötigten Packungen wurden dann die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro Packung,

nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, berechnet. Die Arzneimittelkosten wurden abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 Abs. 1 SGB V und nach § 130a SGB V (Abs. 1, 3a, 3b), erhoben.

### 3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Bestehen bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sind diese bei den den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten zu berücksichtigen. Im nachfolgenden Abschnitt werden die Kosten dieser zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen dargestellt.

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-12 an, welche zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (notwendige regelhafte Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV) bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation entstehen. Geben Sie dabei auch an, wie häufig die Verordnung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen pro Patient erforderlich ist: Wenn die Verordnung abhängig vom Behandlungsmodus (Episode, Zyklus, kontinuierlich) ist, soll dies vermerkt werden. Die Angaben müssen sich aber insgesamt auf einen Jahreszeitraum beziehen. Machen Sie diese Angaben sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Fügen Sie für jede Therapie, jede Population bzw. Patientengruppe und jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein. Begründen Sie ihre Angaben zu Frequenz und Dauer.*

Tabelle 3-12: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>				
Eliglustat (Cerdelga®)	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	CYP2D6-Test	Einmal (vor Behandlungsbeginn)	1
Eliglustat (Cerdelga®)	Langzeitbehandlung von erwachsenen Patienten mit Morbus Gaucher Typ 1 (GD1), die in Bezug auf Cytochrom-P450 Typ 2D6 (CYP2D6) langsame Metabolisierer (PMs) sind	CYP2D6-Test	Einmal (vor Behandlungsbeginn)	1
<b>Therapiealternativen</b>				
Imiglucerase (Cerezyme®)	Langfristige Enzymsubstitutionstherapie von Patienten mit bestätigter Diagnose der nicht-neuronopathischen (Typ 1) Gaucher-Krankheit	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung	Pro Infusionslösung (alle 14 Tage bzw. 1 mal pro Zyklus)	26
		Infusionsset/-Besteck mit 0,2 Mikrometer Leitungs-Filter	1	26
		Infusionsnadeln	1	26
		Verabreichung der Infusion in der Arztpraxis – Dauer: 1 - 2 Stunden	1	26

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Velaglucerase alfa (VPRIV®)	Langzeit-Enzyersatztherapie (EET) bei Patienten mit Gaucher-Krankheit des Typs 1	steriles Wasser für Injektionszwecke	51,6 ml (4,3 ml à 12 Durchstechflaschen pro Zyklus)	26 Lösungen à 100 ml
		Natriumchlorid 0,9 % Infusionslösung	100 ml	26 Gläser à 100 ml
		Infusionsset/-Besteck mit 0,22 Mikrometer Leitungs-Filter	1	26
		Infusionsnadeln	1	26
		Verabreichung der Infusion in der Arztpraxis – Dauer: 1 Stunde	1	26
Hinweis: Die Wirkstoffe, die neben dem zu bewertenden Arzneimittel in der obigen Tabelle aufgeführt werden, sind Therapiealternativen in der Indikation, aber keine zweckmäßige Vergleichstherapie im Sinne des 5. Kapitels § 6 VerfO G-BA.				

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-12 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.*

Die Aufstellung bezieht sich gemäß § 4 Abs. 8 AM-NutzenV auf zusätzlich notwendige GKV-Leistungen, bei denen es regelhaft Unterschiede zwischen den zu vergleichenden Interventionen gibt.

Die in Tabelle 3-12 aufgeführten zusätzlichen GKV-Leistungen werden im Folgenden getrennt für das zu bewertende Arzneimittel Eliglustat (Cerdelga®) und die Therapiealternativen Imiglucerase (Cerezyme®) und Velaglucerase alfa (VPRIV®) im Detail erläutert.

Die Informationen zu den anfallenden zusätzlichen GKV-Leistungen wurden den aktuellen Fachinformationen der entsprechenden Arzneimittel entnommen [2-4].

### **Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Eliglustat (Cerdelga®)**

#### ***CYP2D6-Test***

Gemäß der Fachinformation ist Eliglustat für Patienten vorgesehen, die intermediäre oder schnelle oder langsame Metabolisierer sind. Patienten, die ultraschnelle Metabolisierer sind

sowie Patienten ohne bestimmbarer Metabolisierungsstatus dürfen Eliglustat nicht einnehmen. Folglich ist ein CYP2D6-Test vor Beginn der Therapie durchzuführen, um den Metabolisiertyp zu bestimmen.

### ***Verhütung oral hormonal***

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

### ***Fazit:***

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

### **Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Imiglucerase (Cerezyme®)**

#### ***Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung***

Für die Herstellung einer parenteralen Lösung fällt als sonstige GKV-Leistung ein Zuschlag pro Infusionslösung zusätzlich an. Die Hilfstaxe (Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen) wird zur Berechnung dieser Kosten herangezogen.

#### ***Infusionsset/-Besteck mit 0,2 Mikrometer Leitungs-Filter***

Nach Fachinformation wird empfohlen, die verdünnte Lösung durch einen 0,2 Mikrometer-Leitungsfilter mit niedriger Proteinbindungsaffinität zu infundieren, um etwaige Proteinpartikel herauszufiltern. Daher wird als zusätzliche GKV-Leistung ein Infusionsbesteck mit Leitungs-Filter mit der PZN 07424068 zum Apothekeneinkaufspreis von 4,95 € angesetzt.

#### ***Infusionsnadeln***

Da im Infusionsset keine Infusionsnadeln enthalten sind und für die Infusion des Präparates Nadeln benötigt werden, werden Infusionsnadeln als zusätzliche GKV-Leistung angesetzt. Um Inkompatibilitätsproblemen entgegenzuwirken, wurden die Nadeln von demselben Hersteller gewählt wie das Infusionsbesteck (1,34 € pro Nadel, PZN 04790140).

#### ***Verabreichung der Infusion in der Arztpraxis***

Es wird angenommen, dass der Patient die Imiglucerase-Infusion jede zweite Woche in der Arztpraxis erhält, da eine aseptische Technik bei dem Auflösen und Infundieren anzuwenden ist. Laut Fachinformation sollte Imiglucerase mit einer Rate von nicht mehr als 0,5 Einheiten je Kilogramm Körpergewicht pro Minute verabreicht werden (zirka 2 Stunden). Bei nachfolgenden Infusionen kann die Infusionsrate erhöht werden, sie sollte jedoch 1 Einheit je

Kilogramm Körpergewicht pro Minute nicht überschreiten (zirka 1 Stunde). Folglich wird bei der Dauer der Infusion von einer Spanne von 1 – 2 Stunden ausgegangen. Die Leistung wird zum einen mit der Gebührenordnungsposition 02101 „Infusionstherapie mit einer Dauer von mindestens 60 Minuten“ 157 Punkten und 16,13 € und zum anderen mit der Gebührenordnungsposition 01510 „Zusatzpauschale Beobachtung und Betreuung mit einer Dauer von mehr als 2 Stunden“ mit 502 Punkten und 51,56 € angesetzt.

Für die Therapiealternative mit Imiglucerase fallen ein Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung, das Infusionsbesteck, die Infusionsnadeln und die Verabreichung der Infusion in der Arztpraxis als zusätzliche Leistungen für die GKV an.

### **Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Velaglucerase alfa (VPRIV®)**

#### ***Steriles Wasser für Injektionszwecke***

Velaglucerase alfa muss laut Fachinformation rekonstituiert und verdünnt werden und ist nur zur intravenösen Infusion bestimmt. Die Anzahl der rekonstituierten Durchstechflaschen wird anhand des Körpergewichts des Patienten und der verordneten Dosis ermittelt. Nach Tabelle 3-9 werden 12 Durchstechflaschen pro Zyklus pro Patient verbraucht. Jede Durchstechflasche zu 400 Einheiten wird mit 4,3 ml sterilem Wasser für Injektionszwecke rekonstituiert. Folglich werden 51,6 ml steriles Wasser pro Gabe bzw. pro Zyklus verbraucht. Da laut Fachinformation das sterile Wasser verworfen werden soll, wurden Packungsgrößen ausgewählt, die den Verbrauch genau abbilden bzw. bei denen der Verwurf und die Kosten am geringsten sind. In einem Behandlungsjahr werden 26 Lösungen à 100 ml steriles Wasser verbraucht.

#### ***Natriumchlorid 0,9% Infusionslösung***

Nach der Rekonstitution enthält jede Durchstechflasche ein extrahierbares Volumen von 4,0 ml. Das berechnete Arzneimittelvolumen pro Patient pro Zyklus (4.536 Einheiten) wird aus der entsprechenden Anzahl Durchstechflaschen (12 Durchstechflaschen) entnommen und das erforderliche Gesamtvolumen wird in 100 ml isotonischer Natriumchloridlösung verdünnt. Daher fallen pro Infusion 100 ml Natriumchloridlösung an. Auf ein Behandlungsjahr hochgerechnet ergeben sich daraus 26 Gläser à 100 ml Natriumchloridlösung pro Patient.

#### ***Infusionsset/-Besteck mit 0,22 Mikrometer Leitungs-Filter***

Laut Fachinformation muss die rekonstituierte Lösung mit Velaglucerase alfa mit einem 0,22 Mikrometer Filter infundiert werden. Daher wird als zusätzliche GKV-Leistung ein Infusionsbesteck mit Leitungs-Filter mit der PZN 03448014 zum Krankenhauseinkaufspreis von 10,25 € angesetzt.

***Infusionsnadeln***

Da im Infusionsset keine Infusionsnadeln enthalten sind und für die Infusion des Präparates Nadeln benötigt werden, werden Infusionsnadeln als zusätzliche GKV-Leistung angesetzt. Um Inkompatibilitätsproblemen entgegenzuwirken, wurden die Nadeln von demselben Hersteller gewählt wie das Infusionsbesteck (1,34 € pro Nadeln, PZN 04790140).

***Verabreichung der Infusion in der Arztpraxis***

Es wird angenommen, dass der Patient seine Velaglucerase-Infusion jede zweite Woche in der Arztpraxis erhält, da eine aseptische Technik bei dem Infundieren anzuwenden ist. Laut Fachinformation wird empfohlen, die verdünnte Lösung innerhalb von 60 Minuten zu verabreichen. Die Leistung wird mit der Gebührenordnungsposition 02101 „Infusionstherapie mit einer Dauer von mindestens 60 Minuten“ 157 Punkten und 16,13 € angesetzt.

Für die Therapiealternative mit Velaglucerase alfa fallen das sterile Wasser, die Natriumchloridlösung, das Infusionsbesteck, die Infusionsnadeln und die Verabreichung der Infusion in der Arztpraxis als zusätzliche Leistung für die Krankenkassen an.

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-13 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-12 benannten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Einheit jeweils sind. Geben Sie, so zutreffend, EBM-Ziffern oder OPS Codes an. Fügen Sie für jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.*

Tabelle 3-13: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
CYP2D6-Test	322,77 € - 741,71 €
Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung	54,00 €
Steriles Wasser für Injektionszwecke (z. B. Wasser für Injektionszwecke, 20 Lösungen à 100 ml, N3, PZN: 03196564, AVP: 46,87 €)	28,75 €
Infusionslösung Natriumchlorid 0,9% (z. B. Isotonische Natriumchlorid Lösung 0,9 % 20 Gläser à 100 ml Injektionslösung, N3, PZN: 02337229, AVP: 34,57 €)	20,70 €
Infusionsset/-Besteck mit 0,2 Mikrometer Leitungs-Filter (z. B. Sekundärleitung Infusion 0,2 U Filter, PZN: 07424068, UVP: 9,70 €) <sup>1</sup>	4,95 €
Infusionsset/-Besteck mit 0,22 Mikrometer Leitungs-Filter (z. B. INFUDROP AIR Nitro, PZN: 03448014, UVP: 19,95 €) <sup>1</sup>	10,25 €
Infusionsnadeln (z. B. VASODROP Safety 24G 19 mm, PZN: 04790140, UVP: 2,58 €) <sup>1</sup>	1,34 €
Zusatzpauschale Beobachtung und Betreuung mit einer Dauer von mehr als 2 Stunden (GOP 01510)	51,56 €
Infusionstherapie mit einer Dauer von mindestens 60 Minuten Verabreichung (GOP 02101)	16,13 €
<sup>1</sup> Hinweis: Aus Kompatibilitätsgründen wurden dieser Produkte von einem Hersteller (Fresenius Kabi Deutschland GmbH) gewählt.	

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

Der CYP2D6-Test wird in Deutschland von unterschiedlichen Laboren angeboten. Die Preise vieler Anbieter sind für diesen Test jedoch nicht online verfügbar. Daher wurden für die Darstellung der Kosten die Preise eines Labors herangezogen, da diese online verfügbar sind [7]. Der Preis für die Analyse des CYP2D6 beträgt in erster Stufe 322,77 € und in zweiter Stufe 418,94 €. Die zweite Stufe wird durchgeführt, wenn der Test der ersten Stufe keine Ergebnisse lieferte. Daher wird von einer Kostenspanne von 322,77 € (Stufe 1) bis 741,71 € (Stufe 1 + Stufe 2) ausgegangen.

Die Hilfstaxe (Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen) wird zur Berechnung der Kosten nicht vollumfänglich herangezogen, da sie (1) dynamisch verhandelt wird, (2) aufgrund der Vielzahl in der GKV-Versorgung bestehenden, größtenteils in nicht öffentlichen Verträgen geregelten Abrechnungsmodalitäten für Zytostatika-Zubereitungen, die nicht an die Hilfstaxe gebunden sind, für die Versorgung nicht repräsentativ ist, (3) ggf. zu einem bestimmten Zeitpunkt nicht alle relevanten Wirkstoffe umfasst und aus diesen Gründen insgesamt für eine standardisierte Kostenerhebung nicht geeignet ist. Demgegenüber ist der in Verzeichnisdiensten nach § 131 Abs. 4 SGB V öffentlich zugängliche Apothekenverkaufspreis eine für eine standardisierte Berechnung geeignete Grundlage. Bei parenteralen Lösungen fallen nach der Hilfstaxe (Stand: 5. Ergänzungsvereinbarung zum Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen

aus Stoffen vom 01. Januar 2015) Zuschläge für die Herstellung von maximal 54,00 € pro applikationsfertiger Zubereitung an. Dieser Betrag kann in Verträgen unterschritten werden. Diese zusätzlichen sonstigen Kosten fallen nicht additiv zur Höhe des Apothekenverkaufspreises an, sondern folgen den Regularien zur Berechnung in der Hilfstaxe. Die Kostendarstellung erfolgt aufgrund des AVP und des maximalen Zuschlages und stellt nur eine näherungsweise Abbildung der Therapiekosten dar [8]. Mit dem Zuschlag sind auch die Sach- und Verwaltungskosten, insbesondere für Verbrauchsmaterial, Entsorgung und Dokumentation abgegolten [9].

Für das Auflösen und Verdünnen des Velaglucerase alfa-Pulvers wurden Packungen des sterilen Wassers und der Natriumchloridlösung gewählt, die den Verbrauch genau abbilden und bei denen der Verwurf bzw. die Kosten am geringsten sind. Da es sich bei dem sterilen Wasser, der Natriumchloridlösung, dem Infusionsset und bei den Infusionsnadeln um Sprechstundenbedarf handelt, der direkt vom Hersteller bzw. Großhandel bezogen wird, wurde der Apothekeneinkaufspreis für die Berechnung der Kosten herangezogen [10].

Für die dargestellten Infusionsleistungen in der ärztlichen Praxis stellen die im EBM-Katalog die mit dem aktuellen Punktwert i. H. v. 0,1027182 € multiplizierten Punkte die Kosten pro Untersuchung für die GKV dar [11]. Die Gebührenordnungsposition 01510 „Zusatzpauschale für Beobachtung und Betreuung mit einer Dauer von mehr als 2 Stunden“ wird mit 502 Punkten bewertet. Es ergeben sich folglich 51,56 € pro Leistung (502 x 0,1027182 €). Für die Gebührenposition 02101 „Infusionstherapie“ mit 157 Punkten ergeben sich Kosten von 16,13 € pro Leistung (157 x 0,1027182 €).

*Geben Sie in Tabelle 3-14 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation pro Jahr sind, und zwar pro Patient sowie für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-12 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen), Tabelle 3-13 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit), Tabelle 3-4 (Anzahl der Patienten in der Zielpopulation) und Tabelle 3-6 (Anzahl Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population bzw. Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.*

Tabelle 3-14: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient und für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>				
Eliglustat (Cerdelga®)	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	CYP2D6-Test	322,77 € - 741,71 € (einmalig vor Behandlungsbeginn)	44.542,26 € - 114.965,05 €
Eliglustat (Cerdelga®)	Langzeitbehandlung von erwachsenen Patienten mit Morbus Gaucher Typ 1 (GD1), die in Bezug auf Cytochrom-P450 Typ 2D6 (CYP2D6) langsame Metabolisierer (PMs) sind	CYP2D6-Test	322,77 € - 741,71 € (einmalig vor Behandlungsbeginn)	3.550,47 € - 8.158,81 €
<b>Therapiealternativen</b>				
Imiglucerase (Cerezyme®)	Langfristige Enzymsubstitutionstherapie von Patienten mit bestätigter Diagnose der nicht-neuronopathischen (Typ 1) Gaucher-Krankheit	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung	1.404,00 €	209.196,00 € - 233.064,00 €
		Infusionsset/-Besteck mit 0,2 Mikrometer Leitungs-Filter	128,70 €	19.176,30 € - 21.364,20 €
		Infusionsnadeln	34,84 €	5.191,16 € - 5.783,44 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro
		Verabreichung der Infusion in der Arztpraxis – Dauer: 1 - 2 Stunden	419,38 € - 1.340,56 €	62.487,62 € - 222.532,96 €
Velaglucerase alfa (VPRIV®)	Langzeit-Enzymersatztherapie (EET) bei Patienten mit Gaucher-Krankheit des Typs 1	steriles Wasser für Injektionszwecke	37,38 €	5.569,62 € - 6.205,08 €
		Natriumchlorid 0,9 % Infusionslösung	26,91 €	4.009,59 € - 4.467,06 €
		Infusionsset/-Besteck mit 0,22 Mikrometer Leitungs-Filter	266,50 €	39.708,50 € - 44.239,00 €
		Infusionsnadeln	34,84 €	5.191,16 € - 5.783,44 €
		Verabreichung der Infusion in der Arztpraxis – Dauer: 1 Stunde	419,38 €	62.487,62 € - 69.617,08 €
Hinweis: Die Wirkstoffe, die neben dem zu bewertenden Arzneimittel in der obigen Tabelle aufgeführt werden, sind Therapiealternativen in der Indikation, aber keine zweckmäßige Vergleichstherapie im Sinne des 5. Kapitels § 6 VerfO G-BA.				

### 3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-15 die Jahrestherapiekosten für die GKV durch Zusammenführung der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4 entwickelten Daten an, und zwar getrennt für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Weisen Sie die Jahrestherapiekosten sowohl bezogen auf einen einzelnen Patienten als auch für die GKV insgesamt (d. h. für die gesamte jeweilige Population bzw. Patientengruppen nach Abschnitt 3.2.3, Tabelle 3-4, sowie Abschnitt 3.2.5, Tabelle 3-6) aus. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. Unsicherheit sowie variierende Behandlungsdauern sollen in Form von Spannen ausgewiesen werden.

Tabelle 3-15: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapie- kosten pro Patient in Euro	Jahrestherapie- kosten GKV insgesamt in Euro <sup>a</sup>
Zu bewertendes Arzneimittel			
Eliglustat (Cerdelga <sup>®</sup> )	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	389.634,19 € - 390.053,13 €	53.769.518 € - 60.458.235 €
Eliglustat (Cerdelga <sup>®</sup> )	Langzeitbehandlung von erwachsenen Patienten mit Morbus Gaucher Typ 1 (GD1), die in Bezug auf Cytochrom-P450 Typ 2D6 (CYP2D6) langsame Metabolisierer (PMs) sind	194.978,48 € - 195.397,42 €	2.144.763 € - 2.149.372 €
Therapiealternativen			
Imiglucerase (Cerezyme <sup>®</sup> )	Langfristige Enzymsubstitutionstherapie von Patienten mit bestätigter Diagnose der nicht-neuronopathischen (Typ 1) Gaucher-Krankheit	676.153,95 € - 677.075,13 €	100.746.939 € - 112.394.472 €
Velaglucerase alfa (VPRIV <sup>®</sup> )	Langzeit-Enzymersatztherapie (EET) bei Patienten mit Gaucher-Krankheit des Typs 1	665.471,93 €	99.155.318 € - 110.468.340 €
a: Als Jahrestherapiekosten GKV insgesamt sollen die Kosten ausgewiesen werden, die der GKV entstehen, wenn die in Abschnitt 3.2.3, Tabelle 3-4, sowie Abschnitt 3.2.5, Tabelle 3-6 dargestellte Zielpopulation bzw. Patientengruppen vollständig mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden.			
Hinweis: Die Wirkstoffe, die neben dem zu bewertenden Arzneimittel in der obigen Tabelle aufgeführt werden, sind Therapiealternativen in der Indikation, aber keine zweckmäßige Vergleichstherapie im Sinne des 5. Kapitels § 6 Verfo G-BA.			

### 3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

*Beschreiben Sie unter Bezugnahme auf die in Abschnitt 3.2.3 dargestellten Daten zur aktuellen Prävalenz und Inzidenz, welche Versorgungsanteile für das zu bewertende Arzneimittel innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, zu erwarten sind. Nehmen Sie bei Ihrer Begründung auch Bezug auf die derzeit gegebene Versorgungssituation mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Beschreiben Sie insbesondere auch, welche Patientengruppen wegen Kontraindikationen nicht mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden sollten. Weiterhin ist zu erläutern, welche Raten*

an Therapieabbrüchen in den Patientengruppen zu erwarten sind. Im Weiteren sollen bei dieser Abschätzung auch der Versorgungskontext und Patientenpräferenzen berücksichtigt werden. Differenzieren Sie nach ambulantem und stationärem Versorgungsbereich. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

### **Versorgungssituation**

In Deutschland werden Patienten mit bestätigter Diagnose Morbus Gaucher Typ 1 regelmäßig in der ambulanten Versorgung mit der Enzyersatztherapie (Imiglucerase und Velaglucerase alfa) behandelt. Der Barmer GEK Arzneimittelreport 2013 sowie der Arzneimittelatlas 2013 und 2014 zeigen, dass Imiglucerase einen höheren Marktanteil hält (siehe Tabelle 3-16) [12-14].

Tabelle 3-16: Verordnete DDD der Arzneimittel zur Behandlung des Morbus Gaucher

Arzneimittel	Verordnete DDD		
	Barmer GEK 2013 <sup>10</sup> [12]	Arzneimittelatlas 2013 [13]	Arzneimittelatlas 2014 [14]
Imiglucerase	5.133,59	27.462	30.020
Velaglucerase alfa	2.901,27	12.489	12.768

Die Substratreduktionstherapie mit Miglustat in Zweitlinie kann im Rahmen der Behandlung des Morbus Gaucher Typ 1 aufgrund des Nebenwirkungspotentials, hervorgerufen durch die unspezifische Wirkweise, nicht als Therapiealternative angesehen werden. Diese Einschätzung wird durch die Publikation von Znidar et al. bestätigt. In Deutschland ist kein Gaucher-Patient bekannt, der mit Miglustat therapiert wird [15].

### **Kontraindikationen**

Eliglustat ist ein Substrat des Enzyms Cytochrom-P450-2D6 (CYP2D6), d. h. der Abbau von Eliglustat wird primär über CYP2D6 katalysiert [16]. Allgemein können CYP-basierte Metabolismen zu drastisch erhöhten oder suboptimalen Plasmakonzentrationen der Arzneimittel führen. Dies kann unter anderem durch Arzneimittelinteraktionen hervorgerufen werden [2]. Eliglustat ist kontraindiziert bei Patienten, die in Bezug auf CYP2D6 intermediäre Metabolisierer (IMs) oder schnelle Metabolisierer (EMs) sind und gleichzeitig einen starken (z. B. Paroxetin, Fluoxetin, Chinidin) oder mäßig starken (z. B. Duloxetin, Terbinafin) CYP2D6-Inhibitor mit einem starken (z. B. Clarithromycin, Itraconazol) oder mäßig starken (z. B. Erythromycin, Fluconazol) CYP3A-Inhibitor einnehmen, sowie Patienten, die in Bezug auf CYP2D6 langsame Metabolisierer (PMs) sind und gleichzeitig einen starken CYP3A-Inhibitor einnehmen [2].

<sup>10</sup> Annahme: Das Verhältnis der Verordnungen des Arzneimittelreports der Barmer GEK ist auf den Rest der Versicherungsgemeinschaft in Deutschland übertragbar.

Die Eigenschaft der Metabolisierung über Cytochrom-P450 ist kein Klassenmerkmal. In der Regel stehen dem Patienten für die gegebenenfalls zur Therapie anderer Erkrankungen notwendige Begleitmedikation regelmäßig alternative Wirkstoffe zur Verfügung, die nicht über Cytochrom-P450 verstoffwechselt werden.

Für die Abschätzung des Versorgungsanteils von Eliglustat wird der Anteil Patienten in der Zielpopulation, die eine mögliche Kontraindikation aufweisen, auf etwa 5 % geschätzt.

### ***Patientenpräferenzen***

Den Patienten mit Morbus Gaucher Typ 1 steht bisher faktisch nur die Enzyersatztherapie als Therapie zur Verfügung. Den Patienten muss das Arzneimittel alle zwei Wochen per Infusion verabreicht werden. Eine wirksame und sichere orale Therapieoption der Erstlinie stellt für viele Patienten eine Erleichterung dar, die aufgrund langer Fahrtwege oder wegen einer Einschränkung ihrer Mobilität eine solche vermissen. Für diese Patienten ist Eliglustat nach Markteinführung eine präferierte Therapiealternative (vgl. Abschnitt 3.2.2).

Da generell eine orale Therapie im Vergleich zu einer Infusion oder Injektion bei gleicher Wirksamkeit und Sicherheit bevorzugt gewählt wird, ist davon auszugehen, dass neu diagnostizierte Patienten vorzugsweise mit Eliglustat behandelt werden möchten.

Es wird angenommen, dass im ersten Jahr nach Zulassung von Eliglustat zirka 10 % bis 20 % der Bestandspatienten ihre Therapie auf Eliglustat umstellen. Dieser Anteil kann sich in den Folgejahren im Rahmen der Etablierung der Therapie im Praxisalltag auf zirka 50 % erhöhen.

### ***Therapieabbrüche***

Zur Therapieabbruchrate von Eliglustat liegen bisher in der Literatur keine Daten vor. Daher werden hier zur Schätzung der Abbruchrate die klinischen Studien von Eliglustat herangezogen. Bei der Studie ENCORE brachen 2 von 106 Patienten die Studie vorzeitig ab [17]. Bei der Phase-II-Studie beendeten 3 von 26 Patienten die Studienmedikation vorzeitig [18]. Im Rahmen der Studie ENGAGE brach keiner der 20 Patienten die Studie vorzeitig ab [19]. Zusammengefasst brachen insgesamt 5 von 152 Patienten (3,3 %) die Therapie mit Eliglustat ab. Zur Herleitung der Versorgungsanteile wird angenommen, dass dieser Anteil auf die GKV-Zielpopulation übertragen werden kann.

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

Unter Berücksichtigung der in Abschnitt 3.3.6 beschriebenen Versorgungsanteile, der in Abschnitt 3.2.4 bzw. 3.2.5 hergeleiteten GKV-Zielpopulation und den in Abschnitt 3.3.5 dargestellten Jahrestherapiekosten werden sich die in Abschnitt 3.3.5 beschriebenen Jahrestherapiekosten der GKV gesamt im ersten Jahr auf 295.543 € bis 296.178 € (PMs) bzw. 7.409.305 € bis 8.330.994 € (IMs und EMs) reduzieren (für die Übersicht der Anteile vgl. dazu Tabelle 3-17).

Tabelle 3-17: Übersicht der Versorgungsanteile

Einflussfaktoren	Versorgungsanteil
Kontraindikationen	abzüglich 5 %
Therapieabbrüche Eliglustat	abzüglich 3,3 %
Therapieumstellung der Bestandspatienten innerhalb von drei Jahren	Jahr 1: 10 - 20 % (15 %) In den Folgejahren bis maximal 50 %
Berechnung der Änderung der JTK= $JTK_{\text{gesamt}} \cdot ((1-0,05) \cdot (1-0,033) \cdot 0,15)$	

### 3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und ggf. zu diskutieren. Sofern erforderlich können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen.

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

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

Die Angaben der Abschnitte 3.3.1 bis 3.3.6 stützen sich im Wesentlichen auf die Angaben aus dem ABDA-Artikelstamm, auf die Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels und der Therapiealternativen, auf den aktuellen EBM-Katalog, auf den Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen und auf die Vereinbarung über die ärztliche Verordnung von Sprechstundenbedarf (der Kassenärztlichen Vereinigung Nordrhein).

### 3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

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

1. Gemeinsamer Bundesausschuss (2014): 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 – Trastuzumab Emtansin. Stand: 20.06.2014 [Zugriff: 13.08.2014]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2853/2014-06-19\\_AM-RL-XII\\_Trastuzumab-Emtansin\\_2014-01-01-D-084\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2853/2014-06-19_AM-RL-XII_Trastuzumab-Emtansin_2014-01-01-D-084_TrG.pdf).
2. Genzyme Europe B.V. (2015): Cerdelga<sup>®</sup> 84 mg (Eliglustat); Fachinformation. Stand: Januar 2015.
3. Genzyme Europe B.V. (1997): Cerezyme<sup>®</sup> (Imiglucerase); Fachinformation. Stand: Oktober 2010 [Zugriff: 15.10.2014]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
4. Shire Pharmaceuticals Ireland Limited (2010): VPRIV<sup>®</sup> (Velaglucerase); Fachinformation. Stand: Dezember 2013 [Zugriff: 14.12.2014]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
5. Wenstrup RJ, Kacena KA, Kaplan P, Pastores GM, Prakash-Cheng A, Zimran A, et al. (2007): Effect of enzyme replacement therapy with imiglucerase on BMD in type 1 Gaucher disease. Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research; 22(1):119-26.
6. Statistisches Bundesamt (2009): Mikrozensus - Fragen zur Gesundheit - Körpermaße der Bevölkerung. Stand: 24.01.2011 [Zugriff: 13.08.2014]. URL: [https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Gesundheit/Gesundheitszustand/Koerpermasse5239003099004.pdf?\\_\\_blob=publicationFile](https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Gesundheit/Gesundheitszustand/Koerpermasse5239003099004.pdf?__blob=publicationFile).
7. MVZ Labor Dr. Stein und Kollegen (2010): Laborleistungen. Stand: 26.10.2010 [Zugriff: 16.02.2015]. URL: <http://www.maiwald-genetik.de/Untersuchungsauftrag-Pharmakogenetik.PDF>.
8. Gemeinsamer Bundesausschuss (2015): 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 – Vedolizumab. Stand: 08.01.2015 [Zugriff: 16.02.2015]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2143/2015-01-08\\_AM-RL-XII\\_Vedolizumab\\_2014-07-15-D-122\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2143/2015-01-08_AM-RL-XII_Vedolizumab_2014-07-15-D-122_BAnz.pdf).
9. GKV-Spitzenverband (2015): Anlage 3 Preisbildung für parenterale Lösungen. Stand: 01.01.2015 [Zugriff: 16.02.2015]. URL: [http://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung\\_1/arzneimittel/rahmenvertrage/hilfstaxe/Anlage\\_3\\_zur\\_Hilfstaxe\\_Stand\\_01012015.pdf](http://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung_1/arzneimittel/rahmenvertrage/hilfstaxe/Anlage_3_zur_Hilfstaxe_Stand_01012015.pdf).
10. Kassenärztliche Vereinigung Nordrhein (2011): Vereinbarung über die ärztliche Verordnung von Sprechstundenbedarf zwischen der Kassenärztlichen Vereinigung Nordrhein, Düsseldorf und der AOK Rheinland/Hamburg. Stand: 01.10.2011 [Zugriff: 16.02.2015]. URL: <https://www.kvno.de/downloads/verordnungen/ssbverei01102011.pdf>.
11. Kassenärztliche Bundesvereinigung (2015): Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM) Stand: 1. Quartal 2015. Stand: 26.01.2015 [Zugriff: 16.02.2015]. URL: [http://www.kbv.de/media/sp/EBM\\_Gesamt\\_Stand\\_1\\_Quartal\\_2015.pdf](http://www.kbv.de/media/sp/EBM_Gesamt_Stand_1_Quartal_2015.pdf).
12. Glaeske G, Schicktanz C (2013): Barmer GEK Arzneimittelreport. Stand: Juni 2013 [Zugriff: 06.11.2013]. URL: <http://presse.barmer-gek.de/barmer/web/Portale/Presseportal/Subportal/Presseinformationen/Archiv/2013/130611-Arzneimittelreport/teaserlink-PDF-Arzneimittelreport-2013.property=Data.pdf>.

13. Häussler B, Höer A, Hempel E (2013): Kapitel 3.3: A16 Andere Mittel für das alimentäre System und den Stoffwechsel. In: Arzneimittel-Atlas 2013, Der Arzneimittelverbrauch in der GKV. Springer-Verlag; 74-9.
14. Häussler B, Höer A, Hempel E (2014): Kapitel 3.3: A16 Andere Mittel für das alimentäre System und den Stoffwechsel. In: Arzneimittel-Atlas 2014, Der Arzneimittelverbrauch in der GKV. Springer-Verlag; 74-86.
15. Znidar I, Collin-Histed T, Niemeyer P, Parkkinen J, Lauridsen AG, Zarina S, et al. (2014): The European Gaucher Alliance: a survey of member patient organisations' activities, healthcare environments and concerns. Orphanet journal of rare diseases; 9:134.
16. Peterschmitt MJ, Burke A, Blankstein L, Smith SE, Puga AC, Kramer WG, et al. (2011): Safety, tolerability, and pharmacokinetics of eliglustat tartrate (Genz-112638) after single doses, multiple doses, and food in healthy volunteers. Journal of clinical pharmacology; 51(5):695-705.
17. Jouvin MH (2014): Primary Analysis Period - Clinical Study Report: A Phase 3, Randomized, Multi-Center, Multi-National, Open-Label, Active Comparator Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Genz-112638 in Patients with Gaucher Disease Type 1 who have Reached Therapeutic Goals with Enzyme Replacement Therapy (ENCORE).
18. Lukina E, Watman N, Arreguin EA, Banikazemi M, Dragosky M, Iastrebner M, et al. (2010): A phase 2 study of eliglustat tartrate (Genz-112638), an oral substrate reduction therapy for Gaucher disease type 1. Blood; 116(6):893-9.
19. Mistry PK, Lukina E, Ben Turkia H, Amato D, Baris H, Dasouki M, et al. (2015): Effect of oral eliglustat on splenomegaly in patients with Gaucher disease type 1: the ENGAGE randomized clinical trial. JAMA : the journal of the American Medical Association; 313(7):695-706.

### 3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

#### 3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation

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

Die Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung entsprechen der Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels Eliglustat (Cerdelga®) [1].

#### **Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen (Abschnitt 4.2 der Fachinformation)**

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

#### **Besondere Patientengruppen (Abschnitt 4.2 der Fachinformation)**

*CYP2D6 ultraschnelle Metabolisierer (ultra-rapid metabolisers, URM) und Patienten mit in Bezug auf CYP2D6 unklarem Metabolisierungsstatus*

Cerdelga sollte bei Patienten, die CYP2D6 ultraschnelle Metabolisierer sind (URMs) oder bei Patienten mit unklarem Metabolisierungsstatus nicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation).

*Patienten mit Leberfunktionsstörung*

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

*Patienten mit Nierenfunktionsstörung*

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

*Ältere Patienten (≥ 65 Jahre)*

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.

*Kinder und Jugendliche*

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

**Gegenanzeigen (Abschnitt 4.3 der Fachinformation)**

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen sonstigen Bestandteil der Kapsel.

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 führt die Anwendung von Cerdelga zu erheblich erhöhten Plasmakonzentrationen von Eliglustat.

**Überwachungsmaßnahmen, Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung (Abschnitt 4.4 der Fachinformation)*****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 (z. B. Paroxetin, Fluoxetin, Chinidin) oder mäßig starken (z. B. Duloxetin, Terbinafin) CYP2D6-Inhibitor gleichzeitig mit einem starken (z. B. Clarithromycin, Itraconazol) oder mäßig starken (z. B. Erythromycin, Fluconazol) 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.

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 [2].

***Patienten mit kardialen Vorerkrankungen***

Die Anwendung von Cerdelga bei Patienten mit kardialen Vorerkrankungen wurde in klinischen Studien nicht untersucht. Da Eliglustat bei erheblich erhöhten Plasmakonzentrationen voraussichtlich leichte Verlängerungen der EKG-Intervalle verursacht, sollte die Anwendung von Cerdelga bei Patienten mit Herzerkrankungen (Herzinsuffizienz, kurz zurückliegender akuter Myokardinfarkt, Bradykardie, Störungen der Erregungsleitung mit Blockbildung, ventrikuläre Arrhythmie), Long-QT-Syndrom und in Kombination mit Antiarrhythmika der Klasse IA (z. B. Chinidin) und der Klasse III (z. B. Amiodaron, Sotalol) vermieden werden.

***Überwachung des klinischen Ansprechens***

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

Bei Patienten mit stabilem Krankheitsverlauf, die von einer Enzyersatztherapie auf Eliglustat umgestellt werden, sollte zur Sicherstellung eines weiterhin stabilen Krankheitsverlaufes eine regelmäßige Kontrolle (z. B. nach 6 Monaten und anschließend in regelmäßigen Abständen) hinsichtlich aller Krankheitsmanifestationen des Morbus Gaucher erfolgen. Eine Wiederaufnahme der Enzyersatztherapie oder eine alternative Behandlungsmethode sollte im Einzelfall bei Patienten in Betracht gezogen werden, die unzureichend ansprechen.

***Lactose***

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

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

Eliglustat wird primär über CYP2D6 und in geringerem Maße über CYP3A metabolisiert. Eine gleichzeitige Einnahme von Substanzen, die die Aktivität von CYP2D6 oder CYP3A beeinflussen, kann die Plasmakonzentration von Eliglustat verändern. Eliglustat hat sich in vitro als Inhibitor von P-gp und CYP2D6 erwiesen; die gleichzeitige Einnahme von Eliglustat mit Substanzen, die Substrate von P-gp oder CYP2D6 sind, kann die Plasmakonzentrationen dieser Substanzen erhöhen.

***Anmerkung zu Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln:***

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

***Wirkstoffe, die die Eliglustat-Konzentration erhöhen können***

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 (siehe Abschnitt 4.3). Die Anwendung von Cerdelga führt unter diesen Bedingungen zu erheblich erhöhten Plasmakonzentrationen von Eliglustat.

***CYP2D6-Inhibitoren***

Bei intermediären (IMs) und schnellen Metabolisierern (EMs): Nach wiederholter, zweimal täglicher Gabe von 84 mg Eliglustat an nicht PMs führte die gleichzeitige, wiederholte, einmal tägliche Gabe von 30 mg Paroxetin, einem starken CYP2D6-Inhibitor, zu einer 7,3- bzw. 8,9-fachen Erhöhung der  $C_{max}$  und der  $AUC_{0-12}$  von Eliglustat. Eine Dosis von 84 mg Eliglustat einmal täglich sollte in Betracht gezogen werden, wenn bei IMs und EMs gleichzeitig ein starker CYP2D6-Inhibitor (z. B. Paroxetin, Fluoxetin, Chinidin, Bupropion) angewendet wird.

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

***CYP3A-Inhibitoren***

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

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

Bei langsamen Metabolisierern (PMs): Bei einer einmal täglichen Dosierung von 84 mg Eliglustat bei PMs wird erwartet, dass die gleichzeitige Anwendung von starken CYP3A-Inhibitoren (z. B. Ketoconazol, Clarithromycin, Itraconazol, Cobicistat, Indinavir, Lopinavir,

Ritonavir, Saquinavir, Telaprevir, Tipranavir, Posaconazol, Voriconazol, Telithromycin, Conivaptan, Boceprevir) zu einer errechneten Erhöhung der  $C_{max}$  um das bis zu 4,3-Fache und der  $AUC_{0-24}$  um das bis zu 6,2-Fache führen kann. Die Anwendung starker CYP3A-Inhibitoren ist bei PMs kontraindiziert.

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

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

#### *Gleichzeitige Anwendung von CYP2D6-Inhibitoren und CYP3A-Inhibitoren*

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

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

#### ***Wirkstoffe, die die Eliglustat-Konzentration verringern können***

##### *Starke CYP3A-Induktoren*

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

***Wirkstoffe, deren Verfügbarkeit durch Eliglustat erhöht werden kann******P-gp-Substrate***

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

***CYP2D6-Substrate***

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

**Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit (Abschnitt 4.6 der Fachinformation)*****Schwangerschaft***

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

***Stillzeit***

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

***Fertilität***

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

**Nebenwirkungen (Abschnitt 4.8 der Fachinformation)*****Zusammenfassung des Sicherheitsprofils***

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.

Die in klinischen Studien am häufigsten berichtete schwerwiegende Nebenwirkung war eine Synkope (0,76 %). Alle Ereignisse standen mit prädisponierenden Risikofaktoren in Zusammenhang und schienen vasovagaler Natur zu sein. Keines dieser Ereignisse führte zu einem Ausscheiden aus der Studie.

#### *Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen*

Das Gesamtprofil der Nebenwirkungen von Cerdelga wurde basierend auf den zusammengefassten Ergebnissen der primären Analyseperioden zweier Zulassungsstudien und einer 4-jährigen Langzeitstudie mit insgesamt 152 Patienten erstellt, die Eliglustat für einen Zeitraum von im Median 51,9 Wochen (Bereich von 0,1 bis 210,9 Wochen) erhielten und zwischen 16 und 69 Jahre alt waren.

Die Klassifizierung der Nebenwirkungen erfolgt nach Systemorganklassen und Häufigkeit (sehr häufig ( $\geq 1/10$ ); häufig ( $\geq 1/100$  bis  $< 1/10$ ); gelegentlich ( $\geq 1/1.000$  bis  $< 1/100$ ); selten ( $\geq 1/10.000$  bis  $< 1/1.000$ ); sehr selten ( $< 1/10.000$ )). Alle Nebenwirkungen, die bei mehr als 2 % der Patienten auftraten, sind in Tabelle 1 aufgeführt. Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe sind die Nebenwirkungen nach absteigendem Schweregrad geordnet.

Systemorganklasse	Nebenwirkung	Häufigkeit
Erkrankung des Nervensystems	Kopfschmerzen*	Häufig
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Übelkeit, Durchfall*, Bauchschmerzen*, Blähungen	Häufig
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Arthralgie	Häufig
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Ermüdung	Häufig
* Diese Nebenwirkung trat in der placebokontrollierten Zulassungsstudie unter Placebo genauso häufig oder häufiger auf als unter Cerdelga.		

#### **Überdosierung (Abschnitt 4.9 der Fachinformation)**

Die bisher höchste beobachtete Plasmakonzentration von Eliglustat wurde in einer Einzeldosis-Dosiseskalationsstudie der Phase 1 mit gesunden Probanden gemessen, in der ein Proband eine Dosis einnahm, die etwa dem 21-Fachen der empfohlenen Dosis für GD1-Patienten entspricht. Zum Zeitpunkt der höchsten Plasmakonzentration (59-mal höher als unter normalen therapeutischen Bedingungen) traten bei dem Probanden Schwindelgefühle auf, die sich in Gleichgewichtsstörungen, Hypotonie, Bradykardie, Übelkeit und Erbrechen äußerten.

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

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

Für Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen bestehen keine abweichenden Anforderungen.

### **3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen**

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

Gemäß den Angaben aus Anhang II Abschnitt B wird auf eine eingeschränkte ärztliche Verschreibung bzw. Abschnitt 4.2 der Fachinformation hingewiesen. Abschnitt 4.2 der Fachinformation besagt, dass die Therapie mit Cerdelga von einem Arzt eingeleitet und überwacht werden sollte, der mit der Behandlung der Gaucher-Krankheit vertraut ist [3].

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

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

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

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

Es liegt kein Anhang IV vor.

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

Für Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen bestehen keine abweichenden Anforderungen.

### **3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan**

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

Tabelle 3-18: Zusammenfassung der Maßnahmen zur Risikominimierung [2]

Sicherheitsbedenken	Routine-Maßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
<b>Wichtige erkannte Risiken</b>		
Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln: Anwendung mit CYP2D6 und/oder CYP3A Inhibitoren – Anwendung mit starken CYP3A Induktoren – Anwendung mit P-gp oder CYP2D6 Substraten	Fachinformation: Abschnitt “4.3 Gegenanzeigen” und Abschnitt “4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung” führen an, dass Cerdelga kontraindiziert ist 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.  Abschnitt “4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen” bietet zusätzliche Informationen zu anderen Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln (gleichzeitige Anwendung von starken CYP2D6-Inhibitoren oder starken oder mäßig starken CYP3A-Inhibitoren oder starken CYP3A-Induktoren oder P-gp- und CYP2D6-Substraten.	Leitfaden für Ärzte Therapiepass
Anwendung von Eliglustat bei Patienten, die die CYP2D6 ultraschnelle Metabolisierer sind (URMs) oder bei Patienten mit unklarem Metabolisierungsstatus	Fachinformation: Abschnitt 4.1 “Anwendungsgebiete“ und Abschnitt 4.2 “Dosierung und Art der Anwendung” spezifizieren, welche Gaucher Patienten für Cerdelga geeignet sind.  Abschnitt 5.2“ Pharmakokinetische Eigenschaften“ bietet zusätzliche Warnungen für das Patientenmanagement basierend auf Phänotyp.	Leitfaden für Ärzte

<b>Sicherheitsbedenken</b>	<b>Routine-Maßnahmen zur Risikominimierung</b>	<b>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung</b>
Kardiale Erkrankungen und Arrhythmien	Fachinformation : Abschnitt 4.4 „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“ führt aus, dass bei Patienten mit kardialen Erkrankungen (kongestive Herzinsuffizienz, kurz zurückliegender akuter Myokardinfarkt, Bradykardie, Störungen der Erregungsleitung mit Blockbildung, ventrikuläre Arrhythmie), Long-QT-Syndrom und in Kombination mit Antiarrhythmika der Klasse IA (z. B. Chinidin) und der Klasse III (z. B. Amiodaron, Sotalol) vermieden werden sollen.	Keine Vorschläge.
Vasovagale Synkopen	Fachinformation: Abschnitt 4.8 „Nebenwirkungen“ spezifiziert, dass Synkopen in den klinischen Studien berichtet wurden, welche mit prädisponierenden Risikofaktoren in Zusammenhang standen und vasovagaler Natur zu sein schienen.	Keine Vorschläge.
Off-Label-Anwendung bei Morbus Gaucher Typ 2 und 3	Fachinformation: Abschnitt 4.1 „Anwendungsgebiete“ spezifiziert, welche Gaucher Patienten für Cerdelga geeignet sind.	Leitfaden für Ärzte
Periphere Neuropathie	Keine Vorschläge.	Keine Vorschläge.
<b>Fehlende Informationen</b>		
Anwendung bei Patienten mit hohem, kardio-vaskulären Risiko (kurz zurückliegender oder akuter Herzinfarkt oder Herzversagen, klinisch signifikanter Arrhythmie oder Störungen der Erregungsleitung)	Fachinformation: Abschnitt 4.4 „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“ führt an, dass die Anwendung von Cerdelga bei Patienten mit kardialen Vorerkrankungen nicht in klinischen Studien untersucht wurde.	Keine Vorschläge.
Anwendung bei Patienten mit Leberfunktionsstörung	Fachinformation: Abschnitt 4.2 „Dosierung und Art der Anwendung“ führt an, dass Cerdelga bei Patienten mit	Keine Vorschläge.

Sicherheitsbedenken	Routine-Maßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
	Leberfunktionsstörung nicht untersucht wurde und dass keine Dosisempfehlungen gegeben werden können.	
Anwendung bei Kindern	Fachinformation: Abschnitt 4.2 „Dosierung und Art der Anwendung“ führt an, dass die Sicherheit und Wirksamkeit von Cerdelga bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren nicht erwiesen ist.	Keine Vorschläge.
Anwendung während Schwangerschaft und Stillzeit	Fachinformation: Abschnitt 4.6 „Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit“ informiert, dass keine oder nur sehr begrenzte Daten zur Anwendung von Eliglustat bei Schwangeren und stillenden Frauen vorliegen und dass es vorzuziehen ist, die Anwendung von Cerdelga während Schwangerschaft und Stillzeit zu vermeiden.	Keine Vorschläge.
Sicherheit in der Langzeitanwendung	Keine.	Keine Vorschläge.
Anwendung bei Patienten, die CYP2D6 ultraschnelle Metabolisierer sind	Fachinformation: Abschnitt 4.1 „Anwendungsgebiete“ und Abschnitt 4.2 „Dosierung und Art der Anwendung“ spezifizieren, welche Gaucher Patienten für Cerdelga geeignet sind. Abschnitt 5.2 „Pharmakokinetische Eigenschaften“ bietet zusätzliche Warnungen für das Patientenmanagement basierend auf Phänotyp.	Keine Vorschläge.
Anwendung bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung	Fachinformation: Abschnitt 4.2 „Dosierung und Art der Anwendung“ führt aus, dass Cerdelga bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung nicht untersucht wurde und keine Dosisempfehlungen gegeben werden können.	Keine Vorschläge.

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

Für Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen bestehen keine abweichenden Anforderungen.

### **3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**

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

Es bestehen keine weiteren Anforderungen.

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

Es bestehen keine weiteren Anforderungen.

### **3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4**

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

Die Angaben in Modul Abschnitt 3.4 beziehen sich auf den EPAR; auf die entsprechenden Anhänge zum EPAR sowie auf die Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels Eliglustat (Cerdelga®).

### **3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4**

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

1. Genzyme Europe B.V. (2015): Cerdelga® 84 mg (Eliglustat); Fachinformation. Stand: Januar 2015.
2. European Medicines Agency - Committee for Medicinal Products for Human Use (2014): Cerdelga (Eliglustat) - Assessment report for an initial marketing authorisation application - Procedure No. EMEA/H/C/003724. Stand: 20.11.2014 [Zugriff: 16.02.2015]. URL: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Public\\_assessment\\_report/human/003724/WC500182389.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/003724/WC500182389.pdf).
3. European Medicines Agency - Committee for Medicinal Products for Human Use (2015): Cerdelga : EPAR - Produkt Information Stand: 13.02.2015 [Zugriff: 16.02.2015]. URL: [http://www.ema.europa.eu/docs/de\\_DE/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/003724/WC500182387.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003724/WC500182387.pdf).